

# Topikalni pripravci u liječenju seboroičnog dermatitisa

---

Čolak, Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:427728>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Marija Čolak**

**TOPIKALNI PRIPRAVCI U LIJEČENJU SEBOROIČNOG DERMATITISA**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2023.**

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović – Grčić

Završni specijalistički rad obranjen je dana 21. srpnja 2023. godine na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Željka Vanić  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko – biokemijski fakultet
2. Prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko – biokemijski fakultet
3. nasl. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec  
KBCSM

Rad ima 40 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad izrađen je na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu poslijediplomskog studija Dermatofarmacija i kozmetologija, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović – Grčić.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Jeleni Filipović – Grčić na mentorstvu i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

## SAŽETAK

Koža, kao najveći ljudski organ, podložna je raznim kroničnim i akutnim upalama. Seboroični dermatitis je kronična upalna bolest kože koja se javlja na područjima bogatima sebacealnim žlijezdama. Takva područja su vlasište, obrve, koža lica, središnji dio prsnog koša, leđa, preponsko područje i područje anusa. Procjenjuje se da seboroični dermatitis vlasišta i seboroični dermatitis ostalih područja, zajedno, pogađaju pola svjetske populacije.

Mogući uzročnici bolesti su prisutnost *Malassezia spp.* - kvasnica, hiperaktivnost sebaceoznih žlijezda, smanjenje integriteta epidermalne barijere, imunosupresija, neurološka i psihijatrijska stanja, određeni lijekovi i čimbenici okoliša kao što su sezonske promjene.

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je bio napraviti sustavni pregled dostupnih topikalnih pripravaka za liječenje seboroičnog dermatitisa, objasniti mehanizme djelovanja aktivnih sastojaka i ulogu podloge (pomoćnih tvari) u liječenju, održavanju remisije i poboljšanju kvalitete života te usporediti učinkovitost pojedinih pripravaka.

**Materijal i metode:** Za izradu ovog specijalističkog rada pregledana je i korištena znanstvena literatura u znanstvenim bazama podataka PubMed, Cochrane Library, Elsevier, Medscape, Wiley, stručnim časopisima i udžbenicima u tiskanom i elektroničkom izdanju, te Europska farmakopeja. Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanje literature je rađeno u svrhu procjene topikalnih pripravaka u liječenju seboroičnog dermatitisa, njihovih najčešćih sastojaka, te

inovacija u kozmetičkoj industriji i smjera u kojem se kreće razvoj formulacija kako bi bili što bolje prilagođeni potrebama i zahtjevima pacijenata.

**Rezultati:** Pregled dostupnih istraživanja pokazuje kako se uspješno liječenje seboroičnog dermatitisa postiže kombinacijom proizvoda s antimikotičkim, protuupalnim i keratolitičkim djelovanjem.

**Zaključak:** Važna uloga ljekarnika u terapiji seboroičnog dermatitisa je u edukaciji pacijenta kako je seboroični dermatitis kronična recidivirajuća bolest. Korištenjem topikalnih pripravaka s antimikotičkim, keratolitičkim i protuupalnim djelovanjima te dodatne adjuvantne terapije postiže se dulje trajanje stanja remisije.

**Ključne riječi:** seboroični dermatitis, kortikosteroidi, antimikotici, keratolitici, ketokonazol, topikalna primjena

## **SUMMARY:**

The skin, as the largest human organ, is subject to various chronic and acute inflammations. Seborrheic dermatitis is a chronic inflammation of the skin that occurs in areas rich in sebaceous glands. Such areas are the scalp, eyebrows, facial skin, mid-chest, back, groin and anal area. It is estimated that seborrheic dermatitis of the scalp and seborrheic dermatitis of other areas together affect half the world's population.

Possible causes of the disease are the presence of the *Malassezia* spp. - yeast, hyperactivity of the sebaceous glands, a decrease in the integrity of the epidermal barrier, immunosuppression, neurological and psychiatric conditions, certain drugs and environmental factors such as seasonal changes.

**THE OBJECTIVE OF THE RESEARCH:** The goal of this work was to make a systematic review of available topical preparations for the treatment of seborrheic dermatitis, to explain the mechanisms of action of active ingredients and the role of the base (excipients) in treatment, maintenance of remission and improvement of quality of life, and to compare the effectiveness of individual preparations.

**MATERIAL AND METHODS:** For the preparation of this specialist work, scientific literature in the scientific databases PubMed, Cochrane Library, Elsevier, Medscape, Wiley, professional journals and textbooks in printed and electronic editions, and the European Pharmacopoeia were reviewed and used. Literature was searched according to research topic, research subject, authors and journal.

When studying the relevant articles, the most important results, discussions and conclusions presented in this specialist work were highlighted. The literature search was carried out for the

purpose of evaluating topical preparations in the treatment of seborrheic dermatitis, their most common ingredients, as well as innovations in the cosmetic industry and the direction in which the development of formulations is moving in order to be better adapted to the needs and demands of patients.

**RESULTS:** A review of available research shows how successful treatment of seborrheic dermatitis is achieved by combining products with antimycotic, anti-inflammatory and keratolytic effects.

**CONCLUSION:** An important role of the pharmacist in the therapy of seborrheic dermatitis is to educate the patient that seborrheic dermatitis is a chronic relapsing disease. The use of topical preparations with antimycotic, keratolytic and anti-inflammatory effects and additional adjuvant therapy achieves a longer duration of remission.

**KEYWORDS:** seborrhoeic dermatitis, corticosteroids, antifungals, keratolytics, ketoconazole, topical application



## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 2  |
| 1.1 Građa i funkcija kože .....                                    | 3  |
| 1.2. Uzroci seboroičnog dermatitisa .....                          | 6  |
| 1.3. Epidemiologija seboroičnog dermatitisa .....                  | 8  |
| 1.4. Simptomi i znakovi seboroičnog dermatitisa .....              | 9  |
| 2. Cilj istraživanja .....   | 12 |
| 3. Materijali i metode .....                                       | 13 |
| 4. Rasprava .....  | 14 |
| 4.1. Topikalni pripravci u liječenju seboroičnog dermatitisa ..... | 14 |
| 4.2. Lokalni antimikotici .....                                    | 16 |
| 4.2.1 Ketokonazol .....  | 16 |
| 4.2.2 Ciklopiroksolamin .....                                      | 18 |
| 4.2.3. Ostali topikalni antimikotici .....                         | 19 |
| 4.3. Lokalni kortikosteoidi .....                                  | 19 |
| 4.4. Imunosupresivi .....  | 21 |
| 4.5. Keratolitici .....  | 22 |
| 4.5.1. Salicilna kiselina .....                                    | 23 |
| 4.5.2. Selen sulfid .....  | 23 |
| 4.5.3 Cink piriton .....   | 24 |
| 4.6. Seboroični dermatitis kod novorođenčadi i dojenčadi .....     | 24 |
| 5. Zaključak .....   | 26 |
| 6. Literatura .....  | 27 |
| 7. Životopis .....   | 33 |

## 1.Uvod

Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, svakodnevno odgovaraju na pitanja vezana uz zdravstvene probleme pacijenata, koji često uključuju različite dermatoze. Među njima se, zbog sve veće prevalencije među populacijom te utjecaja na smanjenje kvalitete života, ističe seboroični dermatitis (1). Poznavanje dostupnih bezreceptnih lijekova (engl. *over the counter*; OTC) za liječenje seboroičnog dermatitisa bitno je za svakog ljekarnika kako bi pacijentu pružio kvalitetnu skrb, odnosno dao upute o izboru, korištenju i doziranju, te potaknuo adherenciju pacijenta za osiguravanje optimalnog djelovanja.

Seboroični dermatitis je kronična upalna bolest kože, koja se očituje na područjima bogatima sebacealnim žlijezdama. Takva područja su vlasište, obrve, koža lica, središnji dio prsnog koša, leđa, preponsko i područje anusa. Klinička slika seboroičnog dermatitisa uključuje svrbež, ljuskanje i eritem kože, a kod nekih pacijenata javlja se i eritematozni folikulitis. Seboroični dermatitis se javlja kod novorođenčadi do trećeg mjeseca starosti, adolescenata, te osoba između 30. i 60. godine života (2, 3). Veća učestalost pojave seboroičnog dermatitisa kod HIV pozitivnih pacijenata pretpostavlja važnost imunološkog sustava u patogenezi bolesti (4).

U terapiji seboroičnog dermatitisa, topikalni pripravci imaju prednost pred sistemskom terapijom. Sistemska terapija potrebna je samo u težim oblicima bolesti te kod osoba kod kojih ne dolazi do poboljšanja nakon topikalne terapije. Ljekarnici svojim kompetencijama mogu pomoći pacijentu u pravilnu odabiru, primjeni i pridržavanju topikalne terapije za seboroični dermatitis čime omogućuju pozitivne ishode terapije, dulju remisiju bolesti i bolju kvalitetu života pacijenta (5).

Procjenjuje se da 50 milijuna državljana Sjedinjenih Američkih Država pati od seboroičkog dermatitisa vlasišta, te da godišnje potroše 300 milijuna dolara na bezreceptne lijekove za tretiranje svrbeža i ljuskanja vlasišta. Seboroični dermatitis, osim što uzrokuje fizičku nelagodu, negativno djeluje i na samopouzdanje pojedinca (4).

## 1.1 Građa i funkcija kože

Koža, kao najveći ljudski organ, prekriva cjelokupnu površinu tijela. Osim što čini barijeru između organizma i okoliša, koža upravlja i tjelesnom temperaturom tako što štiti organizam od temperaturnih razlika. Vazomotorna aktivnost krvnih žila omogućava pojačano otpuštanje ili čuvanje topline. Koža prenosi bolne i ugodne podražaje, pruža zaštitu od mehaničkih povreda, zaštitu od dehidracije i prodora različitih kemijskih tvari iz okoline. Kako bi pružila zaštitu od patogenih organizama, izrazito je važna očuvanost kože i njenog kiselog omotača. Uz to, obzirom da koža štiti organizam od stranih tvari tako što omogućuje njihovo brzo prepoznavanje i pokretanje obrambenih organizama, ima i imunološku aktivnost. Površina kože iznosi između 1,5 -2 m<sup>2</sup>, ovisno o dobi, visini i debljini osobe. Na različitim dijelovima tijela razlikuje se debljina i boja kože, broj žlijezda znojnica, sebacealnih žlijezda, dlačnih folikula i živaca. Sastavljena je od triju slojeva, epidermisa, dermisa i hipodermisa. Uz osnovne slojeve kože, kao adneksi kože u nju su uklopljene sebacealne žlijezde, žlijezde znojnice, mliječne žlijezde, folikuli dlake i nokti.

Epidermis, kao gornji sloj kože, funkcionira kao zaštitna barijera kože. Na površini epidermisa nalaze se otvori izvodnih kanala sebacealnih žlijezda i žlijezda znojnica čiji sekreti, sebum i znoj, daju vlažnost koži i štite ju od infekcija. Debljina epidermisa, ovisno o dijelu tijela, iznosi od 0,4 do 1,4 mm. Najtanji je na vjeđama, a najdeblji na dlanovima i tabanima (6).

Njegovu strukturu čini nekoliko vrsta stanica, od kojih keratinociti čine 90 %. Epidermis se sastoji od 5 slojeva keratinocita koji nastaju u najdubljem bazalnom sloju te migriraju prema površini kože. Migracijom prema površini kože, keratinociti prolaze kroz proces keratinizacije u kojem sazrijevaju i prolaze kroz niz promjena što svaki sloj čini posebnim. Proces keratinizacije u normalnim uvjetima traje 28 dana. Razlikujemo rožnati sloj (*stratum corneum*), svijetli sloj (*stratum lucidum*), zrnati sloj (*stratum granulosum*), trnasti sloj (*stratum spinosum*) i temeljni sloj (*stratum basale*).

Temeljni sloj čini red heksagonalnih stanica velike jezgre. Heksagonalna formacija se pokazala najučinkovitijim dvodimenzionalnim građevnim oblikom u prirodi, kao što se vidi i na primjerima pčelinjeg saća, a kod čovjeka u jetrenim režnjićima i mrežnici (7). Stanice temeljnog sloja su međusobno, i s gornjim trnastim slojem, povezane dezmosomima, a s bazalnom membranom koja dijeli epidermis od dermisa stanice su povezane hemidezmosomima (6). U temeljnom sloju stanice se dijele mitozom, jedna stanica ostaje u temeljnom sloju, a druga se kreće prema površini epidermisa i započinje proces keratinizacije (8).

U sljedećem, trnastom sloju, keratinociti proizvode keratin, odnosno, proteinska vlakna, te su veći od stanica temeljnog sloja zbog povećanog citoplazmatskog volumena. Kako se stanice kreću prema gornjim slojevima nakupljaju sve više keratina. Keratinociti zrnatog sloja imaju keratohijaline granule koje sadrže nekoliko proteina, među kojima se ističe filagrin. Filagrin ima važnu ulogu u nastanku rožnatog sloja kože, jer pomaže u povezivanju keratinskih filamenata. Keratinski filamenti nastaju procesom diferencijacije, kada keratinociti gube jezgru te ostaje samo gusta mreža keratinskih filamenata. Tako izmijenjene keratinocite nazivamo korneociti. Korneociti, zajedno s intercelularnim lipidnim matriksom čine površinski rožnati sloj kože.

Ispod epidermisa nalazi se dermis, sloj koji koži daje potporu i oblik. Sastoji se od stanica vezivnog tkiva, većinom fibroblasta, odgovornima za sintezu kolagena, elastina, glikozaminoglikana, proteoglikana te ostalih proteina ekstracelularnog matriksa(8). Ekstracelularnim matriksom nazivamo kompleksnu makromolekularnu strukturu različitih proteina važnih za elastičnost i fleksibilnost. Debljina dermisa, kao i epidermisa, ovisi o dijelu tijela, te iznosi od 2 do 4 mm (7).

Dermis se sastoji se od površinskog ili papilarnog dermisa te dubljeg sloja ili retikularnog dermisa. Papilarni dermis u bliskom je kontaktu s epidermisom, osobito preko sitnih izbočina, papila po kojima je i dobio naziv. Papile stvaraju nepravilnu površinu na koži i pomažu u vezivanju epidermisa i dermisa. Papilarni sloj sadrži mrežu tankih kolagenskih vlakana, vlakana elastina i krvnih žila koje pružaju hranjive tvari epidermisu. Retikularni dermis je donji sloj dermisa, koji je cijelom površinom u kontaktu sa sljedećim slojem kože, hipodermisom. Sastoji se od gusto isprepletenih debelih kolagenskih vlakana. Također sadrži i elastinska vlakna koja doprinose elastičnosti kože. Retikularni sloj sadrži i živčane završetke, sebacealne žlijezde, žlijezde znojnice, folikule dlake i krvne žile (6, 8).

Sebacealne žlijezde se nalaze u sredini dermisa, između mišića za podizanje dlake i folikula dlake (6). Sebum koji izlučuju sebacealne žlijezde u folikul dlake, na površini kože se miješa sa lipidima epidermisa i zajedno tvore lipidni sloj koji se sastoji od triglicerida, diglicerida, masnih kiselina, skvalana, voštanih estera, kolesterola i estera kolesterola (8). Sebum ima antimikrobno djelovanje i održava kožu mekom i vlažnom. Muškarci imaju više sebacealnih žlijezda te proizvode više sebuma od žena. Na aktivnost sebacealnih žlijezda utječu hormoni, te se zbog toga aktiviraju u pubertetu, a aktivnost im se u starosti smanjuje (6, 8).

Dermis je dobro prokrvljen i osim potporne uloge, koju ostvaruje putem kolagenih i elastičnih vlakana, ima važnu ulogu u hranjenju kože, pridonosi termoregulaciji, zacjeljivanju rana i uklanjanju toksina (6).

## 1.2. Uzroci seboroičnog dermatitisa

Seboroični dermatitis karakteriziran je masnim, ljuskavim arealima na područjima kože prekrivenim sebacealnim žlijezdama. Točan uzrok seboroičnog dermatitisa nije do kraja razjašnjen, ali je utvrđeno nekoliko etioloških čimbenika. Među njima se ističu: promjena u sastavu lipida na površini kože, genetska predispozicija, upalni odgovor kože, androgeni hormoni, upotreba lijekova, prije svega sintetičkih androgena ili lijekova koji su indicirani u liječenju psihijatrijskih bolesti, te uloga *Malassezia spp.* - kvasnice (6, 10).

O ulozi *Malassezia spp.* – kvasnice u etiopatogenezi seboroičnog dermatitisa postoje dvije teorije:

1. Bolest uzrokuje *Malassezia spp.* – kvasnica i temelji se na nalazu njene pristunosti u zahvaćenoj koži i terapijskom odgovoru na antifungalna sredstva
2. *Malassezia spp.* – kvasnica je slučajni nalaz na primarnoj upalnoj dermatizi koja je rezultirala deskvamacijom i upalom u epidermisu, kao u psorijazi.

*Malassezia spp.* - kvasnica je vrsta kvasnica koja se normalno pronalazi na koži. Hrani se lipidima proizvedenim od sebacealnih žlijezda te ih razgrađuje lipazama i fosfolipazama. Na taj način nastaju oleinska i arahidonska kiselina, malesezin i indol-3-karbaldehid. Istraživanja su pokazala kako kod zdravih pojedinaca *Malassezia spp.* - *spp.* čini 46 % mikrobne flore, kod pojedinaca sa seboroičnim dermatitisom vlasišta čini 74 %, dok kod osoba sa seboroičnim dermatitisom drugih regija čini 83 % (11). U skladu s ovim podacima je i činjenica da tretiranje

simptoma seboroičnog dermatitisa vlasišta i drugih regija pripravcima koji imaju protugljivično djelovanje dovodi do poboljšanja simptoma, što potvrđuje važnu ulogu *Malassezia spp.* - kvasnice u patogenezi seboroičnog dermatitisa vlasišta i seboroičnog dermatitisa ostalih regija (9).

Lipidi iz sebuma nastalog iz sebacealnih žlijezda drugi su etiološki čimbenik u nastanku seboroičnog dermatitisa. Kod osoba sa seboroičnim dermatitisom pokazalo se da sebum sadrži veću količinu triglicerida i slobodnih masnih kiselina od sebuma zdrave osobe (12). Ova razlika u sastavu sebuma doprinosi rastu *Malassezia spp.* - kvasnice što vodi do nastanka seboroičnog dermatitisa.

Normalna prisutnost *Malassezia spp.* - kvasnice na koži zdrave osobe, nagovještava da postoje i drugi faktori koji pojedinca čine podložnijim razvijanju seboroičnog dermatitisa vlasišta ili seboroičnog dermatitisa drugih regija. Istraživanja pokazuju da individualna osjetljivost može biti uzrokovana genetikom, ali i okolišnim faktorima kao što su, stres, način života, dijeta, hormonalne promjene, godišnje doba (9).

Istraživanja koja su proučavala utjecaj genetske predispozicije dokazala su kako određene genske varijacije mogu utjecati na funkciju kože, imunološki odgovor i sposobnost regulacije sebuma. Studija koja je proučavala obitelj oboljelih od seboroičnog dermatitisa pokazala je da nose mutaciju na proteinu *ZNF750*. *ZNF750* je transkripcijski faktor koji regulira diferencijaciju keratinocita. Mutacija u genu *ZNF750* uzrokovala je dermatitis sličan seboroičnom dermatitisu kod 44 člana obitelji kroz 5 generacija (3). U studiji provedenoj na miševima, pokazalo se kako je u pacijenata sa seboroičnim dermatitisom povišena razina IL-17 i IL-23. IL-23 je ključni regulator za stvaranje IL-17. Korištenjem lijekova koji blokiraju IL17, kao

što su secukinumab i brodalumab, mogu se smanjiti simptomi seboreičnog dermatitisa kao što su eritem, ljuškanje i svrbež (48).

Istraživanja pokazuju da narušena struktura rožnatog sloja također može biti jedan od čimbenika u patogenezi seboreičnog dermatitisa. Obzirom da je rožnati sloj vanjski sloj kože, njegova narušena struktura može dovesti do povećanog transepidermalnog gubitka vode (TEWL) i smanjene barijerne zaštite. Ova disfunkcija može olakšati *Malassezia spp.* - kvasnici prodiranje u kožu, čime dovodi do upalnog odgovora tijela koji se karakterizira simptomima seboreičnog dermatitisa (49, 50).

Obzirom da androgeni hormoni, poput testosterona, dihidrotestosterona, potiču aktivnost sebacealnih žlijezda u koži, što rezultira povećanom proizvodnjom sebuma, postoji pretpostavka da spolni hormoni utječu na nastanak bolesti (42). Androgeni hormoni utječu i na proces keratinizacije kože, odnosno povećaju brzinu obnove stanica epidermisa, što može dovesti do nakupljanja mrtvih stanica na koži i stvaranja ljuskica karakterističnih za seboreični dermatitis (51).

### 1.3. Epidemiologija seboreičnog dermatitisa

Seboreični dermatitis se uobičajeno javlja u tri životna razdoblja: u prva tri mjeseca života, tijekom puberteta, te kod odraslih osoba između 40. i 60. godine starosti. Kod novorođenčadi seboreični dermatitis zahvaća vlasište, pojava poznata i kao tjemenica, te lice i pelensko područje. Učestalost je i do 42 %. Kod adolescenata i odraslih seboreični dermatitis može zahvatiti vlasište, lice, trup, pazuhe, te ingvinalne nabore (4). Pojavnost je 3-5 % ukupnog stanovništva, a javlja se kod više od 34 % imunokompromitiranih bolesnika (6). Češće pogađa muškarce nego žene sugerirajući na povezanost sa spolnim hormonima (4).



Seboroični dermatitis povezan je i s neurološkim i psihološkim bolestima, uključujući Parkinsonovu bolest, tardivnu diskineziju, traumatične ozljede mozga, epilepsiju, depresiju, te oboljele od virusa hepatitisa C, HIV-a, Down-ovog sindroma, te kod osoba s presađenim organima. Također, seboroični dermatitis je povezan i s nekoliko drugih komorbiditeta kao što su atopijski dermatitis, psorijaza i rozacea. Seboroični dermatitis na licu se može javiti kod pacijenata sa psorijazom koji su tretirani psoralenom i terapijom UV zračenjem (4).

Seboroični dermatitis pogoršava sunce, vlažno i hladno vrijeme, a povezuje se i s nesanicom i stresom (4).

U usporedbi sa seboroičnim dermatitisom lica i ostalih regija, seboroični dermatitis vlasišta se javlja češće i zahvaća gotovo 50 % odrasle populacije. Započinje u pubertetu, a najčešće se javlja u dobi od 20 godina, a zatim se porastom starosti, njegova incidencija smanjuje. Podjednako često se javlja u svim etničkim skupinama (13). Iako nije poznat točan način nasljeđivanja, opažena je učestala pojava bolesti unutar iste obitelji (6).

#### 1.4. Simptomi i znakovi seboroičnog dermatitisa

Simptomi seboroičnog dermatitisa se razvijaju postupno. Bolest je prepoznatljiva po dobro omeđenim plakovima sa masnim ljuskicama na područjima kože bogatim sebacealnim žlijezdama kao što su vlasište, predio iza uški, lice (nazolabijalni pregibi, gornja usna, očni kapci i obrve), te gornji dio trupa. Lezije su uglavnom simetrično raspoređene. Seboroični dermatitis nije zarazna ili životno ugrožavajuća bolest, ali može imati značajan učinak na kvalitetu života pojedinca. Sama klinička prezentacija seboroičnog dermatitisa razlikuje se od područja koje zahvaća.

Na vlasištu, seboroični dermatitis uzrokuje deskvamaciju koja je karakterizirana bijelim ili žutim ljuskicama, uz popratni svrbež i iritacije. Seboroični dermatitis u vlasištu ima tri oblika – pityriasis sicca, pityriasis steatoides i tinea amiantacea. Pityriasis sicca je oblik seboroičnog dermatitisa vlasišta karakteriziran suhoćom i ljuškanjem kože vlasišta. Javljaju se bijele ljuskice. Pityriasis steatoides je karakterizirana prisutnošću masnih i ljuskastih naslaga na vlasištu. Tinea amiantacea je karakterizirana ljuskama koje često prijanju za vlasište. Promjene se mogu spojiti i prekriti cijelo vlasište te zahvatiti područje čela ili područje iza ušiju. Seboroični dermatitis karakteriziran je i svrbežom vlasišta, pa često grebanje kako bi se ublažio svrbež može oštetiti površinski sloj kože i dovesti do nastanka eskorijacija. Uslijed oštećenja epidermisa, upale i sekundane infekcije dolazi do sekrecije i stvaranja krusti (4, 6, 13).

Na licu seboroični dermatitis zahvaća područje obrva, očnih kapaka i nazalobijalnih pregiba. Zahvaćena područja su eritematozna, s vidljivim ljuškanjem. Mogu se javiti svrbež i iritacija, a u težim slučajevima ragade uz bolnost, najčešće na području oko usta (14).

Seboroični dermatitis može zahvatiti i područje trupa – prsa i leđa. Najčešće su primjetne okruglaste ili ovalne promjene veličine kovanice. Mogu biti lagano infiltrirane i praćene svrbežom (6).

Kod novorođenčadi, seboroični dermatitis se pojavljuje u prvim mjesecima života. Prve promjene očituju se nastankom masnih ljuski u vlasištu koje se lako skidaju. Nakon njihovog skidanja može ostati eritem kože. Seboroični dermatitis se može proširiti na područje lica, iza ušiju, na područje između nosa i usta, u kožne nabore, pogotovo kod djece povećane tjelesne težine, te u pelensku regiju. Promjene se u većini slučajeva spontano povuku u prvih nekoliko mjeseci, ali u težim slučajevima mogu trajati i kroz djetinjstvo (4, 6).

Kod imunokompromitiranih pacijenata, seboroični dermatitis je dugotrajniji i intenzivniji, pogotovo kod osoba sa razinom CD4 stanica ispod 400 stanica po milimetru, te je otporan na liječenje (15). Kod osoba koje žive na području Afrike, pojava seboroičnog dermatitisa je rijetka, pa se kod odraslih i djece smatra ranim kožnim simptomom infekcije virusom HIV-a, a do povlačenja dolazi sa učinkovitom antiretroviralnom terapijom (24).

U diferencijalnoj dijagnozi seboroični dermatitis treba razlikovati od psorijaze, atopijskog dermatitisa (češći u dječjoj dobi), kontaktnog dermatitisa, mikoze vlasišta, impetiga, intertriginozne kandidaze i sistemskog eritematoznog lupusa (4,6). Teži slučajevi zahtijevaju potvrdu dijagnoze biopsijom koja će pokazati parakeratozu u epidermisu, začepljeni otvor lojnog folikula i spongiozu (14).

Kliničku sliku seboroičnog dermatitisa može biti teško razlikovati od psorijaze vlasišta, ali u psorijazi se javljaju infiltrirane lezije, oštro ograničene sa srebreno bijelim ljuskicama. Rozacea obično zahvaća područje nosa i obraza, ali ne i područje nazolabijalnih pregiba, te nije prisutna deskvamacija uz popratni eritem i teleangiektazije (4).

Lijekovi kao što su grizeofulvin, haloperidol, klorpromazin, Il-2, interferon, metildopa i psoralen, i nedostaci određenih nutrijenata, kao što su piridoksin, cink, niacin i riboflavin, mogu uzrokovati dermatitis sličan seboroičnom dermatitisu. Ova stanja mogu biti istovremeno prisutna čime dijagnoza seboroičnog dermatitisa postaje zahtjevnija.

## 2. Cilj istraživanja

Seboroični dermatitis je kronična upalna bolest kože koja pogađa milijune ljudi u svijetu. Iako točna etiologija nastanka seboroičnog dermatitisa nije do kraja razjašnjena, smatra se da je povezana s prisutnošću kvasnice *Malassezia spp.*, promjenom u sastavu lipida kože te individualnom osjetljivošću pojedinca. Karakterizirana je pojavom eritematoznih ljuskica, koje mogu biti i masne te uzrokovati svrbež. Može se javiti na vlasištu, licu i gornjem dijelu trupa.

Topikalni pripravci se uobičajeno koriste u tretmanu seboroičnog dermatitisa, te se smatraju prvom linijom terapije. Najčešće korišteni topikalni pripravci uključuju kortikosteroide, antimikotike, antibiotike i inhibitore kalcineurina. Uz njih koriste se i pripravci koji sadrže aktivne tvari sa keratolitičkim svojstvima.

Cilj istraživanja je napraviti sustavni pregled dostupnih topikalnih pripravaka za liječenje seboroičnog dermatitisa, objasniti mehanizme djelovanja aktivnih sastojaka i ulogu podloge (pomoćnih tvari) u liječenju, održavanju remisije i poboljšanju kvalitete života te usporediti učinkovitost pojedinih pripravaka.

### 3. Materijali i metode

Za izradu ovog specijalističkog rada pregledana je i korištena znanstvena literatura u znanstvenim bazama podataka PubMed, Cochrane Library, Elsevier, Medscape, Wiley, stručnim časopisima i udžbenicima u tiskanom i elektroničkom izdanju, te Europska farmakopeja. Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanje literature je rađeno u svrhu procjene topikalnih pripravaka u liječenju seboroičnog dermatitisa, njihovih najčešćih sastojaka, te inovacija u kozmetičkoj industriji i smjera u kojem se kreće razvoj formulacija kako bi bili što bolje prilagođeni potrebama i zahtjevima pacijenata.

## 4. Rasprava

### 4.1. Topikalni pripravci u liječenju seboroičnog dermatitisa

Obzirom da većina patoloških stanja kože može biti efikasno tretirana topikalnim pripravcima, takvi proizvodi su i najčešće propisivani u dermatologiji.

Topikalni pripravci su proizvodi koji se primjenjuju direktno na kožu. Sastav topikalnog pripravka ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima aktivne tvari, uključujući topljivost, molekularnu težinu i pH stabilnost, o namijenjenoj indikaciji te viskoznosti koja od toga ovisi, te o stabilnosti i zakonskim regulativama (16). Osim same aktivne tvari, značajnu ulogu u djelotvornosti određenog proizvoda ima i farmaceutski oblik topikalnog pripravka. Razlikujemo kreme, masti, losione, pjene, gelove i šampone.

Topikalni pripravci uglavnom izazivaju promjene na površini kože i ispod nje (epidermis i dermis). Češće se propisuju od sistemske terapije jer su sigurniji i zabilježeno je manje nuspojava na njihovu primjenu. Nanose se izravno na oboljelu površinu. Ovisno o sastavu mogu biti izrazito djelotvorni kod raznih kožnih bolesti, a zbog jednostavnosti svoje primjene imaju mnoge prednosti u odnosu na druge načine dostave lijeka:

1. Izravna primjena na oboljelo područje izaziva samo lokalni učinak, čime se omogućuje postizanje visoke koncentracije lijeka unutar tkiva, a time se postiže i veća učinkovitost lijeka. Takvo ciljano djelovanje ne može se postići sistemskom primjenom lijeka.
2. Obzirom da se nanose na izloženi dio tijela ne zahtijevaju invazivne postupke kao u slučaju injekcija ili operacija.

3. Jednostavni su i sigurni za primjenu obzirom da ih pacijent može samostalno primjenjivati, bez potrebnog medicinskog nadzora.
4. Obzirom da se sistemski ne apsorbiraju smanjena je mogućnost pojave ozbiljnih nuspojava.
5. Smanjena je mogućnost interakcija s drugim lijekovima što je važno kod osoba koji koriste više drugih lijekova.
6. Relativno su jeftini i lako dostupni proizvodi.

Iako su izrazito sigurni i djelotvorni proizvodi za širok raspon kožnih oboljenja, važno je pratiti navedene upute, pogotovo kada su u pitanju topikalni proizvodi s kortikosteroidima kao aktivnom tvari, koji dugotrajnom i nekontroliranom upotrebom mogu dovesti do razvijanja steroidnog dermatitisa, telangiektazije i atrofije kože (6, 16).

Ozbiljnost simptoma seboroičnog dermatitisa razlikuje se kod svakog pojedinca. Kod nekih se javljaju blagi simptomi kao što je blago ljuskanje ili eritem kože, dok drugi mogu imati ozbiljnije simptome kao što su intenzivni svrbež, široko rasprostranjeno ljuskanje kože i pojava lezija na koži. Ipak, većina pacijenata se uspješno liječi topikalnim pripravcima, a samo kod izrazito teških slučajeva, koji ne odgovaraju na lokalnu terapiju, potrebna je sistemska terapija *per os* (4).

Pristup tretmanu seboroičnog dermatitisa ovisi o dobi pacijenta, distribuciji i ozbiljnosti stanja. Nužno je s pacijentom razgovarati i o stalnoj dobroj brizi za kožu, korištenju zamjena za sapune i prikladnoj hidrataciji kože. Terapija treba obuhvatiti samu bolest, ali i moguće sekundarne probleme kao što su hiperkeratotični plakovi, infekcije bakterijama ili svrbež (17).

Glavni cilj terapije seboroičnog dermatitisa je smanjiti vidljive znakove seboroičnog dermatitisa, te ublažiti svrbež i eriteme. Keratolitici, kao što su salicilna kiselina i sumpor,

pomažu u uklanjanju vanjskih slojeva hiperproliferirajućeg rožnatog sloja kože. Za katran se smatra da usporava proizvodnju novih stanica rožnatog sloja. Antimikotici djeluju na smanjenje kolonizacije *Malassezia spp.* - kvasnice, dok kortikosteoridi i inhibitori kalcineurina smanjuju upalni odgovor organizma. Mnogi trenutno dostupni pripravci djeluju na više načina i tako suzbijaju kožne promjene na više razina (15). Obzirom da je seboroički dermatitis kronično stanje, nakon smirenja upale, potrebno je koristiti dodatnu adjuvantnu terapiju, kako bi se upalna stanja rjeđe javljala (4).

Proizvodi u formulaciji šampona, pjene ili losiona bolje su prilagođeni korištenju na vlasištu, dok su kreme, gelovi i masti bolji za ostala područja tijela (24).

#### 4.2. Lokalni antimikotici

Kako je jedan od uzroka nastanka seboroičnog dermatitisa povećan udio *Malassezia spp.* - kvasnice u mikrobnoj flori, korištenje lokalnih antimikotika će djelovati na njezino razmnožavanje. Obzirom da se korištenjem lokalnih antimikotika postiže dobar učinak liječenja, a sigurni su za dugoročno korištenje, smatraju se i „prvom crtom“ liječenja. Pripravci u obliku kreme, gelova ili pjena na oboljela se mjesta nanose dva puta dnevno do osam tjedana. Šamponi sa antimikotičkim djelovanjem preporučuju se za liječenje vlasišta. Koriste se dva do tri puta tjedno, a kod težih oblika bolesti kratkotrajno se koriste svakodnevno (6).

##### 4.2.1 Ketokonazol

Ketokonazol se počeo koristiti 1979. godine, kao prvi imidazolni antimikotik koji se koristio oralno u tretmanu raznih dermatozâ. Prepoznat je zbog svog učinka na *Candida albicans*, dermatofite i pogotovo svog učinka na *Malasseziu spp.* - kvasnicu. Zbog mogućeg



djelovanja na funkciju jetre nakon oralnog uzimanja, počela se razmatrati topikalna primjena ketokonazola u terapiji seboroičnog dermatitisa. Prepoznalo se i da sporedni mehanizmi djelovanja ketokonazola, kao što su protuupalni, antiseboroički, te antiproliferativni, doprinose poboljšanju simptoma seboroičnog dermatitisa (18, 19).

Ketokonazol djeluje tako što inhibira sintezu ergosterola. Ergosterol je važan sastojak stanične membrane kvasnice. Ketokonazol se veže i inhibira enzim citokrom P450 koji je nužan u biosintezi ergosterola iz lanosterola, čime dovodi do gubitka integriteta stanične membrane i smrti stanice. Prema dosadašnjim saznanjima nema podataka da se pojavila rezistencija *Malassezia spp.* - kvasnica na ketokonazol.

Određena istraživanja su pokazala učinkovitost topikalnog ketokonazola u dermatološkim stanjima koja nisu nužno vezana za kvasnice. Bakteriostatski učinak dokazan je u in vivo studiji korištenjem topikalnog pripravka s ketokonazolom na kožne lezije zamorca zaražene *Staphylococcus aureusom* (20).

Protuupalni učinak ketokonazola pripisuje se inhibiciji 5-lipooksigenaza enzima važnog za nastanak leukotriena iz arahidonske kiseline. Međutim, ne može se isključiti ni mogućnost povlačenja upalnih znakova zbog obnove barijere kože ili antimikrobnog učinka ketokonazola (19).

Kao jedan od glavnih simptoma seboroičnog dermatitisa, javlja se i povećana sekrecija sebuma. Istraživanja su pokazala da oralna i topikalna primjena ketokonazola dovodi do smanjenja količine sebuma na koži sa seboroičnim dermatitisom (21). Također, istraživanja su pokazala da primjenom ketokonazola u koncentraciji 0,01 µg/mL dolazi do inhibicije rasta *Candide albicans*, dok je za sisavce toksičan tek pri koncentraciji od 100 µg/mL, što dokazuje njegovu sigurnost primjene kod čovjeka (22).

Ketokonazol je dostupan u obliku krema, gelova, šampona ili pjena. Kao 2 % krema koristi se dva puta dnevno za terapiju seboroičnog dermatitisa na licu ili tijelu. Kao 2 % šampon preporuča se koristiti dva puta tjedno (17). Kako bi postigao bolji učinak, proizvod je preporučljivo ostaviti 5-10 minuta na vlasištu prije ispiranja.

Isprekidano korištenje proizvoda sa ketokonazolom pomaže u održavanju remisije. Pokazalo se da korištenjem šampona s ketokonazolom jednom svaki drugi tjedan dovodi do recidiva kod 31 % ispitanika, a korištenjem šampona jednom tjedno do recidiva je došlo samo kod 19 % ispitanika (24).

Tradicionalno, listovi biljke Neem *Azadirachta indica* korišteni su u tretmanu raznih bakterijskih i gljivičnih bolesti. Provedeno je istraživanje kojim se pokazalo da formulacija biljke Neem zajedno sa liposomalnim ketokonazolom pokazuje sinergistički učinak, te može biti značajan preparat u tretmanu seboroičnog dermatitisa (25).

#### 4.2.2 Ciklopiroksolamin

Ciklopiroksolamin je sintetički derivat hidroksipiridona. Pokazuje širok spektar antimikotičkog djelovanja te se uspješno koristi u tretmanu seboroičnog dermatitisa (26). Ciklopiroksolamin inhibira rast i reprodukciju gljiva tako što onemogućava sintezu prostaglandina i leukotriena. Djeluje tako što inhibira unos esencijalnih sastojaka, a pri visokim koncentracijama djeluje na staničnu membranu, mijenjajući njezinu permeabilnost (28). Dostupan je u obliku krema, losiona i šampona. Smatra se sigurnim za korištenje, ali kao i svi drugi lijekovi moguće su nuspojave u obliku iritacije kože, eritema i svrbeži, ali su jako rijetke.

Formulaciju u obliku 1 % - 1,5 % kreme ciklopiroksolamina preporuča se koristiti dva puta dnevno u toku četiri tjedna, dok se 1 % - 1,5 % šampon ciklopiroksolamina u početku koristi svaki dan, a zatim dva puta tjedno u terapiji održavanja (14).

#### 4.2.3. Ostali topikalni antimikotici

U terapiji seboroičnog dermatitisa koriste se i ostali antimikotici, kao što su bifonazol, sertakonazol, metronidazol.

Bifonazol je pokazao učinkovitost kada se koristi u obliku 1 % kreme jednom dnevno kroz 4 tjedna. Šampon s bifonazolom pokazuje učinkovitost kada se koristi tri puta tjedno. Međutim, kod 10 % pacijenata se javlja nuspojava iritacije kože, što je značajno više nego kod pacijenata koji su koristili kremu ili šampon s ketokonazolom (24).

U usporednom *in vitro* ispitivanju bifonazola, klotrimazola, flutrimazola, ketokonazola, mikonazola i sertakonazola, ketokonazol se pokazao potentnijim antimikotikom u usporedbi s ostalima, dok je sertakonazol bio najmanje učinkovit od ispitivanih antimikotika (34). Zbog toga je ketokonazol najčešće propisivani topikalni antimikotik od strane dermatologa u terapiji seboroičnog dermatitisa (35).

#### 4.3. Lokalni kortikosteoidi

Kortikosteoidi su protuupalni lijekovi s različitim utjecajem na metaboličke procese, a uz to mijenjaju i imunološki odgovor tijela na različite podražaje (6). Dolaze u više različitih formulacija, kao što su: kreme, losioni, gelovi, pjene, masti, otopine. Dijele se u 4 različite jakosne skupine: blagi, srednji, jaki i vrlo jaki kortikosteroidi (Slika 1.). U dermatologiji se koriste kod ekcema, kao što su atopijski ekcemi, dermatitisa, te psorijaze.

Izrazito su sigurni za korištenje kod odraslih i djece pod nadzorom liječnika i vrlo kratko vrijeme. Kod većine osoba biti će učinkoviti kada se nanose jedan do dva puta dnevno u periodu do 14 dana. Kod težih stanja mogu se isprekidano koristiti i dulje vrijeme. Nanose se u tankom sloju u smjeru rasta dlaka samo na zahvaćenim područjima kože. Ukoliko se uz kortikosteoidnu terapiju koriste i emolijensi kao adjuvantna terapija, emolijensi se nanose prvi. Zatim je potrebno pričekati 30 minuta prije nanošenja topikalnog kortikosteroida. Sigurni su za korištenje i za vrijeme trudnoće i dojenja, iako se trudnicama rijetko propisuju vrlo jaki kortikosteroidi (31).

Pravilnim korištenjem, pod nadzorom liječnika, vrlo rijetko se javljaju ozbiljne nuspojave. Najčešća nuspojava je osjećaj peckanja kada se lijek nanosi. Međutim, to se vremenom smiri kada se koža navikne na lijek. Rijetke nuspojave su: pogoršanje već postojeće infekcije, folikulitis, stanjivanje kože, strije, kontaktni dermatitis, akne ili pogoršanje već postojećih akni, rozaceja, pojačan rast dlaka na tretiranom području. Nuspojave su češće kada se koriste jači kortikosteoidi i kada se koriste dulje vrijeme ili na velikoj površini tijela (31).

U terapiji blažeg oblika seboroičnog dermatitisa na vlasištu koriste se kortikosteroidi srednje jakosti, kao što je betametazon valerat 0,1 % u obliku losiona. Za klinički teže oblike promjena koriste se vrlo jaki topikalni kortikosteroidi kao što je šampon klobetazola 0,05 % dva puta u tjednu. Kod seboroičnog dermatitisa koji se javlja na licu i tijelu koriste se slabi do srednje jaki topikalni kortikosteroidi (4).

Kod seboroičnog dermatitisa topikalni kortikosteroidi se uglavnom koriste za smanjenje simptoma bolesti kao što su eritemi i svrbež (24). U istraživanju kojim se uspoređivala efikasnost 1 % kreme hidrokortizona i 2 % kreme ketokonazola dobiveni su slični rezultati u obje skupine u smanjenju eritema, ljuskanja i svrbeža. Međutim, zbog većeg rizika od

nuspojava kao što su teleangiektazije i atrofija kože, antimikotici ostaju prvi izbor, pogotovo kod dugotrajnog korištenja (4).

| <b>Klasa</b>       | <b>Potentnost</b> | <b>Generički naziv i jačina</b>  |
|--------------------|-------------------|--|
| <b>Skupina I</b>   | Jako potentni     | Clobetasol propionate 0.05%  |
| <b>Skupina II</b>  | Potentni          | Beclometasone dipropionate 0.025%<br>Betamethasone valerate 0.1%<br>Betamethasone dipropionate 0.05%<br>Diflucortolone valerate 0.1%<br>Fluocinolone acetonide 0.025%<br>Hydrocortisone butyrate 0.1%<br>Mometasone furoate 0.1%<br>Triamcinolone acetonide 0.1% |
| <b>Skupina III</b> | Umjereno potentni | Alclometasone dipropionate 0.05%<br>Betamethasone valerate 0.025%<br>Clobetasone butyrate 0.05%<br>Fluocinolone acetonide 0.00625%<br>Fluocortolone 0.25%  |
| <b>Skupina IV</b>  | Slabo potentni    | Hydrocortisone 0.1%-2.5%<br>Fluocinolone acetonide 0.0025%   |

**BNF: British National Formulary**

Slika 1. Podjela kortikosteroida po jačini djelovanja prema BNF-u (British National Formulary). Prilagođeno prema (47)

#### 4.4. Imunosupresivi

Topikalni inhibitori kalcineurina imaju imunomodulatorno i protuupalno djelovanje zbog čega se i koriste u tretmanu seboroičnog dermatitisa, kao i ostalih ekcema, atopijskog dermatitisa i psorijaze. Djeluju tako što inhibiraju kalcineurin, enzim uključen u aktivaciju T-stanica. T-stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u nastanku imunološkog odgovora organizma. Smanjenjem aktivnosti T-stanica smanjuje se upala i svrbež koji se

povezuju s raznim stanjima kože. Za razliku od kortikosteroida, koji također djeluju protuupalno, kod inhibitora kalcineurina ne javlja se atrofija kože dugotrajnim korištenjem, ali su moguće alergijske reakcije (28). Uz to pokazalo se da takrolimus ima i antifungalno djelovanje (36).

Obzirom da su topikalni inhibitori kalcineurina, takrolimus i pimekrolimus dostupni u obliku krema, koriste se kod promjena na licu i tijelu, a apliciraju se jedan do dva puta dnevno. Mogu se aplicirati i kod djece nakon navršene druge godine života (6).

Istraživanja su pokazala da je 0,1 % krema takrolimusa jednako učinkovita kao 1 % mast hidrokortizona, a zahtijevala je manje nanošenja i pacijentima je bolje odgovarala (32). U drugom istraživanju takrolimus je pokazao jednaku učinkovitost kao losion s betametazonom ili šampon sa cink-piritionom, međutim remisija je dulje trajala nakon korištenja takrolimusa nego nakon korištenja betametazona (37).

Kod korištenja pimekrolimusa u terapiji seboroičnog dermatitisa, istraživanja su pokazala kako je 1% krema pimekrolimusa jednake učinkovitosti kao i topikalni kortikosteoridi ukoliko se koristi 2-4 tjedna. Korištenjem pimekrolimusa, izbjegava se mogućnost nastanka atrofije i teleangiektazije kao nuspojava korištenja lokalnih kortikosteroida (52, 53).

#### 4.5. Keratolitici

Topikalni keratolitici su proizvodi koji se na kožu nanose kako bi omekšali zadebljalu ili ljuskavu kožu, kao što je slučaj kod psorijaze ili seboroičnog dermatitisa. Djeluju tako što raskidaju veze između stanica površinskog rožnatog sloja kože. Keratolitici ujedno djeluju i antipruritički, odnosno umanjuju svrbež (6). Pokazalo se da su keratolitici manje učinkoviti u

terapiji seboroičnog dermatitisa vlasišta nego što su kod terapije seboroičnih promjena na koži lica i trupa (40), vjerojatno zbog manje izražene hiperproliferacije.

U keratolitičkim proizvodima mogu biti razni aktivni sastojci, međutim, najčešći su salicilna kiselina, urea, mliječna kiselina, sumpor, katran, selen sulfid i cink-pirition. Primjenjuju se dva do tri puta tjedno za liječenje oboljelih područja u vlasištu (6). Proizvod je potrebno ostaviti na vlasištu bar 5 minuta kako bi se osiguralo da dopre do vlasišta (42).

#### 4.5.1. Salicilna kiselina

Salicilna kiselina je najkorišteniji analgetik, antipiretik i protuupalni lijek u svijetu (39). U topikalnim proizvodima koristi se zbog svojih keratolitičkih, bakteriostatskih, fungicidnih i fotoprotektivnih svojstava (38). Po svojoj strukturi salicilna kiselina je beta-hidroksi kiselina, koja na površini kože pomaže u uklanjanju mrtvih stanica, smanjenju upale i poboljšanju izgleda kože. Pokazalo se da lokalna primjena salicilne kiseline smanjuje brzinu proliferacije keratinocita. Uz to, inhibira kolesterol sulfotransferazu, enzim odgovoran za stvaranje kolesterol sulfata unutar keratinocita. Kombinacija salicilne kiseline s drugim sastojcima kao što su ketokonazol, cink pirition ili sumpor često se koristi u tretmanu seboroičnog dermatitisa.

#### 4.5.2. Selen sulfid

Selen sulfid, kao i ostali proizvodi na bazi sumpora pokazuje keratolitički učinak jer stupa u interakciju s keratinocitima čime dovodi do nastanka hidrogen sulfida (42). U tretmanu seboroičnog dermatitisa koristi se u formulaciji šampona, 2-3 puta tjedno. Iako se radilo o istraživanju na malom broju ispitanika, pokazalo se da korištenje šampona sa selen sulfidom može dovesti do nastanka crveno-smeđe diskoloracije na vlasištu, koja se povukla nakon

prestanka korištenja šampona, a može se ukloniti i laganim brisanjem sa izopropilnim alkoholom (43).

U istraživanju koje je uključivalo 246 pacijenata uspoređivani su 2,5 % šampon selen sulfida, 2 % šampon ketokonazola i placebo. Pokazalo da je učinkovitost 2,5 % šampona selen sulfida jednaka učinkovitosti 2 % šampona ketokonazola u tretmanu seboroičnog dermatitisa vlasišta, a oba šampona su bila značajno učinkovitija od placeba, međutim ketokonazol se bolje tolerira (44).

Kod težih slučajeva seboroičnog dermatitisa korištenje samo šampona sa selen sulfidom možda neće biti dovoljno za rješavanje simptoma bolesti, pa se često koristi u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima kao što su antimikotici i kortikosteroidi.

#### 4.5.3 Cink pirition

Cink pirition se pokazao učinkovitim u tretmanu seboroičnog dermatitisa zbog svog antimikrobnog, keratolitičkog i protuupalnog djelovanja, tako što uništava *Malassezia spp.* - kvasnicu te uzrokuje smanjenje otpuštanja IL-1 iz keratinocita (28, 40). U šamponima se koristi u koncentraciji od 1 % do 2 %, te kao 1 % krema. Kod 3 % pacijenata može se javiti lokalna iritacija koja se povlači prestankom korištenja proizvoda. U nekoliko ispitivanja pokazao se manje učinkovitim od ketokonazola, ali može biti dovoljno učinkovit za uklanjanje vidljivih znakova bolesti kada se koristi sam ili u kombinaciji s ketokonazolom (45).

#### 4.6. Seboroični dermatitis kod novorođenčadi i dojenčadi

Kod novorođenčadi, seboroični dermatitis se može javiti već u trećem ili četvrtom tjednu života, a spontano se povlači do šestog ili sedmog mjeseca. Kod neke djece može se



javljati i do druge godine. Infantilni seboroični dermatitis (ISD) se najčešće javlja na vlasištu. U kliničkoj slici promjena u vlasištu vidljivi su bijeli ili žuti, hiperkeratotični areali koji se nazivaju tjemenica. Seboroični dermatitis kod novorođenčadi se može pojaviti i na licu, čelu, vratu ili ušima, te na pregibima kože (46).

U terapiji ISD-a najčešće se koriste dječji šamponi, a hiperkeratotične promjene se uspješno skidaju upotrebom salicilne kiseline u maslinovu ulju (6). U blažim slučajevima, u terapiji se može koristiti emolijens kao što je vazelin ili mineralno ulje za omekšavanje tjemenice kako bi bilo lakše ju ukloniti mekanom četkicom. Ukoliko je tjemenica zadebljala, mineralno ulje se može blago ugrijati i ostaviti preko noći na tjemenici, a zatim ukloniti mekanom četkicom.

Kod težih slučajeva i pod nadzorom liječnika, u terapiji se može koristiti i 2 % šampon ketokonazola ili losion s blagim kortikosteroidom (46).

Kod ISD-a koji se javlja na pregibima koriste se hidratantne kreme, a kod težih slučajeva može se koristiti topikalni ketokonazol ili nistatin, ako je potrebno i u kombinaciji s blagim topikalnim kortikosteroidom.

Kod djece je važno kožu održavati suhom kako se ne bi razvila sekundarna bakterijska infekcija, kada je potrebno primijeniti i topikalni antibiotik (6).

## 5. Zaključak

Pregledom dosadašnjih istraživanja može se uvidjeti da uzrok, odnosno uzroci seboroičnog dermatitisa nisu u potpunosti poznati. Topikalni pripravci pružaju lokalno djelovanje na kožu, ciljajući specifične mehanizme uključene u nastanak seboroičnog dermatitisa.

Liječenje seboroičnog dermatitisa uspješno se postiže kombinacijom proizvoda s antimikotičkim, protuupalnim i keratolitičkim djelovanjem. Zajedno djeluju na proliferaciju kvasnice *Malassezia spp.*, smanjenje svrbeža i uklanjanje vidljive ljuskavosti. Ujedno, korištenje više proizvoda s različitim mehanizmom djelovanja dovodi do manje mogućnosti pojave neželjenih učinaka korištenjem samo jednoga od njih kroz dulje razdoblje.

Važna uloga ljekarnika je u edukaciji pacijenta kako je seboroični dermatitis kronična recidivirajuća bolest, te da liječenje možda neće rezultirati potpunim nestankom simptoma. Međutim, kasnijim nastavkom korištenja proizvoda kao profilakse, te korištenjem dodatne adjuvantne terapije postiže se dulje trajanje stanja remisije.

## 6. Literatura

1. Szepietowski JC, Reich A, Wesółowska-Szepietowska E, Baran E. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: Influence of age, gender and education level. *Mycoses*. 2009;52(4):357–63.
2. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):343–51.
3. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis—Looking beyond *Malassezia* spp. -. *Exp Dermatol*. 2019;28(9):991–1001.
4. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investigat Dermatol*. 2015;3(2):10.
5. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Arrese JE, de Doncker P. Effect of Ketoconazole 1% and 2% Shampoos on Severe Dandruff and Seborrhoeic Dermatitis: Clinical, Squamometric and Mycological Assessments. *Dermatology*. 2001;202:171–6
6. Filipovic-Grčić J, Pepić I, Šimić D, Tomić I, Zeljko Penavić J. Odabrana poglavlja dermatofarmacije. Sveučilište u Mostaru; 2018, str. 16-43.
7. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimbertau J-C, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;92-98.
8. Mitsui T. ur. *New Cosmetic Science*, 1st ed. Amsterdam, Elsevier, 1997, str. 4-21.
9. Turner G A, Hoptroff M, Harding C R. Stratum corneum dysfunction in dandruff. *Int J Cosmet Sci* 2012;34:298-306.
10. DeAngelis Y M, Gemmer C, Kaczvinsky J, Kennally D, Schwartz J, Dawson T. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic Dermatitis: *Malassezia* spp. - Fungi, Sebaceous Lipids and Individual Sensitivity. *J Investig Dermatol*, 2005; 10:295-297.

11. McGinley KJ, Leyden J J, Marples R R, Kligman A M. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrhoeic dermatitis. *J Investig Dermatol*, 1975;64, 401–405
12. Ostlere LS, Taylor CR, Harris DW. Skin surface lipids in HIV positive patients with and without seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*, 1996;35:276-9.
13. Schwartz JR, Cardin CW, Dawson TL. Dandruff and Seborrheic Dermatitis: A Head Scratcher. U: Baran R, Maibach HI, ur. *Textbook of Cosmetic dermatology*. London: Martin Dunitz, Ltd; 2010.230-241
14. Clark G, Pope S, Jaboori K. Diagnosis and Treatment of Seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*, 2015;91 (3):185-190.
15. Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:947–951.
16. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14 (11):1061-1070.
17. Tucker D, Masood S. (2023, February 16). Seborrheic Dermatitis. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/>
18. Goularte-Silva V, Paullino LC. Ketoconazole beyond antifungal activity: Bioinformatics based hypothesis on lipid metabolism in dandruff and seborrheic dermatitis. *Exp Dermato*. 2022; 31(5):821-822.
19. Borgers M, Degreef H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis. *Cutis*. 2007; 1;80(4):359-63.
20. Van Cutsem J, Van Gerven F, Cauwenbergh G, Odds F, Janssen PA. The antiinflammatory effects of ketoconazole: a comparative study with hydrocortisone acetate in a model

- using living and killed *Staphylococcus aureus* on the skin of guinea pigs. *JAAD*. 1991;25(2):257-61
21. Piérard GE, Ries G, Cauwenbergh G. New insight into the topical management of excessive sebum flow at the skin surface. *Dermatology*. 1998;196:126-129.
  22. Aerts F, De Brabander M, Van den Bossche H, Van Cutsem J, Borgers M. The Activity of Ketoconazole in Mixed Cultures of Fungi and Human Fibroblasts: Die Wirkung von Ketoconazol in Mischkulturen von Pilzen und menschlichen Fibroblasten. *Mycoses*. 1980;23(2):53-67.
  23. Stratigos JD, Antoniou CH, Katsambas A, Böhler K, Fritsch P, Schmölz A, Michaelidis D, De Beule K. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis: a double-blind comparative study. *JAAD*. 1988;19(5):850-3.
  24. Naldi L, Rebora A. Seborrheic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2009; 360:387-396.
  25. Dave V, Sharma S, Yadav RB, Agarwal U. Herbal liposome for the topical delivery of ketoconazole for the effective treatment of seborrheic dermatitis. *Appl Nanosci*. 2017;7:973-87.
  26. Starova A, Aly R. The safety and efficacy of ciclopirox olamine for the treatment of seborrheic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(2):235-9.
  27. Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *JCAD*. 2013;6(2):44
  28. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 2004;208(2):89-93.
  29. Hänel H, Smith-Kurtz E, Pastowsky S. Therapy of seborrheic eczema with an antifungal agent with an antiphlogistic effect. *Mycoses*. 1991;34:91-3.
  30. Das A, Panda S. Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence-based approach. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):237.

31. National Health Service (NHS): Topical corticosteroids. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/topical-steroids/>, pristupljeno 20.04.2023.
32. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *JAAD*. 2012;67(1):e11-5.
33. Stratigos JD, Antoniou CH, Katsambas A, Böhler K, Fritsch P, Schmölz A, Michaelidis D, De Beule K. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis: a double-blind comparative study. *JAAD*. 1988;19(5):850-3.
34. Gerven FV, Odds FC. The anti-*Malassezia* spp. - furfur activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifonazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole: Die Aktivität von sechs Imidazol-Antimykotika (Bifonazol, Clotrimazol, Flutrimazol, Ketoconazol, Miconazol und Sertaconazol) gegen *Malassezia* spp. - furfur in vitro und bei experimenteller Dermatitis. *Mycoses*. 1995;38(9-10):389-93.
35. Gupta AK, Bluhm R, Barlow JO, Fleischer, Jr AB, Feldman SR. Prescribing practices for seborrheic dermatitis vary with the physician's specialty: implications for clinical practice. *J Dermatol Treat*. 2004;15(4):208-13.
36. Nakagawa H, Etoh T, Yokota Y, Ikeda F, Hatano K, Teratani N, Shimomura K, Mine Y, Amaya T. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia* spp. - furfur isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Investig*. 1996;12:244-50.

37. Shin H, Kwon OS, Won CH, Kim BJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ, Eun HC. Clinical efficacies of topical agents for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a comparative study. *J Dermatol*. 2009;36(3):131-7.
38. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *JAAD*. 2014;70(4):788-92.
39. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 2011;12:959-1004.
40. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson Jr TL. Skin diseases associated with *Malassezia* spp. - species. *JAAD*. 2004;51(5):785-98.
41. Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *AFP*. 2006;74(1):125-32.
42. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *JEADV*. 2004;18(1):13-26.
43. Gilbertson K, Jarrett R, Bayliss SJ, Berk DR. Scalp discoloration from selenium sulfide shampoo: a case series and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):84-8.
44. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *JAAD*. 1993;29(6):1008-12.
45. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Piérard GE. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2002;15(6):434-41.

46. Elish D, Silverberg N. Infantile seborrheic dermatitis. *CUTIS-NEW YORK*. 2006;77(5):297.
47. Rajagopalan M, De A, Godse K, Shankar DK, Zawar V, Sharma N, Mukherjee S, Sarda A, Dhar S. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):166.
48. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481-9.
49. An Q, Sun M, Qi RQ, Zhang L, Zhai JL, Hong YX, Song B, Chen HD, Gao XH. High *Staphylococcus epidermidis* colonization and impaired permeability barrier in facial seborrheic dermatitis. *Chin Med J*. 2017;130(14):1662-9.
50. Tollesson A, Frithz A. Transepidermal water loss and water content in the stratum corneum in infantile seborrheic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1993;73(1):18-20.
51. Kumtorrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2019;93(3):150-8.
52. Kim GK, Del Rosso J. Topical pimecrolimus 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(2):29.
53. Kim BS, Kim SH, Kim MB, Oh CK, Jang HS, Kwon KS. Treatment of facial seborrheic dermatitis with pimecrolimus cream 1%: an open-label clinical study in Korean patients. *JKMS*. 2007;22(5):868-72.