

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milica B. Marković

ADOLESCENTNE AKNE: PREVALENCIJA,
FAKTORI RIZIKA I PROCENA KVALITETA
ŽIVOTA OBOLELIH

Doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milica B. Marković

**ADOLESCENT ACNE: PREVALENCE,
RISK FACTORS AND QUALITY OF
LIFE ASSESSMENT**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

MENTOR: Prof. dr Sandra Šipetić-Grujić, epidemiolog,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: naučni savetnik prim. dr Milan Bjekić, dermatovenereolog,
Gradski Zavod za kožne i venerične bolesti, Beograd

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof dr Mirjana Milinković Srećković, dermatovenerolog,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof dr Biljana Kocić, epidemiolog,
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
3. Prof dr Dejana Vuković, spec. socijalne medicine,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Posvećujem mom tati.

ADOLESCENTNE AKNE: PREVALENCIJA, FAKTORI RIZIKA I PROCENA KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH

REZIME

Uvod. Akne pripadaju grupi od osam najčešćih bolesti u svetu a jedna su od tri najzastupljenijih kožnih bolesti. Po pravilu se prvi put javljaju u adolescenciji kod oba pola. Procenjena prevalencija adolescentnih akni varira od 41,7% do 94,9%. Rano prepoznavanje i lečenje akni je od ogromnog značaja jer može doprineti sprečavanju emotivnih i psihičkih poremećaja kod obolelih. Najvažniji faktori za pojavu akni su pozitivna porodična anamneza i hiperseboreja kože. Oprečni stavovi su i u domenu uticaja stresa, pušenja, nekvalitetnog sna i drugih navika, a intenzivno se proučava uticaj ekspozoma kao sveukupnog spoljnog štetnog dejstva na akne. Uticaj objektivno i subjektivno procenjene težine kliničke slike akni na umanjenje kvaliteta života je najčešće predmet populacionih istraživanja. Retke su studije koja se bave identifikovanjem faktora koji utiču na lošiji kvalitet života adolescenata sa aknama. **Ciljevi.** (1) Određivanje prevalencije različitih kliničkih oblika akni kod srednjoškolaca u Beogradu. (2) Utvrđivanje faktora rizika za nastanak akni kod adolescenata. (3) Procena kvaliteta života adolescenata sa aknama i identifikacija faktora koji doprinose lošijem kvalitetu života kod adolescenata sa aknama. (4) Analiza stavova adolescenata o prirodi bolesti, uzrocima nastanka, faktorima koji pogoršavaju bolest, kao i o mogućnostima lečenja. **Metod.** Sprovedena je studija preseka na stratifikovanom reprezentativnom uzorku adolescenata, učenika srednjih škola u Beogradu, tokom 3 konsektivna meseca, od decembra 2012. do februara 2013. godine. Škole su odabrane metodom stratifikovanog slučajnog izbora. U cilju obezbeđivanja maksimalne participacije ispitanika, svi dostupni učenici, njih 2833, su bili usmeno obavesteni o vrsti i načinu istraživanja od strane anketara, a učestvovanje u istraživanju je bilo na dobrovoljnoj bazi. Podaci su prikupljeni anketom, a klinički pregled lica je obezbeđen od strane istovetnog anketara-dermatologa za sve učenike. Upitnik se sastojao iz nekoliko osnovnih delova: (1) osnovni demografski podaci, (2) podaci o aknama, (3) podaci o terapiji, (4) podaci o navikama (5) podaci o stavovima i znanju vezanom za akne. U cilju procene subjektivne percepcije stresa upotrebljena je skala percipiranog stresa - PSS (engl. *Perceived stress scale*). Kvalitet života je ispitivan upotrebom Kardifovog indeksa nesposobnosti u vezi akni (engl. *Cardiff Acne Disability Index- CADI*), a kvalitet života povezan sa zdravljem SF-36 anketom. Objektivna procena

akni kod svakog učenika je utvrđena upotrebom modifikovane GAGS skale (engl. *Global acne grading system*). **Rezultati.** Studijom je obuhvaćeno 2514 učenika uzrasta 14-18 godina. Prevalencija akni objektivnom procenom iznosi 63,8%. Pik prevalencije kod devojčica je u 17. godini a kod dečaka u 18. godini života. Ne postoji značajna razlika u učestalosti akni prema polu ili starosti, a najčešća klinička prezentacija kod 2/3 učenika je bila u vidu blagog oblika akni. Samo 11% učenika sa teškim oblikom akni prepoznaje težinu svoje kliničke slike. Pozitivna porodična anamneza za akne je povezana sa ranijim nastankom akni, klinički težim oblicima i dužim trajanjem akni. Značajni nezavisni faktori rizika za nastanak akni kod učenika su: masna i mešovita koža, seboroični dermatitis; a značajni nezavisni protektivni faktori su ekcem i pušački staž duži od 6 meseci. Značajna nezavisno povezana ponašanja sa aknama su nega i čišćenje kože i odlazak u solarijum češće od jednom nedeljno. Upraznjavanje posta kao vrste dijetarnog režima, unos povrća i konzumiranje masnoća isključivo biljnog porekla, su značajni nezavisni protektivni faktori povezani sa aknama. Četvrtina ispitanika sa aknama ne ispoljava nikakav, a 60% učenika ima blag stepen nesposobnosti u vezi akni. Teži oblici akni, stres, odluka o primeni terapije i kutani komorbiditeti su značajni nezavisni prediktori ispoljavanja bilo kog stepena nesposobnosti u vezi akni. Zdravstvena anketa SF-36 ne ispoljava senzitivnost za akne ali su kod učenika sa aknama stres i prisustvo kutanih komorbiditeta povezani sa lošijim kvalitetom života vezanim za zdravlje. Znanje o aknama kod svih učenika je bolje kod devojčica, kod stavova o faktorima koji pogoršavaju akne se izdvaja uticaj menstrualnog ciklusa, zatim znojenje izazvano vežbanjem, šminka/kozmetika, neadekvatna higijena lica, slatkiši i stres, a najčešći faktori remisije su prema subjektivnoj proceni učenika sa aknama: promena načina ishrane, izlaganje suncu i povećan unos vode. Petina učenika sa aknama je potražila pomoć dermatologa, trećina od kozmetičara a manje od 10% učenika sprovodi samolečenje kozmeceuticima. **Zaključak.** Dobro znanje o mehanizmima nastanka akni uz prisutne zablude vezane za egzacerbirajuće i terapijske efekte pojedinih činioca predstavlja osnov za izradu preventivnih programa i edukaciju adolescenata i dermatologa.

Ključne reči: acne vulgaris, adolescentne akne, prevalencija, metode globalne procene, kvalitet života, faktori rizika, znanje, stavovi i ponašanja.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Dermatovenerologija

ADOLESCENT ACNE: PREVALENCE, RISK FACTORS AND QUALITY OF LIFE ASSESSMENT

SUMMARY

Introduction. It is estimated that acne represents the eight most prevalent disease worldwide, and the third most common skin disease. The peak incidence is in adolescence in both gender, the prevalence varies between 41,7% do 94,9%. Considering the great impact of acne on emotional and mental health, the early diagnosis and treatment is essential in order to prevent further complications. The strongest risk factors for acne development are family history of acne and hyperseborrhoea. Conflicting results also refer to effects of stress, tobacco, quality of sleep and other personal habits on acne; the exposome and acne relation is currently under thorough investigation. The influence of objective and subjective acne severity on quality of life impairment is usually analyzed in cross-sectional studies. Still, the evaluation of specific predictive factors of acne disability is rarely performed. **Objectives.** (1) Prevalence of acne and acne severity grades among schoolchildren aged 14-18 years in Belgrade (2) Assessment of acne-associated risk factors (3) Analysis of quality of life in acne pupils and assessment of predictive factors of its impairment (4) Knowledge, beliefs and perceptions about acne in schoolchildren, including treatment seeking behavior. **Method.** We conducted cross-sectional study on representative sample of adolescents, high-school children in Belgrade, during 3 consecutive months (Dec 2012. until Feb 2013.). Schools were randomly selected. For maximal participation, the purpose of investigation was explained to 2833 available pupils, and their participation was voluntary. Collection of data was obtained through questionnaires, and the objective acne assessment was provided by single dermatologist-investigator for all participants. The questions were grouped in several parts:(1) basic demographic data, (2) information about acne (3) acne therapy, (4) data on personal behavior (5) knowledge about acne. Subjective assessment of perceived stress was measured using perceived stress scale (PSS). Disability due to acne was assessed with Cardif Acne Disabilty Index (CADI), and SF-36 generic questionnaire was used to assess the health related quality of life. Objective acne presence has been determined and evaluated by modified GAGS - Global acne grading system. **Results.**

The study encompassed 2514 schoolchildren between 14-18 years of age. Overall acne prevalence was 63,8%; Peak prevalence in age of 17 years in girls and age of 18 years in boys. Prevalence rates haven't significantly differ according to gender and age; the most frequent clinical presentation was mild acne, detected in 2/3 of schoolchildren. Only 11% of adolescents with severe acne acknowledge their objective acne grade. Family history of acne is related to earlier age of onset, acne severity and prolonged duration. Hyperseborrhoea and seborrheic dermatitis were strongest risk factors for acne, protective factors were eczema and smoking duration (>6 months). Thorough skin cleansing and frequent use of sunbeds (>1/wk) were behaviors strongly associated with acne. Religious dietary fasting regime, intake of vegetables and exclusive use of vegetable fat have been found to be strongly protective. Quarter of acne schoolchildren had none, and 60% expressed mild acne disability. Acne severity, stress, positive treatment seeking behavior and cutaneous comorbidities were significant predictors for quality of life impairment (CADI \geq 1). Short form-36 questionnaire was not influenced by acne presence, hence in pupils with acne emotional stress and cutaneous comorbidities resulted in lower health related quality of life. Girls expressed better knowledge about acne. Exacerbating factors were reported (in order of descending frequency): menstrual cycle, sweating and exercise, cosmetics/make up, inadequate facial hygiene, sweets and stress. Most frequent reports on ameliorating factors were: change of diet habits, sun exposure, drinking water. Dermatologist were consulted among 1/5 and cosmetic practitioners in 1/3 of pupils; less than 10% acne pupils used self-prescribed cosmeceuticals. **Conclusion.** Overall data present the database for preventative and other educational programmes on adolescents and dermatologists.

Key words: acne vulgaris, adolescent acne, prevalence, global acne grading, acne disability, health related quality of life, risk factors, stress, knowledge, myths, perceptions, treatment seeking behavior

Research area: Medicine

Specific research area: Dermatology

SADRŽAJ

1. UVOD	10
1.1. Epidemiološke karakteristike adolescenata sa aknama	10
1.1.1. Prevalencija adolescentnih akni i njihov globalni značaj	10
1.1.2. Demografske karakteristike adolescenata sa aknama i globalno opterećenje bolešću	11
1.2. Etiopatogeneza akni	13
1.2.1. Folikularna hiperkeratoza	14
1.2.2. Sebacealna žlezda i hiperseboreja	14
1.2.3. <i>Cutibacterium acnes</i>	14
1.2.4. Inflamacija	15
1.3. Klinička slika, tok i metode procene težine bolesti	16
1.3.1. Osnovne morfološke lezije i klinička slika adolescentnih akni, diferencijalna dijagnoza	17
1.3.2. Tok i trajanje adolescentnih akni	18
1.3.3. Terapija akni	20
1.3.4. Metode procene težine bolesti	21
1.4. Faktori rizika za nastanak adolescentnih akni	23
1.4.1. Genetika i akne	23
1.4.2. Ishrana i akne	24
1.4.3. Stres i akne	26
1.4.4. Druge značajne navike vezane za akne	27
1.4.4.1. Pušenje i akne	27
1.4.4.2. Ultraljubičasto zračenje, zagađenje iz vazduha i akne	28
1.4.4.3. Kvalitet sna i akne	29
1.4.4.4. Menstrualni ciklus i akne	30

1.5. Kvalitet života adolescenata obolelih od akni	30
1.5.1. Koncept kvaliteta života i kvalitet života povezan sa zdravljem	30
1.5.2. Kvalitet života adolescenata sa aknama i merni instrumenti	32
1.6. Stavovi, znanje i zablude adolescenata o aknama	34
2. CILJEVI RADA	36
3. METODE	37
3.1. Dizajn studije i izbor ispitanika	37
3.2. Merni instrumenti - Upitnik	39
3.2.1. Opšti upitnik	39
3.2.2. Analiza znanja i stavova svih adolescenata	41
3.2.3. Analiza pristupanja obolelog adolescenta lečenju	42
3.2.4. Skala percipiranog stresa	42
3.3. Utvrđivanje prevalencije akni kod sredjoškolaca u Beogradu	43
3.3.1. Globalna skala za objektivnu procenu težine kliničke slike akni	43
3.3.2. Subjektivna procena kliničke slike akni	44
3.4. Utvrđivanje kvaliteta života adolescenata sa aknama	45
3.4.1. Generički upitnik SF-36	46
3.4.2. Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni	47
3.4.3. Utvrđivanje prediktivnih faktora za umanjenje kvaliteta života	48
3.5. Statistička analiza	49
4. REZULTATI RADA	50
5. DIKSUSIJA	99
6. ZAKLJUČCI	121
7. LITERATURA	123

1. UVOD

Acne vulgaris ili vulgarne akne predstavljaju multifaktorsko oboljenje pilosebacealne jedinice čija etiologija i patogeneza i dalje nisu u potpunosti razjašnjene, ali se u najznačajnije etiopatogenetske činioce svrstavaju: folikularna hiperkeratoza, kolonizacija folikula saprofitom *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*, povećana produkcija sebuma (hiperseboreja) i inflamacija (Suh i Kwon, 2015). Opisane su kao hronična inflamatorna dermatoza koju odlikuje prisustvo komedona i inflamatornih lezija (papule, pustule, nodusi) smeštenih na seboreji sklonim delovima lica i trupa (Dessinoti i Dreno, 2015). Akne pripadaju grupi od osam najčešćih bolesti u svetu a jedna su od tri najzastupljenijih kožnih bolesti i obično se prvi put javljaju u adolescenciji kod oba pola, te se epidemiološke studije vezane za akne i faktore koji na njih utiču pretežno fokusiraju na populaciju adolescenata (Tan i Bhate, 2013). Iako su prepoznate kao površna, za pubertet vezana dermatoza, dokazano je da akne imaju izrazite negativne psihološke i psihosocijalne efekte (Hassan i sar, 2009).

1.1. Epidemiološke karakteristike adolescenata sa aknama

1.1.1. Prevalencija adolescentnih akni i njihov globalni značaj

Prema različitim populacionim studijama prevalencija akni kod adolescenata varira od 41,7% do 94,9% (Uslu i sar, 2008; Freyre i sar, 1998; Purvis i sar, 2004), niže prevalencije su zabeležene u zemljama u razvoju (Tan i Bhate, 2013; Law i sar, 2010; Wei i sar, 2010; Karčiauskienė i sar, 2014; Amado i sar, 2006; Uslu i sar, 2008; Hogewoning i sar, 2009; Yahya i sar, 2009). Procenjeno je da je celoživotna (kumulativna) prevalencija akni u svetskoj populaciji oko 9,4% što ih svrstava u osmu najprevalentniju bolest na svetu (Tan i Bhate, 2015). Prema izveštaju prevalencije svih kožnih bolesti sa presekom do 2010 godine ustanovljeno je su akne treća po redu najprevalentnija kožna bolest (Hay i sar, 2014).

U drugoj polovini 20-og veka većina epidemioloških studija o aknama je izvođena u Sjedinjenim Državama i Ujedinjenom Kraljevstvu, najznačanija od njih je obuhvatala čak 20 000 Amerikanaca čije akne su evaluirali dermatolozi i specijalizanti (Johnson i Roberts, 1978). Osamdeset i jedan % ispitanika sa aknama su bili starosne dobi od 15-44 godine. U toku poslednje dve decenije najobimnije studije su sprovedene u Kini (n = 17 345), Nemačkoj (n = 90 880) i Egiptu (n = 8008), a prevalence su zabeležene redom: 81%, 39% i 54%, sa pikom incidence u adolescenciji (Shen i sar, 2012; Augustin i sar, 2011; AbdelHafez i sar, 2009). Takođe, populacione studije na reprezentativnim uzorcima adolescenata su pokazale da se kod devojčica akne pojavljuju ranije, čak i pre puberteta, dok se kod dečaka pojava akni vezuje za ulazak u pubertet (Aksu i sar, 2012; Kilkeny i sar, 1998). Teži klinički oblici su zabeleženi kod dečaka (Uslu i sar, 2008; Aktan i sar, 2000).

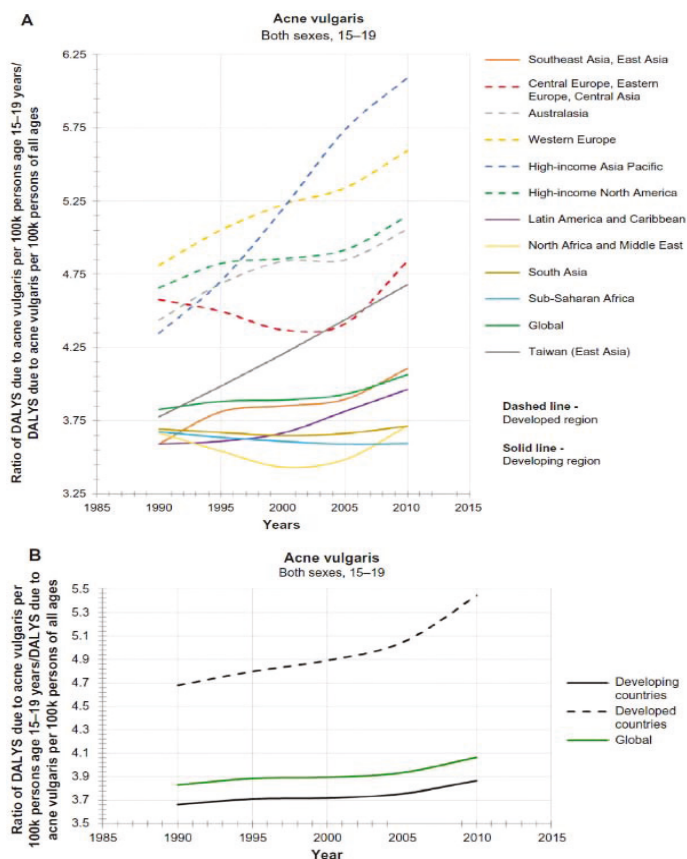
1.1.2. Demografske karakteristike adolescenata sa aknama i globalno opterećenje bolešću

Zabeležena je veća prevalencija vulgarnih akni u zemljama razvijenog Zapada i ekonomski razvijenog Japana, u odnosu na nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju (Tan i Bhate, 2013). S druge strane populacije u Papua Novoj Gvineji i Paragvaju su potpuno pošteđene akni, iako geografski udaljene (Cordain i sar, 2002). Zajednička karakteristika ova 2 naroda je nikakva ili minimalna izloženost uticajima zapadnjačke kulture i ishrane (Cordain i sar 2002).

Na osnovu podataka najznačajnijih populacionih studija sprovedenih u toku poslednjih 15 godina pik oboljevanja od akni je između 16-20 godina (Shen i sar, 2012; Augustin i sar, 2011) što je zabeleženo i u studijama izvedenim pre 90-tih godina prošlog veka. Zabeleženo je da prevalencija akni raste među devojčicama pre menarhe, dok su kod dečaka i prevalencija i težina kliničke slike i dalje izraženiji u kasnoj adolescenciji (Bhate i Williams 2013; Stathakis i sar, 1997). Kasna adolescencija je u ranim epidemiološkim istraživanjima označena kao pik prevalencije akni, posebno kod muškaraca uz opservaciju da lakši klinički oblici sa retencionim lezijama dominiraju u ranoj adolescenciji, a inflamatorne akne nastupaju kasnije, što korelira sa pubertalnom maturacijom (Johnson i Roberts, 1979). U novijoj literaturi je prihvaćeno da se akne najčešće javljaju kod devojaka u uzrastu 14-17 godina i kod dečaka 16-19 godina (Wei i sar, 2010). Starosna granica od 12 godina više se ne smatra donjom granicom verovatnoće za nastanak akni (Friedlander i sar, 2010), naročito kod devojčica starosti 9-10 godina kod kojih je i u do 78% slučajeva uočena pojava akni. (Lucky i sar, 1994).

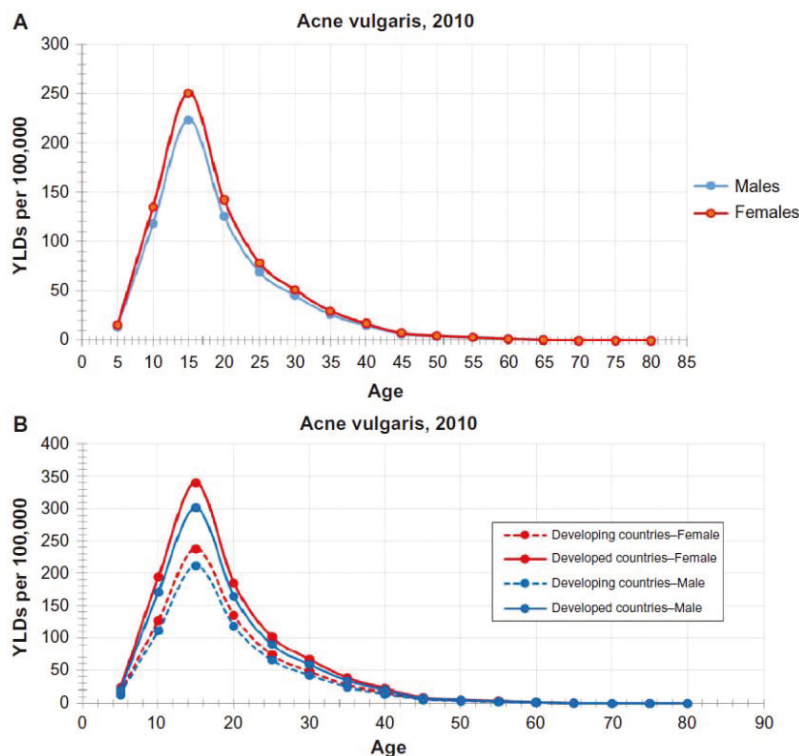
Najslikovitiji pokazatelj opterećenja bolešću tj uticaja samih akni na pacijenta, njegovo zdravlje i socijalno funkcionisanje, predstavlja kombinacija prevalencije bolesti, morbiditeta i mortaliteta, uticaja bolesti na kvalitet života kao i analize terapijskih modaliteta i cene njihove primene. Analizom opterećenja kožnim bolestima u periodu 1990-2010 (GBDS - engl. *Global Burden of Disease Study*) obuhvaćeno je 15 kožnih bolesti u ukupno 187 zemalja sveta, na projektu je radilo 486 naučnika iz 50 zemalja. Cilj GBDS je utemeljenje pristupa rangiranju značaja neke određene bolesti u svetskoj populaciji, na osnovu konsenzusom utvrđenog zajedničkog parametra koji ovakvu komparaciju omogućava. Na slici 1a je ekstrahovano opterećenje aknama po regionima sveta (Slika 1a – A) i po razvijenosti regiona (Slika 1a – B), u vremenskom okviru do 2010 godine, mereno parametrom DALYS – izostanak življenja u punom zdravlju meren godinama (engl. *Disability Adjusted Life Years*). Na slici 1b je ekstrahovano starosno opterećenje aknama u odnosu na pol (A) ili u odnosu na razvijenost regiona iza koga oboleli potiče (B), mereno parametrom YLD – broj godina života provedenih u stanju zdravlja koje odstupa od idealnog (engl. *Years of Life lived with Disability*) (Hay i sar 2013).

Iako akne obično doživljavaju spontanu rezoluciju nakon adolescencije, do 50% žena i 40% muškaraca imaju akne i u 30-tim godinama života, a 12% žena i 3% muškaraca ima zabeležene lezije akni i u 40-tim godinama života (Collier i sar, 2008).



Slika 1a. Izostanak življenja u punom zdravlju usled akni, meren godinama (DALYS), u odnosu na geografske celine (grafikon A) i u odnosu na stepen razvijenosti regiona (grafikon B) (adaptirano prema Hay RH, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ et al (2010)).

Slika 1b. Starosna distribucija broja godina života provedenih u stanju zdravlja koje odstupa od idealnog (YLDs) usled akni, prema polu (grafikon A) i prema razvijenosti regiona (grafikon B). Adaptirano prema Hay RH, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ et al (2010).



1.2. Etiopatogeneza akni

Uprkos činjenici da su akne univerzalna bolest čovečanstva, tačan redosled i povezanost faktora koji učestvuju u etiopatogenskoj kaskadi nije u potpunosti poznat. Nedavna istraživanja su izmenila prizmu posmatranja klasične patogeneze akni koja se zasnivala na interakciji okluzije pilosebacealnog ušća, seboreje, inflamacije i kolonizacije saprofitom *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Uključivanjem imunologa, mikrobiologa i endokrinologa u istraživanja o aknama dolazi se do saznanja da su ova 4 osnovna činioca povezana na sasvim nov način i da postoje novi ključni faktori: inflamazomi, T helper ćelije (Th) 17 stečenog imuniteta, genotipske varijacije *C. acnes* i faktori vezani za ishranu.

Prema tradicionalnom modelu patogeneze akni formiranje mikrokomedona tj folikularna hiperkeratoza se smatra prvim korakom u nastanku lezija akni. U daljem toku se ispod stvorenog keratinskog čepa akumulira sebum, te dolazi do stvaranja komedona, otvorenog ili zatvorenog. Za neke komedone je to poslednji stadijum razvoja, dok neki propagiraju u inflamatorne lezije – papulu, pustulu ili nodus potpomognuti prisustvom i sadejstvom saprofita *C. acnes*. Međutim, novija istraživanja dovode u vezu inicijalne događaje u nastanku akni sa ranom inflamacijom koja nastaje i pre folikularne hiperkeratoze, posredstvom aktivacije nativnog (urođenog) imuniteta (Jeremy i sar, 2003). Posebnim istraživačkim metodama je utvrđeno da inflamatorne lezije akni mogu nastati iz klinički zdrave kože u 28% lezija akni (Do i sar, 2008). Usko specifična istraživanja su pokazala da se u svakom od stadijuma akni tj u pozadini svake lezije nalaze aktivirane određene podgrupe proinflamatornih medijatora, citokina, hemokina, adhezivnih molekula, enzima i receptora čiji se stvarni značaj u patogenetskoj kaskadi i dalje proučava. Potpuno nov koncept, sa inflamacijom u prvom planu, menja i klinički stav prema aknama uz nove terapijske mogućnosti.

1.2.1 Folikularna hiperkeratoza

Retenciona hiperkeratoza tradicionalno opisivana kao jedan od ključnih događaja u nastanku akni, predstavlja hiperkeratinizaciju infundibuluma folikula i sebacealnog duktusa što dovodi do okluzije pilosebacealnog ušća i stvaranja mikrokomedona. Prekomerena proliferacija infundibularnih keratinocita je dokazana povećanom ekspresijom markera proliferacije – keratina (K) 6 i K16 (Hughes i sar, 1999). Povećan nivo dihidrotestosterona takođe pospešuje folikularnu hiperkeratozu (Thiboutot i sar, 1997). Slično tome i relativna deficijencija linoleinske kiseline i akumulacija peroksida su okidači za retencionu hiperkeratozu (Georgel i sar, 2005). Od ranije je poznato da *in vitro* izlaganje pilosebacealnog duktusa proinflamatornom citokinu interleukinu (IL) -1 dovodi do komedogeneze; slično tome u *in vivo* akne lezijama je detektovana visoka koncentracija ovog medijatora inflamacije (Ingham i sar, 1992; Guy

i sar, 1996; Downie i sar, 2002). Relativno novo saznanje je da su membranski receptori nativnog imuniteta tzv. tol-lajk receptori (TLR)-2 (engl. *Toll like receptor*) eksprimirani na bazalnim i infundibularnim keratinocitima i u sebacealnoj žlezdi, te da njihovom aktivacijom dolazi do sekrecije IL-1a od strane keratinocita što povezuje ulogu nativnog imuniteta sa folikularnom hiperkeratozom (Selway i sar, 2013).

1.2.2 Sebacealna žlezda i hiperseboreja

Pilosebacealna jedinica je imunokompetentan organ. Keratinociti i sebociti mogu da preuzmu ulogu imunih ćelija sposobnih za prepoznavanje antigena ili izmenjenog sastava sebuma, a mogu biti i aktivirani posredstvom bakterije *C. acnes* (Koreck i sar, 2003). Studije koje se bave biologijom lojne žlezde bacaju novo svetlo na njenu ulogu u nastanku akni, te ova žlezda od “živog fosila kože” kako je opisivana kod Kligmana (Kligman i sar, 1970) postaje “mozak kože” (Ganceviciene i sar, 2008). Lojna žlezda proizvodi neuropeptide, antimikrobne peptide i preuzima po potrebi i ulogu matičnih (engl. *stem*) ćelija. Androgeni na kompleksan način utiču na diferencijaciju, proliferaciju, lipogenezu, i komedogenezu sebacelanih i infundibularnih keratinocita (Kurokawa i sar, 2009). Uloga hiperseboreje u nastanku akni je dobro poznata, ali nedavna istraživanja su fokusirana na mehanizme koji se odnose na biologiju sebacealne žlezde i metabolizam androgena. Povećana produkcija sebuma je osnovna karakteristika pacijenata sa aknama iako nije striktno vezana za evoluciju akne lezija (Youn i sar, 2005). Hiperseboreja *per se*, je potreban ali ne i dovoljan razlog za nastanak patologije akni. Ono što je daleko bitnije je sam sastav sebuma, opisano je nekoliko varijacija u metabolizmu lipida kod pacijenata sa aknama, uključujući i scenario sa sniženom koncentracijom linoleinske kiseline (Downing i sar, 1986). Kvalitativne promene sebuma indukuju izmene u diferencijaciji keratinocita i sekreciju IL1 tj komedogenezu. Novije studije ukazuju na to da desaturacija sebacealnih masnih kiselina doprinosi nastanku akni; obrnuto, povećanje odnosa zasićenih/ mononezasićenih masnih kiselina korelira sa smanjenim brojem lezija akni tj kliničkim poboljšanjem (Smith i sar, 2008). Osnovna odlika sebuma kod akni je prisustvo lipoperoksida, zbog peroksidacije skvalena, i smanjena koncentracija vitamina E koji je glavni antioksidans sebuma (Ottaviani i sar, 2006).

1.2.3. *Cutibacterium acnes*

C. acnes je prvi put povezan sa patogenezom akni još 1896. godine kada je detektovan u akne lezijama i time smatran uzročnikom bolesti (Unna, 1896); uprkos tome laboratorijske studije su pokazale da je količina *C. acnes* u koži osoba sa aknama i zdravih kontrola ista, i da se ne objektivizira porast broja ove bakterije u težim kliničkim oblicima akni ukazujući na mogućnost da *C. acnes* nije primarni patogen u aknama (Leeming i sar, 1988). S tim u vezi postulirani su drugi mogući mehanizmi njegove uloge u nastanku akni kao što je interakcija sa TLR i posledična produkcija proinflamatornih citokina.

Ipak, tačan mehanizam do sada nije dokazan ali mehanizmi patogenetskog puta koji uključuje *C. acnes* se koriste u razvoju vakcina za akne (Nakatsuji i sar, 2008; Dessinoti i Katsambas, 2010).

Nedavne metagenomske studije pacijenta sa aknama i zdravih kontrola su potvrdile da se *C. acnes* sastoji od filogenetski različitih grupacija koje se diferenciraju po patogenosti, proinflamatornoj sposobnosti i proteinskom sekretornom profilu (Fitz-Gibbon i sar, 2013; Nakatsuji i sar, 2008). To dovodi do zaključka da su pojedini sojevi *C. acnes* značajni za patogenezu akni dok su drugi inertni. Ovakva istraživanja pomažu razumevanje pojave da komensal kao što je *C. acnes* može da pokrene imunološke odgovore kod domaćina. Još jedno svojstvo ove bakterije je značajno – formiranje biofilma, koje je i od ranije poznato, a i potvrđeno novim istraživanjima (Jahns i sar, 2012). Naime, obimno stvaranje biofilma od strane ove bakterije je detektovano češće u sebacealnim folikulima pacijenata sa aknama nego kod kontrola. Kvalitativne razlike između biofilmova zdravih i obolelih nisu uočene dovodeći do zaključka da su zapravo fenotipske, a ne genotipske razlike te koje utiču na stvaranje biofilma *C. acnes* (Alexeyev i sar, 2012).

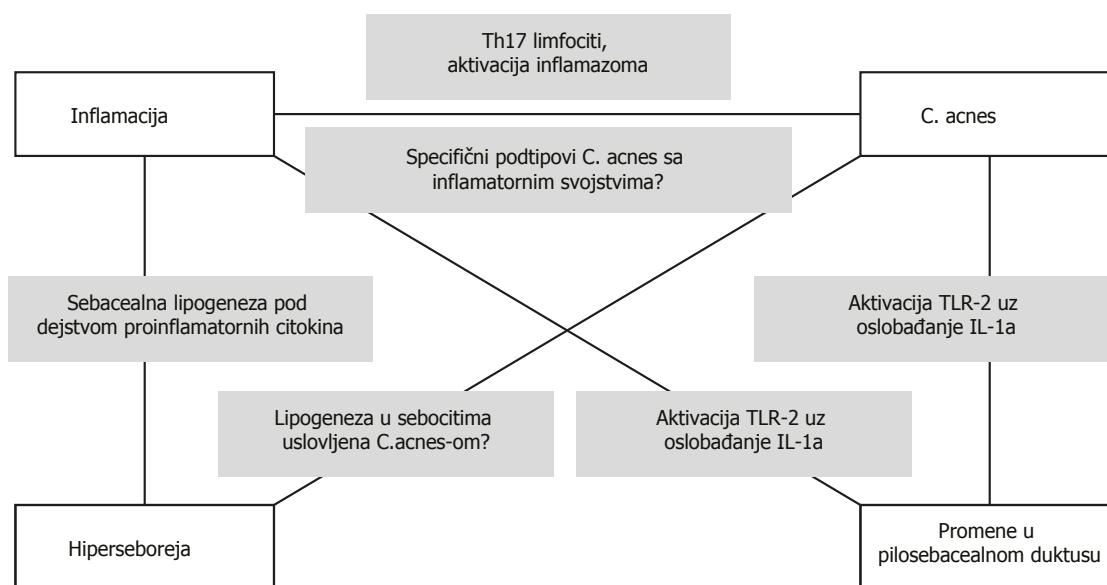
C. acnes i njegova tačna povezanost sa aknama je kontroverzna i predmet naučne debate u literaturi, sa nedostatkom jednoznačne povezanosti u patogenezi (Bhate i Williams, 2013). Lojne žlezde obezbeđuju idealnu lipofilnu osnovu za razvoj *C. acnes*-a koji je s druge strane aktivator diferencijacije CD4 ćelija u pravcu Th17 ćelija što dovodi do produkcije IL17 koji je dokazano prisutan u akne-lezijama (Agak i sar, 2014; Thiboutot i sar, 2014b) iako Th17 može da dovede i do homeostaze. Ipak, klinički i epidemiološki značaj IL17 u patogenezi akni je i dalje nerazjašnjen (Thiboutot i sar, 2014, Kwon i sar, 2013). Klinički značajno je i to da inflamatorne u odnosu na komedonale akne sadrže različite sojeve *C. acnes* (Thiboutot i sar, 2014).

Skorašnja opservaciona prospektivna studija ukazuje na mogućnost da pojedini sojevi *C. acnes* zbog samih karakteristika domaćina intenzivnije aktiviraju nativni imunitet i time stvaraju veću inflamaciju, teži klinički oblik i sekvele akni (Lomholt i sar, 2017), slično tome izostanak raznolikosti sojeva na pojedinim regionima (npr. na trupu) je takođe udruženo sa težim kliničkim oblicima akni (Dagnelie i sar, 2018).

1.2.4. Inflamacija

Inflamacija kao patogenetski činilac je dospela u žižu interesovanja imunoloških studija vezanih za akne u toku poslednje 2 decenije. Pojedine grupe autora i dalje obezbeđuju detaljniji uvid u prirodu imunološkog odgovora (nativnog i stečenog) na prisustvo *C. acnes*, ali vrlo značajno otkriće predstavlja potencijalna uloga nativnog imuniteta u patogenezi akni, koja se fokusira na ulogu posebnih receptora nativnog

imuniteta - inflamazoma i njihove aktivacije (Qin i sar, 2014; Kistowska i sar, 2014; Thiboutot, 2014a, Contassot i sar, 2014). Ulaskom u suštinu aktivacije inflamazoma dolazi se i do saznanja koji su to osnovni i prvi koraci u kaskadi stvaranja akni. Qin i saradnici sugerišu da *C. acnes* preko NLRP3 inflamazoma i aktivacijom kaspaze-1 dovodi do stimulacije produkcije ključnog medijatora inflamacije IL1a. Još dve nedavno sprovedene studije pokazuju da kod pacijenata sa aknama cirkulišući monociti iskazuju povećanu ekspresiju TLR2 receptora (Dispenza i sar, 2012), i da *C. acnes* snažno aktivira inflamazome perifernih neutrofila kao odgovor na stimulaciju *C. acnes*-om. Stečeni imunitet takođe ima značajnu ulogu u procesima aktivacije upale kod akni. Rane lezije kod akni sadrže aktivirane T-helper ćelije (Th)1 (Mouser i sar, 2003). S druge strane, Nedavno istraživanje je bacilo novo svetlo na ulogu Th 17 koja je daleko kompleksnija od izolovanog Th1 odgovora kako se ranije mislilo (Agak i sar, 2018). Još važnije, sposobnost vitamina A i D da inhibiraju Th17 diferencijaciju indukovanu *C. acnes*-om ima i terapijske implikacije (Agak i sar, 2014).



C. acnes – *Cutibacterium acnes*; TLR – tol lajk receptor (engl. *Toll-like receptor*); IL-1a – interleukin 1a

Slika 2. Šematski prikaz povezanosti uzročnih faktora u patogenezi akni (modifikovano prema Suh DH, Kwon HH (2015). *What's new in the physiopathology of acne? Br J Dermatol* 172 (1): 13-19)

1.3. Klinička slika, tok i metode procene težine bolesti

Akne su hronična inflamatorna bolest čije kliničko ispoljavanje varira od komedona, preko papule i pustule do nodusa (Thiboutot i sar, 2018). Akne najčešće zahvataju lice, ali se na trupu pojavljuju u do 61% slučajeva (Nast i sar, 2016; Del Rosso i sar, 2007). Progresija akni u pravcu ožiljaka ili postinflamatorne hiperpigmentacije

je moguća i vrlo opterećujuća za pacijenta (Nast i sar, 2016; Tan i sar, 2008). Određivanje težine kliničke slike je od ključnog značaja ne samo za odluku o terapiji, već i bitan činilac u bazičnim kliničkim i epidemiološkim studijama.

1.3.1. Osnovne morfološke lezije i klinička slika adolescentnih akni, diferencijalna dijagnoza

Morfološka podela akni značajna u kliničkoj praksi ali i prilikom procene težine kliničke slike u kliničkim i epidemiološkim studijama, razlikuje:

1. Primarne lezije
2. Sekundarne lezije

Primarne lezije su karakteristične za aktivne akne, sekundarne pak predstavljaju sekvele akni.

Podelom primarnih lezija prepoznaju se neinflamatorne lezije (komedoni) i inflamatorne lezije (papule, pustule, nodusi, ciste). Komedon je čvrsta sitna bleđa papula prečnika manjeg od 1mm, koja centralno sadrži jezgro od belog debrisa, sastavljenog od sebuma i keratinskog debrisa (zatvoreni komedon) ili tamno sivog debrisa koji je promenio boju usled oksidacije u kontaktu sa vazduhom (otvoreni komedon). Inflamatorne lezije variraju od elevirane solidne eritemske papule, preko pustule do indurisanog nodusa (prečnik veći od 5mm). Neke inflamatorne lezije postaju fluktuantne te dolazi do stvaranja cista, čijim pucanjem nastaju duboki ožiljci. Takve teške kliničke forme se nazivaju nodulocistične akne.



Sekundarne lezije se razvijaju kao posledica postojanja primarnih lezija ili neodgovarajuće manuelne manipulacije tj istiskivanja akni. Na osnovu njih se ne može sa sigurnošću utvrditi vrsta primarnih lezija. Sekundarne lezije akni su rezidualni postinflamatorni eritem, rezidualne hiperpigmentacije i ožiljci.

Klinička slika adolescentnih akni varira, osnovne kliničke forme akni su: neinflamatorne (retencione) lezije (otvoreni i zatvoreni komedon) i inflamatorne akne (papule, pustule, nodusi, ciste). U odnosu na bazične morfološke lezije, razlikuju se 4 osnovne kliničke prezentacije akni: komedonalne akne, papulopustulozne akne, nodularne akne i nodulocistične akne. U kliničkoj praksi se kod obolele osobe najčešće uočava istovremeno prisustvo 2 ili 3 kliničke prezentacije, ipak za odabir terapije su najvažnija 2 kriterijuma: postojanje inflamatornih lezija i vrsta dominante lezije. Zbog individualnih varijacija u tumačenju značaja prisustva ali i brojnosti pojedinih lezija, preporuka Evropskog vodiča za akne (engl. *European S3 Acne Guideline*) iz 2016. godine je upotreba četvorostepene kliničke podele akni: (1) komedonalne akne, (2) blage do srednje izražene papulopustulozne akne, (3) teži oblik papulopustuloznih akni ili srednje izražene nodularne akne i (4) teži oblik nodularnih akni i/ili nodulocistične akne (Nast i sar, 2016). Ova podela kombinuje pristup prema tipu lezija i prema težini terapije u svakodnevnoj praksi, prema preporuci Gollnick i saradnika pretpostavlja podelu na 3 tipa akni (Slika 3): predominantno komedonalne facijalne akne, predominantno papulopustulozne facijalne akne, i nodularne i/ili nodulocistične akne sa zahvatanjem lica i/ili trupa i gornjih ekstremiteta (Gollnick i sar, 2016). Lice se opisuje kao najzastupljenije predilekciono mesto za akne (Tan i Bhate, 2015). Topografska zahvaćenost aknama analizirana kroz studije objavljene u toku poslednje 2 decenije pokazuje da su najčešće ektrafacijalne lokalizacije akni proksimalni deo zadnje strane trupa (52%), proksimalni deo grudnog koša (30%), distalni deo zadnje strane trupa (22%), ramena/nadlaktice (16%) i vrat (8%) (Nijsten i sar, 2007; Goncalves i sar, 2012, Wei i sar, 2010).

1.3.2 Tok i trajanje adolescentnih akni

Iako se *acne vulgaris* najčešće poistovećuju sa adolescentnim aknama treba imati u vidu da spektar sveukupne prezentacije akni obuhvata neonatalne, infantilne, dečije akne, preadolescentne akne, adolescentne akne i na kraju adultne akne (Tabela 1). Navedeni oblici akni ne predstavljaju stadijume bolesti ali nije isključeno da se kod iste osobe u toku života jave neonatalne akne, adolescentne, a kasnije i perzistentne adultne akne (Serna-Tamayo i sar, 2014). Različiti diferencijalno-dijagnostički entiteti se uzimaju u razmatranje kod svakog od navedenih kategorija akni i akneiformnih erupcija (Tabela 2).

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza adolescentnih akni

Podela na osnovu ekspertskog konsenzusa Američkog Udruženja za Akne i Rozaceu*	
Neonatalne akne	od rođenja do 6 ned
Odojačke akne	od 6 ned – 1 god
Dečije akne	od 1 do 7 god
Preadolescentne akne	od 7 do 12 god (ili do menarhe)
Adolescentne akne	od 12 (ili od menarhe) do 19 god
Adultne akne	≥ 20 (25) god

**American Acne and Rosacea Society*

Modifikovano prema *Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF et al (2013). Evidence based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics 131 Suppl 3:163-186.*

Generalno je prihvaćeno da je većina adolescentnih akni (oko 70%) u toku puberteta blage kliničke prezentacije, neki autori su skloni da ih nazivaju fiziološkim aknama zbog samoograničavajućeg toka i blage kliničke slike (Gollnick i sar, 2008).

Tabela 2. Različiti oblici akni prema uzrastu








Diferencijalna dijagnoza akni u uzrastu 12-18 godina
Steroidne akne
Demodex folliculitis
Gram negativni folikulitis
Keratosis pilaris
Pityriosisporum folliculitis
Papularna sarkoidoza
Perioralni dermatitis
Pseudofolliculitis barbae
Tinea faciei

Za razliku od njih, oko 30-40% adolescenata sa aknama ima potrebu za stalnim dermatološkim pregledima i kontinuiranom terapijom, to je podgrupa pacijenata koji imaju hroničnu bolest. Bez sumnje se iz ove podgrupe obolelih kandiduju i oni koji će imati perzistentne akne koje traju i nakon 20-te godine, kao i drugi teži oblici akni koji imaju hroničan tok – nodularne akne, adrenogenitalne akne, androgene akne i *acne inversa* (Gollnick i sar, 2008). Članovi Globalne alijanse za poboljšanje ishoda akni (engl. *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*) su evaluirali akne kroz prizmu kriterijuma

Svetske zdravstvene organizacije i pronalaze odrednice prema kojima akne jesu hronična bolest (Gollnick i sar, 2008). Prema literaturi i iskustvima samih autora, Gollnicka i saradnika, za oko 60% adolescenata uobičajeno trajanje akni je 3-5 godina sa očekivanim samoograničavajućim tokom; ipak za izvestan broj obolelih one mogu biti hronična relapsirajuća bolest sa fizičkim i psihološkim sekvelama. Jedno od prvih prihvatljivih stanovišta je predstavio Kligman koji ističe da su akne “kontinuum” i da se svaka osoba u toku života pronade u nekom delu spektra akni počevši od neonatalnih do adultnih akni (Kligman, 1974). Prema Gouldenu i saradnicima 54% žena i 40% muškaraca starosti

preko 25 godina tvrdi da ima neki oblik facijalnih akni, one se i klinički detektuju kod 3% muškaraca i 12% žena, u navedenoj studiji je granica na kojoj incidenca akni naglo opada 45-ta godina života (Goulden i sar, 1999). Dodatna značajna opservacija pomenute studije je podatak da čak 82% adultnih oblika akni predstavljaju upravo perzistentne adolescentne akne. Prediktivni faktori hroniciteta akni su nedovoljno istraženi i obično se ekstrapoliraju iz studija koje se bave procenom faktora rizika za teže oblike akni.

1.3.3 Terapija akni

													
BLAGE AKNE		SREDNJE IZRAŽENE AKNE				TEŽAK OBLIK AKNI							
Komedonalne		Papularne/pustulozne akne		Papularne/pustulozne akne		Srednje teške i teške akne							
top retinoid ili fiksna komb. retinoid/BPO ili azelaična kis salicilna kis		fiksna komb. retinoid/BPO ili retinoid/azelaična kiselina		fiksna kombinacija + hormonska ili sis AB terapija		sis retinoid hormonska terapija							
DOBAR TERAPIJSKI ODGOVOR													
TERAPIJA ODRŽAVANJA: TOP RETINOID ILI RETINOID/BPO													

top - topijski; sis - sistemski; BPO - benzoil peroksid; AB- antibiotici

Slika 4. Algoritam lečenja akni prema internacionalnom konsenzusu Globalne Alijanse za poboljšanje ishoda akni (engl. *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*).

Modifikovano prema: *Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 78(2S1):S1-S23.*

Trenutno postoje brojni nacionalni i internacionalno prihvaćeni vodiči za terapiju akni, koji sadrže detaljna uputstva potkrepljena najnovijim naučnim dokazima (Thiboutot i sar, 2018). Terapija akni obuhvata topijsku i sistemsku terapiju ili kombinaciju oba vida lečenja (Rzany i Nast, 2013). Topijska terapija se zasniva na upotrebi topijskih retinoida, topijskih antibiotika, benzoil peroksida, azelaične kiseline, topijskog dapsona ili odgovarajuće kombinacije navedenih lekova. Sistemska terapija se zasniva na primeni oralnih antibiotika, izotretinoina i antiandrogene hormonske terapije. Teži klinički oblici akni kao što su nodularne i nodulocistične zahtevaju brzu primenu izotretinoina uz eventualnu suplementaciju oralnim antiandrogenima kod žena. Hronicitet bolesti, česti relapsi i iritacija usled primene topijske/sistemske terapije su razlog smanjene komplijanse pacijenata što vrlo često dovodi do neodgovarajuće, neredovne ili nedostatne primene

terapije i vodi u neželjene sekvele, postinflamatorne hiperpigmentacije i ožiljke. Činjenica da potencijal za stvaranje ožiljaka nije jednak kod svih obolelih od akni i da ne zavisi samo od težine kliničke slike, govori u prilog tome da je lečenje akni neophodno započeti što ranije sa adekvatnim lekovima i u adekvatnom doziranju tj načinu primene (Connolly i sar, 2017). Komplementarna terapija akni podrazumeva primenu dermokozmetičkih tretmana kao što su komedoekstrakcija, primena hemijskih pilinga i mikrodermoabrazije (Taub i sar, 2007). Takođe, neinvazivne metode koje su se razvile u toku poslednje decenije predstavljaju značajan dodatak terapiji akni i povećavaju adherentnost pacijenta za terapiju zbog bržeg postizanja remisije iako ne i potpunog izlečenja (Chilicka i sar, 2017). U njih se ubrajaju: terapije intenzivnim pusirajućim svetlom – IPL (engl. *Intensive pulsed light*), terapije neablativnim i ablativnim monohromatskim laserima, fotodinamska terapija kao i terapija neablativnim radiotalasima. Navedeni modaliteti lečenja se zbog značajnog terapijskog efekta koga zadržavaju i kada su primenjeni u vidu monoterapije, radije označavaju kao “koterapija” u novijoj literaturi (Taub i sar, 2007).

1.3.4. Metode procene težine bolesti

Objektivnu procenu akni u cilju određivanja broja obolelih obavljaju uvežbani evaluatori, u prvom redu dermatolozi, skriningom opšte populacije na većem uzorku (Tan i Bhate, 2015). Određivanje težine kliničke slike u takvim studijama varira od upotrebe *ad hoc* pripremljenih skala procene kliničke slike do onih koje obuhvataju kvalitativno i/ili kvantitativno procenjivanje akni podelom u 3 ili 4 klinička stadijuma. Metode gradiranja akni prema kliničkoj slici mogu biti jednostavne metode bazirane na kliničkom pregledu i brojanju lezija, ili kompleksnije metode koje uključuju i upotrebu fotografije, fluorescentne fotografije, fotografije polarizovanom svetlošću, video mikroskopske metode i kvantifikovanje produkcije sebuma. Zvanično su prihvaćena 3 modaliteta gradiranja akni: (1) brojanje lezija, (2) globalne skale gradiranja i (3) subjektivna procena kliničke slike (Agnew i sar, 2016).

Procena akni kvantitativno brojanjem pojedinačnih lezija je pouzdan metod ali je klinički značaj odnosa brojnosti pojedinih lezija nerazjašnjen, ipak prilikom merenja uticaja pojedinih činilaca ili terapije je od neprocenjive je važnosti (Tan, 2008a). Samo brojanje lezija može biti neadekvatno jer ne obuhvata procenu i drugih faktora koji su udruženi sa pleomorfnom prirodom akni (slika 5). Uzevši u obzir i to da je određivanje stadijuma akni brojanjem svih pojedinačnih lezija nepodesno za epidemiološka istraživanja na većem uzorku, obično se upotrebljavaju globalne skale gradiranja akni (engl. *global acne grading*). Globalno gradiranje je subjektivna metoda i obično podrazumeva sveukupnu procenu stadijuma akni baziranu na opservaciji dominantne lezije, njenoj lokalizaciji i prisustvu/odsustvu inflamacije (Witkovski i Parish, 2004). One asimiluju

sveukupnost kliničke prezentacije u jednu kategoriju. Gradusi tj stepeni težine kliničke slike se uspostavljaju na osnovu iskustvenog repertoara kliničkih slika, baziranog na fotografskom ili deskriptivnom opisu. Praktičnost globalnih skala ih čini pogodnim kako za kliničku praksu tako i za kliničke i epidemiološke studije. Vrlo važna odlika globalnih skala je i to da se veća pouzdanost postiže ukoliko ispitivanje obavlja isti evaluator.



Slika 5. Razlika uticaja raznolikosti kliničkih lezija akni na ukupan skor objektivne procene – inflamatorne lezije (na levoj slici) su dovoljne za viši skor globalne procene, dok stepen inflamacije ne utiče značajno na promenu skora kod metode procene brojanjem lezija (desno). Izvor: *Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 78(2S1):S1-S23.*

Trenutno je više od 25 različitih globalnih skala u upotrebi (Tan, 2008a). Upravo je odsustvo standardizovane univerzalne skale kliničkog gradiranja akni prepoznato kao najznačajnija prepreka u konzistentnosti kliničkog prikaza akni u epidemiološkim studijama (Barratt i sar, 2009). Konsenzusom su utvrđene odlike idealne skale za gradiranje akni i one podrazumevaju identifikaciju, brojnost i lokalizaciju primarnih lezija, ali i jednostavnost upotrebe, dobra klinimetrijska svojstva (pouzdanost i validnost) i prihvatljivost među ispitanicima (Tan i sar, 2012). Ni jedna postojeća skala ne poseduje sva željena svojstva ali postoji grupacija mernih instrumenata tj skala koje mogu poslužiti kao osnov za dizajniranje idealne skale, među njima je i Globalni Sistem Gradiranja Akni – GAGS (engl. *Global Acne Grading System*). Ova skala je prvi put predložena 1997. godine i predstavlja skor regionalne evaluacije 6 anatomskih lokalizacija akni (5 facijalnih i 1 vezana za trup) u vidu kvazikvantitativne šeme gde svaka lezija akni (komedon, papula, pustula nodus) ima svoj numerički analog (Doshi i sar, 1997). Detaljan opis skale je u odeljku pod nazivom Metod rada.

S druge strane, procena prisustva akni i njihovo gradiranje subjektivnom procenom obolelog je sve češće primenjivan metod u epidemiološkim istraživanjima (Tan i sar, 2007; Kubota i sar, 2010; Yeung i sar, 2002; Purvis i sar, 2006; Dalgard i sar, 2004; Walker i sar, 2006; Halvorsen i sar, 2008; Jankovic i sar, 2012, de Almeida i sar, 2013). Njihova osnovna prednost je usmerenost ka činiocima koji potiču od samog pacijenta, pa je tako utvrđeno da subjektivna procena bolje korelira sa kvalitetom života obolelih nego što to čini objektivna procena akni. Ipak, tačnost, pouzdanost, reproducibilnost i

validnost subjektivne procene su u potpunosti neistraženi. Takođe, izostanak lingvističke i transkulturalne validacije ovakvih skala samo-procene dovode do dodatnog gubitka u značaju primene u deskriptivnim studijama.

1.4 Faktori rizika za nastanak adolescentnih akni

Akne nastaju interakcijom genetskih uticaja i faktora iz spoljašnje sredine (Ballanger i sar, 2006). Zastupljenost akni u pojedinim zemljama i regionima varira, postulira se da između ostalog različiti životni stilovi i navike zapravo utiču na prevalenciju akni (Jemec i sar, 2002). Tome ide u prilog i podatak da se akne pojavljuju prilikom preuzimanja zapadnjačkog stila života i ishrane u populacijama do tada pošteđenim od akni (Cordain i sar, 2002). Faktori iz okruženja ne utiču samo na incidencu akni već i na težinu kliničke slike (Ghods i sar, 2009). Rano prepoznavanje i lečenje akni, a posebno teških kliničkih oblika koji obično zahtevaju sistemsku terapiju, je presudno za prevenciju komplikacija, u prvom redu rezidualnih ožiljaka koji značajno utiču na emotivno i psihičko stanje obolelih (Law i sar, 2010). Zbog toga je od posebne važnosti utvrditi faktore rizika za nastanak akni naročito težih kliničkih oblika. Prema izvesnim populacionim istraživanjima muškarci imaju oko 1,6 puta veći rizik za razvijanje srednje izraženog do teškog kliničkog oblika akni u odnosu na žene iz iste starosne kategorije (Kilkenny i sar, 1998). Slično tome, pored intenzivnog proučavanja ishrane i nasleđa, u toku poslednje decenije istražuje se upletenost i drugih endogenih i egzogenih faktora, kao što su emotivni stres, pušenje i oksidativni stres (Suh i sar, 2011; Yang i sar, 2013; Melnik i sar, 2013; Di Landro i sar 2012; Bataille i sar, 2002).

1.4.1. Genetika i akne

Uticaj nasleđa u nastanku akni se oduvek smatrao značajnim, ali su tek u toku poslednje decenije učinjena značajna genomski ispitivanja osetljivih populacija. Istraživanje sprovedeno još 2002. godine nad 458 homozigotnih i 1099 heterozigotnih blizanaca ukazuje na to da 81% varijabilnosti ispoljavanja akni potiče od genetskih uticaja a samo 19% od faktora iz spoljašnje sredine (Bataille i sar, 2002). Među prvima u genomskim istraživanjima, Zhang i saradnici su objavili da je hromozomski lokus 8q24 povezan sa težim oblicima adolescentnih akni (Zhang i sar, 2008). Druga kohorta na populaciji Han kineza sa i bez akni je pokazala da polimorfizam gena za kutani metabolizam androgena, HSD3B1 i HSD17B3, povećava sklonost populacije za nastanak akni (Yang i sar, 2013). Navarini i saradnici su poređenjem težih kliničkih oblika akni sa kontrolama ustanovili značaj 3 asociirana lokusa od kojih svaki sadrži gene vezane za signaliziranje putem transformišućeg faktora rasta – beta (TGF- β , engl. *transforming growth factor*). Nedavno je i grupa turskih autora istraživala povezanost polimorfizma gena vezanih za remodelovanje ekstracelularnog matriksa i lokusa odgovornih za sklonost ka stvaranju

ožiljaka kod obolelih od akni (Yaykasli i sar, 2013). Napredak u ispitivanju genoma u pravcu povezanosti sa nastankom akni je značajan iz dva razloga: prvo, potencijalno uvođenje novih molekularno-ciljanih terapijskih modaliteta za akne i drugo, identifikacija svih karakteristika težih kliničkih oblika akni i oblika sklonih ožiljavanju, zbog njihovog naglašenog psihosocijalnog uticaja.

1.4.2. Ishrana i akne

Nakon objavljivanja studija tokom 1960-tih i 1970-tih godina prošlog veka koje su poslužile kao dokaz odsustva povezanosti ishrane, a posebno čokolade sa aknama, opšti stav dermatološke javnosti i samih udžbenika se zadržao na ovom postulatu sve do početka novog milenijuma (Grant i Anderson, 1965, Anderson, 1971, Fulton i sar, 1969). Navedene studije su imale krupne metodološke nedostatke i uprkos činjenici da je stručna javnost ohrabrivala raznovrsnu ishranu kod obolelih od akni, sami pacijenti tj 62%-72% njih, odbijaju da poveruju u nedostatak uticaja ishrane na akne (Tom i Barrio, 2008). Tek 2002 godine, Cordain i saradnici ukazuju na nepostojanje akni kod populacije stanovnika u Paragvaju i Papua Novoj Gvineji, koji nisu u dodiru sa zapadnjačkom vrstom ishrane, a 2005. godine detaljnim sistematskim pregledom do tada objavljenih studija, Magin i saradnici zaključuju da se pojavljuju novi dokazi o umešanosti ishrane u patogenezu akni (Cordain i sar, 2002; Magin i sar, 2005).

U toku poslednje decenije u porastu je interesovanje istraživačkih opservacionih i interventnih studija na temu povezanosti ishrane i akni, iako krajnji sistematski pregled takvih studija ne dovodi do jednoznačnog zaključka (Bhate i Williams, 2013; Fiedler i sar, 2017). Osnovni postulati studija o uticaju ishrane na akne su se zasnivaju na činjenici da androgeni hormoni i drugi hormonski medijatori kao što je insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1; engl. *Insulin like growth factor 1*) pospešuju nastanak akni kroz stimulaciju produkcije sebuma i nekontrolisane hiperkeratoze infundibuluma (Burriss i sar, 2014). Postulirano je da se potencijalni mehanizmi dejstva pojedinih namirnica odigravaju kroz insulin/IGF-1 patogenetsku kaskadu, koja se završava sebacealnom lipogenezom (Melnik i sar, 2011). Značajan dokaz o umešanosti IGF-1 pruža i činjenica da deficijencija ovog faktora dovodi do izostanka akni (Ben-Amitai i Laron, 2011). U toku poslednjih nekoliko godine se akumulira broj studija koje povezuju akne sa glikemijskim indeksom (u daljem tekstu - GI), opterećenjem glukozom (u daljem tekstu - OG), mlekom i omega 3 masnim kiselinama (Burriss i sar, 2013; Bowe i sar, 2010).

Jedan od poslednjih postuliranih mehanizama uticaja ishrane na akne je predložen, i kroz nekoliko studija detaljno ispitan od strane Melnika i saradnika (Melnik i sar 2009, 2011, 2012, 2013a, 2013b). Zajednički zaključak ove serije studija je da se kod obolelih od akni ispoljava hiperstimulacija proteinskog kompleksa mTORC1 (engl. *mammalian target of rapamycin complex*), koji je glavni regulator ćelijskog rasta, proliferacije i metaboličke

homeostaze. Naime, aktivnost mTORC1-a u sebacealnom folikulu je narušena dejstvom pojedinih komponenti namirnica iz kategorije zapadnjačkog tipa ishrane.

Hrana koja ima visok GI se brzo vari i resorbuje izazivajući hiperglikemiju i hiperinsulinemiju (Jenkins i sar, 1981). Kada je u pitanju OG, značajna je i količina kao i vrsta ugljenih hidrata tako da se ovim parametrom određuje ukupan efekat hrane na serumsku glukozu i koncentracije insulina. Hrana koja obezbeđuje visoko OG deluje na akne predominantno izazivajući hiperinsulinemiju i povećanje koncentracije IGF-1 (Cordain i sar, 2002; Berra i Rizzo, 2009). IGF-1 je surogat marker hormona rasta, i moćan medijator ćelijskog rasta; inhibira apoptozu a stimuliše proliferaciju bazalnih keratinocita, utiče na androgen zavisnu seboreju i druge ćelijske mehanizme (Melnik i sar, 2009, Makrantonaki i sar, 2008). Ipak, nisu sve studije u saglasnosti sa ovim rezultatima. Tako npr Kaymak i sar nisu ustanovili razlike u nivou glukoze, insulina, IGF-1, ili OP kod ispitivanja sa i bez akni (Kaymak i sar, 2007).

Uticaj mleka i mlečnih proizvoda na nastanak ili pogoršanje akni nije dovoljno razjašnjen i smatra se da je multifaktorskog porekla (Burriss i sar, 2014). Slično hrani sa visokim GI, konzumiranje mlečnih proizvoda dovodi do povećane koncentracije insulina i IGF-1 (Melnik i sar, 2009). Hormonski i proteinski sastojci mleka mogu dodatno aktivirati i druge puteve aktivacije inflamacije kod akni (Melnik i sar, 2009, 2011; Danby i sar, 2008). Mleko doprinosi aknama zbog svog hormonskog, proteinskog i ugljenohidratnog (UH) sastava (Burriss i sar, 2014). Ono sadrži obilje hormona, među kojima su reproduktivni, hormoni rasta i drugi hormoni koji pojedinačno i zajedno utiču na nastanak akni (Melnik 2009, 2011, Danby 2008). Od najvećeg značaja su prekursori dihidrotestosterona (DHT) i sam IGF-1. Prekursori DHT se u sebacealnoj žlezdi konvertuju u aktivnu formu hormona, koja je glavni akne-stimulišući androgen. Koncentracije IGF-1 ostaju visoke i nakon pasterizacije, a bovini IGF-1 se vezuje za iste receptore kao i humana forma, pritom pojedini proteini iz mleka štite IGF-1 od razgradnje tokom digestije tako da je biorasploživost visoka (Burriss i sar, 2014). Koncentracija IGF-1 je viša nakon ingestije mleka i mlečnih proizvoda u odnosu na druge proteinske namirnice kao što je meso.

Rezultati istraživanja upućuju na to se protektivna uloga omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (MK), uključujući i konzumaciju masne ribe, zasniva na supresiji produkcije inflamatornih citokina (Simopoulos, 2002). Postulira se da je protektivni mehanizam dejstva omega-3 MK u tome što smanjuje koncentraciju insulina, IGF-1 i androgena (Nagata i sar, 2000). Međutim kod osoba koje konzumiraju ribu je dokazan smanjen insulinski odgovor, i to ne samo zbog prisustva omega-3 MK već i zbog aminokiselinskog sastava same ribe (Burriss i sar, 2014).

Uticaj masne hrane na nastanak ili pogoršanje akni je neistražen. Postulira se da su zasićene masti u vezi sa povećanom koncentracijom IGF-1, a dijeta osiromašena mastima sa sniženim koncentracijama ovog faktora i smanjenom šansom za nastanak akni (Heald i sar, 2005). Umešanost IGF-1 u nastanak hiperseboreje i akni, stiče nove dokaze u literaturi. Studije ukazuju na to da nivo cirkulišućeg IGF-1 korelira i sa količinom ekskrecije sebuma i sa brojem lezija akni kod žena (Vora i sar, 2008; Cappel i sar, 2005; Aizawa i Niimura, 1995). Značaj ishrane u egzacerbiranju akni upravo kod adolescenata je dominantan budući da je nivo IGF-1 najviši u adolescenciji što i koincidira sa pojavom akni u tom uzrastu (Vora i sar, 2008).

1.4.3. Stres i akne

Koncept neuroendokrine regulacije važnih mehanizama u koži, u prvom redu funkcije sebacealne žlezde, je opisan još pre 2 decenije, a nova istraživanja i dalje idu u prilog tom postulatu (Zouboulis i sar, 2004b). Pojedina istraživanja upućuju na to da stres utiče na kutani stečeni imunitet (Dhabhar 2003, 2013), ali da menja homeostazu barijerne funkcije kože (Altemus i sar, 2011; Denda i sar, 2000). Tačan mehanizam uticaja stresa na nastanak/pogoršanje akni nije do kraja razjašnjen, ali postoji nekoliko modela te povezanosti. Prvo, tokom emocionalno stresnog perioda se oslobađa povećana količina glukokortikoida i adrenalnih androgena koji zatim dovode do pogoršanja akni (Jović i sar, 2017). Obolela koža pojedinaca sa aknama je genetski predisponirana da reaguje na stres stvarajući akne jer u većoj meri ispoljava ekspresiju gena vezanih za inflamaciju i ekstracelularno remodelovanje u odnosu na okolnu zdravu kožu (Trivedi i sar, 2006). Koža lica obolelih od akni je bogatije inervisana, sadrži veći broj nervnih vlakana bogatih supstancom P i mastocita, u odnosu na zdravu kožu (Toyoda i Morohashi, 2001). Novija istraživanja su utvrdila da lojna žlezda sadrži receptore za brojne neuropeptide, čijom aktivacijom se modulira inflamacija, proliferacija, produkcija i sastav sebuma kao i androgeni metabolizam u humanim sebocitima (Zouboulis i sar, 2004b). Ti neuronendokrini uticaju na sve načine upućuju signale sebacealnoj žlezdi o centralnom ili topijskom stresu.

Produkcija hormona, neuropeptida i inflamatornih citokina kao odgovor na stres utiče na hronicitet akni i na njihovo pogoršanje, menjajući aktivnost pilosebacealne jedinice (Jović i sar, 2017). Ovi mehanizmi uključuju hipotalamus-hipofiznu osovinu i neuro-imuno-kutani sistem u kome neuropeptidi i hormoni kao što su kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH; engl. *corticotropin releasing hormone*), melanokortini i supstanca P, igraju glavnu ulogu. Najpre, uloga CRH i njegovo prisustvo u humanim sebocitima su dokazani u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima (Zouboulis i sar, 2002; Kono i sar, 2001). On menja sastav sebuma i utiče na steroidogenezu (Zouboulis i sar, 2002, 2004b). Ganceviciene i sar su ustanovili da je CRH sistem obilato prisutan u koži oboleloj

od akni a posebno u lojnoj žlezdi. Antagonisti CRH receptora su potencijalni terapeutici za akne i preliminarni rezultati efekta na lečenje akni su bili ohrabrujući (Ganceviciene i sar, 2008). Zatim, melanokortini, takođe medijatori stresa, su peptidi čiji se uticaj na lojnu žlezdu ispoljava kroz delovanje na posebne receptore, MC-1 i MC-5 receptore, koji su prisutni na humanim sebocitima (Zhang i sar, 2011). Ekspresija ovih receptora je takođe povećana u oboleloj u odnosu na zdravu kožu (Zhang i sar, 2011). Na kraju, supstanca P, vrlo značajan neuropeptid koji se oslobađa iz nervnih završetaka prilikom stresa, stimuliše proliferaciju sebacealne žlezde i sintezu lipida u sebocitima (Toyoda i Morohashi, 2001). Takođe stres je poznat po efektu na usporavanje uobičajenog procesa zarastanje rane i do 40%, što objašnjava perzistiranje lezija akni (Glaser i sar, 1999). Sveukupno, navedena ustraživanja upućuju na značajnu ulogu neuropeptida izazvanih uticajem emotivnog stresa, u aktivaciji komedogeneze i inflamacije posredstvom delovanja lojne žlezde i njenih mehanizama uključenih u patogenetsku kaskadu akni.

1.4.4. Druge značajne navike vezane za akne

Neki istraživači ukazuju na to su akne asocirane sa pojedinim navikama vezanim za stil života kao što su pušenje, smanjen broj sati sna, izlaganje suncu ili veštačkim UVA zracima, kao i navike vezane za pravilnu negu kože (Magin i sar, 2005). Rezultati istraživanja su oprečni i postoji potreba za relevantnim studijama o faktorima rizika na populaciji adolescenata.

1.4.4.1. Pušenje i akne

Uticaj pušenja na akne je kontroverzna tema, objavljene su pozitivne, negativne ili nikakve asocijacije pušenja i akni (Jemec i sar, 2002; Schafer i sar, 2001; Mills i sar, 1993; Chuh i sar, 2004; Capitano i sar, 2009). Eksperimentalne studije podržavaju hipotezu da postoji uloga pušenja u nastanku akni. Keratinociti poseduju nikotinske acetilholinske receptore čijom aktivacijom se pospešuje adhezija, diferencijacija i apoptoza keratinocita, a inhibira njihova migracija (Thiele i sar, 1999; Grando i sar, 1996). U koncentracijama većim od 100µg/ml, nikotin izaziva hiperkeratozu kože (Theilig i sar, 1994). Nikotin zajedno sa drugim komponentama duvanskog dima izaziva vazokonstrikciju i hipoksiju kao i inhibitorni efekat na hemotaksu neutrofila i limfocita (Monfrecola i sar, 1998). Oksidativni stres koga izaziva pušenje utiče na produkciju sebuma i izmenu sastava sebuma koji usled pušenja sadrži manje koncentracije alfa-tokoferola, glavnog antioksidanta sebuma. Usled toga produkti peroksidacije sebacelanih lipida se neometano uključuju u patogenetsku kaskadu akni (Zouboulis i sar, 2005). Peroksidacija skvalena je ključni događaj u komedogenezi (Ottaviani i sar, 2006). Nivo produkta nastalog peroksidacijom skvalena se uvećava i do 50% kod pušača, a ekskrecija sebuma uvećava i do 3 puta u odnosu za zdrave kontrole (Capitano i sar, 2009). Isti

autori predlažu uvođenje naziva “pušačke akne” u klasifikaciju akneiformnih erupcija naročito kod atipičnih adultnih akni koje su i predmet njihovog istraživanja (Capitanio i sar, 2009).

Nove populacione studije na većim uzorcima koje uključuju polne i starosne karakteristike ispitanika, postojanje i klinički oblik akni (retencione vs. inflamatorne lezije) i kvalitet života vezan za zdravlje (HRQL) su potrebne da bi se tačnije razlučila asocijacija pušenja i adolescentnih/adultnih akni (Rombouts i sar, 2007).

1.4.4.2. Ultraljubičasto zračenje, zagađenje iz vazduha i akne

Izlaganje suncu tj ultravioletnim zracima (UVZ) predstavlja važan spoljni činitelj kada je u pitanju nastanak ili egzacerbacija mnogih kožnih bolesti. Dubina penetracije UVZ zavisi od talasne dužine zraka; ultravioletni A (UVA) zraci dopiru do derma, većina ultravioletnih B (UVB) zraka se apsorbira u epidermu i vrlo mali broj UVB zraka stiže do papilarnog derma (Anderson i Parrish, 1981). Iako UVB zraci ne dostižu direktno do lojne žlezde, njihov efekat na žlezdu se ipak ostvaruje direktnim i indirektnim mehanizmima. Sebociti produkcijom inflamatornih citokina igraju ključnu ulogu u nastanku i pogoršanju akni, kao što je već opisano. Modulacija funkcije sebacealne žlezde je moguća (Lee i sar, 2008, 2010, 2012, 2013); uticaj UVB zračenja je ekstenzivno proučavan, dokazana je hiperplazija lojne žlezde nakon izlaganja UVB zracima kod miševa (Lesnik i sar, 1992). Proliferacija sebocita je povećana za 40% četvrtog dana iradijacije UVB zracima, a produkcija sebuma povećana za 410% sedmog dana (Akitomo i sar, 2003). Evidentirano je da su i ekskrecija sebuma i produkcija citokina u otvorenim komedonima, povećani u toku prvih nekoliko dana nakon izlaganja UVB i UVA zracima, a zatim se vraćaju u opseg fizioloških vrednosti (Suh i sar, 2012). Slično tome, ustanovljeno je da epitelijalni keratinociti poseduju funkcionalni peroksizom-proliferatorom aktivisani receptor gama (PPAR-gama) sistem koji je ciljno odredište UV-B iradijacije (Pham i sar, 2015). PPAR-gama posredstvom sinteze slobodnih masnih kiselina stimuliše produkciju proinflamatornih citokina u lojnoj žlezdi što je mehanizam indirektnog dejstva UVB na lojnu žlezdu. Takođe, UVB zraci su potentni modulatori ćelijski posredovanog imunskog odgovora, zbog čega je sveukupan efekat UVB zračenja mnogo komplikovaniji i zahteva dodatna istraživanja (Lee i sar, 2013).

S druge strane, peroksidacija skvalena kao jedan od najranije prepoznatih fenomena u komedogenezi je opisana još 1986 godine (Saint-Leger i sar, 1986). Svalen je lipid skoro ekskluzivno rezervisan za sebum gde mu je koncentracija oko 10-15% i vrlo malo u drugim organima i tkivima. Uticaj zagađenja i spoljnih činilaca kao što je UVZ, ozon, zagađivači iz vazduha, dovodi do stvaranja peroksidovanih produkata

skvalena koji imaju komedogeno, a nemaju antimikrobno dejstvo što sve zajedno dovodi do komedogeneze i inflamacije (Pham i sar, 2015). Oksidativna degradacija skvalena ima raznovrsna druga toksikološka, biološka i imunološka dejstva u koži (Oyewole i Birch-Machin, 2015). Spoljni štetni činioci iz okruženja, uključujući UVZ, ozon i zagađivače, zapravo ispoljavaju aditivni efekat na koži (Krutmann i sar, 2017). Moguć mehanizam je taj što UVZ kompromituje epidermalnu barijeru, a ozon multiplicira taj efekat kroz narušavanje lipidne strukture rožastog sloja (Krutmann i sar, 2017). De Jong i saradnici nedavno izlažu model po kome prilikom oštećenja barijere dolazi do penetracije lipida u dublje slojeve kože koji na taj način bivaju predstavljeni kao antigen T-limfocitima što pokreće kaskadu inflamacije (de Jong i sar, 2014). Slično tome, ozon i UVZ zajednički dovode do smanjene koncentracije vitamin E u koži i utiču na povećan nivo lipidne peroksidacije, što aditivno dovodi do inflamacije kao centralnog događaja u nastanku akni (Vallachi i sar, 2012).

Uprkos brojnim uglavnom eksperimentalnim studijama, krajnje dejstvo UVZ i zagađenja na sebum i njegove konstitutivne lipide kao i način na koji oni menjaju inflamatornu reakciju kod akni su ipak nedovoljno istraženi na UV izloženoj koži in vivo i ostaju kontroverzna tema. Nedvojbeno je pak, da je uloga sebuma u reakciji na stimulus iz okruženja ključna. Bilo da je u pitanju njegova protektivna uloga (antioksidativni potencijal) ili uloga u modelovanju inflamatorne reakcije, profil reakcije sebacealne žlezde na stimulus iz okruženja ostaje tema daljih istraživanja (Oyewole i Birch-Machin, 2015).

1.4.4.3. Kvalitet sna i akne

Uprkos činjenici da su brojne studije potvrdile povezanost između lošeg kvaliteta sna i mentalnih i fizičkih zdravstvenih problema, vrlo mali broj istraživanja je posvećen odnosu između kvaliteta sna i funkcija kože (Zisapel i sar, 2007; Oyetakin-White i sar, 2015). Loš kvalitet sna određuju sledeći pojmovi: smanjen broj sati sna, nesanica i latenca spavanja. Epidemiološke studije koje se bave ispitivanjem faktora rizika, ako uopšte, koriste broj sati sna kao parametar lošeg kvaliteta sna. Takođe, poznato je da kvalitet sna utiče na hormonski cirkadijalni ritam (Zisapel i sar, 2007). Izvesne studije potvrđuju i to da dobar kvalitet sna korelira sa povećanom koncentracijom IGF-1 i serumskog dihidroepiandrosteron-sulfata (Makino i sar, 2012), s toga je uticaj kvalitetnog sna na akne čak i teoretski neizvestan.

Rezultati dosadašnjih istraživanja o uticaju i povezanosti kvaliteta sna i akni su skromni i oprečni, a zapažanja o parametrima vezanim za kvalitet sna su od značaja za buduća epidemiološka istraživanja.

1.4.4.4. Menstrualni ciklus i akne

Iako je uloga hormona u nastanku akni posredstvom aktivnosti lojne žlezde nedvojbeno, tačan uticaj cirkulišućih polnih hormona ostaje nerazjašnjen. Poremećaj ovulacije usled povećanog serumskog testosterona je zabeležen kod 57-58% ispitivanih žena sa aknama (Stoll i sar, 2001). Hipoteza o načinu uticaja menstrualnog ciklusa na akne je stara više od 40 godina (Williams i Cunliffe, 1973); pretpostavljen mehanizam je smanjenje pilosebacealnog duktusa između 15-20 dana menstrualnog ciklusa što olakšava okluziju iako sam mehanizam okluzije nije razjašnjen. Drugi autori 3 decenije kasnije opovrgavaju ovu teoriju na osnovu činjenice da su predmenstrualne akne inflamatorne po prirodi i reverzibilne ukoliko se rano leče inhibitorima inflamacije (Tehrani i Dharmalingam, 2004). Oni pustuliraju da su prostaglandini uzročnici predmenstrualnih akni usled svojih vazoaktivnih efekata, i smatraju da je biohemijska a ne obstruktivna pasivna patogeneza u osnovi nastanka ovih akni. Estrogeni ili progesteroni vezivanjem za hormonske receptore na ćelijama izazivaju stvaranje prostaglandina iz arahidonske kiseline, što dovodi do oslobađanja histamina iz mastocita i stvaranja bradikinina te se pokreće inflamatorna kaskada u pilosebacealnoj jedinici. Takođe, smatra se da i druge predmenstrualne dermatoze nastaju zbog preosetljivosti na estogene i progesteron (Itsekson i sar, 2004).

1.5. Kvalitet života adolescenata obolelih od akni

1.5.1. Koncept kvaliteta života i kvalitet života povezan sa zdravljem

Često citirana sveobuhvatna definicija kvaliteta života iz 1993. godine autora Felce i Perry-ija je poslužila kao osnov za opšte prihvaćenu definiciju nastalu zalaganjem radne grupe eksperata, iste godine (WHOQOL Group, 1993) (Felce i Perry, 1993). Konsenzusom radne grupe kvaliteta života je definisan kao individualna percepcija svakog pojedinca o njegovom položaju u specifičnom kulturološkom i vrednosnom sistemu u kome živi, u odnosu na njegove ciljeve, očekivanja i standard koje u tim sistemima važe. Kasnije je izloženo još nekoliko značajnih definicija gde se kvalitet života predstavlja kao skup dimenzija ili domena (Diener i Suh, 1997) ili kroz sagledavanje subjektivne i objektivne komponente (Cummins, 2000).

Kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life – HRQoL*) se definiše se kao subjektivna percepcija uticaja bolesti na zdravstveni status (uticaj bolesti i primenjene terapije), kao i na sveukupno fizičko, psihološko i socijalno funkcionisanje i blagostanje obolelih (Kiebert i sar, 2002). Pojam je prvi put pomenut 1996. godine (Testa i Simonson, 1996). Jednostavniju definiciju iste godine ponudili su Schipper i saradnici opisujući ga kao funkcionalni efekat bolesti i posledične terapije percipiran iz pozicije pacijenta. Slično tome, Grupa za harmonizaciju ishoda prijavljenih od strane pacijenata (engl. *Patient-Reported Outcomes - Harmonization Group*) ga

predstavlja kao pojam koji se odnosi na uticaj zdravstvenog stanja i primenjenih tretmana na svakodnevni život individue (Acquadro i sar, 2003).

Prema autorima koncepta kvaliteta života povezanog sa zdravljem, on se sagledava kroz četiri osnovne dimenzije: fizičko funkcionisanje (fizičke aktivnosti, samostalna briga o sebi), simptome povezane sa bolešću ili lečenjem, psihološko blagostanje (osećanja i kognitivno funkcionisanje) i društveno funkcionisanje (aktivnosti u društvu) u subjektivnom i objektivnom smislu (Testa i Simonson, 1996). S toga, može se zaključiti da je kvalitet života povezan sa zdravljem uži i specifičniji pojam u odnosu na kvalitet života uopšte, i kao takav pogodan za primenu u istraživanjima iz domena medicine (Theofilou, 2013; Both i sar, 2007). Zbog toga je netačno poistovećivanje ova dva različita pojma, što se neretko sreće u publikovanim studijama. Isto tako se kvalitet života povezan sa zdravljem ne može koristiti umesto samog zdravlja tj. zdravstvenog statusa, jer zdravlje predstavlja širi pojam (Guyatt i sar, 1993). Tri decenije nakon uvođenja pojma kvaliteta života povezanog sa zdravljem, njegova primena prevazilazi uticaj bolesti na kvalitet života, tako da se koristi i kod poređenja efekata različitih tretmana u kliničkim ispitivanjima, izbora adekvatne terapije za svakog pojedinačnog pacijenta, unapređenje odnosa između lekara i pacijenta, kao i ekonomske evaluacije, a u cilju najboljeg korišćenja zdravstvenih resursa (McGee, 2004).

Merni instrumenti tj upitnici za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem se mogu svrstati u dve osnovne grupe: generički ili opšti, i specifični upitnici. Opšti upitnici mere opšti uticaj zdravstvenih problema na kvalitet života pojedinca, mogu se primenjivati i kod zdravih osoba i zato su pogodni za populaciona istraživanja (Testa i Simonson, 1996). Dodatna prednost je što se mogu primenjivati za poređenje kod različitih grupa obolelih pacijenata, a nedostatak se ogleda u tome što ne omogućavaju procenu aspekata specifičnih za određene bolesti, te su im senzitivnost i diskriminatorna sposobnost manje u odnosu na specifične upitnike (Ferrer i sar, 2006). S druge strane, specifični upitnici se odnose na procenu uticaja specifičnih aspekata određene bolesti i primenjene terapije na kvalitet života obolelih. Imaju visok nivo senzitivnosti i specifičnosti u ispitivanju kvaliteta života kod tačno određenih stanja i bolesti (Evers i sar, 2008). Glavni nedostatak je taj što onemogućavaju poređenje između različitih populacija ili oboljenja (Bowling, 1995). Ipak, mnogi specifični instrumenti sadrže i generičke domene što klasifikaciju na opšte i specifične čini konfuznom (Valderas i Alonso, 2008). U akademskoj javnosti je prihvaćen stav da je za procenu kvaliteta života kod obolelih neophodna istovremena primena generičkih i specifičnih upitnika (Bowling, 1995; Tabolli i sar, 2006; Janković i sar, 2011; Milobratović i sar, 2013). Za procenu kvaliteta života dermatoloških pacijenata preporučuje se upotreba generičkih upitnika SF-36 i *World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)*, a upotreba

specifičnog upitnika zavisi od same bolesti. Ukoliko ne postoji specifičan upitnik za određenu kožnu bolest uvek je moguće primeniti dermatološki specifične upitnike: Skindex – 29 i Dermatološki indeks kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index* – DLQI) (Finlay i Khan, 1994).

1.5.2. Kvalitet života kod obolelih sa aknama i merni instrumenti

Budući da akne na različite načine utiču na kvalitet života obolelog, u upotrebi su razne metode evaluacije u prvom redu akne-specifični upitnici, ali i generički upitnici i skale (Finlay, 2017). Pacijenti sa aknama imaju daleko veće opterećenje bolešću mereno ovim instrumentima nego pacijenti sa drugim hroničnim bolestima kao što su astma, epilepsija, dijabetes, artritis i bolovi u leđima (Mallon i sar, 1999). Istraživanja takođe ukazuju na to da kvalitet života ne korelira sa dermatološki procenjenom kliničkom slikom akni (Jones-Caballero i sar, 2007; Demircay i sar, 2008); zapravo čak i u vrlo blagim kliničkim formama akne mogu imati izrazit psihološki uticaj na obolelog (Dreno i sar, 2007). Pojava akni u adolescenciji koincidira sa razvojnim psihološkim problemima identifikacije i uopšte percepcije sopstvenog tela, i istovremeno sa delikatnim procesima socijalizacije i polnog sazrevanja u ovom periodu života. (Tan i sar, 2008b). Zbog toga je i uticaj akni na obolelog adolescenta dominantan u sferi psihološkog, emocionalnog sazrevanja i auto-percepcije. Činjenica da akne perzistiraju i nakon adolescencije te da su prisutne u do 50% odraslih starijih od 20 godina, govori u prilog posebnog psihosocijalnog morbiditeta kod obolelih od akni (Kellet i Gawkrödger, 1999). U adolescenciji, akne su češće udružene sa osećajem nelagodnosti, stida, anksioznošću, depresijom, suicidalnim idejama, somatizacijom i socijalnom inhibicijom (Van der Meeren i sar, 1985; Demircay i sar, 2008; Salek i sar, 1996).

U kliničkoj praksi se psihosocijalni uticaj akni na kvalitet života bazira na empirijskoj proceni lekara, a ne na formalnom upitniku. Međutim, istraživanja potvrđuju da zaključivanje o kvalitetu života pacijenta na osnovu kliničkih parametara određenih od strane dermatologa može biti nepotpuno i netačno (Tan, 2008a). Oboleli sa najtežom kliničkom slikom nisu istovremeno i oni koji imaju najlošiji kvalitet života (Kellet i Gawkrödger, 1999). Opšti (generički) upitnici kvaliteta života koji su već izvesno vreme u upotrebi i kod akni, su pogodni za poređenje uticaja kod različitih kožnih bolesti, ali im nedostaje senzitivnost u detektovanju psihosocijalnog uticaja akni (Motley i Finlay, 1989). Takva i druga ograničenja generičkih upitnika su proizvela stvaranje akne-specifičnih upitnika i psihometrijskih instrumenata, kao što su: Indeks invaliditeta usled akni (engl. *Acne Disability Index*- ADI) (Gupta i sar, 1998), Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni (engl. *Cardiff Acne Disability Index* – CADI) (Girman i sar, 1996), Skala kvaliteta života kod akni (engl. *Acne Quality of Life Scale* - AQOL) (Martin i sar, 2001), Akne kvalitet života (engl. *Acne Quality of Life* - Acne-QoL) (Fehnel i sar, 2002; Tan i sar, 2006)

i njegova skraćena verzija Akne-Q4 (engl. *Acne-Q4*) kao i Skala utvrđivanja psiholoških i socijalnih efekata akni (engl. *Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne - APSEA*) (Motley i Finlay, 1992).

Upitnik ADI je sastavljen od 48 pitanja koje se odnose na 8 domena: psihološki, fizički, rekreacija, zaposlenje, spoznaja sebe, socijalna reakcija, nega kože i finansijski domen (Gupta i sar, 1998). Pitanja se odnose na događaje u toku poslednje 4 nedelje, pouzdanost testa je 0,96. Skraćena verzija ovog upitnika, CADI, se sastoji od 5 pitanja i dizajnirana je za rutinsku upotrebu, pouzdanost je procenjena na 0,98. Detaljnije će biti predstavljen u delu pod nazivom Metod rada.

Potreba za istovremenim merenjem osetljivih promena u težini kliničke slike akni i psihološkom morbiditetu je dovela do razvoja AQOL upitnika (Martin i sar, 2001). Ovaj upitnik od 9 pitanja skorovanih od 0-3 odražava veći morbiditet sa većim skorom, a pouzdanost testa je vrlo visoka 0,99.

Instrument Acne-QoL je dizajniran za potrebe kliničkih ispitivanja i sastoji se od 19 pitanja sa mogućim odgovorima od 0-6, gde viši skor označava bolji kvalitet života. Pouzdanost, validnost i reproducibilnost testa su zadovoljavajuće, ali dužina upitnika i vreme koje je potrebno za njegovo popunjavanje (5-7 min) su ograničili njegovu upotrebu u kliničkoj praksi. Zbog toga je iz svakog od 4 ispitivanih domena odabrano po 1 pitanje i kondenzacijom je nastao Akne-Q4 upitnik. On potpuno podražava originalnu verziju od 19 pitanja, koeficijent korelacije je 0,97 između ove dve forme upitnika. APSEA je instrument nastao ukrštanjem izabranih pitanja iz ukupno 5 različitih upitnika sa ADI upitnikom. (Motley i Finlay, 1992). Iako nije vezan za pitanja o facijalnim aknama, ovaj instrument sjajno korelira sa aknama na licu ali ne i sa ukupnim akne skorom koji uključuje i druge regije; značajna korelacija postoji i između APSEA skora i dužine trajanja akni, gde je kod žena sa perzistentnim aknama koje traju duže od 10 godina značajno umanjen APSEA skor u odnosu na obolele muškarce ili zdrave osobe (Motley i Finlay, 1992).

Uticaj objektivno i subjektivno procenjene težine kliničke slike na umanjenje kvaliteta života je najčešće predmet istraživanja populacionih i studija preseka (Uslu i sar, 2008; Yeung i sar, 2002; Karciauskiene i sar, 2015). Retke su studije koje se bave drugim prediktivnim faktorima za umanjenje kvaliteta života adolescenata sa aknama, kao što su uticaj pola, vrste primenjene terapije, želje za lečenjem i nivoa percipiranog stresa (Law i sar, 2010).

Merne skale koje su orijentisane na subjektivnu pacijentovu percepciju pružaju objektivnu sliku o uticaju akni i imaju najveću pouzdanost u proceni težine akni. Zbog toga vodeći autori studija o aknama kao što je prof Dr Jerry K.L. Tan sa Univerziteta u

zapadnom Ontariju, predlažu da se u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima koriste kraće verzije upitnika kao što su Akne-Q4 i CADI (Tan, 2008a).

1.6 Stavovi, znanje i zablude adolescenata o aknama

Kada je 1983. godine prvi put objavljena studija o stavovima i zabludama pacijenata sa aknama i njihovih srodnika, nije se moglo pretpostaviti da će 4 decenije kasnije uz još 15 objavljenih istraživanja, razmišljanja pacijenata ali i studenata, srednjoškolaca i opšte populacije, ostati u većoj meri nepromenjena (Rasmussen i Smith, 1983; Tan i sar, 2001; Rigopoulos i sar, 2007; Karčiauskiene i sar, 2015). Akne su univerzalna bolest čovečanstva i saznanja o mogućim uzrocima, samoj prirodi bolesti se ne razlikuju kod obolelih i nebolelih osoba i pokazalo se, ne zavise od regiona sveta (Tan i sar, 2001, Rigopoulos i sar, 2007). Ustanovljeno je i to da i lekari zaduženi za prvi kontakt sa pacijentom, dele iste stavove kao i njihovi pacijenti sa aknama i podležu istim zabludama (Brajac i sar, 2004). Dve decenije nakon prvog uvida u stavove pacijenata, Tan i sar poredе svoje rezultate sa dotadašnjim stavovima i već dolazi do izražaja nemogućnost direktne komparacije rezultata zbog različitog uzorka i metode uzorkovanja ispitivane populacije ali i zbog razlika u metodološkom pristupu tj dizajnu upitnika (Tan i sar, 2001). Autori pružaju na uvid svoj upitnik radi lakšeg dizajniranja budućih sličnih studija. Uvid u stavove pacijenata je presudan za adekvatan pristup pacijentu i sprovođenje preventivnih mera. Ne manje važno je i uočavanje odabranih metoda lečenja, brzine pristupa adekvatnoj terapiji zbog edukacije pacijenata i šire javnosti o samoj terapiji za akne ali i zbog sistemskih izmena u načinu pristupa lekara, u prvom redu pedijataru i dermatologu. Do danas objavljene studije o stavovima vezanim za akne su metodološki vrlo različite i ne postoji standardizovan upitnik niti je definisana ciljna populacija za uzorkovanje ispitanika. Objedinjenim pregledom studija zaključuje se da su osnovne informacije o subjektivnim stavovima koje su sakupljane na ovaj način, vezane za: (1) uzročnike akni i mehanizme njihovog delovanja, (2) verovanja o prirodi bolesti, toku, sekvelama, (3) mogućnosti lečenja i izlečenja, modalitet pristupa pojedinca terapiji ili nekom obliku lečenja; odabir, ishod i trajanje eventualno primenjene terapije, (4) izvore informisanosti o aknama i lečenju, (5) faktore koji poboljšavaju ili pogoršavaju akne. Osnovni cilj ovih studija nije i ne sme da bude utvrđivanje kauzalne veze između percipiranih faktora rizika i nastanka akni, jer su u pitanju studije preseka (Smithard i sar, 2001).

Najčešće prijavljivani uzročnici akni, gde pripadaju i činioци koji pogoršavaju bolesti, prema podacima iz literature su redom po učestalosti: hormoni ili hormonski disbalans, loša higijena (ili nedovoljno umivanje lica), genetika, ishrana, stres, infekcija, menstrualni ciklus i u manjoj meri pušenje, alkohol, gojaznost, kozmetika, sunce, istiskivanje akni (Rasmussen i Smith, 1983; Tan i sar, 2001; Smithard i sar, 2001; Al Hoqail, 2003; Rigopoulos

i sar, 2007; Uslu i sar, 2008; Yahya, 2009; Karciauskiene i sar, 2015; Kaushik i sar, 2017). Nasuprot tome faktori koji dovode do poboljšanja ili izlječenja od akni prema stavovima opšte populacije obolelih i neobolelih adolescenata i mladih osoba su: češće ili adekvatnije pranje lica, sunce, zdrav način ishrane, konzumacija veće količine vode, a kozmetika (maske, losioni, pilizi) i kozmetički tretman, dermokozmeceutici predloženi od strane farmaceuta se navode kao faktori izlječenja, prema mišljenju obolelih i neobolelih adolescenata (Kaushik i sar, 2017; Tan i sar, 2001; Smithard i sar, 2001). Ističe se značajna razlika u odabiru faktora koji se ispituju od strane istraživača, pa tako su potencijalni uzročnici i činioci koji pogoršavaju akne zastupljeni u svim studijama, a percepcija faktora koji poboljšavaju ili delimično uvode akne u remisiju nije ispitivana u toku poslednje decenije, izuzev kod Kaushik i sar nedavno kada su uočena samo 2 činioca koji utiču na poboljšanje: češće pranje lica i izlaganje suncu (Kaushuk i sar, 2017). Nedavno je uočeno da devojčice imaju bolje znanje o aknama, kao i modalitetima lečenja u odnosu na dečake, ipak adolescenti oba pola dele jednako veliku potrebu za većim znanjem o aknama (Karciauskiene i sar, 2015). Slična potreba kod adolescenata je zabeležena i u ranijim istraživanjima, čak polovina smatra da su informacije koje dobijaju o aknama nekompletne i neadekvane (Tan i sar, 2001; Rigopoulos i sar, 2007). Takođe postoji izvesno stanovište da potreba za boljim informacijama vezanim za akne raste sa porastom starosne dobi adolescenta, a ne korelira sa težinom kliničke slike akni (Karciauskiene i sar, 2015). Adekvatno znanje i informacije o uzrocima, toku i prirodi akni su od neprocenjivog značaja za adekvatan pristup lečenju adolescenta. Pristupanje obolelog bilo kakvom obliku lečenja od strane lekara/dermatologa (u daljem tekstu – pristupanje lečenju) se u dostupnoj literaturi predstavlja pojmom “ponašanje vezano za traženje pomoći” (engl. *treatment seeking behavior*) i označava vrlo bitan parametar u otkrivanju problema vezanih za odnos dermatolog i pacijenta, posebno kada su u pitanju adolescentne akne (Dessai i sar 2017; Corey i sar 2013). Pristupanje adolescenata sa aknama lečenju nije ispitivano na prostoru zapadnog Balkana.

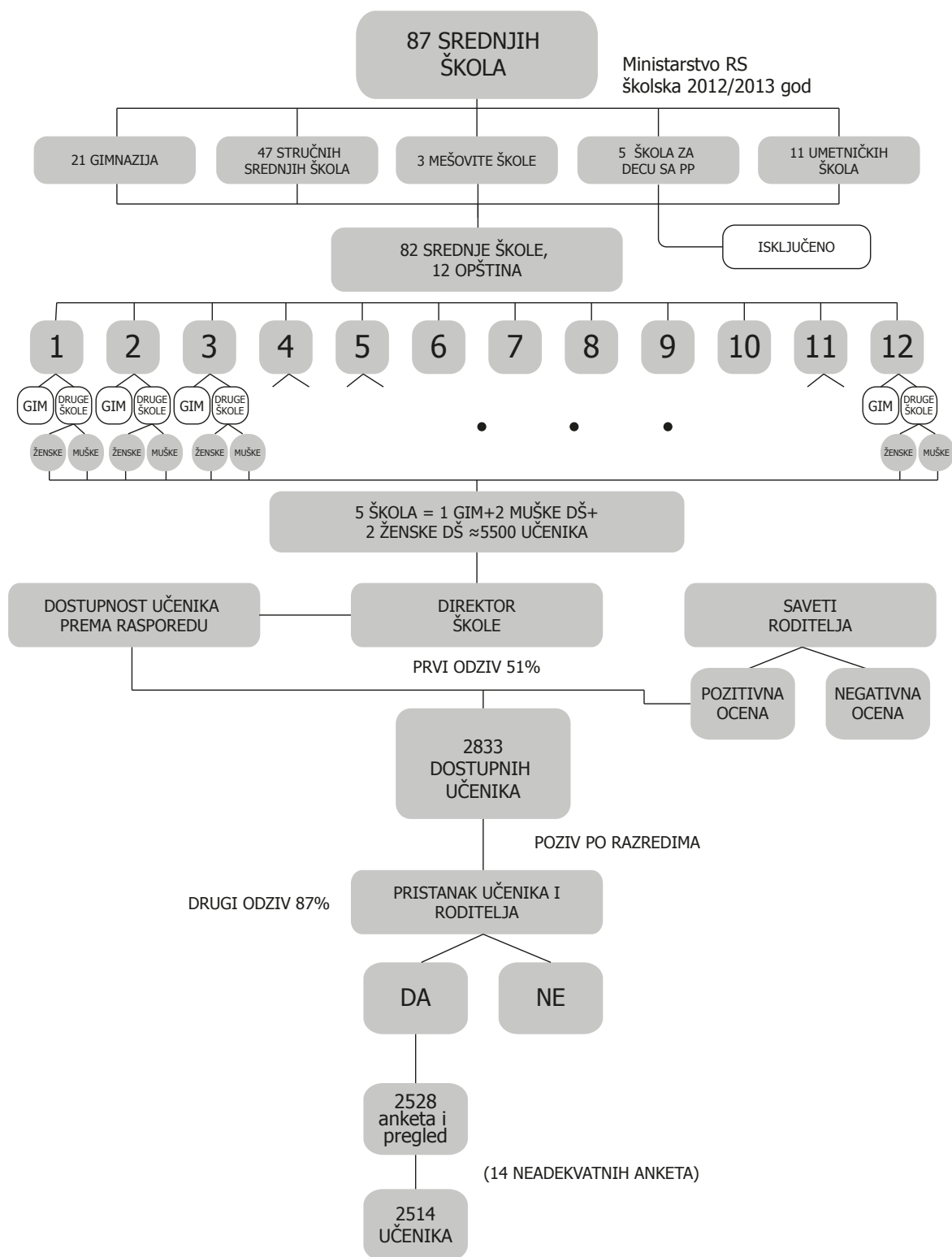
Povećano interesovanje za deskriptivne epidemiološke studije u stručnoj javnosti se ne smanjuje. Osobnosti kvaliteta života i psihosocijalni uticaj akni na obolelog nisu jedina tema koja se i dalje intenzivno proučava. Upoznavanjem novih činilaca u etiopatogenezi akni se otvara novi pogled na dosadašnje faktore rizika za nastanak akni, posebno u domenu kontroverznih naučnih činjenica kao što su uticaj ishrane, ličnih navika (treniranje, pušenje, izlaganje suncu, nega kože) ili drugih empirijski značajnih faktora. Slično tome, uverenja samih pacijenata koja mogu biti značajna za stil života obolelog sa aknama, ali i odabir i komplijansu terapije su mesto mogućeg uticaja od strane lekara, pojedinca ali zdravstvenog sistema i čitave zajednice. Studije koje obuhvataju navedene ciljeve značajno doprinose kreiranju preventivnih mera i procedura kod populacije adolescenata što je od individualnog i opšteg zdravstvenog značaja.

2. CILJEVI RADA

1. Određivanje prevalencije različitih kliničkih oblika akni kod srednjoškolaca u Beogradu.
2. Utvrđivanje faktora rizika za nastanak akni kod adolescenata.
3. Procena kvaliteta života adolescenata sa aknama.
4. Utvrđivanje prediktivnih faktora za umanjenje kvaliteta života merenog Kardifskim Indeksom nesposobnosti u vezi akni (engl. *Cardiff Acne Disability Index - CADI*) kod adolescenata sa aknama.
5. Analiza stavova adolescenata o prirodi bolesti, uzrocima nastanka, faktorima koji pogoršavaju bolest, kao i o mogućnostima lečenja.

3. METODE

3.1. Dizajn studije i izbor ispitanika



GIM - gimnazija,
 PP - posebne potrebe,
 DS - Druge škole

Slika 6. Shema planiranja uzorka za istraživanje

Zadati ciljevi i metodologija su ostvareni primenom studije preseka na reprezentativnom uzorku populacije adolescenata koji pohađaju srednje škole u Beogradu, tokom 3 konsektivna meseca, od decembra 2012. do februara 2013. godine. Istraživanje je sprovedeno nakon dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i nakon saglasnosti roditeljskih saveta odabranih škola. Studija je osmišljena da obuhvati učenike srednjih škola uzrasta od 14 do 18 godina. Prema formuli za izračunavanje veličine uzorka, kada je prevalencija akni 70%, $z=1,96$, a $E=2\%$, planirano je da u studiju bude uključeno minimum 2017 ispitanika. Međutim, prema ranijim istraživanjima obuhvat ispitanika je oko 80%, zbog čega je definitivan planiran broj uključenih ispitanika bio veći od 2500 učenika.

Najpre, izbor škola u Beogradu je obavljen metodom slučajnog izbora (slika 6). Podatke potrebne za planiranje uzorka smo dobili od Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije, Sektora za školske uprave, stručno-pedagoški nadzor i srednje vaspitanje i obrazovanje. Prema aktuelnom popisu Ministarstva prosvete iz školske 2012/2013. godine, u Beogradu je bilo 87 srednjih škola, od čega 21 gimnazija, 47 stručnih srednjih škola, 3 mešovite škole, 5 srednjih škola za decu sa posebnim potrebama i 11 umetničkih škola. Za potrebe istraživanja škole su definisane u odnosu na to da li su gimnazije ili stručne srednje/umetničke/mešovite škole (u daljem tekstu: druge srednje škole), a škole sa decom posebnih potreba nisu uključene u istraživanje. Primenjen je četvorostepeni stratifikovani slučajni uzorak. U prvom stepenu uzorkovanja određen je broj škola po opštinama, u odnosu na sve škole u Beogradu, i time od 17 beogradskih opština isključeno 5 koje nemaju srednje škole. U drugom stepenu uzorkovanja je u datim opštinama definisan broj i postojanje gimnazija i/ili drugih srednjih škola gde je primenljivo. U trećem stepenu je na osnovu pretpostavljene (podaci iz Ministarstva prosvete) polne strukture škola u drugim srednjim školama dodatno uspostavljena podela na pretežno "muške" (elektrotehnička, tehnička, mašinska, drvoprerađivačka, vazduhoplovna) i "ženske" škole (pravno-birotehnička, medicinska, ekonomska, baletska i sl). U četvrtom stepenu je prema formuli za izračunavanje uzorka utvrđen broj potrebnih ispitanika i time minimalni broj škola za selekciju ispitanika, koji iznosi minimum 3, a optimum 5 škola. Zatim su metodom slučajnog izbora odabrane 1 gimnazija, 2 škole sa pretežno muškom i 2 sa pretežno ženskom populacijom. To su bile: Elektrotehnička škola "Nikola Tesla" (oko 1150 učenika), Elektrotehnička škola "Rade Končar" (oko 1220 učenika), Prva ekonomska škola (oko 840 učenika), Prva beogradska gimnazija (oko 930 učenika)

i Pravno-poslovna škola (oko 1410 učenika). Obuhvat učenika sumarno iz svih odabranih škola je iznosio oko 5547 učenika.

Preliminarni razgovori sa direktorima odabranih škola su obavljani od strane glavnog istraživača sa ciljem da se dostavi pisani zahtev za saradnju upućen direktoru i roditeljskim savetima, ali i da se nakon uspostavljene pozitivne saradnje odredi broj učenika koji bi, prema planu nastave i dozvolama pojedinačnih razrednih saveta roditelja, planu dodatnih, kao i rekreativnih aktivnosti bili dostupni za poziv na učešće u vremenskom okviru zadatom od strane istraživača. Dostupnost termina za pregled i anketiranje đaka prvih i četvrtih razreda je bila manja u odnosu na drugi i treći razred, a sveukupni izbor broja ispitanika je zavisio od konačnih odluka pojedinačnih roditeljskih saveta za svaki razred i od organizacije slobodnih termina za pregled od strane uprava samih škola. U cilju obezbeđivanja maksimalne participacije ispitanika, svi dostupni učenici, njih 2833, su bili usmeno obavešteni o vrsti i načinu istraživanja od strane anketara, a učestvovanje u istraživanju je bilo na dobrovoljnoj bazi. Saglasni učenici su najpre primili informator o ciljevima studije koga su zajedno sa potpisanim formularom pristanka od strane roditelja bili u obavezi da obezbede do dana zakazanog za ispitivanje. Nakon potpisivanja pismenog pristanka učenici su samostalno popunjavali upitnik u trajanju od 45 minuta tokom odabranog školskog časa, a bili su nadzirani od strane anketara i nastavnika. U slučaju da srednjoškolcima neko od pitanja nije bilo jasno bili su u prilici da to pitanje razjasne sa anketarom. Nakon prikupljanja popunjenih upitnika učenici su bili u mogućnosti da postavljaju pitanja anketaru u trajanju od 5-10 min i bio im je obezbeđen informator o najčešćim zabludama vezanim za akne. Tokom popunjavanja upitnika, anketar, je pregledom dostupne kože lica i vrata u dobro osvetljenoj učionici ili uz pomoć dodatnog svetla i uveličavajućeg stakla, procenjivao kliničku sliku i prisustvo/odsustvo akni, i to beležio na poleđini upitnika na za to predviđeno mesto.

3.2. Merni instrument - Upitnik

3.2.1. Opšti upitnik

Osnovni podaci o učenicima i karakteristikama njihovih akni kao i faktorima rizika su dobijeni pomoću opšteg upitnika koji se sastojao iz 2 osnovna dela:

(1) opšti demografski podaci – popunjavaju svi učenici: pol, uzrast, socioekonomsko stanje (zarada roditelja), uspeh u školi.

(2) podaci o aknama kod subpopulacije onih koji su samostalno procenili da imaju i/ili su nekada imali akne – označenih kao „ikada imao“ akne ispitanici. Ovaj deo upitnika je podeljen u 3 dela:

a. Subjektivna procena vezana za akne i sekvele: procena trenutnog postojanja akni, učestalost pojave akni, trajanje akni i godina starosti kada su se prvi put pojavile, težina kliničke slike, procena utiska koji se ostavlja na druge, lokalizacija akni kod prve pojave akni, uobičajena lokalizacija akni (lice, trup, lice+trup), regionalna najčešće ispoljena lokalizacija akni (čelo, nos, obrazi, brada, vrat, ramena, leđa), postojanje ožiljaka i/ili fleka, stepen uznemirenosti zbog ožiljaka i/ili fleka, porodična anamneza za akne kod srodnika prvog stepena.

b. Faktori koji dovode do poboljšanja/pogoršanja akni – u vidu zatvorenih pitanja sa ponuđenim politomnim odgovorima: „da“, „ne“ i „nisam izložen faktoru“. Uključeno je 17 pitanja o faktorima koji pogoršavaju i 8 pitanja o faktorima koji poboljšavaju ili dovode do izlečenja prema mišljenju ispitanika.

c. Faktori rizika – podaci o faktorima udruženim sa aknama - sadrži podatke vezane za navike učenika i popunjavaju ga svi učenici. Pitanja zatvorenog tipa su podeljena u nekoliko grupa:

1. skup pitanja o nezi kože (pranje lica, upotreba čistača i dodatne nege) – 4 pitanja

2. samoprocena tipa kože

3. vanškolska rekreativna aktivnost

4. pušenje (3 pitanja), konzumiranje alkohola

5. broj sati sna

6. izlaganje veštačkim izvorima UVA zraka (solarijum)

7. pitanja vezana za ishranu (broj obroka, vrsta masnoće koja se konzumira, upitnik o učestalosti konzumiranja pojedinih namirnica (engl. *food frequency questionnaire* – FFQ)

8. komorbiditeti – pitanja vezana za udružene bolesti kože: seboroični dermatitis, ekcem, autoimune bolesti (psorijaza, vitiligo) i kelodi ili “preveliki“ ožiljci.

9. hormonski faktori – menstrualni ciklus (menarha, redovnost menstrualnog ciklusa) kod devojčica

Deo opšteg upitnika koji sadrži sociodemografske podatke i akne-specifičan upitnik su prikazani u Prilogu 1.

Deo opšteg upitnika koji sadrži pitanja iz domena navika vezanih za negu kože, drugih navika vezanih za zdravlje kao i pitanja vezana za ishranu, je prikazan u Prilogu 2.

Za analizu faktora rizika za nastanak adolescentnih akni odabran je kriterijum anamneze o postojanju akni – „ikada imao“ akne ispitanici. Taj kriterijum se odnosi na varijablu tj pitanje iz upitnika „Koliko često imate akne?“, pozitivan odgovor na to pitanje selektuje one koji imaju i/ili su nekada imali akne kao ciljnu grupu za ispitivanje faktora rizika i drugih faktora asociiranih sa aknama. Odgovor „Nikad“ podrazumeva isključivanje ispitanika iz analize faktora rizika. Ovaj kriterijum je odabran zbog objektivnije procene akni imajući u vidu njihov hroničan tok sklon remisijama i egzacerbacijama.

3.2.2. Analiza znanja i stavova svih adolescenata

Svim ispitanicima je ponuđen upitnik o stavovima vezanim za akne i izvorima informisanosti o istim. Za analizu faktora koji utiču na akne su izabrani učenici prema „ikada imao“ akne kriterijumu.

Standardizovan upitnik o stavovima adolescenata, istinama i zabludama vezanim za akne ne postoji. Prema dosadašnjim istraživanjima upotrebljavana su zatvorena pitanja sa politomnim i dihotomnim odgovorima. Upitnik korišćen u ovom istraživanju je sačinjen, modifikovan i proširen prema uzoru na jedan od prvih modela istraživanja stavova o aknama, objavljenom 2001.godine (Tan i sar, 2001). Ukupno 7 pitanja su obuhvatila znanje o: (1) faktorima koji uzrokuju ili pogoršavaju akne (ponuđena je mogućnost selektovanja svih upletenih faktora – ukupno njih 10), (2) izlečivosti akni, (3) samoograničavajućem toku akni, (4) kontagioznosti akni, (5) ožiljcima kod akni, (6) mehanizmima nastanka akni, (7) izvorima informisanja o svemu navedenom.

Upitnik o stavovima i znanju učenika je prikazan u Prilogu 3.

3.2.3. Analiza pristupanja obolelog adolescenta lečenju

Za analizu primenjenih oblika lečenja su obuhvaćeni samo učenici sa objektivnim aknama prema GAGS klasifikaciji. Pristupanje obolelog adolescenta lečenju (engl. *help-seeking behavior*) je procenjeno anketom od 7 pitanja namenjenih učenicima koji objektivno imaju akne, a odgovorili su pozitivno na pitanje: „Da li ste se ikada podvrgavali bilo kakvom obliku lečenja ili tretmana za akne?“. Pitanja su bila usmerena na: izvor lečenja (dermatolog, kozmetičar), uticaj sredine na odluku o lečenju, trajanje lečenja ili podvrgavanja tretmanima, oblike lečenja (topikalna i sistemska terapija, adjuvantna laserska i druga terapija), uspešnost pojedinih oblika lečenja/tretmana, samoograničavajući tok bolesti, samoinicijativnu upotrebu kozmeceutika ili topikalnih lekova bez preporuke lekara.

Upitnik o lečenju akni je prikazan u Prilogu 4.

3.2.4 Skala percipiranog stresa

Skala percipiranog stresa (engl. *Perceived Stress Scale* - PSS) je konstruisana pre više od 3 decenije (Cohen i sar, 1983) i od tada predstavlja najčešće upotrebljavanu skalu za merenje lične percepcije stresa. Podsticaj za stvaranje ove skale je rezultat želje za uspostavljanjem veze između stresnih događaja i lične procene raspoloživih mehanizama za savladavanje stresa (Lazarus i Folkman, 1984). Prema predloženom modelu, stres je u funkciji neusaglašenosti između individualnih zacrtanih ciljeva i mogućnosti za ostvarivanje istih.

Prvobitna skala sadrži 14 pitanja, PSS-14, a kasnije su razvijene skraćene verzije PSS-10 i PSS-4, sa 10 i 4 pitanja u upitniku. Cilj ispitivanja ovom skalom je utvrđivanje stepena ličnog doživljaja stresa nastalog usled nekog događaja ili situacije u toku poslednjih mesec dana. Za razliku od drugih skala za procenu stresa koje najčešće sadrže pitanja o negativnim, ponekad i pozitivnim ličnim događajima i isukustvima, PSS zauzima opšti pristup čineći je senzitivnijom za trenutnu životnu situaciju kao i za očekivanja od budućih događaja (Cohen, 1986). Pitanja iz PSS su koncipirana tako da obuhvataju samoprocenu sopstvene nemogućnosti kontrole i predviđanja životnih okolnosti kao i osećaj prezasićenosti trenutnom situacijom, što su sve osnovni aspekti stresa. Skala percipiranog stresa je prevedena na više od 20 jezika, lingvističku validaciju na srpski jezik obezbedili su Jovanović i saradnici (Jovanović i sar, 2011).

Prema autorima skraćene verzije PSS-4, pouzdanost skale merena Krombahovim alfa koeficijentom je 0,60 (Cohen i Williamson, 1988). Svako od pitanja skale percipiranog stresa se skoruje uz pomoć Likertove skale od 5 bodova, odgovori variraju od 1 - „nikad“, 2 - „skoro nikad“, 3 - „ponekad“, 4 - „dosta često“ do 5 - „vrlo često“. Polovina od svih pitanja (pitanje 2 i 3) se inverzno skoruju jer su to negativno orijentisana pitanja: Da li ste u toku poslednjih mesec dana „.....osećali da ne možete da kontrolišete važne stvari u vašem životu?“ i „.....osećali da su se teškoće toliko nagomilale da ne možete da ih prevaziđete?“. Ukupan maksimalni skor koji se postiže primenom PSS-4 je 16. Ne postoji tačka preseka koja definiše one koji su „pod stresom“ i one koji to nisu, PSS-4 meri samo stepen sopstvenog utiska o doživljenom stresu usled događaja koji obuhvataju period od proteklih mesec dana. Slično tome, važno je razlikovati emocionalni distress i percipirani stres koji nisu isti pojmovi, ali se često preklapaju u ispoljavanju na ishode bolesti, uključujući i kvalitet života.

U ovom istraživanju korišćena su pitanja iz srpske verzije PSS (URL: <http://www.psy.cmu.edu/~scohen>).

Skala percipiranog stresa je prikazana u celosti u Prilogu 5.

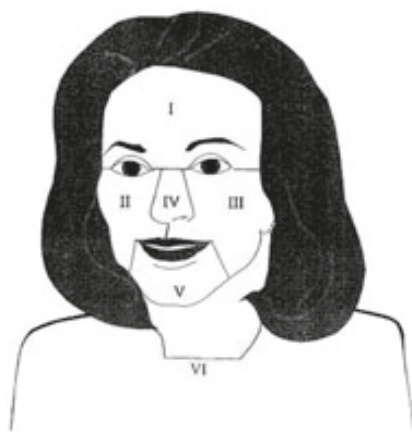
3.3. Utvrđivanje prevalencije akni kod srednjoškolaca u Beogradu

3.3.1. Globalna skala za objektivnu procenu težine kliničke slike akni

Za procenu težine kliničke slike je upotrebljena Globalna skala gradiranja akni (engl. *Global Acne Grading System* – GAGS) koju su kreirali Doshi, Zaheer i Stiller 1997. godine (Doshi i sar, 1997). Prema ovoj globalnoj skali zbirna regija lica i trupa je podeljena na ukupno 6 relevantnih regija: čelo, jedan obraz, drugi obraz, nos, brada, grudi i leđa. Smisao procene težine kliničke slike merene GAGS skalom je kvantifikacija morfoloških lezija i njihove regionalne zastupljenosti kroz sistem bodovanja svake pojedinačne regije. Svaka od 6 regija ima faktor multiplikacije (za čelo i za svaki od obraza je x2, ostale regije x1) kojim se dominantna lezija na toj regiji, takođe numerički izražena, množi za dobijanje ukupnog regionalnog skora. Vrednost dominantne lezije je redom: 1 za ≥ 1 komedona, 2 za ≥ 1 papule, 3 za ≥ 1 pustule i 4 za ≥ 1 nodusa. Vrednost regionalnih faktora je rezultat analize veličine površine, distribucije i gustine pilosebacealnih folikula na tim regijama. Ovako dobijeni regionalni skorovi (dominantna lezija x regionalni multiplicirajući faktor) se sabiraju u ukupni skor. Prema originalnoj GAGS klasifikaciji, zbir 1-18 odražava

blage akne, 19-30 srednje izražene akne, 31-38 teže kliničke oblike akni i ≥ 39 označava vrlo teške kliničke oblike akni. Objektivni moguć nedostatak gradiranja ovom skalom je situacija gde se veliki broj lezija nalazi na 1 ili 2 naznačene regije kada ukupni skor rezultira manjim gradusom u odnosu na objektivnu težinu kliničke slike. Značajne prednosti skale su međutim, tačnost, reproducibilnost, minimalna inter/intraispitivna varijabilnost i brzina pregleda (do 1 minut) (Doshi i sar, 1997).

U ovom istraživanju je upotrebljena modifikovana GAGS klasifikacija prema Law i saradnicima (2010) (slika 7). Modifikacija je učinjena ekstrakcijom tj. eliminacijom trunkalne lokalizacije što je učinjeno iz 4 razloga: (1) minimalizacija bajasa (pristrasnosti) koji bi nastalo usled odbijanja učenika da prikažu ekstrapacijalne lokalizacije, (2) izolovana pojava trunkalnih lezija (grudi i/ili leđa) je retka (Ebling i Cunliffe, 2004; Del Rosso i sar, 2007), (3) pregled facijalnih akni isključivanjem akni sa izolovanom pojavom na trupu ne kompromituje ukupnu procenu težine kliničke slike po stadijumima (Tan i sar, 2008c), (4) opisana modifikacija prema autorima ne ugrožava validaciju rezultata logističke regresije, već naprotiv tačnije opisuje subjektivnu procenu težine kliničke slike (Law i sar, 2010).



Lokacija	Faktor multiplikacije
I: čelo	2
II: desni obraz	2
III: levi obraz	2
IV: nos	1
V: brada	1

Gradus	Globalni skor	Modifikovana GAGS
0 ≠ bez promena	0	Nema akne
1 ≠ komedon	1–13	Blage akne
2 ≠ papula	14–22	Srednje težak oblik
3 ≠ pustula	23–28	Težak oblik
4 ≠ nodus	29–32	Vrlo težak oblik

Faktor x gradus (0-4) = lokalni skor

Slika 7. Prikaz skorovanja prema modifikovanoj GAGS skali. Modifikovano prema Law MPM, Chuh AAT, Molinari N, Lee A (2010). *Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong. Clin Exp Dermatol 35:16–21.*

3.3.2. Subjektivna procena kliničke slike akni

Individualna samoprocena trenutnog prisustva akni je orijentisana ne samo na subjektivnu procenu stanja zdravlja (“imam akne” i “nemam akne”) već i na druge subjektivne pokazatelje vezane za zdravlje u prvom redu za kvalitet života. Deo ankete sa

pitanjima vezanim za akne je dat u Prilogu 1. Učenici sa subjektivno procenjenim aknama su svi oni koji ispunjavaju kriterijum da su pozitivno odgovorili na pitanje “da li trenutno imate akne?”. Odgovor “nemam” označava trenutno stanje i ne isključuje postojanje akni u neposrednoj prošlosti. U tom smislu, pozitivan odgovor na sledeće pitanje “koliko često imate akne?” između ostalog omogućava dodatnu potvrdu odgovorom “nikad” da nisu imali iskustva sa aknama, a svim ostalim odgovorima anketaru daju do znanja u učestalost pojave akni. Na taj način, u ovom istraživanju su se izdvojila dva kriterijuma subjektivne procene akni: (1) subjektivna procena trenutnog postojanja akni – ispitanici označeni kao “subjektivne akne” koja je porediva sa objektivnom (GAGS) procenom trenutnog postojanja akni jer se i ona odnosi na trenutnu kliničku sliku i (2) subjektivna procena prethodnog postojanja akni – ispitanici označeni kao “ikada imao” akne, koja ne isključuje i trenutno postojanje akni, a značajna je za ispitivanje faktora rizika. U odsustvu standardizovanog upitnika za subjektivnu procenu težine kliničke slike, ona je određivana na osnovu kriterijuma tj pitanja: “Kada ih imam, bubuljice su izražene u sledećoj meri”:

- a. blago, mitiseri i male bubuljice
- b. srednje, nekoliko upaljenih
- c. težak oblik: 1 ili više „čvorova“

Subjektivna procena topografskih karakteristika akni je određivana na osnovu 2 kriterijuma tj dva pitanja iz ankete:

(1) Kada ih imam, bubuljice uglavnom zahvataju:

- a. samo lice
- b. samo ramena i/ili leđa
- c. lice i ramena tj. leđa

(2) Od svih zahvaćenih delova kože bubuljice su mi najizraženije na (1 ili više odgovora):

- čelu
- obrazima
- ramenima
- vratu
- nosu
- bradi i oko usta
- leđima

3.4. Utvrđivanje kvaliteta života adolescenata sa aknama

U cilju procene uticaja akni na akne-specifičan kvalitet života povezan sa zdravljem, odabrani su svi ispitanici koji prema objektivnim pokazateljima u trenutku izvođenja studije imaju akne (u daljem tekstu - GAGS akne).

Uticaj akni na kvalitet života adolescenata procenjen je upitnikom SF 36.

3.4.1. Generički upitnik SF-36

Zdravstvena anketa SF-36 (engl. *Short Form 36 Health Survey* - SF-36) je korišćena za ispitivanje subjektivne procene sopstvenog zdravlja. Ukupni kvalitet života meren ovim instrumentom je vrlo rasprostranjen i ima odličnu korelaciju sa fizičkim i psihičkim stanjem ispitanika. Originalna verzija SF-36 ankete je nastala u toku longitudinalnog istraživanja samoprocene zdravstvenog stanja pacijenata obolelih od različitih hroničnih bolesti (Ware i Sherbourne, 1992). Anketa sadrži 36 pitanja, koja su svrstana u 8 domena; 4 domena se odnose na dimenziju fizičkog, a 4 na dimenziju mentalnog zdravlja ispitanika. Za svako pitanje su predviđene višestruke mogućnosti odgovora, koji se prema unapred utvrđenim pravilima transformišu u skorove domena u čijem se sastavu pitanje nalazi, a koji se kreću u rasponu od 0 do 100 poena (Ware, 2000).

Fizička dimenzija zdravlja je predstavljena domenima: (1) fizičko funkcionisanje (PF, engl. *physical functioning*): 10 pitanja koja se odnose na sposobnost obavljanja određenih fizičkih aktivnosti, kao i na stepen ograničenja u izvođenju istih, a koji je nastao kao posledica poremećaja zdravlja; (2) fizička uloga tj. nemogućnost obavljanja dužnosti zbog fizičkog problema (RP, engl. *role limitation due to physical problems*): 4 pitanja koja se odnose na ograničenja na poslu (skraćeno vreme, smanjenje aktivnosti) i u drugim uobičajenim aktivnostima zbog prisustva emocionalnih problema; (3) telesni bol (BP, engl. *body pain*): 2 pitanja koja se odnose na postojanje telesnog bola i njegovu jačinu, kao i na ograničenja uobičajenih aktivnosti koja nastaju kao posledica bolnog stanja; (4) opšte zdravlje (GH, engl. *general health*): 5 pitanja kojima se procenjuje način na koji ispitanik doživljava sopstveno zdravlje i stepen njegove ugroženosti.

Mentalna dimenzija zdravlja predstavljena je domenima: (1) mentalno zdravlje (MH, engl. *mental health*): 5 pitanja koja se odnose na opšte mentalno zdravlje i dužinu trajanja tih osećanja (uključuje psihološki distres, dobro osećanje); (2) emocionalna uloga (RE, engl. *role emotional*): 3 pitanja koja se odnose na ograničenja u radu i uobičajenim aktivnostima zbog prisustva emocionalnih problema; (3) socijalno funkcionisanje (SF, engl. *social functioning*): 2 pitanja koja se odnose na ograničenja u socijalnim aktivnostima zbog fizičkih i emocionalnih problema (uključuje društvene aktivnosti, socijalne kontakte); (4) vitalnost (VT, engl. *vitality*): 4 pitanja koja se odnose na percepciju vitalnosti, odnosno energije.

Viši skorovi pojedinačnih domena na linearnoj skali od 0 do 100 označavaju bolji kvalitet života povezan sa zdravljem u datom domenu i obrnuto. Na osnovu skorova 4 domena fizičkog zdravlja i 4 domena mentalnog zdravlja izračunava se kompozitni skor fizičkog zdravlja (engl. *physical health composite* – PHC), i kompozitni skor mentalnog zdravlja (engl. *mental health composite* – MHC). Iz navedenih skorova PHC i MHC dalje se izračunava ukupni skor kvaliteta života (engl. *total quality of life* – TQL) koji obuhvata 35 pitanja upitnika, sa izuzetkom jednog pitanja (pitanje br. 2) koje se odnosi na samoprocenu promene (tranzicije) zdravstvenog stanja ispitanika u odnosu na period od pre godinu dana.

Kao i u slučaju skorova pojedinačnih domena, viši skorovi PHM, MHC i TQL odgovaraju boljem kvalitetu života povezanim sa zdravljem (Ware, 2000; Weiss i sar, 2002). Za potrebe ovog istraživanja u cilju ispitivanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem, korišćena je lingvistički i kulturološki adaptirana originalna verzija upitnika za srpsko govorno područje (SF-36, *Serbian version*. URL: <http://www.qualitymetric.com>).

Prosečni skorovi upitnika SF-36 izračunati su za sve ispitivane adolescente, ali su određeni i za podgrupe obolelih od akni i zdravih učenika. U ovom radu je tumačenje dobijenih vrednosti SF-36 upoređivano sa vrednostima zabeleženim na populaciji adolescenata u Danskoj, kao i kod adolescenata sa aknama u Turskoj, Saudijskoj Arabiji i Japanu (Jorngarden A i sar, 2006; Arslan i sar, 2009; Al Robaee i sar, 2009; Tan i sar, 2008).

SF-36 anketa je u celosti prikazana u Prilogu 6.

3.4.2. Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni

Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni – CADI (engl. *Cardiff Acne Disability Index*) je nastao 1991 godine (Motley i Finlay, 1991). Ovaj instrument je validan metod procene kvaliteta života posebno dizajniran za adolescente i mlade odrasle osobe. Sadrži 5 pitanja, pogodan je za kliničku praksu i ankete zbog svoje jednostavnosti. CADI je u originalnoj verziji kreiran na engleskom jeziku, ali je u toku poslednje 3 decenije adaptiran za primenu i na drugim jezicima; lingvističku i kulturalnu adaptaciju na srpski jezik su sprovedli Janković i saradnici (2013) na kohorti srednjoškolaca sa aknama. Validnost i pouzdanost srpske verzije CADI su testirane, Spirmanov koeficijent korelacije je 0,66 a Krombahov alfa koeficijent iznosi 0,79. Konstruktivna validnost srpske verzije pokazuje njegovu dvodimenzionalnost: 3 pitanja pripadaju socijalnoj a 2 psihološkoj dimenziji.

Pitanja iz CADI upitnika se odnose na socijalne i psihološke dimenzije kvaliteta života, upliv u svakodnevne aktivnosti, emocionalni status i na sveukupnu težinu akni. Pitanja od 1-4 se odnose na psihološke i sociološke posledice akni dok se pitanje broj 5 odnosi na subjektivnu procenu težine kliničke slike akni. Svako pitanje daje mogućnost odgovora na Likertovoj 4-stepenoj skali od 0-3, suma svih odgovora kreira ukupni skor. Maksimalni zbir tj. ukupan skor može biti od 0-15. Viši skor odgovara lošijem kvalitetu života usled akni (tabela 3).

Tabela 3. Tumačenje stepena nesposobnosti u vezi akni u odnosu na ukupan CADI skor

CADI	Stepen nesposobnosti
0	Bez
1-4 blag	33%
5-9 umeren	75%
≥ 10 izražen	75%-100%

Za potrebe ovog istraživanja, CADI prilagođen srpskom govornom području je preuzet je iz magistarskog rada odbranjenog na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu koji je predstavio validaciju CADI na srpski jezik, što je kasnije i objavljeno (Janković i sar, 2013). Srpska verzija CADI je dostupna na URL:

<http://www.dermatology.org.uk/transaltioninfo/cadiserbianinfo.html>.

Kardifov indeks nesposobnosti u vezi akni je u celosti prikazan u Prilogu 7 ove teze.

3.4.3. Utvrđivanje prediktivnih faktora za umanjenje kvaliteta života

U odabranoj populaciji učenika sa objektivno procenjenim aknama koji su i popunjavali CADI je metodom logističke regresije utvrđivana moguća prediktivna uloga sledećih faktora za nesposobnost u vezi akni: pol; GAGS skor; trajanje akni; samoograničavajući tok akni; sklonost ka primeni nekog od oblika lečenja; vrsta, trajanje i uspešnost lečenja; sklonost ka samoinicijativnoj primeni kozmeceutika; komorbiditeti/udružena stanja značajna za kvalitet života adolescenata (perut, masna kosa, ekcem).

3.5. Statistička analiza

Od podataka prikupljenih istraživanjem formirana je datoteka u Microsoft Excel-u koja je eksportovana u statistički program IBM SPSS Statistics 20, uz pomoć kojeg su podaci i analizirani. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su frekvencije, procenti, srednje vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni razmak). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su 95% interval poverenja, Studentov t-test, jednofaktorska analiza varijanse, Hi-kvadrat test, Man-Vitni U test, Kraskal-Volis analiza varijanse, Kappa koeficijent, Spirmanov koeficijent korelacije, univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresija. Statistička značajnost je određivana na nivou verovatnoće greške prvog tipa $\alpha = 0,05$. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4. REZULTATI RADA

Od 2833 dostupnih učenika pozvanih na učešće u istraživanju, klinički je pregledano i anketom ispitano 2528 učenika, stopa odziva u studiji je bila 89%. Tokom dalje evaluacije upitnika, 14 upitnika je bilo izbačeno zbog nepravilnosti u popunjavanju, pa je u istraživanje konačno uključeno 2514 anketiranih ispitanika. Istraživanje je obuhvatilo 1411 devojčica (56,1%) i 1103 dečaka (43,9%). Najveći broj učenika (80,8%) je starosne dobi 15-17 godina, a trećinu uzorka (29,7%) čine 16-ogodišnjaci. Opšte demografske i socioekonomske karakteristike ispitivane populacije učenika srednjih škola su prikazane u tabeli 3.

Objektivno prisustvo akni je u tabeli 3 označeno sa „GAGS akne“ i odnosi se na učenike koji prema GAGS globalnoj skali procene akni imaju skor ≥ 1 . Procentualno učešće tj. zastupljenost učenika sa/bez akni u pojedinim sociodemografskim kategorijama je prikazano u tabeli 3. Srednjoškolci sa aknama (prema GAGS klasifikaciji) su značajno češće bili dečaci u odnosu na srednjoškolce bez akni. Između srednjoškolaca sa i bez akni nije bilo značajne razlike u odnosu na zaradu roditelja, uspeh u školi i uzrast.

Prevalencija akni **objektivnom** procenom anketara-dermatologa u uzorku od 2514 učenika iznosi 63,8% tj. pregledom je ustanovljeno da 1603 učenika ima pozitivan skor prema GAGS klasifikaciji (u daljem tekstu: GAGS-akne) (tabela 4). Od ukupno 2514 ispitanika, **subjektivnom** procenom je 1423 učenika potvrdilo da trenutno ima akne. Prevalencija subjektivno procenjenih akni je 56,6%. Od ukupno 2514 ispitanika, 1749 učenika je potvrdila da trenutno i/ili je u toku života bilo kada imalo akne (**“ikada imao”** akne). Celoživotna prevalencija akni merena ovim kriterijumom je 69,8%.

Distribucija akni po polu je prikazana u tabeli 4. U grupi devojčica, više je učenika kojima smo objektivnim pregledom ustanovili prisustvo akni ($\chi^2=5,362$; $p=0,021$) kao i onih koji trenutno imaju akne metodom samoprocene ($\chi^2=28,764$; $p<0,01$), u odnosu na dečake. Pri analizi “ikada imao” akne kriterijuma, nema razlike u prevalenciji akni kod dečaka i devojčica.

Tabela 3. Opšte karakteristike ispitivane populacije srednjoškolaca (N=2514 učenika)

		Akne na osnovu objektivne procene (GAGS)				Ukupno	p
		DA		NE			
		N	N%	N	N%	N	
Pol	ženski	872	54,4	539	59,2	1411	$X^2=5,362$ $p=0,021^a$
	muški	731	45,6	372	40,8	1103	
Zarada roditelja	<30	69	7,8	33	7,3	102	$Z=-0,187$ $p=0,852^b$
	30-60	272	30,6	143	31,8	415	
	60-120	403	45,3	192	42,8	595	
	>120	145	16,3	81	18,0	226	
Uspeh u školi	nedovoljan	24	1,5	13	1,4	37	$Z=-1,185$ $p=0,236^b$
	dovoljan	22	1,4	18	2,0	40	
	dobar	242	15,1	148	16,2	390	
	vrlo dobar	564	35,2	324	35,6	324	
	odličan	751	46,8	408	44,8	918	
Starost	14 god	20	1,2	5	0,5	25	$Z=-1,043$ $p=0,297^b$
	15 god	391	24,4	213	23,4	604	
	16 god	473	29,5	274	30,1	747	
	17 god	435	27,1	244	26,8	679	
	18 god	284	17,7	175	19,2	459	

^aPirsonov hi kvadrat test ^bMann-Whitney U test; GAGS – globalna skala procene akni

Tabela 4. Prevalencije akni prema objektivnom i subjektivnim kriterijumima u celom uzorku srednjoškolaca

Akne		Pol				Ukupno	Značajnost	Prevalencija (%)
		Muški	%	Ženski	%			
Akne objektivno (GAGS)	Da	731	45,60	872	54,40	1603	$\chi^2=5,362$ p =0,021	63,8
	Ne	372	40,80	539	59,20	911		
	Ukupno	1103	43,90	1411	56,10	2514		
Akne subjektivno	Da	690	48,50	733	51,50	1423	$\chi^2=28,764$ p<0,001	56,6
	Ne	413	37,80	680	62,20	1093		
	Ukupno	1103	43,80	1413	56,20	2516		
“Ikada” imao akne	Da	761	43,50	988	56,50	1749	$\chi^2=0,271$ p =0,603	69,8
	Ne	337	44,60	418	55,40	755		
	Ukupno	1098	43,80	1406	56,20	2504		

Učenici sa aknama su u oko 2/3 slučajeva bili u starosnoj dobi 16-18 godina. Prosečna starost objektivno obolelih od akni izražena u godinama je 16,36 +/- 1,07 godina (tabela 5). Između osoba sa objektivnim (GAGS) aknama i bez akni nije postojala značajna razlika u odnosu na uzrast.

Tabela 5. Prosečna starost objektivno obolelih i neobolelih od akni

	AKNE*	N	\bar{x}	SD	p
Starost	ne	911	16,41	1,06	0,255
	da	1603	16,36	1,07	

*po GAGS klasifikaciji

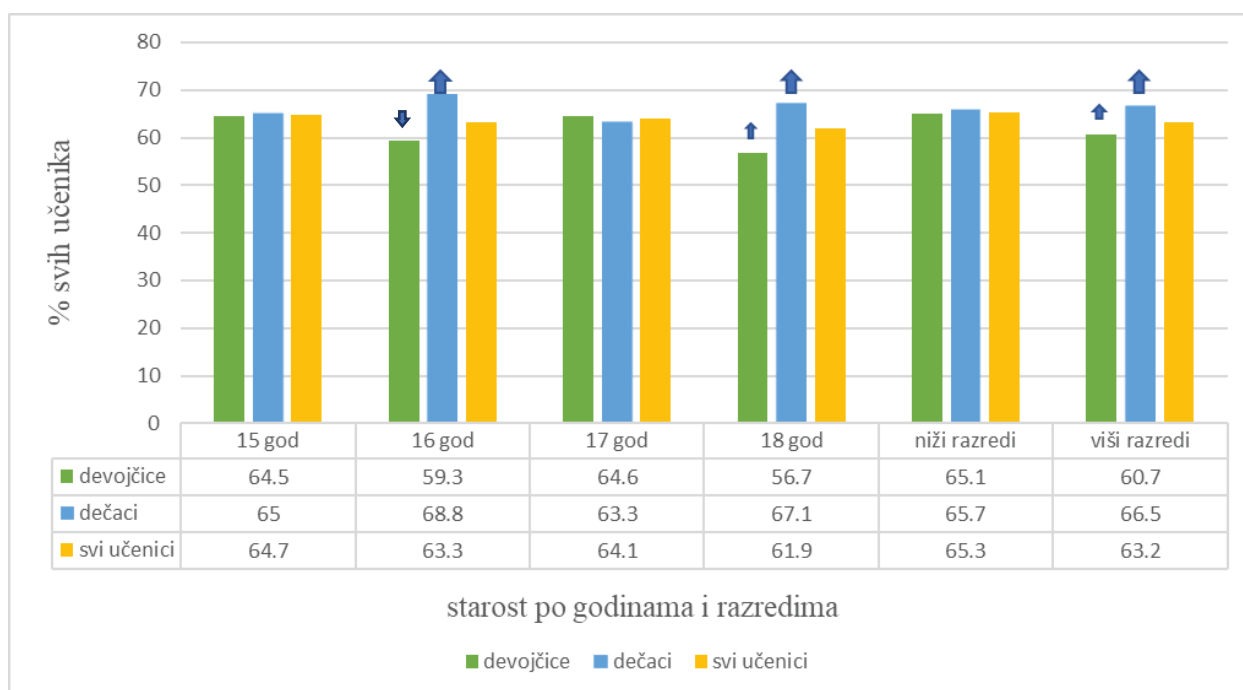
Učenici su prema godinama starosti grupisani u više i niže razrede, gde niži obuhvataju 14 -15 godina, a viši razredi tj. stariji srednjoškolci su oni koji imaju 16-18 godina. Srednjoškolci sa i bez objektivnih akni se nisu značajno razlikovali u odnosu na pripadnost nižim ili višim razredima ($\chi^2= 0.905$, $p=0,183$) (tabela 6).

Tabela 6. Distribucija objektivno obolelih i nebolelih od akni, u odnosu na uzrast po razredima

Uzrast		GAGS akne		Ukupno	p $\chi^2=0,905$
		Ne	Da		
Niži razredi	N	218	411	629	p<0,183
	%	34,7%	65,3%	100,0%	
Viši razredi	N	693	1192	1885	
	%	36,8%	63,2%	100,0%	
Ukupno – svi razredi	N	911	1603	2514	
	%	36,2%	63,8%	100,0%	

Prevalencija akni kod devojčica u nižim razredima je veća u odnosu na više razrede (65,1% vs. 60,75), ali ta razlika nije statistički značajna ($\chi^2=2,149$, $p= 0,114$), dok je kod dečaka zastupljenost akni slična u posmatranim starosnim kategorijama (65,7% vs. 66,5%) (grafikon 1). Unutar nižih razreda, devojčice češće oboljevaju od dečaka, ali ta razlika nije statistički značajna, s druge strane u grupi starijih učenika uočava se značajno veći broj obolelih dečaka u odnosu na devojčice (66,5% vs. 60,7%) ($\chi^2=6,639$, **p=0,010**). Detaljnom analizom prevalencije po godinama uočava se da u grupi od 16 godina postoji značajno veća učestalost oboljevanja dečaka ($\chi^2=7,107$, **p= 0,008**) kao i u grupi učenika starosti od 18 godina ($\chi^2=5,256$, **p= 0,022**) u odnosu na devojčice iste starosne dobi. Kod devojčica sa aknama najveći morbiditet je u 15oj i 17oj godini, a kod dečaka u 16oj i 18oj godini života, pik prevalencije kod devojčica je 17. godina a kod dečaka 18. godina života.

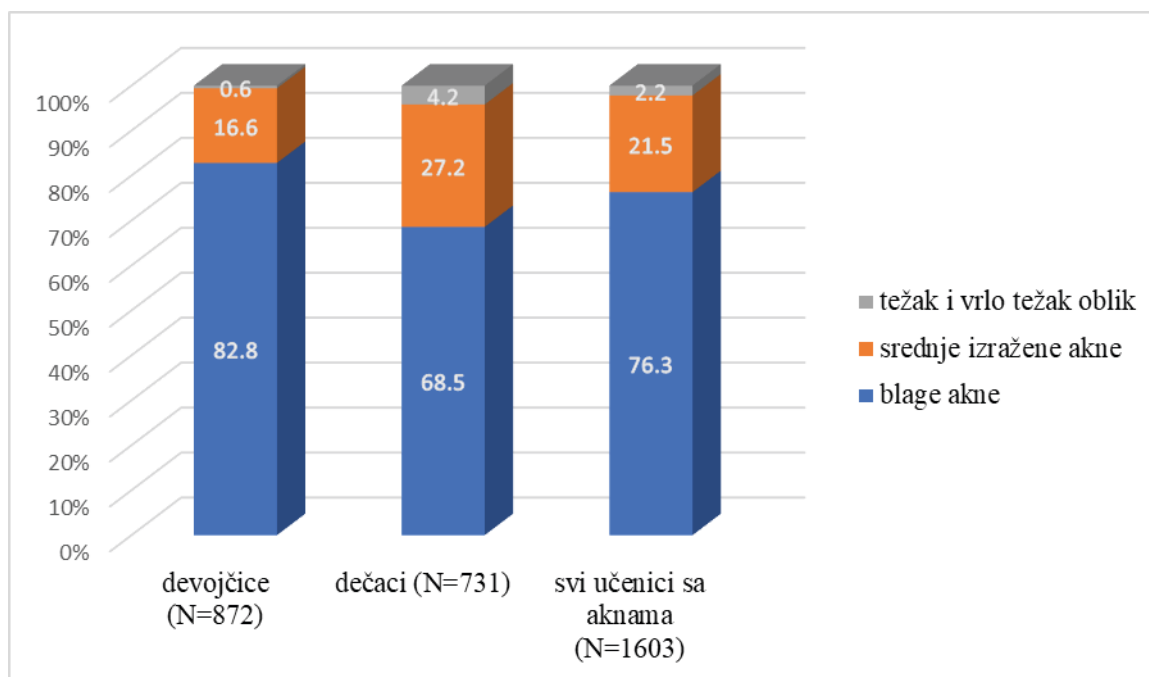
Grafikon 1. Prevalencija objektivno obolelih i nebolelih od akni po godinama starosti i u odnosu na uzrast po razredima, za dečake i devojčice N=2514



strelicama označeno $p < 0.05$; niži razredi: 14-15 godina; viši razredi: 16-18 godina

Prema globalnoj skali objektivne procene akni (GAGS), od 1603 obolelih učenika 1223 (76,3%) imalo je blage akne, 344 (21,5%) srednje izražene, 34 (2,1%) težak oblik i 2% (0,1%) vrlo težak oblik akni (grafikon 2). Testiranjem zastupljenosti pojedinih kliničkih oblika kod dečaka i devojčica Mann-Whitney U testom ($Z = -6,921$; $p < 0,001$) ustanovljeno je da blage akne dominiraju kod devojčica dok su srednje teški i teški klinički oblici značajno dominantiji kod dečaka.

Grafikon 2. Distribucija objektivno obolelih od akni u odnosu na pol i težinu kliničke slike



Z=-6,921; p<0,001

Nije uočena značajna razlika između mlađih i starijih učenika u odnosu na težinu kliničke slike akni prema GAGS klasifikaciji (tabela 7).

Tabela 7. Distribucija objektivno obolelih od akni prema težini kliničke slike i stepenu obrazovanja

Akne objektivno (GAGS)		Starost po razredima		Ukupno	Značajnost
		Niži razredi	Viši razredi		
Blage akne	N	307	916	1223	Mann-Whitney U test Z=0,917; p=0,359
	%	25,1%	74,9%	100,0%	
Srednje izražene	N	93	251	344	
	%	27,0%	73,0%	100,0%	
Težak i vrlo težak oblik	N	11	25	36	
	%	30,6%	69,4%	100,0%	
Ukupno	N	411	1192	1603	
	%	25,6%	74,4%	100,0%	

Niži razredi: 14-15 godina; Viši razredi: 16-18 godina; GAGS – globalna skala procene akni

Na osnovu subjektivne procene učenika (“ikada imao” akne), kod devojčica su se značajno češće akne po prvi put pojavljivale na licu, a kod dečaka kombinovano na licu i trupu ili izolovano na trupu (tabela 8).

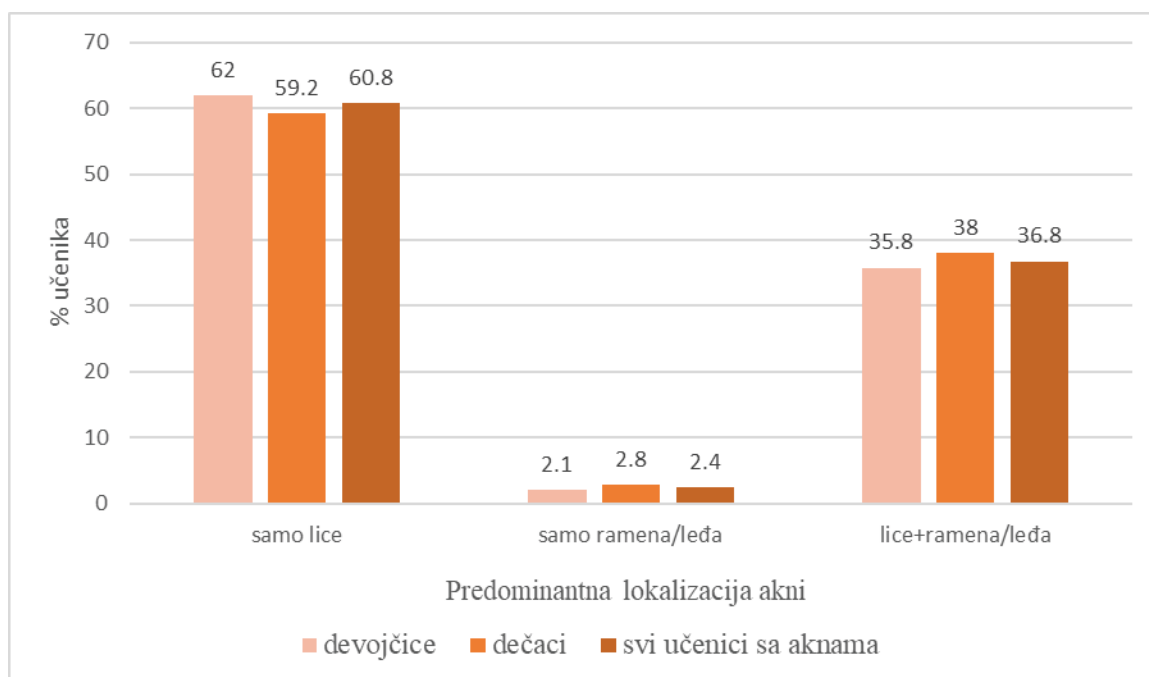
Tabela 8. Distribucija inicijalne lokalizacije akni (subjektivna procena postojanja akni bilo kada u životu – “ikada imao” akne) prema polu (N=1749)

			Inicijalna lokalizacija akni			Ukupno
			lice	ramena/leđa	lice+leđa	
Pol	ženski	N	801	27	160	988
		%	81,1%	2,7%	16,2%	100,0%
	muški	N	582	40	139	761
		%	76,5%	5,3%	18,3%	100,0%
Ukupno		N	1383	67	299	1749
		%	79,1%	3,8%	17,1%	100,0%

$\chi^2=9,372$; $p=0,009$

Predilekciona mesta najčešće pojave akni dobijena metodom subjektivne procene učenika su prema učestalosti prijavljivanja redom: lice (60,8% učenika), lice i ramena/leđa (36,8% učenika) i samo ramena/leđa kod 35 đaka (2,4% obolelih učenika) (grafikon 3). Nije uočena značajna razlika između ispoljavanja akni na pojedinim lokalizacijama u odnosu na pol.

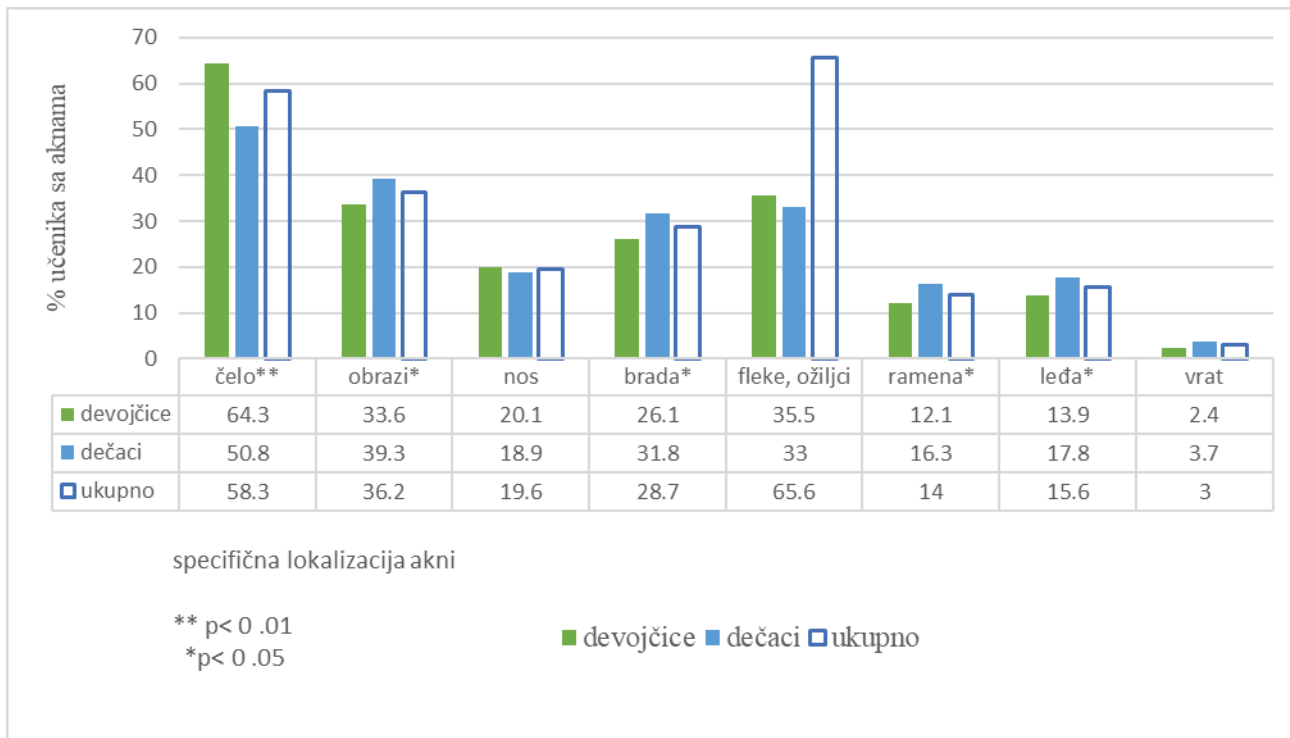
Grafikon 3. Distribucija najčešćih lokalizacija akni kod svih objektivno obolelih učenika prema GAGS klasifikaciji (N=1603)



Distribucija najčešćih lokalizacija akni kod dečaka i devojčica unutar regije lica i trupa, na osnovu subjektivne procene ispitanika, je prikazana na grafikonu 4. Devojčice su značajno češće imale akne na čelu nego dečaci ($\chi^2=26,716$; $p < 0,001$), a dečaci češće na obrazima ($\chi^2=5,128$; $p=0,024$), bradi ($\chi^2=5,718$; $p=0,017$), ramenima ($\chi^2=5,200$; $p=0,023$) i leđima ($\chi^2=4,272$; $p=0,039$) u odnosu na devojčice.

Prema subjektivnoj proceni težine kliničke slike - odgovor na pitanje “da li trenutno imate akne?” i zatim “tvoje bubljice su izražene: blago, srednje ili težak oblik?”, utvrđeno je da 62,7% učenika ima blag klinički oblik (“mitiseri i male bubuljice”), 34,9% srednje težak oblik (“nekoliko upaljenih akni”) i 2,4% ima težak klinički oblik (1 ili više “čvorova”).

Grafikon 4. Distribucija devojčica i dečaka obolelih od akni (subjektivna procena postojanja akni bilo kada u životu –“ikada imao” akne) prema najčešćoj subjektivno procenjenoj lokalizaciji pojave akni (N=1749)



Slaganje između subjektivne i objektivne (prema GAGS klasifikaciji) procene postojanja akni je solidno ($\kappa = 0,525$; $p < 0,001$) (tabela 9). Stepenn slaganja pozitivne (postojanje akni) ocene tj. senzitivnost je 76,8%, a stepenn slaganja negativne (odsustvo akni) procene akni tj. specifičnost je 78,4%. Subjektivna i objektivna slaganja procena u populaciji ispitivanih dečaka, kao i u populaciji ispitivanih devojčica su takođe solidni ($\kappa = 0,521$ za devojčice i 0,524 za dečake). Uočljiv je veći procenat slaganja negativne procene kod devojčica i pozitivne procene kod dečaka, tj. senzitivnost procene postojanja akni je veća kod dečaka, a specifičnost prepoznavanja akni veća kod devojčica.

Tabela 9. Slaganje između subjektivne i objektivne procene postojanja akni u trenutku pregleda, ukupno i po polu.

	Akne – subj. procenom	Objektivne (GAGS) akne		UKUPNO SLAGANJE		Ukupno slaganje svih procena
		DA (GAGS ≥1)	NE (GAGS=0)	PRISUSTVA AKNI	ODSUSTVA AKNI	
Svi učenici n= 2514	DA	1224	197	76,4% senzitivnost		77,02% kappa 0,525 *p< 0,001
	NE	379	714		78,4% specifičnost	
Dečaci	DA	590	100	80,7% senzitivnost		76,9% kappa 0,524 *p< 0,001
	NE	141	272		73,1% specifičnost	
Devojčice	DA	634	97	72,7% senzitivnost		77,3% kappa 0,521 *p< 0,001
	NE	238	442		82,0% specifičnost	

Kada je u pitanju ocena težine kliničke slike, subjektivna i objektivna procena pokazuju slabo slaganje ($\kappa = 0,245$; $p < 0,001$). Senzitivnost u proceni blage kliničke forme je najbolje i iznosi 71,1%, a srednje težak klinički oblik je prepoznat kod samo 54,8% učenika koji ga imaju, dok je slaganje u prepoznavanju teže kliničke forme vrlo slabo – samo 11% onih sa težim oblikom uočavaju objektivnu težinu kliničke slike svojih akni. Posmatrano kod dečaka i devojčica, slaganje procene težine kliničke slike je takođe vrlo slabo; $\kappa = 0,243$ ($p < 0,001$) kod dečaka i $\kappa = 0,230$ ($p < 0,001$) kod devojčica. Sa povećanjem stepena težine kliničke slike smanjuje se stepen slaganja subjektivne sa objektivnom procenom. Blagu kliničku sliku bolje prepoznaju i dečaci i devojčice; senzitivnost 72,3% i 69,3% redom. Samo polovina dečaka (53,9%) i 56,1% devojčica prepoznaju da su njihove akne u kategoriji srednje teškog kliničkog oblika, a samo 4 od 31 dečaka (12,9%) sa težim oblikom akni to i uočavaju.

Prosečna starost pri prvoj pojavi akni kod učenika sa aknama (prema postojanju akni bilo kad u životu) je bila značajno manja kod devojčica nego kod dečaka (tabela 10).

Tabela 10. Prosečna starost prilikom prve pojave akni prema kriterijumu “ikada imao” akne (N=1749)

	N	Vreme pojave akni (god)	SD
Devojčice	988	13,58	1,39
Dečaci	761	13,78	1,52
Ukupno	1749	13,67	1,45

Student $t = -2,777$; $p = 0,006$

Između dečaka i devojčica sa aknama, prema kriterijumu postojanja akni bilo kad u životu (“ikada imao” akne), nije postojala značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja akni (tabela 11).

Tabela 11. Distribucija učenika sa objektivnim aknama u odnosu na dužinu trajanja akni

Pol		Dužina trajanja akni				Ukupno
		<1 mes	nek mes – 1 god	1 -5 god	>5 god	
devojčice	N	31	148	651	158	991
	%	3,1%	15,0%	65,9%	16,0%	100.0%
dečaci	N	34	94	555	77	763
	%	4,5%	12,4%	73,0%	10,1%	100.0%
Ukupno	N	69	65	242	1206	1582
	%	3.9%	3,7%	13,8%	69,0%	13,4%

*Mann-Whitney U test $Z=-1,763$; $p=0,078$

Povezanost trajanja akni sa varijablama: pol, težina kliničke slike i najčešća lokalizacija ispoljavanja akni je prikazana u tabeli 12. Uočena je značajna povezanost stepena težine kliničke slike sa dužinom trajanja akni – težak i vrlo težak klinički oblik su bili više zastupljeni kod akni koje su trajale duže od godinu dana. Kod obolelih od akni koje traju duže od godinu dana, značajno je češća lokalizacija samo na trupu, u odnosu na akne koje su samo na licu ili udruženo na licu i trupu. Nije bila uočena razlika u dužini trajanja akni između devojčica i dečaka.

Tabela 12. Značaj povezanosti dužine trajanja akni sa težinom kliničke slike, lokalizacijom akni i polom

		Trajanje akni		p
		<1 god	>1 god	
Težina kliničke slike (GAGS)	Blage akne	218 (20,1%)	866 (79,9%)	$\chi^2=17,845$ p=0,000
	Srednje teške akne	39 (11,7%)	293 (88,3%)	
	Težak i vrlo težak oblik	1 (2,8%)	35 (97,2%)	
Lokalizacija akni	Akne na licu	190 (21,5%)	692 (78,5%)	$\chi^2=21,903$ p=0,000
	Akne na licu/ramenima/leđima	5 (14,3%)	30 (85,7%)	
	Akne samo na trupu	63 (11,8%)	471 (88,2%)	
Pol	Devojčice	143 (17,9%)	658 (82,1%)	$\chi^2=0,009$ p=0,926
	Dečaci	115 (17,7%)	536 (82,3%)	

GAGS – globalna skala procene akni

Ukupno 32,5% učenika sa aknama je imalo roditelje (jedan ili oba) koji imaju/su imali akne (tabela 13). Zastupljenost pozitivne porodične anamneze akni kod roditelja među učenicima sa aknama je značajno veća kod devojčica nego kod dečaka. Uočena je i značajna razlika u godinama starosti pri prvom nastanku akni, ranije se pojavljuju kod učenika sa pozitivnom u odnosu na učenike sa negativnom porodičnom anamnezom.

Učenici sa teškim i vrlo teškim oblikom akni su značajno češće imali oca sa aknama ili bar jednog od roditelja sa aknama u odnosu na decu sa blažim kliničkim oblikom

akni (tabela 14). Pozitivna porodična anamneza kod majke nije bila značajna za težinu kliničke slike kod dece sa aknama.

Tabela 13. Distribucija učenika sa aknama (“ikada imao” akne kriterijum) u odnosu na porodičnu anamnezu za akne, pol i vreme pojave akni

	Pozitivna PA		Negativna PA		Ukupno	p
	N	%	N	%		
Učenici sa aknama	569	32,5	1180	67,5	1749	
Devojčice	361	36,5	627	63,5	988	$\chi^2=16,599$ p<0,001
Dečaci	208	27,3	553	72,7	761	
Vreme prve pojave akni (x±SD)	13,41±1,358		13,79±1,477			Student t - test t=5,258* p< 0,001

PA-porodična anamneza

Tabela 14. Distribucija učenika sa teškim i vrlo teškim oblikom akni prema (prema GAGS klasifikaciji) u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

		Teži oblici GAGS akni – težak+vrlo težak				p
		ne		da		
		N	%	N	%	
Akne majka	nema	860	74,5%	295	25,5%	$\chi^2=0,063$ p=0,802
	ima	221	75,2%	73	24,8%	
Akne otac	nema	928	78,8%	249	21,2%	$\chi^2=59,531$ p< 0,001
	ima	153	56,3%	119	43,8%	
Bar jedan roditelj - akne	ne	749	78,6%	204	21,4%	$\chi^2=23,402$ p< 0,001
	da	332	66,9%	164	33,1%	

Srednjoškolci sa aknama koje traju duže od godinu dana su značajano češće imali pozitivnu porodičnu anamnezu da su očevi, majke ili bar jedan od roditelja imali akne (tabela 15).

Tabela 15. Distribucija učenika sa trajanjem akni kraćim/dužim od godinu dana u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

		Trajanje akni				p
		<1 god		> 1 god		
		N	N %	N	N %	
Akne majka	nema	267	19,0%	1137	81,0%	$\chi^2=10,420$ p=0,001
	ima	40	11,6%	304	88,4%	
Akne otac	nema	271	18,9%	1160	81,1%	$\chi^2=10,302$ p=0,001
	ima	36	11,4%	281	88,6%	
Bar jedan roditelj – akne	ne	242	20,5%	937	79,5%	$\chi^2=21,962$ p=0,000
	da	65	11,4%	504	88,6%	

Unakrsni odnos za nastanak srednje teškog/teškog kliničkog oblika akni u odnosu na tip nasleđivanja preko oca ili majke, pokazuje rizik od 2,8 ukoliko je otac imao akne i 1,8 kod akni prisutnih kod bar jednog roditelja (tabela 16). Unakrsni odnos za trajanje akni preko godinu dana je veći kod učenika sa pozitivnom porodičnom anamnezom za akne kod bar jednog roditelja, skoro podjednako često ukoliko je to majka ili otac.

Tabela 16. Logistička regresija sa pozitivnom porodičnom anamnezom kao nezavisnom varijablom, ishodne varijable su teži klinički oblici akni i akne koje traju duže od 1 godine

	Akne sa majčine strane UO(95% IP)	Akne sa očeve strane UO(95% IP)	Akne kod bar jednog roditelja UO(95% IP)
Objektivni stepen akni - GAGS			
Blage akne – REF GR	0,96	2,89	1,81
Srednje težak+težak oblik	(0,71-1,29)*	(2,19-3,82)**	(1,42-2,31)***
Trajanje akni			
Kraće od godinu dana – REF GR	1,78 (1,25-2,55)†	1,82 (1,25-2,64)‡	1,82 (1,49-2,68)▣
Duže od godinu dana			

*R²=0,001; ** R²=0,055; *** R²=0,023;† R²=0,011; ‡ R²=0,011; ▣R²=0,022;

UO-unakrsni odnos, IP- interval poverenja, REF GR – referentna grupa za testiranje

Analizom podataka dobijenih popunjavanjem skale percipiranog stresa (PSS) od strane svih učenika (n=2514), dobijena je srednja vrednost od 5,82 ± 2,91, u rasponu mogućih vrednosti od 0-16.

Između srednjoškolaca sa i bez akni (prema objektivnom i subjektivnom kriterijumu za akne) nije bilo značajne razlike u odnosu na skor percipiranog stresa (tabela 16a). Uočena je polna razlika u percepciji stresa, ukupni skor skale percipiranog stresa je značajno veći kod devojčica. Značajno veći skor PSS je uočen i kod učenika koji imaju nedovoljan uspeh u odnosu na ostale bolje uspehe u školi.

Značajano više vrednosti percipiranog stresa su zabeležene kod učenika sa aknama koje traju duže od 5 god, kod lokalizacije akni u regiji nosa i kod postojanja sekvela akni (fleke i ožiljci). Na četvorostepenoj Likertovoj skali odgovora na pitanje „Koliko akne utiču na utisak koga ostavljaš na druge?“, odgovor „mnogo utiču“ je značajno češće uočen kod onih koji imaju veće vrednosti PSS.

Tabela 17a. Vrednosti skora skale percipiranog stresa (PSS) za sve srednjoškolce (N=2514), kao i za učenike sa subjektivno i objektivno procenjenim aknama

		PSS						p
		N	X	SD	Med	Percentil 25	Percentil 75	
Akne subjektivno	ne	1093	5,93	3,01	6,00	4,00	8,00	0,154*
	da	1423	5,74	2,84	6,00	4,00	8,00	
Akne objektivno	ne	911	5,92	2,93	6,00	4,00	8,00	0,281*
	da	1603	5,76	2,91	6,00	4,00	8,00	
Pol	ženski	1413	6,15	2,91	6,00	4,00	8,00	< 0,001*
	muški	1103	5,41	2,87	5,00	4,00	8,00	
Zarada roditelja	<30	102	5,96	2,80	6,00	4,00	8,00	0,090**
	30-60	415	6,07	2,96	6,00	4,00	8,00	
	60-120	595	5,75	2,81	6,00	4,00	8,00	
	>120	226	5,56	3,16	5,00	4,00	8,00	
Uspeh u školi	nedovoljan	37	7,24	3,08	7,00	5,00	9,00	0,001**
	dovoljan	40	6,20	3,26	6,50	3,50	8,00	
	dobar	390	5,87	2,74	6,00	4,00	8,00	
	vrlo dobar	890	5,99	2,85	6,00	4,00	8,00	
	odličan	1159	5,61	2,99	5,00	3,00	8,00	
Učestalost akni	nikad	755	5,89	2,97	6,00	4,00	8,00	0,297**
	<1xned	795	5,93	2,88	6,00	4,00	8,00	
	1xmes	673	5,65	2,88	6,00	4,00	8,00	
	nek x god	257	5,68	2,87	6,00	4,00	8,00	
	1xgod	24	5,96	3,17	5,50	4,00	8,00	
Dužina trajanja akni	1 mes	69	5,46	2,97	6,00	3,00	8,00	0,048**
	1-6 mes	242	5,49	2,94	5,00	4,00	8,00	
	1 god	1208	5,77	2,86	6,00	4,00	8,00	
	5 god	235	6,26	2,91	6,00	4,00	8,00	
Stepen akni	blag	1169	5,77	2,91	6,00	4,00	8,00	0,858**
	srednji	550	5,83	2,85	6,00	4,00	8,00	
	težak	36	5,72	2,78	6,50	4,00	7,00	

Lokalizacija akni	lice	1071	5,74	2,90	6,00	4,00	8,00	0,579**
	ramena/leđa	68	5,74	2,81	6,00	4,00	8,00	
	lice+leđa	615	5,88	2,88	6,00	4,00	8,00	
Čelo	ne	766	5,77	2,89	6,00	4,00	8,00	0,866*
	da	989	5,80	2,89	6,00	4,00	8,00	
Obrazi	ne	1166	5,71	2,90	6,00	4,00	8,00	0,081*
	da	589	5,94	2,87	6,00	4,00	8,00	
Ramena	ne	1510	5,74	2,88	6,00	4,00	8,00	0,079*
	da	245	6,09	2,91	6,00	4,00	8,00	
Vrat	ne	1704	5,78	2,89	6,00	4,00	8,00	0,278*
	da	51	6,06	2,66	7,00	4,00	8,00	
Nos	ne	1368	5,86	2,85	6,00	4,00	8,00	0,048*
	da	387	5,55	3,00	5,00	3,00	8,00	
Brada	ne	1274	5,77	2,89	6,00	4,00	8,00	0,983*
	da	481	5,83	2,88	6,00	4,00	8,00	
Leđa	ne	1478	5,74	2,91	6,00	4,00	8,00	0,107*
	da	277	6,05	2,77	6,00	4,00	8,00	
Fleke/ožiljci	da	544	6,23	2,79	6,00	4,00	8,00	< 0,001*
	ne	1211	5,59	2,91	6,00	4,00	8,00	
Sekvele subjektivno	nema	1079	5,70	2,89	6,00	4,00	8,00	0,005**
	ne smeta	97	5,35	2,78	5,00	4,00	8,00	
	malo smeta	366	5,85	3,07	6,00	4,00	8,00	
	vrlo smeta	213	6,33	2,53	6,00	5,00	8,00	
Uticaj akni na izgled	Likertova skala							0,029**
	1	819	5,54	2,88	5,00	4,00	8,00	
	2	630	5,87	2,81	6,00	4,00	8,00	
	3	218	6,26	3,15	6,00	4,00	8,00	
	4	76	6,64	2,50	7,00	5,50	8,00	

* Man-Vitni U test, ** Kraskal-Volis analiza varijanse

U Tabeli 16b su prikazane srednje vrednosti skora skale percipiranog stresa kod selektovanih navika svih učenika (N=2514) kao i kod prisustva kutanih komorbiditeta i stanja. Ponašanja kao što su: treniranje van škole ređe od jednom mesečno, pušenje kao i odlazak u solarijum češće od 2x nedeljno su udruženi sa većim merenim nivoom percipiranog stresa tokom poslednjih mesec dana. Slično tome, kod prisustva drugih

kožnih bolesti i stanja (ekcem, perut, masna kosa i prisustvo keloida) i tipa masne/mešovite kože lica, zabeležen je viši nivo percipiranog stresa.

Tabela 17b. Vrednosti skora percipiranog stresa (PSS) za sve srednjoškolce (N=2514) za odabrane navike i komorbiditete/stanja kože.

		PSS						P
		N	X	SD	MED	Percentil 25	Percentil 75	
Trening	1xmes	761	6,24	2,83	6,00	4,00	8,00	< 0,001**
	do 3xned	682	5,91	2,93	6,00	4,00	8,00	
	do 6xned	590	5,48	2,95	5,00	3,00	8,00	
	>2h dnevno	481	5,44	2,91	5,00	3,00	8,00	
Pušenje	da	382	6,13	2,98	6,00	4,00	8,00	0,031*
	ne	2130	5,76	2,90	6,00	4,00	8,00	
Pušački staž	ne puši	2129	5,76	2,90	6,00	4,00	8,00	0,090**
	<6mes	49	6,61	3,23	7,00	5,00	9,00	
	6-24	155	6,04	2,74	6,00	4,00	8,00	
	>2 god	181	6,10	3,09	6,00	4,00	8,00	
Alkohol	nikad	659	5,59	2,88	6,00	4,00	8,00	0,110**
	par puta	708	5,99	2,92	6,00	4,00	8,00	
	1-2 x mes	773	5,84	2,94	6,00	4,00	8,00	
	svaki dan	42	5,76	2,99	6,00	4,00	8,00	
	svaki II-III dan	91	6,13	3,00	6,00	4,00	8,00	
	1xned	240	5,79	2,87	6,00	4,00	8,00	
Solarijum	nikad	2132	5,71	2,90	6,00	4,00	8,00	0,001**
	1x6-12 mes	141	6,66	2,84	7,00	5,00	9,00	
	1x2-3 mes	112	6,13	2,75	6,00	4,00	8,00	
	1xmes	53	6,36	3,30	6,00	4,00	8,00	
	1xned	42	5,12	3,26	5,50	3,00	8,00	
	svaki II-III dan	34	8,09	2,15	8,00	7,00	10,00	

Ekcem	ne	1959	5,72	2,90	6,00	4,00	8,00	0,001*
	da	550	6,17	2,93	6,00	4,00	8,00	
Perut	ne	1663	5,65	2,86	6,00	4,00	8,00	< 0,001*
	da	846	6,15	2,98	6,00	4,00	8,00	
Psorijaza- Vitiligo	ne	2484	5,82	2,92	6,00	4,00	8,00	0,559*
	da	25	6,24	2,63	6,00	4,00	8,00	
Keloid	ne	2463	5,80	2,92	6,00	4,00	8,00	0,002*
	da	46	7,02	2,12	7,00	6,00	8,00	
Masna kosa	da	664	6,23	2,87	6,00	4,00	8,00	< 0,001**
	ne	1330	5,59	2,91	6,00	3,00	8,00	
	ne znam	515	5,89	2,92	6,00	4,00	8,00	
Tip kože	masna	237	6,24	2,99	6,00	4,00	8,00	< 0,001**
	mešovita	889	5,94	2,92	6,00	4,00	8,00	
	normalna	899	5,54	2,84	5,00	4,00	8,00	
	suva	231	5,63	3,17	5,00	3,00	8,00	
	osetljiva	258	6,16	2,76	6,00	4,00	8,00	

* Man-Vitni U test, ** Kraskal-Volis analiza varijanse

Procentualno učešće učenika sa aknama i učenika bez akni prema kategorijama učestalosti konzumiranja namirnica (češće i ređe od tri puta nedeljno), je prikazano u tabeli 18a. Kod srednjoškolaca sa aknama se uočava značajno češće konzumiranje svih vrsta masnoća u odnosu na konzumaciju samo biljnih masnoća i češće upražnjavanje posta, a ređe konzumiranje slatkiša, negaziranih sokova i povrća, u odnosu na srednjoškolce bez akni. Korekcijom za pol, kod devojčica sa aknama se uočava značajno češće konzumiranje svih vrsta masnoća u odnosu na konzumaciju samo biljnih masnoća i češće upražnjavanje posta kao režima ishrane u odnosu na devojčice bez akni (tabela 18b). Kod dečaka sa aknama je uočena ređa konzumacija pržene hrane, slatkiša, negaziranih sokova, povrća, voća, začinjene hrane, a češće upražnjavanje posta u odnosu na dečake bez akni (tabela 18c).

Tabela 18a. Distribucija svih učenika sa i bez akni (“ikada imao” akne kriterijum) u odnosu na učestalost konzumiranja namirnica, N=514.

VRSTA NAMIRNICE		AKNE				p (χ^2 test)
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Vrsta masnoće	Biljnog i životinjskog porekla	543	71,9	1328	75,9	0.034
	Samo biljnog porekla	212	28,1	421	24,1	
Masna hrana	< 3x ned	423	56,1	947	54,1	0.367
	> 3x ned	331	43,1	802	44,9	
Pržena hrana	< 3x ned	431	57,2	1070	61,1	0.060
	> 3x ned	323	42,8	679	38,9	
Meso	< 3x ned	227	30,1	502	28,7	0.478
	> 3x ned	527	69,9	1247	71,3	
Mlečni proizvodi	< 3x ned	128	17,0	285	16,3	0.674
	> 3x ned	626	83,0	1464	85,7	
Kakao	< 3x ned	624	82,7	1450	82,9	0.929
	> 3x ned	130	17,3	299	17,1	
Slakiši	< 3x ned	173	22,9	503	28,7	0.003
	> 3x ned	581	77,1	1246	71,3	
Negazirani sokovi	< 3x ned	279	37,0	739	42,2	0.014
	> 3x ned	475	63,0	1009	57,8	
Povrće	< 3x ned	136	18,0	380	21,7	0.036
	> 3x ned	618	82,0	1368	78,3	
Voće	< 3x ned	113	15,0	306	17,5	0.125
	> 3x ned	640	85,0	1442	82,5	
Riba	< 3x ned	663	87,9	1544	88,3	0.805
	> 3x ned	91	12,1	205	21,7	
Začinjeno	< 3x ned	405	53,7	960	54,9	0.588
	> 3x ned	349	46,3	789	45,1	
Post	Redovan	732	97,1	1727	98,7	0.002
	Ne, neredovan	22	2,9	21	1,2	

Tabela 18b. Distribucija devojčica sa i bez akni ("ikada imao" akne kriterijum) u odnosu na učestalost konzumiranja namirnica, N=1411.

VRSTA NAMIRNICE		AKNE				p (χ^2 test)
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Vrsta masnoće	Biljnog i životinjskog porekla	271	64,8	714	72,3	0,05
	Samo biljnog porekla	147	35,2	274	27,7	
Masna hrana	< 3x ned	262	62,7	580	58,7	0,149
	> 3x ned	155	37,3	408	41,3	
Pržena hrana	< 3x ned	272	65,1	657	66,5	0,646
	> 3x ned	145	34,9	331	33,5	
Meso	< 3x ned	141	33,7	314	31,2	0,457
	> 3x ned	276	66,3	674	68,8	
Mlečni proizvodi	< 3x ned	75	17,9	152	15,4	0,226
	> 3x ned	342	82,1	836	84,6	
Kakao	< 3x ned	350	83,7	828	83,8	0,953
	> 3x ned	67	16,3	160	16,2	
Slakiši	< 3x ned	89	21,3	253	25,6	0,089
	> 3x ned	328	78,7	735	74,4	
Negazirani sokovi	< 3x ned	173	41,4	452	45,7	0,142
	> 3x ned	244	58,6	536	54,3	
Povrće	< 3x ned	63	15,1	164	16,6	0,488
	> 3x ned	354	74,9	824	83,4	
Voće	< 3x ned	51	15,2	167	22,0	0,696
	> 3x ned	285	84,8	293	78,0	
Riba	< 3x ned	374	89,5	874	88,5	0,505
	> 3x ned	43	10,5	114	11,5	
Začinjeno	< 3x ned	256	45,2	566	57,3	0,154
	> 3x ned	161	54,8	422	42,7	
Post	Redovan	406	97,1	977	98,9	0,022
	Ne, neredovan	11	2,9	10	1,1	

Tabela 18c. Distribucija dečaka sa i bez akni (“ikada imao” akne kriterijum) u odnosu na učestalost konzumiranja namirnica, N=1103.

VRSTA NAMIRNICE		AKNE				p (χ^2_{test})
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Vrsta masnoće	Biljnog i životinjskog porekla	272	80,7	614	80,7	0,991
	Samo biljnog porekla	65	19,3	147	19,3	
Masna hrana	< 3x ned	161	47,8	367	48,2	0,89
	> 3x ned	176	52,2	394	51,8	
Pržena hrana	< 3x ned	159	47,2	413	54,3	0,03
	> 3x ned	178	52,8	348	45,7	
Meso	< 3x ned	86	25,5	188	24,7	0,773
	> 3x ned	251	74,5	573	75,3	
Mlečni proizvodi	< 3x ned	53	15,7	133	17,5	0,476
	> 3x ned	284	84,3	628	82,5	
Kakao	< 3x ned	274	81,3	622	81,7	0,866
	> 3x ned	63	18,7	139	18,3	
Slakiši	< 3x ned	84	24,9	250	32,8	0,008
	> 3x ned	253	75,1	511	67,2	
Negazirani sokovi	< 3x ned	106	31,4	287	37,7	0,044
	> 3x ned	231	69,6	473	62,3	
Povrće	< 3x ned	73	21,6	216	28,4	0,019
	> 3x ned	264	78,4	544	71,6	
Voće	< 3x ned	51	15,2	167	22,0	0,009
	> 3x ned	285	84,8	293	78,0	
Riba	< 3x ned	289	85,7	670	88,0	0,290
	> 3x ned	48	14,3	91	12,0	
Začinjeno	< 3x ned	149	44,2	394	51,8	0,021
	> 3x ned	188	55,8	367	48,2	
Post	Redovan	326	96,7	750	98,5	0,047
	Ne, neredovan	11	3,3	11	1,5	

Svi učenici sa aknama su značajno češće pušili, imali kraći pušački staž, ređe išli u solarijum, nisu koristili pilinge i maske za temeljnije čišćenje kože, nikada nisu koristili kremu za negu lica i imali su značajno češće masnu/mešovitu kožu, u odnosu na učenike bez akni (tabela 19). Devojčice sa aknama, u odnosu na devojčice bez akni: značajno češće puše i pušački staž im je kraći od 6 meseci, u manjoj meri posećuju solarijum, nisu koristile kremu za negu niti dodatno čišćenje lica (pilingi/maske), a češće su imale masnu/mešovitu kožu. Dečaci sa aknama u odnosu na dečake bez akni, značajno ređe su koristili kreme za negu lica i sredstva za temeljno čišćenje lica, a i značajno češće su imali masnu/mešovitu kožu.

Tabela 19. Distribucija

Ispitivani faktor	Svi učenici N=2514		Devojčice N=1411		Dečaci N=1103	
	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)
Trening/vežbanje*						
<3xned	429 (56,8%)	1007 (57,6%)	315 (75,3%)	726 (73,5%)	114 (33,8%)	281 (36,9%)
>3xned	326 (43,2%)	742 (42,4%)	103 (24,7%)	262 (26,5%)	223 (66,2%)	480 (61,1%)
Pušenje						
Da	143 (18,9%)	237 (13,5%)	72 (17,2%)	103 (10,4%)	71 (21,0%)	134 (17,6%)
Ne	612 (81,1%)	1510 (86,5%)	346 (82,8%)	885 (89,6%)	266 (79,0%)	625 (82,4%)
Pušački staž						
Ne ili <6mes	621 (82,2%)	1549 (88,6%)	350 (83,7%)	907 (91,8%)	271 (80,4%)	642 (84,3%)
>6 mes	134 (17,8%)	200 (11,4%)	68 (16,3%)	81 (8,2%)	66 (19,6%)	119 (15,7%)
Alkohol						
Nikad do 1-2x mes	636 (84,2%)	1496 (85,5%)	389 (93,0%)	903 (91,4%)	247 (73,2%)	593 (77,9%)
Češće od 1 x ned	119 (15,8%)	252 (14,5%)	29 (7,0%)	85 (8,6%)	90 (26,8%)	167 (12,1%)
Solarijum						
Nikad do 1x mes	722 (95,6%)	1707 (97,6%)	390 (93,3%)	954 (96,6%)	332 (98,5%)	753 (98,9%)
Češće od 1-2x ned	33 (4,4%)	42 (2,4%)	28 (6,7%)	34 (3,4%)	5 (1,5%)	8 (1,1%)

*Vežbanje van škole

Tabela 19 (nastavak)

Ispitivani faktor	Svi učenci N=2514			Devojčice N=1411			Dečaci N=1103		
	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)	p	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)	p	Nemaju akne N (%)	Imaju akne N (%)	p
Nega lica									
Nikad	204 (27,0%)	535 (30,6%)	<0,001	57 (13,6%)	167 (17,0%)	<0,001	147 (43,6%)	368 (48,4%)	<0,001
“Neka krema”	485 (64,2%)	932 (53,3%)		314 (75,2%)	638 (64,5%)		171 (50,7%)	294 (38,6%)	
Preporučena krema	66 (8,7%)	282 (16,1%)		47 (11,2%)	183 (18,5%)		19 (5,6%)	99 (13,0%)	
Čišćenje kože									
Ništa	522 (69,1%)	1050 (66,8%)	<0,001	216 (51,6%)	445 (45,0%)	0,023	306 (90,8%)	655 (86,9%)	<0,001
Piling, maske	233 (30,9%)	699 (75,0%)		202 (48,4%)	543 (55,0%)		31 (9,2%)	99 (13,1%)	
Tip kože									
Masna/mešovita	212 (28,1%)	909 (52,0%)	<0,001	121 (29,0%)	528 (53,5%)	<0,001	91 (27,0%)	381 (50,1%)	<0,001
Normalna	333 (44,1%)	564 (32,2%)		191 (45,7%)	322 (32,5%)		142 (42,1%)	242 (31,8%)	
Suva/osetljiva	210 (27,8%)	276 (15,8%)		106 (25,3%)	138 (14,0%)		104 (30,9%)	138 (18,1%)	

Neredovnost menstrualnog ciklusa prema subjektivnoj proceni ispitanica, je testirana u odnosu na postojanje akni, nije uočena značajna razlika u učestalosti akni kod devojčica sa redovnim i neredovnim menstrualnim ciklusom (tabela 20).

Tabela 20. Distribucija devojčica sa i bez akni (“ikada imao” akne kriterijum) u odnosu na redovnost menstrualnog ciklusa (N=1411)

	Ciklus	redovan		neredovan		UO (95% IP)	p*
		N	%	N	%		
AKNE	ne	380	38,9%	151	36,3%	1,117(0,881-1,447)	0,361
	da	597	61,1%	265	63,7%		

*prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Broj sati sna kao faktor rizika za nastanak akni nije pokazao statistički značajno odstupanje kod obolelih od akni u odnosu na neobolele učenike (tabela 21).

Tabela 21. Distribucija učenika sa i bez akni u odnosu na broj sati sna (u 24h intervalu)

		Broj sati sna					p χ^2 test
		\bar{x}	SD	Med	Percentile 25	Percentile 75	
“ikada imao” akne	ne	8, 11	1, 68	8, 00	7, 00	9, 00	0,162
	da	8, 01	1, 57	8, 00	7, 00	9, 00	

Multivarijabilni logistički model sa pojavom akni u nekom ranijem periodu života kao ishodom varijablom (“ikada imao” akne) i prediktorima iz domena ishrane, navika i pridruženih bolesti/stanja koji su ostvarili statističku značajnost u univarijantnom modelu ili im je signifikantnost bila do 0,1, prikazan je u tabelama 22a i 22b. Pol i starost su bez obzira na odsustvo statističke značajnosti uvršteni u regresioni model.

U prvom koraku je urađena univarijantna logistička regresija (tabela 22a), odnosno model sa svim prediktorima zajedno. Iz rezultata proističe da su značajni svi prediktori osim pola, starosti, prisustva keloida i autoimunih bolesti, konzumiranja samo biljnih masnoća i negaziranih sokova. Potom je urađena multivarijantna logistička regresija (tabela 22b). Prema rezultatima multivarijantne regresione analize kao značajni nezavisni prediktori za nastanak akni su: nega običnom kremom i temeljno čišćenje kože, seboroični dermatitis, odlazak u solarijum češće od 1x nedeljno, masna/mešovita koža, dok se inverzna povezanost tj. “protektivno” dejstvo na akne ispoljava kod pušačkog staža dužeg od 6 meseci, postojanja ekcema, konzumacije samo biljnih masnoća, slatkiša, povrća i upražnjavanja posta kao režima ishrane.

Tabela 22a. Univarijantni logistički model sa ishodom varijablom – pojava trenutnog ili ranijeg postojanja akni (“ikada imao” akne) i prediktorima

Analizirani faktor		p vrednost	UO	95% IP
Pol muški	0,468	1,080	0,877	1,330
Starost	0,384	0,963	0,884	1,049
Pušacki staž >6m	< 001	0,600	0,464	0,777
Solarijum >1xned	0,029	0,571	0,345	0,945
Nega lica – ne korsiti – ref.vr	<,001			
“neka krema”	0,026	0,778	0,623	0,970
Preporučena krema	0,043	1,419	1,010	1,994
Temeljno čišćenje – piling/maske	<001	1,635	1,324	2,020
Tip kože - normalna	<001			
- masna/mešovita	<001	2.426	1.972	2.986
- suva/osetljiva	0,043	0.787	0.623	0.993
Ekcem	0,015	0,766	0,618	0,949
Perut	0,004	1,337	1,099	1,625
Psorijaza-Vitiligo	0,401	1,555	0,556	4,349
Keloid	0,072	2,186	0,931	5,132
Vrste masnoće- samo biljno	0,058	0,817	0,664	1,007
Slatko – češće (>3 ned)	0,006	0,744	0,601	0,920
Negazirano - češće (>3 ned)	0,079	0,843	0,696	1,020
Povrće - češće (>3 ned)	0,041	0,784	0,621	0,990
Post	0,018	0,458	0,240	0,873

UO – unakrsni odnos, IP– interval poverenja

Tabela 22b. Multivarijabilni logistički model sa ishodnom varijablom – pojava trenutnog ili ranijeg postojanja akni (“ikada imao” akne) i prediktorima koji su, izuzev pola i starosti, u univarijantnim modelima signifikantni ili pokazuju značajnost do 0,1

Analizirani faktor		p vrednost	UO	95% IP
Pušački staž >6m	<001	0,597	0,463	0,769
Solarijum >1xned	0,025	0,563	0,342	0,929
Nega lica – ne korsiti – ref.vr	<001			
“neka krema”	0,011	0,758	0,613	0,938
preporučena krema	0,051	1,397	0,998	1,956
Temeljno čišćenje – piling/maske	<001	1,596	1,304	1,953
Tip kože – normalna – ref.vr	<001			
- masna/mešovita	<001	2.422	1.969	2.980
- suva/osetljiva	0,047	0.790	0.626	0.997
Ekcem	0,014	0,765	0,618	0,948
Perut	0,004	1,327	1,092	1,612
Keloid	0,065	2,231	0,951	5,234
Vrste masnoće- samo biljno	0,045	0,809	0,657	0,995
Slatko – češće (>3 ned)	0,006	0,742	0,600	0,917
Negazirano - češće (>3 ned)	0,094	0,850	0,703	1,028
Povrće - češće (>3 ned)	0,037	0,781	0,619	0,985
Post	0,021	0,467	0,245	0,890

UO – unakrsni odnos, IP– interval poverenja

Prosečna vrednost skora dobijenog upotrebom Kardifskog indeksa nesposobnosti u vezi akni (u daljem tekstu, CADI) je 2,32 +/- 2,39 tj. uočava se prosečna nesposobnost u vezi akni u iznosu od 15,5%. Razlike u CADI skoru između devojčica i dečaka nisu bile značajne (tabela 23).

Tabela 23. Polne razlike u zbirnoj vrednosti CADI skora kod učenika sa aknama

	Pol	N	\bar{x}	SD	p
CADI	ženski	872	2,26	2.28	0,913*
	muški	730	2,38	2.52	

* Man-Vitni U test; CADI – Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni

Raspodela učenika sa aknama prema jediničnim CADI skorovima je prikazana u tabeli 24a. Četvrtina ispitanika sa aknama ima neizmenjen kvalitet života tj. ne ispoljava nikakvu nesposobnost u vezi akni, a 60% učenika ima blag stepen disabiliteta usled akni (tabela 24b).

Tabela 24a. Prikaz frekvencija učenika sa aknama po svakom jediničnom CADI skoru

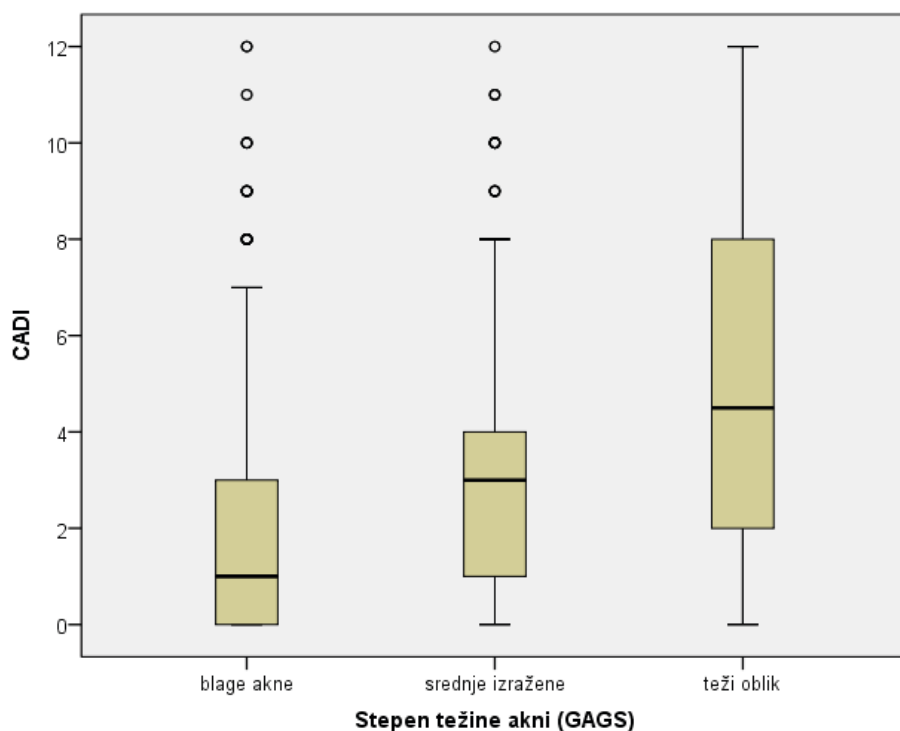
CADI	N	%
0	407	25,4
1	334	20,8
2	290	18,1
3	172	10,7
4	166	10,4
5	71	4,4
6	53	3,3
7	28	1,7
8	33	2,1
9	19	1,2
10	15	0,9
11	7	0,4
12	7	0,4
Ukupno	1602	100,0

Tabela 24b. Prikaz frekvencija učenika sa aknama prema stepenima nesposobnosti u vezi akni

	N	%
0	407	25,4
1-4 blaga nesposobnost	962	60,0
5-9 umerena nesposobnost	204	12,7
≥ 10 izražena nesposobnost	29	1,8
Ukupno	1602	100,0

Korelacija CADI sa težinom objektivne kliničke slike akni (po GAGS klasifikaciji) na uzorku N=1602 učenika sa aknama, merena Pirsonovim koeficijentom linearne korelacije iznosi $r=0,329$, što upućuje na pozitivnu srednje jaku povezanost ($p<0,001$). Porast nesposobnosti u vezi akni se beleži srazmerno težini kliničke slike, iako svi CADI skorovi ostaju u domenu blage (za blage i srednje teške akne) i umerene nesposobnosti (za teške oblike akni) što je prikazano na grafikonu 5 i u tabeli 25.

Grafikon 5. Raspodela skorova CADI prema težini kliničke slike akni



CADI – Kardifski indeks nesposobnosti u vezi akni (engl. *Cardif Acne Disability Index*), GAGS – Globalna skala procene akni (engl. *Global Acne Grading System*)

Izmenjen kvalitet života tj. CADI (1-15) ima 1195 učenika (74,6%), 95% IP (72,5%-76,7%). Akne ostaju bez uticaja na kvalitet života kod preostalih 25,4% učenika kod kojih vrednost CADI iznosi 0.

Objektivna težina kliničke slike, dužina trajanja akni, odluka o primeni bilo kog oblika terapije, percipirani stress meren PSS skalom i zbirno kutani komorbiditeti (ekcem, seboroični dermatitis, psorijaza/vitiligo, keloidi) su značajno češće uticali na kvalitet života (tabele 26a, b, c, d i e).

Tabela 26a. Uticaj objektivne težine kliničke slike na promenu kvaliteta života obolelih od akni (CADI \geq 1)

			CADI 1-15		Ukupno	p	UO (95% IP)
			ne	da			
GAGS	blage akne – ref,vr	N	377	846	1223	< 0,001	5,18 (3,50-7,673)
		%	30,8%	69,2%	100,0%		
	srednje teške+teške	N	30	349	379		
		%	7,9%	92,1%	100,0%		
Ukupno		N	407	1195	1602		
		%	25,4%	74,6%	100,0%		

GAGS – globalna skala procene akni ; UO – unakrsni odnos, IP– interval poverenja

Tabela 26b. Uticaj trajanja akni na promenu kvaliteta života obolelih od akni (CADI \geq 1)

			CADI 1-15		Ukupno	p	UO (95% IP)
			ne	da			
Trajanje akni	< 1 god, – ref vr	N	59	199	258	0,048	1,389 (1,002-1,926)
		%	22,9%	77,1%	100,0%		
	> 1 god,	N	210	984	1194		
		%	17,6%	82,4%	100,0%		
Ukupno		N	269	1183	1452		
		%	18,5%	81,5%	100,0%		

UO – unakrsni odnos, IP– interval poverenja

Tabela 26c. Uticaj odluke o primeni bilo kog lečenja uključujući i samostalnu upotrebu kozmeceutika, na izmenu kvaliteta života kod obolelih od akni (CADI \geq 1)

			CADI 1-14		Ukupno	p	UO (95% IP)
			ne	da			
Terapija (bilo koja)	Ne – ref vr	N	339	677	1016	< 0,001	3,864 (2,903-5,143)
		%	33,4%	66,6%	100,0%		
	Da	N	67	517	584		
		%	11,5%	88,5%	100,0%		
Ukupno		N	405	1194	1600		
		%	25,7%	74,6%	100,0%		

UO- unakrsni odnos, IP-interval poverenja

U cilju jasnijeg utvrđivanja uticaja stresa u okviru logističke regresije, upotrebljen je metod po *Tavolacci i sar* (2013) kada je vrednost PSS skora podeljena u odnosu na vrednost kvartila, i time dobijena kontrolna grupa. U našim rezultatima za PSS skor, vrednost 4 označava 25 percentil (prvi kvartil), i prema tome su učenici podeljeni u 2 grupe: referentna (bez stresa) PSS \leq 4 i učenici pod stresom gde je PSS $>$ 4 (tabela 26d).

Tabela 26d. Uticaj kožnih komorbiditeta na izmenu kvaliteta života učenika sa aknama (CADI \geq 1)

			CADI 1-14		Ukupno	p	UO (95% IP)
			ne	da			
Pridružena oboljenja kože	Ne – ref vr	N	244	591	835	< 0,001	1,530 (1,217-1,922)
		%	29,2%	70,8%	100,0%		
	Da	N	163	604	767		
		%	21,3%	78,7%	100,0%		
Ukupno		N	407	1195	1602		
		%	25,4%	74,6%	100,0%		

UO- unakrsni odnos, IP-interval poverenja

Sa CADI kao zavisnom varijablom (izmenjen/neizmenjen kvalitet života učenika sa aknama), u multivarijantnoj logističkoj regresiji, utvrđeno je da su sledeći faktori značajni nezavisni prediktori nesposobnosti u vezi kod akni merene CADI upitnikom: objektivno procenjen srednje težak i težak klinički oblik akni, odluka o primeni bilo kog oblika lečenja i samolečenja, postojanje komorbiditeta kože (ekcem, seboroični dermatitis, vitiligo/psorijaza, kelodi) i stres (tabela 27).

Tabela 27. Utvrđivanje nezavisnih prediktora za akne prema multivarijantnoj logističkoj regresiji sa CADI kao zavisnom varijablom

Izmenjen kvalitet života (CADI \geq 1)	UO	95% interval poverenja		p
		DG	GG	
Težina kliničke slike - blage akne – ref. grupa - srednje težak+težak oblik	4,444	2,776	7,114	< 0,001
Trajanje akni <1 god – ref.grupa <1 god	1,085	0,772	1,527	0,638
Terapija bilo kakva “ne lečim se” – ref.grupa Terapijski modaliteti	2,297	1,671	3,157	< 0,001
Komorbiditeti kože Ne Da	1,807	1,363	2,396	< 0,001
Stres (PSS) PSS \leq 4 ref grupa PSS > 4 učenici pod stresom	1,566	1,180	2,079	0,002

DG-donja granica, GG-gornja granica, UO – unakrsni odnos, IP– interval poverenja

Kvalitet života učenika sa aknama procenjivan je kroz osam dimenzija SF-36 upitnika: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje. Najviša srednja

vrednost skora, tj. najbolji kvalitet života učenika sa aknama zabeležen je u domenu fizičkog funkcionisanja ($96,25 \pm 9,37$), dok se najniža vrednost, tj. najniži kvalitet života, odnosio na dimenziju mentalnog zdravlja ($49,83 \pm 7,70$), što je prikazano na tabeli 28. Ako je srednja vrednost ukupnog skora kvaliteta života kod učenika sa aknama 76,55, proizilazi da je invalidnost tj. nesposobnost u vezi akni merena SF-36 anketom preostalih 23,45. Uzorak ispitanika sa aknama se u svim ispitivanim domenima ne razlikuje od kontrolnih ispitanika bez akni.

Tabela 28. Analiza SF-36 domena u odnosu na objektivno postojanje akni kod učenika

	Objektivne akne	N	\bar{x}	SD	p (student t-test)
Fizičko funkcionisanje	ne	911	96,45	8,26	0,585
	da	1603	96,25	9,37	
Fizička uloga	ne	911	82,27	27,28	0,698
	da	1603	81,83	27,49	
Telesna bol	ne	911	85,61	20,04	0,267
	da	1603	86,52	19,55	
Opšte zdravlje	ne	911	72,21	16,25	0,404
	da	1603	72,76	15,73	
Vitalnost	ne	911	63,47	12,13	0,595
	da	1603	63,20	12,37	
Socijalno funkcionisanje	ne	911	85,42	18,55	0,241
	da	1603	84,50	19,23	
Emocionalna uloga	ne	911	77,28	33,95	0,714
	da	1603	76,76	34,34	
Mentalno zdravlje	ne	911	50,07	7,94	0,447
	da	1603	49,83	7,70	
Ukupni SF36 skor	ne	911	76,63	10,65	0,865
	da	1603	76,55	10,78	

Fizičko funkcionisanje ne pokazuje polnu razliku u skorovima. Zbirno, skorovi SF-36 se razlikuju po polu, kod dečaka je lošiji kvalitet života, takav rezultat je i kod mentalnog i opšteg zdravlja (tabela 29). U svim ostalim domenima (fizička uloga, telesna bol, vitalnost, socijalno funkcionisanje i emocionalna uloga) devojčice sa aknama pokazuju niže skorove tj. lošiji kvalitet života.

Tabela 29. SF 36 domeni u odnosu na pol

	Pol		N	\bar{x}	SD	p (Student t-test)
Fizičko funkcionisanje	ženski		872	96,46	7,727	0,324
	muški		731	96,00	11,018	
Fizička uloga	ženski		872	79,04	29,590	< 0,001
	muški		731	85,16	24,346	
Telesna bol	ženski		872	85,10	19,683	0,001
	muški		731	88,22	19,260	
Opšte zdravlje	ženski		872	73,82	15,378	0,003
	muški		731	71,50	16,066	
Vitalnost	ženski		872	61,96	12,322	<0,001
	muški		731	64,69	12,271	
Socijalno funkcionisanje	ženski		872	83,58	19,018	0,036
	muški		731	85,60	19,437	
Emocionalna uloga	ženski		872	72,29	37,027	< 0,001
	muški		731	82,09	29,995	
Mentalno zdravlje	ženski		872	51,2982	7,32660	< 0,001
	muški		731	48,0711	7,77318	
Ukupni SF36 skor	ženski		872	75,563	11,0452	< 0,001
	muški		731	77,729	10,3388	

Težina kliničke slike i dužina trajanja akni kod učenika sa aknama ne utiču na ukupni skor SF-36 (tabela 30).

Tabela 30. Ukupni SF-36 skorovi u odnosu na objektivnu težinu kliničke slike i dužinu trajanja akni

Kriterijum	N	SF36 skor	SD	p (χ^2 test)
Blage akne	1223	76, 42	10, 90	0, 40
Srednje teške+teške	380	76, 96	10, 39	
< 1 god	258	76, 92	10, 48	0, 56
> 1 god	1194	76, 49	10, 87	

Uticaj stresa je analiziran u odnosu na referentnu grupu (učenici bez stresa) koja je dobijena upotrebom 25% percentila, tj. $PSS \leq 4$. Značajno manji kvalitet života tj. skorovi u svih 8 domena, su zabeleženi kod učenika koji imaju $PSS > 4$, nego kod učenika sa $PSS \leq 4$ (tabela 31).

Kutani komorbiditeti kod učenika sa aknama imaju za rezultat niži ukupni skor SF-36, koji je na uzorku od 1602 pacijenta značajno različit u odnosu na skor kod nebolelih učenika, što je prikazano u tabeli 32.

Tabela 31. Uticaj stresa na SF-36 domene

	PSS stres	N	\bar{x}	SD	p (Student t-test)
Fizičko funkcionisanje	ne	553	97,35	8,23	0,001
	da	1050	95,67	9,88	
Fizička uloga	ne	553	88,11	22,11	< 0,001
	da	1050	78,52	29,40	
Telesna bol	ne	553	90,07	17,14	< 0,001
	da	1050	84,66	20,46	
Opšte zdravlje	ne	553	75,15	15,66	< 0,001
	da	1050	71,50	15,63	
Vitalnost	ne	553	67,04	11,47	< 0,001
	da	1050	61,18	12,35	
Socijalno funkcionisanje	ne	553	90,24	15,59	< 0,001
	da	1050	81,47	20,26	
Emocionalna uloga	ne	553	85,90	27,80	< 0,001
	da	1050	71,94	36,43	
Mentalno zdravlje	ne	553	48,74	7,52	< 0,001
	da	1050	50,40	7,74	
Ukupni SF36 skor	ne	553	80,46	8,45	< 0,001
	da	1050	74,49	11,30	

Tabela 32. Uticaj postojanja pridruženih oboljenja kože na ukupni SF-36 skor

	Pridružena oboljenja kože	N	\bar{x}	SD	p (Student t-test)
Ukupan SF36 skor	ne	836	77,58	10,21	< 0,001
	da	767	75,43	11,27	

Poređenje binarnih vrednosti CADI tj. postojanja ($CADI \geq 1$) i nepostojanja nesposobnosti u vezi akni ($CADI=0$) sa domenima SF-36 ukazuje na značajnu asocijaciju između postojanja nesposobnosti u vezi akni i skorova SF-36 u domenu vitalnosti, socijalnog funkcionisanja i emocionalne uloge (tabela 33).

Tabela 33. Poređenje nesposobnosti u vezi akni ($CADI \geq 1$) sa domenima SF-36

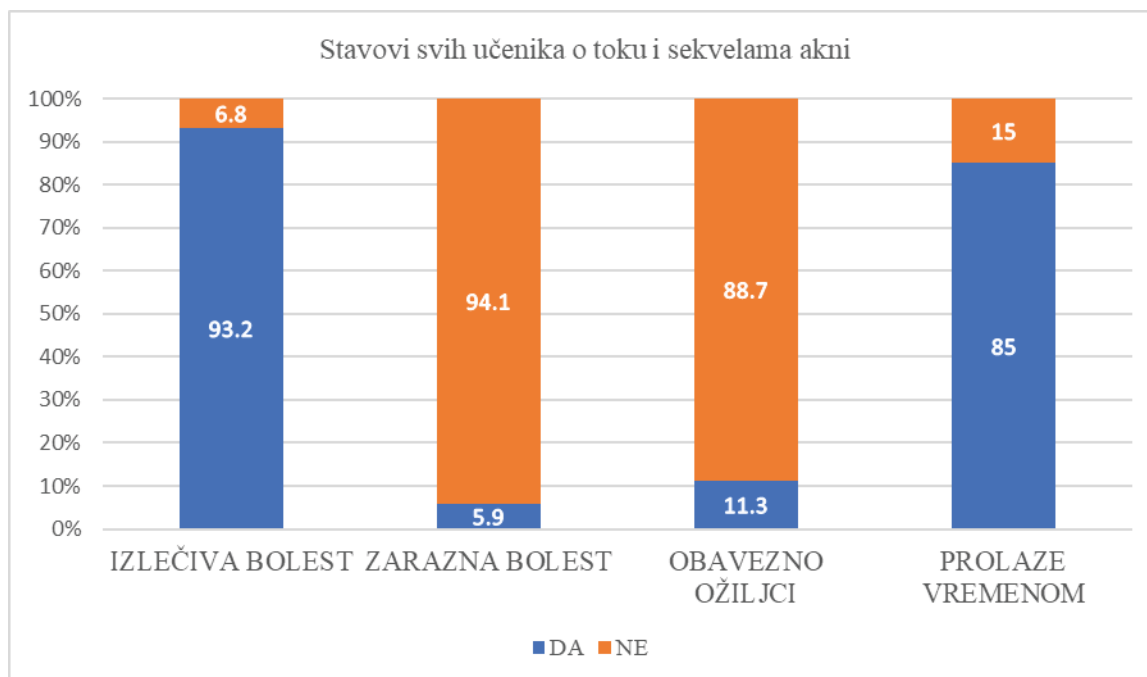
	CADI ≥ 1	N	\bar{x}	SD	p
Fizičko funkcionisanje	ne	407	96,35	10,35	0,798
	da	1195	96,21	9,02	
Fizička uloga	ne	407	83,54	27,40	0,144
	da	1195	81,23	27,51	
Telesna bol	ne	407	88,03	19,89	0,075
	da	1195	86,03	19,40	
Opšte zdravlje	ne	407	73,03	15,14	0,706
	da	1195	72,69	15,92	
Vitalnost	ne	407	64,24	12,63	0,050*
	da	1195	62,85	12,27	
Socijalno funkcionisanje	ne	407	86,51	19,29	0,015*
	da	1195	83,83	19,17	
Emocionalna uloga	ne	407	80,68	31,91	0,007*
	da	1195	75,40	35,05	
Mentalno zdravlje	ne	407	49,56	7,81	0,426
	da	1195	49,91	7,67	

Analizom stavova svih učenika, obolelih i nebolelih od akni, o patogenezi, faktorima koji utiču na akne, toku, kontagioznosti, sekvelama i na kraju izvorima informisanja o aknama dobijeni su zbirni rezultati o pojedinačnim stavovima iskazani u apsolutnim brojevima, a finalno prikazani u vidu procentualne zastupljenosti (%) učenika sa pojedinačnim stavom u odnosu na sve ispitivane učenike ($n=2514$) ili samo učenike sa aknama ($N=1603$).

Dihotomni odgovori na pitanja o prirodi akni, toku i sekvelama su prikazanu u grafikonu 6. Najveći broj svih ispitanika smatra da su akne izlečiva bolest i da „prolaze vremenom“, mali broj učenika (11,3%) je mišljenja da akne obavezno ostavljaju ožiljke dok je neznatan broj dece (5,9%) mišljenja da je u pitanju zarazna bolest.

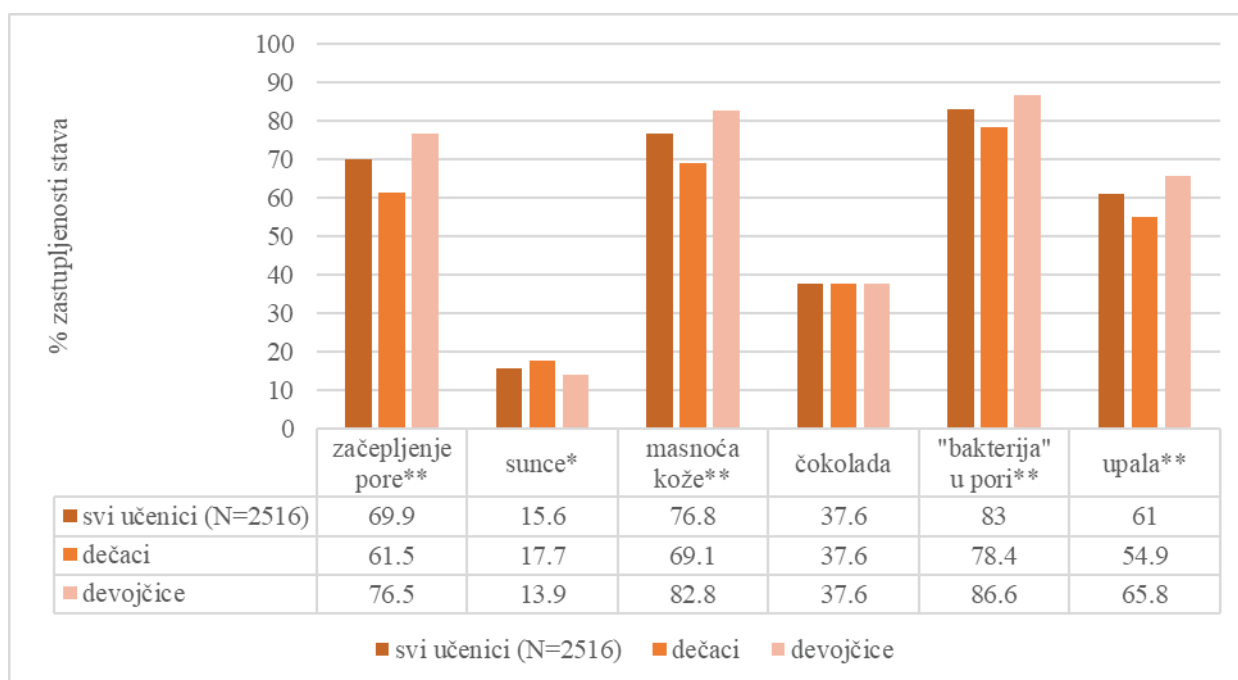
Grafikon 6. Stavovi svih ispitanika o aknama

(N=2514)



Najveći broj učenika veruje da je uzrok akni bakterija, a zatim hiperseboreja (“masna koža”) i okluzija pilosebacealnog ušća (“začepljenje pore”), a zatim po učestalosti redom identifikuju i upalu kao značajan uzrok akni (grafikon 7). Čak 37,6% učenika smatra čokoladu značajnom za nastanak akni i to je jedini stav kod koga nije uočena razlika u učestalosti stava kod dečaka i devojčica, kod svih ostalih stavova izuzev faktora sunčanja, devojčice značajno prednjače u stepenu odabira navedenih patomehanizama.

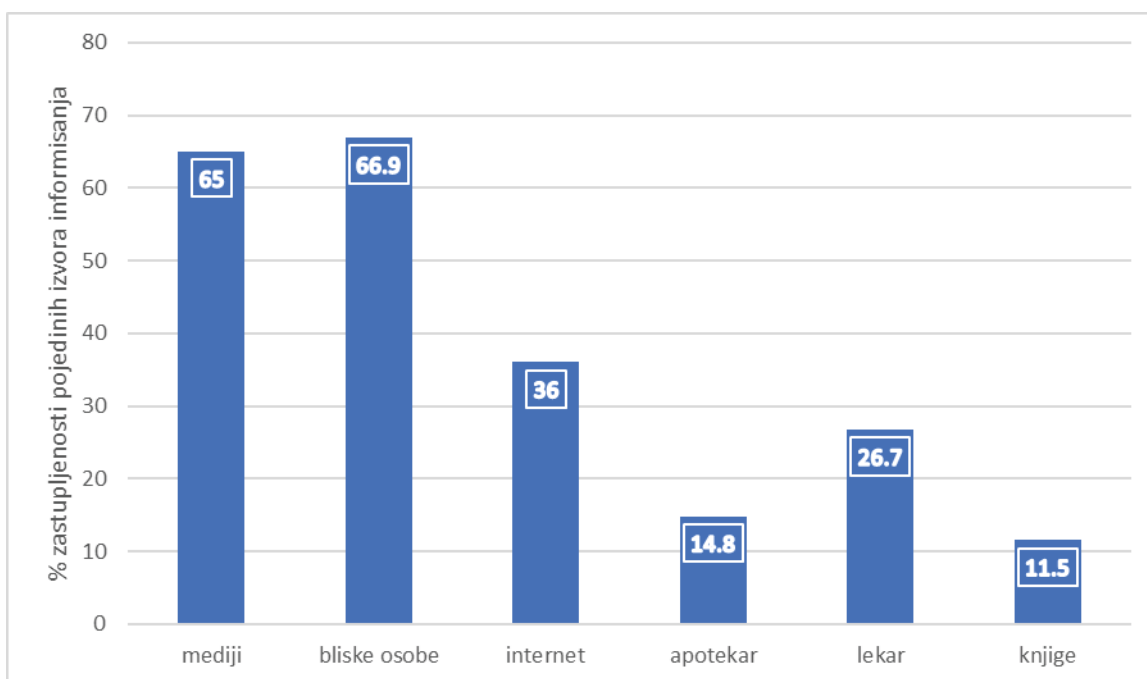
Grafikon 7. Znanje svih ispitivanih srednjoškolaca o uzrocima akni N=2514



*p< 0 ,01, **p< 0 ,001

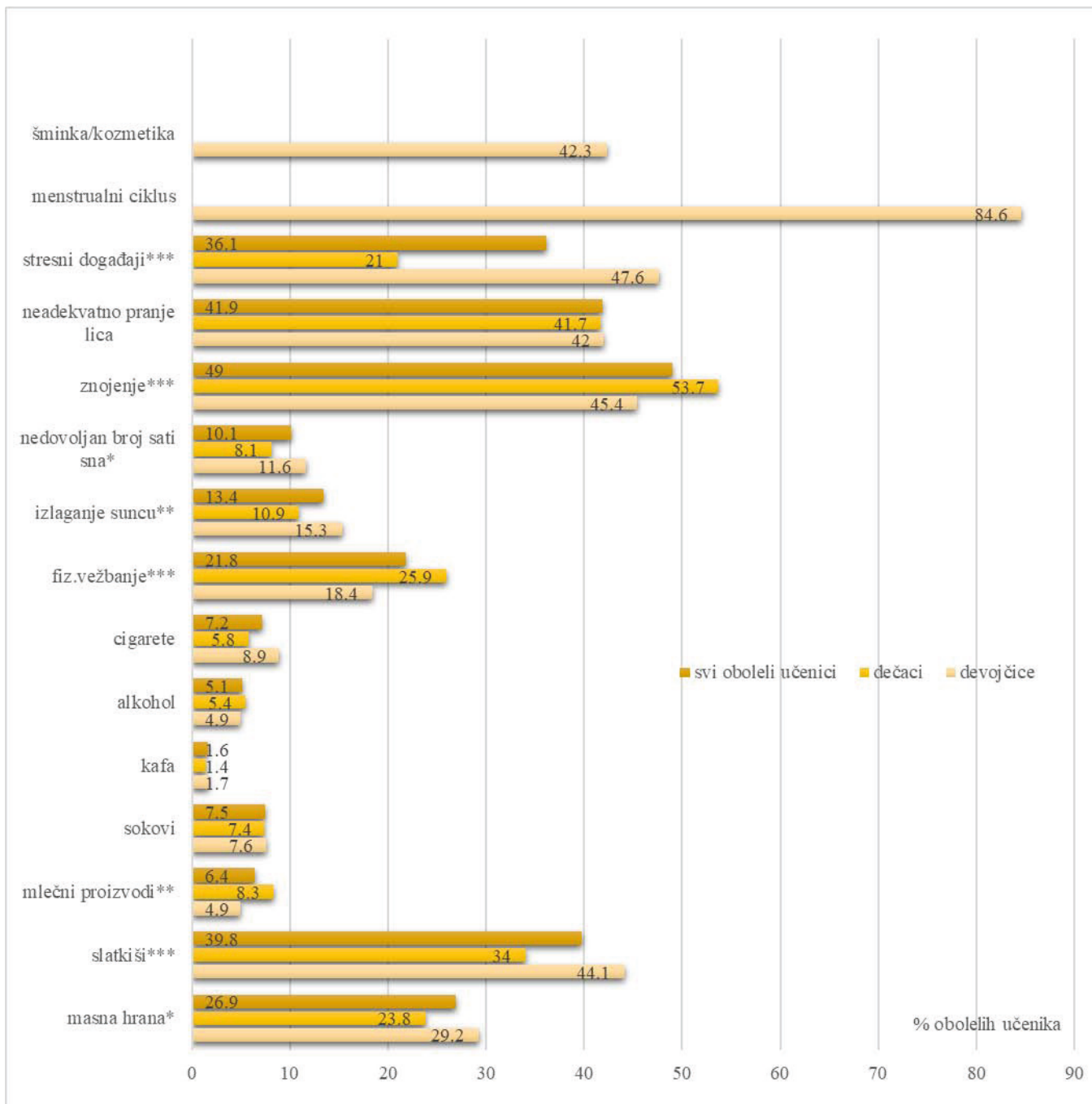
Distribucija učenika sa i bez akni prema izvorima informisanja je prikazana u grafikonu 8. Učenici su bili u mogućnosti da odaberu više od 1 tačnog odgovora. Najznačajniji izvori informisanja o aknama su bliske osobe i mediji, a zatim po učestalosti slede internet i savet lekara; dok svega nešto više od desetine svih učenika konsultuje apotekara ili knjige-udžbenike kao izvor informisanja.

Grafikon 8. Učestalost pojedinih oblika informisanja o aknama među svim ispitanicima N=2514.



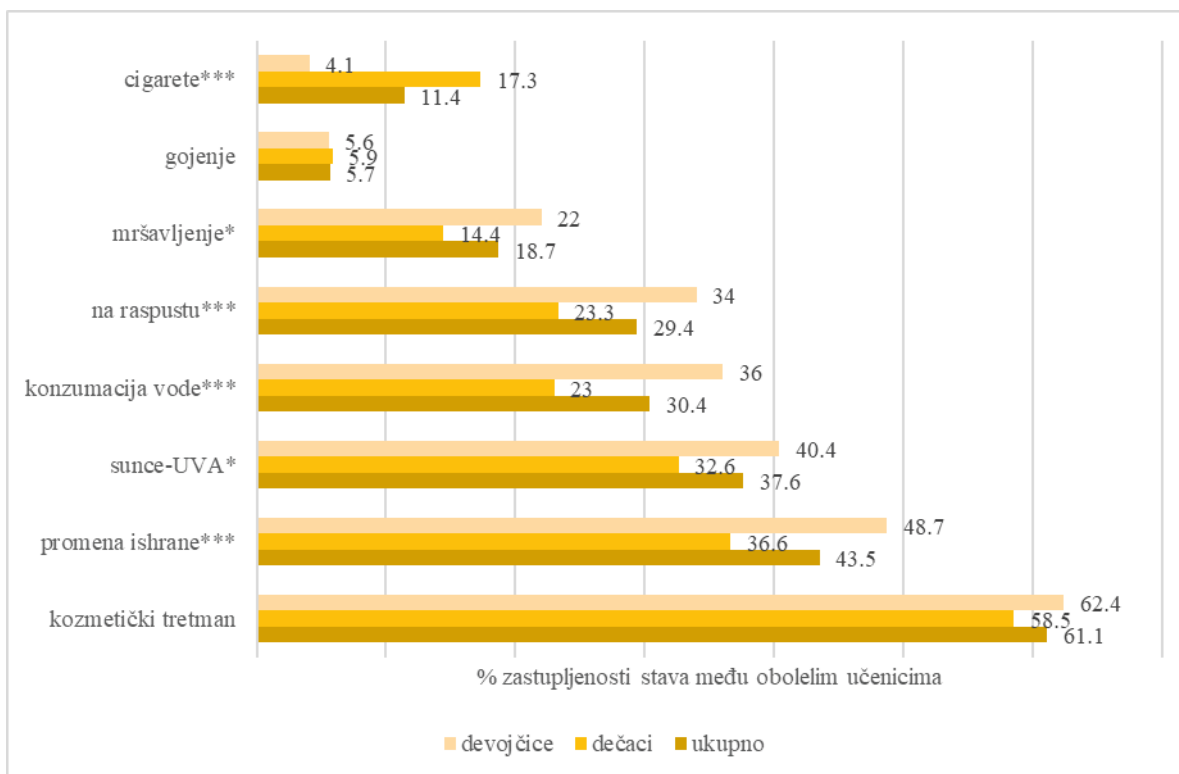
Za potrebe upoređivanja subjektivnih faktora rizika, kao i drugih faktora, koji utiču na akne (pogoršanje/poboljšanje/izlečenje), stavovi svih obolelih učenika prema kriterijumu „ikada imao“ akne (N=1749) su izračunati u apsolutnoj vrednosti i izraženi u procentima u odnosu na sve obolele učenike koji su datom faktoru izloženi. Lični stavovi o faktorima koji pogoršavaju akne (njih 16) i njihova zastupljenost među svim obolelim učenicima, dečacima i devojkicama, je prikazana na grafikonu 9. Uticaji šminke/kozmetike i menstrualnog ciklusa su prikazani samo kod devojkica. Grafikon 10 prikazuje učestalost stavova o remisiji/izlečenju akni među obolelim učenicima, gde su naznačene i statistički značajne polne razlike u pojedinim stavovima. Svaki pojedinačni stav i stepen njegove zastupljenosti u ukupnom broju učenika, ali i kod dečaka i devojkica zasebno, je detaljno diskutovan u poglavlju 5.0.

Grafikon 9. Učestalost pojedinačnih stavova vezanih za faktore koji pogoravaju akne, kod obolelih učenika (N=1749), distribucija po polu. Frekvencija svakog stava je prikazana stubićem i brojem izraženim u procentima.



*p<,0,05; **p< 0 ,01; ***p< 0 ,001

Grafikon 10. Stavovi obolelih učenika o faktorima koji poboljšavaju ili dovode do izlečenja akni, distribucija po polu (N=1749). Frekvencija svakog stava obolelih učenika je prikazana stubićem i brojem izraženim u procentima.



* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Ukupan broj učenika koji su prema objektivnom i subjektivnom kriterijumu imali akne i samim tim bili u situaciji da se odluče da li će sprovoditi terapiju ili neki oblik tretmana za akne, zbirno iznosi N=1602, a broj onih koji se ne leče jer smatraju da nemaju akne i pritom ih i objektivno nemaju je N=589 učenika. Ne upotrebljava terapiju, uprkos činjenici da imaju akne čak 862 učenika sa objektivnim aknama, tj. 53,8 % učenika koji objektivno imaju akne i svesni su toga ne koriste baš nikakav oblik lečenja ili kozmetike (tabela 34). Takođe, još 146 učenika imaju akne ali smatraju da ih nemaju i zato ne koriste terapiju, te ukupan broj učenika koji ne koriste terapiju zbirno iznosi 1008 tj. 63% učenika sa aknama. U uzorku učenika sa aknama (N=1602), 37 % je onih koji su se podvrgavali nekom obliku terapije ili tretmana ili koristili kozmetiku, od toga terapiju/tretman je primenjivalo 27,7% učenika a samoinicijativna upotreba kozmetike i lekova bez preporuke lekara je zabeležena kod 9,4% učenika.

Tabela 34. Raspodela odluka o ponašanju u vezi terapije i samolečenja među učenicima sa aknama

	N	Izbor terapija/tretman /kozmetika ukupno	Izbor kozmetika bez preporuke dr	Izbor terapija/ tretman	Izbor da se ne leči i ne koristi kozmetiku
Imaju akne i imaju izbor	1602	594 (37,0%)	151 (9,4%)	443 (27,7%)	862 (53,8%) iako zna da ima akne 146 (9,1%) jer misli da nema akne

Svega 20,7% učenika je posetilo dermatologa zbog svojih akni, a 33% kozmetičara (tabela 35). Samo 9,4% učenika koristi metod samolečenja tj. nasumično upotrebljava kozmetičke proizvode u cilju lečenja akni.

Tabela 35. Ponašanje učenika u vezi traženja pomoći za lečenje akni.

Izbor lečenja	N (%) učenika sa aknama	Zadovoljno efektom izabranog lečenja	% zadovoljnih odabranim oblikom lečenja
---------------	-------------------------	--------------------------------------	---

POSETILO DERMATOLOGA bar jednom 333 (20,7%) 271 81,4%

POSETILO KOZMETIČARA bar jednom 503 (31,4%) 313 62,2%

SAMOLEČENJE kozmeceuticima 151 (9,4%) 109 72,2%

(bez preporuke lekara)

**Učenici su kombinovali pristupe, ukupan zbir po kolonama je veći od ukupnog broja učenika sa aknama*

Trajanje bilo kog oblika primenje terapije je izraženo kroz 5 vremenskih kategorija, i podaci o dužinama trajanja terapije/tretmana među učenicima koji su lečeni kod dermatologa ili primenjivali tretmane kod kozmetičara je zabeleženo kod ukupno 435 učenika. U analizu nisu uključeni učenici koji su samonicijativno i sporadično upotrebljavali kozmeceutike bez preporuke lekara (samolečenje). Učestalost ovih 5 intervala trajanja akni među učenicima je prikazano na tabeli 36. Dva najzastupljenija intervala trajanja terapije su: “do 6 meseci” i “do mesec dana”, svaki zastupljen kod oko trećine ispitanika. Razlog objedinjenja dermatološke terapije i preporuke kozmetičara je nepoznavanje razlike između pojma “terapija“ kod dermatologa i tretman/preporuka od strane kozmetičara među adolescentima.

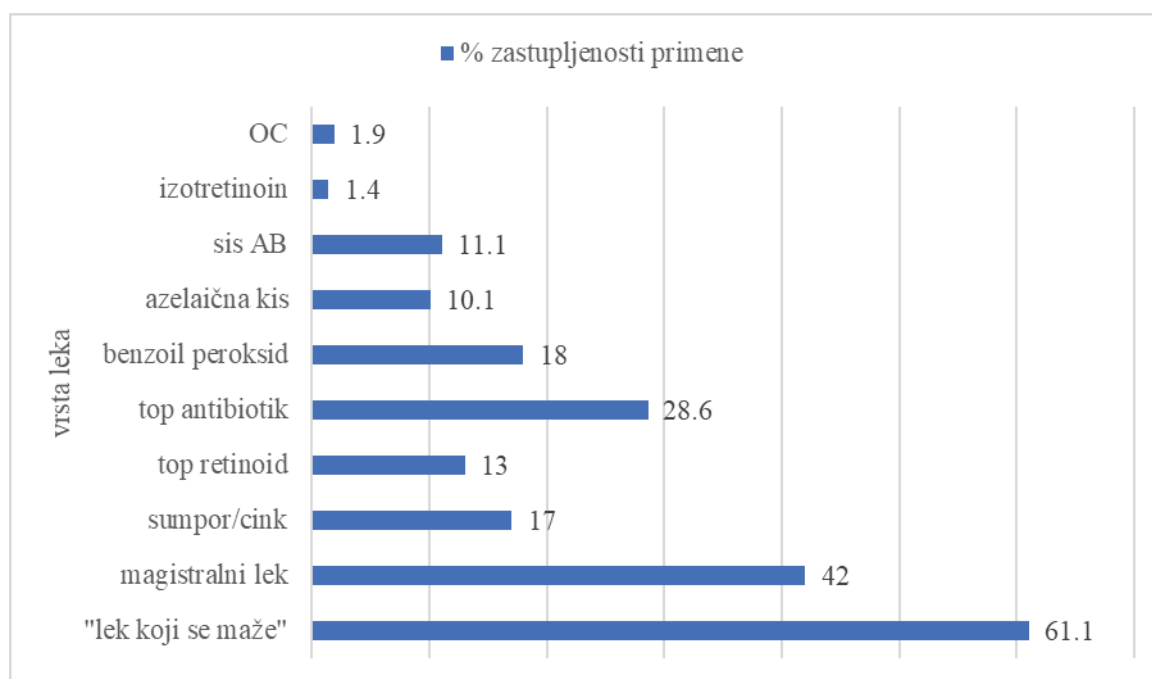
Tabela 36. Frekvencije pojedinih dužina trajanja terapije/tretmana u ukupnom broju lečenih učenika (N=435).

Trajanje terapije	Nedelju dana	Do mesec dana	Do 6 meseci	Do 1 god	Duže od 1 god	Ukupno
N	46	140	156	36	57	435
%	10,6	32,2	35,9	8,3	13,1	100,0

Kada se objedine učenici sa aknama koji su lečeni (ili se podvrgavali kozmetičkom tretmanu) sa onima koji su sprovodili “samolečenje” kozmeceuticima, ukupan broj učenika kod kojih su podaci o vrsti primenjene terapije ili samolečenja bili dostupni je N=584.

Učestalosti primenjenih modaliteta lečenja kod učenika sa aknama su slikovito prikazani na grafikonu 11. Topikalni preparati uopšteno, a zatim po učestalosti i magistralni pripravci pripadaju najčešće zastupljenim oblicima lečenja, nešto manje od trećine lečenih dobija topikalni antibiotik. Na drugom mestu po učestalosti iza topikalnog antibiotika sledi benzoil peroksid a zatim sumpor-cink preskripcije i tek zatim topikalni retinoid, sistemski antibiotik i azelaična kiselina. Manje od 2% svih lečenih đaka dobija izotretinoin i/ili oralni kontraceptiv.

Grafikon 11. Zastupljenost pojedinih vrsta terapije kod učenika sa aknama koji su se lečili (N=584)



OC- oralni kontraceptivi, sis AB – sistemski antibiotici

5. DISKUSIJA

Utvrđivanje prevalencije akni kod adolescenata podrazumeva skrining opšte populacije tj. reprezentativnog uzorka date populacije od strane uvežbanih i stručnih istraživača, u prvom redu dermatologa, na način koji obezbeđuje upotrebu standardizovanih metoda evaluacije (Bhate i Williams, 2013). Sistematski pregled publikovanih studija o prevalenciji akni od 1980-2014 godine, uključujući i period našeg istraživanja (2012/2013) otkriva da je do tog trenutka objavljeno svega 9 istraživanja na studentima, učenicima ili pacijentima u Evropi, od kojih samo 3 studije (jedna u Bugarskoj i 2 u Turskoj) uključuju reprezentativni uzorak tj. više od 2000 ispitanika (Tan i Bhate, 2015). Od 2014. godine do kraja 2018. godine dostupni podaci iz literature otkrivaju još 7 istraživanja u svetu (Singapur, Kina, Saudijska arabija, ruralna zapadna Kenija, Koreja i Malezija), ali samo 2 istraživanja prevalencije akni u Evropi: prevalencija akni kod odraslih u Portugaliji (Semedo i sar, 2016) i u Litvaniji (Karciauskiene i sar, 2014). U industrijalizovanim zemljama, prevalencija akni u odnosu na uzrast, pol i etničko poreklo varira od 30%-100% (Kilkenny i sar, 1998; Tan i sar, 2007; Wei i sar, 2010; Kubba i sar 2009; Schaefer i sar, 2010; Augustin i sar, 2011; Burton i sar, 1971; Larsson i sar, 1980; Schaefer i sar, 2001; Jemec i sar, 2002; Amado i sar, 2006; Uslu i sar, 2008; Law i sar, 2010; Kokku Aksu i sar, 2012; Hogewoning i sar 2009; Yahya i sar, 2009). Variranju prevalencije akni na svetskom nivou s jedne strane doprinosi različito etničko poreklo ispitivanih populacija adolescenata kao i neadekvatna metodologija ili veličina uzorka, a sa druge strane raznovrsnost uticaja faktora iz spoljne sredine. Razlika je svakako i rezultat odsustva univerzalnog internacionalno prihvaćenog klasifikacionog sistema za kliničko gradiranje akni, kao i diskrepanca između prevalencije dobijene metodom upitnika tj. samoprocenom i one utvrđene na osnovu kliničkog pregleda (Zouboulis i sar, 2005). U uzorku ovog istraživanja koji broji 2514 ispitanika, prevalencija objektivno procenjenih akni pregledom specijaliste dermatologa iznosi 63,8%, slično prevalenciji determinisanoj u drugim epidemiološkim studijama na adolescentima (Wei i sar, 2010; Karciauskiene i sar, 2014; Amado i sar, 2006; Uslu i sar, 2008; Hogewoning i sar, 2009; Shen i sar, 2012; Aksu i sar, 2012, Tan i sar, 2007; Kubba i sar, 2009).

Polne razlike u distribuciji akni konzistentno pokazuju veću prevalenciju među muškarcima i neretko je muški pol predstavljen kao značajan faktor rizika za nastanak akni (Wei i sar, 2010; Ghodsi i sar, 2009). Prevalentnost akni kod dečaka u našoj studiji

preseka je veća nego kod devojčica, ali pol ne predstavlja faktor rizika za nastanak akni kod beogradskih adolescenata (metodom multivarijantne logističke regresije). Pik prevalencije akni ispitivanih srednjoškolaca je u 16-oj i 18-oj godini kod dečaka i 15-oj i 17-oj godini kod devojčica, što takođe korelira sa podacima iz literature (Aksu i sar, 2012; Kilkenny i sar, 1998, Amado i sar, 2006).

Prema rezultatima multivarijantne regresione analize, starost adolescenata u ovom istraživanju nije kao faktor rizika za nastanak akni. Objektivno prisustvo akni nije zabeleženo češće kod starijih u odnosu na mlađe srednjoškolce, što je suprotno nalazima objavljenim u toku poslednje decenije kod korejskih, nigerijskih, iranskih i litvanskih adolescenata (Park i sar, 2015; Yahya i sar, 2009; Ghodsi i sar, 2009; Karčiauskiene i sar, 2014), kao i u studijama od pre 30 i više godina (Kilkenny i sar, 1998; Burton i sar, 1991). Objašnjenje se pronalazi u dizajnu studije, naime raspon godina starosti u našem istraživanju je uzak (14-18 god) u odnosu na raspon od 11-19 godina koji bi obuhvatio sve mlađe i starije adolescente; pritom udeo ispitanika od 14 godina je mali – samo 25 učenika što uzorak ograničava na analizu uzrasta 15-18 godina. Uzrast u celom ispitivanom uzroku ne pokazuje grupisanje akni u nekoj uzrasnoj godini ili starosnoj grupi što je slično istraživanju istog uzrasnog profila na reprezentativnom uzorku adolescenata u Kini (Wei i sar, 2010).

Veća učestalost akni kod mlađih u odnosu na starije devojčice je u skladu sa istraživanjima na velikim uzorcima (Aksu i sar, 2012; Kilkenny i sar, 1998). Iste studije potvrđuju dominantniju učestalost kod dečaka u kasnoj adolescenciji što je slučaj i kod adolescenata u našem istraživanju, kod kojih je učestalost akni u dobi od 16-18 godina veća nego kod devojčica iz iste starosne grupe. Ta razlika u zastupljenosti akni po polu u višim razredima je na račun uzrasne kategorije od 16 i od 18 godina, jer je kod učenika starosti od 17 godina polna distribucija akni ujednačena, čak sa blagom predominacijom kod devojčica. To upućuje na činjenicu da i drugi faktori izuzev same pubertalne maturacije imaju značajnog udela u pojavi akni kod adolescenata u ovom istraživanju. Najveća prevalencija akni kod devojčica je zabeležena upravo u 17-oj godini, a kod dečaka u 18-oj.

Iako su akne skoro univerzalna bolest čovečanstva, samo nekoliko istraživanja na kohorti većeg broja pacijenata je posvećeno utvrđivanju profila pacijenata sa aknama (Yahya i sar, 2009; Wei i sar, 2010; Nijsten i sar, 2007; Amado i sar 2006, Suh i sar,

2011). Prema Gollnick-u i saradnicima, oko 70% akni je blage kliničke forme (Gollnick i sar, 2008). I drugi autori su stanovišta da blage kliničke forme akni dominiraju kod adolescenata i mladih osoba, a srednje teški i teški klinički oblici su opisani u oko 14-20% mladih sa aknama (Ghodsi i sar, 2009). Očekivana proporcija blagih/ srednje teških/ teških oblika je približno 60%/30%/<10% (Amado i sar, 2006). Teškoću u poređenju težine kliničke slike populacija predstavlja neujednačenost u metodologiji procene kod istraživača (Eichenfield i sar, 2013). U ovom istraživanju postignuta je odlična konzistentnost rezultata u odnosu na literaturu: oko 2/3 adolescenata (76,3%) ima blagu kliničku prezentaciju, srednje težak oblik 21,5% i vrlo težak i težak klinički oblik svega 2,2% učenika. Prema podacima iz literature, očekivani su teži klinički oblici u starijem uzrastu, i kod dečaka (Bhate i Williams 2013; Stathakis i sar, 1997). Takav nalaz je uočen i u ovom istraživanju, tj.. kod dečaka jeste značajno veća zastupljenost srednje teškog i teškog oblika akni u odnosu na devojčice. Ipak, u starijem uzrastu nije uočena značajna razlika u ispoljavanju težine kliničke slike u odnosu na mlađe đake. Izbor modifikovane GAGS kliničke procene prema Law i saradnicima (2010) u našem istraživanju nije uticao na ukupnu procenu učestalosti akni niti kliničku sliku s obzirom na to da je, prema očekivano niskoj prevalenciji isključivo trunkalnih akni (<5%), u našem uzorku broj učenika sa aknama isključivo na trupu 35 (2,4%), što je postotak onih koje modifikovanom GAGS skalom nismo uspeli da adekvatno klasifikujemo.

Prema publikovanim studijama akne najčešće zahvataju regije bogate u lojnim žlezdama kao što su lice, vrat i grudni koš, lice je zahvaćeno kod 99,6%-100% ispitanika, vrat kod 7,8%-20%, leđa kod 25,5%-60%, prednji deo grudnog koša 15%-20,1% (Suh i sar, 2011; Taffe i sar, 1983; Wei i sar, 2010; Lee i sar, 1996; Adityan i sar, 2010). Adolescenti s aknama iz Beograda se uklapaju u navedenu topografsku podelu jer imaju, prema subjektivnoj proceni, aknama zahvaćeno zajedno lice i trup ("ramena/leđa") kod 36,8% učenika, slično kao u nedavno objavljenoj studiji o profilu mladih Evrope obolelih od blagog i srednje teškog oblika akni (Dreno i sar, 2016). Kod obolelih od akni u ovom istraživanju, vrat kao uobičajena lokalizacija akni je ređe prijavljen od očekivanog na osnovu literaturnih podataka (svega 3%), akne na bradi su kod 28,7%, a fleke i/ili ožiljke prema subjektivnoj proceni ima 65,6% učenika što se uklapa u profil adolescenata sa aknama (Wei i sar, 2010; Dreno i sar, 2016). Čelo kao predilekciono mesto akni se u ovoj studiji javlja kod 58,3% učenika (48%-54,9% u literaturi), obrazi kod 36,2% učenika što je skoro dvostruko manje nego kod korejskih, indijskih i kineskih ispitanika, nos kod 19%

(11%-17% u literaturi) (Wei i sar, 2010; Suh i sar, 2011; Cho i sar, 2006; Adityan i sar, 2009). Iako zbirno manje zastupljeni, obrazi kao predilekciono mesto akni su značajno češće uočeni kod dečaka što je zajedno sa drugim značajno dominantnijim lokalizacijama akni kod dečaka (čelo, vrat, ramena i leđa), u saglasnosti sa obrascem akni prepoznatim na reprezentativnom uzorku brazilskih dečaka (Duquia i sar, 2013), ali i sa pubertalnom maturacijom (Wei i sar, 2101; Bhate i Williams, 2013).

Dostupni navodi iz literature ukazuju na inicijalnu pojavu akni na licu kod oko 56-64% učenika oba pola, što odgovara našim rezultatima o tome da je lice najčešće prvo mesto pojave akni (79,1%) (Suh i sar 2011; Cho i sar, 2006). Ipak, kada je u pitanju inicijalna lokalizacija na trupu, ona se značajno češće beleži kod dečaka u odnosu na devojčice, što se objašnjava polnom razlikom u gustini i stepenu distribucije sebacealnih folikula (Suh i sar, 2011).

Akne se u našem uzorku učenika pojavljuju u 13-oj godini i u gotovo 70% slučajeva traju od 1 do 5 godina. Srednja dužina trajanja akni prema dosadašnjim istraživanjima iznosi oko 2 godine (Aktan i sar, 2000; Aksu i sar, 2012), najčešće duže od godinu dana (Tan i sar, 2007; Kubota i sar, 2010). Istraživanje sprovedeno na preko 600 pacijenata sa aknama pokazuje da većina od njih ima akne duže od 2 godine (Tan i sar, 2004b). Kod težih kliničkih oblika akni je očekivan i duži tok bolesti, shodno tome su i naši rezultati prema kojima je značajno veća učestalost srednje teških i teških kliničkih oblika kod učenika sa aknama koje traju duže od jedne godine.

Prevalencija akni metodom samoprocene ("subjektivne akne") u našem istraživanju je 56,6% što je skoro izjednačeno samoprocenjenoj prevalenciji kod grčkih adolescenata (59,2%), i u saglasnosti sa podacima nedavno sprovedene multicentrične studije na populaciji od 10 000 mladih ljudi (15-25 god) širom Evrope, gde je prijavljena prevalencija metodom samoprocene 57,8% (Rigopoulos i sar, 2007; Wolkenstein i sar, 2017). Iako postoje podaci da adolescenti Turske i Norveške prekomerno procenjuju da imaju akne u odnosu na objektivnu procenu, u našoj studiji kao i kod Karciauskiene i sar (2014), prevalencija dobijena subjektivnom procenom je niža od objektivne (Uslu i sar, 2008; Halvorsen i sar, 2008). Iznenadjuć je rezultat veća senzitivnost procene postojanja akni kod dečaka, a veće slaganje u oceni da "nemaju akne" (specifičnost) kod devojčica. Uprkos dobrom slaganju subjektivne i objektivne procene akni u našem uzorku, prepoznavanje težine kliničke slike je vrlo slabo, kod oba pola i zadržava

zadovoljavajuće vrednosti prepoznavanja akni (senzitivnost procene 71,1%) samo kod blagih kliničkih formi. Upravo srednje teški i teški klinički oblici koje je neophodno brzo i efikasno lečiti ostaju neprepoznati kod oko polovine onih sa srednje teškim i kod većine teških kliničkih oblika – objektivnu težinu svojih akni percipira svega 12,9% dečaka sa nodusima u kliničkoj slici. Izuzev subjektivne trenutne procene, u našem istraživanju je upotrebljavan još jedan kriterijum subjektivne procene a to su „ikada imao“ akne ispitanici tj. učenici koji su procenili da su trenutno i/ili nekad u toku svog života iskusili akne. Ovaj kriterijum se pokazao još senzitivnijim tj. približnija je vrednost objektivnoj proceni akni, i iznosi 69,8%. Ovakva praksa nije uobičajena u studijama vezanim za akne, ali je s obzirom na dobijenu dobru senzitivnost, a uzimajući u obzir hroničnu prirodu akni, upotreba ovog kriterijuma postojanja akni najispravnija kada je u pitanju ispitivanje faktora rizika iz domena navika, ponašanja i ishrane.

Pozitivna porodična anamneza je najsnažniji prediktor za nastanak akni prema Di Landro i sar (2012) koji su upotrebljavajući formalnu epidemiološku metodologiju jedni od retkih koji objektivno prikazuju faktore rizika za nastanak akni kod adolescenata. Slično tome Ghodsi i sar (2009) su klasifikovali varijablu pozitivne porodične anamneze u upitniku tako što su ponudili detaljne odgovore o broju obolelih srodnika prvog reda; rizik za nastanak težih kliničkih oblika akni je rastao sa brojem obolelih članova porodice. Ovo istraživanje je karakteristično i po otkriću da je najznačajniji srodnik u porodičnoj anamnezi majka, a zatim i otac. U našem istraživanju je šansa za nastanak srednje teških i teških akni najveća kod prisustva akni u anamnezi sa očeve strane (odnos šansi 2,9) ili bar jednog roditelja (odnos šansi 1,8). Slično tome Ballanger i sar (2006) su ustanovili da se kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom akni sa majčine ili istovremeno sa majčine/očeve strane, ispoljava teži klinički oblik nego kod osoba koje samo u očevoj porodici imaju akne. Postojanje akni u prvom redu kod oca, a zatim i kod majke, pokazuju šansu od 1,8 i 1,7 redom, za trajanje akni duže od jedne godine. Suh i saradnici (2011) analizom faktora asociranih sa aknama na uzorku od 1236 pacijenata sa aknama takođe zaključuju da se akne kod onih sa pozitivnom porodičnom anamnezom pojavljuju ranije u odnosu na pacijente koji nemaju srodnike obolele od akni što je analogno rezultatima našeg istraživanja. S toga, na osnovu našeg istraživanja se zaključuje da je pozitivna porodična anamneza kod oca prediktor težih kliničkih oblika akni, a akne kod bar jednog roditelja skoro dupliraju šansu za trajanjem akni dužim od godinu dana.

U mnogim studijama je ukazano da emotivni stres, napetost i anksioznost mogu biti posledica akni (Dunn i sar, 2011). Slično tome, emotivni stres uslovljen spoljašnjim događajima pogoršava stanje akni, naročito papulopustuloznih promena kod muškaraca (Chiu i sar, 2003; Yosipovitch i sar, 2007). Sve je više dokaza o neuroendokrinoj regulaciji funkcije sebacealne žlezde i uticaju stresa na nastanak akni (Zouboulis i sar, Exp Dermatol 2004). Dvosmerna veza između stresa i akni kao i metodološka različitost istraživanja vezanih za ovu temu su uzrok nekoherentnosti rezultata iz literature. Ipak, u mnogim istraživanjima su akne jasno povezane sa mentalnim stresom, mentalnim bolestima, depresijom i emocijama poput ljutnje. Anksioznost i depresija prema studijama izvedenim na adolescentima imaju značajnu asocijaciju sa aknama (unakrsni odnos šansi $UO=1,314$ i $UO=1,197$, redom) kao i mentalni stres ($p<0,0005$) (Wei i sar, 2010; Ghodsi i sar, 2009). Suprotno tome, drugi autori ne uspevaju da ustanove pozitivnu korelaciju između psihometrijskih karakteristika pacijenata sa aknama i težine kliničke slike (Niemeier i sar, 1998; Welp i Gieler, 1990, Mosam i sar, 2005; Law i sar, 2010). Ipak, izuzev dihotomnog ispitivanja populacije sa i bez akni po pitanju prisustva/odsustva mentalnog stresa, nivo percepcije stresa u populaciji adolescenata sa aknama je retko analiziran (Chiu i sar, 2003; Yosipovitch i sar 2007; Law i sar, 2010). Upotrebom skale percipiranog stresa nije ustanovljena razlika u nivou stresa između učenika sa i bez akni u Beogradu. U istraživanju na turskim dečacima i devojkicama takođe nije ustanovljen uticaj prisustva ili težine kliničke slike akni na stepen anksioznosti i stresa (Aktan i sar, 2000).

Rezultati našeg istraživanja upućuju na i druge važne korelacije. U istraživanjima na adolescentima i mladim ljudima percepcija stresa se ne posmatra kao izolovan fenomen, već u funkciji rizičnih ponašanja kao što su konzumacija alkohola, opijata, pušenje, radoholičarstvo, kupoholičarstvo, poremećaji ishrane i druga ponašanja (Tavolacci i sar, 2013). Percipirani stres studenata u Francuskoj je između ostalog značajno povezan sa pušenjem, alkoholizmom, ženskim polom i negativno povezan sa upražnjavanjem sportskih aktivnosti (Tavolacci i sar, 2013). U tom smislu, PSS upotrebljen na adolescentima u Beogradu otkriva statistički značajno veći percipirani stres kod adolescenata koji su skloni i drugim rizičnim ponašanjima (konzumiranje alkohola češće od 2x nedeljno, pušački staž duži od 2 godine), ponašanjima koja ugrožavaju zdravlje (odlazak u solarijum češći od 2x nedeljno), ali uočava se i inverzna korelacija nivoa stresa sa upražnjavanjem sporta, kao i kod francuskih studenata (Tavolacci i sar, 2013).

Merena percepcija ličnog utiska o uznemirujućem dejstvu pojedinih događaja u ovom istraživanju je pod snažnim uticajem pola (devojčice beleže veći PSS) i lošeg uspeha u školi. Slično tome, analizom stavova učenika se uočava da adolescentkinje sa aknama iz našeg istraživanja značajno češće ($p < 0,001$) smatraju da stres utiče na egzacerbaciju njihovih akni, u odnosu na dečake sa aknama. Iako sveukupno trećina učenika sa aknama (36,1%) u našem istraživanju deli takvo mišljenje, nije zabeležen veći nivo percipiranog stresa kod učenika sa aknama u odnosu na neobolele učenike.

Činjenica da u ovom istraživanju stepen percipiranog stresa meren instrumentom PSS nije pod uticajem prisustva akni niti težine kliničke slike ima nekoliko objašnjenja. Prvo, učenici sa aknama su dominantno blage kliničke prezentacije, tj. pripadaju kategoriji “fizioloških” akni, što ih izjednačava sa učenicima bez akni (Gollnick i sar, 2008). Drugo, saglasnost vrednosti PSS iz ove studije sa distresom merenim drugim instrumentima iz drugih studija je teško porediva i zbog uzrasta naših ispitanika, što je već prikazano kod korelacije ovih instrumenata kod srpskih studenata u odnosu na odrasle ispitanike (Jovanović i sar, 2015). Još jedno objašnjenje je i dokaz da rezultati PSS obično pokazuju veći nivo stresa u kliničkom uzorku u odnosu na opštu populaciju kakvu smo ovde istraživali, pa je i stratifikacija na učenike sa i bez akni u odnosu na niske vrednosti PSS otežana (Jovanović i sar, 2015). S druge strane, potvrda osetljivosti PSS instrumenta u našem istraživanju je uočen povišen percipirani stres kod hroničnih dermatoza koje utiču na izgled ispitivanih adolescenata, kao što su ekcem, keloidi, seboroični dermatitis pa čak i kod stanja kao što su masna koža i kosa. Uticaj hroničnih uočljivih dermatoza na psihičko stanje pacijenta je odavno poznato (Hughes i sar, 1989), a činjenica da je dužina trajanja akni povezana sa povećanim PSS skorom govori u prilog da je povezanost stresa i akni detektabilna tek kada akne poprimaju oblik hronične bolesti (trajanje duže od 5 godina). Na kraju, moguće je da detekcijom percepcije stresa u poslednjih mesec dana nismo uspeali da ustanovimo kauzalnu vezu stresa sa aknama, i da je potrebno duže promatranje percipiranog stresa u longitudinalnoj kohorti. Ipak uočili smo moguće razloge povećanog percipiranog stresa, a to su: kod svih učenika - prisustvo drugih vidljivih dermatoza i stanja koja ugrožavaju estetski izgled (masna koža i kosa), a kod učenika sa aknama to su: (1) sekvele (ožiljci, fleke), i (2) lokalizacija na licu – regija nosa.

Znanje o mogućoj povezanosti ishrane i akni se značajno akumulira u toku poslednje 2 decenije. Randomizovane kontrolisane dijetarne interventne studije upućuju

na to da su ishrana i akne nesumnjivo povezani (Kwon i sar 2012; Smith i sar, 2007). Kwon i saradnici (2012) su pokazali da se redukcijom glikemijskog opterećenja ishranom u trajanju od 10 nedelja postiže remisija akni; zabeležena je redukcija neinflamatornih lezija za 27,6% i inflamatornih za 29,1%. Ista grupa autora je potvrdila da konzumiranje suplemenata bogatih omega-3-masnim kiselinama i c-linoleinskom kiselinom dovodi do remisije akni nakon 10 nedelja (Jung i sar, 2014). Slično tome, kod 2500 ispitanika prilikom sprovođenja dijeta osiromašene hranom sa visokim OG, primećeno je da 86,7% ima poboljšanje akni (Rouhani, 2009). U našem istraživanju čak 43,5% učenika sa aknama smatra da promena režima ishrane može da dovede do remisije akni, i takvo mišljenje je značajno više utemeljeno kod ispitivanih devojčica.

Najpre, uloga čokolade na osnovu svih do sada dostupnih istraživanja ostaje kontroverzna. Laboratorijsko istraživanje uticaja konzumacije čokolade na periferne ćelije krvi pokazuje da ih čokolada (50mg dnevno duže od 4 dana) “senzibilize” na lučenje inflamatornih citokina (IL-1b i IL-10) onda kada su stimulisani od strane *C.acnes* (Netea i sar, 2013). To objašnjava kompleksnost patogeneze egzacerbacije akni u kojoj su poznati patomehanizmi pod uticajem spoljnih činilaca kao što je ishrana. Na uzorku od 1002 adolescenta primenom multivarijantne regresione analize utvrđeno je da su konzumacija slatkiša i čokolade visoko statistički značajno povezani sa aknama ($p < 0,0005$). Ipak, Di Landro i sar (2012) nisu uspeli da otkriju značajnu povezanost između konzumacije slatkiša/kolača, čokolade i akni. Rezultati našeg istraživanja nisu saglasni podacima iz literature kada je u pitanju uticaj slatkiša na akne. Naime, u domenu rezultata vezanim za ishranu na osnovu ankete – FFQ (engl. *food frequency questionnaire*) u univarijantnom modelu dobijaju paradoksalni rezultati, prema kojima učenici sa aknama ređe konzumiraju (<3x ned) sve slatkiše i negazirane sokove. Takvi rezultati mogu proisteći iz sledećih ograničenja studije: (1) upotreba FFQ koji se odnosi na prisećanje o konzumaciji ishrane u odnosu na prospektivnu eksperimentalnu studiju koja bi kontrolisala unos namirnica, (2) neadekvatno popunjavanje upitnika od strane dečaka; prema ličnom iskustvu anketara prilikom popunjavanja upitnika devojčice su sa daleko većim interesovanjem i pažnjom popunjavale FFQ uz postavljanje dodatnih pitanja (3) sklonost pri popunjavanju upitnika - paradoksalni rezultati su dobijeni isključivo za namirnice kod kojih postoje utemeljeni mitovi među laicima o potencijalnom štetnom dejstvu, za razliku od npr. faktora “mleko” – koga učenici ne prepoznaju kao štetnog činioca prema našim iskustvima (tj.. 93% učenika iz ovog istraživanja smatra da mleko ne pogoršava akne); stoga rezultati dobijeni za mlečne

proizvode iako bez značajne korelacije ipak ostaju u granici očekivanog - pojava akni je češća kod onih koji uzimaju više mlečnih proizvoda.

Uprkos izostanku značajne korelacije između učestalosti konzumacije mleka i akni u našem istraživanju, činjenice i novi dokazi o uticaju mleka na akne se ne mogu zanemariti. Budući da mleko i mlečni proizvodi sadrže IGF-1, a hrana sa visokim glikemijskim indeksom (GI), masna hrana, meso i mlečni proizvodi povećavaju i nivo insulina i IGF-1 (Melnik 2009, Melnik exp dermatol 2013, Danby 2013). Četvoromesečna kontrolisana prospektivna studija je pokazala da ispitanici sa aknama u svojoj ishrani imaju namirnice sa većim GI i da konzumiraju više sladoleda u odnosu na kontrole (Ismail i sar, 2012). U drugoj kontrolisanoj studiji na 205 ispitanika sa aknama i 358 kontrolnih ispitanika ustanovljeno je da osobe sa aknama konzumiraju više od 3 "porcije" mlečnih proizvoda, bez jasne definicije o količini porcije (Di Landro i sar, 2012), ali je povezanost jača kod konzumacije obranog mleka u odnosu na punomasno, kao što je i ranije objavljivano (Adebamowo i sar, 2005, Ademabowo i sar 2008). To takođe govori o važnosti uticaja GI na akne, jer je GI kod obranog mleka veći nego kod punomasnog. U našem istraživanju vrsta mleka tj. mlečnih proizvoda kao ni "porcija" ili dnevni unos nisu definisani što takođe predstavlja ograničenje u interpretaciji rezultata. Dobar primer značaja utvrđivanja "porcije" mleka ali i longitudinalnog dizajna studije vezane za ishranu kod akni, je nedavno objavljeno istraživanje na norveškim adolescentima uzrasta 15-19 godina gde je utvrđeno da je unos više od 2 šolje mleka dnevno udružena sa aknama, dok obrano mleko ostaje bez statističke povezanosti (Ulvestad i sar, 2017).

Slično tome, istraživanje uticaja ishrane, na najvećem uzorku do sada (3775 ispitanika starosti 18-19 godina) su izveli naučnici iz Osla; autori nisu ustanovili traženu povezanost ali je uočen smanjen unos povrća kod devojaka sa aknama kao i u našem istraživanju (Halvorsen i sar, 2009). Sličnu povezanost povrća i akni pak nisu uspeali da uoče Di Landro i sar (2012) niti ostali koji su takvu udruženost ispitivali (Burriss i sar, 2014; Ghodsi i sar, 2009).

Svega tri studije preseka su analizirale povezanost konzumacije pržene i masne hrane sa aknama: dve studije objavljene 2010 godine su ustanovile povezanost (Wei i sar, 2010; McCusker i Grant-Kels, 2010) iako Wu i sar (2007) u tome nisu uspeali 3 godine ranije. Izuzev Burrisa i saradnika (2014) koji pronalaze značajno ($p < 0,01$) veću konzumaciju zasićenih i trans-masti kod osoba sa aknama, u odnosu na one koji

nemaju akne, podaci u dostupnoj literaturi o načinu i ishodu povezanosti trans-masnoća s aknama u potpunosti nedostaju. Svega 26,9% ispitivanih učenika u našem istraživanju veruje da konzumacija masnoća izaziva akne. Regresionom analizom je utvrđeno da se konzumacija masnoća samo biljnog porekla, u odnosu na kombinovanu upotrebu biljnih/ životinjskih masti, izdvaja kao nezavisno protektivan faktor za akne kod ispitivanih učenika u Beogradu.

Studije koje ispituju dejstvo omega-3 kiselina ili ribe na remisiju akni su retke i njihovi rezultati su oprečni (Rubin i sar, 2008; Khayef i sar, 2012; Di Landro i sar 2012). Prva studija koja je upotrebila standardizovani uputnik vezan za ishranu i pridodala značajne asocijacije između ishrane i akni je objavljena 2014 godine (Burriss i sar, 2014). Autori su potvrdili da postoje razlike između vrste namirnica koje konzumiraju osobe sa i bez akni, i to kada je u pitanju hrana sa visokim OG, mleko i riba. U njihovoj studiji konzumacija ribe ima protektivno dejstvo na akne, koje u našem istraživanju nismo uspeli da potvrdimo, kao ni Ghodsi i sar (2009).

Pretpostavka da začinjena hrana ima egzacerbirajuće dejstvo nije dokazana u studiji El Darouti i sar (2016) niti multivarijantom regresijom kod Ghodsi i sar (2009), dok Wei i sar (2010) opisuju unakrsni odnos šansi $UO = 1.146$ za nastanak akni kod unosa začinjene hrane. U našem istraživanju udruženost akni sa začinjenom hranom nije ustanovljena.

Potpuno neistražen do sada, faktor uzdržavanja od ishrane namirnicama životinjskog porekla tj. post, utemeljen u narodima pravoslavne veroispovesti, se u našem istraživanju pokazao kao nezavisan protektivni faktor u nastanku akni. S obzirom na to da se po pravilu post praktikuje među vernicima intermitentno, ukupno oko 3-6 meseci godišnje, i da podrazumeva potpuni izostanak konzumacije mleka, zatim masnoća i mesa životinjskog porekla kao i veći unos ribe, voća i povrća, na osnovu već diskutovanih istraživanja se može zaključiti da profil dijetarnog režima u postu zaista odgovara dosadašnjim naučnim saznanjima o protektivnim činiocima u ishrani.

Sveukupno, temeljnim pregledom relevantnih do sada objavljenih studija o aknama i ishrani zaključuje se da je najmanji broj istraživanja vezan za potencijalno protektivno dejstvo ishrane (samo 17% svih studija) a najveći broj se oslanja na štetne efekte ishrane u smislu potencijala za "verovatniju" pojavu akni (44,6% studija) (Fiedler i

sar, 2017). Aktuelni kandidati za takve efekte su prema literaturi – hrana sa visokim OG i mleko, iako do sada nisu definisne smernice u dijetarnom režimu kod obolelih od akni. Na osnovu našeg istraživanja, racionalno potencijalno protektivno dejstvo imaju češća konzumacija povrća, češće praktikovanje posta i prelazak na upotrebu masnoća biljnog porekla.

Ako se izuzmu opisani faktori (porodična anamneza, ishrana i stres), drugi činioci koji su prema literaturi udruženi sa aknama su najčešće: seboreja, pubertet, izlaganje suncu, (ne)kvalitetan san, pušenje, sportske aktivnosti, upotreba šminke/kozmetike i uopšte nega kože. Utvrđivanje faktora rizika u dostupnoj literaturi je metodološki teško poredivo, imajući u vidu da je mali broj studija koje na osnovu procenjenih navika, ponašanja ili drugih objektivnih i subjektivnih pokazatelja utvrđuju unakrsni odnos šansi između akni i odabranog faktora. Česti su i vrlo korisni izveštaji u literaturi o „faktorima rizika“ za akne koji se zapravo odnose na subjektivne stavove o činiocima koji prouzrokuju ili pogoršavaju akne, ali su nedovoljni za objektivno sagledavanje nezavisno udruženih faktora. S tom idejom, dobijeni rezultati iz ovog istraživanja su diskutovani ne samo uzevši u obzir faktore rizika dobijene logističkom regresijom već i kroz subjektivne stavove o istim faktorima rizika za nastanak akni.

Adolescenti Turske, Grčke i zemalja razvijenog Zapada smatraju da se uzroci nastanka i egzacerbacije akni u najvećoj meri pronalaze u ishrani, neodgovarajućoj higijeni i hormonskim promenama, a zatim okrivljuju stres, infekcije i nasleđe, a ređe kozmetičke proizvode, znojenje i tople/vlažne klimatske uslove (Karciauskiene i sar, 2015; Uslu i sar, 2008; Rigopoulos i sar, 2007; Magin i sar, 2005; Amado i sar, 2006; Tan i sar, 2001). Prema našim rezultatima učenici sa aknama smatraju da u prvom redu menstrualni ciklus tj. hormoni, znojenje izazvano vežbanjem, šminka/kozmetika, neadekvatna higijena lica, slatkiši i stres prouzrokuju pogoršanje sopstvenih akni prema njihovom iskustvu; kod navedenih stavova je naznačena značajna predominacija u učestalosti kod devojčica, izuzev kod znojenja izazvanog vežbanjem u kom stavu su prednjačili dečaci. Dečaci su takođe značajno beležili stav da im sunce pogoršava akne. Sledi detaljna diskusija ovih i drugih stavova i ponašanja vezanih za akne koja su uočena kod ispitanika sa aknama.

Kod učenika koji su imali umerenu do izraženu seboreju kakva se detektuje kod samoprocene mešovito/masnog tipa kože, čak 80,7% je imalo akne. Značajna razlika ($p < 0,001$) u učestalosti akni je uočena kod učenika sa masnom/mešovitom kožom

u odnosu na one koji imaju normalnu ili suhu/osetljivu kožu. S obzirom na to da je hiperseboreja potreban, mada ne i dovoljan preduslov nastanka ili egzacerbacije akni, dokaz da masna/mešovita koža predstavlja značajan nezavisan faktor rizika u našem istraživanju je saglasna i sa drugim istraživanjima (Youn i sar, 2005; Ghodsi i sar, 2009; Vora i sar, 2008; Zhang i sar, 2008).

Kod učenika srednjih škola u Beogradu, rizik za nastanak akni je bio manji kod pušača sa dužinom pušačkog staža većom od 6 meseci. Korekcijom za pol, kod devojčica se zadržava navedeno protektivno dejstvo pušenja. Opservacija da pušenje različito utiče na osobe različitog pola je objavljena i u drugim studijama (Lynch i sar, 2002; Cosnes i sar, 2004; Hoidrup i sar, 2000; Patel i sar, 2004). Epidemiološke studije su naime zabeležile različite efekte pušenja kod muškaraca i žena, u odnosu na bolesti kao što su ulcerozni colitis, osteoporoza, opstruktivna bolest pluća i druge. Rezultati našeg istraživanja su potpuno u saglasosti sa Rombouts i sar (2007) koji u studiji preseka na belgijskim adolescentima istraživanjem mogućeg uticaja pušenja više od 3 cigarete dnevno u periodu dužem od 3 meseca, dolaze do zaključka da pušenje ima protektivan uticaj na nastanak inflamatornih akni kod devojčica, ali ne i kod dečaka. Autori objašnjavaju da je ovaj efekat moguć usled imunosupresivnog dejstva na ćelije nativnog i stečenog imuniteta (Rombouts i sar, 2007; Sopori, 2002). Pritom, ženske osobe su više podložne anksiolitičkom uticaju nikotina (Cheeta i sar, 2001) što samo po sebi ima uticaj na remisiju akni. Klatz i sar (2006) su u kohorti na do sada najvećem uzorku upotrebljenom za svrhu utvrđivanja povezanosti pušenja sa aknama, u kojoj je učestvovalo 27.083 mladih muškaraca, uočili postojanje inverzno dozne zavisnosti između broja konzumiranih cigareta i težine kliničke slike akni. Ta povezanost, postaje značajna sa više od 21 konzumirane cigarete dnevno; takve efekte autori pripisuju delovanju nikotina, koji u manjim dozama stimuliše, a u većim inhibira tj. blokira nikotinske holinergične receptore (Seyler i sar, 1986). U ispitivanoj populaciji adolescenata u Beogradu, pušački staž duži od 6 meseci je nazivno protektivan faktor za nastanak akni, ipak kod dečaka pušenje u univarijantnoj analizi nije udruženo sa aknama. Interesantno je da su upravo dečaci, iako u malom postotku (17,3%), u značajno većem stepenu ($p < 0,001$) nego devojčice verovali da pušenje poboljšava njihove akne. U egzacerbaciju akni usled pušenja u preko 90% slučajeva nisu verovali niti dečaci ni devojčice.

Uticaj polnih hormona na akne kod osoba ženskog pola se najčešće ispituje kroz ispitivanje faktora vezanih za sam menstrualni ciklus i kroz predmenstrualno pogoršanje

na osnovu subjektivne procene. Po prvi put je uticaj predmenstrualnog pogoršanja na akne detaljno dokumentovan 2001. godine kada je ustanovljena učestalost ovog fenomena kod 44% odraslih ispitanica sa aknama (Stoll i sar, 2001). Nešto kasnije, Lucky i sar (2004) objavljuju učestalost predmenstrualnog pogoršanja od 63% tj. pogoršanje akni kod žena u kasnoj lutealnoj fazi ciklusa koje se ogleda u povećanju broja inflamatornih i retencionih lezija za 25.3% i 21,2%, redom. Kod adolescentkinja je retko ispitivan ovaj fenomen; kasna lutealna faza je detektovana kao faktor rizika na nastanak akni ($p < 0,015$) (Ghods i sar, 2009), a subjektivnom procenom adolescentkinja sa aknama učestalost predmenstrualnog pogoršanja u literaturi se kreće od 22%-61% (Amado i sar, 2006; Suh i sar, 2011). Prema rezultatima našeg istraživanja samoprocenom se kod čak 86% devojčica sa aknama javlja predmenstrualno pogoršanje akni; tako visok rizik ukazuje na potrebu daljeg istraživanja ovog fenomena kod adolescentnih, a ne samo kod adultnih akni. Neredovnost menstrualnog ciklusa, kao ni u drugim sličnim istraživanjima kod adolescentkinja (Di Landro, 2012; Ghods i sar, 2009), nije bila značajno povezana sa aknama ni u našem istraživanju.

Dve značajne studije su sprovedene u toku 2015. godine i obe su vezane za kvalitet sna i akne; zaključci su oprečni. Misery i sar (2015) su na uzorku od 2266 mladih Francuza starosti od 15-24 godina ispitali faktore povezane sa aknama, između ostalog i poremećaje spavanja. Nisu ustanovili razliku između obolelih od akni i zdravih kada je u pitanju broj sati sna ali su detektovali poteškoće u zaspivanju (produžena latenca spavanja) i umor nakon buđenja kod mladih sa aknama. Takav umor prema autorima može biti simptom depresije iako to na ovaj način nije sa sigurnošću potvrđeno. Naši rezultati su u saglasnosti sa ovim istraživanjem kada je u pitanju broj sati sna; učenici sa i bez akni spavaju oko 8h u proseku, bez statistički značajne razlike kod obolelih i neobolelih. Drugo istraživanje kanadskih istraživača nije direktno vezano za akne ali se odnosi na vezu između seboreje i poremećaja sna (Bissonnette i sar, 2015). Pomalo iznenađujuć rezultat studije je da se kod žena, ne i kod muškaraca, uočava promena u količini sekrecije sebuma uslovljena promenom parametara vezanih za kvalitet sna. U našem istraživanju značajno veći broj devojčica sa aknama u odnosu na dečake ima ubeđenje da neadekvatan broj sati sna pogoršava njihove akne. S druge strane, naši rezultati su disproporcionalni u odnosu na dostupna istraživanja subjektivnih stavova, neadekvatan broj sati sna se smatra egzacerbirajućim faktorom akni kod 10% Beogradskih učenika sa aknama, a kod 40,2% muškaraca iz istraživanja u Saudijskoj Arabiji, i kod 75% ispitanika sa aknama u Koreji

(Al Hoqail i sar, 2003; Suh i sar, 2011); slično tome adekvatan broj sati sna se smatra protektivnim faktorom u odnosu na akne kod 32% grčkih adolescenata (Rigopoulos i sar, 2007). Takva disproporcija rezultata je ishod subjektivnih stavova i metode uzorkovanja populacije (svi ispitanici vs. ispitanici samo sa aknama). Dalja istraživanja ne samo broja sati sna već i latence spavanja kao i drugih poremećaja sna su neophodna za razjašnjenje povezanosti između kvaliteta sna i akni.

Izlaganje UV zracima u vidu sunčanja ili u solarijumu se percipira od strane adolescenata sa aknama u Beogradu kao zdravstveno korisno ponašanje koje dovodi do regresije akni. Taj stav podržava znatno veći broj devojčica u odnosu na dečake, tj. ukupno više od trećine učenika sa aknama (37,6%) u našem istraživanju. Kod akutnog izlaganja UVA ili UVB zracima dolazi do inicijacije komedogeneze u prvih nekoliko dana od izlaganja, a kasnije dolazi do izražaja inflamatorni odgovor izazvan peroksidacijom skvalena (Suh i sar, 2002). Naučne informacije o korisnim efektima veštačkih UV zraka na akne su skromne i takve tvrdnje nisu potkrepljene kliničkim studijama u literaturi; smatra se da je percepcija blagotvornog dejstva sunca na akne zapravo usled kamuflaže akni povećanjem pigmentacije kože i ubrzanom rezolucijom trenutno postojećih inflamatornih lezija (Zouboulis i Katsambas, 2004). Ipak, izveštajima iz literature čak 13,3%/24,1%/38,6% adolescenata i mladih osoba redom, veruje da sunčanje leči akne (Karciauskiene i sar, 2015; Al-Hoqail i sar, 2003; Rigopoulos i sar, 2007). S tim u vezi je i ponašanje ispitivanih adolescenata u Beogradu vezano za učestalost odlaska u solarijum; oni koji nemaju akne su značajno ređe (do 1x mesečno) ili nikad boravili u solarijumu dok su se učenice sa aknama podvrgavale „sunčanju“ u solarijumu i do nekoliko puta nedeljno. Tako je multivarijantnom regresionom analizom čest odlazak u solarijum nezavisno protektivno povezan sa aknama zbog samih stavova učenika koji su takvo samopercipirano protektivno ponašanje spovodili.

Uzevši u obzir podatak da 41,9% ispitanika sa aknama u našem istraživanju ima utisak da neadekvatno pranje lica dovodi do pogoršanja akni, ne iznenađuje činjenica što su se kao faktori nezavisno značajno udruženi sa aknama u multivarijantnoj logističkoj regresiji, izdvojile navike vezane za temeljno čišćenje lica (upotreba pilinga, maski) i upotreba “bilo koje” kreme za negu. Zaključuje se da je ovakvo ponašanje vezano za negu lica rezultat postojanja akni i stavova vezanih za značaj primene adekvatnog čišćenja i nege lica kod adolescenata sa aknama u našem istraživanju. Ovakav stav o nedovoljnoj

higijeni lica kao faktor rizika za akne je utemeljen i kod drugih ispitivanih populacija širom sveta (Tallab i sar, 2004; Karciauskiene i sar, 2015; Al-Hoqail i sar 2003; Su i sar, 2015; Suh i sar, 2011; Rigopoulos i sar, 2007; Uslu i sar, 2008). Sami dokazi o uticaju loše higijene na nastanak akni su skromni (Magin i sar, 2005). S druge strane, postoje retki dokazi o tome da pranje lica dva puta dnevno vodom i adekvatnim čistačem podržava regresiju akni i ne dovodi do iritacije (Choi i sar, 2006).

Kada je u pitanju upotreba dekorativne kozmetike i šminke, devojčice to prepoznaju kao egzacerbirajući faktor (42,3% devojčica sa aknama), kao što je zabeleženo i kod drugih istraživača (Rigopoulos i sar, 2007; Uslu i sar, 2008). Poznavajući komedogeno svojstvo kozmetike (Korting i sar, 2010) ne iznenađuje ni značajna korelacija težine kliničke slike akni i količine kozmetike koja se upotrebljava a koju su nedavno prikazali Perrera i sar (2017).

Upražnjavanje fizičkih aktivnosti i vežbi van škole češće od 3x nedeljno se kao navika nije razlikovalo u populaciji učenika sa i bez akni u našem istraživanju. Uprkos tome četvrtina ispitivanih dečaka sa aknama (25,9%) smatra da upražnjavanje sportskih aktivnosti dovodi do pogoršanja akni, a čak polovina uzorka dečaka sa aknama (53,7%) misli da je znojenje faktor egzacerbacije akni, što je u saglasnosti sa drugim istraživanjima (Al-Hoqail i sar, 2003; Poli i sar, 2011; Park i sar, 2015). Randomizovana pilot studija nije uspela da prikaže pogoršanje akni usled znojenja kod muškaraca (Short i sar, 2008). S druge strane, postoje novi dokazi o karakterističnom sastavu znoja kod obolelih koji obezbeđuje neometan rast *C.acnes*, pa tako količina znoja nije relevantan parametar u novijoj literaturi (Nakano i sar, 2015).

Korisno dejstvo kozmetičkog tretmana, tj. komedoeskpresije, je prepoznato kao najznačajniji činilac u remisiji akni kod oba pola (61,1%). Drugi najznačajniji faktori koji dovode do remisije akni su redom po učestalosti: promena načina ishrane, izlaganje suncu/UVA zracima i povećan unos tečnosti/vode. Ovaj redosled učestalosti stavova je isti kod dečaka u odnosu na devojčice, iako se kod dečaka povećan unos tečnosti kao faktor remisije po učestalosti izjednačava sa boravkom na raspustu (23,3%), što je kod devojčica detektovano u 34% iskaza, kao i sa gubitkom telesne mase (22%). Ne mali broj ispitanika sa aknama veruje da smanjenje telesne mase dovodi do remisije akni što je utemeljeno u naučnim studijama (Park i sar, 2015; Di Landro i sar, 2012; Halvorsen i sar, 2012), i čak trećina (30,4%) smatra da konzumacija veće količine vode ili tečnosti

ima ulogu u poboljšanju akni što je retko ispitivano i bez dostupnih naučnih dokaza o povezanosti (Amado i sar, 2006).

Spoljni činioci koji dovode do egzacerbacije akni su trenutno u fokusu istraživanja vezanih za akne. Pet eminentnih dermatologa koji se bave aknama su nakon 2 ekspertska sastanka izneli rezultate njihove analize uticaja ekspozoma na akne što je nedavno i publikovano (Dreno i sar, 2018). To je prvi put da se pojam “ekspozom” uvodi u istraživanje o aknama jer je i sam pojam nov kada je u pitanju implementacija u humanim naukama, zbog očiglednih ograničenja u objektivnoj proceni “sume svih spoljnih uticaja” na zdravlje i bolest. U tom pogledu, svako istraživanje koje u osnovi ima objektivnu analizu uticaja faktora iz spoljašnje sredine na pojavu, trajanje i težinu kliničke slike akni je značajno jer će se nov koncept analize ekspozoma primenjivati kod svake bolesti koja značajno utiče na zdravlje pojedinca.

Poznato je da akne utiču na sve aspekte kvaliteta života povezanog sa zdravljem, ali imajući u vidu da su akne univerzalna bolest čovečanstva, malo je podataka o prediktivnim faktorima za nesposobnost u vezi akni i uopšte poremećaja zdravlja povezanog sa aknama (Pagliarello i sar, 2015; Law i sar, 2009). U pogledu teritorije zapadnog Balkana, kvalitet života adolescenata sa aknama je utvrđivan od strane grupe srpskih autora koja je pritom validirala akne specifičan upitnik CADI kod 353 učenika srednje stručne škole iz Užica (Janković i sar, 2012). U ovom istraživanju je takođe dobijena niža ukupna vrednost CADI skora (3,57) u odnosu na druga istraživanja (Aghaei i sar, 2006; Dreno i sar, 2006), pa tako rezultati dobijeni u našoj studiji preseka na srednjoškolcima u Beogradu gde je CADI 2,32 +/- 2,39 više odgovaraju manjoj nesposobnosti usled akni kakva je zabeležena i kod adolescenata u Škotskoj (Walker i Lewis-Jones, 2006). Naime, u našem istraživanju četvrtina ispitanika sa aknama nema nikakav, a 60% ima blag poremećaj kvaliteta života, a samo 29 učenika ima izraženi stepen nesposobnosti u vezi akni, što se objašnjava visokom zastupljenošću blagih kliničkih oblika akni u ovom istraživanju kao i metodološkom pristupu popunjavanja upitnika gde učenici u učionici jedni pored drugih ne iskazuju otvoreno stepen svoje nesposobnosti pred drugima (Janković i sar, 2012). Takođe, klinički uzorci ispitanika imaju očekivano veći CADI skor, pa je tako u kliničkoj kohorti adolescenata iz Velike Britanije CADI dvostruko veći (4,84) nego u našem istraživanju (Dessai i sar, 2017). Ne manje važno objašnjenje niskog CADI skora je i činjenica da je u zemljama zapadne Evrope uočena veća nesposobnost u vezi akni (Oakley i sar, 1996).

Škotski autori ne uočavaju polne razlike u skorima nesposobnosti merene CADI upitnikom, što je u saglasnosti sa našim kao i sa drugim istraživanjima (Walker i Lewis-Jones, 2006; Durai i Nair, 2015; Tasoula i sar, 2012; Dreno i sar 2007). Odsustvo polne razlike se može objasniti i manjim stepenom uslovljenosti za lepšim izgledom i manjim dejstvom akni na utisak o fizičkom izgledu kod mlađih u odnosu na starije (>20 god) devojke (Hassan i sar, 2009).

Uticaj objektivno procenjene težine kliničke slike na umanjenje kvaliteta života mernog CADI upitnikom ukazuje na pozitivan smer korelacije u našim rezultatima, i osrednju povezanost kao kod Law i saradnika (2010). Ipak, kod zbirne kategorije srednje teških i teških kliničkih oblika u našem istraživanju postoji četvorostuko veća šansa za pojavu nesposobnosti tj. poremećaja kvaliteta života usled akni u bilo kom stepenu većem od 8,3% ($CADI \geq 1$). Porast nesposobnosti u vezi akni srazmerno porastu stepena težine kliničke slike je čest nalaz i u drugim sličnim istraživanjima kod adolescenata sa aknama (Durai i Nair, 2015; Tasoula i sar 2012; Ismail i sar, 2012; Balkrishnan i sar, 2006; Martin i sar, 2001). Nezavisni prediktori nesposobnosti u vezi akni merenog CADI upitnikom u našem istraživanju, izuzev težine kliničke slike, su odluka o primeni bilo kog oblika lečenja i samolečenja, komorbiditeti kože (ekcem, seboroični dermatitis, vitiligo/psorijaza, keloidi) i stres. U sličnoj logističkoj regresiji prediktivnih faktora za izmenjen CADI na kineskim adolescentima, stres i klinički stepen akni su bili nezavisno udruženi faktori, a uticaj terapije izostaje (Law i sar, 2010). Očekivano je da učenici sa većim uticajem akni na emocionalno i socijalno funkcionisanje kakvo se i meri Kardifskim indeksom, donose odluku o primeni bilo kog oblika lečenja ili samolečenja. Kutani komorbiditeti u našem istraživanju imaju iznenađujuće nezavisno dejstvo na akne-specifičan kvalitet života u odnosu na rezultate kod drugih srpskih srednjoškolaca (Janković i sar, 2012) i na specifičnost samog upitnika. Jedino objašnjenje proizilazi iz 4. pitanja CADI upitnika koje ne povezuje konkretno ograničenje (zabrinutost zbog lošeg izgleda kože) sa samim aknama, već uopšteno sa "izgledom kože" što dozvoljava upliv uticaja kožnih komorbiditeta u osnovu CADI upitnika.

S druge strane, podaci o kvalitetu života svih ispitivanih srednjoškolaca kao i srednjoškolaca sa aknama dobijeni na osnovu SF-36 ankete, pokazuju ne samo očekivano dobro fizičko zdravlje i funkcionisanje već i diskretnu polnu razliku u oceni sopstvenog zdravlja u korist bolje ocene kod dečaka ($p < 0,001$). Naime, uticaj akni na fizički aspekt

funkcionisanja nije očekivan (Takahashi i sar, 2006). Retka su istraživanja u literaturi koja koriste generički SF-36 upitnik za ispitivanje kvaliteta života obolelih od akni (Mallon i sar, 1999; Takahashi i sar, 2006; Tan i sar, 2008; Arslan i sar, 2009; Al-Robae i sar, 2009; Ghaderi i sar, 2013). Među njima, gde je dostupno, zabeleženi su oprečni podaci da je kvalitet života bolji kod muškog, ženskog pola ili je bez polne predominacije (Tan i sar, 2008; Arslan i sar, 2009; Al-Robae i sar, 2009; Ghaderi i sar, 2013). Upravo je lošiji kvalitet života očekivan kod ženskih ispitanica zbog sveukupnog psihološkog, emocionalnog doživljaja i uslovljene želje za lepim izgledom (Hassan i sar, 2009). Sveukupno kvalitet života prema našim rezultatima SF-36 domena je bolji nego kod iranske i populacije iz Saudijske Arabije što se objašnjava metodološkim razlikama tj. analizom kliničke kohorte, a ne opšte populacije u navedenim studijama (Ghaderi i sar, 2013; Al-Robae i sar, 2009). Karakteristike vezane za akne kao što su dužina trajanja i težina kliničke slike akni ne utiču na ukupni skor SF-36 za razliku od opisanog uticaja na ukupni CADI skor, što potvrđuje razliku između generičkog i akne-specifičnog upitnika u detektovanju specifičnog uticaja akni na kvalitet života. S druge strane kutani komorbiditeti prave diskretnu ali značajnu razliku u ukupnom SF-36 skoru, što je očekivana diskriminatorna sposobnost generičkog upitnika. Stres kao univerzalni faktor poremećaja kvaliteta života, prema našim rezultatima u svim SF-36 domenima ispoljava dejstvo na malo ali značajno umanjenje parametara zdravlja vezanog sa bolešću, što je u skladu sa dokazima o psihosocijalnom uticaju stresa na socijalizaciju, emocionalno zdravlje i samopercepciju zdravlja uopšte (Misery i sar, 2011; Dunn i sar, 2011; Tan i sar, 2004a).

Korelacija ukupnih skorova CADI i SF- 36 je inverzna, ali loša prema našim rezultatima, donekle i očekivana uzevši u obzir komponente fizičkog zdravlja, fizičke uloge i telesnog bola na koje se u populaciji adolescenata uticaj akni ne može ispoljiti (Takahashi i sar, 2006). S druge strane, poređenje ukupnog skora CADI sa pojedinačnim domenima SF-36 otkriva malo ali značajno lošiji kvalitet prema generičkoj anketi u domenima socijalnog funkcionisanja, vitalnosti i emocionalnog zdravlja kod onih kod kojih je uočena bilo kakva nesposobnost u vezi akni što podržava osnovnu projekciju psihosocijalnog uticaja akni na kvalitet života kod obe merne skale (Misery i sar, 2011; Dunn i sar, 2011). Sveukupna nesposobnost usled akni merena akne specifičnim upitnikom (CADI) u našem istraživanju je 15,5% a generičkim upitnikom SF-36 iznosi 23,5%, što podržava stav dostupne literature o specifičnosti detekcije uticaja akni na kvalitet života meren akne-specifičnim upitnikom (Dreno isar, 2007, Ghaderi i sar, 2013; Durai i sar, 2015).

Stepen znanja o aknama nije često ispitivan, u fokusu takvih istraživanja koje obično nose naziv “znanje o aknama” se najčešće kriju informacije o stavovima vezanim za uzročnike akni, a retko o mehanizmu nastanka ili prirodi samih akni. Ipak, na osnovu retkih studija saznajemo da oko 40% adolescenata smatra da akne predstavljaju bolest, većina smatra da ostavljaju ožiljke, a oko 83% mišljenja je da je terapija neophodna; minimum 50% ističe da je bolest izlečiva, a 66% veruje da će se stanje poboljšati već nakon prve ordinirane terapije (Uslu i sar 2007; Brajac i sar, 2004). Prema našim rezultatima, visok procenat srednjoškolaca veruje u izlečivost (93%) i samoograničavajući tok (85%) akni tj. imaju ispravan stav koji se odnosi na izlečivost i spontanu remisiju blagih oblika akni koje dominiraju u rezultatima ispitivane populacije. Takođe, oni prepoznaju pogrešne tvrdnje vezane za zaraznost akni i obavezno ožiljavanje kao posledicu akni, što nije slučaj u drugim ispitivanim rezultatima iz dostupne literature (Amado i sar, 2006; Uslu i sar, 2007; Rigopoulos i sar, 2007). Kada se uzme u obzir detaljnije poznavanje patogeneze akni, znanje devojčica je značajno veće po pitanju umešanosti svakog od ponuđenih patogenetskih faktora, izuzev kod sunčanja koje, kako je već objašnjeno, smatraju protektivnim; značajnost konzumacije čokolade je prepoznata kod skoro 40% srednjoškolaca bez obzira na to da da li imaju akne i bez polne razlike u stavu. Pravilan stav o uticaju seboreje kože i “neke” bakterije na patogenezu akni ima više od 2/3 učenika a upalu kože i okluziju “pore” kao jedan od značajnih uzroka akni, prema našem istraživanju prepoznaje više od 60% srednjoškolaca u Beogradu. Značaj “bakterije” u nastanku akni je prepoznat u manjem postotku u drugim istraživanjima i kreće se oko 20-30% (Tan i sar, 2001; Karicauskiene i sar, 2015; Rigopoulos i sar, 2007; Yahya i sar, 2009), a okluzija pilosebacealnog ušća tj. “začepljenje” pore neretko ostaje i neprepoznato (Yahya i sar, 2009); seboreja se kroz prepoznavanje masne kože i masne kose kao faktora rizika beleži u relativno visokom procentu stavova i kod drugih adolescenata (Amado i sar, 2006).

Zabeleženo znanje adolescenata o aknama potiče od informacija dobijenih od bliskih osoba što je u skladu sa nacionalnim folklorom ispoljenim u socijalnim interakcijama na ovim prostorima, iako i mediji prema našim rezultatima imaju značajan informativni karakter - 65% kod srednjoškolaca, dok u trećini slučajeva saznanje potiče iz internet pretraživanja što je u skladu sa uzrastom ispitivane populacije. Lekar je kod 27% učenika izvor informisanosti o aknama što je skoro identično kao kod grčkih srednjoškolaca, ali su ispitanici iz Beograda pokazali veće znanje u pogledu poznavanja patogeneze i prirode akni (Rigopoulos i sar, 2009).

Pristupanje lečenju se prema studijama izvedenim u Sjedinjenim Američkim Državama odigrava kod manje od 20% obolelih (Cheng i sar, 2010). Istraživanja potvrđuju da je moguć razlog odlaganja odlaska kod lekara osećaj stida, stigma vezana za akne ali i brojne zablude i verovanja o načinima lečenja akni van standardne terapije - promena ishrane, uzimanje vode, pojačano pranje lica (Ritvo i sar, 2011; DiTomasso i sar 2010). S tim u vezi, ustanovljeno je da više od polovine adolescenata sa aknama (57%) samoinicijativno upotrebljava terapiju bez konsultacije lekara (Corey i sar, 2013). Čak i kada se odluče za terapiju vrlo često samoinicijativno prekidaju lečenje zbog sporih efekata ili neželjenih dejstava terapije - čak 24% adolescenata (Dessai i sar, 2017). Rezultati našeg istraživanja se razlikuju od navedenih studija po tome što se za neki od oblika terapije/tretmana ili samolečenja odluči čak 37% srednjoškolaca sa aknama u Beogradu, a među njima je svega 14,5% onih koji upotrebljavaju metod samolečenja kozmeceuticima bez preporuke lekara. Petina svih učenika sa aknama je pregledana od strane dermatologa, a nešto manje od 1/3 je potražilo pomoć kozmetičara. Ako se uzme u obzir da prema podacima kod nigerijskih, turskih i skandinavskih adolescenata, samo 2,4%-3,0% obolelih adolescenata traži i dobija adekvatnu terapiju, a i tad lečenje uglavnom traje kraće od 3 meseca, (Uslu i sar, 2007; Nijsten i sar, 2007; Yahya i sar, 2009), učestalost od 20,7% lečenih kod dermatologa prema našim rezultatima predstavlja odraz ne samo želje za lečenjem već i dostupnosti specijaliste dermatologa u Beogradu. Ipak, na uzorku manjem od 200 učenika sa aknama u Grčkoj odlazak kod dermatologa je zabeležen kod duplo više ispitanika sa aknama (40%) (Rigopoulos i sar, 2009), a u nedavno objavljenoj studiji je kod adolescenata u Velikoj Britaniji odlazak kod lekara zabeležen kod 24-33% obolelih što je bliskije našim rezultatima (Dessai i sar, 2017).

Iznenadujuće veliki broj ispitanika sa aknama (61,1%) u našem istraživanju smatra da kozmetički tretman lica dovodi do poboljšanja akni, ipak samo 31% se takvom tretmanu i podvrgavalo. Rane fizičke metode neposrednog uklanjanja lezija akni su u Srbiji dobrim delom i dalje u upotrebi, najčešće dostupne u domenu rada kozmetičara-terapeuta, i obuhvataju: komedoekstrakciju, intralezionu primenu kortikosteroida (za noduse), superficijalnu ekfolijaciju krioterapijom ili mikrodermoabrazijom. Naučna potkrepljenost njihove efikasnosti u akademskoj literaturi izostaje. Komedoekstrakcija ipak i dalje pripada najlakšim i najbržim metodama postizanja trenutnog "izlečenja" iz perspektive pacijenta, uprkos nedostacima kao što su nekompletna ekstrakcija, oštećenje tkiva i ožiljavanje kao i ponovna komedogeneza na tretiranom mestu (Gollnick i sar 2003; Lowney i sar, 1964).

I pored dostupnosti dermatologa i dobrom poznavanju mehanizma nastanka i prirode samih akni, više od 70% učenika sa aknama u Beogradu (izuzev malog broja koji sprovodi samolečenje kozmeceuticima) ne traži pomoć niti se leči/podvrgava tretmanu za akne. Više od 85% belgijskih adolescenata sa inflamatornim oblicima akni ne koristi topikalnu, a više od 96% ni sistemsku terapiju, koja je najčešće terapija izbora za ove oblike akni (Nijsten i sar, 2007). Sveukupno u navedenom istraživanju 13% adolescenata koristi topikalnu, a 5% sistemsku terapiju. U našem istraživanju, 22% učenika sa aknama koristi neki topikalni lek, a samo 6% sistemsku terapiju, što je u skladu sa navedenim studijama na adolescentima (Nijsten i sar, 2007; Karciauskiene i sar, 2015).

Od onih koji su se odlučili na lečenje, najveći broj dobija magistralno pripremljen lek ili topijski antibiotik u trećini slučajeva, a topijski retinoidi kao prva linija terapije svih oblika adolescentnih akni su na šestom mestu po učestalosti ordiniranja od strane dermatologa u Beogradu. S obzirom na primenjenu topikalnu terapiju, i dužinu njene primene koja je u 2/3 slučajeva kraća od 6 meseci, zanimljiv podatak pruža činjenica da je preko 80% učenika lečenih kod dermatologa zadovoljno terapijom. Svega 4% učenika sa aknama su lečeni sistemskim antibioticima, a udeo manji od 1% zauzima izotretinoin kao terapija izbora prema našim rezultatima. Ako se uzme u obzir rezultat jednog sličnog istraživanja sprovedenog u regiji zapadnog Balkana, gde su očekivanja pacijenata sa aknama visoka, budući da očekuju izlečenje posle prvog odlaska kod dermatologa (Brajac i sar, 2004), rezultati dobijeni kod srednjoškolaca u Beogradu tj. visoka percepcija efikasnosti terapije koja je u trećini slučajeva bila kraća od mesec dana, dovode do zaključka da su pretpostavljena očekivanja adolescenata u našem istraživanju niža u odnosu na region. Značajno ograničenje u interpretaciji rezultata dobijenih o primenjenim terapijama je metodološki pristup u našem populacionom istraživanju – prisećanje učenika o terapiji prilikom popunjavanja ankete, tako da bi ove rezultate trebalo uporediti sa kliničkom kohortom pacijenata sa aknama u nekom budućem regionalnom istraživanju, kako bi podaci o terapiji bili egzaktniji.

Tallab i sar (2014) zaključuju da se stavovi adolescenata o aknama i metodama lečenja ne razlikuju u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zapadne zemlje. Iskustva i rezultati u našem istraživanju pokazuju da su znanje o prirodi akni kao i dostupnost dermatologa veći nego u zemljama razvijenog Zapada, odlazak kod dermatologa je srednje često zastupljen u odnosu na literaturne podatke, a primena

topikalne i sistemske terapije je očekivano niska (Nijsten i sar, 2007; Rigopoulos i sar 2009; Dessai i sar, 2017).

Značajna ograničenja učinjenog istraživanja su mali starosni raspon ispitivanih adolescenata, iscrpljujuća dužina upitnika koja dovodi do zamora učenika prilikom popunjavanja ankete i ekstrapolacija rezultata iz domena ishrane i primenjene terapije na osnovu prisećanja ispitanika. Takođe, pokazalo se da bi kvalitet života povezan sa zdravljem u odnosu na uzrast ispitanika adekvatnije bio analiziran upotrebom pedijatrijskih generičkih upitnika u odnosu na zdravstvenu anketu SF-36.

S druge strane, prema našim saznanjima prikazana studija preseka koja uključuje srednjoškolce a utvrđuje prevalenciju, karakteristike vezane za akne i udružene faktore iz okruženja adolescenata, je prva takva sprovedena na reprezentativnom uzorku u regionu zapadnog Balkana. Navedeni region usled zabeleženih konfliktata i faze tranzicije ima niske indikatore zdravlja (Pekez-Pavlisko i sar, 2017). Osnovni problem sveže uspostavljenih država je nedostatak reformi u domenu zdravlja koje su zasnovane na naučnim informacijama dobijenim u validnim epidemiološkim studijama. S druge strane, imajući u vidu multifaktorsku patogenezu akni i činjenicu da su konflikti iz 1990-tih iznedrili decu koja su sada adolescenti zapadnog Balkana, temeljne epidemiološke studije vezane za akne u regionu su neophodne. S tim u vezi, analize ekspozoma kod akni ali i adolescentnih stavova i znanja o aknama u Srbiji i regionu su od velikog značaja za uspostavljanje temelja za sveobuhvatnije istraživanje akni. Na temelju ovih znanja, racionalna je primena edukacije adolescenata ali i dermatologa i pedijatarata o pravilnom pristupu adolescentu sa aknama, te pravovremenom i adekvatnom lečenju ove vulnerabilne grupe.

6. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija akni kod ispitivanih adolescenata uzrasta 14-16 godina objektivnom procenom (prema GAGS klasifikaciji) iznosi 63,8%. Pik prevalencije kod devojčica je 17.godina a kod dečaka 18.godina života.
2. Subjektivnom procenom prevalencija akni je 56,6%, a anamneza o postojanju akni (sa i bez trenutnih akne lezija) je prisutna kod 69,8% učenika.
3. Slaganje između subjektivne i objektivne procene postojanja akni je solidno; senzitivnost u proceni blage kliničke forme je najbolja, a samo 11% onih sa težim oblikom uočavaju objektivnu težinu svoje kliničke slike.
4. Akne su prevalentnije kod dečaka (66,8%) u odnosu na devojčice (63,8%), muški pol nije nazavisan faktor rizika za nastanak akni.
5. Nije ustanovljena razlika u prevalenciji akni kod starijih u odnosu na mlađe učenike. U starosnim grupama od 16 i 18 godina, značajno veća je prevalencija kod dečaka.
6. Više od 2/3 učenika sa aknama ima blag klinički oblik; blage kliničke forme dominiraju kod devojčica, a srednje teški i teški klinički oblici su značajno češći kod dečaka.
7. Najčešće predilekciono mesto akni kod svih učenika je lice (60,8% učenika), zahvatanje trupa češće kod dečaka. Akne kod devojčica značajno češće inicijalno nastaju na licu, a ektrafacijalne lokalizacije primarne pojave akni su češće kod dečaka.
8. Kod akni trajanja dužeg od godinu dana značajno češće su ispoljeni srednje teški i teški klinički oblici kao i lokalizacija akni samo na trupu.
9. Pozitivna porodična anamneza za akne je povezana sa ranijim nastankom akni, klinički težim oblicima i trajanjem akni dužim od godinu dana.
10. Prisustvo akni kod bilo kog roditelja, u prvom redu oca a zatim i majke povećava šansu za pojavu težih oblika akni 2,9 puta, a akni trajanja preko godinu dana 1,8 puta.
11. Nivo percipiranog stresa je ujednačen kod učenika sa i bez akni. Devojčice, daci sa lošim uspehom u školi kao oni sa aknama koje traju duže od 5 god, koje su regiji nosa ili ukoliko imaju sekvele (fleke i ožiljci) imaju viši nivo percipiranog stresa.
12. Konzumiranje masnoća samo biljnog porekla, povrća, upražnjavanje posta kao vrste dijetarnog režima, unos povrća, postojanje ekcema i pušački staž duži od 6 meseci su značajno nezavisno protektivno udruženi sa aknama. Unos slatkiša, prema izjavama učenika je češći kod onih koji nemaju akne što je takođe značajno nezavisno udruženo sa aknama.

13. Nezavisni faktori rizika za akne kod učenika su: masna i mešovita koža, seboroični dermatitis; nezavisno povezana ponašanja kao sa aknama su nega kremama i temeljno čišćenje kože kao i odlazak u solarijum češće od 1x nedeljno.
14. Broj sati sna i redovnost menstrualnog ciklusa nisu povezani sa postojanjem akni kod učenika.
15. Kvalitet života meren CADI upitnikom (engl. *Cardiff Acne Disability Index*) je visok, tj. četvrtina ispitanika sa aknama ne ispoljava nikakav, a 60% učenika ima blag stepen nesposobnosti u vezi akni.
16. Težina objektivne kliničke slike akni pozitivno srednje jako korelira sa stepenom nesposobnosti u vezi akni tj. CADI skorom. Pol ne utiče na ukupan CADI skor.
17. Srednje težak i težak oblik akni, odluka o primeni bilo kog oblika lečenja i samolečenja, komorbiditeti kože (ekcem, seboroični dermatitis, vitiligo/psorijaza, kelodi) i stres su nezavisni prediktori pojave nesposobnosti u vezi akni ($CADI \geq 1$).
18. Ukupni skor SF-36 ankete je visok i ne uočava se razlika ukupnog skora niti pojedinih domena između učenika sa i bez akni; stepen težine kliničke slike akni i dužina trajanja akni ne utiču na SF-36 skor.
19. Učenici sa aknama i višim nivoom percipiranog stresa imaju niži kvalitet života u svim SF-36 domenima zdravlja.
20. Znanje srednjoškolaca o prirodi i patogenezi akni je na zadovoljavajućem nivou, značajno bolje kod devojčica. Uočene su dve osnovne zablude: sunčanje kao faktor remisije i nedovoljna higijena lica kao faktor egzacerbacije.
21. Petina učenika sa aknama je potražila pomoć dermatologa, trećina od kozmetičara a manje od 10% učenika sprovodi samolečenje kozmeceuticima.

7. LITERATURA

Abdel-Hafez K, Mahran AM, Hofny ER, Mohammed KA, Darweesh AM et al (2009). The impact of acne vulgaris on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt. *Int J Dermatol* 48: 280–285.

Acquardo C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D et al (2003). Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the patient-reported outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration. *Value Health* 6:522–531.

Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD et al (2005). High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 52:207–14.

Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA et al (2008). Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 58:787–93.

Adityan B, Thappa DM. Profile of acne vulgaris – a hospital-based study from South India (2009) *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 75: 272–278.

Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR et al; (2014). *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol* 134:366–73.

Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A et al (2018). Phenotype and Anti-microbial Activity of Th17 Cells Induced by *Propionibacterium acnes* Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol* 138(2): 316-24.

Agnew T, Furber G, Leach M, Segal L (2016). A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity. *J Clin Aesthet Dermatol* 9(7):40-52.

Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne (1995). *J Dermatol* 22:249–52.

Aghaei S, Mazharinia N, Jafari P, Abbasfard Z (2006). The Persian version of the Cardiff Acne Disability Index. Reliability and validity study. *Saudi Med J* 27:80-2.

Akitomo Y, Akamatsu H, Okano Y, Masaki H, Horio T (2003). Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci* 31: 151–159.

Aksu AEK, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I et al (2012). Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1503–9.

Aktan S, Ozmen E, Sanli B (2000). Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 39:354–357.

Alexeyev OA, Jahns AC (2012). Sampling and detection of skin *Propionibacterium acnes*: current status. *Anaerobe* 18:479–483.

Al-Hoqail IA (2003). Knowledge, beliefs and perception of youth toward acne vulgaris. *Saudi Med J* 24(7): 765–768.

Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD (2001). Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 117:309-317.

Amado JM, Matos ME, Abreu AM, Loureiro L, Oliveira J, Verde A et al (2006). The prevalence of acne in the North of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 1287–1295.

Anderson PC (1971). Foods as the cause of acne. *Am Fam Phys* 3: 102–103.

Anderson RR, Parrish JA (1981). The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 77: 13–19

Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I et al (2011). Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 165:865–873.

Ballanger F, Baudry F, N'Guzen JM, Khammari A, Dreno B (2006). Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 212: 145-149.

Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, Camacho FT, Shew KR, Bouloc A, et al (2006). Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol* 45:111–5.

Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A et al (2009). Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol* 160:132–6.

Bataille V, Sneider H, Macgregor AJ, Sasieni P, Spector TD (2002). The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 119: 1317-1322.

Ben-Amitai D, Laron Z (2011). Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:950–4.

Berra B, Rizzo AM (2009). Glycemic index, glycemic load: new evidence for a link with acne. *J Am Coll Nutr* 28 Suppl:450S-454S.

Bhate K, Williams HC (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 168:474–85.

Bilgiç Ö, Bilgiç A, Altinyazar HC (2016). Relationship between sleep quality and facial sebum levels in women with acne vulgaris *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 82(3):313-4.

Bissonnette R¹, Risch JE, McElwee KJ, Marchessault P, Bolduc C, Nigen S et al (2015). Changes in serum free testosterone, sleep patterns, and 5-alpha-reductase type i activity influence changes in sebum excretion in female subjects. *Skin Res Technol* 21(1):47-53.

Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T (2007). Critical review of generic and dermatology- specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol* 127(12):2726–2739

Bowe JP, Joshi SS, Shalita AR (2010). Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 63(1): 124-141.

Bowe W, Patel NB, Logan AC (2014). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes* 5:185-99.

Bowling A (1995). *Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales*. Philadelphia: Open University Press.

Brajac I, Bilic-Zulle I, Tkalcic M, Loncarek K, Gruber F (2004). Acne vulgaris: myths and misconceptions among patients and family physicians. *Patient Educ Couns* 54(1): 21–5.

Burris J, Rietkerk W, Shikany JM, Woolf K (2017). Differences in Dietary Glycemic Load and Hormones in New York City Adults with No and Moderate/Severe Acne. *J Acad Nutr Diet* 117(9):1375-1383

Burris J, Rietkerk W, Woolf K (2013). Acne: the role of medical nutrition therapy. *J Acad Nutr Diet* 113(3): 416-30.

Burris J, Rietkerk W, Woolf K (2014). Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in cohort of New York young adults. *J Acad Nutr Diet* 114(3): 384-92.

Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M (2009). Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 1(3):129-35.

Cappel M, Mauger D, Thiboutot D (2005). Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol*; 141:333–8.

Cheng CE, Irwin B, Mauriello D, Liang L, Pappert A, Kimball AB (2010). Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multiple racial and ethnic groups in adolescent students. *Pediatr Dermatol* 27:446–52.

Cheeta S, Irvine EE, Tucci S, Sandhu J, File SE (2001). In adolescence, female rats are more sensitive to the anxiolytic effect of nicotine than are male rats. *Neuropsychopharmacology* 25(4):601-7.

- Chiu A, Chon SY, Kimball AB (2003). The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 39:897-900.
- Cho YJ, Lee DH, Hwang EJ (2006). Analytic study of the patients registered at Seoul National University Hospital acne clinic. *Korean J Dermatol* 44: 798–804.
- Choi JM , Lew VK, Kimball AB (2006). A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol* 23(5): 421-7.
- Chuh AA, Zawar V, Wong WC, Lee A (2004). The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol* 29(6):597-9.
- Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW (2008). The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 58(1):56-9.
- Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N (2017). Acne scarring – pathogenesis, evaluation and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol* 10(9): 12-23.
- Contassot E, French LE (2014). New insights into acne pathogenesis: Propionibacterium acnes activates the inflammasome. *J Invest Dermatol* 134:310–13.
- Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K; Eaton SB; Brand-Miller J (2002). Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 138:1584–90.
- Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB (2013). Self-reported help-seeking behaviours and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol* 30(1): 36-41.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP (2004). Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(1):41-8.
- Cunliffe WJ, Gould DJ (1979). Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1:1109–10.
- Chilicka K, Maj J, Panaszek B (2017). General quality of life of patients with acne vulgaris before and after performing selected cosmetological treatments. *Patient Preference and Adherence* 11: 1357–61.
- Cummins RA (2000). Personal income and subjective well-being: A review. *Journal of*

Happiness Studies 1:133–158.

Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE et al (2015). The psychological burden of skin diseases: A cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol* Apr 135(4): 984–91.

Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen JM, Khammari A et al (2018). Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol* 98(2):262-267.

Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J (2004). Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 151:452–7.

Danby FW (2008). Diet and acne. *Clin Dermatol* 26(1):93-6.

Danby FW (2013). Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol* 22:505–6.

Almeida Hd Jr, Cecconi J, Duquia RP, Souza PR, Breunig J (2013). Sensitivity and specificity of self-reported acne in 18-year-old adolescent males. *Int J Dermatol* 52:946–8.

De Jong A, Cheng T-Y, Huang S, Birkinshaw RW, Kasmar AG et al (2014). CD1a autoreactive T cells recognize natural skin oils that function as headless antigens. *Nat Immunol* 15: 177–185.

Del Rosso JQ, Bikowski JB, Baum E, Smith J, Hawkes S, Benes V et al (2007). A closer look at truncal acne vulgaris: prevalence, severity, and clinical significance. *J Drugs Dermatol* 6: 597–600

Demircay Z, Seekin D, Senol A, Demir F (2008). Patient's perspective: an important issue not to be overlooked in assessing acne severity. *Eur J Dermatol* 18: 181–184.

Denda M, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR (2000). Stress alters cutaneous permeabil-

ity barrier homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:367-372.

Desai KP, Martyn-Simmons C, Viner R, Segal T (2017). Help-seeking behaviours, opportunistic treatment and psychological implications of adolescent acne: cross-sectional studies in schools and hospital outpatient departments in the UK. *BMJ Open* 7(9):e016964.

Dessinioti C, Katsambas AD (2010). The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:2–7.

Dessinoti C, Dreno B (2015). Acne. In: Katsambas AD, Torello ML, Dessinoti C, D Erme AM, editors. *European handbook of dermatological treatments*. Berlin: Springer, p.p. 3-17.

Dhabhar FS, Satoskar AR, Bluethmann H, David JR, McEwen BS (2000). Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:2846-2851.

Dhabhar FS. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function (2003). *Ann N Y Acad Sci* 992:205-217.

Dhabhar FS. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin (2013). *Clin Dermatol* 31:18-30.

Diener E, Suh E (1997). Measuring Quality of Life: Economic, Social and Subjective Indicators. *Social Indicators Research* 40(1–2):189–216.

Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L et al (2012). Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 67:1129–35.

Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM et al (2012). Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 132:2198–205.

DiTomasso R, Golden B, Morris H (2010). Handbook of cognitive-behavioral approaches in primary care. New York: Springer Publishing Company,.

Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D et al (2008). Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol* 58(4):603-608.

Downie MM, Sanders DA, Kealey T (2002). Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol* 147:869–78.

Downing D T, Stewart M E, Wertz P W, Strauss J S (1986). Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 14: 221–225.

Dréno B (2006). Assessing quality of life in patients with acne vulgaris: Implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 7:99-106.

Dreno B, Alirezai M, Auffret N, Dreno B, Alirezai M, Auffret N et al (2007). Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales. *Ann Dermatol Venereol* 134: 451–455.

Dreno B, Alirezai M, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Daniel F et al (2007). Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales. *Ann Dermatol Venereol* 134: 451–455.

Dunn LK, O’Neill JL, Feldman SR (2011). Acne in adolescents: quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders. *Dermatol Online J* 17:1.

Durai PC, Nair DG (2015). Acne vulgaris and quality of life among young adults in South India. *Indian J Dermatol* 60(1):33-40.

Duquia RP, de Almeida HL Jr, Breunig JA, Souzat PR, Göellner CD (2013). Most common patterns of acne in male adolescents: a population-based study. *Int J Dermatol* 52(5):550-553

Ebling FJG, Cunliffe WJ (2004). Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications 43.15.

Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF et al (2013). Evidence based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 131 Suppl 3:163-186.

El Darouti MA, Zeid OA, Abdel Halim DM, Hegazy RA, Kadry D, Shehab DI et al (2016). Salty and spicy food; are they involved in the pathogenesis of acne vulgaris? A case controlled study. *J Cosmet Dermatol* 15(2):145-9.

Evers AW, Duller P, van de Kerkhof PC, van der Valk PG, de Jong EM, Gerritsen MJ, et al. (2008). The Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL): a generic and dermatology-specific health instrument. *Br J Dermatol* 158:101–108.

Fehnel SE, McLeod LD, Brandman J, Arbit DI, McLaughlin-Miley CJ, Coombs JH et al (2002). Responsiveness of the acne-specific quality of life questionnaire (Acne-QoL) to treatment for acne vulgaris in placebo-controlled clinical trials. *Qual. Life Res* 11:809-816.

Felce D, Perry J (1993). *Quality of life: A contribution to its definition and measurement*. Cardiff: Mental Handicap in Wales Applied Research Unit

Ferrer M, Córdoba J, Garin O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, et al. (2006). Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl* 12(1): 95–104.

Finlay AY, Khan GK (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for simple use. *Clin Exp Dermatol* 19:210–216.

Finlay AY (2017). Broader concepts of quality of life measurement, encompassing validation. *J Eur Acad Dermatol* 31: 1254–1259.

Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M et al (2013). Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 133:2152–2160

Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP (1998). The prevalence of facial acne in

Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity. *J Adolesc Health* 22(6):480-484.

Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Levy ML, Webster GF (2010). Acne epidemiology and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg* 29(2 suppl 1):2-4

Fulton JE , Plewig G, Kligman AM (1969). Effect of chocolate on acne vulgaris. *J Am Med Assoc* 210:2071-2074.

Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC (2008). Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 160: 345-352.

Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S et al (2005). A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with Gram-positive bacteria. *Infect Immun* 73: 4512-4521.

Ghaderi R, Saadatjoo A, Ghaderi F (2013). Evaluating of life quality in patients with acne vulgaris using generic and specific questionnaires. *Dermatol Res Pract* 2013: 108624.

Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC (2009). Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 129(9): 2136-2141.

Gieler U, Gieler T, Kupfer J (2015). Acne and quality of life - impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:12-4.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB (1999). Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry* 56(5):450-6.

Gollnick H, Cunliffe W, Berson D (2003). Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 49(suppl 1):S1-37.

Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C et al (2016). A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol* 30(9):1480-1490.

Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N (2008). Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 9:279-84.

Gonçalves G, Amado JM, Matos ME, Massa A (2012). The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(4):514-7.

Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ (1999). The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 141: 297-300.

Goldberg JL, Dabade TS, Davis SA, Feldman SR, Krowchuk DP, Fleischer AB et al (2011). Changing age of acne vulgaris visits: another sign of earlier puberty? *Pediatr Dermatol* 28:645–8.

Gonçalves G, Amado JM, Matos ME, Massa A (2012). The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. *J Eur Acad Dermatol* 26(4):514-7

Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV (1996). Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 107(3):412-418.

Grant JD, Anderson PC (1965). Chocolate and acne: a dissenting view. *Missouri Medicine* 62:459–460.

Gupta M, Johnson AM, Gupta AK (1998). 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* 78, 451-456 .

Guyatt GH, Eagle DJ, Sackett B, Willan A, Griffith L, McIlroy W, et al. (1993). Measuring quality of life in the frail elderly. *J Clin Epidemiol* 46:1433–1444

Halvorsen JA, Braae Olesen A, Thoresen M, Holm, J, Bjertness E, Dalgard F (2008). Comparison of self-reported skin complaints with objective skin signs among adolescents. *Acta Derm Venereol* 88:573–7.

Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L (2009). Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health* 9:340.

Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L (2011). Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 131:363–70.

Hassan J, Grogan S, Clark-Carter D, Richards H, Yates VM (2009). The individual health burden of acne: appearance-related distress in male and female adolescents and adults with back, chest and facial acne. *J Health Psychol* 14(8):1105-18

Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ et al (2010). The global burden of skin disease in: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 134:1527–1534.

Heald AH, Sharma R, Anderson SG, Vyas A, Siddals K, Patel J et al (2005). Dietary intake and the insulin-like growth factor system: effects of migration in two related populations in India and Britain with markedly different dietary intake. *Public Health Nutr* 8(6):620-7.

Hogewoning AA, Koelemij I, Amoah AS, Bouwes Bavinck JN, Aryeetey Y, Hartgers F et al (2009). Prevalence and risk factors of inflammatory acne vulgaris in rural and urban Ghanaian schoolchildren. *Br J Dermatol* 161: 475–477.

Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M (2000). Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol* 29(2):253-9.

Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE (1989). Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatr* 155: 686-91.

Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM (1999). Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br J Dermatol*: 134: 247–256

Ingham E, Eady EA, Goodwin CE (1992). Pro-inflammatory levels of interleukin-1 α -like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 98:895–901.

Ismail KH, Mohammed-Ali KB (2012). Quality of life in patients with acne in Erbil city. *Health Qual Life Outcomes* 10:60.

Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ (2012). High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol* 12:13.

Itsekson A, Lazarov A, Cordoba M, Zeitune M, Abraham D, Seidman DS (2004). Pre-menstrual Syndrome and associated skin diseases related to hypersensitivity to female sex hormones. *J Reprod Med* 49:195-9.

Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva, I, Zouboulis C et al (2012). An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 167:50-8.

Janković S, Perić J, Maksimović N, Ćirković A, Marinković J, Janković J, et al. (2016). Quality of life in patients with alopecia areata: a hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 840-846

Jankovic S, Vukicevic J, Djordjevic S (2012). Quality of life among schoolchildren with acne: results of a cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78:454-8.

Jemec GB, Linneberg A, Nielsen NH, Frølund L, Madsen F, Jørgensen T (2002). Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? A population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. *Dermatology* 204:179-184.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34(3):362-6.

Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ (2013). Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 121(1):20-27.

Johnson MT, Roberts J (1978). Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat i-v*:1-72.

Jones-Caballero M, Chren MM, Soler B, Pedrosa E, Pernas PF (2007). Quality of life in mild to moderate acne: relationship to clinical severity and factors influencing change with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 219-226.

Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z (2017). The Impact of Psychological Stress on Acne 25(2):1133-141.

Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY et al (2014). Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 94:521-5.

Karciauskiene J, Valiukeviciene S, Gollnick H, Stang A (2014). The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross sectional study. *J Eur Acad Dermatol* 28: 733-40.

Karciauskiene J, Valiukeviciene S, Stang A, Gollnick H (2015). Beliefs, perceptions, and treatment modalities of acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. *Int J Dermatol* 54(3): e70–8.

Kaushik M, Gupta S, Mahendra A (2017). Living with acne: belief and perception in a sample of Indian youths. *Ind J Dermatol* 62(5): 491-7.

Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B (2007). Dietary glyceimic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 57: 819–823.

Kellett SC, Gawkrödger DJ (1999). The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 140(2), 273-282.

Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R (1998). The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3, Acne vulgaris. *Br J Dermatol* 139:840–5.

Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L et al (2014). IL-1b drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 134:677–85.

Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ et al (2002). Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 169:1535–41.

Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S (2006). Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol* 126(8):1749-52.

Kligman AM (1974). An overview of acne. *J Invest Dermatol* 62: 268-87

Kligman A M, Wheatley V R, Mills O H (1970). Comedogenicity of human sebum. *Arch Dermatol* 102: 267–275.

Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura RY (2001). In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *FASEB J* 15:2297-9.

- Koo JY, Smith LL (1991). Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 8:185-8.
- Korting HC, Borelli C, Schollmann C (2010). Acne vulgaris. Role of cosmetics. *Hautarzt* 61(2): 126-31.
- Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemeny L (2003). The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 206: 96–105.
- Krutmann J, Moyal D, Liu W, Kandahari S, Lee GS, Nopadon N et al (2017). Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol* 10:199-204.
- Kubota Y, Shirahige Y, Nakai K , Katsura J, Moriue T, Yoneda K (2010). Community-based epidemiological study of psychosocial effects of acne in Japanese adolescents. *J Dermatol* 37:617–22.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L et al (2009). New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 18(10): 821-832.
- Kwon H, Yoon J, Hong J, Jung J, Park MS, Suh DH (2012). Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* ; 92:241–6.
- Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH (2013). Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol* 169:1152–5.
- Law MPM, Chuh AAT, Molinari N, Lee A (2010). Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong. *Clin Exp Dermatol* 35:16–21.
- Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ (1997). Scarred for life? *Dermatology* 195(Suppl. 1), 15-21
- Lee WJ, Cha HW, Sohn MY, Lee SJ, Kim DW (2012). Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res* 304: 627–632.
- Lee WJ, Jung HD, Chi SG, Kim BS, Lee SJ, Kim DW et al (2010). Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res* 302: 429–433.

Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW (2008). Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res* 300: 311–316.

Lesnik RH, Kligman LH, Kligman AM (1992). Agents that cause enlargement of sebaceous glands in hairless mice. II. Ultraviolet radiation. *Arch Dermatol Res* 284: 106–108.

Lee SH, Park TH, Kang WH, Whang KK, Lee CW, Sung KJ et al 1996. A statistical analysis of acne patients who visited university hospitals recently. *Korean J Dermatol* 34: 386–393.

Lee WJ, Park KH, Sohn MY, Lee WC, Lee SJ, Kim DW (2013). Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *J Dermatol* 40(12):993-997.

Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ (1988). The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 118:203–8.

Liu YS, Sun CK, Li TS, Liu CJ (2016). The development and validation of an acne self-regulation inventory. *J Dermatol Sci* 84 (2): 203-9.

Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, Tettelin H, Kilian M (2017).

A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) acnes clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe* 47:57-63.

Loney T, Standage M, Lewis S. Not just ‘skin deep’: psychosocial effects of dermatological-related social anxiety in a sample of acne patients (2008). *J Health Psychol* 13: 47 –54.

Lowney E, Witkowski J, Simons H, Zagula Z (1964). Value of comedo extraction in treatment of acne vulgaris. *JAMA* 189:1000-2.

Lucky AW (2004). Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol* 140:423-4

Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Morrison JA, Elder N (1991). Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. *Arch Dermatol* 127:210–16.

Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J (1994). Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 130(3):308–314.

Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME (2002). Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 164(2):121-37.

Lyte P, Sur R, Nigam A, Southall MD (2009). Heat-killed *Propionibacterium acnes* is capable of inducing inflammatory responses in skin. *Exp Dermatol* 18:1070–2.

Magin P, Pond D, Smith W, Watson A (2005). A systematic review of the evidence for ‘myths and misconceptions’ in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract* 22:62–70.

Makino S, Fujiwara M, Handa H, Fujie T, Aoki Y, Hashimoto K et al (2012). Plasma dehydroepiandrosterone sulphate and insulin-like growth factor I levels in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76(4):593-601.

Makrantonaki E, Vogel K, Fimmel S, Oeff M, Seltmann H, Zouboulis CC (2008). Interplay of IGF-I and 17beta-estradiol at age-specific levels in human sebocytes and fibroblasts in vitro. *Exp Gerontol* 43(10):939-46.

Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY (1999). The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*; 140: 672–676.

Martin AR, Lookingbill DP, Botek A, Light J, Thiboutot D, Girman CJ (2001). Health-related quality of life among patients with facial acne - assessment of a new acne-specific questionnaire. *Clin Exp Dermatol* 26, 380-385.

McGee H. Quality of life (2004). In: Kaptein AA, Weinman J, editors. *Health Psychology*: Blackwell Publishing Ltd, p.p. 234–258.

McCusker MM, Grant-Kels JM (2010). Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol* 28(4):440-51.

Melnik BC (2014). The P450 system and mTORC1 signalling in acne. *Exp Dermatol* 23(5):318-9.

Melnik BC, John SM, Schmitz G (2011). Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by Western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from Laron syndrome. *Nutr Metab* 8:41.

- Melnik BC, Zouboulis CC (2013a). Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 22:311–15.
- Melnik BC, John SM, Plewig G (2013b). Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol* 93:644–9.
- Melnik BC, Schmitz G (2009). Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 18:833–41.
- Melnik BC (2012). Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol* 92:228–31.
- Milobratović D, Janković S, Vukičević J, Marinković J, Janković J, Raičić Z (2013). Quality of life in patients with toenail onychomycosis. *Mycoses* 56:543–551.
- Mills CM, Peters TJ, Finlay AY (1993). Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol* 18(2):100-1.
- Misery L (2011). Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol* 131:290–2.
- Misery L, Wolkenstein P, Amici JM, Maghia R, Brenaut E, Cazeau C, et al (2015). Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 95:485-8.
- Monfrecola G, Riccio G, Savarese C, Posteraro G, Procaccini EM (1998). The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and non-smokers. *Dermatology* 197(2):115-8.
- Mosam A, Vawda NB, Gordhan AH, Nkwanyana N, Aboobaker J (2005). Quality of life issues for South Africans with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 30: 6–9.
- Mouser PE, Baker BS, Seaton ED, Chu AC (2003). Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 121:1226–8.
- Motley RJ, Finlay AY (1989). How much disability is caused by acne? *Clin. Exp. Derm* 14:194-198.

- Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H (2000). Relationships between types of fat consumed and serum estrogen and androgen concentrations in Japanese men. *Nutr Cancer* 38(2):163-7.
- Nakano T, Yoshino T, Fujimura T, Arai S, Mukuno A, Sato N et al (2015). Reduced Expression of Dermcidin, a Peptide Active Against *Propionibacterium acnes*, in Sweat of Patients with Acne Vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2015 95: 783–786.
- Nakatsuji T, Liu Y, Huang CP, Gallo RL, Huang CM (2008). Antibodies elicited by inactivated *P. acnes*-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 128:2451–7.
- Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP, Gallo RL, Huang CM (2008). Vaccination targeting a surface sialidase of *P. acnes*: implication for new treatment of acne vulgaris. *PLoS One* 3:e1551.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(8):1261-8.
- Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P et al (2014). Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun* 5:4020.
- Netea SA, Janssen SA, Jaeger M et al (2013). Chocolate consumption modulates cytokine production in healthy individuals. *Cytokine* 62:40–3.
- Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer EM (1998). Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology* 196: 108-15.
- Nijsten T, Rombouts S, Lambert J (2007). Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:163–8.
- Oakley AM (1996). The Acne Disability Index: usefulness confirmed. *Australas J Dermatol* 37(1):37–39.

Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis C C, Picardo M (2006). Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 126: 2430–2437.

Oyetakin-White P, Suggs A, Koo B, Matsui MS, Yarosh D, Cooper KD et al (2015). Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol* 40(1):17-22

Oyewole AO, Birch-Machin MA (2015). Sebum, inflammasomes and the skin: current concepts and future perspective. *Exp Dermatol* 24(9):651-4.

Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, and Suh DH (2015). Epidemiology and risk factors of childhood acne in Korea: a cross-sectional community based study. *Clin Exp Dermatol* 40: 844-50.

Parna E, Aluoja A, Kingo K. Quality of Life and Emotional State in Chronic Skin Disease. *Acta Derm Venereol* 2015 95: 312–316.

Patel BD, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, Lomas DA, Wareham NJ (2004). Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 59(8):682-6.

Pekez-Pavlisko T, Racic M, Kusmuk S (2017). Medicine Availability and Prescribing Policy for Non-Communicable Diseases in the Western Balkan Countries. *Front Public Health* 8(5):295.

Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB (2011). Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:1054–60.

Pham DM, Boussouira B, Moyal D, Nguyen QL (2015). Oxidization of squalene, a human skin lipid: a new and reliable marker of environmental pollution studies. *Int J Cosmet Sci* 37(4):357-365.

Poli F, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Faure M, Moysé D et al (2011). Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals. *Acta Derm Venereol* 91(5): 531-6.

Poli F, Dreno B, Verschoore M (2001). An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15:541–5.

Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P (2006). Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health* 42:793–6.

Purvis D, Robinson E, Watson P (2004). Acne prevalence in secondary students and their perceived difficulty in accessing acne treatment. *N Z Med J* 117: 1200.

Qin M, Pirouz A, Kim MH et al. Propionibacterium acnes induces IL-1b secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol* 2014; 134:381–8.

Rasmussen JE, Smith SB (1983). Patient concepts and misconceptions about acne. *Arch Dermatol* 119(7): 570–2.

Rigopoulos D, Gregoriou S, Ifandi A, Efstathiou G, Georgala S, Chalkias J et al (2007). Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J Eur Acad Dermatol* 21(6): 806-810.

Stillman MA, La Riche C, Del Rosso JQ, Ritvo E (2011). Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. *Biopsychosoc Med* 5:11.

Rombouts S, Nijsten T, Lambert J (2007). Cigarette smoking and acne in adolescents: results from cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 326–333.

Rouhani P (2009). Acne improves with a popular, low-glycemic diet from South Beach. *J Am Acad Dermatol*; 60(3suppl1): Abstract P706.

Rzany B, Nast A (2013). Acne treatment in the field: how guidelines and other sources can be included in daily practice. *J Eur Acad Dermatol* 27 (2): 2-5.

Saint-Leger, D, Bague, A, Cohen, E, Chivot, C (1986). A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intracomedonal lipids of acne patients. *Br. J. Dermatol.* 114: 543–552.

Salek MS, Khan GK, Finlay AY (1996). Questionnaire techniques in assessing acne handicap: reliability and validity study. *Qual. Life Res.* 5:131-138.

Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J (2001). Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 145(1): 100–104.

Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K (2013). Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol* 13:10.

Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA (2014). Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis* 94(1): 13-6.

Seyler LE, Pomerleau OF, Fertig JB, Hunt D, Parker K (1986). Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 24 (1): 159-62.

Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X , Ding X, Tian S et al (2012). Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 92:40–4.

Shnitkind E, Yaping E, Geen S, Shalita AR, Lee WL (2006). Anti-inflammatory properties of narrow-band blue light. *J Drugs Dermatol* 5: 605–610.

Short RW, Agredano YZ, Choi JM, Kimball AB (2008). A single-blinded, randomized pilot study to evaluate the effect of exercise-induced sweat on truncal acne. *Pediatr Dermatol* 25(1): 126-8.

Simopoulos AP (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 21(6):495-505.

Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ (2008). The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 50: 41–52.

Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA (2007). A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 86:107–15.

Smithard A, Glazebrook C, Williams HC (2001). Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 145(2): 274–9.

Sopori M. (2002). Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2(5):372-7

Stathakis V, Kilkenny M, Marks R (1997). Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 38:115–23.

- Stokes JH (1930). The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Derm Syphilol* 22:962-93.
- Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A (2001). The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 45:957-60
- Suh DH, Kim BY, Min SU, Lee DH, Yoon MY, Kim NI, et al (2011). A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. *Int J Dermatol* 50:673-81.
- Suh DH, Kwon HH (2015). What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol* 172 (1): 13-19.
- Suh DH, Kwon TE, Youn JI (2002). Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol* 12: 139–144
- Tabolli S, Alessandrini L, Gaido J, Sampogna F, Di Pietro C, Abeni D (2007). Healthrelated Quality of Life and Nail Disorders. *Acta Derm Venereol* 87:255–259.
- Taffe A, Cunliffe WJ, Dombal FTD (1983). The age and sex pattern relationship of acne. *Br J Dermatol* 109: 43.
- Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, Miyachi Y, Green J, Ohya Y et al (2006). Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne. *Health Qual Life Outcomes* 3(4):46.
- Tan H-H, Tan AWH, Barkham T, Yan X-Y, Zhu M (2007). Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol* 157:547–51.
- Tan JKL (2004a). Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett* 9:1–3, 9.
- Tan JKL (2004b). The Canadian acne epidemiological survey: baseline demographics and interim analysis. *J Am Acad Dermatol* 50(3 Suppl.): P15.
- Tan JKL (2008a). Current measures for the evaluation of acne severity. *Exp Rev Dermatol* 3(5):595-603.
- Tan JKL, Bhate K (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 172 (Suppl 1): 3-12.

Tan JKL, Jones E, Allen E, Richard TD, Sheetal S, Charles L (2013). Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. *J Am Acad Dermatol* 69:754–61.

Tan JK, Li Y, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, Lynde C et al (2008b). Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg* 12: 235–242

Tan J, Fung KY, Khan S (2006). Condensation and validation of a 4-item index of the Acne-QoL. *Qual. Life Res.* 15: 1203-1210.

Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S et al (2008c). Prevalence and severity of facial and truncal acne in a referral cohort. *J Drugs Dermatol* 7: 551–556.

Tan JK, Vasey K, Fung KY (2001). Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 44(3):439-45.

Tan J, Wolfe B, Weiss J, Stein-Gold L, Bikowski J, Del Rosso J et al (2012). Acne severity grading: determining essential clinical components and features using a Delphi consensus. *J Am Acad Dermatol* 67:187–93.

Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD (2014). Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 7:22-30.

Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, et al (2012). The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol* 87:862–869.

Taub AF (2007). Procedural treatments for acne vulgaris. *Dermatol Surg* 33(9): 1005-26.

Tavolacci MO, Ladner J, Grigoni S, Richard L, Villet H, Dechelotte P (2013). Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: cross sectional study among university students in France, 2009-2011. *BMC Public Health* 6;13:724.

Tehrani R, Dharmalingam M (2004). Management of premenstrual acne with Cox-2 inhibitors: A placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 70(6):345-8.

Theofilou P (2013). Association of insomnia with kidney disease quality of life reported by patients on maintenance dialysis. *Psychol Health Med* 18:70–78.

Thiboutot DM (2014). Inflammasome activation by *Propionibacterium acnes*: the story of IL-1 in acne continues to unfold. *J Invest Dermatol* 134:595–7.

Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 78(2S1):S1-S23.

Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S (1997). Activity of type 15 aldehyde reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*: 136: 166–171.

Thiboutot DM, Layton AM, Eady EA (2014). IL-17: a key player in the *P. acnes* inflammatory cascade? *J Invest Dermatol* 134:307–10.

Thiele JJ, Packer L (1999). Noninvasive measurement of alpha-tocopherol gradients in human stratum corneum by high-performance liquid chromatography analysis of sequential tape strippings. *Methods Enzymol* 300:413-9.

Theilig C, Bernd A, Ramirez-Bosca A, Görmann FF, Bereiter-Hahn J, Keller-Stanislawski B (1994). Reactions of human keratinocytes in vitro after application of nicotine. *Skin Pharmacol* 7(6):307-15.

Tom WL, Barrio VR (2008). New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr* 20: 436-40.

Tomida S, Nguyen L, Chiu B-H, Liu J, Li H, Sodergren E et al (2013). Pan-genome and comparative genome analyses of *Propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *mBio* 4: e00003–13.

Toyoda M, Morohashi M (2001). Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 34:29-40.

Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM (2006). Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol* 126:1071-9.

- Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M (2008). Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:462–9.
- Unna P (1896). *The Histopathology of Disease of the Skin*. New York: Macmillan and Co. pp37-98.
- Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA (2017). Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(3):530-535.
- Valacchi G, Sticozzi C, Pecorelli A, Cervellati F, Cervellati C, Maioli E (2012). Cutaneous responses to environmental stressors. *Ann N Y Acad Sci* 1271:75-81.
- Valderas JM, Alonso J (2008). Patient reported Testa MA, Simonson DC (1996). Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N Engl J Med* 334:835–840.
- Van der Meeren HLM, van der Schaar WW, van den Hurk CMAM (1985). The psychological impact of severe acne. *Cutis* 36(1): 84-86.
- Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A (2008). Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* 159 (4): 990-1.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2163–96.
- Walker N, Lewis-Jones MS (2006). Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: Use of the Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:45-50.
- Walker SL, Shah M, Hubbard VG, Pradhan HM, Ghimire M (2008). Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol* 158:334–8.
- Ware JE Jr (2000). SF–36 Health Survey update. *Spine* 25(24):3130–3139.
- Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6):473–483.

- Wei B, Pang Y, Zhu H, Wang KB, Xiao T, Wang YK et al (2010). The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:953–7.
- Welp K, Gieler U (1990). Acne vulgaris: morphologic, endocrinologic and psychometric aspects. *Z Hautkr* 65: 1139-45.
- Williams M, Cunliffe WJ (1973). Explanation for premenstrual acne. *Lancet* 2:1055-7.
- Witkowski JA, Parish LC (2004). The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 22: 394-7,
- Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol* 2018 (in press).
- Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents-prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices (2009). *Int J Dermatol* 48: 498–505.
- Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu OF (2013). Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* 6:967–72.
- Yang X-Y, Wu W-J, Yang C, Yang T, He JD, Yang Z et al (2013). Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese. *Dermatology* 227:202–8.
- Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW et al (2014). Cigarette smoke-induced interleukin1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol* 26:11-6.
- Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D et al (2004). Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 435–439.
- Yeung CK, Teo LHY, Xiang LH, Chan HHL (2002). A community-based epidemiological study of acne vulgaris in Hong Kong adolescents. *Acta Derm Venereol* 82:104–107.
- Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH et al (2007). Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol* 87(2):135-9.

Youn S W, Park E S, Lee D H, Huh C H, Park K C (2005). Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *Br J Dermatol* 153: 919–924.

Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Rossetti D, Cavender D, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis (2011). *Eur J Pharmacol* 660:202- 6.

Zhang H, Liao W, Chao W, Chen Q, Zeng H, C et al (2008). Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol* 35:555-61.

Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J (2014). A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet* 133:259–64.

Zisapel N (2007). Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 64(10):1174-86.

Zouboulis C C (2004a). Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 22: 360–366.

Zouboulis C C, Baron J M, Bohm M, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H et al (2008). Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 17: 542–551.

Zouboulis CC, Bohm M (2004b). Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 13:31-5.

Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC et al (2005). What is the pathogenesis of acne? *Exp dermatol* 14: 143-52.

Zouboulis CC, Katsambas A, Kligman A, editors. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 184-7.

Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M et al (2002). Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7148-53.

PRILOZI

Prilog 1 – Opšti upitnik

Prilog 2 – Upitnik za analizu faktora rizika

Prilog 3 – Upitnik o stavovima i znanju o aknama

Prilog 4 – Upitnik o lečenju akni

Prilog 5 – Skala percipiranog stresa (engl. *Percieved Stress Scale* – PSS)

Prilog 6 – Zdravstvena anketa SF-36

Prilog 7 – Kardifov indeks nesposobnosti u vezi akni (engl. *Cardiff Acne Disability Index* – CADI)

Prilog 1 – Opšti upitnik

Upišite koliko imate godina _____ Zaokružite Vaš pol Ž M

Živim sa: a) Roditeljima b) Rođacima c) U domu

Neto ukupna mesečna zarada oba roditelja:

a) do 30 000din b) 30-60 000din c) 60-120 000din d) preko 120 000din e) Ne znam

Vaš uspeh na kraju prethodne školske godine:

a) nedovoljan b) dovoljan c) dobar d) vrlo dobar e) odličan

I Podaci o aknama

1. Da li trenutno imate akne: a. imam b. nemam

2. Koliko često imate akne (ako je odgovor NIKAD, preći na pitanje broj 28):

a. NIKAD b. ne prođe duže od nedelju dana da mi je „čisto“ lice
c. jednom mesečno d. nekoliko puta u godini e. jednom godišnje

3. Koliko dugo imate akne:

a. od pre mesec dana b. od pre 1-6 meseci
c. godinu dana i duže d. duže od 5 godina

4. Kada su se prvi put pojavile bubuljice imao/la sam _____ godina

5. Kada su se prvi put pojavile, bubuljice su zahvatale:

a. samo lice c. i lice i ramena/leđa
b. samo ramena/leđa d. drugo _____

6. Kada ih imam, bubuljice su izražene:

a. *blago*, mitiseri i male bubuljice b. *srednje*, nekoliko upaljenih
c. *težak oblik*: 1 ili više „čvorova“

7. Kada ih imam, bubuljice uglavnom zahvataju:

a. samo lice b. samo ramena i/ili leđa c. lice i ramena tj. leđa

8. Od svih zahvaćenih delova kože bubuljice su mi najizraženije na (1 ili više odgovora):

čelu obrazima ramenima vratu
 nosu bradi i oko usta leđima

9. Da li imate ožiljke i fleke od akni: a. Da b. Ne

10. Ako ste odgovorili sa DA, da li vam smetaju?

a. ne smetaju mi b. ponekad me nerviraju d. vrlo mi smetaju u svakodnevnom životu

11. Da li Vam se akne pogoršavaju kod konzumiranja:

1) masne hrane? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram
2) slatkiša? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram
3) mlečnih proizvoda? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram
4) gaziranih pića? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram
5) kafe? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram
6) alkohola? a. Da b. Ne c. uopšte ne konzumiram

12. Da li Vam se akne pogoršavaju usled pušenja cigareta? a. Da b. Ne c. Ne pušim

13. Da li vam se akne pogoršavaju tokom fizičkih vežbi (sport, rekreacija, ples)?

a. Da b. Ne c. Ne vežbam

14. Da li vam se akne pogoršavaju tokom izlaganja suncu? a. Da b. Ne c. ne izlažem se suncu

15. Da li vam se akne pogoršavaju vezano za menstrualni ciklus? a. Da b. Ne c. Nemam ciklus

16. Da li vam se akne pogoršavaju tokom boravka u solarijumu? a. Da b. Ne c. Ne idem u solarijum
17. Da li vam se akne pogoršavaju usled nedovoljnog spavanja? a. Da b. Ne
18. Da li vam se akne pogoršavaju tokom upotrebe šminke i kozmetike?
a. Da b. Ne c. ne koristim šminku i kozmetiku
19. Da li vam se akne pogoršavaju tokom pojačanog znojenja? a. Da b. Ne
20. Da li vam se akne pogoršavaju tokom promene godišnjeg doba? a. Da b. Ne
21. Da li vam se akne pogoršavaju usled nedovoljno temeljnog pranja lica? a. Da b. Ne
22. Da li vam se akne pogoršavaju tokom stresnih situacija? a. Da b. Ne
23. Navedite neku drugu situaciju u kojoj vam se pogoršavaju akne:
a. nema je b. _____
24. Primećujem poboljšanje ili delimično izlečenje akni kada:
1) pijem više tečnosti/vode: a. Da b. Ne
2) smršam: a. Da b. Ne c. Nisam smršao/la
3) se ugojim: a. Da b. Ne c. Nisam se ugojio/la
4) promenim način ishrane: a. Da b. Ne c. Nisam promenio/la ishranu
5) pušim cigarete: a. Da b. Ne c. Ne pušim
6) se izlažem suncu ili idem u solarijum: a. Da b. Ne c. Ne sunčam se/ne idem u solarijum
7) sam na raspustu: a. Da b. Ne
8) se podvrgnem tretmanu kod kozmetičara: a. Da b. Ne c. ne idem kod kozmetičara
- 9) Navedite neku drugu situaciju kada primećujete poboljšanje ili izlečenje akni:
a) nema je b) _____
25. U porodici akne imaju ili su imali (rodbina prvog stepena) :
 niko brat sestra majka
 otac 2 ili više brata 2 ili više sestara
26. Kada ih imam, akne me svrbe: a. Da b. Ne
27. Akne utiču na moj ukupni izgled i utisak koji ostavljam na druge:
a. ne utiču b. malo utiču c. srednji uticaj d. mnogo utiču

Prilog 2 – Upitnik za analizu faktora rizika

28. Koliko često perete lice:

- a. ponekad b. 1-2 x dnevno c. svaki drugi dan d. 2x nedeljno

29. Za čišćenje kože koristim (1 ili više odgovora):

- samo pranje vodom pranje vodom i sapunom tonik za čišćenje
 pranje tečnim gelovima i sredstvima za pranje lica mleko za čišćenje

30. Za negu kože koristim:

- a. ne nanosim kremu b. ponekad Nivea ili neku drugu kremu po sopstvenom izboru
c. kremu koju mi je preporučio kozmetičar d. kremu koju mi je preporučio dermatolog

31. U cilju temeljnijeg čišćenja kože koristim:

- a. ništa b. piling za kućnu upotrebu c. hemijski piling kod kozmetičara
c. maske za lice d. drugo / navesti _____

32. Zaokruži tvrdnje koje su istinite kada je u pitanju koža tvog lica:

- a. masna na celom licu b. masna na čelu i nosu, suvlja na obrazima
c. ni previše masna, ni previše suva, ponegde proširene pore
d. suva na celom licu e. suva i osetljiva, lako pocrveni

33. Vežbanjem ili sportom van škole se bavim oko:

- a. retko, 1 mesečno b. do 3 h nedeljno c. do 6h nedeljno d. 2h i više svakog dana

34. Da li pušite? (uneti DA i ukoliko si redovno pušio/la do pre mesec dana bar 1 cigaretu dnevno). a. Da b. Ne

ako je odgovor DA preći na sledeće pitanje, ako je NE preći na pitanje br 37.

35. Koliko prosečno cigareta konzumirate u toku dana (broj cigareta):

- a. od 1-9 b. od 10-20 c. više od 20

36. Pušački staž iznosi: a. manje od 6 meseci b. od 6-24 meseci c. duže od 2 godine

37. Da li konzumirate alkohol:

- a. nikad b. probao/la sam par puta u životu c. 1-2 x mesečno
d. svakodnevno e. svaki drugi/treći dan f. jednom nedeljno

38. Navedite prosečan broj sati sna dnevno (u toku 24h): _____ sati

39. Da li posećujete solarijum?

- a. nikada c. 1 u 2-3 meseca e. Jednom nedeljno
b. 1 u 6-12 meseci d. Jednom mesečno f. svaki drugi/treći dan

Samo ZA DEVOJČICE

1. Menstrualni ciklus je:

- a. potpuno izostaje (nisam dobila) c. ponekad izostaje
b. redovan d. neredovan

2. Redovno posećujem ginekologa:

- a. da b. neredovno c. nikada

3. Da li uzimate ili ste uzimali oralnu kontracepciju (antibebi pilule):

- a. DA (naziv) _____ b. NE (pređi na pitanje 5)

4. Oralne kontraceptive je preporučio:

- a. dermatolog b. ginekolog c. drugo (navesti) _____

5. Pojačanu dlakavost sam imala (1 ili više odgovora):

- nikada nausnice brada zulući pubično dojke
-

40. Koliko obroka hrane najčešće uzimate dnevno (broj) _____

41. Koju masnoću najčešće konzumirate:

a. životinjsku mast, puter

b. biljno ulje

c. i jedno i drugo

42. Koju vrstu hrane/namirnica obično konzumirate (u toku poslednjih 6 meseci i duže) – stavi krstić:

	Nikad	1-2xmes	1-2xned	4-6xned	1xdn	2xdn	3-4xdn
Slatkiše	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Masnu hranu	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Meso	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Prženo i brzu hranu	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Kakao	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Mlečne proizvode	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Soja, mleko od soje	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Začinjenu hranu	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Voće	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Povrće	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Gazirane sokove	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Negazirane sokove	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Cedeno voće	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Ribu/morske plodove	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Post	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

43. Označite da li imate ili ste imali neku navedenu bolest ili stanje:

ekcem astma polenska kijavica perut alergija na hranu psorijaza preveliki ožiljci

psorijaza vitiligo šećerna bolest drugo: _____

Post _____

43. Označite da li imate ili ste imali neku navedenu bolest ili stanje:

ekcem astma polenska kijavica perut alergija na hranu psorijaza preveliki ožiljci

psorijaza vitiligo šećerna bolest drugo: _____

Prilog 3 – Upitnik o stavovima i znanju o aknama

1. Da li smatrate da su akne izlečiva bolest? a. Da b. Ne
2. Da li smatrate da akne obavezno ostavljaju ožiljke? a. Da b. Ne
3. Da li su akne zarazna bolest? a. Da b. Ne
4. Da li smatrate da akne vremenom prolaze sa godinama? a. Da b. Ne

5. Označi **4** osnovna mehanizma nastanka akni (4 odgovora):

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> začepljenje folikula tj. pore | <input type="checkbox"/> nakupljanje bakterija u pori |
| <input type="checkbox"/> sunčanje | <input type="checkbox"/> upala kože (kod gnojanica i čvorova) |
| <input type="checkbox"/> povećano lučenje sebuma tj. povećana masnoća kože | <input type="checkbox"/> prekomerno unošenje čokolade |

6. O aknama i mogućnostima tretmana i lečenja sam upućen/a putem (1 ili više odgovora):

- | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> TV-a | <input type="checkbox"/> interneta | <input type="checkbox"/> od rođaka | <input type="checkbox"/> od lekara |
| <input type="checkbox"/> časopisa | <input type="checkbox"/> iz knjiga | <input type="checkbox"/> od prijatelja | <input type="checkbox"/> od dermatologa |
| <input type="checkbox"/> radija | <input type="checkbox"/> od roditelja | <input type="checkbox"/> od apotekara | |

Prilog 5 – Skala percipiranog stresa (engl. *Percieved Stress Scale* – PSS)

Koliko često ste tokom poslednjih mesec dana...	0 = nikad	1 = skoro nikad	2 = ponekad	3 = dosta često	4 = veoma često
1. ... osećali da ne možete da kontrolišete važne stvari u vašem životu?	0	1	2	3	4
2. ... verovali u svoje sposobnosti da možete da izađete na kraj sa ličnim problemima?	0	1	2	3	4
3. ... osećali da se stvari odvijaju baš onako kako želite?	0	1	2	3	4
4. ... osećali da su se teškoće toliko nagomilale da ne možete da ih prevaziđete?	0	1	2	3	4

Prilog 6 – Zdravstvena anketa SF-36

Ovom anketom ispitujemo vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Podaci će nam pomoći da utvrdimo kako se osećate i koliko ste sposobni da obavljate svoje uobičajene aktivnosti.

Hvala vam što ćete odgovoriti na pitanja!

1. **Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:** [Upišite u jednu kućicu koja najbolje opisuje vaš odgovor.]

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Ni dobro ni loše	Loše
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. **U poređenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada?**

Mnogo je bolje sada nego pre godinu dana	Nešto je bolje sada nego pre godinu dana	Skoro je isto kao pre godinu dana	Nešto je lošije sada nego pre godinu dana	Mnogo je lošije sada nego pre godinu dana
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. **Sledeće stavke odnose se na aktivnosti koje ste mogli da obavite tokom jednog prosečnog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko? [Upišite u jednu kućicu u svakom redu.]**

Da, ograničava mnogo	Da, ograničava malo	Ne, ne ograničava uopšte
----------------------	---------------------	--------------------------

- a Naporne aktivnosti, kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u napornim sportovima..... 1 2 3
- b Umerene aktivnosti, kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti..... 1 2 3
- c Podizanje ili nošenje namirnica 1 2 3
- d Penjanje stepenicama nekoliko spratova 1 2 3
- e Penjanje stepenicama jedan sprat 1 2 3
- f Savijanje, čučanje, saginjanje..... 1 2 3
- g Hodanje više od 1 km..... 1 2 3
- h Hodanje nekoliko stotina metara..... 1 2 3
- i Hodanje stotinak metara..... 1 2 3
- j Samostalno kupanje ili oblačenje 1 2 3

4. Da li ste, tokom **poslednje 4 nedelje**, imali neki od sledećih problema na poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima **kao rezultat vašeg fizičkog zdravlja?**

	Da	Ne
a Smanjenje <u>vremena</u> potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Postigli ste manje</u> nego što ste želeli	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c Bilo je nekih <u>vrsta</u> poslova ili drugih aktivnosti koje niste bili u stanju da obavljate	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d Imali ste <u>teškoća</u> u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. Trebalo je uložiti veći napor)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

5. Da li ste, tokom **poslednje 4 nedelje**, imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima **kao rezultat bilo kakvih emocionalnih problema** (kao što su osećanja depresije ili uznemirenosti)?

	Da	Ne
a Smanjenje <u>vremena</u> potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Postigli ste manje</u> nego što ste želeli	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c Niste obavili posao ili druge aktivnosti tako <u>pažljivo</u> kao obično.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

6. Tokom **poslednje 4 nedelje**, do koje mere su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajne društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugim ljudima?

Ne uopšte	Malo	Umereno	Prilično	Izuzetno
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Da li ste osećali **telesni bol**, i ako jeste u kojoj meri, tokom **poslednje 4 nedelje**?

Ne	Vrlo blag	Blag	Umeren	Jak	Vrlo jak
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Tokom **poslednje 4 nedelje**, koliko je **bol** uticao na vaš normalni posao (uključujući posao van kuće i u kući)?

Ne uopšte	Malo	Umereno	Prilično	Izuzetno
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Sledeća pitanja odnose se na to kako ste se osećali i kako vam je bilo **tokom poslednje 4 nedelje**. Molimo vas da za svako pitanje date jedan odgovor koji najbliže odgovara načinu kako ste se osećali. (upišite u jednu kućicu koja najbolje opisuje vaš odgovor).
Koliko često tokom poslednje 4 nedelje...

	Stalno	Skoro stalno	Prilično često	Ponekad	Retko	Nikada
a Da li ste osećali da ste puni života?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b Da li ste imali mnogo energije?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c Da li ste se osećali iscrpljeno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d Da li ste se osećali umorno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e Da li ste bili vrlo nervozna osoba?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f Da li ste se osećali spokojno i smireno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
g Da li ste se osećali utučeno i snuždeno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
h Da li ste bili srećna osoba?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
i Da li ste se osećali toliko potišteno da ništa nije moglo da vas razveseli?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

10. Tokom **poslednje 4 nedelje**, koliko često su vas vaše **fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u vašim društvenim aktivnostima (kao što su poseta prijateljima, rođacima itd.)?**

Stalno	Skoro stalno	Ponekad	Retko	Nikada
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Koliko je za vas **TAČNA** ili **POGREŠNA** svaka od sledećih tvrdnji?

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
a Izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Isto sam toliko zdrav/a kao bilo ko koga poznajem	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Očekujem da se moje zdravlje pogorša	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Moje zdravlje je odlično	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Hvala vam što ste odgovorili na pitanja!

Prilog 7 – Kardifov indeks nesposobnosti u vezi akni
(engl. *Cardiff Acne Disability Index – CADI*)

<p>1. Da li ste tokom prošlog meseca bili agresivni, frustrirani ili posramljeni zbog toga što imate akne?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(a) Veoma mnogo (b) Mnogo (c) Malo (d) Nimalo</p>
<p>2. Da li smatrate da je to što imate akne, uticalo na Vaš dnevni društveni život, društvene događaje ili odnose sa osobama suprotnog pola tokom prošlog meseca?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(a) Jako, uticalo je na sve aktivnosti (b) Umereno, na većinu aktivnosti (c) Povremeno ili samo na neke aktivnosti (d) Nimalo</p>
<p>3. Da li ste tokom prošlog meseca izbegavali svlačionice ili nošenje kupaćeg kostima zbog Vaših akni?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(a) Sve vreme (b) Veći deo vremena (c) Povremeno (d) Nimalo</p>
<p>4. Kako ste se osećali zbog izgleda Vaše kože tokom prošlog meseca?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(a) Veoma depresivno i jadno (b) Obično zabrinuto (c) Povremeno zabrinuto (d) Nimalo zabrinuto</p>
<p>5. Po Vašem mišljenju kakvo je stanje Vaših akni sada:</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(a) Najteže moguće (b) Veliki su problem (c) Mali su problem (d) Ne predstavljaju problem</p>

Biografija kandidata

Milica Marković je rođena 23.09.1975.godine u Beogradu, devojčko prezime Popović. Godine 1994 upisuje Medicinski Fakultet Univerziteta u Novom Sadu, gde u roku kraćem od predviđenog trajanja studija, 2000.godine diplomira sa prosekom 9,0 i ocenom na diplomskom 10. Opšti lekarski staž sprovodi u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu u toku naredne godine, gde ističući se interesovanjem i znanjem pri boravku u Klinici za kožne i polne bolesti, stiže uslove za upis na specijalističke studije iz dermatovenerologije koje u navedenoj Klinici pohađa od 2001 do 2004 godine pod mentorstvom prof dr Đorđija Karadaglića. Specijalistički ispit polaže u junu 2004. godine kada stiže zvanje spec. dermatovenerologa.

Istovremeno sa upisom na specijalističke studije pohađa i posle diplomске magistarske studije iz oblasti Imunologije na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu koje završava takođe 2004 godine, te u februaru 2005 godine odbranom magistarske teze pod nazivom: *Molekularna detekcija klonalnosti u primarnim kutanim T-ćelijskim limfomima na osnovu rearanžmana gena za T-ćelijski receptor*, stiže zvanje magistra medicinskih nauka. U tom periodu aktivno učestvuje u stručnim skupovima u zemlji i inostranstvu i učestvuje u naučnim istraživanjima Instituta za medicinska istraživanja pod mentorstvom akademika prof dr Miodraga Čolića i prof dr Zvonka Magića. Dobitnik je i više od 5 internacionalnih stipendija kao i nagrade za najbolje saopštenje a kasnije i najbolju studiju na domaćim kongresima.

Po završenoj specijalizaciji i magistarskim studijama postaje najmlađi specijalista-magistar u Srbiji, i naredne 2 godine radi kao predavač dermatologije za kozmetičare u medicinskoj školi „Nadežda Petrović“ u Zemunu a od 2006. postaje je konsultant estetskog laserskog centra gde do danas radi punih 10 godina. Zbog posebnih interesovanja za facijalne dermatoze i dermatokozmetologiju godine 2008. dr Marković se zapošljava na neodređeno vreme u Gradskom Zavodu za kožne i venerične bolesti u Beogradu najpre na Polikliničkom odeljenju za odrasle a od 2011. godine na novootvorenom Odeljenju za lečenje akni i primenjenu dermatološku terapiju.

Član je Udruženja Dermatovenerologa Srbije, Internacionalnog Udruženja Dermatologa (*International Society of Dermatology*), Evropskog udruženja dermatovenerologa (EADV –

European Academy of Dermatology and Venereology) i Internacionalne Akademije Kozmetske Dermatologije (International Academy of Cosmetic Dermatology).

Autor je i koautor 10 radova objavljenih u stranim časopisima relevantnim za struku, 7 radova objavljenih u celini u zbornicima radova skupova od nacionalnog značaja, više od 10 radovi saopštenih na skupovima nacionalnog i međunarodnog značaja štampanih u izvodu.

Živi i radi u Beogradu, majka je troje dece i tečno govori engleski, francuski i grčki jezik.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora MILICA MARKOVIĆ

Broj upisa

Studijski program

Naslov rada ADOLESCENTNE AKNE: PREVALENCIJA, FAKTORI RIZIKA I
PROCENA KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH

Mentor prof dr Sandra Šipetić-Grujičić

Potpisani MILICA MARKOVIĆ

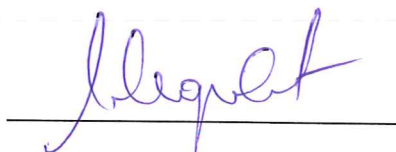
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.05.2019



Izjava o autorstvu

Potpisani-a MILICA MARKOVIĆ

broj upisa

Izjavljujem

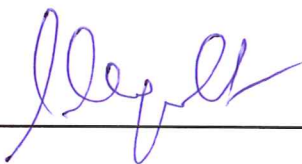
da je doktorska disertacija pod naslovom

ADOLESCENTNE AKNE: PREVALENCIJA, FAKTORI RIZIKA I PROCENA
KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.05.2019.god



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ADOLESCENTNE AKNE: PREVALENCIJA, FAKTORI RIZIKA I PROCENA
KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 29.05.2019. god

Potpis doktoranda

