

ХОРМОНСКА РЕГУЛАЦИЈА СЕБАЦЕАЛНЕ СЕКРЕЦИЈЕ ЗНАЧАЈ У ПАТОФИЗИОЛОГИЈИ АКНИ ВУЛГАРИС

Релић М¹, Релић Г², Дејановић Ј³

¹Дерматолошка клиника, Медицински факултет Приштина Косовска Митровица,

²Гинеколошко-Акушерска клиника, Медицински факултет Приштина Косовска Митровица,

³Дерматолошка клиника, КБЦ Приштина,

HORMON REGULATION OF SEBACEOUS SECRETION AND ITS IMPORTANCE IN PATOPHYSIOLOGY OF ACNE VULGARIS

Релић М¹, Релић Г², Дејановић Ј³

¹Clinic for dermatological diseases, Medical faculty Priština-Kosovska Mitrovica,

²Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Clinic for dermatological diseases, KBC Priština,

SUMMARY

Acne is a chronic inflammatory disease of the pilo sebaceous follicles. The sites involved are the seborrheic areas in sebaceous glands mainly face, upper chest, back and the shoulder areas. The usual types of acne occur puberty. Acne is rare in children and old age. Increase in the activity of sebaceous glands and occlusion of the pilosebaceous orifices are the main factors of acne pathogenesis. Androgens increase the activity of sebaceous gland in both sexes. The usual types of acne occur in some endocrine abnormality and disorders. We analyzed hormones control of the acne and its role in occurrence of acne.

Key words: Acne, Pilosebaceous unit, Activity of sebaceous glands, Hormones, Androgens.

САЖЕТАК

Акне су хронична инфламаторна болест пилосебацеалног фоликула. Јављају се у себоричним регијама, богатим лојним жлездама, као што су: лице, горњи делови трупа, леђа и предео рамена. Најчешће се акне јављају у пубертету. Ретке су код деце и старих особа. Андрогени хормони повећавају активност себацеалних жлезда код оба пола. Акне се јављају код бројних ендокриних болести и поремећаја. Анализирали смо хормонску контролу и њену улогу у настанку акни.

Кључне речи: Акне, Пилосебацеална јединица, Себацеална активност, Хормони, Андрогени.

Увод

Акне су хронична инфламаторна болест пилосебацеалног фоликула. Јављају се у себоричним регијама, богатим лојним жлездама, као што су: лице, горњи делови трупа, леђа и предео рамена (2-6).

Најчешће се акне јављају након пубертета, у адолесцентном периоду. Пошто пубертет данас наступа раније, нарочито код девојчица, код њих се такође могу јавити акне. Ретке су код деце и старих особа (2,3,6).

Манифестују се настанком комедона (Acne comedonica), папулопустуле (Acne papulopustulosa), или појавом нодуса са или без цисти (Acne nodulocystica et acne conglobata) (3,6). Тешки облици акни се карактеришу појавом једног или неколико следећих симптома: перзистентним или периодичним инфламаторним нодулусима, екстензивним папулопустулозним лезијама, стварањем ожиљака и захватањем синуса (3).

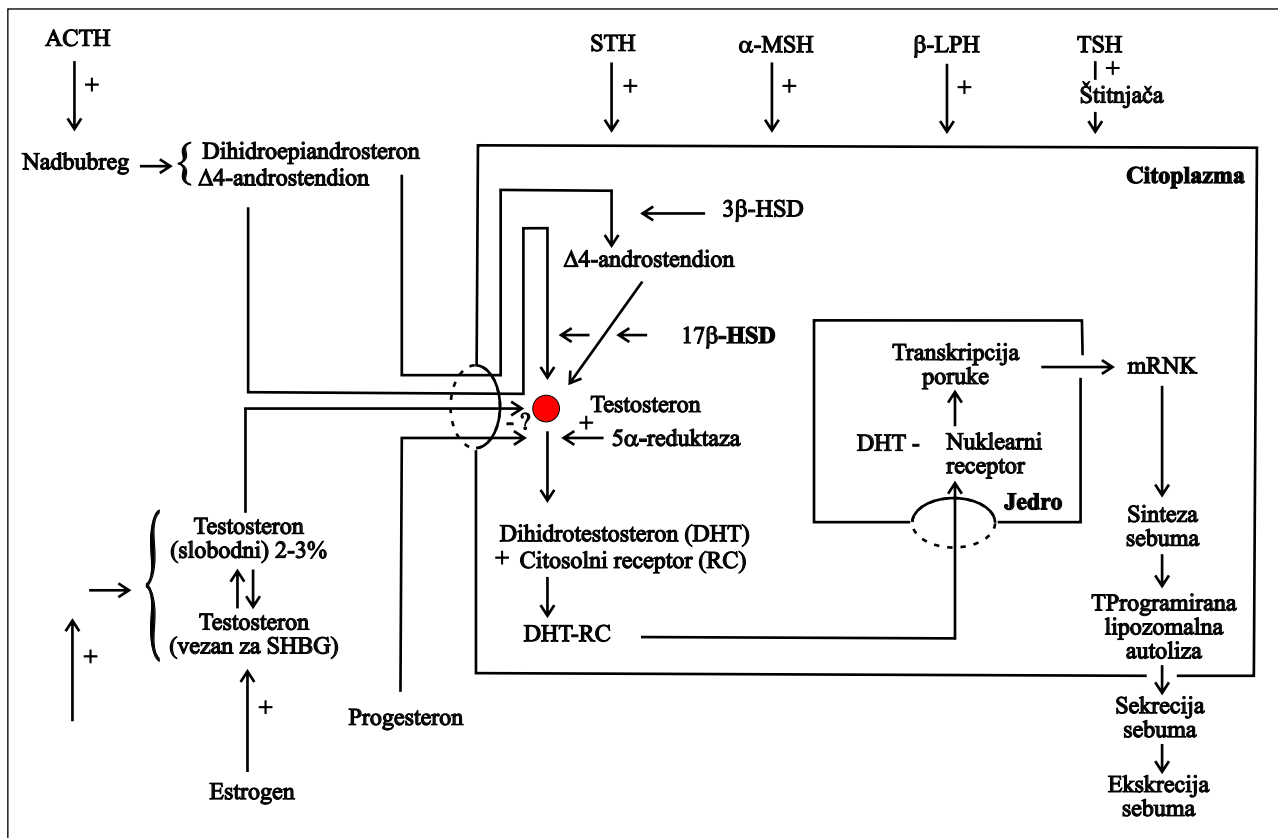
Етиологија

Етиологија акни је мултифакторијелна. Функција себацеалних жлезда је под контролом различитих

андрогених стимулуса и то: слободног тестостерона, тестикларног порекла и дихидроепиандростерона (DHEA) и $\Delta 4$ -епиандростендиона, пореклом из надбубрега (1).

Код оболелих од акни постоји повећана рецептивност ефекторног органа (себацеалних жлезда) за андрогене. Себацеалне жлезде садрже посебан ензимски систем који омогућава конверзију андрогених прекурсора у метаболите и директно стимулише синтезу липидних конституената себума. То су: 17β -хидроксистероид, 3β -хидроксистероид дехидрогеназа и 5α -редуктаза. На новоу биолошког ендоцелуларног рецептора уз ове ензиме долази до синтезе дихидротестостерона (DHT) (слика 1). Овај хормон представља селективни хормонски стимулус за секрецију себума (1).

Такође, код оболелих од акни на нивоу пилосебацеалне јединице је повећан локални метаболизам андрогена. Оболели елиминишу знатно више 5α -редукованих метаболита андрогена. Повећана је себоглануларна синтеза ДХТ 5-20 пута. Повећана је и активност 3β -хидроксистероид дехидрогеназе (1).

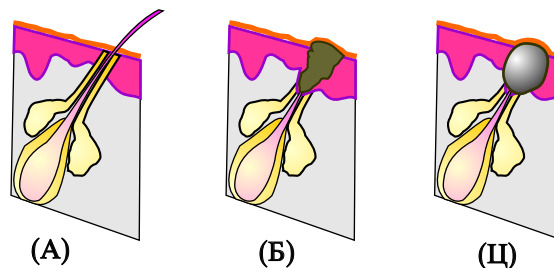


Слика 1. Хормонска регулација себацеалне секреције (1)

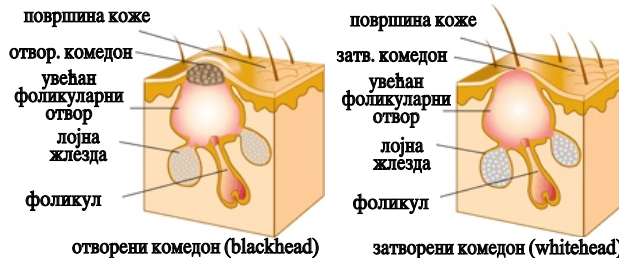
Патофизиологија

Пораст активност себацеалних жлезда, уз ексцесивну продукцију себума и оклузија пилосебацеалног отвора су најважнији патогенетски фактори у настанку акни (2-6).

Акне су резултат поремећаја кератинизације у длачном фоликулу, када кератински материјал постаје гушћи и долази до блокирања секреције себума, са хипертрофијом фоликула. Пилосебацеална јединица дилатира и временом руптурира. Комедони настају као последица деловања хормона (андрогених) и бактерија (*Propionibacterium asnes*) на пилосебацеалну јединицу, уз генетске факторе. Анаеробне бактерије садрже липазу која конвертује липид у слободне масне киселине и триглицериде, који су значајни иритантни фактори. Себум и масне киселине доводе до настанка стерилног инфламаторног одговора, са резултујућом хиперкератинизацијом омотача фоликула и његовим зачешљењем. Уколико је фоликул са малим отвором настају затворени комедони (white heads), а ако фоликул има велики остијум, настају отворени комедони (black heads). Комедони су почетне промене у настанку акни. Препуњени фоликули пуцају, њихов садржај продире у дермис (слика 1. и 2). Себум, липиди, масне киселине, кератин доводе до реакције на страна тело. Тако настају различити клинички типови акни, папуле, пустуле, цисте. Руптуре фоликула су предводници почетка процеса ожиљавања (2-8).



Слика 1. - Стадијуми у њиховој генези акни: (А) нормалан фоликул; (Б) отворени комедон (blackhead); (Ц) затворени комедон (whitehead) (2)



Слика 2. - Отворени и затворени комедон (4).

Ињихбитори себацеалне активности

Естрогени и неки синтетски неестрогени стероиди антагонизују деловање андрогена на циљном месту, доводећи до онхибиције секреторне активности.

овај ефекат се може постићи и дериватима витамина С (исотретиноин, тј. 13-цис ретиноична киселина) (7).

Исти ефекат у експерименталним условима показују и антиандрогени, А-норпрогестерон, 17 α -метил-Б-нортестостерон, цлормадион-ацетат и ципротерон-ацетат. Њихово деловање се разликује од деловања естрогена. Они доводе до јасне редукције себацеалних митоза, али захтевају много веће дозе. Њихов ефекат код људи је значајно смањење продукције себума. Анти-андрогено деловање није само периферно, већ се снижава и ниво тестостерона у плазми. Ефикасност локално примењених антиандрогена је јошувек дискутабилна (7).

H2 антагонисти, ранитидин и циметидин, инхибишу синтезу себума код људи. Инхибитори 5 α -редуктазе редукују продукцију себума, инхибишући конверзију тестостерона у 5 α -дихидротестостерона. Утврђено је да исти ефекат има и локално примењен прогестерон (7).

Системски примењени деривати витамина А, пре свега исотретиноин (тј. 13-цис ретиноична киселина) доводе до изразите инхибиције себацеалне активности. Исотретиноин смањује синтезу ДНК и инкорпорацију липидног прекурсора (14Ц) ацетата, ин витро у хуманим себацеалним жлездама. Након орале примене утиче на ендогени витамин А у кожи, повећањем концентрације ретинола, а смањује његов локални метаболит, 3-дихидроретинола, супстанце за коју је познато да се акумулише у хиперпролиферишућим ткивима. Неки други деривати витамина А (транс-ретиноичне киселине) немају овакав ефекат, јер се много брже метаболишу од исотретиноина (7).

ДИСКУСИЈА

Улога хормона у лечењу акни се може схватити уколико се сагледа у контексту утицаја андрогена у етиопатогенези акни. Пошто се сматра да је њихова улога примарна, сходно томе постоји и изрека: "нема андрогена-нема акни". Овај постулат је 1941. године потврдио Хамилтон. Он је запазио да код кастрата нема акни, лој се лучи веома мало или се уопште и не лучи. Касније је Посхи са сарадницима потврдио ову тезу коришћењем супституције тестостерона код кастрата, после чега је дошло до појачаног лучења лоја и настанка акни (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Conditio sine qua non за појаву акни је хиперсекреција себума. Ацне вулгарис су праћене клинички видљивом хиперсеборејом. Позитивна корелација секреција себума и тежине клиничке слике акни је потврђена у већем броју клиничких студија (*Милојевић М, Башановић Ј, 2000*)(1).

Комедогенеза је поремећај процеса десквамације корнеоцити фоликула у изводним каналима лојне жлезде. Стварање микрокомедона је централни догађај у настанку акни, а најзначајнију улогу у настанку микрокомедона имају андрогени. Микрокомедони настају непосредно пре пубертета. Тада почиње лучење повећаних количина андрогена, што доводи до увећања лојних жлезда и повећања продукције себума на лицу, грудном кошу и леђима (*Кандолф-Секуловић Л, 2002*)(4).

Улога андрогена у патогенези акни се одиграва преко утицаја на продукцију себума и хиперкератини-

зацију фоликула, два од четири патогенетска фактора у настанку акни. Овај утицај остварује слободни тестостерон (тестикуларног порекла) и ДХЕА и δ 4-андростендиона (андрогена из надбубрега). Под утицајем ових хормона је повећана реактабилност себацеалних жлезда за андрогене (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Себацеалну активност стимулишу андрогени, што је објављивано у многим студијама, на животињама и људима (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

На рођењу, ниво екскреције код мушкараца је сличан нивоу екскреције код одраслих. У току препубертетског периода настаје регресија себацеалних жлезда. У пубертету се оне повећавају у њихова продукција је петоструко повећана. У основи, себацеална активност остаје непромењена до осамдесете године живота, себацеалне жлезде постају веће, али се турновер смањује (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Код одраслих жена, секреција себума је знатно мања у односу на нормалне мушкараце (5).

На себацеалну активност утичу бројни фактори, на првом месту хормони, андрогени хормони, прогестерон и адренкортикотропни хормони, хормони хипофизе, као и естрогени:

- Андрогени хормони повећавају активност себацеалних жлезда код оба пола; Андрогени надбубрежног порекла утичу и на орожавање инфундибулума, што претходи настанку комедона (*Милојевић М, Башановић Ј, 2000*)(1).

- Естрогени су антагонисти андрогена
- Гонадотрофини хипофизе повећавају секрецију себума (*Милојевић М, Башановић Ј, 2000*)(1).

- АЦТХ повећавају активност себацеалних жлезда, уз обавезну, стимулисану продукцију андрогена (2,5).

Андогени стимулишу себацеалне жлезде на повећану продукцију себума. Андрогени су квантитативно и квантитативно нормални (*Fitzpatrick, 2001*)(3).

Андрогени код генетски предиспонираних особа изазивају хиперсебореју и ретенциону фоликурану хиперкератозу (*Лалевић-Васић Б, 2002*)(6).

Ензимски системи у жлездама обављају конверзију андрогених прекурсора у метаболите, а они стимулишу синтезу липидних конституената себума. То су: 17 β -хидроксистероид дехидрогеназа, 3 β -хидроксистероид дехидрогеназа и 5 α -редуктаза. Деловањем ових ензима на нивоу ендоцелуларног рецептора се синтетиче дихидротестостерон, селективни хормонски стимулус за секрецију себума. У овом процесу 5 α -редуктаза конвертује тестостерон у више потентни дихидротестостерон (ДХТ) (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Ензим 5 α -редуктаза има два изоензима, Тип 1, преодминантан у власишту и у лојним жлездама и Тип 2, преодминантан на бради и у простати. Ово може бити значајно објашњење настанка индивидуалних разлика код акни. Неке појединачне студије указују на ефекте инхибитора 5 α -редуктазе на санирање акни, али се испитивања јошувек спроводе (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Најтежи облици акни се могу провоцирати применом АЦТХ, који неселективно стимулише надбубрег, повећава секрецију кортизола и андрогена. У току постпарталног панхипофизитаризма постоји појачано

лучење лоја. Изразита хиперсебореја је константан налаз код акромегалије (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Аспе неонатогум коинцидирају са повишеним нивоом серумског тестостерона (1).

Акне се јављају у току вирилишућих тумора оваријума или надбубрега, у склопу клиничке слике Cushingove болести, синдрома полицистичних оваријума (ПЦО), или у току конгениталне адреналне хиперплазије (ЦАХ) (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Изгледа да је хиперсекреција себума једина интермедијарна патофизиолошка етапа између андрогена и појаве акни (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Теоријски постоје следеће могућности које могу повезати напред наведено:

- или је повећана концентрација хормона у серуму

- или се андрогени слабије везују за Sex Hormone Binding Globuline

- или је повећана синтеза биолошки активнијих андрогена у циљном органу, због модификације на нивоу рецептора (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Иако је тестостерон андроген најјачег деловања, врло брзо је утврђено да не постоји корелација између његове концентрације и активности лојних жлезда. Развој радиоимноесеја је омогућио да се утврди да је андроген слабог дејства, дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕА-С) присутан у крви у високим концентрацијама, које корелирају са активношћу лојних жлезда. ДХЕА-С у лојним жлездама метаболише тестостерон у дихидротестостерон, а затим регулише активност себацеалних жлезда. Повећане концентрације ДХЕА-С су утврђене пре пубертета код 623 девојчице, које су током праћења развиле клиничку слику акни. Такође, повећане концентрације ДХЕА-С су нађене код оболелих од тешких цистичних акни, као и акни са различитим ендокориним поремећајима, као што су конгенитална адренална хиперплазија и болест полицистичних јајника. Ипак код већине оболелих од акни, нивои андрогена су у физиолошким границама (Кандолф-Секуловић Л, 2002) (4).

Андрогени, који у процесима настанка акни, могу бити оваријалног порекла, из оваријума. Под утицајем хормона хипофизе (ФСХ и ЛХ) ствара се андростендион који прелази у тестостерон, а он одлази у циркулацију или се под утицајем ензима ароматазе конвертује у естроген. Вредности ЛХ/ФСХ > 2,5-3 имају значај као показатељи полицистичних јајника (Бурсаћ П, 2002) (9).

Надбубрег под утицајем АЦТХ из хипофизе ослобађа дихидроепиандростерон, који метаболизован ослобађа андростендион и тестостерон. У кожи се под утицајем ензима ДХЕА конвертује у ДХТ. Андрогени надбубрега су одговорни за процес кератинизације фоликула (Бурсаћ П, 2002) (9).

Андрогени, поред тестостерона стимулишу себацеалну активност. Тестостерон испољава највећу стимулацију, али је и његов метаболит 5 α -дихидротестостерон показао исту ефикасност у погледу стимулисања себацеалне активности. Код мушкараца и дихидроепиандростерон и андростендион стимулишу продукцију

себума, а андростероне нема овај ефекат (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998) (7).

Утицај питуитарних хормона на себацеалну активност је неоспоран. Међутим, мање је познато како различите доказе добијене анималним експериментима, интерпретирати и донети закључке релевантне за које су докази углавном ретки или индиректни (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998) (7).

Веома је важно, да се у овом смислу, зна да постоји неколико различитих путева или начина деловања питуитарних хормона. Прво, ако гонадни, адренални или тиреоидни хормони утичу на себацеалну активност, докази гонадотропина, адреналног и тиреоидотропног хормона највероватније индиректни. Дејство се остварује преко ендокриних органа које они контролишу. Питуитарни хормони, са друге стране могу изазвати директне ефекте на месту лојних жлезда. Без обзира да ли је ефекат директан или индиректан, може бити независан од присуства другог хормона, или зависан од њега. У овом случају његово дејство може бити пермисивно или синергистичко. Овај начин деловања хормона, концепт пермисивних или синергистичких фактора, први пут је потврђен одсуством одговора себацеалних жлезда пацова на тестостерон, или његовим смањењем, након хипофизектомије ових пацова (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998) (7).

Андрогени адренотикалног порекла, дихидроепиандростерон или андростендион, имају стимулативно дејство на себацеалну секрецију и код људи и на анималним моделима. Ово је компатибилно са подацима да АЦТХ узрокује хипертрофију себацеалних жлезда код мушкараца у препубертетском периоду и у периоду после пубертета код жена (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998) (7).

Ензим 5 α -редуктаза врши конверзију дихидротестостерона у тестостерон и без његовог дејства се ова конверзија не може извршити. Повећана активност ензима у односу на здраве контроле је утврђена у биопсији коже оболелих од акни. Али, инхибитори 5 α -редуктазе који се користе у терапији андрогене алопеције нису показали задовољавајуће резултате (Кандолф-Секуловић Л, 2002) (4).

Ендокрини поремећаји, као што су: Кушингов синдром, адреногени синдром и полицистични оваријални синдром су удружени са акнама, "ендокрине акне" и другим системским манифестацијама (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Висок ниво мушког полног хормона, тестостерона, доводи до појачаног лучења себума. Тестостерон је андрогени хормон, који се сматра мушким полным хормоном, али и жене у својој крви имају андрогене, десети део нивоа који имају мушкарци. Ово објашњава зашто се код неких жена акне погоршавају пре почетка менструалног циклуса. Ово је очигледна последица промене нивоа хормона, повећања нивоа тестостерона средином циклуса (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998) (7).

Код препубертетских облика акни нису примећене квалитативне промене себума, као ни колонизација инфундибулума Пропионибацтериум ацнес. Ово је константан налаз код акни адолесцентног доба (Милојевић М, Башановић Ј, 2000) (1).

Примена тестостерона повећава величину жлезда и продукцију себума дечака пре пубертета. Код одраслих мушкараца нема овог ефекта, јер су жлезде под максималном стимулацијом ендогених хормона (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Код одраслих жена до педесете године живота, себацеална секреција је незнатно мања у односу на нормалне мушкараце. До педесете године живота, ова секреција је већа у односу на кастриране мушкараце, али после ових година смањује. Овај налаз и чињеница да жене нормално не продукују више адреналних андрогена него мушкараци упућује на закључак да су себацеалне жлезде захваћене екстраадреналним андрогеном (андрогеном екстраадреналног порекла). Иако неки докази упућују на оваријум, након билатералних оваријектомија, нису утврђене значајне промене секреције себума (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Експериментални резултати показују да су код хипофизектомисаних кастрираних пацова 5 α -дихидротестостерон, 5 α -андростане, 3 β , 17 β Диол и андростендион, сваки за себе много потентнији од тестостерона (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Да ли прогестерон утиче или не утиче на функцију себацеалних жлезда, је јошувек спорно. Резултати неких студија показују да се код жена продукција себума мења за време менструалног циклуса, али то није потврђено у студијама других аутора. Код пацова, високе дозе од 10 мг/дневно су довеле до повећања волумена жлезде, али без значајним промена у секрецији себума. Такође је утврђено да је 1мг/дневно или мање неефикасно. Експериментално је такође утврђено да прогестерон инхибише метаболизам тестостерона и липогенезу анималних себацеалних жлезда. Када се примењује локално код људи супримира себум, што је чињеница која се не може занемарити (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Не постоје докази о директном деловању андрогена на кератинизацију фоликула, али постоје неки индиректни докази који потврђују хипотезу да је комедогенеза у вези са андрогенима: 1. рецептори за андрогени који су нађени у спољашњем омотачу длаке; 2. код болесника лечених андрогенима се смањује фоликуларна десквамација; 3. сви кључни ензими који учествују у метаболизму андрогена су идентификовани у фоликулу (*Кандолф-Секуловић, Л, 2002*)(4).

Поремећаји са знацима андрогенизам се јављају код 37% жена, потребно је направити селекцију за примену хормонске терапије. У селекцији се користе одређени договорени критеријуми, које оболела особа мора да задовољи, а то су:

- особа женског пола са израженим тежим обликом акни, које се јављају у каснијем адолесцентном добу, нередовне менструације.

- акне се обично јављају пременструално, присутна је себореја лица, леђа и груди. средњи до умерени хирзутизам лица,

- акне су у виду инфламраних папула и нодуса, са дистрибуцијом на бради, дуж мандибуларне линије и на леђима,

- претходна терапија није дала добар терапијски одговор или је постојала интолеранција на терапију,

- нису регистровани андроген региструјући хормони (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Велики број жена које задовољавају наведене критеријуме има нормалне андрогене у серуму. Сва наведена симптоматологија се може видети код вирилишних тумора јајника и надбубрега, као и Cushingovog синдрома, полицистичних јајника или конгениталне надбубрежне хиперплазије. Код деце оба пола искључиви утицај имају андрогени надбубрега, чиме се објашњава амбисексуалност акни код деце. Због потврде или искључења ендокринолошког обољења раде се одређене анализе: ниво тестостерона, који може указати на полицистичне јајнике или тумор јајника; ДХЕАС- код акни и тумора надбубрега су повишене вредности, као и 17-хидроксипрогестерон, код хиперплазије надбубрега (*Бурсаћ П, 2002*)(9), што наводе и други аутори (12).

Антиандрогена средства која се користе у терапији акни делују преко различитих механизма, па се деле на:

- средства која супресују продукцију андрогена из јајника (орални контрацептиви),

- блокаторе рецептора андрогена (спиронолактон, флутамид, ципротерон-ацетат),

- супресују продукцију андрогена надбубрега (кортикостероиди),

- инхибишу ензим метаболизма андрогена (инхибитори 5 α -редуктазе, финастерид) (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Антиандрогени, ципротерон ацетат, сам или у комбинацији са етинил-естрадиолом и спиронолактон, примењени у општој терапији код жена снажно редукују проток себума. Исти ефекат има и бурселин, примењен код мушкараца који болују од карцинома простате. Слично фармаколошко дејство има и изотретиноин који је пре свега кератолитик. Знатно је слабије дејство металних катјона (у локалној и општој терапији акни примењују се цинк-глуцептат или цинк-цистеат). За њих се сматра да инхибишу активност 5 α -редуктазе. Традиционални антисебороици (сумпор, ихтиол, тиоксолон и сл.) уопште не утичу на секрецију себума. Данас су застарели у терапији акни, па се више и не примењују. На секрецију лоја не утичу ни различите дијететске рестрикције. Позната је чињеница да потпуно уздржавање од хране амањује лучење лоја за свега 40% (*Милојевић М, Баша-новић Ј, 2000*)(1).

Спиронолактон је стероидни андроген, блокатор рецептора компетитиван са тестостероном и ДХТ. Везујући се за рецептор спречава дејство наведених андрогена. У дози од 50 до 100 мг самањује секрецију себума. Првобито је примењиван у лечењу хирзутизма (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Ципротерон-ацетат делује као блокатор рецептора, и као и прогестаген, у комбинацији са естрогеном у оралним контрацептивима инхибише овулацију и блокира рецепторе у дози од 2 до 100 мг. Најчешће се користи комбинација са етинил-естрадиолом. Од 75-90% лечених жена је користило ту комбинацију. Постигнут је добар терапијски ефекат, по некима и до 100% (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Флутамид, блокатор рецептора, користи се у лечењу карцинома простате, али је ефикасни у лечењу

акни, хирзутизма и андрогене алопеције код жена, у дози од 500мг. Уз додатак оралних контрацептива, ефикасан је и у дози од 250 мг (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Ограничени су, али позитивни докази да хормони раста утичу на себацеалну активност. Код неких нетретираних болесника са акромегалијом, средња брзина секреције себума је била испод нормале. Код неких болесника је хипофиза била озрачена, код свих је запажено смањење секреције себума (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Блокатори андрогена оваријума блокирају продукцију андрогена преко гонадотропин везујућих агониста хормона (бурселин, нафарелин, леупролид), који блокирањем отпуштања ФСХ и ЛХ из хипофизе блокирају андрогене оваријума. Ефикасни су код акни и хирзутизма. Супресија андрогена делује и на естрогене, може доћи до хипоестрогенизма, са раном менопаузом, главобољом, остеопорозом (*Бурсаћ П, 2002*)(9).

Могуће је да хормон раста, као и андрогени, игра извесну улогу у генези акни код адолесцената. Ово подупиру чињеница да док је раст дечака пре пубертета завистан од хормона раста, само адолесценти захтевају синергистичку активност хормона раста и тестостерона. Веома је значајан налаз да дечаци са дефицијенцијом хормона раста и девојчице мање него нормално одговарају на андрогене. Може се закључити да је хормон раста неопходан као синергистички фактор за потпуни одговор на тестостерон (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Хормон раста и пролактин нису једини хормони хипофизе који могу да делују директно и синергистички са тестостероном. Слична могућност, синергистичког ефекта тиреотропног хормона и тестостерона, се на основу досадашњих резултата и искустава не може искључити (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Хормони имају своје место у лечењу акни. Дају се само женама, када је терапија антибиотцима била неуспешна, као и код жена којима је истовремено потребна контрацепција. Дају се естрогени, антиандрогени и спиронолактон. Dianette, орални контрацептив, садржи 2мг ципротерон ацетата и 35 мг етинил естрадиола. Делује себосупресивно и антикомедогено. Може се узимати више година. У циљу побољшања ефекта Dianette, може се додати 50-100 мг ципротерон ацетата од петог до четрнаестог дана циклуса. Спинонолактон се примењује само код жена изнад 30. година (*Лалевић-Васић Б, 2002*)(6).

Андрогени адренотикалног порекла имају стимулишу себацеалну секрецију и код људи и на анималним моделима. Ово потврђује податке да АЦТХ доводи до хипертрофије себацеалних жлезда код мушкараца у препубертетском периоду и у периоду после пубертета код жена. Такође, повећава и величину себацеалних жлезда и продукцију себума код хипофизектомисаних и гонадектомисаних пацова. Код неких жена са Cushing-ovim синдромом после адреналектомије се продукција себума смањила (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Перзистентне акне, код жена, са или без ирегуларних менструација, захтевају неопходну лабораторијску евалуацију у циљу утврђивања и/или искључивања

хиперсекреције адrenalних и/или оваријалних андрогена: укупног тестостерона, слободног тестостерона, и/или дехидро-епиандростерона (ПЦО) (*Fitzpatrick TB, 2001*)(3).

Новије студије које су проучавале препубертетску матурацију себацеалних жлезда, тзв. "себумски пубертет" доказано је да код деце, генетски предиспониране да оболе од акни, тестостерон не игра најважнију улогу. Секреција себума искључиво зависи од андрогена пореклом из надбубрега. Ово објашњава и амбисексуалност акни које нису превалентне код мушког пола (*Милојевић М, Башиновић Ј, 2000*)(1).

Позитивну корелацију андроген-хиперсебореја потврђују следеће чињенице:

- количина уринарног тестостерона је и пре пубертета знатно повишена код деце из породица у којима се јављају акне (1,12 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), у односу на нормалну популацију (0,73 $\mu\text{g}/24\text{ h}$). Ово настаје због преурањене конверзије $\Delta 4$ -андростендиона;

- интрадермална примена ДХЕА изазива значајно интензивнију продукцију себума, у односу на тестостерон или ДХТ;

- количина секреције лоја је управо пропорционална садржају и количини $\Delta 5$ - 3β -хидроксистероид дехидрогеназе, који на нивоу саме себацеалне жлезде омогућава конверзију ДХЕА у ДХТ;(1).

Несумњива је чињеница да меланоцитно-стимулишући хормони, такође имају изразите ефекте експериментално на пацовима. Постериорна и тотална хипофизектомија код пацова доводи до редукције себацеалне секреције. Код хипофизектомисаних и кастрираних пацова, синтетички α -МШ има и значајан и независан ефекат на себацеалну активност и изразит синергистички ефекат са тестостероном. У прилог овоме иду подаци да је себацеална секреција значајно повећана код жена у трудноћи и у периоду дојења, када је повећана секреција МСХ. Удруженост себореје и повећања МСХ у плазми код Паркинсонове болести, навело је Схустера и сараднике да претпоставе да је МСХ себотропичан код људи, што остали научници нису потврдили (*Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998*)(7).

Анаболички стероиди су синтетски деривати мушког хормона тестостерона. Када се хормони уносе испољавају снажне ефекте. Подлежу хемијским променама и могу довести до хемијских дисбаланса. При њиховој употреби се могу видети нежељени ефекти, пре свега акне, али и други ефекти, појава гнојних чирева, агресивно понашање и многи други (11).

Акне се јављају код Кушинговог синдрома у налет, немају комедоне или долази до тешког погоршања већпостојећих акни. Кушингов синдром настаје због великог лучења адренотестостероида ендогеног или егзогеног порекла, било да се ради о хипофизарним аденомима, који луче АЦТХ или се ради о медикаментозним поремећајима, примене глукокортикоида у терапији (*Fitzpatrick TB, 2001*)(13).

Акне захватају одређене, себоричне регије, богате лојним жлездама. Некада се акне јављају код новорођенчади, због деловања хормона добијених од мајки (5).

Свакако да је у настанку акни веома важна и улога бактерија, *Propionibacterium acnes*. Међутим, ове бактерије немају само штетно дејство за људе. Неке студије показују да акне узроковане бактеријама штите људе од настанка других инфекција, као и од настанка карцинома коже, много година касније. Eady A. (Skin research center, University of Leeds): "Људи оболели од акни показују много већу отпорност према настанку одређених типова карцинома коже". Ово се објашњава да је *P. acnes* бактерија тригер у имуном одговор, повећава се имунитет на одређене антигене, као што су бактерије, вируси, паразити и туморске ћелије (5).

Бројне студије су доказале ефикасност оралних контрацептива у лечењу средње тешких облика акни, а најбољи ефекат је код особа са повишеним нивоом андрогена. Ово је очигледан доказа значаја најважнијег патофизиолошког фактора у настанку акни. Чак и сасвим ниске дозе оралних контрацептива снижавају слободни тестостерон у серуму, што је у супротности са традиционалним схватањем да пацијенти који имају акне не смеју да користе оралне контрацептиве са прогестином, због андрогених дејстава (2).

Антиандрогени, као што је Diane могу бити ефикасни у контролисању и тешких облика акни, код младих девојака. Ciproteron acetat (2mg) у комбинацији са етинил естрадиолом испољава велику ефикасност у лечењу акни. Dianette (35 mcg, етинил естрадиола и 2 мг ципротерон ацетат) су веома ефикасни у лечењу акни код жена, резистентних на друге врсте терапије. Велику ефикасност код старијих жена има спиронолактон, 100-200 мг, током 6 месеци. Код мушкараца је ефикасан Цирпотерон ацетат, 25 мг (2).

Естрогени, без сумње смањују себацеалну активност. Сматра се да естрогени делују периферно и директно на себацеалне жлезде. Њихово супресивно дејство није мање код хипофизектомисаних особа или адrenaлектомисаних и кастрираних пацова, у односу на оне који нису оперисани. Естрогени делују независно од андрогена на периферној локализацији, као и независно од андроген-скретујућих жлезда. код мушкараца, такође није искључено да они утичу, преко неког системског механизма (Ebling FJG, Cunliffe WJ, 1998)(7).

Може се закључити да андрогени имају значајну, односно есенцијалну улогу у патогенетском механизму стварања акни. Хормонска, односно, антиандрогена терапија има значаја у смањењу претходних ефеката, кроз снижење продукције андрогена или спречавања везивања за циљни орган, као и блокади ензима, који учествују у њиховом метаболизму. Код жена ова терапија представља добру алтернативу за стандардну терапију, а може се користити и уз стандардну терапију (Бурсаћ П, 2002)(9).

Код жена са лошим терапијским учинком конвенционалне терапије је значајна добит од оралних контрацептива и блокатора рецептора андрогена (Бурсаћ П, 2002)(9).

Иако је значајан део патогенетских механизма у настанку акни расветљен, постоје и многа питања на које још увек не постоје одговори. Нису још увек разјашњени механизми комедогенезе, инфламације и озилжавања, као и улога андрогена. И најважније, још увек се не зна због чега се акне пре или касније повлаче и у потпуности ишчезавају (Кандолф-Секуловић, 2002)(4).

ЗАКЉУЧАК

Хормонска контрола себацеалне секреције је веома важна у етиологији и патофизиолошким механизмима настанка акни.

Потребна су и даља истраживања у циљу расветљавања веома сложених патогенетских механизма настанка овог веома честог кожног обољења, по некима и најчешћег у адолесцентном периоду.

ЛИТЕРАТУРА

- Milojević M, Bašanović J. Akne. U: Karadaglić Đ. Dermatologija. Beograd: Vojnoizdavački zavod- Verzal press, 2000; 727-35.
- Diseases of Sebaceous Gland. Acne. Chapter 47. 2006. <http://www.dermatologyinfo.net/english/chapters/chapter47.htm>.
- Fitzpatrick TB. Diseases of Sebaceous and Apocrine Glands. Fitzpatrick TB, et al. Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 2-7.
- Kandolf-Sekulović L. Acne vulgaris-Patofiziologija. U: IX Beogradski Dermatološki Dani. Zbornik radova. Beograd, 8 i 9 novembar 2002:12-15.
- Why People Get Acne. The Acne Resour. Center Online. http://www.acne_resource_org/acne-skin-care/why_people.html. 2006.
- Lalević-Vasić B. Oboljenja sebacealnih žlezda. U: Lalević-Vasić B, Medenica LjM, Nikolić MM. Dermatovenerologija sa dermatovenerološkom propredevtikom. Beograd, Savremena administracija. 2002: 185-190.
- Ebling FJG, Cunliffe WJ. Diseases of Sebaceous Gland. In: Champion RH et al, eds. Rook (Wilkinson) Ebling, Textbook of Dermatology, 6th ed, Oxford: Blackwell, 1998; 1699-1744.
- Pimples. www.ultrunr.com/pimples.html-10K.
- Bursać P. Hormonska terapija u lečenju akni. U: IX Beogradski Dermatološki Dani. Zbornik radova. Beograd, 8 i 9 novembar 2002:28-30
- Rosenfield RL. Hirsutism and the Variable Response of the Pilosebaceous Unit to Androgen. J Inv Derm Symp Proc 10: 205-208, 2005. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf>.
- http://www.rlc.dcccd.edu/sports/stanson/pdf/chapter_10.pdf.
- Disorders of Ovarium. http://www.stronamariusza.hg.pl/konpekty/Disorders_of_the_Ovaries.pdf.
- Fitzpatrick TB. Cushing's sy. and hypercorticism. In: Fitzpatrick TB, et al. Color Atlas & Synopsis of Clin. Dermatol. 420.