

Fitopreparati u terapiji akni, melazme i seboroičnog dermatitisa

Ritoša, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:469363>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Klara Ritoša

**Fitopreparati u terapiji akni, melazme i
seboroičnog dermatitisa**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Fitofarmacija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Marijane Zovko Končić.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Marijani Zovko Končić na uloženom trudu, stručnim savjetima i strpljenju u izradi ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem svojoj obitelji te V7 koji su uvijek bili uz mene.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 1.1. | |
| Akne..... | 1 |
| 1.2. | |
| Melazma..... | 7 |
| 1.3. Seboroičn | |
| dermatitis..... | 9 |
| 2. Obrazloženje teme..... | 11 |
| 3. Materijali i metode..... | 12 |
| 3.1. Prikupljanje podataka..... | 12 |
| 3.2. Anketni listić korišten u istraživanju..... | 14 |
| 3.3. Obrada podataka..... | 15 |
| 3.4. Pretraživanje literature..... | 15 |
| 4. Rezultati..... | 16 |
| 4.1. | |
| Akne..... | 16 |
| 4.1.1. Rezultati provedene ankete..... | 16 |
| 4.1.2. Kliničke studije..... | 21 |
| 4.2. | |
| Melazma..... | 27 |
| 4.2.1. Rezultati provedene ankete..... | 27 |
| 4.2.2. Kliničke studije..... | 31 |
| 4.3. Seboroični | |
| dermatitis..... | 34 |
| 4.3.1. Rezultati provedene ankete..... | 34 |
| 4.3.2. Kliničke studije..... | 38 |
| 5. Rasprava..... | 41 |
| 5.1. | |
| Akne..... | 41 |
| 5.2. | |
| Melazma..... | 42 |
| 5.3. Seboroični | |
| dermatitis..... | 43 |
| 6. Zaključak..... | 44 |

| | |
|---|----|
| 7. Literatura..... | 45 |
| 8. Sažetak..... | 48 |
| 9. Summary..... | 49 |
| 10. Prilog..... | |
| 11. Temeljna dokumentacijska kartica..... | |

1. UVOD

1.1. AKNE (*Acne vulgaris*)

Akne su bolest pilosebacealnih jedinica to jest folikula dlaka povezanih sa lojnom žlijezdom. To je kronična kožna bolest koja je vrlo individualna i može trajati godinama. Kliničke manifestacije akni su: seboreja, lezije koje mogu biti inflamatorne (papule i pustule) i neinflamatorne (otvoreni i zatvoreni komedoni) i stvaranje ožiljaka. Akne se najčešće pojavljuju na licu, vratu, prsima, ramenima i leđima gdje i ima najviše pilosebacealnih jedinica (Williams i sur., 2012).

Vrste lezija kod akni su: komedoni (uvećan i začepljen folikul dlake), zatvoreni komedoni (whiteheads, zatvoren folikul dlake, nalazi se ispod površine kože, bijele boje), otvoreni komedoni (blackheads, otvoreni začepljeni folikul dlake, na površini kože, crne je boje jer sebum u doticaju sa zrakom promijeni boju), papule (upaljene lezije, male svjetlo crvene, mogu biti mekane na dodir), pustule (papule koje su ispunjene žutim gnojem, mogu biti crvene u bazi), noduli (velike, bolne, tvrde lezije, duboko u koži), ciste (duboke, bolne, lezije napunjene gnojem koje mogu uzrokovati nastanak ožiljaka) (www.niams.nih.gov).

Gotovo kod svih ljudi u dobi od 15 do 17 godina zabilježena je pojavnost nekog oblika akni, dok je umjereni do teži oblik zabilježen kod 15-20% pojedinaca. Iako se akne često smatraju bolešću adolescenata perzistiraju i kroz odraslu dob (3-5% slučajeva adolescentnih akni). Akne se počinju pojavljivati u ranom pubertetu s pojačanjem lučenja lojnica, komedonima centralno facijalno. Nakon čega slijede upalne lezije. Što se ranije pojave komedoni i ako postoje akne u obiteljskoj anamnezi predviđa se da će akne biti teže. Akne mogu pojačano nastajati u određenom vremenu menstrualnog ciklusa, zbog stresa ili kada se istiskuju i diraju. Zbog citokina, koji induciraju komedogene promjene u folikularnom infundibulumu, također mogu inhibirati sekreciju lipida što rezultira remisijom pojedinih lezija. No seboreja ostaje i u odrasloj dobi. Post adolescentne akne su uglavnom povezane s androgenim hormonima (Williams i sur., 2012).

Uzroci

Još nisu jasno utvrđeni faktori rizika i geni povezani s nastankom akni. Neke studije ukazuju na vezu genetike i težih slučajeva akni. Pozitivna obiteljska anamneza udvostručuje vjerojatnost oboljenja od akni. Akne se kod djevojčica pojavljuju u ranijoj dobi, a kod dječaka nešto kasnije. Pokazano je da se teži oblici akni pogoršavaju pušenjem cigareta. Premazivanje

akni s okluzivnim kremama i mastima, odjeća i znoj mogu ih pogoršati. Neki lijekovi npr. Antiepileptici, gefetinib (terapija raka) i anabolički steroidi mogu pogoršati akne. Iako se prehrana, izlaganje suncu i higijena kože spominju u nastanku akni, opservacijske studije to nisu dokazale. Postoje dokazi da dijeta sa smanjenim unosom ugljikohidrata ublažava akne. Također akne su povezane s povišenim indeksom tjelesne mase, ali nema dokaza da restriktivna dijeta reducira akne (Williams i sur., 2012).

Mehanizam nastanka akni

Nastanak akni je povezan s četiri procesa. Medijatori upale oslobađaju se u koži. Mijenja se proces keratinizacije kože što dovodi do nastanka komedona. Pojačava se nastanak sebuma (pod kontrolom androgenih hormona). U folikulima, u anaerobnom okruženju punom lipida, dolazi do kolonizacije bakterijom *Propionibacterium acnes* (Williams i sur., 2012).

Imuno posredovani upalni proces može uključivati CD4+ T limfocite i makrofage koji stimuliraju vaskulaturu pilosebacealne jedinice što prethodi folikularnoj hiperkeratinizaciji. Neispravna terminalna diferencijacija keratinocita dovodi do formiranja komedona. To se događa pod utjecajem androgenih hormona. Povećano lučenje sebuma potiče lučenje interleukina 1 (IL1) (Williams i sur., 2012).

Sebacealne žlijezde su bitan dio urođenog imunog odgovora, proizvode razne antimikrobne peptide, neuropeptide te antibakterijske lipide. Svaka sebacealna žlijezda je zaseban endokrini organ pod utjecajem hormona koji oslobađa kortikotropin. To ukazuje na moguću ulogu stresa u egzacerbacija akni. Vitamin D ima ulogu u regulaciji produkcije sebuma. Inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF1) može povećati seboreju. Oksidirani lipidi (npr. skvalen) mogu stimulirati proliferaciju keratinocita i druge upalne odgovore preko proinflatornog leukotriena B4 (LT B4). Metaloproteinaze matriksa u sebumu imaju bitnu ulogu u upali, proliferaciji stanica, preradi matriksa dermisa i odgovoru na tretman akni (Williams i sur., 2012).

Nakon kolonizacije folikula dlaka s *P. acnes* zaočinje produkcija sebuma i upala. Moguća je kolonizacija pilosebacealnih jedinica različitim sojevima *P. acnes*. Različiti sojevi znače različitu rezistenciju na lijekove i tretmane. *P. acnes* inducira upalu aktivacijom toll-like receptora (TLR) u keratinocitima i makrofagima. *In vitro* studije ukazuju da je moguće da *Cutibacterium acnes* (sin. *Propionibacterium acnes*) stvara biofilm u folikulima što je moguć razlog smanjenog odgovora na antibiotike. Rezistencija *P. acnes* na uobičajene antibiotike ima utjecaj na uspješnost liječenja akni (Williams i sur., 2012).

Utjecaj akni na svakodnevni život

Osim što uzrokuju fizičke tegobe (osjetljiva koža, bol svrbež i upala), akne uvelike utječu na kvalitetu života. Psihološke posljedice nisu trivijalne i uključuju više faktora. Koža lica je bitan organ, vidljiva i bitna u socijalnim kontaktima, kožni problemi su često zanemareni od liječnika, a akne su često na vrhuncu u pubertetu kada osoba gradi samopouzdanje. Studije su pokazale da su kao psihološka posljedica akni moguće: depresija, suicidalne ideje, anksioznost, psihosomatski simptomi, sram i socijalna izolacija. Svi psihološki simptomi su se poboljšali uspješnim tretmanom akni. No težina akni i stupanj psiholoških problema ne moraju biti u korelaciji. Blagi oblik bolesti može kod pojedinca uzrokovati velike psihološke posljedice, dok se drugi pojedinci, s težim oblicima bolesti mogu lakše nositi (Williams i sur., 2012).

Tretman akni

Higijena kože je bitna, ali nema dovoljno dokaza da se akne liječe samo umivanjem. Antibakterijska sredstva za čišćenje mogu pomoći kod blagih akni. Sapuni s nižim pH su bolji od standardnih alkalnih sapuna. No pretjerano umivanje i trljanje uklanja ulje s površine kože što ju isušuje i potiče daljnju produkciju sebuma. Antibakterijska sredstva za čišćenje nemaju dodatnog utjecaja na tretman kod pacijenata koji već koriste druge potencijalno iritirajuće topičke tretmane (Williams i sur., 2012).

Tretman akni se bazira na prevenciji budućih lezija, stoga se odgovor na terapiju očekuje nakon nekoliko tjedana. Nakon najučinkovitijih tretmana rezultati su vidljivi tek poslije nekoliko mjeseci. Postoje mnogi bezreceptni i lijekovi na recept za tretman akni. To omogućava veliki broj kombinacija različitih tretmana (Williams i sur., 2012).

Topički tretmani

Inicijalna terapija akni trebala bi se odabrati s obzirom na težinu akni i jesu li akne dominantno upalne ili neupalne. Topički tretmani efikasni su, sami ili u kombinaciji, u tretmanu blagih oblika akni (otvoreni i zatvoreni komedoni, manji broj upalnih lezija). Mehanizmi djelovanja tretmana za akne vrlo su različiti. Iako su sve opcije liječenja efikasnije od placeba, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili najprikladnije strategije u početnom liječenju i fazi održavanja. Topički tretmani djeluju direktno na mjestu nanošenja, potrebno ih je nanijeti na cijelo područje zahvaćeno aknama. Većina tih preparata uzrokuje iritacije kože koja može biti smanjena postepenim povećanjem doze i učestalosti nanošenja.

Na mjestima gdje iritacije perzistiraju preporučljivo je koristiti gelove i hidratantne kreme umjesto alkoholnih otopina. Topički se koriste: benzoil peroksid, topički retinoidi (tretinoin, adapalen, izotretinoin) i antibiotici (klindamicin, eritromicin, tetraciklin), cink acetat. Od ostalih preparata još se koristi salicilna kiselina (eksfolijant, nema studija koje pokazuju njenu prednost prema drugim topičkim tretmanima). Uz ograničene dokaze u literaturi, koriste se sumpor, rezorcinol, natrijev sulfacetamid, aluminijev klorid i cink. Također, nema pouzdanih dokaza za primjenu nikotinamida ili kombinacije trietil citrata i etil linoleata. Azelaična kiselina ima antimikrobno i antikomedogeno djelovanje, no treba se koristiti oprezno jer može uzrokovati hipopigmentaciju. Isto tako može smanjiti hiperpigmentaciju koja je posljedica upale. Topički tretmani akni, sa različitim mehanizmima djelovanja, su učinkovitiji ako se koriste u kombinaciji (Williams i sur., 2012).

Peroralno liječenje akni

Oralni antibiotici se u praksi koriste kod težih oblika akni, akni na trupu, akni koje su rezistentne na topičku terapiju i kod pacijenata s velikim rizikom razvoja ožiljaka. Antibiotici su učinkoviti u smanjenju broja upalnih lezija, ali ne rješavaju akne potpuno. Trenutno nema dokaza da je neki antibiotik učinkovitiji od ostalih (uključujući 1. i 2. generaciju tetraciklina), niti da su per oralni antibiotici efikasniji od topičkih kod blagih do umjerenih akni na licu. Stoga se izbor antibiotika uglavnom bazira na profilu nuspojava, cijeni te izboru pacijenta. Tetraciklini se preferiraju (tetraciklin, oksitetraciklin, doksicilin). Antibiotici se koriste više tjedana, u niskim dozama pa može postojati opasnost od razvoja rezistencije, pogotovo na makrolide (eritromicin i azitromicin). Istodobna primjena benzoil peroksida topički može smanjiti razvoj rezistentnih sojeva bakterija, dok se istodobna primjena topičkih i oralnih antibiotika ne preporučuje (Williams i sur., 2012).

Za tretman akni kod žena prepisuju se oralna hormonska terapija (OHT) (kombinacija etinil estradiola i progesterona). Etinilestradiol suprimira aktivnost sebacealnih žlijezdi i smanjuje produkciju androgenih hormona u jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi. Progestagenska OHT se ne preporučuje koristiti samostalno jer može pogoršati akne. Progestageni se vežu na progesteronske i androgene receptore te njihovi androgeni efekti ovise o tipu i dozi progestagena. Treća generacija progestagena (desogestrel, norgestim, gestoden) se selektivnije vežu na progesteronske receptore nego druga generacija progestagena (levonorgestrel, noretisteron). No kod treće generacije progestagena postoji veći rizik od tromboembolije. OHT bi se trebala koristiti, kod žena s i bez endokrinih abnormalnosti, u kombinaciji s drugim tretmanima. OHT bi se trebala koristiti u ranom tretiranju umjerenih do

teških oblika akni, ili kod simptoma seboreje, akni, hirzutizma i alopecije. Studije su pokazale razlike u efikasnosti različitih kombinacija OHT, no nije potpuno jasna njihova učinkovitost u usporedbi s drugim tretmanima. U kliničkoj praksi se najviše koristio ciproteron acetat, ali postoji malo dokaza da je moćniji od drugih progestina. Isto vrijedi za anti-androgeno djelovanje spironolaktona (Williams i sur., 2012).

Izotretinoin, korišten *per os* u trajanju od 20 tjedana, je najučinkovitiji tretman akni. U oko 85% slučajeva klinički liječi akne. Do relapsa, ovisnog o dozi, akni dolazi u oko 21% slučajeva. Najbolji rezultati se postižu kod dnevne doze 1 mg/kg/dnevno (tj. 150 mg/kg u toku trajanja liječenja). Izotretinoin se u praksi koristi kod teških oblika nodulocističnih ožiljčanih akni ili akni rezistentnih na druge oblike liječenja. Primjena izotretinoina može uzrokovati mnogo nuspojava, ali najčešće nisu toliko teške da bi se liječenje prekinulo. Nuspojave uključuju: heilitis (suhoća usnica), suhoću kože, suhoću sluznica (krvarenje iz nosa), sekundarne infekcije, privremeno pogoršanje lezija, fotosenzitivnost i povišene serumske lipide. Izotretinoin je teratogen te se stoga kod žena reproduktivne dobi treba primjenjivati uz adekvatnu kontracepciju (Williams i sur., 2012).

Akne se u velikoj mjeri liječe komplementarno i alternativnim lijekovima. Najčešće se koriste aloe vera, piridoksin, voćne kiseline, kampo (iz japanske biljne medicine), eterično ulje čajevca i biljni tretmani ajurvede. No dokazi u primjeni tih tretmana za akne nisu dovoljno kvalitetni niti konačni (Williams i sur., 2012).

Metode praćenja uspjeha terapije

Uspjeh terapije akni može se pratiti na više načina. Sebumetar je instrument koji radi na principu fotometrije masne mrlje. Njime se mjeri sadržaj sebuma na koži. Mat traka dolazi u kontakt s kožom te se njena transparentnost mjeri pomoću fotoćelije. Sadržaj sebuma je ekvivalentan količini transmitirane svjetlosti. Na sličnom principu radi i Sebutape. Stupanj hidratacije kože može se pratiti korneometrom (skala od 0, nema vode, do 120, potpuna hidratacija). Korneometar radi na principu električnog polja koje, preko folije, mjeri sadržaj vode na 40 μ ispod površine kože. Eritem se može pratiti pomoću meksametra. Uređaj mjeri boju kože tako da mjeri sadržaj melanina i hemoglobina pomoću refleksije svjetlosti (www.courage-khazaka.de).

Antibakterijska aktivnost kreme testirana je uz pomoć VISIA CAS numeričkih fotografija. Rezultati su procjenjivani promatranjem porfirina vidljivih pod ultraljubičastim zrakama, koji su pomoću ove tehnologije vidljivi kao bijele površine na licu.

Investigator's Global Assessment (IGA) je skala koja opisuje težinu akni. Na skali nula znači čisto (nema akni), 1 skoro čisto (nekoliko komedona i malih papula), 2 blago (manje od pola površine lica je zahvaćeno), 3 umjereno (više od polovice lica zahvaćeno komedonima, papulama i pustulama, do jedan nodul) te 4 teški oblik (zahvaćeno cijelo lice, puno komedona, papula, pustula, nekoliko nodula i cista) (www.nps.org.au).

Učinka terapije može se pratiti brojanjem lezija akni (TLC = total acne lesions count), indeksom težine akni (ASI = acne severity index), praćenjem težina akni preko Global acne grading system (GAGS). Ovaj sistem podijeli lice, prsa i leđa u šest područja (ćelo, dva obraza, nos, brada, prsa i leđa) te svakom području dodijeli faktor ovisno o veličini. Svakoj leziji se također pripisuje vrijednost ovisno o težini. Globali score je suma lokalnog scora i težine akni. Suma 1-18 su blage akne, 19-30 umjerene, 31-38 teške, a > 39 vrlo teški oblik akni (www.bioline.org.br).

1.2. MELAZMA

Melazma (kloazma) je česti poremećaj hiperpigmentacije kože. Češća je kod ljudi s tamnijom kožom (azijata, indijanaca, crnaca). Točan uzrok i patogeneza nisu u potpunosti poznati iako se sumnja na postojanje genetske predispozicije. Egzacerbacije mogu biti uzrokovane trudnoćom, korištenjem hormonske kontracepcije, izlaganjem UV svjetlu. UV svjetlost može utjecati na melanocit-stimulirajuće citokine (Rodrigues i Pandya, 2015).

Melazma se u kliničkoj slici očituje kao smeđe makule ili mrlje u centropacijalnoj, malarnoj ili mandibularnoj regiji, u karakterističnom uzorku. Pregled kože vrši se pomoću Woodove lampe kako bi se odredilo u kojem sloju kože se nalazi pigment (epidermi, dermisu ili miješano). Težina kliničke slike melazme se određuje MASI score-om (melasma area and severity index). U računanje MASI scorea (0-48) ulaze tri faktora: koje područje kože je zahvaćeno, koliko je to mjesto tamno (jačina hiperpigmentacije) i homogenost hiperpigmentacije. Melazma se razlikuje od drugih poremećaja pigmentacije. Hiperpigmentacija je ograničena gornjim i donjim orbitalnim lukom, rijetko se širi niže od mandibule, hiperpigmentacija obično nije duboka. Često je potrebna biopsija kože kako bi se isključili ostali poremećaji pigmentacije (Rodrigues i Pandya, 2015).

Liječenje melazme

Postoji nekoliko tretmana i metoda u liječenju melazme, no poremećaj je kroničan i ponavljajući s relapsima. Tamniji tipovi kože (Fitzpatrickovi tipovi kože od IV do VI) su posebno zahtjevni za tretiranje zbog povećanog rizika od post upalne hiperpigmentacije. Ne postoji jedan tretman koji je efikasan u svim slučajevima. Zbog toga se različiti pristupi liječenja kombiniraju (Rodrigues i Pandya, 2015).

Bitno je izbjegavati sunce od 10 do 15 sati, nositi zaštitnu odjeću, koristiti kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (sun-protection factor, SPF) i izbjegavati umjetno UV svjetlo. Korištenje zaštitne kreme za sunce među ostalim poboljšava efikasnost hidrokinona (koristi se za izbjeljivanje hiperpigmentacija) (Rodrigues i Pandya, 2015).

Glavna meta topičkog tretmana melazme je L-DOPA (L-3,4-dihidroksifenilalanin): konverzija L-tirozina u L-DOPA-u je limitirajući korak u produkciji melanina. Najdulje i uz najviše uspjeha se za liječenje hiperpigmentacija koristi hidrokinon (1,4-dihidroksibenzen). Djeluje tako da inhibira tirozinazu, enzim koji sudjeluje u pretvorbi

L-DOPA-e u melanin. Također djeluje na melanosome te na stvaranje, melanizaciju, degradaciju te konačnu nekrozu melanocita. Hidrokinon je zlatni standard za tretman epidermalne melazme, no njegov učinak je reverzibilan. Najčešće se koriste pripravci s 2-5% hidrokinona. Često se kombiniraju s drugim topičkim tretmanima: kremom za sunčanje sa zaštitnim faktorom, tretinoinom, topičkim kortikosteroidima i kojičnom kiselinom. Nuspojave uključuju iritaciju, eritem, peckanje, iritacijski ili alergijski kontaktni dermatitis. U nekim slučajevima diskromije pokazali su se korisni tretmani pilinzi, dermoabrazija i tretmani laserom (Rodrigues i Pandya, 2015).

Retinoidi (npr. tretinoin) su se pokazali učinkoviti u terapiji melazme. Oni utječu na sintezu keratinocita, melanosoma i melanina te inhibiraju tirozinazu. Smanjuju razinu epidermalnog pigmenta, no ne utječu na dermalni pigment. Naspram hidrokinona topički retinoidi imaju slabiju učinkovitost i trebaju se primjenjivati dulje vremena. Također imaju neugodne nuspojave kao eritem i iritaciju. Adapalen je najprimjereniji jer najviše smanjuje MASI scor i ima najmanje nuspojava. U kombinacijama s hidrokinonom i tretinoinom koristili su se i deksametazon ili flucinolon acetamid. Te kombinacije su također bile efikasne. Koriste se još hijaluronska kiselina, glikolna kiselina, askorbinska kiselina u kombinacijama sa sojom ili ekstraktom sladića (manje nuspojava, pogodno ako se ne podnosi hidrokinon), vitamin E, azelaična kiselina (slabi kompetitivni inhibitor tirozinaze), kojična kiselina (inhibitor tirozinaze, poznati iritansi) te arbutin (derivat hidrokinona iz medvjete) (Rodrigues i Pandya, 2015).

Metode praćenja uspjeha terapije

Uspjeh terapije melazme prati se pomoću MASI score-a. Površina mrlja mjerena je s medicinskim imaging softwareom uz pomoć kojega se slike obrađuju i analiziraju u kompjuterskom programu. Korneometrijom se mjeri sadžaj vode u epidermisu pomoću električne energije (www.dermatest.de).

1.3. SEBOROIČNI DERMATITIS (SEBOREJA)

Seboroični dermatitis je česta upalna bolest kože. Kronična je bolest koja se može kontrolirati tretiranjem topičkim preparatima. Simptomi se mogu smanjiti utjecajem na faktore rizika i odgovarajućom njegom kože. Glavni simptom seboroičnog dermatitisa je ljuskava koža. Bijele i žute ljuske se formiraju na mjestima koja sadrže mnoštvo žlijezda lojnica, kao što su tjeme, lice, unutrašnjost uha. Koža može, ali i ne mora biti crvena na mjestima ljuskanja. Kod dojenčadi i male djece pojavu nazivamo tjemena (www.medlineplus.gov).

Iako klinički uzrok seboroičnog dermatitisa nije u potpunosti jasan, seboreja može biti uzrokovana kombinacijom pretjerane aktivnosti lojnih žlijezda, gljivicama (roda *Malassezia* i drugim), promjenama u kožnoj barijeri i genske predispozicije. Faktori rizika uključuju: stres, umor, temperaturne ekstreme (hladno vrijeme može pogoršati simptome), masnu kožu sklonu aknama, pretjerani unos alkohola ili korištenje topičkih proizvoda s alkoholom, pretilost, poremećaje živčanog sustava (npr. Parkinsonova bolest, traume glave, moždani udar) (www.medlineplus.gov).

Simptomi i ljuskanje se najčešće pojavljuju na tjemenu uzduž linije kose, obrvama, očnim kapecima, na bazi nosa, u nazolabijalnim brazdama, iza ušiju, u vanjskom uhu te na sredini prsnog koša, iznad sternuma. Simptomi uključuju: lezije kože koje se ljuskaju, plakove koji mogu prekrivati velike površine kože, masnu kožu, masnu prhut koja se lijepi, svrbež ili blago crvenilo (www.medlineplus.gov).

Liječenje seboroičnog dermatitisa

Ljuskanje skalpa se može tretirati šamponima namjenjenim za masnu prhut. Šamponi sadrže salicilnu kiselinu, katran, cink pirition, ketokonazol ili selenov sulfid. Kod težih oblika i egzacerbacija se koriste šamponi, kreme, masti ili losioni koji sadrže ciklopiroks, natrijev sulfacetamid, kortikosteroide, takrolimus ili pimekrolimus (imunosupresivi). Također može se primjenjivati fototerapija UV svjetlom. Sunčeva svjetlost također može kod nekih pacijenata ublažiti simptome seboroičnog dermatitisa (www.medlineplus.gov).

Metode praćenja uspjeha terapije

Uspjeh terapije seboroičnog dermatitisa se može pratiti fotografskom digitalnom tehnologijom pri čemu se evaluira eritem lica koji nastaje kao posljedica upale. Težina prhuti

se prati tako što se skalp podijeli u kvadrante te se procijenjuje kao Quadrant area severity score (QAS score) (Andrew i sur., 2002).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti koji se sve proizvodi na tržištu koji sadrže biljne vrste koriste u terapiji akni, melazme i seboroičnog dermatitisa te kakve su povratne informacije pacijenata koji ih koriste. Nadalje, cilj je bio i prikupiti dostupne kliničke dokaze o biljnim vrstama koje se u tim preparatima nalaze kako bi se mogla procijeniti njihova učinkovitost.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Prikupljanje podataka

Provedena je anketa u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama koje su navedene u nastavku. Anketni listić je bio unaprijed strukturiran i sadržavao je pitanja otvorenog i zatvorenog tipa. Ankete su ispunili magistri/e te tehničari/ke zaposleni u dolje navedenim zdravstvenim ustanovama. Ispunjeni anketni obrasci sadržavali su popis biljnih preparata koji se nalaze u toj ljekarni ili specijaliziranoj prodavaonici, a magistra ili prodavačica ih je preporučila za liječenje akni, melazme i seboroičnog dermatitisa. Uz svaki preparat nalazila se rubrika „Iskustva korisnika/napomena“ i „ocjena“. Ocjene su trebale dati okviran uvid u učinkovitost svakog preparata na temelju povratnih informacija od strane korisnika koji su do sada koristili navedene proizvode. Ocjene su bile označene redom: 1- nema učinka, 2- jedva primjetan učinak, 3- blagi, ali primjetan učinak, 4- značajan učinak na većinu simptoma, 5- potpuno povlačenje svih simptoma.

Popis zdravstvenih ustanova u kojima je provedena anketa

Farmacia spec. pothodnik Importanne, Paromunska 2A, Zagreb
Farmacia, Avenija Dubrovnik 16, Zagreb
Farmacia, Ulica Sveti Duh 73, Zagreb
Gradska ljekarna Zagreb, Hrvatskih iseljenika 1, Zagreb
Gradska ljekarna Zagreb, Runjaninova 4, Zagreb
Joukhadar, Ilica 229, Zagreb
Lavanda Mia, Ilica 51, Zagreb
Ljekarna Andrić, Nova Cesta 109, Zagreb
Ljekarna Dvoržak, Ul. Mahatme Gandhia 3, Zagreb
Ljekarna Križevci, Petra Zrinskog 1, Križevci
Ljekarna Smiljko Deranja, Ilica 81, Zagreb
Ljekarna Srce, Kralja Petra Krešimira IV br. 6, Osijek
Ljekarna Željka Mataić Ptiček, Rabska 37, Zagreb
Ljekarne Lipa, Samoborska Cesta 107A, Zagreb
Natura, Ilica 219a, Zagreb
Propharma, Ilica 139, Zagreb
Vaše Zdravlje, Martićeva 60, Zagreb
ZU Ljekarna Bjelovar, Petra Preradovića 4, Bjelovar
ZU Ljekarne Pučko, Vladimira Nazora 25a, Kutina

3.2. Anketni listić korišten u istraživanju

Uporaba biljnih preparata za kožne probleme/oboljenja

Naziv Ustanove (ljekarne)

Adresa (mjesto)

Vrsta ustanove (zaokružiti) a) Ljekarna (b) Spec. prod. c) Biljna drog. d)ostalo

Osoba s kojom razgovarate je po struci a) Magistra farmacije b) Ostalo

Ukoliko je gore odgovor bio b) upisati što _____

Popis proizvoda koji se najčešće koriste

Po potrebi dolje ručno dodati nove redove ili upisati napomene za pojedine preparate

| Oboljenje (problem) | Naziv proizvoda | Iskustva korisnika/napomena | Ocjena* |
|--------------------------|-----------------|-----------------------------|---------|
| Akne | 1. | 1. | 1. |
| | 2. | 2. | 2. |
| | 3. | 3. | 3. |
| Melazma | 1. | 1. | 1. |
| | 2. | 2. | 2. |
| | 3. | 3. | 3. |
| Seboroični dermatitis | 1. | 1. | 1. |
| | 2. | 2. | 2. |
| | 3. | 3. | 3. |

*Nema učinka 2) Jedva primjetan učinak 3) Blagi ali primjetan učinak 4) Značajan učinak na većinu simptoma 5) Potpuno povlačenje svih simptoma

3.3. Obrada podataka

Dobiveni podaci iz ankete upisivani su u tablice i obrađeni pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2010. Izračunate su srednje ocjene svakog preparata pojedinačno i broj preporuke pojedinog preparata.

3.4. Pretraživanje literature

Pronađene su biljne vrste u sastavu svakog pojedinog proizvoda. Zatim je pretražena baza Medline (sučelje Pubmed) s ciljem pronalaženja kliničkih studija i potvrde učinkovitosti biljnih vrsta koje se nalaze u preparatima za liječenje akni, melazme i seboroičnog dermatitisa. Kao ključne riječi korišteni su latinski i engleski nazivi biljne vrste te naziv oboljenja. Uključen je filter za kliničke studije. Na osnovi naslova i sažetka odbačene su studije koje nisu usko povezane s temom. Nakon odabira, u diplomski rad uvršteno je 12 kliničkih studija za akne, 6 za melazmu i 4 za seboroični dermatitis.

4. REZULTATI

4.1. Akne

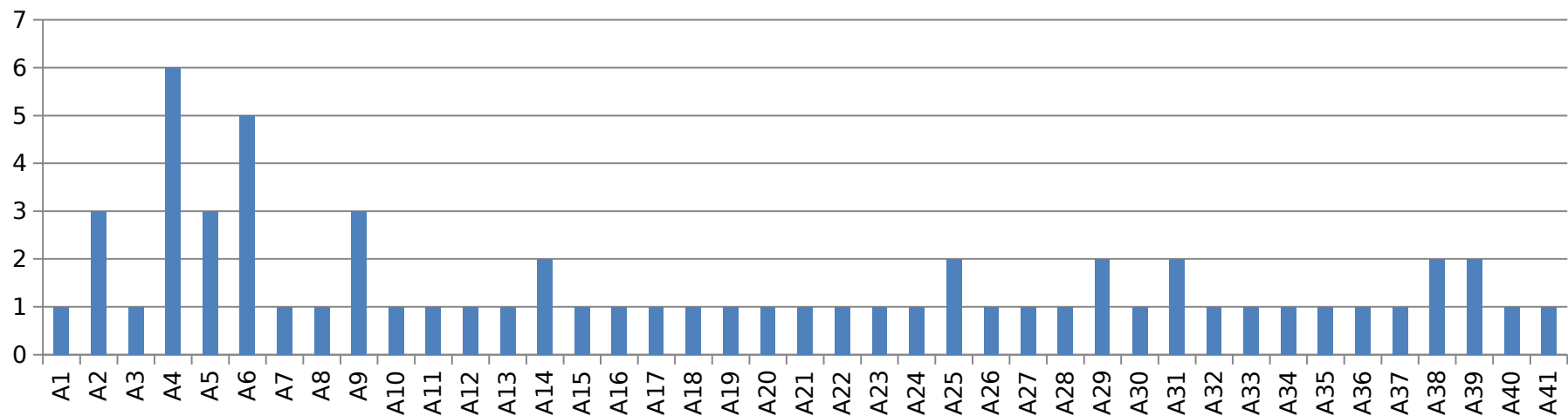
4.1.1. Rezultati provedene ankete

U provedenoj anketi ukupno je preporučen 41 preparat za liječenje akni. Svim preporučenim proizvodima dodijeljena je šifra te su, zajedno s biljnim vrstama koje se u njima nalaze, nabrojani u Tablici 1. i ocjenama u Tablici 2. Također, svi preporučeni preparati su prikazani na Slici 1. s brojem učestalosti preporuke.

Tablica 1. Šifre, odabrane sastavnice i put primjene preporučenih proizvoda u terapiji akni.

| Šifra | Odabrane sastavnice | Put primjene |
|-------|--|--------------|
| A1 | Salicilna kiselina | Lokalno |
| A2 | Diolenyl®, Shea maslac (<i>Butyrospermum parkii</i> (G.Don) Kotschy) | Lokalno |
| A3 | Sladić (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), AHA i BHA kompleks (alfa i beta hidroksilne kiseline) | Lokalno |
| A4 | Diolenyl®, X-pressin™ (enzim), Retinaldehid (derivat vitamina A) | Lokalno |
| A5 | Myrtacine® (suhi ekstrakt listova mirte, vrsta <i>Myrtus communis</i> L.) | Lokalno |
| A6 | Eterično ulje listova čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel); terpinen-4-ol, p-cimen, 1,8-cineol, alfa i gama terpinen | Lokalno |
| A7 | Izotretinoin | Lokalno |
| A8 | Mikronizirani benzoil peroksid, ekstrakt cvijeta, lista i stabljike vrbolike (<i>Epilobium angustifolium</i> L.) | lokalno |
| A9 | Procerad™, manozna, niacinamid, pirokton olamin, lipohidroksi kiselina (LHA), salicilna kiselina, cink | Lokalno |
| A10 | Sjemenke sezama (<i>Sesamum indicum</i> L.), masne kiseline (alfa-linolenska, oleinska, palmitinska, stearinska) | Lokalno |
| A11 | Sjemenke lana (<i>Linum usitatissimum</i> L.) | Lokalno |
| A12 | Cink, neroli tj. ulje cvijetova gorke naranče (<i>Citrus × aurantium</i> L.), esencijalna voda nerolija (sadrže linalil acetat i linalol), azeloglicina® | Lokalno |
| A13 | Eterično ulje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel), vitamin F (smjesa polinezasićenih masnih kiselina: linolne, linolenske, arahidonske) | Lokalno |
| A14 | Srebro, kokosovo ulje, maslinovo ulje, alge, kamilica, vitamin E | Lokalno |
| A15 | Srebro, urosolična kiselina iz australske biljke duboisie (<i>Duboisia myoporoides</i> R.Br., <i>Duboisia leichhardtii</i> (F.Muell.) F.Muell.) | Lokalno |
| A16 | Ulje sjemenki čička (<i>Carthamus tinctorius</i> L.) | Lokalno |
| A17 | Glukonolakton | Lokalno |
| A18 | Kukuruzni škrob (iz kukuruza (<i>Zea mays</i> L.)), salicilna kiselina, perlit (poloksamer 338), ekstrakt kore biljke <i>Eperua falcata</i> Aubl. | Lokalno |
| A19 | Benzen-1,3-diol | Lokalno |
| A20 | Zeleni čaj (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze) | Lokalno |
| A21 | Ginko (<i>Ginkgo biloba</i> L.), vitamin E | Lokalno |
| A22 | Aloe vera (<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.) | Lokalno |
| A23 | AHA (alfa hidroksilne kiseline: glikolna, mliječna, limunska), salicilna kiselina, ekstrakt lista zelenog čaja (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze), eterično ulje čajevca, eterično ulje lavande (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.), eterično ulje mente (<i>Mentha × piperita</i> L.), aloe vera | lokalno |
| A24 | Ekstrakt lista zelenog čaja, ulje lješnjaka (<i>Corylus avellana</i> L.), ulje rižinih ljuski (<i>Oryza sativa</i> L.), ulje plodova šipka (<i>Rosa canina</i> L.), ulje sjemenki grožđa (<i>Vitis vinifera</i> L.), ulje sjemenki kima (<i>Carum carvi</i> L.), cinkov oksid, | Lokalno |

| Šifra | Odabrane sastavnice | Put primjene |
|-------|--|--------------|
| | eterično ulje citrusa (<i>Citrus nobilis</i> Lour.), eterično ulje lavande (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.), Matična mliječ, med (fruktoza, glukoza, sukroza, dekstrin), pčelinji vosak, retinil palmitat, urea, glutamatna kiselina, heksil nikotinat, alanin, aspirtatna kiselina | |
| A25 | Ulje lješnjaka | Lokalno |
| A26 | Vitamin C, med, eterično ulje čajevca, menta, lavanda, kamilica (<i>Matricaria chamomilla</i> L.), limunska trava (<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf), avokado (<i>Persea americana</i> Mill.), ulje lješnjaka, neven (<i>Calendula officinalis</i> L.), D-pantenol | lokalno |
| A27 | Med, ulje lješnjaka, avokado s vitaminima A, B, D, E, čajevac, kamilica, neven, lavanda, menta, limunska trava, D-pantenol | Lokalno |
| A28 | Nim (<i>Azadirachta indica</i> A.Juss.) | Lokalno |
| A29 | Laktat, limunska kiselina, salicilna kiselina, cink gukonat, salicilna kiselina, gliciretinična kiselina, bakuhiol (terpenofenol iz biljaka <i>Cullen corylifolium</i> (L.) Medik. i <i>Otholobium pubescens</i> (Poir.) J.W. Grimes), ekstrakt lista ginka, ekstrakt smeđe alge (<i>Laminaria ochroleuca</i>), ekstrakt gube (gljiva <i>Fomes officinalis</i>), hidrogenirano ulje ricinusa (<i>Ricinus communis</i> L.), alantoin, fruktooligosaharidi, manitol, ramnoza | lokalno |
| A30 | Ulje boražine (<i>Borago officinalis</i> L.) | Oralno |
| A31 | Eterično ulje čajevca | Lokalno |
| A32 | Čičak (<i>Arctium lappa</i> L.) | Oralno |
| A33 | <i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A. Webb | Lokalno |
| A34 | Ulje jojobe (<i>Simmondsia chinensis</i> (Link) C.K. Schneid.), ulje lješnjaka, hidrolat čajevca, citronela (<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle), lavandin (<i>Lavandula × heterophylla</i> Viv.) | Lokalno |
| A35 | Čičak, ružmarin (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) | Lokalno |
| A36 | Mješavina organskih i mineralnih tvari | Lokalno |
| A37 | Propolis | Lokalno |
| A38 | Bisabolol iz kamilice, ekstrakt manga (<i>Mangifera indica</i> L.), ekstrakt kamilice, vitamin B3 (niacinamid), eterično ulje čajevca, ekstrakt aloe vere | Lokalno |
| A39 | Ulje sjemenki noćurka (<i>Oenothera biennis</i> L.), linolna i gama-linolenska kiselinu | Oralno |
| A40 | Argan (<i>Argania spinosa</i> (L.) Skeels) | Lokalno |
| A41 | Koloidno srebro | Lokalno |



Slika 1. Broj preporuke pojedinog preparata u terapiji akni.

Najviše je puta preporučeni preparat A4 (ne sadrži biljne vrste), zatim preparat A6 (eterično ulje čajevca u sastavu), a više su puta preporučeni i preparati A2 (sadrži she maslac), A5 (sadrži suhi ekstrakt listova mirte) i A9 (ne sadrži biljne vrste).

Tablica 2. Ocijene učinkovitosti preparata (za ostale preparate nisu navedene ocjene).

| Šifre | Medijan |
|-------|---------|
| A1 | 4 |
| A2 | 3,67 |
| A4 | 4,5 |
| A5 | 5 |
| A6 | 4 |
| A8 | 3 |
| A9 | 3,5 |
| A10 | 4 |
| A14 | 4,5 |
| A15 | 4 |
| A16 | 2 |
| A17 | 4 |
| A18 | 4 |
| A29 | 4 |
| A30 | 3 |
| A31 | 3 |
| A32 | 3 |
| A39 | 3 |
| A41 | 3 |

Najbolje je ocijenjen preparat A5 koji ne sadrži biljne vrste. S 4,5 su ocijenjeni A4 (ne sadrži biljne vrste) i A14 (u sastavu su kokosovo ulje, maslinovo ulje, kamilica). Visokom četvorkom su ocijenjeni A1 (bez biljnih vrsta u sastavu), A6 (eterično ulje listova čajevca), A10 (sjemenke sezama), A15 (duboisia), A17 (ne sadrži biljne vrste), A18 (sadrži ekstrakt kore biljne vrste *E. falcata*) i A29 (sadrži bakuhiole iz biljnih vrsta *C. corylifolium* i *O. pubescens*, ekstrakt lista ginka). Ostali preparati su ocijenjeni niže ili nisu ocijenjeni.

4.1.2. Kliničke studije

Od biljnih vrsta koje su nađene u sastavu preporučenih proizvoda, samo za njih 9 su pronađene kliničke studije. To su bile: aloe vera, biljne vrste *Cullen corylifolium* i *Otholobium pubescens*, ginko, zeleni čaj, čajevac, jojoba, grožđe i noćurak. Za argan, avokado, citronelu, biljnu vrstu *Eperua falcata*, mango, smeđu algu, citrus, lavandu, mentu, kamilicu, kukuruz, lavandin, limunsku travu, gorku naranču, neven, nim, ružmarin, shea maslac, lan, sezam, sladić, boražinu, lješnjak, šipak, ricinus, rižine ljuske, čičak, kim, duboisu, vrboliku nisu pronađene kliničke studije.

Aloe vera (*Aloe vera* (L.) Burm.f.)

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, prospektivna studija u trajanju od 8 tjedana na 60 ispitanika (N = 60) s blagim do umjerenim aknama. Cilj studije je bio usporediti učinkovitost i sigurnost kombinacije kreme s 0,05% tretinoina (TR) i aloe vera gela (AVG) s tretinoinom i placebo. Studija je ocjenjivala podnošljivost tretmana na upalnim i ne upalnim lezijama. Kombinacija TR i AVG se pokazala efikasnijom naspram kombinacije TR i placebo. TR s AVG je bio značajno učinkovitiji u redukciji ne upalnih ($p = 0,001$), upalnih ($p = 0,011$) i svih ($p = 0,003$) lezija skupine koja je koristila tu kombinaciju u odnosu na kontrolu. Od nuspojava najviše je prijavljivano ljuštenje kože. Pri završetku studije eritem u skupini tretiranoj s TR i AGV je bio značajno manje izražen ($p = 0,046$) (Hajheydari i sur, 2014).

***Cullen corylifolium* (L.) Medik. i *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes u kombinaciji s ginkom (*Ginkgo biloba* L.),**

Provedena je multicentrična, komparativna, dvostruko slijepa studija kojom se htjelo potvrditi da je BGM kompleks (bakuhiol, ginko ekstrakt i manitol) u kombinaciji s 0,1% gelom adapalena efikasniji od adapalena samog u terapiji akni. Bakuhiol je terpenofenol iz biljaka *Cullen corylifolium* i *Otholobium pubescens*. Kliničko ispitivanje provedeno je na 111 pacijenata (N = 111), u dobi od 12 do 25 godina, s blagim do umjerenim aknama. Podijeljeni su nasumično, u omjeru 1:1, u dvije skupine: ispitivana koja je koristila 0,1% adapalen gel i BGM kompleks i kontrolna koja je koristila sam adapalen gel uz kremu s nosačem. Nosač koji se koristio u kontrolnoj skupini sadržavao je vodu, glicerol, hidroksil akrilat/natrijev akriloidimetil taurat kopolimer, izohexadekan, titan dioksid, fenoksietanol, klorfenesin, polisorbata 60, alumina i stearinsku kiselinu. Ispitivanje je trajalo dva mjeseca. Praćeno je

IGA, opća učinkovitost, intenzitet seboreje, upalne i ne upalne lezije, percepcija pacijenata, opća sigurnost primjene te kvaliteta života. Na kraju ispitivanja upalne i ne upalne lezije, IGA, opća učinkovitost i intenzitet seboreje su se značajno poboljšali u obje ispitivane skupine. Statistički veće poboljšanje ($p < 0,05$) je primijećeno kod IGA, upalnih lezija i seboreje u skupini koja je koristila adapalen u kombinaciji s BGM. Ostali promatrani parametri također su pokazali veće poboljšanje u skupini koja je koristila adapalen i BGM. Jedan ispitanik je prekinuo liječenje zbog alergije na adapalen, a druge zamijećene nuspojave su bile blage. Sigurnost primjene i tolerancija BGM kompleksa je bila dobra. Smatra se da se učinkovitost BGM kompleksa temelji na protuupalnom djelovanju sastavnica, na antibakterijskim svojstvima bakuhiola te potencijalu smirivanja iritacija. BGM kompleks ima seboregulatorna i antibakterijska svojstva te djeluje protiv akni. Kompleks oponaša djelovanje vitamina E, štiti od potencijalnih štetnih učinaka produkata oksidacije skvalena tj. hiperkeratinizacije i upale. Na kraju studije zaključeno je da BGM kompleks poboljšava ishode tretmana akni 0,1% gelom adapalena (Polakova i sur., 2015).

Druga studija provedena je kako bi se ustanovilo antibakterijsko, protuupalno i antioksidativno djelovanje BGM kompleksa kao i njegovih sastavnica. U prošlosti je dokazano *in vitro* pojedino djelovanje prirodnih sastavnica: antibakterijsko i protuupalno djelovanje bakuhiola, protuupalno djelovanje ekstrakta ginka i antioksidativno djelovanje manitola. Kompleks je razvijen da bi se koristio uz konvencionalnu terapiju akni. Provedene su *in vitro*, *ex vivo* (na koži donora) i kliničke studije. Antibakterijska aktivnost kreme s BGM kompleksom testirana je uz pomoć VISIA CAS numeričkih fotografija. Ispitivanje je vršeno na 17 pojedinaca ($N = 17$) u dobi od 19 do 34 godine s masnom kožom te umjerenim aknama lica (najmanje pet upalnih lezija). Ispitanici su kremu s BGM nanosili dva puta dnevno kroz 84 dana. Nakon 28 dana porfirini na licu su značajno smanjeni ($p < 0,05$) te je to smanjenje održano do 56-og dana. Zbog povišenja porfirina kod tri ispitanika, razlika nije bila statistički značajna 84. dana (Trompezinski i sur., 2016).

Zeleni čaj (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze)

Kako bi se dobila droga zelenog čaja od listova biljke *C. Sinensis* svježi listovi se obrađuju parom kako bi se spriječila enzimska oksidacija katehina (polifenola). Katehini su glavna djelatna tvar u zelenom čaju. Najviše ima (65%) (-) epigalokatehina-3-galata (EGCG). U prošlim *in vitro* studijama pokazano je da su katehini iz zelenog čaja i alfa linolenska kiselina (također prisutna u drogi) selektivni inhibitori 5-alfa-reduktaze. Taj mehanizam djelovanja bi mogao utjecati na smanjeno stvaranje sebuma kod ljudi. Također, alfa linolenska

kiselina ima protuupalna i antimikrobna svojstva. Zeleni čaj je potentni antioksidans. Klinička studija proučavala je utjecaj emulzije voda u ulju (v/u) s 3% zelenog čaja na produkciju sebuma kod zdravih pacijenata (N = 11), muškaraca u dobi od 25 do 40 godina. Za formulaciju upotrijebljen je 3% etanolni ekstrakt zelenog čaja uz Abil'EM90 kao emulgator. Ispitivana formulacija se je nanosila na lice u razdoblju od 8 tjedana. Produkcija sebuma mjerila se uz pomoć Sebumetra MPA 5. Statistički značajno je smanjena produkcija sebuma u ispitivanoj skupini ($p < 0.5\%$). 3% formulacija zelenog čaja pokazala se dobrom u smanjenju produkcije sebuma (Mahmood i sur., 2010). Za patologiju akni značajna je povećana produkcija sebuma, stoga je ova studija uzeta u obzir u ovom radu.

Čajevac (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel)

Dvostruko slijepa klinička studija je uspoređivala kliničku efikasnost, sigurnost i histopatološke promjene pa-čempresa (*Chamaecyparis obtusa*) fermentiranog laktobacilusima (LFCO) i eteričnog ulja čajevca (TTO = tea tree oil). U studiji su sudjelovala 34 pacijenta (N = 34) i trajala je 8 tjedana. Na nasumično odabranu polovinu lica, na područje zahvaćeno aknama, nanosili su 5% LFCO, a na drugu polovicu 5% TTO ekstrakt. Nakon 8 tjedana lezije akni su reducirane za 65.3% na LFCO strani i za 38.2% na OTT strani lica. LFCO formulacija je poboljšala izgled ne upalnih lezija, smanjila veličinu sebacealnih žlijezda i reducirala izlučivanje sebuma. Ekspresija nuklearnog faktora kapa B (NFkapaB) se prije smanjila na strani lica s LFCO nego na strani s TTO (posljedično i produkcija IL-1 alfa, IL-8, IGF-1 receptora). Na kraju studije zaključeno je da je tretman LFCO brz, efikasan i siguran u tretmanu akni u usporedbi s TTO. Histopatološki nalazi su korelirali s kliničkom težinom akni i odgovorom na tretman (Kwon i sur., 2014).

Zatim je provedena i randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička studija o efikasnosti topičkog gela s 5% TTO kod blagih do umjerenih akni. U studiji je sudjelovalo 60 pacijenata (N = 60) s blagim do umjerenim aknama. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine: ispitivana je koristila gel s TTO (N = 30), a kontrolna placebo (N = 30). Studija je trajala 45 dana. Odgovor na tretman je bio procjenjivan TLC-om te ASI indeksom. Pokazala se značajna razlika između TTO gela i placeba u TLC, a u ispitivanoj skupini također je ASI bio bolji. TLC je bio 3,55 puta bolji u ispitivanoj nego placebo skupini, a ASI 5,75 puta bolji. Nuspojave su u obje skupine bile slične i podnošljive. Studija je zaključila da je gel s 5% TTO učinkovit u tretmanu blagih do umjerenih akni (Enshaieh i sur., 2007).

U tradicionalnoj medicini Australije se TTO koristio kao topički antiseptik s antimikrobnim djelovanjem. Provedena je jednostruko slijepa, randomizirana klinička studija na 124 pacijenata (N = 124). Htio se je utvrditi učinak i tolerabilnost 5% TTO gela u tretmanu blagih do umjerenih akni u usporedbi s 5% losionom benzoil peroksida (BP). Pokazano je da i TTO gel i BP losion imaju značajan učinak na poboljšanje akni. Smanjili su broj upalnih i ne upalnih lezija (tj. otvorenih i zatvorenih komedona). Početak djelovanja TTO gela bio je sporiji. Manje nuspojava je prijavljivano u skupini koja je tretirana TTO gelom (Bassett i sur., 1990).

Kao četvrta nađena studija, provedena je druga faza nekontrolirane pilot studije. Studija je bila otvorenog tipa u trajanju od 12 tjedana. U njoj je sudjelovalo 18 ispitanika (N = 18) od kojih je 14 završilo studiju. Ispitivala se učinkovitost i tolerabilnost TTO gela (200 mg/g) i sredstva za pranje lica (7 mg/g) u tretmanu blagih do umjerenih akni na licu. Proizvodi su korišteni dva puta dnevno. Efikasnost je utvrđivana iz ukupnog broja lezija i IGA scora. Tolerabilnost je utvrđivana brojem prijavljenih nuspojava. Ispitanici su također ispunjavali upitnik kao bi se ispitala prihvaćenost proizvoda. Ukupni broj lezija ($p < 0.0001$) se je smanjio nakon 12 tjedana kao i IGA ($p = 0.0094$). Nisu zamijećene teške nuspojave, blage nuspojave su uključivale ljuštenje, suhoću i stvaranje ožiljaka. Riješene su bez intervencije (Malhi i sur., 2017).

Jojoba (*Simmondsia chinensis* (Link) C.K. Schneid.)

Djelovanje maske s glinom i uljem jojobe na kožu s lezijama i blagim aknama ispitivano je otvorenoj, prospektivnoj, opservacijskoj pilot studiji. Trajala je 6 tjedana. Sudjelovala su 194 ispitanika (N = 194), 192 žene i 2 muškarca (133 ih je završilo studiju) u dobi od 31 do 32 godine. Maska je nanošena 2-3 puta tjedno. Lezije su brojane na početku studije i nakon 6 tjedana. Ispitivanici su ispunjavali upitnike i vodili dnevnik. Broj upalnih i ne upalnih lezija smanjen je za 54%. Znanstvenici koji su provodili studiju zaključili su da maska s glinom i jojobom može biti učinkovita u tretmanu lezija i blagom obliku akni (Meier i sur., 2012).

Grožde (*Vitis vinifera* L.)

Provedena su dva klinička ispitivanja sa uljem sjemenki grožđa. Randomizirana klinička studija proučavala je dodatke prehrani koji bi mogli smanjiti nuspojave (suha koža, eritem, deskvamacija kože) peroralnog izotretinoina u terapiji akni. Smanjenjem nuspojava

povećala bi se adherencija terapiji. Dodatak prehrani sadržavao je gama linolensku kiselinu, vitamin E, vitamin C, beta karoten, koenzim Q10 i ulje sjemenki grožđa iz biljne vrste *Vitis vinifera*. U studiji je sudjelovalo 48 pacijenata (N = 48) s nodularnim aknama, 32 žene i 16 muškaraca. Nasumično su podijeljeni u dvije skupine: prva skupina od 24 pacijenata uzimala je izotretinoin (20-30 mg/dan) i dodatak prehrani (dva puta dnevno) dok je druga skupina uzimala samo izotretinoin (20-30 mg/dne) 6 mjeseci. Kroz 6 mjeseci praćena je težina akni preko GAGS, produkcija sebuma uz pomoć Sebustape-a, stupanj hidratacije kože korneometrom te eritem pomoću meksametra. Adherencija pacijenta terapiji bila je procijenjena tako što ih se pitalo koliko dana u tjednu uzimaju terapiju. Pacijenti koji su uzimali navedeni dodatak prehrani su imali manje nuspojava (manji stupanj eritema i suhoće kože) te veći stupanj hidratacije te su bili adherentniji na terapiju. Zaključeno je da ispitivani dodatak prehrani, zahvaljujući antioksidativnim i hidratacijskim svojstvima, može biti koristan u prevenciji suhoće kože koja nastaje zbog oralnog izotretinoina (Fabbrocini i sur., 2014). Iako u ovoj studiji ulje sjemenki grožđa nije direktno bilo uključeno u liječenje akni, ova je studija smatrana korisnom jer je ublažavanje nuspojava konvencionalne terapije akni bitno u adherenciji na propisanu terapiju.

Druga klinička studija proučavala emulziju voda u ulju (V/U) koja je sadržavala 2% ekstrakt sjemenki crnog grožđa (varijetet *Muscat hamburg*) koji je korišten u tradicionalnoj pakistanskoj medicini. U usporedbi s drugim varijetetima *Muscat hamburg* sadrži veću koncentraciju polifenola, pokazuje jaku antioksidativnu aktivnost. Na lice zdravih, mladih muških Pakistanaca stavljen je okluzivni flaster s ispitivanom formulacijom i placebo flaster (samo baza ispitivane formulacije), svaki na jednu stranu lica. Studija je trajala 8 tjedana. Svaki tjedan provedena su mjerenja kako bi se vidio utjecaj na produkciju melanina, elastičnost kože i produkciju sebuma. Značajna razlika ($p < 0,05$) pokazana je između placeba i ispitivane formulacije, krema sa sjemenkama grožđa utjecala je na sintezu melanina, elastičnost i sebum. Nije primijećena hipersenzitivnost na ispitivani ekstrakt. Krema sa sjemenkama grožđa bila je sigurna za upotrebu, a mogla bi pozitivno utjecati na kožu a tako i na akne (Sharif i sur., 2015). Ova studija, iako provedena na zdravim pojedincima, pokazala je utjecaj kreme sa ekstraktom sjemenki grožđa na produkciju sebuma. Kod nastanka akni značajna je pojačana produkcija sebuma te je stoga ova studija uzeta u obzir.

Noćurak (*Oenothera biennis* L.)

Ulje sjemenki noćurka ispitivano je u randomiziranoj, kliničkoj pilot studiji za moguću prevenciju kserotskog heilitisa u pacijenata koji su oralno uzimali izotretinoin za terapiju akni. Za ulje noćurka je poznato da kod zdravih pojedinaca poboljšava hidrataciju kože i smanjuje transdermalni gubitak vode (TEWL). Ulje noćurka sadrži gama linolensku kiselinu koja ima to djelovanje. U studiji je sudjelovalo 40 Koreanaca (23 žene i 17 muškaraca) (N = 40) s Fitzpatricovim tipovima kože III i IV s umjerenim aknama. Trajala je 8 tjedana. Nasumice su podijeljeni u dvije skupine, svi su koristili izotretinoin (0,25 do 0,4 mg/kg). Prva skupina je uzimala ulje noćurka (šest tableta od 450 mg, tri puta dnevno po dvije, 2700 mg/dne) a druga nije. Praćen je broj upalnih i ne upalnih lezija, TEWL, korneometrija, fizička globalna procjena i zadovoljstvo pacijenata. U obje skupine se značajno smanjio broj lezija, a povećao se TEWL na usnici kod skupine koja je koristila ulje noćurka. Pokazano je da ulje noćurka olakšava kserotski heilitis kod pacijenata s aknama na terapiji izotretinoinom (Park i sur., 2014).

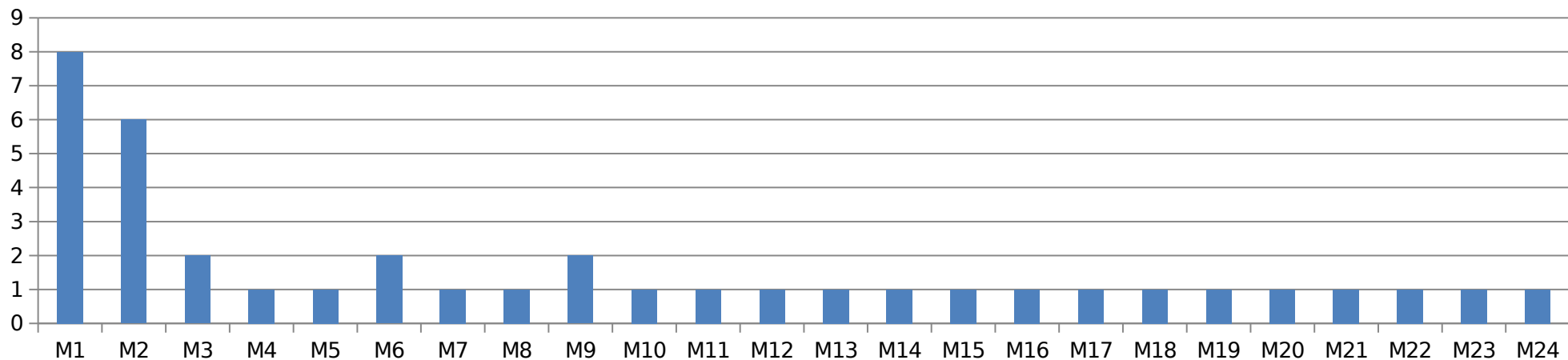
4.2. MELAZMA

4.2.1. Rezultati provedene ankete

U provedenoj anketi ukupno su preporučena 24 proizvoda za liječenje melazme. Svim preporučenim proizvodima dodijeljena je šifra te su, zajedno s biljnim vrstama koje se u njima nalaze, nabrojani u Tablici 3. i ocjenama u Tablici 4. Također, svi preporučeni preparati su prikazani na Slici 2. s brojem učestalosti preporuke.

Tablica 3. Šifre, odabrane sastavnice i put primjene preporučenih proizvoda u terapiji melazme.

| Šifra | Odabrane sastavnice | Put primjene |
|-------|--|--------------|
| M1 | Potočarka (<i>Nasturtium officinale</i> R.Br.), vitamin C i E | Lokalno |
| M2 | Azelaična kiselina, glikolna kiselina, niacinamid, vitamin E | Lokalno |
| M3 | Ekstrakt tratinčice (<i>Bellis perennis</i> L.), ulje slatkog badema (<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A.Webb), ceramidi (fosfolipidi, sfingolipidi), eterično ulje slatke naranče (<i>Citrus aurantium</i> var. <i>dulcis</i> Hayne) | Lokalno |
| M4 | Vitamin E, selen, ulje sjemenki boreča (<i>Borago officinalis</i> L.), ulje sjemenki argana (<i>Argania spinosa</i> (L.) Skeels), ulje ploda uljane palme (<i>Elaeis guineensis</i> Jacq.), lutein, astaksantin z alge <i>Haematococcus pluvialis</i> | Oralno |
| M5 | Ekstrakt ploda indijskog ogrozda (<i>Phyllanthus emblica</i> L.), vitamin C, limunska kiselina | Lokalno |
| M6 | Noćurak (<i>Oenothera biennis</i> L.) | Oralno |
| M7 | Lan (<i>Linum usitatissimum</i> L.) | Lokalno |
| M8 | Marelica (<i>Prunus armeniaca</i> L.) | Lokalno |
| M9 | Viniferin iz vinove loze (<i>Vitis vinifera</i> L.), bisabolol (iz kamilice (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)), skvalan iz masline (<i>Olea europaea</i> L.), tokoferil acetat (vitamin C) | Lokalno |
| M10 | Ekstrakt sezama (<i>Sesamum indicum</i> L.) i kestena (<i>Aesculus hippocastanum</i> L.) | Lokalno |
| M11 | Medvjетка (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.) | Lokalno |
| M12 | Vošne kiseline s vitaminom C | Lokalno |
| M13 | Aloe vera (<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.) | Lokalno |
| M14 | Bademovo ulje | Lokalno |
| M15 | Soja (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.) | Oralno |
| M16 | Čaj plodova šipka (<i>Rosa canina</i> L.) | Oralno |
| M17 | Ekstrakt lista justicije (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Nees), ekstrakt korijena sladića (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), niacinamid, lizin azelat, ekstrakt smeđe alge (<i>Laminaria ochroleuca</i>), vitamin C | Lokalno |
| M18 | Vrkuta (<i>Alchemilla xanthochlora</i> Rothm.) | Oralno |
| M19 | Konopljika (<i>Vitex agnus-castus</i> L.) | Oralno |
| M20 | Peršin (<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Fuss) | Lokalno |
| M21 | Limun (<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck) | Lokalno |
| M22 | B-rezorcinol, gliciretična kiselina (dobivena iz korijena sladića), shea maslac, karagen/irska mahovina (<i>Chondrus Crispus</i>), ekstrakt sojinih klica | Lokalno |
| M23 | Ekstrakt mukopolisaharida puža (<i>Helix Aspersa</i> Muller Extract) | Lokalno |
| M24 | Hidroksilne kiseline (glikolna, salicilna, dioična kiselina (omega-HA)), retinol, hijaluronska kiselina, niacinamid, ulje sjemenki suncokreta (<i>Helianthus annuus</i> L.), vitamin C | Lokalno |



Slika 2. Broj preporuke pojedinog preparata u terapiji melazme.

Najviše puta je preporučen M1 (potočarka je biljna vrsta u sastavu proizvoda), nešto manje puta M2 (ne sadrži biljne vrste u sastavu), M3 (sadrži ekstrakt tratinčice, ulje slatkog badema i eterično ulje slatke naranče), M6 (s noćurkom) i M9 (u sastavu ima viniferin iz vinove loze, bisabolol iz kamilice i skvalan iz masline) su preporučeni po dva puta a ostali proizvodi po jedanput.

Tablica 4. Ocjene učinkovitosti preparata (za ostale preparate nisu navedene ocjene).

| Šifre | Medijan |
|-------|---------|
| M1 | 4 |
| M2 | 3,83 |
| M3 | 4 |
| M4 | 5 |
| M5 | 3 |
| M6 | 3 |
| M7 | 2 |
| M8 | 3 |
| M9 | 5 |
| M10 | 4 |
| M16 | 4 |
| M23 | 4 |
| M24 | 4 |

Najbolje su ocijenjeni proizvodi M4 (sadrži ulje sjemenki boreča, ulje sjemenki argana, ulje ploda uljane palme) i M9 (u sastavu ima viniferin iz vinove loze, bisabolol iz kamilice i skvalan iz masline). S 4 su ocijenjeni M1 (potočarka), M3 (kombinacija ekstrakta tratinčice, ulja slatkog badema, eteričnog ulja slatke naranče), M10 (ekstrakt sezama i kestena), M16 (plodovi šipka), M23 (ne sadrži biljne vrste) te M24 (sadrži suncokret od biljnih vrsta), dok su drugi preparati ocijenjeni nižim ocjenama ili nisu ocjenjivani.

4.2.2. Kliničke studije

Od 32 biljne vrste (aloe vera, alga *Haematococcus pluvialis*, badem, kamilica, kesten, sladić, indijski ogrozd, sezam, tratinčica, justicija, smeđa alga, slatka naranča, irska mahovina, konopljika, lan, limun, medvjetka, peršin, potočarka, maslina, soja, šipak, marelica, noćurak, uljana palma, argan, boreč, suncokret, slatki badem, vinova loza, vrkuta), samo za njih 8 nađene su kliničke studije. To su bile: aloe vera, kamilica, sladić, tratinčica, indijski ogrozd, soja, peršin i vinova loza.

***Aloe vera* (L.) Burm.f.**

Aloe vera gel ukolpljen je u liposome te je provedena dvostruko slijepa, randomizirana klinička studija na 180 trudnica (N = 180) s melazmom, u drugom trimestru trudnoće i kasnije. Cilj studije bio je odrediti kliničku učinkovitost topičke formulacije AGE u liposomima. Pacijentice su bile nasumično podijeljene u dvije skupine. Ispitivana skupina (N = 90) koristila je AGE u liposomnoj formulaciji, a kontrolna skupina obični AGE. Studija je trajala 5 tjedana. Među skupinama nije bilo značajnih razlika što se tiče obiteljske povijesti melazme, zanimanja, korištenja kreme za sunčanje i sati izlaganja suncu. Liposomi su pripremljeni iz sojinog lecitina (SLP-WHITE) s visokom sposobnošću uklapanja AGE (oko 0.5% mase liposoma). Pripremljeni su liposomi s različitim koncentracijama AGE. Nakon 5 tjedana topičkog tretmana, MASI score se poboljšao za 32% u ispitivanoj, u odnosu na 10% poboljšanja u kontrolnoj skupini. Formulacija AGE s liposomima mogla bi biti efikasnija od samog AGE u smanjenju melazme u trudnoći, smatraju autori studije. Posvjetljuje mrlje, a nuspojave su blage (Ghafarzadeh i Eatemadi, 2017).

Kamilica (*Matricaria chamomilla* L.)

Za samu kamilicu nisu nađene kliničke studije, već je pronađena studija u kojoj je korišten bisabolol, jedna od aktivnih sastavnica iz navedene biljne vrste. Provedena je prospektivna klinička studija, otvorenog tipa na jednoj skupini pacijenata. U tretmanu melazme ispitivanan je nova formulacija koja je u sastavu imala 4% nikotinamida, 3% arbutina, 1% bisabolola iz kamilice i 0.05% retinaldehida. Formulacija je smanjila MASI score kao i površinu mrlja mjerenu s medicinskim imaging softwareom. Tretman je bio siguran, dobro podnošljiv i zadovoljavajući prema ocjenama pacijenata. Ova formulacija mogla biti korisna u tretmanu epidermalne melazme, smatraju istraživači (Crocco i sur., 2015).

Kombinacija sladića (*Glycyrrhiza glabra* L.), tratinčice (*Bellis perennis* L.) i indijskog ogrozda (*Phyllanthus emblica* L.)

Provedena je monocentrična, jednostruko slijepa, randomizirana klinička studija kojom se utvrđivala učinkovitost i sigurnost formulacije koja je sadržavala belides, (komercijalni ekstrakt tratinčice) ekstrakt ploda indijskog ogrozda i ekstrakt sladića u koncentraciji od 7% u usporedbi s 2% hidrokinonom u topičkoj terapiji melazme. Belides iz tratinčice djeluje na skoro sve stadije sinteze melanina. Belides inhibira endotelin-1 (ET-1) koji stimulira sintezu tirozinaze, proliferaciju, migraciju i formiranje melanocita. Zatim reducira vezanje MSH (alfa melanotropin hormon) na receptore i smanjuje produkciju eumelanina te smanjuje prijenos melanosoma iz melanocita u epidermalne stanice. Sladić sadrži glabridin koji inhibira sintezu tirozinaze bez utjecaja na sintezu DNA te likviritin koji dispergira melanin. Indijski ogrozd ima antioksidativnu aktivnost. U studiji je sudjelovalo 56 žena (N = 56), u dobi od 18 do 60 godina, fototipovi kože I do IV, s epidermalnom ili mješovitom melazmom. Prije početka studije sudionice su 60 dana svakodnevno koristile kremu sa SPF 35. Pacijentice su podijeljene u dvije skupine. Ispitivana skupina je koristila kremu s belidesom, indijskim ogrozdom i sladićem dva puta dnevno. Kontrolna skupina je koristila 2% hidrokinon jednom dnevno, navečer. Studija je trajala 60 dana. Svakih 15 dana pacijenti su bili na medicinskoj evaluaciji, fotografiranju i vršenju samoprocjene. 50 ispitanika je završio studiju, 23 u ispitivanoj i 27 u kontrolnoj skupini. Blagih nuspojava je bilo više u kontrolnoj skupini. Medicinskom evaluacijom je zabilježena depigmentacija u obje skupine (78.3% u ispitivanoj, 88.9% u kontrolnoj), a samoprocjena je bila vrlo slična u obje skupine (oko 90% depigmentacije). Zaključeno je da nije bilo značajnih statističkih razlika u ispitivanom i kontrolnom tretmanu melazme. Formulacija belidesa, indijskog ogrozda i sladića je sigurna i učinkovita zamjena hidrokinonu, prema procjeni istraživača koji su provodili studiju (Costa i sur., 2010).

Soja (*Glycine max* (L.) Merr.)

U kliničkoj pilot studiji provedenoj na 50 žena sa hiperpigmentacijom lica ekstrakt sojinih klica je pokazao mali učinak na posvjetljivanje mrlja. Hiperpigmentacija je uključena u patologiju melazme, stoga je ova studija uključena u rad. Hiperpigmentirane lezije tretirane su s različitim formulacijama za posvjetljivanje kože. Proizvodi su korišteni 2 do 3 mjeseca. Procjena učinka vršena je svakih mjesec dana pomoću narrow-band reflectance spektrofotometrije, analize slika dobivenih refleksijom ultraljubičastog svjetla, fotodenzitometrijom te korneomelametrijom. Formulacije s azelaičnom kiselinom (20%),

askorbil glukozaminom (5%) te kojičnom kiselinom (1%) i alfa hidroksi esterima nisu pokazali učinak na posvjetljivanje hiperpigmentacija. U usporedbi s njima stabilizirani ekstrakt soje pokazao je veću, no još uvijek skromnu, moć posvjetljivanja hiperpigmentacija (Hermanns i sur., 2002).

Peršin (*Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss)

U anketi peršin je predložen kao biljna vrsta koja bi se mogla upotrebljavati za liječenje melazme. Peršin sadrži vitamin C i flavonoide koji smanjuju produkciju melanina a time i hiperpigmentaciju. Provedena je dvostruko slijepa, randomizirana klinička studija na 70 pacijenata (N = 70). Studija je trajala 8 tjedana. Odabrane su žene u dobi od 19 do 55 godina s melazmom, koje nisu bile trudne i nisu koristile hormonsku kontracepciju. Ispitivana skupina je koristila peršin kuhan u vodi, a kontrolna 4% hidrokinon. Peršin je pokazao sličnu učinkovitost na liječenje melazme kao hidrokinon (Khosravan i sur., 2017).

Vinova loza (*Vitis vinifera* L.)

Za ekstrakt vinove loze uklopljen u topički pripravak nisu nađene kliničke tudije, već je nađena studija koja je proučavala djelovanje ekstrakta sjemenki grožđa kao dodatka prehrani. Provedena je jednogodišnja, otvorena klinička studija na 12 japanskih žena s melazmom. Pacijentice su 6 mjeseci uzimale dodatak prehrani s ekstraktom sjemenki grožđa (GSE) koje su bogate proantocijanidinima. Zatim je napravljena pauza. Nakon toga su uzimale dodatak prehrani narednih 5 mjeseci. U prvih 6 mjeseci melazma je blago poboljšana kod 83% pacijentica, a sljedećih 5 mjeseci se melazma blago poboljšala kod 54% ispitanica. Zaključeno je da GSE može imati učinak na smanjenje melazme u prvih 6 mjeseci uzimanja. Daljnje korištenje tokom ljetnih mjeseci može zaustaviti daljnje pogoršanje melazme. GSE je siguran, nisu zabilježene nuspojave (Yamakoshi i sur., 2004).

4.3. SEBOROIČNI DERMATITIS

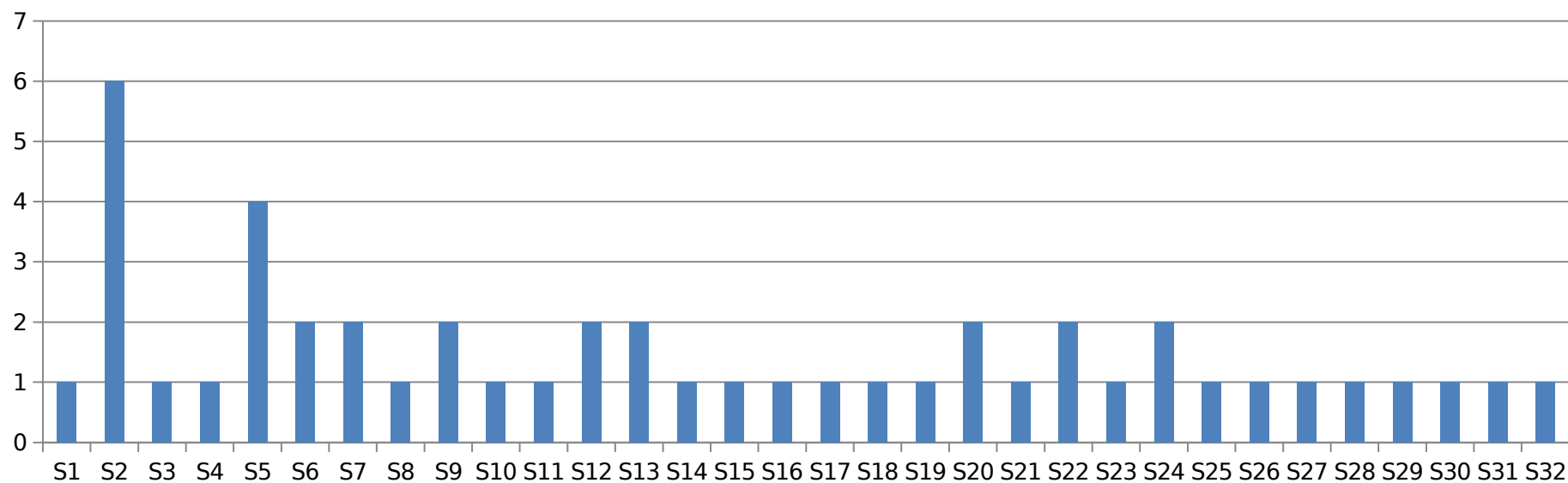
4.3.1. Rezultati provedene ankete

U provedenoj anketi ukupno su preporučena 32 preparata u terapiji seboroičnog dermatitisa. Svim preporučenim proizvodima dana je šifra te su, zajedno s biljnim vrsama koje se u njima nalaze, nabrojani u Tablici 5. i ocjenama u Tablici 6. Također, svi preporučeni preparati su prikazani na Slici 3. s brojem učestalosti preporuke.

Tablica 5. Šifre, odabrane sastavnice i put primjene preporučenih proizvoda u terapiji seboroičnog dermatitisa.

| Šifra | Odabrane sastavnice | Put primjene |
|-------|---|--------------|
| S1 | Sumpor, salicilna kiselina, metilizotiazolinon (biocid), nafta iz škrljeveca (sulfatirana sol), talk, krotamiton, cink glukonat, guar hidroksipropiltrimonium klorid (iz guar gume dobivena od sjemena biljke <i>Cyanopsis tetragonoloba</i> (L.) Taub.), pirokton olamin | Lokalno |
| S2 | Lauril betain, cink piriton, gliciretična kiselina | Lokalno |
| S3 | Crni papar (<i>Piper nigrum</i> L.), ekstrakt japanske sofore (<i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Schott) | Lokalno |
| S4 | Srebro, ursolična kiselina iz biljke <i>Duboisia myoporoides</i> R.Br. i njenih hibrida | Lokalno |
| S5 | Božur (<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.) s peoniflorinom | Lokalno |
| S6 | Mirta (<i>Myrtus communis</i> L.), cink piriton | Lokalno |
| S7 | Ekstrakt dragoljuba (<i>Tropaeolum majus</i> L.) | Lokalno |
| S8 | Zob (<i>Avena sativa</i> L.) | Lokalno |
| S9 | Kokosovo ulje (<i>Cocos nucifera</i> L.), gliciretična kiselina, klimbazol, ekstrakt smeđe alge (<i>Laminaria Ochroleuca</i>), pirokton olamin | Lokalno |
| S10 | Crni kim (<i>Nigella sativa</i> L.) | Oralno |
| S11 | Kopriva (<i>Urtica dioica</i> L.) | Oralno |
| S12 | Noćurak (<i>Oenothera biennis</i> L.) | Oralno |
| S13 | Aloe vera (<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.) | Lokalno |
| S14 | Mirta (<i>Myrtus communis</i> L.) | Lokalno |
| S15 | Zeleni čaj (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze) | Lokalno |
| S16 | Veliki dvornik (<i>Persicaria bistorta</i> (L.) Samp.) | Lokalno |
| S17 | Juka (<i>Yucca filamentosa</i> L.) | Oralno |
| S18 | Čajevac (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel), borovca (<i>Juniperus communis</i> L.), lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.) | Lokalno |
| S19 | Hamamelis (<i>Hamamelis virginiana</i> L.), lavanda, slatka naranča (<i>Citrus × aurantium</i> L.) | Lokalno |
| S20 | ihtiol | Lokalno |
| S21 | Salicilna kiselina, niacinamid, pirokton olamin, derivati kokosovog ulja | Lokalno |
| S22 | Čajevac (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel), terpinen-4-ol | Lokalno |
| S23 | Kamilica (<i>Matricaria chamomilla</i> L.), bisabolol | Lokalno |
| S24 | Ciklopiroksolamin, cink piriton, ekstrakt bijele vrbe (<i>Salix alba</i> L.) | Lokalno |
| S25 | Kitozan | Oralno |
| S26 | Kordiceps (<i>Ophiocordyceps sinensis</i> Berk.) | Oralno |
| S27 | Orah (<i>Juglans regia</i> L.) | Lokalno |
| S28 | Biotin, L-arginin, urea, vitamin E, pantenol, ulje masline (<i>Olea europaea</i> L.), ekstrakt klica graška (<i>Pisum sativum</i> L.), ekstrakt stabljike hmelja (<i>Humulus lupulus</i> L.), kamilica, ekstrakt cvijeta nevena (<i>Calendula officinalis</i> L.), ekstrakt zeleni bosiljka (<i>Ocimum basilicum</i> L.), ekstrakt korijena sibirskog ginsenga (<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim.), ekstrakt stolisnika | Lokalno |

| Šifra | Odabrane sastavnice | Put primjene |
|--------------|---|---------------------|
| | <i>(Achillea millefolium L.)</i> | |
| S29 | Ekstrakt dugolisnatog bora (<i>Pinus palustris</i> Mill.) | Lokalno |
| S30 | Bakar i cink piroolidon karboksilat, eterično ulje čajevca | Lokalno |
| S31 | Mentol, ekstrakt stolisnika, kadulje (<i>Salvia officinalis</i> L.), gaveza (<i>Symphytum officinale</i> L.) i salicilna kiselina | Lokalno |
| S32 | Pirokton olamin, shea maslac (<i>Vitellaria paradoxa</i> C.F.Gaertn.) | Lokalno |



Slika 3. Broj preporuke pojedinog preparata za terapiju seboroičnog dermatitisa.

Najviše puta preporučeni su preparati S2 koji ne sadrži biljne vrste te S5 (šampon s božurinom). Više puta su u anketi preporučeni S6 (šampon s mirtom), S7(šampon s dragoljubom), S9 (od biljnih vrsta sadrži kokos i smeđu algu), S12 (noćurak), S13 (aloe vera), S20 (ne sadrži biljne vrste), S22 (čajevac), S24 (bjela vrba). Ostali preparati su preporučeni jedamput.

Tablica 6. Ocjena učinkovitosti preporučenih preparata.

| Šifre | Medijan |
|-------|---------|
| S1 | 3 |
| S2 | 4,25 |
| S3 | 4 |
| S5 | 4 |
| S9 | 3 |
| S10 | 4 |
| S11 | 3 |
| S12 | 3,5 |
| S13 | 3 |
| S14 | 4 |
| S20 | 3 |
| S21 | 3 |
| S22 | 3 |
| S27 | 5 |
| S28 | 5 |
| S29 | 5 |
| S30 | 3 |
| S32 | 4 |

Najbolje su ocijenjeni preparati S27 (šampon koji sadrži orah), S28 (šampon kombinacija masline, graška, hmelja, kamilica, neven, bosiljak, sibirski ginseng i stolisnik), S29 (šampon, u sastavu dugolisni bor). S visokim četvorkama su ocijenjeni S2 (ne sadrži biljne vrste), S3 (crni papar, japanska sofora), S5 (božur), S10 (crni kim), S14 (mirta), S32 (shea maslac). Ostali preparati su ocijenjeni nižim ocjenama ili nisu ocijenjeni.

4.3.2. Kliničke studije

Od 37 biljnih vrsta (aloe vera, borovica, božur, crni kim, crni papar, kopriva, čajevac, kokos, bijela vrba, neven, dragoljub, dugolisnati bor, japanska sofora, juka, kadulja, grašak, sibirski ginseng, smeđa alga, hmelj, stolisnik, zeleni bosiljk, gavez, *Cyanopsis tetragonoloba*, hamamelis, kamilica, kokos, lavanda, mirta, orah, shea maslac, slatka naranča, maslina, noćurak, duboisia, veliki dvornik, zeleni čaj, zob) korištenih u preparatima za tretman seboroičnog dermatitisa, samo za njih 4 je pronađena po jedna klinička studija. To su bile za aloe veru, čajevac, mirtu i noćurak.

Aloe vera (*Aloe vera* (L.) Burm.f.)

Provedena je klinička studija s antifungalnim, protuupalnim topičkim gelom koji je istraživan u liječenju blagog do umjerenog seboroičnog dermatitisa lica. Klinička studija je bila prospektivna, otvorenog tipa. U studiji je sudjelovalo 25 pacijenata (N = 25). Ispitanici su nanosili ispitivani gel na zahvaćeno područje dva puta dnevno, kroz 45 dana. Fotografskom digitalnom tehnologijom praćen je te provedena detaljno evaluiran eritem lica koji je nasao kao posljedica upale. Deskvamacija epitela praćena je kliničkim pregledima, korištena je petostupanjska ljestvica težine simptoma (0 = pogoršanje do 4 = odličan odgovor) i ispitivan je pruritis kod pacijenata. Cilj studije bio je dokazati učinkovitost i sigurnost novog kozmetičkog, topičkog gela čije sastavnice su bile: pirokton olamin, laktoferin, glicerofosfoinozitol i aloe vera. Na kraju tretmana primjećeno je poboljšanje kod svih praćenih parametara ($p < 0.001$). Odličan odgovor na terapiju (> 80% poboljšanja) zabilježen je kod 47.9% pacijenata. Nisu zabilježena pogoršanja bolesti kod pacijenata. Nije primijećena lokalna intolerancija na ispitivani gel. Provođitelji studije zaključili su da je ispitivani gel učinkovit u liječenju blagog do umjerenog seboroičnog dermatitisa na licu (Dall' Oglia i sur., 2017).

Čajevac (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel)

Čajevac se u obliku eteričnog ulja pojavljuje u više preporučenih preparata. Prhut skalpa je povezana s kvascem *Pityrosporum ovale*, a kako je opće prihvaćeno da eterično ulje čajevca ima antifungalna svojstva, pretpostavljeno je da bi moglo biti učinkovito i u tretmanu prhuti. Provedena je randomizirana, jednostruko slijepa klinička studija na 126 muških i ženskih pacijenata u dobi od 14 godina i starijih. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Ispitivana skupina je koristila šampon s 5% eteričnog ulja čajevca, a kontrolna placebo. Studija je trajala 4 tjedna. Šamponi su korišteni jednom dnevno. Težina prhuti je

procjenjivana tako što je skalp podijeljen u kvadrante te ocjenjivan QAS score. Pacijenti su također morali vršiti samoprocijenu ljuskanja, svrbeža i zamašćenosti skalpa. U ispitivanoj skupini je zabilježeno poboljšanje od 41% u QAS scoru, dok je u placebo skupini ono bilo 11% ($p < 0,001$). Poboljšanje je bilo vidljivo u smanjenju prhuti zahvaćenog područja, smanjenju težine prhuti, svrbeža i zamašćenosti skalpa. Ljuskanje je smanjeno, ali ne statistički značajno. Nisu zabilježene nuspojave. Znanstvenici koji su provodili studiju zaključili su da je šampon s 5% eteričnim uljem čajevca učinkovit i dobro podnošljiv u tretmanu prhuti (Satchell i sur., 2002). Prhut je najblaži oblik seboroičnog dermatitisa stoga je ova studija uvrštena u rad.

Mirta (*Myrtus communis* L.)

U anketi je preporučeno više preparata s mirtom za lokalnu primjenu, u obliku različitih formulacija. Provedena je dvostruko slijepa, randomizirana klinička studija u kojoj je korištena otopina s mirtom za liječenje prhuti. Studija je uspoređivala učinkovitost i sigurnost otopine s mirtom u usporedbi s šampona s ketokonazolom u tretmanu prhuti. U studiji je sudjelovalo 90 pacijenata ($N = 90$), podijeljenih nasumično u dvije skupine po 45 ispitanika, u dobi od 18 do 60 godina. Ispitivana skupina je koristila otopinu s mirtom i placebo šampon, a kontrolna šampon s ketokonazolom i placebo otopinu. Ispitivanje je trajalo 1 mjesec, svaki pojedinac je u tom periodu koristio tretman 8 puta. Praćeni parametri bili su: pruritis, eritem, stupanj ljuskanja površina skalpa zahvaćenog prhuti. Udio ispitanika koji su dovršili studiju bio je 82%. Obije skupine pacijenata pokazale su značajno poboljšanje svih mjenjenih parametara ($p < 0,001$). Među ispitivanom i kontrolnom skupinom nije bilo značajnih razlika u učinkovitosti, zadovoljstvu tretmanom i nuspojavama. Zaključeno je da je otopina mirte učinkovita u liječenju prhuti, prema procjeni provoditelja studije (Chaijan i sur., 2018).

Ulje noćurka (*Oenothera biennis* L.)

U anketi je preporučeno dodatak prehrani s uljem noćurka, no za taj put primjene nisu pronađene kliničke studije. Nađeno je istraživanje s kremom koja je sadržala ulje noćurak te je ono uvršteno u rad. Provedeno je kliničko istraživanje dugo 1 mjesec. Ispitivani su topički preparati s ureom, suncokretovim uljem, uljem noćurka, uljem žitnih klica i natrijevim piruvatom za liječenje teških hiperkeratotičkih kožnih bolesti. Kliničko poboljšanje primijećeno je, među ostalim, kod liječenja seboroičnog dermatitisa uljem noćurka (Ferrando

J, 1986). Detaljniji podatci iz ove studije nisu bili dostupni u sažetku, a cjelovita studija, objaljena na španjolskom jeziku, nije bila dostupna.

5. RASPRAVA

5.1. Akne

U provedenoj anketi preporučeni su ukupno 41 preparat za liječenje akni. Ti preparati sadržavali su ukupno 39 biljnih vrsta kao sastavnica topičkih i oralnih formulacija. U sastavu preporučenih proizvoda najčešće se našlo eterično ulje čajevca (A6). Preparat A6 ocijenjen je prosječnom ocjenom 4 što znači da ima, po mišljenju ispitanika, značajan utjecaj na većinu simptoma. Za TTO je provedeno i najviše kliničkih studija, čak 4. Kod blagih do umjerenih akni učinkovit je bio 5% TTO gel koji je usporediv s 5% BP (Bassett i sur., 1990). Aloe vera gel je identificiran kao dobra podloga TR, a mogla bi biti korištena i u drugim sličnim formulacijama, no daljnja klinička ispitivanja su potrebna u tom smjeru.

Aloe vera je bila preporučena samo jedanput u anketi te se smatra da je podcijenjena u tom smislu. A29, za čiju su formulaciju (bakuhiol iz biljnih vrsta *C. corylifolium* i *O. pubescens*, ekstrakt lista ginka) provedene kliničke studije, prepoznat je i u praksi kao dobra kombinacija za pomoć u liječenju akni te je ocijenjen sa 4. Ima protuupalno, antibakterijsko djelovanje te smiruje iritacije, djeluje seoregulatorno što je sve korisno u liječenju akni.

Djelovanje emulzije zelenog čaja te ekstrakta sjemenki grožđa proučavano je na zdravim pojedincima. Ti preparati supokazali utjecaj na smanjenje lučenja sebuma (bitno u patofiziologiji akni). Autori studije su pretpostavili da katehini i alfa linolenska kiselina iz listova *C. sinensis* inhibiraju 5-alfa-reduktazu, što bi moglo smanjiti produkciju sebuma kod ljudi. Također, alfa linolenska kiselina ima protuupalna i antimikrobna svojstva, a zeleni čaj je poznat kao potentni antioksidans. (Mahmood i sur., 2010), no potrebna su daljnja kontrolirana istraživanja na pacijentima s aknama kako bi se te tvrdnje i potvrdile.

Za eterično ulje čajevca nađena su 4 klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo kupno 236 pacijenata. TTO je topički antiseptik te ima antimikrobno djelovanje (Bassett i sur., 1990). Zanimljivo je da se TTO nalazi i u proizvodu A6 koji je najviše preporučivan u anketi. Jedna studija pokazuje da bi pa-čempres fermentiran laktobacilusima mogao biti učinkovitiji od TTO (Kwon i sur., 2014). Druga studija pokazuje da je 5% TTO, u odnosu na placebo, učinkovitiji u smanjenju broja akni te učinkovito smanjuje težinu akni (Enshaieh i sur., 2007). Treća studija uspoređivala je 5% TTO gela s 5% losionom benzoil peroksida. Pokazano je da i TTO i BP imaju značaj učinak na poboljšanje akni, TTO ima manje nuspojave iako djelovanje nastupa sporije (Bassett i sur., 1990). 5% TTO gel bi se mogao koristiti kao potencijalna alternativa 5% BP. TTO gel i sredstvo za umivanje lica također su se pokazali korisni u

tretmanu akni (Malhi i sur., 2017). Ljuštenje kože i suhoća bile su najčešće prijavljivane nuspojave. Ulje jojobe nađeno je u jednom preporučenom preparatu u kombinaciji s TTO, a u kliničkoj studiji ispitivano je zajedno s glinom. Stoga se djelovanje samog ulja jojobe na akne ne može procijeniti iz podataka na raspolaganju.

Ulje noćurka i ulje sjemenki grožđa bi se mogli preporučivati pacijentima kao dodatak prehrani kod liječenja konvencionalnom oralnom terapijom jer povećavaju hidrataciju kože što može ublažiti nuspojave terapije. Noćurak je i u anketi preporučan kao dodatak prehrani, dok ulje sjemenki grožđa nije. Grožđe je u tretmanu akni, prema anketi, korišteno samo u topičkim pripravcima.

5.2. Melazma

U provedenoj anketi preporučeno je 24 proizvoda u terapiji melazme. Najviše puta preporučan je preparat M1 za čije sastavnice nisu nađena klinička ispitivanja, ali se koristi tradicionalno. Stoga bi bilo zanimljivo u budućnosti provesti kliničko ispitivanje s ekstraktom potočarke kao potencijalnim preparatom za liječenje melazme. Za biljne vrste prisutne u proizvodima nađeno je ukupno 6 kliničkih studija. Najbolje ocijenjeni preparati bili su M4 (sadrži ulje sjemenki boreča, ulje sjemenki argana, ulje ploda uljane palme) i M9 (u sastavu viniferin iz vinove loze, bisabolol iz kamilice i skvalan iz masline). Od njih, samo je za bisabolol iz kamilice nađena klinička studija u kojoj se koristio u kombinaciji s retinoidima. Ne zna se koliko su kombinacije, prisutne na tržištu, učinkovite jer ne postoje kliničke studije za pojedine biljne vrste. Aloe vera gel uklopljen u lipose više poboljšava MASI score u odnosu na običan aloe vera gel te se zato smatra kao bolja podloga za buduće formulacije.

Formulacija tratinčice, indijskog ogrozda i sladića se u studijama pokazala kao sigurna i učinkovita zamjena hidrokinonu. Ovakav ishod kombinacija je djelovanja belidesa iz tratinčice, glabrina i likviritina iz sladića te antioksidativne aktivnosti indijskog ogrozda (Costa i sur., 2010). Kombinacija tratinčice, indijskog ogrozda i sladića mogla bi se preporučivati pacijentima, no na hrvatskom tržištu navedene biljne vrste prisutne su u zasebnim preparatima.

Ekstrakt sojinih klica imao je slab učinak na smanjenje hiperpigmentacije kod melazme. Peršin je pokazao sličnu učinkovitost kao hidrokinon. Sadrži vitamin C i flavonoide koji smanjuju produkciju melanina. (Khosravan i sur., 2017). No potrebne su daljnje studije na drugim formulacijama.

U prvih 6 mjeseci peroralne primjene, ekstrakt sjemenki grožđa blago je djelovao na poboljšanje izgleda mrlji, a daljnja primjena nije pokazivala značajni učinak na poboljšanje melazme (Yamakoshi i sur., 2004). U anketi preporučena je krema sa sjemenkama grožđa, stoga su potrebne prikladne studije kako bi se istražio topički učinak te formulacije.

5.3. Seboroični dermatitis

U provedenoj anketi preporučena su ukupno 32 proizvoda za terapiju seboroičnog dermatitisa. Najviše preporuka su imali proizvodi S2 (ne sadrži biljne vrste) i S5(šampon s božurinom) za čije biljne sastavnice nisu pronađene kliničke studije. Božur se koristi dosta u praksi te je ocijenjen sa 4 u anketi. Bilo bi korisno provesti kliničko ispitivanje za tu biljnu vrstu. Najbolje su ocijenjeni šamponi za tretman prhuti (blagi oblik seboroičnog dermatitisa vlasišta): S27 (sadrži orah), S28 (kombinacija masline, graška, hmelja, kamilice, nevena, bosiljka, sibirskog ginsenga i stolisnika), S29 (u sastavu dugolisni bor). Za biljne vrste u njihovom sastavu nisu provedne kliničke studije, no povratne informacije su im odlične. Nađene su 4 kliničke studije za biljne vrste u preporučenim preparatima.

Aloe vera gel je dobra podloga i za aktivne tvari koje se koriste u liječenju seboroičnog dermatitisa, iako je provedena studija bila relativno mala. Šampon s 5% TTO i otopina s mirtom pokazali su se dobri u liječenju prhuti skalpa što je prepoznato i u praksi te vidljivo u anketi. Ulje noćurka u obliku kreme bi moglo imati benefita u terapiji no nisu nađeni zadovoljavajući dokazi za to. Za korištenje ulja noćurka kao dodatka prehrani ne postoje klinički dokazi te se s toga ne bi trebalo preporučivati. No daljnja klinička ispitivanja su potrebna u tom smjeru.

6. ZAKLJUČAK

Kožna oboljenja predstavljaju veliki kako zdravstveni tako i psihosocijalni problem. Bolesnici su često nezadovoljni konvencionalnom terapijom i traže alternativna rješenja. U ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama na hrvatskom tržištu prisutni su brojni preparati s biljnim sastavnicama. Nažalost, provedeno je jako malo kliničkih studija koje dokazuju učinkovitost biljnih preparata u terapiji kožnih oboljenja. Uz to, u preparatima na našem tržištu nalazi se više biljnih vrsta, a nije poznato kakav učinak imaju zajedno. Iako nisu pronađene kliničke studije za biljne vrste, postoji mogućnost da su provedene studije za fitolemikalije koje se nalaze u njima. Proučavanje studija s tim fitokemikalijama izlazi iz okvira ovog diplomskog rada, ali bi svakako bilo zanimljivo provesti takvo istraživanje u budućnosti. Provedene kliničke studije upućuju na to da bi biljni preparati mogli pospješiti djelovanje ili smanjiti nuspojave standardne terapije, te da bi neki među njima mogli i ravnopravno konkurirati lijekovima standardne medicine. Ipak, potrebno je provesti još mnogo dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja kako bi se detaljno i objektivno procijenila njihova učinkovitost i nuspojave te kako bi ljekarnici mogli savjetovati pacijentima što bolji proizvod i provoditi farmaciju temeljenu na dokazima.

7. LITERATURA

Akne, <http://www.niams.nih.gov>, pristupljeno 14.7.2018.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust*, 1990, 153, 455-458.

Chaijan MR, Handjani F, Zarshenas M, Rahimabadi MS, Tavakkoli A. The myrtus communis L. solution versus ketoconazole shampoo in treatment of dandruff: A double blinded randomized clinical trial. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68, 715-720.

Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CR, Marmirori J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An Bras Dermatol*, 2010, 85, 613-620.

Crocco EI, Veasey JV, Boin MF, Lellis RF, Alves RO. A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melasma. *Cutis*, 2015, 96, 337-342.

Dall' Oglia F, Tedeschi A, Fusto CM, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. A novel cosmetic antifungal/anti-inflammatory topical gel for the treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face: an open-label trial utilizing clinical evaluation and erythema-directed digital photography. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017, 152, 436-440.

Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007, 73, 22-25.

Fabbrocini G, Cameli N, Lorenzi S, De Padova MP, Marasca C, Izzo R, Monfrecola G. A dietary supplement to reduce side effects of oral isotretinoin therapy in acne patients. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014, 149, 441-445.

Ferrando J. Clinical trial of a topical preparation containing urea, sunflower oil, evening primrose oil, wheat germ oil and sodium pyruvate, in several hyperkeratotic skin conditions. *Med Cutan Ibero Lat Am*, 1986, 14, 133-137.

GAGS, <http://www.bioline.org.br>, pristupljeno 14.9.2018.

Ghafarzadeh M, Eatemadi A. Clinical efficacy of liposome-encapsulated Aloe vera on melasma treatment during pregnancy. *J Cosmet Laser Ther*, 2017, 19, 181-187.

Hajheydari Z, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Soltani A. Effect of Aloe vera topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25, 123-129.

Hermanns JF, Petit L, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE. Assessment of topical hypopigmenting agents on solar lentigines of Asian women. *Dermatology*, 2002, 204, 281-286.

Investigator's global assessment (IGA), <https://www.nps.org.au>, pristupljeno 14.9.2018.

Khosravan S, Alami A, Mohammadzadeh-Moghadam H, Ramezani V. The Effect of Topical Use of Petroselinum Crispum (Parsley) Versus That of Hydroquinone Cream on Reduction of Epidermal Melasma: A Randomized Clinical Trial. *Holist Nurs Pract*, 2017, 31, 16-20.

Korneometar, <https://www.courage-khazaka.de>, pristupljeno 14.9.2018.

Korneometrija, <http://www.dermatest.de>, pristupljeno 14.9.2018.

Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of clinical and histological effects between lactobacillus-fermented *Chamaecyparis obtusa* and tea tree oil for the treatment of acne: an eight-week double-blind randomized controlled split-face study. *Dermatology*, 2014, 229, 102-109.

Mahmood T, Akhtar N, Khan BA, Khan HM, Saeed T. Outcomes of 3% green tea emulsion on skin sebum production in male volunteers. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10, 260-264.

Malhi HK, Tu J, Riley TV, Kumarasinghe SP, Hammer KA. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. *Australas J Dermatol*, 2017, 58, 205-210.

Meier L, Stange R, Michalsen A, Uehleke B. Clay jojoba oil facial mask for lesioned skin and mild acne--results of a prospective, observational pilot study. *Forsch Komplementmed*, 2012, 19, 75-79.

Meksametar, <https://courage-khazaka.de>, pristupljeno 14.9.2018.

Poláková K, Fauger A, Sayag M, Jourdan E. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8, 187-191.

Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: Clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*, 2015, 56, 151-163.

Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47, 852-855.

Seboroični dermatitis, <http://www.medlineplus.gov>, pristupljeno 15.7.2018.

Sebumetar, <https://www.courage-khazaka.de>, pristupljeno 14.9.2018.

Sharif A, Akhtar N, Khan MS, Menea A, Menea B, Khan BA, Menea F. Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat hamburg black grape seed extract. *Int J Cosmet Sci*, 2015, 37, 253-258.

Trompezinski S, Weber S, Cadars B, Larue F, Ardiet N, Chavagnac-Bonneville M, Sayag M, Jourdan E. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016, 9, 233-239.

Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*, 2012, 379, 361-372.

Yamakoshi J, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, Kubota Y, Kawachi Y, Otsuka F. Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma. *Phytother Res*, 2004, 18, 895-899.

8. SAŽETAK

Kožna oboljenja poput akni, melazme i seboroičnog dermatitisa predstavljaju zdravstveni i psihosocijalni problem. Za tretiranje navedenih oboljenja koriste se mnoge biljne vrste, ali samo su za rijetke provedene kliničke studije. U ovom radu navedeni su preparati koji se najčešće preporučuju u terapiji akni, melazme i seboroičnog dermatitisa na hrvatskom tržištu. Nadalje, navedene su njihove biljne sastavnice i provedena klinička istraživanja, ukoliko postoje. U terapiji akni od biljnih vrsta učinak pokazuju aloe vera gel, terpenofenol bakuhiol iz biljnih vrsta *Cullen corylifolium* i *Otholobium pubescens* u kombinaciji s ekstraktom ginka, emulzija zelenog čaja, 5% eterično ulje čajevca, ulje jojobe u lokalnoj primjeni te sjemenke grožđa i ulje noćurak *per os*. Aloe vera u liposomima, bisabolol iz kamilice, ekstrakt sladić, ekstrakt ploda indijskog ogrozda, belides (komercijalni ekstrakt tratinčice), peršin i ekstrakt sjemenki grožđa (peroralno) imali su obećavajući učinak na smanjenje simptoma melazme, dok ekstrakt soje nije pokazao značajan učinak. Kod smanjenja simptoma seboroičnog dermatitisa pomogli su pripravci s aloe verom, kod prhuti šampon s eteričnim uljem čajevca i otopina s mirtom, a ulju noćurka pokazuje blagi učinak. U preparatima na našem tržištu prisutne su kombinacije biljnih vrsta, a nije poznato kakav učinak imaju zajedno. Provedene kliničke studije upućuju na to da bi biljni preparati mogli pospješiti djelovanje ili smanjiti nuspojave standardne terapije, te da bi neki među njima mogli i ravnopravno konkurirati lijekovima standardne medicine. Ipak, potrebno je provesti još mnogo dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja kako bi se detaljno i objektivno procijenila njihova učinkovitost i nuspojave te kako bi ljekarnici mogli savjetovati pacijentima što bolji proizvod i provoditi farmaciju temeljenu na dokazima.

9. SUMMARY

Skin diseases such as acne, melasma and seborrheic dermatitis represent health and psychosocial problem. Many plant species have been used in treating these diseases, but only a few have clinical studies. This thesis includes most commonly recommended preparations in treating of acne, melasma and seborrheic dermatitis in the Croatian market, as well as its herbal components and clinical studies conducted with them. Promising effects in acne therapy are shown by aloe vera gel, terpenophenol bakuchiol from *Cullen corylifolium* and *Otholobium pubescens* in combination with ginkgo extract, green tea emulsion, 5% tea tree oil, jojoba oil in local therapy and grape seeds extract as well as primrose orally. Aloe vera within liposome fraction, bisabolol from chamomile, liquorice extract, belides (commercial daisy extract), *Phyllanthus emblica* fruit extract, parsley and grape seeds extract had a promising effect in alleviating symptoms of melasma while soy extract had no significant effect. In alleviating symptoms of seborrheic dermatitis preparations with aloe vera helped, for dandruff were preparations with tea tree oil and myrtle solution while primrose oil has shown mild effect. The preparations found in Croatian market are a combination of plant species, but its mutual effects are still unknown. Clinical studies indicate that some herbal preparations may increase activity or reduce side-effects of standard therapy, or even be equally efficient as the drugs from conventional medicine. However, new, well designed clinical trials are needed to allow a detailed and objective evaluation of their activity. In addition, such studies would give the pharmacists the possibility to advise the use of the best products to their patients as well as to practice evidence-based pharmacy.

Prilog 1. Tablica sa šiframa preporučenih proizvoda

| Šifra | Naziv proizvoda |
|--------------|--|
| A1 | SYN aknicare krema |
| A2 | Avène Clenance expert |
| A3 | Uriage Hisèac 3-regul |
| A4 | Avène TriAcnèal expert |
| A5 | Ducray Keracnyl PP |
| A6 | Pranarom eterično ulje čajevca |
| A7 | Roaccutane |
| A8 | La Roche-Posay (LRP) Effaclar Duo |
| A9 | LRP Effaclar DUO (+) |
| A10 | Ulje sezama |
| A11 | Laneno ulje |
| A12 | Dr. Stribor kozmetika, Tonik Cink & neroli |
| A13 | Nikel krema s čajevcem |
| A14 | Silverex sapun |
| A15 | Silverex krema |
| A16 | Avène Clenance Hydra umirujuća krema |
| A17 | SVR Sebiaclear gel moussant |
| A18 | Vichy Normaderm Night Detox |
| A19 | Rezorcinol (krema, pasta) |
| A20 | Ekstrakt zelenog čaja (čaj, krema) |
| A21 | Ekstrakt lista ginka (tinktura) |
| A22 | Aloe vera (gel) |
| A23 | Cosmel New cell intensive cleansing lotion (AHA 10% + green tea) |
| A24 | Cosmel Melli cream |
| A25 | Ulje lješnjaka |
| A26 | Classic Botanical ProAcne C Plus |
| A27 | Classic Botanical ProAcne BioSoft 24 |
| A28 | Nim |
| A29 | Bioderma Sèbium linija |
| A30 | Ulje boražine (kapsule peroralno) |
| A31 | Hidrolat čajevca |
| A32 | Korijen čička (čaj peros) |
| A33 | Ulje badema |
| A34 | Dea flores Emulzija protiv akni |
| A35 | L'erbolario krema čičak/ružmarin |
| A36 | Mumio (smola) |
| A37 | Propolis |
| A38 | Alkaloid Young derm linija |
| A39 | Solgar Evening Primrose oil (kapsule 500mg) |
| | Natural Wealth Ulje noćurka(kapsule 1300mg) |
| A40 | Ulje sjemenki argana |
| A41 | BioSilver sprej CLEAN |
| M1 | Celerit plus® krema |
| M2 | Ducray Melascreen linija |
| M3 | NIKEL Krema s tratinčicom |
| M4 | Almagea® SUNLOVE SKIN+ (kapsule) |
| M5 | Pharmadab Depigment krema |

| Šifra | Naziv proizvoda |
|--------------|---|
| M6 | Ulje noćurka |
| M7 | Laneno ulje |
| M8 | Ulje koštica marelice |
| M9 | Caudalie Vinoperfect radiance serum |
| M10 | Lierac Arkeskin Anti Age korektivna krema |
| M11 | hidrokinon |
| M12 | Voćne kiseline s vitaminom C |
| M13 | Aloe vera gel |
| M14 | Bademovo ulje |
| M15 | Izoflavoni iz soje |
| M16 | Čaj od plodova šipka (antioksidansi) |
| M17 | Bioderma White Objective |
| M18 | vrkuta |
| M19 | Konopljika |
| M20 | peršin |
| M21 | limun |
| M22 | Eucerin Even Brighter |
| M23 | Elicina Eco krema |
| M24 | DermEden Night protocol |
| S1 | Ducray Kertyol P.S.O. (krema, šampon) |
| S2 | Ducray Kelual DS |
| S3 | PHYTO Phytosquam intense šampon |
| S4 | Silverex krema |
| S5 | Klorane Ritual s božurrom |
| S6 | Klorane Mirta (šampon protiv masne prhuti) |
| S7 | Klorane Dragoljub (šampon protiv suhe prhuti) |
| S8 | Klorane Zob (šampon za često pranje) |
| S9 | Bioderma Sensibio DS+ krema |
| S10 | Ulje crnog kima p. o. |
| S11 | Čaj od koprive |
| S12 | Ulje noćurka |
| S13 | Aloe vera gel |
| S14 | mirta |
| S15 | Zeleni čaj |
| S16 | Veliki dvornik |
| S17 | Ekstrakt juke (kapsule) |
| S18 | NIKEL Sebofit šampon |
| S19 | NIKEL Gel za umivanje |
| S20 | Olilab Crni šampon |
| S21 | La Roche-Posay Kerium DS šampon |
| S22 | Eterično ulje čajevca |
| S23 | Eterično ulje kamilice |
| S24 | Fitoval protiv peruti (šampon) |
| S25 | kitozan |
| S26 | Kordiceps (gljivice) |
| S27 | L'erbolario šampon od oraha |
| S28 | Dr. Theiss Parusan šampon |
| S29 | Biorga dermatologie SeboPhane šampon |
| S30 | Biorga Mycogel |

| Šifra | Naziv proizvoda |
|--------------|--------------------------------|
| S31 | Bioeliksir Euten Classic krema |
| S32 | Uriage D. S. Emulzija |

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakognoziju
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb

Diplomski rad

FITOPREPARATI U TERAPIJI AKNI, MELAZME, I SEBOROIČNOG DERMATITISA

Klara Ritoša

SAŽETAK

Kožna oboljenja poput akni, melazme i seboroičnog dermatitisa predstavljaju zdravstveni i psihosocijalni problem. Za tretiranje navedenih oboljenja koriste se mnoge biljne vrste, ali samo su za rijetke provedene kliničke studije. U ovom radu navedeni su preparati koji se najčešće preporučuju u terapiji akni, melazme i seboroičnog dermatitisa na hrvatskom tržištu. Nadalje, navedene su njihove biljne sastavnice i provedena klinička istraživanja, ukoliko postoje. U terapiji akni od biljnih vrsta učinak pokazuju aloe vera gel, terpenofenol bakuhiol iz biljnih vrsta *Cullen corylifolium* i *Otholobium pubescens* u kombinaciji s ekstraktom ginka, emulzija zelenog čaja, 5% eterično ulje čajevca, ulje jojobe u lokalnoj primjeni te sjemenke grožđa i ulje noćurak per os. Aloe vera u liposomima, bisabolol iz kamilice, ekstrakt sladić, ekstrakt ploda indijskog ogrozda, belides (komercijalni ekstrakt tratinčice), peršin i ekstrakt sjemenki grožđa (peroralno) imali su obećavajući učinak na smanjenje simptoma melazme, dok ekstrakt soje nije pokazao značajan učinak. Kod smanjenja simptoma seboroičnog dermatitisa pomogli su pripravci s aloe verom, kod prhuti šampon s eteričnim uljem čajevca i otopina s mirtom, a ulju noćurka pokazuje blagi učinak. U preparatima na našem tržištu prisutne su kombinacije biljnih vrsta, a nije poznato kakav učinak imaju zajedno. Provedene kliničke studije upućuju na to da bi biljni preparati mogli pospješiti djelovanje ili smanjiti nuspojave standardne terapije, te da bi neki među njima mogli i ravnopravno konkurirati lijekovima standardne medicine. Ipak, potrebno je provesti još mnogo dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja kako bi se detaljno i objektivno procijenila njihova učinkovitost i nuspojave te kako bi ljekarnici mogli savjetovati pacijentima što bolji proizvod i provoditi farmaciju temeljenu na dokazima.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 49 stranica, 3 grafičkih prikaza, 4 tablice i 31 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Akne, melazma, seboroični dermatitis, fitoterapija, biljne vrste

Mentor: **Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Jasna Jablan, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Suzana Inić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHYTOPREPARATIONS IN THERAPY ACNE, MELASMA AND SEBORRHEIC DERMATITIS

Klara Ritoša

SUMMARY

Skin diseases such as acne, melasma and seborrheic dermatitis represent health and psychosocial problem. Many plant species have been used in treating these diseases, but only a few have clinical studies. This thesis includes most commonly recommended preparations in treating of acne, melasma and seborrheic dermatitis in the Croatian market, as well as its herbal components and clinical studies conducted with them. Promising effects in acne therapy are shown by aloe vera gel, terpenophenol bakuchiol from *Cullen corylifolium* i *Otholobium pubescens* in combination with ginkgo extract, green tea emulsion, 5% tea tree oil, jojoba oil in local therapy and grape seeds extract as well as primrose orally. Aloe vera within liposome fraction, bisabolol from chamomile, liquorice extract, belides (commercial daisy extract), *Phyllanthus emblica* fruit extract, parsley and grape seeds extract had a promising effect in alleviating symptoms of melasma while soy extract had no significant effect. In alleviating symptoms of seborrheic dermatitis preparations with aloe vera helped, for dandruff were preparations with tea tree oil and myrtle solution while primrose oil has shown mild effect. The preparations found in Croatian market are a combination of plant species, but its mutual effects are still unknown. Clinical studies indicate that some herbal preparations may increase activity or reduce side-effects of standard therapy, or even be equally efficient as the drugs from conventional medicine. However, new, well designed clinical trials are needed to allow a detailed and objective evaluation of their activity. In addition, such studies would give the pharmacists the possibility to advise the use of the best products to their patients as well as to practice evidence-based pharmacy.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 49 pages, 3 figures, 4 tables and 31 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Acne, melasma, seborrheic dermatitis, phytotherapy, plant species

Mentor: **Marijana Zovko Končić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Marijana Zovko Končić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Suzana Inić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.

