



DERMATOVENEROLOŠKA PROPEDEVTIKA

Autori:

Doc. dr sc. med. Đuka Ninković Baroš
Prof. dr sc. med. Vesna Gajanin

Urednik:

Doc dr sc.med. Đuka Ninković Baroš

Recezentī:

Prof. dr.sc.med. Nermina Hađžigrahić
Prof. dr sc.med. Bogdan Zrnić

Izdavač:

Medicinski fakultet Banja Luka

Za izdavača:

Prof. dr sc. med. Ranko Škrbić

Štampa:

Grafomark, Laktaši

DTP:

Dražan Kezija

Tiraž:

50

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.5
616.97

НИНКОВИЋ Барош, Ђука, 1958-

Dermatovenerološka propedeutika / Đuka Ninković Baroš,
Vesna Gajanin. - 1. izd. - Banja Luka : Medicinski fakultet, 2022
(Laktaši : Grafomark). - X, 132 str. : илустр. ; 24 cm

Тираж 50. - Skraćenice: стр. 131-132. - Библиографија: стр. 101-128.

ISBN 978-99976-26-85-1

COBISS.RS-ID 136467713



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



DERMATOVENEROLOŠKA PROPEDEVTIKA

Đuka Ninković Baroš
Vesna Gajanin

I štampano izdanje

Banja Luka, 2022

PREDGOVOR

Koža (grč.- *dermis*; lat.- *cutis*) je neuroreceptorni organ i najveći organ čovječjeg tijela koja prekriva cijelu površinu osim funkcionalnih otvora. Koža ima brojne funkcije, a prvenstveno kontrolira i prenosi nadražaje iz okoline i predstavlja vezu sa vanjskim svijetom. Koža učestvuje u metaboličkim procesima, ima resorptivnu i termoregulacijsku funkciju, učestvuje u regulaciji elektrolita i tekućine, te u proizvodnji strukturnih proteina, glikana, lipida i signalnih molekula, proizvodnji ili aktivaciji hormona, neuropeptida i citokina. Koža je sastavni dio imunološkog, nervnog i endokrinog sistema.

„Dermatovenerološka propedeutika“ je nastala iz potrebe da se studentima prvog ciklusa (medicina i dentalna medicina) omogući bolje razumijevanje i uvođenje u predmet dermatovenerologije, kao i bolje izvođenje praktične nastave.

Autori

SADRŽAJ

Đuka Ninković Baroš

1. UVOD	1
1.1. ISTORIJSKI RAZVOJ DERMATOVENEROLOGIJE	1
2. STRUKTURA KOŽE	3
2.1. Epidermis	3
2.1.1. Keratinociti	4
2.1.2. Melanociti	6
2.1.3. Langerhansove ćelije	7
2.1.4. Merkelove ćelije	8
2.2. Dermis	8
2.2.1. Fibroblasti	10
2.3. Dermoepidermalni spoj-epidermodermalni spoj	10
2.4. Hipodermis	11
2.5. Kožni adneksi	11
2.5.1. Lojne žlijezde	11
2.5.2. Znojne žlijezde	12
2.5.2.1. Ekrine znojne žlijezde	12
2.5.2.2. Apokrine žlijezde	13
2.5.3. Dlake (pilli, trichos)	14
2.5.4. Nokti	16
2.6. VASKULARIZACIJA KOŽE	18
2.6.1. Krvni i limfni sudovi u koži	18
3. FUNKCIJA KOŽE	20
3.1. Zaštitna funkcija	20
3.2. Termoregulacija	22
3.3. Melanogeneza	23

3.4. Endokrinološka funkcija	24
3.5. Imunološka funkcija	25
3.6. Mikrobiom	27
4. GRAĐA I FUNKCIJA USANA I ORALNE SLUZOKOŽE	29
5. PREGLED DERMATOVENEROLOŠKOG BOLESNIKA	29
5.1. Anamneza	30
5.2. Objektivni pregled	30
5.3. Dermatovenerološki lokalni nalaz – <i>status dermatovenerologicus</i>	31
6. PATOLOŠKE PROMJENE NA KOŽI	32
6.1. Eflorescencije u ravni kože	32
6.2. Eflorescencije iznad ravni kože	35
6.2.1 Eflorescence iznad ravni kože sa čvrstim sadržajem	35
6.2.2. Eflorescence iznad nivoa kože sa tečnim sadržajem	43
6.3. Eflorescencije ispod ravni kože	45
6.4. Eflorescencije u usnoj duplji	47
7. POMOĆNE DIJAGNOSTIČKE METODE U DERMATOVENEROLOGIJI	48
7.1. Vitropresija	48
7.2. Dijagnostika ultraljubičastim svjetlom pomoću Wood lampe ..	49
7.3. Struganje (grattage)	51
7.4. Koebner/ izomorfni fenomen/	51
7.5. Wolfov izotopski fenomen	51
7.6. Test glavičastom sondom	51
8. DRUGE DIJAGNOSTIČKE METODE U DERMATOLOGIJI	52
8.1. Pretrage na parazite	52
8.1.1. Pretraga na <i>Sarcoptes scabiei</i>	52
8.1.2. Pretraga na <i>Demodex folliculorum et brevis</i>	53
8.1.3. Mikrobiološka dijagnostika	54
8.1.4. Alergološka dijagnostika	57
8.1.5. Trihogram	60
8.1.6. Pull test	60
8.1.7. Biopsija	61

8.1.8. Citodijagnostika	61
8.1.9. Dijagnostika autoimunih oboljenja	63
8.2. Laboratorijska dijagnostika seksualno prenosivih bolesti	67
8.2.1. Dijagnoza siflisa	67
8.2.1.1. Testovi za dijagnozu siflisa	68
8.2.1.2. Promjene u likvoru kod siflisa	70
8.2.2. Dijagnoza gonoreje i lymphogranuloma venereum /Chlamydia trachomatis/	71
8.3. Dermoskopija	72
8.3.1. Vaskularne strukture u dermoskopiji	77
8.3.2. Melanocitne promjene kod djece	78
8.3.3. Dermoskopija u opštoj dermatologiji	79
8.4. Teledermoskopija	80
8.5. Konfokalna refleksna mikroskopija	80
8.6. Optička koherentna tomografija	81
8.7. Ultrazvuk u dermatološkoj dijagnostici	81
8.8. Teledermatologija	82
9. DERMATOVENEROLOGIJA UTEMELJENA NA DOKAZIMA	83
10. TERAPIJA U DERMATOLOGIJI	84
10.1. Lokalna terapija u dermatologiji	84
10.2. Opšta (sistemska) terapija u dermatologiji	85
10.2.1 Kortikosteroidna terapija	85
10.2.2. Inhibitori kalcineurina	86
10.2.3. Citostatici	87
10.2.3.1. Metotreksat	87
10.2.3.2. Mikofenolat mofetil.....	88
10.2.4. Antihistaminici	88
10.2.5. Antibiotici	90
10.2.5.1. Tetraciklini	90
10.2.5.2. Makrolidi	91
10.3. Retinoidi	91
10.4. Antimalarici	91
10.5. Sulfonski preparati	92

11. FIZIKALNA TERAPIJA U DERMATOLOGIJI.....	93
11.1. Krioterapija	93
11.2. Elektrohirurgija	93
Vesna Gajanin	
12. FOTOTERAPIJA	94
13. FOTODINAMSKA TERAPIJA	95
14. LIJEČENJE JONIZUJUĆIM ZRAČENJEM U DERMATOLOGIJI	97
15. DERMATOHIRURGIJA I KOREKTIVNA DERMATOLOGIJA	98
16. LITERATURA	101
IZVODI IZ RECENZIJE	129
SKRAĆENICE	131

1. UVOD

Propedeutika podrazumjeva prethodno vježbanje, koje je neophodno kao uvod i/ili priprema za neku naučnu disciplinu. "**Dermatovenerološka propedeutika**" nastala je iz potrebe da studenti dobiju uvid u što širi spektar dijagnostičkih kliničkih vještina. Sadrži poglavlja sa anamnezom i detaljnim fizikalnim pregledom dermatološkog bolesnika, te opisom strukture kože i njenih funkcija, uz dijagnostičke metode u dermatologiji, kao i opštu i lokalnu dermatološku terapiju.

Koža je neuroreceptorni organ. Prekriva svu površinu tijela sa izuzetkom funkcionalnih otvora, gdje koža prelazi u semisluzokožu i sluzokožu. Površina kože odraslog čovijeka iznosi od 1,2-2,2 m². Boja kože zavisi od prokrvljenosti, količine pigmenta (melanina, karotina) količine pigmenta oksihemoglobina, karboksihemoglobina i debljine rožastog sloja. Debljina kože nije svuda ista, najdeblja je na tabanima (oko 4 mm), a najtanja na očnim kapcima. Koža nije ravna ploča, a reljef kože određuju žljebovi, grebeni, otvori pilosebacealnih jedinica i pore znojnih žlezda. Reljef kože na jagodicama prstiju ruku karakterističan je za svaku osobu i ima značaj u antropologiji, kriminalistici i genetici. Na reljefu kože nastaju bore nakon 25. godine života, a starenjem postaju sve izraženije.

1.1. ISTORIJSKI RAZVOJ DERMATOVENEROLOGIJE

Dermatologija (grč. od δέρμα- derma -"koža" i logos-nauka) je grana medicine koja se bavi istraživanjem, dijagnostikom i liječenjem patoloških stanja kože i njenih adneksa (mirisne žlijezde, znojne žlijezde, lojne žlijezde, mliječne žlijezde, dlake i nokti) i vidljivih sluznica.

Venerologija se bavi istraživanjem, dijagnostikom i liječenjem bolesti koje se prenose seksualnim (polnim) kontaktom.

Najraniji zapisi o kožnim oboljenjima datiraju još iz starog Egipta, a kasnije u grčkoj, rimskoj i arapskoj medicini. Hipokrat s Kosa (460.–380. pr. n.e.), najpoznatiji antički grčki ljekar, u djelima "Hipokratovi rukopisi" objedinio je i kritički obradio iskustva egipatskih i grčkih ljekara. Smatra se „ocem naučne medicine“. Opisao je simptome epilepsije, eklampsije, malarije, epidemijskog parotitisa. Po njemu je poznato lice umirućeg bolesnika, *facies hippocratica*. „*Corpus hippocraticum*“ je zbirka sačuvanih medicinskih djela, napisanih između 460. - 200. g. p.n.e. koju vjerovatno nije napisao sam Hipokrat.

U 1801. godini postojala je prva škola dermatologije na Hospital Saint-Louis u Parizu. Prvi udžbenici su nastali u istom periodu. U drugoj polovini 19. vijeka postojale su tri škole dermatologije: Hebra, Bazin i Wilson.

Ferdinand Schwarzmunn von Hebra bio je austrijski ljekar i dermatolog, osnivač Bečke škole dermatologije. Napisao je „Atlas der Hautkrankheiten“. U ranom dvadesetom vijeku zamijenio je dotadašnju morfološku sistematizaciju etiološkom, a dalje je Degos usavršio i obradio etiološki pristup. Kasnije naučnici daju prioritet patofiziologiji i biološkoj sistematizaciji bolesti. Po francuskom ljekaru Pierre-Antoine-Ernest, *erythema nodosum* je poznata kao Bazinova bolest, kao i raniji naziv za *Mycosis fungoides* (Albert Bazin sindrom). William James Erasmus, engleski ljekar i dermatolog je istraživao gušavost i bolesti kože, a napisao je „A Healthy Skin“ i „Student's Book of Diseases of the Skin“.

Godine 1872. je osnovano Srpsko lekarsko drustvo (SLD) koje je organizovalo brojne stručne skupove dermatovenerologa pod rukovodstvom prof. dr Đurice Đorđević. Osnovali su dermatovenerološku sekciju 1926. godine, koja je preuzela inicijativu za formiranje Udruženja dermatovenerologa Jugoslavije (UDVJ), koje je funkcioniralo kao takvo sve do raspada SFRJ Jugoslavije.

2. STRUKTURA KOŽE

Koža (grč.- *dermis*; lat.- *cutis*) je neuroreceptorni organ i najveći organ čovječjeg tijela koja prekriva cijelu površinu osim funkcionalnih otvora, gdje koža prelazi u semisluzokožu i sluzokožu. Površina kože odraslog čovjeka iznosi 1,2-2,2 m². Makroskopske karakteristike kože su njena boja, debljina i kožni crtež. Boja kože zavisi od prokrvljenosti i količine pigmenta melanina, karotina, oksihemoglobina, karboksihemoglobina i debljine rožastog sloja. Koža je najdeblja na dlanovima i tabanima (4 mm), a najtanja na očnim kapcima (1,5 mm). Površina kože je neravna. Reljef kože sačinjavaju žljebovi, grebeni, otvori pilosebacealnih jedinica i pore znojnih žlijezda. Reljef kože na jagodicama prstiju karakterističan je za svaku individuu, što ima značaja u antropologiji, kriminalistici i genetici.

Koža je građena od tri sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa, koji se razlikuju po svojoj anatomiji i funkciji. Koža na dlanovima i tabanima je najdeblja zbog debljeg stratum corneum-a i zbog stratum lucidum-a koji se nalazi samo na dlanovima i tabanima. Dermis je na koži leđa izraženiji, pa je tu koža deblja, iako ima tanak epidermis.

2.1. Epidermis

Epidermis je pločastoslojevit, skvamosan, ortokeratotičan, nevaskularizovan, inervisan epitel, koji se kontinuirano obnavlja proliferacijom ćelija bazalnog sloja. Sastoji se od više slojeva kože. Najdublji sloj epidermisa čini *stratum basale*, a prema površini su *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* i *stratum corneum*.

Stratum basale čini jedan red cilindričnih ćelija koje su mitotski aktivne, od kojih nastaju svi drugi slojevi kože. Odvojen je od dermisa

zonom bazalne membrane, za koju je povezan sa hemidesmosomima. Ovaj sloj sadrži pored keratinocita i melanocite.

Stratum spinosum se sastoji od 8 do 10 redova nepravilnih, poligonalnih, polijedarnih ćelija koje su dezmozomima povezane sa susjednim ćelijama, a u preparatu nakon gubitka vode djeluju kao „bodlja, trn, spina“ po čemu je i dobio ime spinozni sloj. U ovom sloju se nalaze pojedinačne dendritične Langerhansove ćelije, sa bubrežastim jedrom zrnatog izgleda.

Stratum granulosum se sastoji od 3 do 5 redova pločastih ćelija sa keratohijalinskim i lamelnim granulama, kao važnim međuproizvodom u sintezi keratina. Keratohijalinske granule sadrže prekursore keratina koje postaju veće molekulske težine prema površini kože, keratohijalinska vlakna koja se umrežavaju u snopove. Lamelarne granule sadrže glikolipide koji se izlučuju na površinu ćelije i funkcionišu kao „ljepilo“ koje povezuje susjedne ćelije.

Stratum lucidum je prisutan na dlanovima i tabanima, a boja mu potiče od uljaste mase, eleidina koji je produkt transformacije keratohijalina.

Stratum corneum se sastoji od 20 do 30 redova orožalih ćelija koje nemaju jedro (korneociti), u čijoj citoplazmi se nalaze gusto zbijeni keratinski filamenti.

2.1.1. Keratinociti

Keratinociti su ćelije koje sazrijevaju i diferenciraju, površno migriraju, stvaraju keratin i na kraju gube svoje jedro i ostale ćelijske organele. Keratin je osnovni sastojak proteina kože i sastavljen je od keratinskih filamenata raspoređenih u snopove. Filagrin je jedan od glavnih proteina povezanih s intermedijarnim filamentima koji su u interakciju s keratinskim vlaknima u koži. Njegov prekursorski oblik je profilagrin koji se akumulira u citoplazmatskim granulama u obliku keratohijalinskih granula u *stratum granulosum*-u, a dijelom u *stratum spinosum*-u, netopljive su u vodi i nalaze se unutar citoplazme. Čini se da je njihova glavna funkcija umrežavanje keratinskih filamenata što stvara čvrstu barijeru, a sam proces predstavlja keratinizaciju.

Osnovna i najbrojnija ćelija u epidermisu je keratinocit (ektoblastnog porijekla) i čini 80 % ćelija epidermisa raspoređenih u slojevima koji predstavljaju različite stepene njihove diferencijacije. Keratinocite karakteriše prisustvo keratinskih filamenata – tonofibrila, koje su vidljive

elektronskim mikroskopom, koje proizvode keratin, te su odgovorni za stvaranje epidermalne vodene barijere stvaranjem i izlučivanjem lipida. Tonofilamenti su intermedijerni filamenti promjera 10 nm koji se sastoje od K5, K14 i K15 keratina u bazalnom sloju, te parovi K1-K10 i K2e-K11 u suprabazalnim slojevima. Desmosomi su spojni mostići koji drže keratinocite zajedno i na koje su umetnuti tonofilamenti, koji su obilniji u spinoznom sloju što objašnjava "bodlje" opažene na optičkom mikroskopu.

Keratinociti takođe regulišu apsorpciju kalcijuma aktivacijom prekursora holesterola ultravioletnim svjetlom, čime se formira vitamin D.

Keratinociti imaju tri glavne funkcije: kohezija epidermisa (zahvaljujući njihovom citoskeletu i njihovim intercelularnim vezama), barijerna funkcija između vanjske i unutrašnje sredine, u odnosu na njihovu terminalnu diferencijaciju, te zaštita od svjetlosnih zračenja, zahvaljujući melanozomima koje fagocitiraju keratinociti.

U epidermalnoj diferencijaciji nastaje aktivno stvaranje ćelijske membrane, kao važnog elementa u kožnoj barijeri u keratinocitima gornjih epidermalnih slojeva, što utiče na njihovu terminalnu diferencijaciju. Ekstraćelijski sintaksin-4 je moćan regulator diferencijacije epidermalnih keratinocita. Stimulansi diferencijacije dovode do ubravanja izlaganja sintaksina-4 na površini ćelije keratinocita, te tako reguliše samu diferencijaciju keratinocita.

Pored keratinocita epidermis sadrži:

- nekeratinizirajuće dendritične ćelije (oko 20%),
- Merkelove ćelije (mehanoreceptori koji služe za taktilni senzibilitet), koje su porijeklom iz matičnih ćelija embrionalnog epidermisa
- melanocite (ćelije odgovorne za boju kože), koje su porijeklom iz neuralnog grebena.

Dendritičke ćelije se mogu prepoznati samo imunocitohemijskom analizom. U epidermisu se dešavaju ćelijske imunološke reakcije. Langerhansove ćelije su dendritične ćelije, koje predstavljaju prvu liniju odbrane kože, te igraju značajnu ulogu u prezentaciji antigena. One su mezenhinskog porijekla, nastale od ćelija koštane srži.

Epidermalne ćelije kože se podvrgavaju specifičnom programiranom obliku smrti koji se naziva kornifikacija, kao program terminalne diferencijacije. Tokom ove tranzicije mijenja se ekspresija gena, reprogramirajući svoju biohemijsku aktivnost, aktivacijom proteaza i transglutaminaza.

Keratinska intermedijarna vlakna čine složenu mrežu u citoplazmi i nakon nestajanja ćelijskih organela ispunjava cjelokupnu unutrašnjost ćelije. Pored toga, skup proteina umrežen je transglutaminacijom na periferiji ćelije. Vanćelijske modifikacije uključuju degradaciju veza između korneocita, te slaganje i modifikaciju izlučenih lipida koji ispunjavaju međućelijske prostore između korneocita kako bi se dobila vodootporna barijera.

Kod dlake i nokatnih ploča, te čvrste interkorneocitne veze ostaju trajne. Tokom ćelijske smrti dolazi do raspada organela, proteaza, nukleaza i transglutaminaza. Međutim, mnogi mehanički aspekti smrti kearatinocita tokom kornifikacije ostaju nerazjašnjeni. Tek nedavno je postalo jasno da keratinociti aktiviraju antiapoptotičke i antinekroptotičke puteve da spriječe smrt keratinocita tokom terminalne diferencijacije, što osigurava epidermalnu homeostazu.

2.1.2. Melanociti

Melanociti vode porijeklo iz neuralnog grebena i prvenstveno proizvode melanin, koji je odgovoran za pigmentaciju kože. Ultravioletno (UV) svjetlo stimuliše izlučivanje melanina koji štiti od UV zračenja. Melanin se sintetise iz aminokiseline tirozina pomoću enzima tirozinaze, preko DOPE do DOPA kinona. Granule melanina iz melanocita prenose se fagocitozom u citoplazmu bazalnog keratinocita. Melanin se prenosi na susjedne keratinocite "donacijom pigmenta" koji uključuje fagocitozu vrhova melanocita od strane keratinocita, a to uključuje adheziju na keratinocite. Elektronskom mikroskopijom se mogu vidjeti melanozomi prisutni u keratinocitima bazalnog sloja.

U procesu melanogeneze predložene su najmanje četiri teorije mehanizma prenosa zrelih melanozoma iz melanocita u keratinocite: "citofagična" teorija, teorija "pražnjenja", "fuzijska" teorija i "citokrina" teorija. Melanozomi moraju biti fagocitovani i pohranjeni od strane keratinocita. Pigmentne globule koje sadrže melanozome oslobađane su iz različitih područja dendritičnih nastavaka normalnih ljudskih melanocita. Globule zatim bivaju uhvaćene mikrovilijama keratinocita, koji ih ugrađuje u proteazom-aktivirani receptor-2 (PAR-2). Nakon što su keratinociti fagocitovali pigmentne globule, membrana oko melanozoma nestaje, a pojedinačni melanozomi se zatim prenose u citosol keratinocita u perinuklearno područje kao perinuklearne kape melanina.

Proces melanogeneze u dlaci odvija se samo u anagenoj fazi rasta dlake. Tokom katagene faze melanogeno aktivnih melanocita nema

u folikulu dlake. Preostali melanin nastao u anagennoj fazi biva razgrađen i uklonjen. Transmisijska elektronska mikroskopija (TEM) je tehnika koja se koristi za istraživanje degradacije melanozoma u epidermisu, iako nudi samo kvalitativnu analizu tog procesa.

Nedavno je objavljen novi mehanizam za prenos melanozoma, gdje se pigmentne globule koje sadrže više melanozoma oslobađaju u ekstraćelijski prostor melanocita i zatim fagocituju od strane keratinocita. Melanozomi se zatim dispergiraju u citosol keratinocita unutar nekoliko dana nakon postepene razgradnje membrane koja okružuje svaku grupu melanozoma, a zatim se melanozomi grupišu oko perinuklearnih područja keratinocita. DNK apsorbuje sunčevo ultravioletno zračenje, te tako može dovesti do oštećenja nukleusa u epidermalnim ćelijama, što može dovesti do stvaranja mutacija. Jedna od uloga melanina je sprječavanje oštećenja nuklearne DNK koju izaziva UV zračenje.

2.1.3. Langerhansove ćelije

Langerhansove ćelije (LĆ) u epidermisu je otkrio 1868. godine student medicine Paul Langerhans, impregnirajući dijelove tkiva zlatnim hloridom. Mislio je da je otkrio nervne završetke u koži. Pojava elektronske mikroskopije u istraživanju kože je opovrgnula „nervnu“ prirodu Langerhansovih ćelija, ali je pokazala da su one okružene senzornim nervnim završecima, koji svojim neuropeptidima mogu modulirati imunološku funkciju Langerhansovih ćelija.

Langerhansove ćelije su dendritične antigen prezentujuće ćelije koje igraju značajnu ulogu u prezentaciji antigena, a smještene su u spinoznom sloju epidermisa. Imaju mezenhimalno porijeklo iz CD34 pozitivnih matičnih ćelija koštane srži i dio su mononuklearnog fagocitnog sistema. Sadrže Birbeckove citoplazmatske organele oblika teniskog reketa, a na svojoj površini ispoljavaju MHC I i MHC II molekule, prihvataju antigen i prezentuju T limfocitima i unose u limfni čvor. LĆ pokazuju mogućnost regeneracije nakon hroničnih upalnih promjena manjeg intenziteta. Teža inflamacija regrutuje prekursore *de novo* iz koštane srži u dva talasa. Najprije se javlja prolazna populacija klasičnih monocita praćena mijeloidnim prekursorima koji formiraju stabilnu samoregulatornu mrežu Langerhansovih ćelija. Ljudske CD1c+ dendritske ćelije imaju taj LĆ potencijal *in vitro*. Razvoj LĆ zavisi od signalizacije TGFβ receptora tokom diferencijacije i homeostaze.

Langerhansove ćelije su dugo smatrane glavnim senzibilizirajućim ćelijama kože pokretanjem ćelijskog imuniteta, predajući antigen T

limfocitima, a znamo da koža ima i druge vrste dendritičnih ćelija koje predstavljaju antigene limfocitima i da genetički odstranjenje LĆ populacije praćeno je povećanim imunitetom T-limfocita protiv haptena i infektivnih agenasa.

Langerhansove ćelije su samoobnavljajuće epidermalne mijeloidne ćelije. Recipijenti LĆ koji preživljavaju citotoksičnu terapiju u pripremi za alogenu transplantaciju hematopoetskih ćelija mogu da prime T-ćelije donora da posreduju u kožnoj bolesti graft-versus-host (GVHD). To pokazuje da se LĆ mogu samostalno obnavljati lokalno ili se zamjenjuju cirkulišućim prekursorima.

2.1.4. Merkelove ćelije

Merkelove ćelije (MĆ) su modifikovane epidermalne ćelije ovalnog oblika, smještene u bazalnom sloju i služe kao mehanoreceptori. Smještene su na mjestima visoke taktilne osjetljivosti, a povezane su dezmozomima za bazalne keratinocite. Nalaze se na vrhovima prstiju, usnama, usnoj šupljini, vanjskom omotaču folikula dlake, ponekad organizovane u specijalizovane taktilne diskove. Relativno male deformacije susjednih keratinoicita su dovoljan stimulan da MĆ produkuju hemijski signal koji stvara akcijski potencijal u susjednom aferentnom neuronu, koji dalje prenosi signal na moždane strukture.

2.2. Dermis

Dermis je sloj kože koji se nalazi između epidermisa i hipodermisa u kome se dešavaju humoralne imunološke reakcije. *Dermis* se sastoji od vlaknastog i amorfno dijela. Vlaknasti dio čine kolagena, elastična i retikulinska vlakna, potopljena u matriks, a pružaju čvrstoću i elastičnost dermisu. U ljudskoj koži kolagen tipa I čini 80 do 90% ukupnog kolagena, dok tip III čini 8 do 12%, a tip V čini <5%. Debljina kolagenih vlakana je veća kod dublje smještenih vlakana u dermisu. Kolagen je glavni strukturni protein koji se pored dermisa nalazi u tetivama, ligamentima, sluznicama i kostima. Kolagen je glavni materijal kože otporan na stres. Kolagena vlakna razlažu proteolitički enzimi, kolagenaze, a neprestano se sintetišu nova vlakna. Kolagen predstavlja 70% težine kože (suvog dijela).

Stalne ćelije prisutne u dermisu su fibroblasti, makrofagi, mastociti i plazma ćelije, dok su limfociti, neutrofilni, eozinofili, plazma-ćelije, porijeklom iz krvi, a prisutne su u dermisu kod dermatosa zapaljenske prirode.

Histološki u dermu se razlikuje papilarni i retikularni dio. Papilarni sloj dermisa između epidermalnih grebena je *pars papilaris* dermisa. Vlakna u tom dijelu su tanka, opskrbljena kapilarima i senzornim nervnim završecima. Retikularni sloj čini najveći dio dermisa i ima gusto vezivno tkivo koje sadrži komponente vlakana. Subpapilarni sloj ispod epidermisa sadrži iste komponente kao i papilarni sloj. Dermis čini najveći dio kože i daje joj fleksibilnost, elastičnost i čvrstoću. Štiti tijelo od mehaničkih povreda, veže vodu, pomaže u regulaciji temperature kože.

Sastavni dijelovi dermisa su mezodermalnog porijekla, osim nerava koji poput melanocita, potiču iz neuralnog grebena. Do šeste nedjelje fetalnog života, dermis je samo bazen dendritičnih ćelija pun kiselih mukopolisaharida, koji su prekursori fibroblasta. Od dvanaeste nedjelje, fibroblasti aktivno sintetišu retikularna, elastična i kolagena vlakna. Od 24 nedjelje fetalnog života razvija se vaskulatura u dermisu i masne ćelije hipodermisa.

Fibroblasti sintetišu prokolagen u vidu spiralnog polipeptidnog lanca, koji je prekursor kolagenih vlakana. Aminokiseline glicin, hidrokisiprolin i hidrosilizin su sastavni elementi kolagena. Glavni sastojak dermisa je kolagen tipa I, dok se kolagen tip IV nalazi u zoni bazalne membrane. Glavna strukturna komponenta usidrenih vlakana je kolagen tipa VII.

Kolagena vlakna u starijoj koži su fragmentisana i grubo raspoređena, pod dejstvom enzima. metaloproteinaze (MMP) iz porodice endopeptidaza. Proteaza MMP 1 pokreće fragmentaciju kolagenih vlakana, tipa I i III u ljudskoj koži. Izvor MMP su epidermalni keratinociti i dermalni fibroblasti, endotelne ćelije i imunociti. Fragmentacija kolagenih vlakana znak je starenja kože. Matrične metaloproteinaze (MMP) su u velikoj mjeri odgovorne za fragmentaciju kolagenskih vlakana.

Elastična vlakna omogućuju elastičnost kože, ali nemaju funkciju da zaštite kožu od većih deformacija i mehaničkog povreda. Elastična vlakna nastaju iz topivih molekula tropoelastina, prekursora elastina, umrežavanjem lizil oksidazom (LOX). Sastoje se od elastičnih mikrofibrila, okomito orjentisanim, bogatim fibrilnom u papilarnom dermisu i elastičnim vlaknima velikog promjera u retikularnom dermisu, koji se uglavnom sastoje od elastina.

Amorfni dio čine proteoglikani (PG) i glikozaminoglikani (GAG) koji okružuju vlaknasti dio. Iako čine samo 0,2% suve težine dermisa, apsorbuju vodu do 1000 puta više od njihovog volumena i imaju ulogu

u regulaciji vezivanja vode i u elastičnosti dermisa. Glikozaminoglikani (GAG) su linearni polisaharidi koji se nalaze u ekstracelularnom matriksu dermisa, kao hondroitin sulfat, dermatan sulfat, keratan sulfat, heparan sulfat, heparin i hijaluronska kiselina. Vežu se za proteoglikane, ali ne i hijaluronsku kiselinu.

2.2.1. Fibroblasti

Fibroblasti su rezidentne ćelije u dermisu vretenastog oblika. Oni su odgovorni za sintezu kolagena, elastičnih vlakana i glikozaminoglikana, te razgradnju vlaknastog i amorfno dijela dermisa. Na elektronskom mikroskopu vidi se Goldžijev aparat i zrnasti endoplazmatični retikulum. Kako sintetišu kolagen i kako dermis sazrijeva, prestaju sa svojom aktivnošću i postaju fibrociti, u kojem se smanjuje endoplazmatični retikulum, a sama sinteza je pod kontrolom kore nadbubrežne žlijezde i pod dejstvom hormona štitaste žlijezde. Dermalni fibroblasti igraju ključnu ulogu u održavanju homeostaze kože sintezom i razgradnjom komponenti ekstraćelijskog matriksa. Dermalni fibroblasti pokazuju pojačanu proliferaciju i migraciju u prisustvu trombocitnog faktora rasta (PDGF).

Tokom starenja, oni su podvrgnuti promjenama, kao što su gubitak ekspresije kolagena tipa I i povećane sinteze metaloproteinaze I, što dovodi do fragmentacije fibrila kolagena s posljedičnim smanjenjem mehaničke napetosti i otežanog zacjeljivanja rana na koži. Postoje fenotipske i funkcionalne razlike između fibroblasta iz mlade i stare kože koje mogu doprinijeti promjenama zabilježenim tokom starenja.

2.3. Dermoepidermalni spoj-epidermodermalni spoj

Epidermodermalna granica je na svjetlosnom mikroskopu tala-sasta, a pod elektronskim mikroskopom sastavljena od slojeva različite elektronske gustine. Dermoepidermalni spoj, zona bazalne membrane, ultrastrukturno ima četiri zone. Bazalni keratinociti su povezani mrežom intermedijernih filamenata sa hemidesmosomima, koje karakteriše ekspresija integrina $\alpha 6 \beta 4$ i kolagena tipa XVII. Bazalna membrana povezuje epidermalne keratinocite s dermisom preko usidrenih vlakana koja prolaze kroz gornju laminu lucidu (laminin-332) i povezuju hemidesmosome s laminom densa (kolagen IV i perlekan). Iz lamine densa, usidrene fibrile koje čini kolagen tipa VII, protežu se prema papilarnom dermisu.

2.4. Hipodermis

Potkožno masno tkivo (hipodermis) je najdublji sloj kože kojeg čini masno tkivo koje je građeno od adipocita organizovanih u lobule, podijeljene vezivnim septama sa bogatom krvnom i limfnom mrežom.

Tkivo je posebno bogato proteoglikanima i glikozaminoglikanima koji privlače vodu. Fibroblasti, adipociti i makrofagi imaju ulogu u homeostazi adipocita u pretilosti, tako što mogu pokrenuti termogenezu masti tokom izlaganja hladnoći i vježbanju. Hipodermis ima važnu ulogu u adipoznoj homeostazi i posebno je bogat receptorima vezanim za protein, koji regulišu lipolizu, sekreciju adiponektina i leptina. U najdubljem dijelu hipodermisa preovlađuju vlakna haotičnog rasporeda. Kompresijom i rastezanjem tkiva nastaju vakuole koje omogućavaju velike opsege pokreta i amortizuju mehaničku traumu. Tkivo hipodermisa djeluje kao akumulacija intersticijske tečnosti, jer je bogata hijaluronom, glikozaminoglikanima i proteoglikanima.

2.5. Kožni adneksi

Adneksa (privjesci) kože su pomoćni organi i sastavni dio kože. Formiranje kožnih adneksa je regulisano međusobnom interakcijom ektoderma i mezenhima u fetalnom razvoju. U adneksa kože spadaju lojne žlijezde, ekrine i apokrine žlijezde, dlake i nokti.

2.5.1. Lojne žlijezde

Lojne žlezde (*glandulae sebaceae*) su alveolarne žlijezde, holokrinog tipa koje se sastoje od sekretornog dela i izvodnog kanala. Prisutne su svuda na koži, sem na dlanovima i tabanima. U fetalnom i neonatalnom razdoblju razvoj lojnih žlijezda i njihova funkcija su pod dejstvom androgena majke kao i endogenom sintezom steroida.

Sebacealna žlijezda luči sebum po holokrinom tipu sekrecije, gdje se dezintegriše kompletna žlijezda i pretvara u sebum koji se izlučuje preko izvodnog kanala.

Sebacealna žlijezda sa dlakom i pridodatim mišićem podizačem dlake, čini pilosebacealnu jedinicu. Svoje produkte izlučuju u folikul dlake. Seboroične regije su predjeli bogati lojnim žlijezdama, kao interskapularna regija, presternalna regija, kapilicijum i paranasalna regija. U lojnoj žlijezdi se sintetišu aktivni androgeni pod čijim uticajem je se-

krecija sebuma. One sintetišu slobodne masne kiseline i lipide koji djeluju na očuvanje kožne barijere i ispoljavaju antizapaljenska svojstva. Sebum je prozirna uljasta supstancija, mješavina nepolarnih lipida, koga čine trigliceridi (16%), slobodne masne kiseline (33%), estri voska (26%), skvalena (12%), estri holesterola (3%) i holesterol (51.5%).

Sebum održava elastičnost kože i štiti od gubitka vode, sušenja i deskvamacije. Zbog slabo kiselog pH 5,5 sebum sprečava razvoj mikroorganizama na koži. Lojne žlijezde se otvaraju direktno na površini kože u predelu očnih kapaka, perianalnoj regiji, na prepucijumu, sluzokoži ženskih polnih organa i na bradavici mliječne žlijezde.

2.5.2. Znojne žlijezde

2.5.2.1. Ekrine znojne žlijezde

Ekrine žlijezde se pojavljuju tokom embrionalnog razvoja u četvrtom mjesecu iz različitih epitelnih klicinih ćelija. Embrionalno porijeklo ekrine i apokrine žlijezde nije isto.

Znojna žlijezda se sastoji od proksimalnog sekretornog i distalnog izvodnog dijela. Otvor (pora) znojne žlijezde je oblika lijevka spojen sa okolnim keratinocitima, a ponaša se kao stratum corneum kože.

Znojne žlijezde su merokrine žlezde, ektodermalnog porijekla jer njihovo lučenje nije praćeno destrukcijom žlijezde. Ekrine žlijezde nastaju oko četvrtog gestacijskog mjeseca u palmoplantarnoj koži. U 5. mjesecu ekrine žlijezde se razvijaju na ostalom dijelu kože. Nalaze se na čitavoj površini kože osim na ivici usana, ležištu nokta, labia minora, glansu i unutrašnjem listu prepucijuma, a najbrojnije su na dlanovima i tabanima.

Prema histološkoj građi tubularnog su tipa, dužine oko 3-5 mm, čiji se sekretorni dio nalazi duboko u dermu. Izvodni kanal prolazi kroz derm i epiderm i otvara se na površini epiderma poput znojne pore. Sekretorno klupče je građeno od tamnih, svijetlih i mioepitelnih ćelija koje imaju kontraktilna svojstva i pomažu izlučivanju znoja. Tamne i svijetle ćelije su sekretorne ćelije. Tamne ćelije sadrže citoplazmatske granule, u kojima se nalaze PAS pozitivni glikoproteini. Tamne ćelije imaju malo mitohondrija i membranskih resica, a svijetle ćelije bogate glikogenom, imaju mnogo mitohondrija i membranskih resica, te imaju glavnu sekretornu ulogu. Epidermalni dio ekrinog kanala naziva se akrosiringijem. Distalni dio je obložen luminalnim ćelijama na kojima se

nalazi sloj kuboidnih ćelija. U njemu se apsorbuju Na^+ , Cl^- i HCO_3^- iz primarnog znoja. Holinergijski impulsi pokreću sekreciju. Ekrine žlijezde mogu da izluče i do 4 l znoja u jednom satu. Sastav znoja čine laktati, urea, voda, elektroliti, kao natrijum i kalijum. Znoj pomiješan sa sebumom na površini kože stvara hidratantni lipidni sloj. Nedavna istraživanja pokazuju da znojne žlijezde luče nekoliko antimikrobnih peptida, uključujući dermcidin, katelicidin i laktoferin, koji pomažu u kontroli normalne flore kože i u borbi protiv kožnih infekcija, kao i IgA i citokine, uključujući IL-1 i IL-31, koji doprinose i imunološkoj odbrani organizma.

Znoj utiče na termoregulaciju mehanizmom evaporacije, hlađenjem. Isparavanje znoja sa površine kože efikasno rasipa toplotu stvarenu fizičkom aktivnošću, temperaturom ili u pregrijanoj sredini. Kao poremećaj sekrecije ekrinih žlijezda javlja se generalizovana ili lokalizovana hiperhidroza (slika 1).



Slika 1. Lokalizovana hiperhidroza

2.5.2.2. Apokrine žlijezde

Apokrine žlijezde su manje brojne od znojnih žlijezda, predstavljaju filogenetski ostatak mirisnih žlijezda sisara. Apokrine žlijezde nastaju iz dlačne klice i ulaze u sastav pilosebacealne jedinice. Apokrine žlijezde su 10 puta veće od ekrinih žlijezda. Prisutne su aksilarno, na genitalijama, areolama dojki, na kopcima (Mollove žlijezde), spoljnjem ušnom kanalu kao ceruminozne žlijezde, periumbilikalno. Apokrine žlijezde oslobađaju svoje proizvode „dekapitacijom“, kojim se gubi dio citoplazme i apikalni dio žlijezde. Vidljive su na svjetlosnom mikroskopu bojenjem hematoksilin-eozinom, a dostupne su za histohemijsku,

enzimsku i imunohistohemijsku analizu. Tokom sekrecije gubi se dio žlijezde apikalno. Ovaj proces uključuje 3 različite faze pri čemu se formira apikalna kapa. Nakon toga slijedi formiranje membrane na dnu apikalne kapice. Tubuli se formiraju paralelno sa razdjelnom membranom, što stvara i bazu za izlučeni apikalni dio, kao i krov ćelije.

Sekretorni dio se nalazi su donjem dermisu ili potkožnom masnom tkivu i sastoji se samo od sekretornih ćelija. Žlijezda sadrži više krupnih granula. Sekretorni dio je u vidu pehara i obložen je slojem cilindričnih ćelija sa ovalnim jedrom i bogatom eozinofilnom citoplazmom. Sekretorni dio je diskontinuirano obložen slojem mioepitelnih ćelija. Izvodni kanal se izliva u infundibulum folikula dlake iznad ušća sebacealne žlijezde, ali se povremeno može otvoriti direktno na površini kože u blizini pilosebacealne jedinice. Sekret je bez mirisa koji se pod dejstvom bakterija mijenja do čak neprijatnog mirisa. Izvodni kanal je građen od dva reda cilindričnih ćelija okruženih bazalnom membranom. Sekretorne ćelije imaju obilnu eozinofilnu citoplazmu, bogatu lipidima, željezom ili lipofuscinom.

Ćelije spoljnjeg sloja su manje od sloja unutrašnjih ćelija. Sekret je karakterističnog mirisa za pojedine regije tijela, za svaku osobu. Apokrine žlijezde funkcionišu nakon puberteta, nemaju fiziološku funkciju i predstavljaju sekundarnu seksualnu karakteristiku. Produkt sekrecije apokrinih žlijezda čini voda, proteini, lipidi i prekursori mirisa sa DNK varijantom potrebnom za formiranje mirisa.

Bolesti povezane sa apokrinim žlijezdama su apokrini karcinom dojke, Fox-Fordyceova bolest i *hidradenitis suppurativa (acne inversa)*.

2.5.3. Dlake (pili, trichos)

Dlake su keratinske elastične strukture koje se nalaze pretežno u kapilicijumu. Prema tipu zrelosti razlikuju se: lanugo, velus i terminalne dlake. Fetalne lanugo dlake krajem fetalnog života zamjenjuju velus dlake koje su kratke, tanke i pokrivaju veći deo tijela. Terminalne dlake su duže i deblje i nalaze se na kapilicijumu, trepavicama, obrvama i na bradi kod muškaraca. U pubertetu nastaju seksualne terminalne dlake u aksilama i pubičnoj regiji, a kod nekih osoba i na drugim delovima tela (androgen zavisne dlake). Stabljika dlake se sastoji iz tri sloja, unutrašnji sloj (medula), srednji sloj (korteks) i spoljašnji sloj (kutikula). Folikul se prostire od epidermisa do različitih dubina dermisa. Folikul se sastoji od epitelnog sloja (spoljašnji i unutrašnji omotač dlake) i papile, a sama dlaka je usađena u folikul.

Folikul dlake sastoji se od donjeg dijela, od baze folikula do pripoja mišića podizača dlake (*m. arrector pili*) i infundibulumu ispod kojeg sebacealna žlijezda izlučuje svoj sekret. Donji dio se sastoji od dermalne papile, matriksa, unutarnjeg i vanjskog omotača korijena dlake. Čelije matriksa dlake se nalaze unutar bulbosa.

Nedavno je i potvrđeno postojanje samoobnavljajuće mezenhimske matične ćelije koja se nalazi unutar folikula dlake i obnavlja omotač folikula i doprinosi obnovi i pojavi novih ćelija sa svakim novim ciklusom rasta dlake. Folikuli dlaka se obnavljaju kontinuirano. Ciklus dlake se odvija u tri različite faze, faza rasta, prelazna i faza mirovanja. U fazi rasta dlake (*anagen*) matične ćelije folikula dlake se umnožavaju i stvaraju ćelije spoljnog omotača korijena dlake, a od ćelija sekundarne klice, nastaju ćelije unutrašnjeg omotača korijena dlake i sama stabljika dlake. *Katagen* predstavlja fazu regresije, kada ćelije spoljnog omotača i germinativnog centra podliježu apoptozi i dolazi do regresije donje dvije trećine folikula dlake. *Telogen* predstavlja fazu mirovanja, a ostatak folikula je u kontaktu sa dermalnom papilom. Melanogeneza u dlaci počinje u prvoj polovini anagene faze. Rast dlake stimuliraju faktor rasta fibroblasta (FGF) i transformirajući faktor rasta (TGF)- β . Tokom rasta gornja trećina folikula se ne mijenja, a u donjem dijelu folikula dolazi do proliferacije i apoptoze matičnih ćelija.

Pretpostavlja se da je dermalni omotač, prebivalšte prekursora mezenhinskog porijekla za dlačni folikul, te da ćelije omotača takođe mogu da rekonstruišu i ćelije omotača i dermalnu papilu za rast dlačnog folikula. Dermalna papila daje stimulans za aktivaciju i pokretanje regeneracije dlačnih folikula, a njena funkcija se mijenja tokom ciklusa rasta dlake. Gubitak kose povezan je atrofijom dermalne papile. U zdravim folikulima je potrebno održati efikasnost dermalne papile. Govorimo o bipotentnoj matičnoj ćeliji, što je svakako značajno za rast dlake nakon povreda, bolesti ili starenja.

Folikuli dlaka, lojne žlijezde i znojne žlijezde nastaju iz jednog sloja multipotentnih ćelija tokom morfogeneze kože. Ima više populacija matičnih ćelija na koži, epidermalne matične ćelije u bazalnom sloju koje sadrže citokeratine CK 5, CK14, integrin β 1 i integrin α .

Epidermalne ćelije kod novorođenčadi formiraju *de novo* folikule dlake, u prisustvu ćelija dermalne papile. Za nastanak folikula su potrebni signali iz dermisa tokom morfogeneze. Kombinacija matičnih ćelija epiderma i prekursora koji potiču od kože su sposobne da formiraju funkcionalne folikule dlake i lojne žlijezde.

U odraslih nakon povrede se ne obnavljaju kožni privjesci, usprkos značajnim postignućima u bioinženjeringu kože, dok je kultura kombinovanih matičnih ćelija obećavajuća.

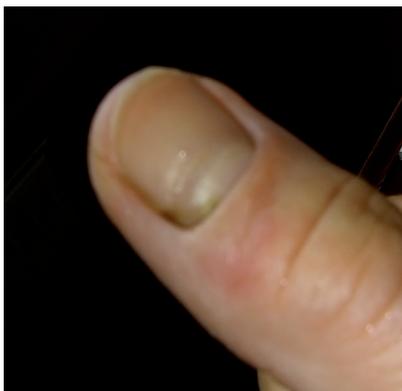
Matične ćelije u folikulu dlake imaju ulogu u reepitelizaciji rana pri čemu ona mijenja namjenu od folikularne ka epidermalnoj matičnoj ćeliji. U početnoj leziji je to prolaznog karaktera, nestaju nakon nekoliko mjeseci, a njih zamjenjuju epidermalne ćelije ili one same stvaraju nove epidermalne klonove. Epitelne ćelije u središtu rane u interakciji sa strukturama derma takođe pomažu u obnovi folikula dlaka.

Estrogeni i androgeni igraju važnu ulogu u fiziologiji kože i kose. Androgeni receptori se nalaze u ćelijama dermalne papile folikula dlake i bazalnim ćelijama lojne žlezde. Estrogeni receptor beta, a ne alfa receptor, je glavni posrednik delovanja estrogena u ljudskoj koži i folikulu dlake. Estrogenski receptor beta je visoko eksprimiran u epidermisu, krvnim sudovima i dermalnim fibroblastima, dok je u folikulu dlake lokalizovan na jedrima vanjskog omotača korijena, epitelnom matriksu i ćelijama dermalne papile. U lojnoj žlijezdi, estrogeni receptor beta je prisutan u bazalnim i djelomično diferenciranim sebocitima na sličan način kao i estrogenski receptor alfa. Nema razlike u ekspresiji estrogenskog receptora kože poglavine kod muškaraca i žena.

2.5.4. Nokti

Nokti (*unguines*) su keratinske tvorevine u vidu sedefaste ploče koja pokriva distalne dorzalne dijelove završne falange prstiju. Građeni su od epidermalnog i vezivnog dijela. Matriks nokta je zona u kojoj se stvara nokat koji se proteže ispod proksimalnog nabora do lunule. Ležište nokta, nokatni krevetac (*lectulus*) nalazi se ispod nokatne ploče i proteže se od lunule do završnog slobodnog dijela nokta. Zbog dobre prokrvljenosti ima ružičastu boju.

Nokatni nabori su *eponychium* i *perionychium* koji okružuju proksimalnu i bočne strane nokatne ploče. Kutikula je tanki dio nokta koji pokriva lunulu. Boja nokta nekad može biti promijenjena.



Slika 2. Bakterijska infekcija nokta



Slika 3. Distalna oniholiza

Leukonihija, bijela boja nokta koja se javlja zbog patološke keratinizacije u nokatnoj ploči. Ponekad se radi o patološkoj vaskularizaciji nokta. *Leuconichia striata* se javlja kod gljivične infekcije nokatne ploče, benignog porodičnog pemfigusa ili Darier-ove bolesti, pored bijelih, javljaju se i crvene pruge naizmjenično, subungvalna keratoza, distalno na ivici deformitet oblik slova „v“. Nokti sporo rastu, oko 6 mjeseci, dok ponovni porast može potrajati od 12 do 18 mjeseci. Promjene na nokatnim pločama mogu da ukažu na neku sistemsku bolest ili na infekciju (Slika 2).

Subungvalna keratoza i distalna oniholiza ukazuje na onihomikozu koja se dijagnostikuje nativnim preparatom pomoću kalijum hidroksida, kao i kulturom na gljive (Slika 3).

Uzdužnu melanonmihiju treba razlikovati od melanoma nokatne ploče. Longitudinalni grebeni i subungvalni hematomi mogu biti izazvani mehaničkom traumom. Paronihija se javlja u vidu edema i eritema periungvalno (Slika 4)



Slika 4. Paronihija



Slika 5. Boove linije. Distrofija nokata

Batičasti nokti ukazuju na moguću cirozu jetre, hronične opstruktivne bolesti pluća, celijakiju, a koilonihija na sideropenijsku anemiju, hemohromatozu, traumatu, Raynaud sindrom ili oboljenja, kao hipotireoidizam, sistemski eritemski lupus, kao i na nail-patella sindroma. Kod endokarditisa javlja se hemoragija linearnog izgleda u noktu, kao splinter hemoragija i kod endokarditisa, psorijaze, renalnih, pulmonalnih i endokrinih oboljenja. Beauove linije mogu ukazati na težu sistemsku bolest, Reynaud, pemfigus ili se javljaju nakon hemoteapije, visoke temperature i groznice (Slika 5).

Muehrckeove linije su u vidu parova poprečnih bijelih linija koje ukazuju na hipoalbuminemiju, na patološku vaskularizaciju ležišta nokta, koje nestaju kod vitropresije. Dobili su naziv po dr Robertu Muehrcku 1956.godine.

Pincer nail se mogu javiti kod sistemskog lupusa, psorijaze, onihomikoze, tumora nokatne ploče, Kawasakijske bolesti, maligniteta ili kod primijene beta blokatora. Kod trovanja arsenom se takođe viđaju bijele linije na noktu, dva mjeseca nakon trovanja. Meesove linije (Misesove linije) su bjeličaste poprečne pruge nokatne ploče koje se pomjeraju kako nokat raste, a mogu se javiti kod trovanja arsenom ili drugim teškim metalima, ali i kod bubrežne insuficijencije. Promjene na noktima zaista mogu pomoći u dijagnozi kožnih, sistemskih oboljenja ili infekciju nokta.

2.6. VASKULARIZACIJA KOŽE

Epidermis nema krvne sudove, nije vaskularizovan. Opskrbljuje se hranjivim sastojcima iz dermisa, koji ima ulogu i u drenaži otpadnih produkata kroz zonu bazalne membrane.

2.6.1. Krvni i limfni sudovi u koži

Prema anatomskim i dermatološkim udžbenicima opisuju se dva horizontalna vaskularna pleksusa u koži. Duboki pleksus se nalazi na granici derma i hipoderma, dok se površinski pleksus nalazi u papilarnom dijelu dermisa. Uz arterijske krvne sudove kože formiraju se i venski krvni sudovi, a pored oksigenacije i ishrane kože, bitna uloga vaskulature kože je u termoregulaciji. Pored ova dva pleksusa opisuju se i treći u potkožnom dijelu, potkožni pleksus. Međutim, umjesto pleksusa identifikovane su arterijske jedinice, međusobno povezane

arterioarterijskim anastomozama u centru angiozoma. Angiozomski koncept organizacije vaskulature kože se odnedavno pominje u literaturi.

Subpapilarni ili površnski plexus čine postkapilarne venule, na mestu spajanja papilarnog i retikularnog dermisa. Donji plexus je na granici derma i hipoderma. Postoji i vaskularna mreža koje okružuju znojne žlijezde i folikule dlaka. U dermalnim papilama su prisutni kapilari, završne arteriole koje se granaju od površinskog plexusa. Dublji plexus opskrbljuju krvni sudovi većeg kalibra. Krvni sudovi su obloženi jednoslojnim endotelom, koje okružuju periciti i glatke mišićne ćelije kod onih većeg kalibra.

Protok krvi u ljudskoj koži značajno varira u uslovima promjene temperature spoljne sredine, Centar u hipotalamusu u preoptičkom anteriornom dijelu reguliše vaskularizaciju kože. U slučajevima pregrijane sredine dolazi do vazodilatacije, a kod izlaganja hladnoći do vazokonstrikcije, te tako koža sprečava hipotermiju. Kod nekih pacijenata je poremećena funkcija kožne vaskulature, što može dovesti u pregrijanoj sredini do toplotnog udara, kao kod dijabetesa ili u menopauzi. U vizualizaciji vaskulature kože korišćene su razne tehnike, kao dinamička kompjuterizovana optička koherencijska tomografija, koja može *in vivo* prikazati vaskulaturu kože. Zahvaljujući trodimenzionalnoj episkopskoj mikroskopiji visoke rezolucije za analizu dermalnih arterija, dokazano je da se u debljim dijelovima kože nalaze krvni sudovi u vidu stabljike drveća, a da slična struktura postoji i u tanjoj koži. Tako kod insuficijencije jedne perfuzijske arterije, koža se snabdijeva krvlju iz susjednih angiozoma, gdje se vaskularne strukture preklapaju.

Limfni sudovi takođe formiraju dva plexusa u blizini arterijko-venskih plexusa, gdje se granaju prema epidermisu u vidu limfnih kapilara koji se završavaju u dermalnim papilama. Svi krvni sudovi su obloženi endotelnim ćelijama koje su prekrivene pericitima.

3. Funkcija kože

Koža ima brojne funkcije, a prvenstveno kontroliše i prenosi nadražaje iz okoline i predstavlja vezu sa vanjskim svijetom. Koža učestvuje u metaboličkim procesima, ima resorptivnu i termoregulacijsku funkciju, učestvuje u regulaciji elektrolita i tekućine, te u proizvodnji strukturalnih proteina, glikana, lipida i signalnih molekula, proizvodnji ili aktivaciji hormona, neuropeptida i citokina. Koža je sastavni dio imunološkog, nervnog i endokrinog sistema. Koža osigurava homeostazu organizma.

3.1. Zaštitna funkcija

Koža kao vanjski omotač čini prvu liniju odbrane, štiti organizam od fizičkih, hemijskih i mikrobioloških agenasa.

Struktura kože sastoji se od „zamršene mreže“ vlakana i vaskulature koja služi kao početna barijera protiv patogenih mikroorganizama, ultravioletnog (UV) svjetla, hemijskih i mehaničkih povreda. Koža ima zaštitnu barijeru protiv alergena, iritansa i mikroorganizama i sprečava prekomjerni transepidermalni gubitak vode. Funkcija barijere odnosi se na *stratum corneum*, koji se sastoji od korneocita ugrađenih u visoko organizovani lipidni matriks. Sastoji se od mrtvih spljoštenih korneocita bogatih proteinima, okruženih međucelijskim lipidima. Važna je i uloga lipida u funkciji kože kao barijere. Lipidi se sastoje od tri klase lipida: ceramidi, holesterol i slobodne masne kiseline u ekvimolarnoj srazmjeri. Raspodjela dužine lanca utiče na lipidnu barijeru smanjujući red i gustoću lipida u lipidnim lamelama, a raspodjela dužine lanaca ceramida važan je ključni faktor za održavanje funkcije kožne barijere. Do danas je identifikovano 12 potklasa ceramida u ljudskoj koži. Lipidi formiraju dvije koegzistirajuće kristalne lamelarne faze, koje se nazivaju faza duge periodičnosti s ponovljenim razmakom od oko 13 nm i faza kratke periodičnosti s ponovljenim razmakom od oko 6 nm.

Ceramidi imaju ključnu ulogu u organizaciji lipida. Promjena u strukturi ceramida mogle bi se povezati s promjenama u funkciji barijere kože. Ceramidi kratkih lanaca su prisutni u lediranoj koži.

Promjene u dužini lanaca ceramida povezane su s promjenama u organizaciji lipida, funkciji barijere kože, ozbiljnosti bolesti i nivoima prirodnog hidratantnog faktora (sastavljen od aminokiselina dobijenih od flagrina, njihovih metabolita, specifičnih šećera i soli). Promjene u raspodjeli dužine lanaca ceramida nisu u korelaciji s genotipom flagrina.

Lipidi međučelijskog matriksa epidermisa u stratumu korneumu nastaju od prekursora dobivenih multilamelarnim Odlandovim tijelima u granuloznom sloju, hidrolizom glikolipida nastaju ceramidi, dok se fosfolipidi metaboliziraju u slobodne masne kiseline, a time nastaju lamelarne strukture intercelularno paralelno sa površinom ćelija.

Međučelijski lipidi su sfngolipidi i ceramidi (kojih ima 9 klasa od kojih je najvažnija linoleinska kiselina), holesterol, zasićene slobodne masne kiseline. Holesterol sulfat čini mali procenat matriksa, odgovoran za inhibiciju proteolitičkih enzima.

Lipidi koji stvaraju vanćelijski matriks *stratum corneum*-a imaju jedinstven sastav i vrlo se razlikuju od lipida koji čine većinu bioloških membrana. *Stratum corneum* čini 50% ceramida, 25% holesterola i 15% slobodnih masnih kiselina, malo fosfolipida, što se razlikuje od sastava ostalih membrana. Slobodne masne kiseline u ljudskom *stratum corneum*-u pretežno su s 22 i 24 ugljenikova atoma. Holesterol je glavni sterol u *stratum corneum*-u, holesterol sulfat je manji metabolit sterola koji ima ključnu ulogu u regulaciji deskvamacije. Sintezu holesterola sulfata u epidermisu katalizira enzim holesterol sulfotransferaza. Aktivnost holesterola sulfotransferaze povećava se s diferencijacijom keratinocita,

Koža sprečava gubitak vode iz organizma i zahvaljujući sloju netopljivih proteina na unutrašnjoj strani plazma membrane keratinocita, zahvaljujući ukrštenim povezivajem malih proteina bogatih prolinom i većim proteinima kao što su cistatin, desmoplakin, flagrin, što doprinosi barijernoj funkciji. I omotač lipida, hidrofobni sloj je vezan za vanjsku površinu plazma membrane. Keratinociti u stratumu spinozumu proizvode keratohijalinske granule i lamelarna tijela (koja sadrže mješavinu glikozosfngolipida, fosfolipida i ceramida) sastavljenih unutar goldži aparata, a zatim se izlučuje egzocitozom u vanćelijske prostore između *stratum granulosum* i *corneum*-a. Sadržaj vode u *stratum corneum*-u zavisi od sastava i količine međučelijskih lipida koji regulišu gubitak vode iz kože, te o nivou higroskopskih ma-

terija odgovornih za zadržavanje vode u *stratum corneum*-u. Sprečavanje gubitka vode i sprečavanje prodiranja potencijalno toksičnih materija i mikroorganizama u kožu, važna je njena funkcija. Defekt kožne barijere se javlja kod više kožnih oboljenja

Promjene u epidermisu i dermisu uzrokuju starenje kože i njenu otpornost na mehanička oštećenja. Tokom starenja dermoepidermalni spoj postaje spljošten. Unutar dermisa dolazi do promjene u količini i strukturi kolagena. Važno je održati integritet i strukturu kože tokom starenja. U koži se nalaze receptori za bol, temperaturu, pritisak ili dodir. Kosa i znojne žlijezde pomažu u regulaciji tjelesne temperature u održavanje homeostaze organizma.

Starenje kože je biološki proces na koji utiču unutrašnji (genetski faktori, ćelijski metabolizam, hormoni i metaboločki procesi) i spoljni faktori kao hronično izlaganje UV svjetlu, jonizujućem zračenju i hemisjkim štetnim materijama. Za razliku od atrofije, finih bora i suhe kože kod prirodnog starenja kože, prevremeno starenje pokazuje zadebljanje epidermisa, dishromiju, duboke bore, neelastičnost, hrapavost i smanjenu osjetljivost kože.

3.2. Termoregulacija

Naša koža služi kao barijera prema vanjskom okruženju i štiti od različitih nepovoljnih uticaja, što nam omogućuje održavanje homeostaze uključujući termoregulaciju. Pojedini autori navode da kutana inervacija detektuje temperaturu okoline, tako da toplotni signali iz okoline služe u kontroli termoregulacije, tj. neuronski termoregulacijski put. Drugi autori navode da temperatura kože služi kao povratni signal u sistemu termoregulacije, negativna povratna sprega kao osnova homeostaze. Tjelesna temperatura je glavna u održavanju termoregulacijskog sistema, koja predstavlja povratni signal u termoregulaciji. Poznato je da se temperatura kože i tjelesna temperatura razlikuju, odnosno tjelesna temperatura je stalna, dok temperatura kože nije. Temperaturu kože naš mozak često koristi za procjenu temperature u našem vanjskom okruženju.

Za termoregulaciju je bitna vaskularizacija kože, prisutnost arteriovenskih anastomoza, kada je potrebno brzo odlaganje toplote u okolinu, kada je protok krvi kroz te organe povećan (kožna vazodilatacija) i usmjerena je na anastomoze.

Zanimljivo je da se u ljudskom prstu protok može povećati za 500%. Drugi, nagli prestanak gubitka toplote nastaje kada se anastomoza zatvori, a kožni protok smanjuje na gotovo nulu (kožna vazokonstrikcija). Kada se to dogodi, temperatura kože se ponaša kao da nije prisutan kožni protok krvi. Kontrola vazodilatacije i vazokonstrikcije je pod kontrolom autonomnog nervnog sistema

Znojne žlijezde su termoeffektori pri višim temperaturama tijela i imaju veću ulogu nego vaskulatura kože. Kožna vazodilatacija se aktivira tokom toplotnog stresa, a promjene u metabolizmu i vazokonstrikcija se aktivira tokom niskih temperatura. U termoregulaciji učestvuju tjelesna temperatura, protok krvi u koži i promjene u metabolizmu. Međutim, poznato je da je termoregulacija u koordinaciji s autonomnim termoeffektima kod ljudi. Regulacija temperature ne zavisi o meteorološkim uslovima, već je određena aferentnom termosenzornom povratnom spregom.

3.3. Melanogeneza

Melanociti nastaju iz melanoblasta neuralnog grebena, a nakon zatvaranja neuralne cijevi, melanoblasti migriraju u različita područja tijela i razvijaju se u melanocite, odakle tokom prvih mjeseci embrionalnog života migriraju u kožu, u bazalni sloj epidermisa i folikul dlake, oko, kohleu, kost, centralni i periferni nervni sistem, srce i masno tkivo. Proces sinteze i distribucije melanina (eumelanin i feomelanin) potiče od aminokiseline L tirozina u koži u procesu melanogeneze, zahvaljujući melanocitima. Pigment se sintetizuje u melanozomina melanocita bazalnog sloja, ali i u dermalnim melanofagima, koje postaju melanofore. Sintezu melanina regulišu genetski faktori, a stimulisana je melanocitnim hormonom, adrenokortikotropnim hormonom, estrogenom i progesteronom. Melanogenezu stimulišu ultraljubičasti zraci. Najvažnija uloga melanina je u fotoprotekciji

Melanociti se mogu identifikovati ekspresijom markera specifičnih za melanocite. Melanociti u koži su okruženi keratinocitima (jedan melanocit je okružen sa oko 36 keratinocita), na koji prenose svoj melaninski pigment.

Molekularna struktura melanina je takva da apsorbujuu ultraljubičasto (UV) i vidljivo svjetlo i tako služi kao zaštita od UV zračenja (UVZ).

Glavni vanjski regulatorni put u melanogenezi uključuje receptor na melanocitima, koji se aktivira pomoću α MSH i djeluje kroz cAMP.

Međutim, postoji više receptora melanocita, kao što su muskarinski receptori i P estrogenski receptori, koji su povezani s proizvodnjom adenil ciklaze i cAMP. Povećanje nivoa estrogena u trudnoći također može uzrokovati hiperpigmentaciju

Melanogeneza putem cAMP može biti stimulirana kateholaminima koje proizvode keratinociti iz L-DOPA, koji se vežu na $\alpha 1$ i $\beta 2$ adrenergične receptore na melanocitima. Norepinefrin (koji djeluje preko $\alpha 1$ adrenergičkih receptora) i ACTH 1-17 mogu aktivirati put inozitol trisfosfat / diacilglicerol (IP3 / DAG), koji potiče oslobađanje kalcijuma u citoplazmi melanocita. DAG je aktivator koji fosforilira tirozinazu i indukuje melanogenezu. DAG se također može osloboditi iz melanocita djelovanjem ultravioletnog svjetla u lipidnoj membrani.

3.4. Endokrinološka funkcija

Koža ima endokrinu funkciju u sintezi D vitamina u keratinocitima uz pomoć ultravioletnog svjetla koji eksprimiraju D receptor, učestvuje u prevođenju D vitamina u 1,25 dihidroksi vitamin D, koji je njegov aktivni oblik. Vitamin D omogućuje proliferaciju i diferencijaciju keratinocita. Masno tkivo u hipodermisu je od vitalnog značaja u proizvodnji vitamina D i u skladištenju lipida.

Vitamin D predstavlja skupinu steroida topljivih u mastima koji je odgovoran za povećanu apsorpciju kalcijuma, željeza, magnezijuma, fosfata i cinka u crijevima. Najvažniji su vitamini D3 (holekalciferol) i vitamin D2 (ergokalciferol). Vrlo je malo hrane bogate vitaminom D, te je sinteza u koži najvažnija. Proizvodi se u stratumu bazale i spinozumu. Vitamin D3 nastaje u koži od 7-dehidroholesterolu pod dejstvom ultraljubičastih UVB talasa (280 - 315 nm). Najefikasnija sinteza je pod dejstvom UVB (295 -297 nm). On je biološki neaktivan bilo da se unosi hranom ili sintetiše u koži. Aktivira se pod dejstvom enzima u jetri i bubrezima. Manjak vitamina D dovodi do rahitisa kod djece, a do omekšavanja kostiju kod odraslih. U serumu se određuje koncentracija 25-hidroksivitamina D kao početni dijagnostički test u bolesnika sa hipovitaminomozom ili drugim hroničnim oboljenjima. U terapiji se koristi vitamin D2 ili D3. Čovjek ne sintetiše vitamin D2, a većina riba kao losos, skuša, haringa sadrže vitamin D3. Vitamin D unesen *per os*, apsorbuje se u limfni sistem i ulazi u vensku krv. Prva hidroksilacija se odvija u jetri. Međutim, 25 (OH) D zahtijeva daljnju hidroksilaciju u bubrezima uz pomoć 25(OH) D-1-O hidroksilaze u formu biološki

aktivnog vitamin D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. On stimuliše intestinalnu apsorpciju kalcijuma. Bez vitamina D, apsorbuje se samo 10–15% prehrambenog kalcijuma i oko 60% fosfora. Vitamin D povećava njihovu apsorpciju za 30-40%, odnosno 80%. Receptor vitamina D (VDR) prisutan je u većini tkiva i ćelija u tijelu. Vitamin D utiče na inhibiciju ćelijske proliferacije i indukcije terminalne diferencijacije, inhibirajući angiogenezu, stimuliše proizvodnju inzulina, inhibiše proizvodnju renina i potiče proizvodnju katelicidina makrofaga. Lokalna proizvodnja vitamina D može biti odgovorna za regulaciju do 200 gena. Vitamin D ima značajnu ulogu u urođenom i stečenom imunitetu. Smatra se da su ranije preporuke za prevenciju hipovitaminoze D vitamina niske. Stručni odbor endokrinog društva preporučuje kao sigurnu dozu od 1000 IU za djecu <1 godinu koji u ishrani koriste obogaćenu formulu, a 1500 IU za dojenu djecu stariju od 6 mjeseci, 3000 IU za djecu stariju od 6 mjeseci i oko 8000 IU za mlade i starije.

U literaturi je opisan obrnut odnos između indeksa pretilosti i koncentracija 25-hidroksivitamina D, te da su pretile osobe u većem riziku za pojavu insuficijencija vitamina D. Vitamin D djeluje na inflamaciju, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju. Epidermis brzo proizvodi holekalciferol kada je izložen UVB svjetlosti. Koncentracije vitamina D u cirkulaciji su veće tokom ljeta, ali treba imati u vidu nemogućnost preciznog mjerenja. Mnogi faktori utiču na proizvodnju holekalciferola, kao pigmentacija kože, genetika, geografska širina, upotrebe fotoprotektora, te kulturne razlike u odijevanju.

Dominantan metabolit vitamina D u masnom tkivu je holekalciferol 25 (OH)D₃ i njegova koncentracija može biti veća nego u serumu, zbog velike ukupne mase, te o tome treba voditi računa kod adipoznih pacijenata pri određivanju ukupnog tjelesnog vitamina D u tijelu.

3.5. Imunološka funkcija

Koža ima ulogu i imunološkoj odbrani organizma, zahvaljujući Langerhansovim ćelijama, dendritičnim antigen prezentujućim ćelijama, koji predaju antigen T limfocitima i dio su stečenog imuniteta. Pored Langerhansovih ćelija imunološku funkciju imaju i keratinociti, a u dermisu dermalne dendritične ćelije, T i B limfociti, natural killer (NK) ćelije i mastociti. Mikrobiom doprinosi homeostazi imunološkog sistema u koži.

Pokretanje imunološkog odgovora pokreću antigen prezentujuće ćelije (APĆ), koje prihvataju i obrađuju antigen i prezentiraju T limfocitima.

HLA II površinski humani leukocitni antigen se obično eksprimira samo na APC-ima i sposoban je prezentovati antigene nakon fagocitoze. APC su dendritične ćelije čija je glavna funkcija preuzimanje antigena, povezujući na taj način urođeni i stečeni imunološki odgovor. Nakon preuzimanja antigena one proizvode proupalne medijatore kako bi regrutovali urođene imunološke ćelije, a zatim migriraju iz kože kroz limfne kanale u odvodne limfne čvorove i predaju antigen T limfocitima koje prepoznaje antigen. Memorijske T ćelije mogu dugo biti prisutne u epidermisu, za razliku od drugih T limfocita i neutrofila koji mogu infiltrirati epidermis kod oboljenja kao, atopijski i kontaktni dermatitis, T kutani ćelijski limfom, psorijaza i vitiligo i druga oboljenja.

Neimunološke ćelije kože su bitne za strukturu i funkciju kože, ali takođe doprinose imunitetu kože, budući da prvo predstavljaju prvu barijeru invaziji stranih agenasa. Keratinociti doprinose inflamaciji jer mogu ekspimirati HLA II i proizvoditi citokine.

Melanociti melanin distribuiraju keratinocitima i imaju funkciju u zaštiti DNK od ultraljubičastog zračenja i sprečavaju oštećenja DNK. Oni su sposobni ekspimirati MHC II i meta su autoimunosti kod vitiliga.

U dermisu fibroblasti proizvode strukturne proteine, koji imaju potpurnu funkciju, ali i omogućuje migraciju imunoloških ćelija. Poput keratinocita, fibroblasti takođe mogu da sintetišu citokine.

Nedavno se pokazalo da memorijske T ćelije u komunikaciji sa neuronima mogu regulisati urođeni imunitet. Odnos između neurona kože i imunoloških ćelija još nije u potpunosti objašnjen.

Endotelne ćelije regulišu prolaz imunoloških ćelija u kožu putem adhezijskih molekula, citokina i hemokina. Dendritične ćelije u dermisu mogu sintetisati različite citokine i mogu inicirati različite upalne odgovore nakon aktivacije.

Makrofagi su imunološke ćelije sa visokim fagocitnim kapacitetom i pokretljivošću. Manje učestvuju u prezentaciji antigena, ali mogu sintetisati citokine. Najvažnija im je funkcija fagocitoze kod brojnih stanja, kao uloga čistača.

Monociti su nezreli makrofagi koji se obično prisutni u cirkulaciji. U kožu migriraju kako bi održali homeostazu ili kao odgovor na infekciju/ozljedu, gdje se diferenciraju u makrofage ili mijeloidne dendritične ćelije.

Granulociti uključuju neutrofile, eozinofile, bazofile i mastocite. Regrutuju se u koži nakon dejstva hemokina i aktivacije endotela.

Neutrofili su prvi regrutovani u koži nakon aktivacije dendritičnih ćelija i/ili makrofaga tokom infekcije, koji imaju sposobnost fagocitoze. Eozinofili i bazofili doprinose antiparazitskim i alergijskim odgovorima, iako tek počinjemo shvaćati njihovu jedinstvenu ulogu u imunitetu. Eozinofili degranuliraju kada njihovi IgE receptori postanu umreženi i otpuštaju proteaze, hemokine i vazoaktivne proteine. Bazofili, koji također degranuliraju na ovaj način, mogu djelovati kao potencijalne antigen prezentujuće ćelije.

Mastociti su granulociti koji žive u koži i učestvuju u imunološkom odgovoru nakon vezanja i umrežavanja IgE antitijela vezanih za antigene, a zatim degranulacijom dolazi do oslobađanja histamina i drugih proupalnih proteina.

Prirodne ćelije ubice (NK) su urođene imunološke ćelije zbog svojih funkcija prepoznavanja antigena, ali mogu imati funkciju pamćenja, poput populacija ćelija u stečenom imunitetu.

3.6. Mikrobiom

Mikrobiom se definiše kao kolektivni genom mikroorganizama, skup mikroorganizama i njihovog genetskog materijala. Mikrobiom ima uticaj na metaboličke procese u organizmu i imunološki odgovor organizma. Mikrobna raznolikost može doprinijeti različitim dermatološkim bolestima.

Ljudska koža je složeni organ izgrađen od simbiotičkog odnosa mikrobnih zajednica sa domaćinom, te tako utiču na urođeni i stečeni imunološki sistem. Taj međusobni odnos dovodi do dobro kontrolisane ravnoteže mikrobioma na zdravoj koži. Međutim, koža je stalno izložena raznim endogenim i egzogenim faktorima koji tu ravnotežu mogu narušiti i dovesti do različitih patofizioloških promjena. U slučaju nedostatka kompenzacijskih mehanizama dolazi do pojave inflamacije u koži, kao što su infekcije, alergije ili autoimune bolesti.

Koža kao i crijeva su u neposrednom kontaktu sa spoljnom sredinom i bitna u održavanju homeostaze organizma. Poremećaji u gastrointestinalnom traktu su često praćeni kožnim manifestacijama, a mikrobiom crijeva učestvuje u patofiziologiji mnogih upalnih dermatoza, kao akne, atopijski dermatitis i psorijaza. Dodatak probiotika može uticati na mikrobiom crijeva i kože. Normalna kožna flora kao mikrobiom domaćina je u interakciji sa imunološkim sistemom doma-

čina. Probiotici su živi mikroorganizmi koji pružaju zdravstvenu korist domaćinu, dok su prebiotici komponente hrane koje daju zdravstvenu korist domaćinu povezane s modulacijom mikrobioma.

Bakterijsku floru kod atopijskog dermatitisa u fazi pogoršanja čini *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, dok u mirnoj fazi preovladavaju *Streptococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium*, kao i nakon provedene terapije. Koža u okolini ekcemskih plakova također ima izmijenjen mikrobiom, a istraživanja su pokazala povećanje stope kolonizacije stafilokoka na nezahvaćenju koži, kao i ostalih kultura. Kod pacijenata sa atopijskim dermatitisom postoje mikrobiotske abnormalnosti.

Površinu kože naseljavaju brojne bakterije, gljivice, virusi, koji mogu biti rezidentni, komensali i patogeni. Komensali sprečavaju naseljavanje drugih štetnih mikroba na koži te tako doprinose održavanju mikrobioma, ali na to utiču i primijenjeni antibiotici i vanjski faktori. Zdrava koža predstavlja moćnu fizičku barijeru. Mikrobiom čine rezidentni mikroorganizmi koji pripadaju grupi mikroorganizama koji se smatraju i komensalnim i mogu pružiti korist domaćinu. Privremeni mikroorganizmi se nalaze kratko na koži iz neposredne okoline i ukoliko je imunološki aparat intaktan, ne dovode do oboljenja kože. Prolazna bakterijska flora može postati patogena kod izmijenjenog imunološkog odgovora, kao *Staphylococcus epidermidis*, dok *Staphylococcus aureus* može ponekad biti dio rezidentne flore ili patogeni mikroorganizam. Na sastav kožnog mikrobioma utiču brojni faktori, kao aktivnost znojnih, lojnih žlijezda i folikula dlaka, genetika, imunološka reaktivnost, ali i vanjski faktori. Aktivnost lojnih žlijezda i sekrecija sebuma doprinosi izmjeni kožnog mikrobioma stvaranjem lipidnog sloja, a *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) hidrolizira trigliceride prisutne u sebumu, oslobađa slobodne masne kiseline koje pospješuju prijanjanje bakterija.

Za dijagnostiku mikrobioma koristimo mikrobiološke kulture i metodu sekvenciranja DNK mikrobioma. Koristimo sekvenciranje gena male podjedinice bakterija 16S ribosomalna RNA (rRNA). Za dijagnostiku gljivičnih gena 18S i 5.8S rRNA. Neposredno nakon rođenja koža je kolonizovana mikrobiomom, a način poroda može doprinijeti njegovoj izmjeni. Kod vaginalnog poroda mikrobiom novorođenčeta je sličan vaginalnom mikrobiomu majke, a kod beba rođenih carskim rezom mikrobiom kože kao mikrobiom kože majke. Nakon rođenja na sastav mikrobioma utiču geografska pripadnost, stil života i etnička pripadnost. Folikuli dlaka, ekrine, apokrine i lojne žlijezde doprinose

promijeni mikrobioma. Bakterije mogu biti prisutne i subepidermalno.

Egzokrina funkcija kože odvija se preko ekskrecija znojnih i lojnih žlijezda. U koži se nalaze receptori za dodir, toplotu, hladnoću i bol.

4. Građa i funkcija usana i oralne sluzokože

Usna šupljina je obložena nekeratinizirajućim pločastim epitelom, ali različitog stepena diferencijacije. Gingiva i tvrdo nepce su prekriveni keratinizirajućim epitelom. Dno usne šupljine, bukalne regije i donja strana jezika prekriveni su nekeratinizirajućim epitelom, dok je epitel na dorzumu jezika kao mozaik keratinizirajućeg i nekeratinizirajućeg epitela. Funkcija oralne sluznice je sprečavanje prodiranja štetnih materija i mikroorganizama. Lipidi oralne sluznice u tome igraju značajnu ulogu. Lipidi u keratinizirajućem epitelu su u vidu lamelarnih granula. Lipidi su tipa ceramida, holesterola, masnih kiselina i fosfolipida. Sve materije prolaze kroz epitel pasivnom difuzijom, paracelularno

5. Pregled dermatovenerološkog bolesnika

Kožna oboljenja su vrlo čest razlog za posjetu ljekaru, zbog ekcema, bakterijskih ili gljivičnih infekcija kože ili zbog hroničnih oboljenja kao što je psorijaza.

Pregled dermatovenerološkog bolesnika je vrlo jednostavan i ne zahtijeva pripremu bolesnika, a podrazumjeva cjelokupan pregled kože, vidljivih sluznica i kožnih adneksa. Pregled se obavlja golim okom, uz pomoć lupe, lampe ili dermatoskopa. Trajanje pregleda zavisi od težine bolesti i stanja bolesnika. Detaljna anameza o glavnim tegobama, subjektivnim smetnjama, zatim o ličnoj i porodičnoj anamnezi, podaci o sadašnjoj bolesti, o prethodnim kožnim oboljenjima, prethodnim i sadašnjim drugim oboljenjima, oboljenjima od značaja za hereditet, kao i o mogućim alergijama i lijekovima koje bolesnik uzima. Pregled kože obuhvata pregled nagog bolesnika sa opisom svih promjena koje vidimo na koži i vidljivim sluznicama, što predstavlja dermatološki sta-

tus (*status dermatologicus*). Često je potrebno i dopunsko dijagnostičko ispitivanje, kao biopsija, laboratorijska, bakteriološka i mikološka obrada bolesnika.

5.1. Anamneza

Anamneza obuhvata osnovne demografske podatke, ličnu, porodičnu, anamnezu sadašnje bolesti, socioepidemiološku anamnezu. Demografski podaci: starost, pol, rasa, zemlja porijekla, trenutno prebivalište, je važno zbog epidemiološke situacije, a zanimanje, jer mogu biti izloženi hemikalijama ili nekom drugom agensu.

Lična (*anamnesis vitae*) predstavlja podatke o dosadašnjim oboljenjima od rođenja, kao lična anamneza o dijabetesu može ukazati na dijagnozu *necrobiosis lipoidica*. Porodična (*anamnesis familiae*) anamneza predstavlja podatke o sličnim oboljenjima u porodici, kao anamneza ekcema ili psorijaze može ukazati na genetsku predispoziciju, a postojanje oboljenja kod ostalih članova u porodici, ukazuje na infektivno oboljenje.

Anamneza sadašnje bolesti obuhvata podatke o početku oboljenja, lokalizaciji, tegobama koje su prethodile pojavi bolesti (febrilnost, uzimanje lijekova), subjektivnim tegobama, kao i terapiji do momenta uzimanja anamneze. Da li je bolest nastala naglo ili postepeno, radi li se o akutnom ili hroničnom oboljenju, ili ima sezonski ili profesionalni karakter oboljenja.

Detaljno se provjeravaju podaci o mogućoj inhalatornoj, nutritivnoj ili kontaktnoj alergiji, kao i alergiji na lijekove.

Podaci o psihičkom stanju pacijenata, kao pojava depresije sa izolacijom pacijenata, mogu dovesti do pojave *dermatitis artificialis*.

Socioepidemiološka (*anamnesis socioepidemic*) sadrži epidemiološke podatke koji nam pomažu, da se isključi ili prepozna neka epidemija.

5.2. Objektivni pregled

Objektivni pregled obuhvata pregled kompletne kože i njenih adneksalnih vidljivih struktura, kao i pregled vidljivih sluznica. Za opisivanje viđenih promjena na koži, a koji predstavlja dermatološki status, neophodno je dobro poznavanje patoloških promjena na koži.

5.3. Dermatovenerološki lokalni nalaz –*status dermatovenerologicus*

Status dermatovenerologicus predstavlja opis svih viđenih promjena na koži, vidljivim sluznicama i adneksalnim strukturama. Podrazumijeva pregled nagog bolesnika i predstavlja opis svih promjene koje vidimo kod pacijenta na koži i vidljivim sluznicama, te palpaciju limfnih čvorova. Potrebno nam je dobro osvjetljenje, upotreba lupe, a za sumnjive promjene na koži možemo koristiti i dermatoskop. Navodimo promjene na koži, tip eflorescenci, njihov oblik, veličinu, lokalizaciju i raspored. Simetričan raspored ukazuje na endogeno oboljenje, procenat zahvaćene kože, a asimetričan raspored na egzogeno oboljenje. Navodimo prateće subjektivne smetnje, kao svrab, bol, peckanje, suhoća kože, krvarenje nekog tumefakta koje može ukazati na malignitet, a sistemski simptomi kao febrilnost, bolovi u zglobovima i mišićima, edemi, gubitak tjelesne težine, ili promjene na koži koje mogu biti markeri maligniteta.

Lokalizacija promjena je bitna jer postoje pedilekciona mjesta za određene dermatoze.

Važno je dobro poznavanje kožnih lezija, posebno elementarnih promjena na koži, a klinički pregled se dopunjuje biopsijom kožne promjene, dopunjene imunopatološkom dijagnozom, te poznavanje molekularne genetike. Laboratorijska dijagnostika, uzimanje mikrobioloških i mikoloških uzoraka. Epikutano testiranje je potrebno kod dokazivanja kontaktne alergije, kao i alergološka dijagnostika ostalih alergijskih oboljenja.

Primarna ili radna dijagnoza se oslanja na anamnezu i informacije dobijene objektivnim ispitivanjem, a zatim se potvrđuje analizama i / ili testovima kako bi se dobila klinička dijagnoza.

6. Patološke promjene na koži

Eflorescencije (lat. *efflorescentio*) su patološke promjene na koži i vidljivim sluznicama, vidljive golim okom, pomoću kojih dijagnostikujemo oboljenja kože. Mogu biti primarne i sekundarne prema načinu nastanka.

Primarne promjene nastaju usljed patološkog dešavanja u koži (makula, papula, nodulus, plak, lihenifikacija, urtika, angioedem, sero-papula, pustula), dok sekundarne eflorescence nastaju iz primarnih, bilo spontano ili zbog dejstva različitih faktora. One nastaju na prethodno promjenjenoj koži kao: skvame, kruste, erozije, ulceracije, keratoze, ekzorijacije, ragada-fisura, duktulus, cista i ožiljak.

Različita oboljenja mogu imati iste eflorescence, sa različitim karakteristikama, za svako oboljenje, s toga je razumljivo i neophodno dobro poznavanje samih eflorescenci.

U nastavi dermatologije tokom istorijskog razvoja korišćena su dva modela u nastavi semiologije, kao dva semantička modela. Esencijalistički model (morfološke karakteristike i klinička evolucija promjena) i nominalistički model koji uključuje morfološku evoluciju osnovne promjene, dok modifikacijom osnovne promjene nastaju sekundarne eflorescence. Veličinu eflorescence su upoređivali sa poznatim predmetom u prirodi. Bitan je i raspored promjene i anatomska regija gdje se nalazi promjena. Za makulu je karakteristična samo promjena boje kože, ali je bitan promjer lezije, pa je uobičajena veličina u mm ili prema veličini, kao lentikularan, punktiforman, numularan. Papula se opisuje kao izdignuta lezija do 1,0 cm promjera, a veći od 1 cm je tuber, zarasta ožiljkom za razliku od papule. Pojam „plak“ za ravne lezije ili podignute lezije veće od 1,0 ili 2,0 cm. Stoga se definicija „plaka“ uključuje površinu, a može biti zaravnjen ili eleviran, dok tuber smatraju kao eflorescenciju veličine graška ili lješnjaka, koji zarasta ožiljkom

6.1. Eflorescencije u ravni kože

Makula (lat. *macula*) je eflorescencija u ravni kože, nepalpabilna, jasno ili nejasno ograničena od okoline, promjera <10 mm. Razlikuju se

po boji od okolne kože, kao ravni nevusi, tetovaža, melasme, *ephelides*. Prema mehanizmu nastanka makule mogu biti vaskularne, purpurične i dishromične.

Patch je istih karakteristika kao makula, ali promjera većeg od 10 mm

Vaskularne makule nastaju usljed vazodilatacije arterijskih ili venskih krvnih sudova u koži, a gube se na vitropresiju, kao erythema, odnosno enantem na sluzokoži.



Slika 6. Figurovan eritem.



Slika 7. Eritem

Aktivni eritem nastaje usljed dilatacije arterijskih krvnih sudova, svijetlocrvene boje, a pasivni eritem usljed vazodilatacije venskih krvnih sudova, lividan je, nakon vitropresije se postepeno vraća (Slike 6 ,7).

Telangiektazije su trajna kapilarna proširenja u površnom dermu koja se vide kao tanke, svijetle, crvenkaste linije ili kao mrežasti obrazac na koži. Javljaju se na područjima oštećenja od sunca, kod rozacee, sistemskih bolesti (posebno sistemske skleroze) ili naslijeđenih bolesti (npr. ataksije-telangiektazija, nasljedne hemoragijske telangiektazije) ili nakon dugotrajne kortikosteroidne terapije.

Cutis marmorata ili *livedo reticularis* nastaje usljed kombinovane dilatacije arterijskih i venskih sudova u koži, mrežaste strukture.

Upalne vaskularne mrlje tipa egzantema nastaju kao posljedica hematogenog ili limfogenog širenja neke štetne materije.

Purpura je eflorescencija u ravni kože koja nastaje usljed ekstravazacije krvi u dermis, koje se ne gube prilikom vitropresije predmetnim stakalcem. U zavisnosti od oblika i veličine opisuju se kao pe-

tehije-tačkasta purpura, ekhimoza- purpurična makula promjera oko 1cm i *vibices*-trakasta purpura (Slika 8). Pošto se ekstavazirani eritrociti tokom vremena razgrađuju, boja purpure se mijenja od modro-crvene preko žuto-braon ili zelene.



Slika 8. Purpura

Dishromične makule nastaju usljed poremećaja u sadržaju melanina. Hiperpigmentovane makule nastaju usljed povećane količina melanina u koži, kao *ephelides*, *chloasma*, *melanodermia*, *maculae ceruleae* zbog dejstva enzima iz pljuvačnih žlijezda stidne vaši na hemoglobin (Slika 9).



Slika 9. Hiperpigmentovane makule.



Slika 10. Hipopigmentovane makule

Hipopigmentovane makule se javljaju kod leukoderme, leuko-melanodermije, koja je kombinacija hiper i hipopigmentovanih makula (Slika 10). Apigmentovane makule nastaju usljed potpunog nedostatka melanina, kao kod albinizma i vitiliga (slike 11,12) . Tetovaže nastaju egzogenim unošenjem obojenih materija u kožu. Halo makula je makula oko druge eflorescencije.



Slika 11. Vitiligo



Slika 12. Apigmentovane makule

6.2. Eflorescencije iznad ravni kože

6.2.1 Eflorescence iznad ravni kože sa čvrstim sadržajem

Papula (čvorić, uzlič) je eflorescencija koja nastaje procesom ćeljske infiltracije i/ili proliferacije, a u daljoj evoluciji se potpuno resorbuje. Papula može biti zaravnjena ili neravne površine (Slika 13). Spajanjem papula nastaju inflamirani ili infiltrirani plakovi ovalnog, nepravilnog oblika. Često se zbog subjektivnog osjećaja svraba i peckanja javlja lichenifikacija, usljed češanja. Papula može prema mjestu nastanka u koži biti epidermalna, epidermodermalna i dermalna.



Slika 13. Eritematozne papule



Slika 14. Lihenske papule

Papula je čvrsta, izdignuta lezija, manja od 0,5 cm. Mogu biti razlilitog oblika i različite površine. Papule koje su prekrivene skavomom označavaju se kao papuloskvamozne lezije. Što se tiče oblika i površine mogu biti sesilne, pedunkulirane, kupolaste, ravnog vrha, grube, glatke, šiljaste i umbilikovane (slike 14,15,16).



Slika 15. Keratotične papule



Slika 16. Papula molluscum contagiosum.

Papula erythema exudativum je po svojim karakteristikama u vidu upalne promjene između papule i urtike. Po svom toku akutno nastaje usljed eksudacije, ali se sporo resorbuje zbog ćelijske infiltracije (Slika 17).



Slika 17. Papula erythema exudativum

Promjer papule je veličine metalnog novca, a karakteriše je svijetliji centralni dio i izdignuti, elevirani periferni dio. Na središnjem dijelu se može javiti vezikula. Često ima izgled više koncentričnih krugova, te se karakterišu po tipu „target lezije“.

Urtika (šklopac-lat.urtica) je eritemoedematozna papula ili plak koji nastaje vazodilatacijom u papilarnom sloju dermisa (Slika 18).



Slika 18. Urtike

Urtika brzo nastaje i brzo nestaje, u periodu od pola sata do nekoliko sati. Kod ćelijske infiltracije, trajanje urtike je mnogo duže, 24 do 36 sati. Poseban oblik ove eflorescencije je Kvinkeov edem (lat. *oedema Quincke*) zbog edema dublje smještenog u dermisu, tu je najčešće koža neizmjenjene boje. Najčešće je smješten u područjima sa rahlim vezivnim tkivom, kao očni kapci, periorbitalno, predio usana, ušne školjke i slično.

Plak je čvrsto pločasto uzdignuće koje zauzima relativno veliku površinu, područje koje je lako uzdignuto u odnosu na okolnu kožu i veće od 0,5 cm (Slika 19,20).



Slika 19. Plak



Slika 20. Kissing plak

Plakove koji mogu da se formiraju produženjem ili spajanjem papula, dalje karakteriše njihova veličina, boja, oblik i površina.

Plakovi se javljaju kod brojnih oboljenja kao kod psorijaze, T kutanog ćelijskog limfoma, parapsorijaze, diskoidnog eritemskog lupusa i drugih oboljenja (Slike 21,22,23,24).



Slika 21. Plak kod DLE



Slika 22. Plak kod tinee



Slika 23. Plak kod erythema fixum,



Slika 24. Anularni plak-erythema elevatum et diutinum

Lihenifikacija nastaje usljed ponavljalog trenja ili češanja kože, kada dolazi do zadebljanja epiderma sa promjenama kolagena u površnom dermu. Klinički se manifestuje u vidu zadebljanje kože sa naglašenim kožnim crtežom koje podsjeća na koru drveta. Klinički primjer je *lichen simplex chronicus* (Slika 25).



Slika 25. Lihenifikacija

Guma je specifična, granulomatozna nodularna lezija koja se javlja kod tercijarnog sifilisa. Lokalizovana je u hipodermu, kolikvira ostavljajući za sobom ožiljak.

Keratoza (lat. *keratosis*) nastaje usljed hiperkeratoze, hiperplazije površinskog sloja epidermisa, bez deskvamacije, u vidu manjeg ili većeg plaka, neravne ili glatke površine, najčešće na mjestu pritiska kože sa tvrdim predmetom. Česti keratotični plakovi su clavusi i calusi na koži tabana (Slika 26).



Slika 26. Keratotični plakovi

Tuber je eflorescencija slična papuli, nešto većih dimenzija, veličine zrna pasulja, a javlja se kod bolesti koja se prenose polnim kontaktom. Tuber se nekrotično raspada uz pojavu cikatriksa.

Fima (phyma) je po karakteristikama slična papuli, ali može da se uveća do veličine oraha (rinoforma kod rozacee)

Tumor je eflorescencija iznad nivoa kože koju karakteriše autonomni rast. Po svojoj prirodi mogu biti benigni ili maligni tumori. Tumor ponekad ubrajamo u grupu nodusa, ali je to opšti naziv za bilo koju prominenciju, benignu ili malignu.

Neke od karakteristika tumora kao što su toplota, čvrstina, mekoća, fluktuacija, pokretljivost, pripojenost za podlogu, bolnost, ili izgled površine, koja može biti glatka, keratotična, ulcerisana, što može pomoći pri postavljanju dijagnoze (Slike 27, 28, 29).



*Slika 27.
Tumor -Melanoma*



*Slika 28.
Keratoacanthoma.*



Slika 29. Bazocelularni karcinom

Cista (lat. *cystis*) je šupljina u koži ispunjena sadržajem kao, krvlju, serumom, gnojem ili drugim sadržajem.

Ljuska (lat. *squama*) nastaje kod hroničnih oboljenja kože koja su praćena poremećajem keratinizacije, a histološki se odlikuje parakeratozom, što se klinički manifestuje kao deskvamacija koja može biti lamelozna, prašnasta, mekinjasta, a nastaje kao posljedica zadebljanja rožastog sloja kože usled patološkog orožavanja (Slike 30,31). Grupe koherentnih rožastih ćelija zajedno sa filamentoznim proteinima ljušte se neprestano sa površine kože u normalnim okolnostima i zamjenjuju se svakih 28 dana. Kada je epidermalna diferencijacija poremećena, nagomilavanje i ljuštenje rožastog sloja se vidi kao skvama koja može biti veličine čestica prašine do veličine lista. Po izgledu može biti pitirijaziformni (mekinjasti), psorijaziformni ili ihtioziformni (riblja krljušt).



Slika 30. Skvame kod psorijaze poglavine



Slika 31. Skvame kod seboroičnog dermatitisa

Krsta (lat. *crusta*) je uglavnom sekundarna eflorescencija i nastaje sasušanjem sadržaja vezikule, bule i pustule. Boja krste zavisi od sasušenog sadržaja, koji može biti serozan, sangvinolentan ili purulentan (Slika 32).



Slika 32. Krsta

Nastaje zbog sasušivanja sekreta kao što je serum, krv ili purulentni sadržaj sa površine kože. Zavisno od izgleda može se zaključiti od koje promjene su nastale. Mrko-crno, deblje i adherentne od krvi, adherentne, neprozračne, žuto-zelene od pustule, tanke, neadherentne, žučkaste od vezikule i bule. Ispod krste može se nalaziti erozija ili ulkus.

Eshara (lat. *eschara*) je krsta koja predstavlja nekrozu kože nastala nakon hipoksije, ishemije tkiva, tzv. suva gangrena, a može da se javi kod opekotina, promrzlina ili stanja koja dovode do ishemije.

Vegetacija je cirkumskriptno, papilomatozno uzdignuće karfiolostag izgleda, vlažne i mekane površine (Slika 33).



Slika 33. Vegetatio

6.2.2. Eflorescence iznad nivoa kože sa tečnim sadržajem

Mjehurić (lat. vesicula) je promjena lokalizovana u epidermisu, ispunjena bistrim ili krvavim sadržajem (Slike 34,35).



Slika 34. Vezikula



Slika 35. Vezikule oivičene eritemom

Mjehur (lat. bulla) je istih karakteristika kao vezikula samo je većih dimenzija, do veličine oraha ili jajeta, a može biti ispunjena bistrim, zamućenim ili krvavim sadržajem. Epitelizuje kao i vezikula bez ožiljka. Nakon epitelizacije može da zaostane rezidualna hiperpigmentovana makula. **Vezikula** je promjena ispunjena tečnošću, veličine do 0,5 cm dok je **bula** promjera preko 0,5 cm. Vezikule i bule nastaju cijepanjem na različitim nivoima epiderma (intraepidermalne) ili epidermo-dermalne granice (subepidermalne). Cijepanje ispod rožastog sloja dovodi do stvaranja subkornealne vezikule ili bule. Intraepidermalna vezikula nastaje zbog spongioze-prošireni međucelijski prostori zbog edema (Slika 36). Vezikule lokalizovane na sluzokoži brzo pucaju i mogu se samo primjetiti kao erozije ili tanki bijeli plak. **Bule** se vide kao napeti ili mlićavi plikovi, čiji zid je tanak tako da se često može vidjeti sadržaj bule koji može biti serozan i hemoragičan.



Slika 36. Jatrogeno nastala bula

Cijepanje, klivaža skod bula sa napetim pokrovom se uglavnom nalazi na epidermo-dermalnom spoju. Subepidermalne bule su najčešće rezultat mehaničke fragilnosti, autoimunog procesa ili genetske promjene bazalne membrane (Slika 37).



Slika 37. Vezikule i bule

Gnojni mjehurić (lat. *pustula*) je mjehurić ispunjen gnojnim sadržajem, a može da se javi kao primarna eflorescencija ili da nastane nakon pustulizacije vezikule. Purulentni sadržaj je sastavljen od leukocita, sa ili bez ćelijskog debrisa, može sadržavati bakterije ili biti sterilan. Pustule mogu biti različite veličine, i u određenim stanjima mogu se spajati u „jezerca“. Zbog svoje površne lokalizacije pustule uglavnom zacjeljuju bez ožiljka (Slika 38).



Slika 38. Pustule

6. 3. Eflorescencije ispod ravni kože

Ragada (*lat. rhagas*) je sekundarna eflorescencija u vidu linearne površne pukotine kože koja zahvata epiderm i derm (Slika 39,40).



Slika 39. Ragada na ekcemskom plaku



Slika 40. Ragade

Javlja se kod dermatoza sa zadebljanjem rožastog sloja, kao kod keratodermije ili kod tilotičnog ekcema.

Fisura (*lat. fissura*) je promjena slična ragadi lokalizovana na prelazu sluzokože u kožu. Nastaje usljed prekomjerne napetosti ili smanjene elastičnosti zahvaćenog tkiva.

Ekskorijacija (*lat. excoriatio*) je promjena u vidu prekida kontinuiteta epidermisa i površnog dijela derma, koje epitelizuju bez ožiljka, a nastaje kao posljedica češanja, kao kod pruriginoznih dermatoza. Nekontrolisano i intenzivno češanje može dovesti do pojave linearnih, paralelnih ponekad ukrštajućih ekzorijacija koje mogu krvariti. Mogu biti linearne ili tačkaste.

Erozija (*lat. erosio*) je vlažna, ulegnuta lezija koja nastaje gubitkom dijela ili cijelog sloja kože ili sluzokože. Erozija može biti posljedica traume, odvajanja slojeva epiderma sa maceracijom, rupturom vezikule ili bule, ili epidermalne nekroze. Obimne erozije mogu rezultirati velikim ogoljenim površinama kože. Ukoliko nije prisutna sekundarna infekcija one ne ostavljaju ožiljak. Klinički primjer je toksična epidermalna nekroliza.

Ulkus (*lat. ulcus, ulceratio*) je defekt kože u kome nedostaju epidermis i papilarni derm. Oštećenje dermisa i uništavanje adneksalnih struktura sprečava reepitalizaciju, a defekt zarasta ožiljkom. Ivice ulkusa mogu biti podrivene, nazubljene, u ravni kože. Dno može biti čisto, nekrotično, a sadržaj može biti purulentan ili granularan. Okolna koža može biti eritematozna, lividna, hiperpigmentovana, indurovana, sklerotična ili nekrotična (Slike 41,42).



Slika 41. Ulceracije



Slika 42. Ulceracije oko lateralnog maleolusa

Fistula je promjena cjevastog izgleda koja se pruža sa površine kože u dublje smještena meka tkiva, a iz koje se cijedi gnoj ili neki drugi sadržaj.

Apsces (lat. *abscessus*) predstavlja purulentni sadržaj lokalizovana u hipodermu ili dermu. Razlikuju se akutni („topli“) i hronični („hladni“) apscesi.

Čvor (lat. *nodus*) nastaje infiltracijom upalnih ćelija i smješten je u dermu ili hipodermu. Ima loptast oblik i ponekad toliko naraste da izdiže kožu iznad sebe. Može potpuno da se resorbuje ili da se raspadne i da iza njega ostane ožiljak (Slika 43).



Slika 43. Nodusi

Guma (lat. *gumma*) je eflorescencija koja se danas rijetko sreće, npr. kod tercijarnog stadijuma luesa. Ona nastaje razmekšavanjem, tj. nekrotizacijom centralnog dijela čvora. Ima okrugao ili bubrežast oblik.

Atrofija (lat. *atrophia*) predstavlja smanjenje veličine ćelije, tkiva ili organa. Smanjenje epidermalnih ćelija dovodi do istanjenja epidermisa koji je sjajan, gotovo providan i naboran. Ukoliko dođe do atofičnih promjena u dermisu vidi se kao udubljenje kože.

Poikilodermija je termin koji obuhvata atrofiju, telangiektazije i hiper/hipo pigmentacije određenog dijela kože koji koži daje „šaren“ izgled.

Ožiljak (lat. *cicatrix*) je sekundarna promjena koja nastaje na mjestu dubokih povreda kože, a veoma rijetko može da se javi bez prethodne ulceracije. Ožiljci se dijele na atrofične i hipertrofične i keloide. Takođe predstavlja nepromjenjivu promjenu na koži.

Skleroza (lat. *sclerosis*) je eflorescencija koja nastaje spajanjem kolagenih snopića.

Skleroza je praćena i gubitkom elastičnih vlakana kože. Ona postaje kruta (bez mogućnosti nabiranja), blijeda i voštano sjajna (Slika 44).



Slika 44 . Sklerotični plak

6.4. Eflorescencije u usnoj duplji

Eflorescence u usnoj duplji mogu biti u vidu vezikula i bula, iza kojih zaostaju erozije koje epitelizuju *ad integrum*. Erozije oralne sluznice mogu nastati nakon infekcije, mrhaničke povrede, erozije oralne sluznice uzrokovane imunim i autoimunim bolestima, kod nasljednih bolesti ili uzrokovane malignim oboljenjima (Slika 45).



Slika 45. Erozije semisluznice

Najčešće promjene na sluznici usne duplje su leukokeratoza, leukoplakia, dlakav jezik-hairy tongue, geografski jezik, ugrizne promjene na jeziku, Fordyce papule, afte, makulozne promjene u smislu pigmentacije, ulceracije (Slika 46).



Slika 46. Fibrinska promjena sa perifernim eritemom. Afta

7. Pomoćne dijagnostičke metode u dermatovenerologiji

7.1. Vitropresija

Vitropresija je pomoćna dijagnostička metoda koja ima značajnu ulogu u dijagnozi purpuričnih dermatoza, kao što su pigmentna purpurična oboljenja i pigmentni purpurični lihenoidni dermatitis Gougerot-Blum (Slika 47). Značajna je kod prstenastih purpuričnih mrlja na trbuhu, gluteusima i nogama koje pokrivaju približno 20% površine tijela bez limfadenopatije ili hepatosplenomegalije, kao kožni oblik limfoidne diskrazije T ćelija i kod lihen aureusa i drugih pigmentnih dermatoza, posebno na donjim ekstremitetima.

Pigmentne purpurične dermatoze nastaju usljed ekstravazacije eritrocita u dermisu sa izraženim taloženjem hemosiderina, u vidu palpabilne purpуре koje obuhvata pet glavnih kliničkih varijanti, uključujući Schamberg-ovu, anularnu telangiektoidnu Majocchi, pigmentni purpurični lihenoidni dermatitis Gougerott Blum, Doucas Kapetanakis purpura i lichen aureus (Slika 48).



Slika 47. Vitropresija



Slika 48. Palpabilna purpura

Makulozna nepalpabilna purpura se mijenja od crvenoplave do ljubičaste ili zelene, žute, smeđe, a zbog promjene ekstravaziranih eritrocita. Purpura se javlja kod venske hipertenzije, trudnoće, pretjeranog vježbanja, zatim izazvana nekim lijekovima, bojama, kao posljedica kožne reakcije preosjetljivosti koja uzrokuje propusnost kapilara, što dovodi do ekstravazacije eritrocita i naslaga hemosiderina.

Ekcematoidna purpura je varijanta Shambergovе purpure, dok se kod Majocchi purpure javljaju prstenati ili arciformni oblik i javlja se kod djevojčica i mlađih žena. Lihenoidna purpura Gougerotova i Blumova se javlja u dobi od 40 do 60 godina u vidu lihenificiranih plakova s narančasto-crvenom ili ljubičastom bojom na prednjim područjima donjih ekstremiteta, a povremeno i na rukama. Pojedinačne promjene liče na Kaposijev sarkom. *Lichen aureus* sa karakterističnom zlatnom bojom, jednostrano sa pojavom narandžastih makula i lihenskih papula sa patohistološkim nalazom imfocita u vidu trake ispod *Grenz* zone za razliku od ostalih kapilaritisa.

7.2. Dijagnostika ultraljubičastim svjetlom pomoću Wood lampe

UV zračenje koje proizvodi Woodova svjetiljka generira Woodov filter, koji je selektivan za talasne dužine u UV dijelu spektra između 320 nm i 400 nm, a maksimalno na 365 nm.

Ultraljubičasto zračenje (340-450 nm, maks. 365 nm) koje proizvodi Wood lampa može se koristiti kao pomoćna dijagnostička metoda u

dermatologiji kod dermatoloških poremećaja sa karakterističnom fluorescencijom kao kod vitiliga, *pityriasis versicolor*, eritrasme, porfirije, infekcije pseudoomonasom i kod pigmentovanih promjena na koži (Slika 49).

Danas je ova dijagnostička metoda dosta zanemarena. Pomoću Woodove lampe možemo da odredimo stabilnost apigmentovanih zona kod vitiliga. Amelanotične promjene sa oštro određenim granicama obično su stabilne, i u terapiji graftova imaju odlične rezultate. Ponovna pigmentacija se prepoznaje pod Woodovom lampom kao hipohromna ostrvca, koja kasnije postaju pigmentovana, Woodova lampa također pruža precizniji nadzor nad recidivom bolesti



Slika 49. Dijagnostika Wood lampom

Lezije progresivne hloazme pod Wood lampom veće su od promjena uočenih golim okom. Stabilna hloazma ispitivanjem Wood lampom jednaka je onoj uočenoj golim okom. Dermoskopski rezultati hloazme pokazuju okrugle ili ovalne žućkastosmeđe makule, a pod Woodovim svjetlom pokazuje jasnu granicu i intenzivnu boju s raspršenim crnim mrljama. Dermoskopski pregled Riehllove melanoze, kao i pregled pod Wood svjetlom pokazuje tamne mrlje

Kombinacija dermoskopije i Wood lampe se dopunjuju u dijagnozi pigmentacija kože. Woodova lampa se može koristiti i u dijagnozi solarne urtikarije, iako urtikariju izazva UVB, UVA i vidljivo svjetlo, tamo gdje nedostaje mogućnost fototestiranja, da bi se odredile talasne duzine sunčevog spektra koje izazivaju urtikariju. Gornji dio leđa se obasjava Woodovom lampom 15 minuta, a reakcija može biti u vidu eritema i svrbeža na ozračenom mjestu.

Za otkrivanje fotosenzitivnosti na UVB svjetlo u slučajevima solarne urtikarije može se koristiti mala lampa sa uskotalasnim UVB.

7.3. Struganje (grattage)

Kao pomoćna dijagnostička metoda je i test gratažom, kojom se dokazuje kapilarno krvarenje kod psorijaze, poznat kao Auspitzov znak. Ostale dermatoze kod kojih Auspitzov znak može biti pozitivan su Darijerova bolest i aktinična keratoza.

U dermatološkoj literaturi pojam je primjenjivan na nekoliko oboljenja. To je znak koji je nazvan po Heinrichu Auspitzu, opisanom kod psorijaze, gdje postoji precizno krvarenje pri uklanjanju ljuskica sa izmijenjene kože kod psorijaze. Test kojim se postavlja znak Auspitz zove se grattage test.

7.4. Koebner/ izomorfni fenomen/

Heinrich Koebner je opisao pojavu psorijatičnih promjena na neizmijenjenoj koži kod pacijenta nakon traume. Nakon tri nedjelje ili ranije od povrede na koži psorijatičnog bolesnika, na mjestu traume javljaju se eflorescence koje prate oblik mehaničke povrede. Obrnuti Koebnerov fenomen označava regresiju psorijatične promjene nakon traume. Udaljeni obrnuti Koebnerov fenomen se javlja kod bolesnika sa vitiligom, gdje spontana repigmentacija nastaje nakon udaljenih autolognih graftova kože

7.5. Wolfov izotopski fenomen

Pojava druge dermatološke bolesti na mjestu izliječene bolesti (obično herpes zoster) naziva se izotopskom pojavom. To se objašnjava *locus minoris resistentiae* imunološkim, neuralnim ili vaskularnim mehanizmima. Najčešće se javlja kod herpes zostera, anularnog granuloma, sarkoidoze, lihena, ravnih bradavica i tinee.

7.6. Test glavičastom sondom

Propadanje glavičaste sonde u nekrotično tkivo kože vidljivo je kod tuberkuloze kože ili drugih oboljenja sa pojavom nekroze tkiva. Najčešće se koristi kod pacijenata sa tuberkuloznim manifestacijama na koži.

8. Druge dijagnostičke metode u dermatologiji

8.1. Pretrage na parazite

8.1.1. Pretraga na *Sarcoptes scabiei*

Skabijes uzrokuje *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* direktnim kontaktom sa zaraženom osobom. *Sarcoptes* u spoljnoj sredini živi od 24 do 36 sati, rijetko se prenosi predmetima i odjećom. Ženka kopa hodnike u epidermisu, odlaže jaja, a za 4 dana iz jaja postaju larve, a odrastao parazit za 10-14 dana. Preosjetljivost organizma nastaje na parazita, jaja ili fekalije nakon tri nedjelje od infestacije. Kod ponovljene infestacije imunološki odgovor je brži.

Može da se javi u manjim epidemijama u porodicama i kolektivima. Pored tipične kliničke slike i dobro uzete anamneza, pomoćna dijagnostička metoda je metoda native mikroskopije. Nativni preparat na *Sarcoptes scabiei* radi se struganjem skalpelom koji je prekriven uljem, a strugotina se mikroskopira nakon 20 minuta pri povećanju od 100, a potom pri uvećanju 400 x. Može se identifikovati odrastao parazit, jaja ili fekalije parazita.

U zadnje vrijeme koristimo dermoskopiju u dijagnozi za dijagnozu i potvrdu *Sarcoptes* kao znak delta jedrilice, znak trokuta, "delta wing curt" gustih dijelova glave parazita.

Dermoskopija je neinvazivna, bezbolna i visoko dijagnostička metoda. Argenziano i suradnici prvi su dijagnostikovali dermoskopskom "znak trokuta", koji predstavlja glave grinje i znaku "the delta wing jet with contrail", što odgovara glavi grinje i pratećem hodniku (Slika 50,51). Potvrda scabiesa dermoskopijom je brža od tradicionalnih metoda. Dermoskopija omogućuje njegovo lociranje. Ivermektin je najnovija primijenjena terapija skabijesa kao singl doza 200 µg/kg tjelesne težine. To je posebno naznačeno kod norveškog skabijesa kod imunokompromitiranih osoba i u epidemijama i u profilaksi bliskih kontakata. Ivermektin nije odobren za upotrebu kod djece čija je tjelesna težina manja od 15 kg, kao i kod dojilja i trudnica. Lokalna primjena ivermektina može postati buduća opcija liječenja.



Ann Dermatol. 2012; 24(2): 194–5. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.194

Slika 50. Troughaste fornacije **Slika 51.** Znak trougla-glava grinje

U lokalnoj terapiji scabijesa u zadnje vrijeme najefikasniji je lokalni permetrin krem 5% koji se dobro podnosi zbog niske toksičnosti i niske percutane apsorpcije. Permetrin krem 5% ili losion se aplikuje i ostavi 7 do 14 sati, preko noći i zatim se ispere. Za dojenčad se primjenjuje i na lice, a ponavlja se nakon sedam dana jer ne djeluje na jajašca parazita. Svrab može perzistirati zbog senzibilizacije, a kupira se sa steroidnom terapijom ili antihistaminikom.

8.1.2. Pretraga na *Demodex folliculorum et brevis*

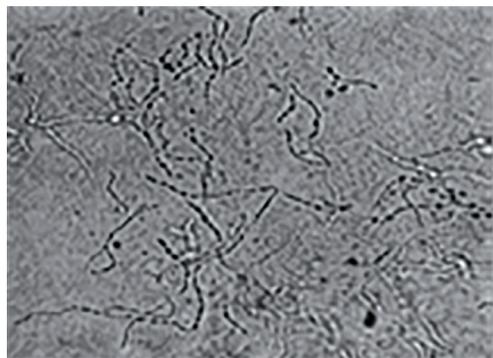
Interesovanje za ove grinje je poraslo zbog sve više dokaza o njejoj ulozi u etiologiji rozacee. *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis* su grinje koje žive isključivo u pilosebacealnim jedinicama kože u malom broju kao dio normalnog mikrobioma u odraslih. Nastanjuju se na koži nakon kontakta sa dugom osobom. Da bi opstala na koži ona utiče na imunološki sistema domaćina. Kod dijabetesa, upotrebe vazodilatatora, hiperplazije lojnih žlijezda ili u stanjima imunosupresije može doći do proliferacije demodeksa, do subkliničkog stanja ili patološkog kada postaje vidljivi golim okom u vidu tanke folikularne skvame na eritemu. Vidljiva je na udaljenosti od najviše 30 cm, uz dobro tangencijalno osvjetljenje uz prethodno čišćenje kože. Koža je suva, osjetljiva na dodir i gruba, a subjektivno je prisutan osjećaj svrbeža ili žarenja. Gustina prisutnih grinja je manja u eritematoznom stadijumu rozacee, a izražena u papulopustuloznoj formi. Eritematozna rozacea može biti povezana sa nevidljivom proliferacijom grinja, kao subklinička demodikoza. Demodeks se preko svojih antigenih struktura povezuje sa dendritičnim ćelijama koje migriraju u limfni čvor i pokreću imuni odgovor

sa povećanom produkcijom interleukina IL10. Demodeks stimuliše toll like receptore 2, TLR2 čija je ekspresija povećana u rozacei na početku upalne kaskade. Visoka gustoća demodeksa veća od 5 D/cm² površinskim testom ili veća od 10 D/cm² dubokim testom je potvrda dijagnozi demodikoze ili papulopustulozne rozacee

Pregled na demodeks uzima se sa eritematoznih promjena na licu. Pritiskom stakalca prekrivenog sa cijanoakrilatnim ljepilom na površinu kože. Stakalce je označeno markerom u vidu kvadrata promjera 1 cm. Nakon pola sata mikroskopiramo pod svjetlosnim mikroskopom pri uvećanju od 40x i 100x. Pozitivan rezultat ukazuje na više od 5 do 10 grinja na površini od 1 cm².

8.1.3. Mikrobiološka dijagnostika

Dermatofiti su klasa gljiva koja se sastoji iz više rodova, mikrosporom (*Microsporum*), trihofiton (*Trichophyton*) i epidermofiton (*Epidermophyton*). Infekcija se prenosi direktnim kontaktom zaraženih ljudi, kontaminiranog tla i životinja. Gljive mogu postojati u više morfoloških oblika tokom vegetativnog rasta, kao kvasci i hife. Hife su duže, višećelijske, cjevaste strukture koje proizvode gljive i odgovorne su za ishranu gljiva tokom vegetativne faze, ali i tokom spolne faze, kada se gljive diferenciraju. Plijesni su gljive koje rastu u vidu hifa, obično vlaknastog tipa. Spore (sporangiospore, aseksualne) se proizvode u sporangijama koje nastaju na hifalnoj strukturi koja se naziva sporangiofor.



Slika 52. Mikološki nativni preparat.



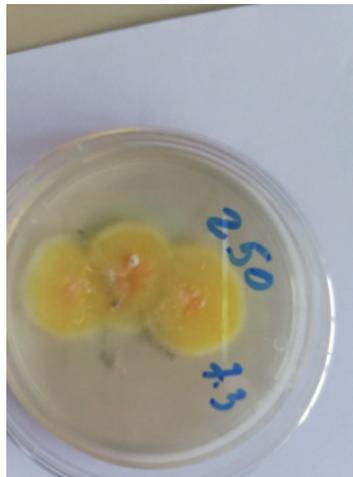
Slika 53. Obrada materijala za mikroskopiranje

Kvasci su jednoćelijske gljive okruglog ili ovalnog oblika ili mogu biti izdužene. Neke vrste gljivica mogu stvoriti ćelije nalik na hife (pseudohife). Bespolno razmnožavanje ćelija kvasca se događa pupanjem. Postoji pet vrsta kvasnica iz roda kandida, *Candida albicans*, *glabrata*, *tropicalis*, *parapsilosis* i *Candida krusei*.

Dijagnostika gljivične infekcije uključuje mikroskopsko ispitivanje kliničkih uzoraka, histopatologiju, kulturu i serologiju (Slike 52,53).

Novija metoda je molekularna dijagnostika, dokazivanje antigena gljiva u kliničkim uzorcima.

Standardna kultura za kultivisanje gljiva je Sabouraud dekstroza agar (SDA) omogućava izolaciju i razlikovanje vrsta *Candida* u primarnim kulturama na osnovu makromorfoloških karakteristika. *Candida bromcresol green* (BCG) medij kao alternativu SDA i Brilliance *Candida* agar (CHROM) (Slika 54).



Slika 54. Kultura na gljive

Kultura iz bilo kojeg kliničkog materijala je zlatni standard za dijagnozu gljivične infekcije, a omogućuje i senzitivnost na određene antimikotike, mada ima svojih nedostataka jer zahtijeva vrijeme. Za dijagnozu kandidijaze potrebno je 24 do 72 sata, dok je za dimorfne gljive potrebno četiri nedjelje, a u većinom tri nedjelje

Sabouraud agar se preporučuje za izolaciju gljivica iz bioloških uzoraka koji ne sadrže povezanu bakterijsku floru. Uzorci s mješovitom florom (gljivičnom i bakterijskom) po mogućnosti se trebaju uzgajati na

Sabouraud + chloramfenikol ili Sabouraud + gentamicin. Sabouraud agar sadrži peptone i glukozu koji omogućavaju rast gljivica.

Za duboke mikoze inkubacija iznosi od jedne do dvije nedjelje. Dermatofiti se inkubiraju od 3 do 4 nedjelje.

Veći značaj u dijagnostici gljivične infekcije mogu imati novije tehnologije zasnovane na sekvenciranju genoma. Nove tehnologije uključuju molekularnu dijagnostiku i otkrivanje antigena u kliničkim uzorcima. Testovi molekularne dijagnostike uglavnom se sastoje od metoda i/ili instrumenata koji otkrivaju biomarkere koji se nalaze u DNK, RNK ili genskim proizvodima organizma. PCR (lančana reakcija polimeraze) je glavna dijagnostička metoda, ali se ne koristi široko u kliničkoj laboratoriji. Ona je kao potvrdni test, ali za razliku od konvencionalnog PCR, novija metoda koristi fluorescentne boje (fluorescentne sonde) koja veže DNK.

PCR je molekularna metoda koja obuhvata niz različitih pristupa. Konvencionalni PCR u kojem se za amplifikaciju DNA gljivica iz kliničkih uzoraka koriste postojeće sekvence DNA. Očitavanje se uglavnom sastoji od prisustva ili odsustva sekvenci DNA

Deoksiribonukleinska kiselina (DNA) i ribonukleinska kiselina (RNA) ili proteini gljiva u kliničkom uzorku se koriste za identifikaciju. Molekularne tehnike poput polimorfizma dužine restrikcijskih fragmenata (RFLP), elektroforetskog kariotipiziranja, multilokusne enzimske elektroforeze (MLEE) također su korisni za biotipizaciju.

Serološka dijagnoza gljivične infekcije ima prednost u dijagnozi endemskih mikoza. Dostupne tehnologije uključuju imunodifuzion (ID), complement fixation (CF) i enzyme immunoassay (EIA).

Serološko testiranje igra važnu ulogu u dijagnozi kokcidioidomikoze, IgM u dijagnozi akutne primarne kokcidioidomikoze. IgG antitela se proizvode tokom rekonvalescentne faze bolesti ili tokom hronične infekcije. CF je osjetljiviji od ID-a i daje kvantitativne rezultate. Komercijalno dostupna EIA može se koristiti za otkrivanje IgM ili IgG antitela. Negativni serološki test ne isključuje prisustvo gljivične infekcije.

Lažni pozitivni rezultati mogu biti kod endemskih gljivičnih infekcija.

8.1.4. Alergološka dijagnostika

Pojam alergije uveo je u medicinu 1906. god. von Pirquet i označava preosjetljivost organizma koje se manifestuje alergijskim reakcijama, koje mogu biti uzrokovane antitijelima (humoralne ili rane reakcije) ili limfocitima (celularne ili kasne).

Klasifikacija

Prema mehanizmu nastanka alergijskih reakcija, Coombs i Gell su 1963. god. predložili podjelu na četiri oblika:

Anafilaktička preosjetljivost (I oblik) u kojoj se reaginska antitijela vežu za mastocite ili bazofile, a nalazimo ga kod urtikarije, Quinckeovog edema, anafilaktičkog šoka i kod atopijskog dermatitisa. Vezivanje alergena specifičnog IgE na alergena aktivira mastocite čijom degranulacijom dolazi do oslobađanja histamina, leukotriena, hemotaktičnih supstanci, neurokinina i drugih upalnih medijatora. Udisanje aeroalergena uzrokuje pojavu alergijskog rinitisa i astme, dok kontakt s alergenima izaziva alergijski konjunktivitis, kontaktnu urtikariju ili pogoršanje atopijskog dermatitisa.

U alergijama na hranu ili lijekove posredovane IgE, dolazi do pojave urtikarije, angioedema ili anafilaksije. Gastrointestinalni simptomi poput povraćanja ili proljeva mogu biti povezani sa alergijom u akutnim slučajevima, dok su hronični slučajevi rijetko posljedica alergije na hranu posredovanu s IgE. Alergija na otrov insekata posredovana IgE-om izaziva anafilaksiju nakon uboda. IgE antitijela se mogu otkriti in vivo i in vitro specifičnim IgE testovima. Oni se mogu dokazati za veliki broj alergena, ali njihov značaj zavisi od istorije bolesti. Mogu se dokazati i kod osoba bez evidentne alergije i mogao bi biti faktor rizika za buduću alergijsku reakciju Međunarodne smjernice i dalje ukazuju na to da su anamneza i ispitivanje alergije metodom uboda (SPT) osnova dijagnoze alergije (pristup "od vrha prema dolje") (Slika 55).



Slika 55. Prick test - pozitivan

Specifični imunološki testovi IgE s ekstraktima cjelovitih alergena smatraju se dijagnostikom drugog nivoa, a dijagnoza molekularne alergije trećim nivoom.

Oko 50% IgE antitijela je slobodno, dok je ostalih 50% vezano na IgE receptore na mastocitima i bazofilima. Slobodni IgE ima poluvrijeme raspada nekoliko dana, dok IgE vezan za receptore oko 2 mjeseca i on je odgovoran za efektorsku fazu alergijskih reakcija.

Citotoksičnu preosjetljivost (II oblik) nalazimo kod autoimunih bolesti, pemphigus vulgaris.

Preosjetljivost uzrokovana imunim kompleksima (III oblik) nalazimo kod vaskulitisa, lupusa, multiformnog eritem, lako preosjetljivost tipa II (ćelijska citotoksičnost zavisna o antitijelima) i preosjetljivost tipa III (posredovana imunim kompleksima) mogu biti uključeni u neke reakcije preosjetljivosti na lijekove i egzogene okidače.

Ćelijska preosjetljivost (IV oblik) nalazimo kod kontaktnog alergijskog dermatitisa i medikamentoznih egzantema i predstavlja kasnu alergijsku reakciju. Prva tri tipa alergijskih reakcija uslovljena su antitijelima, a četvrta limfocitima.

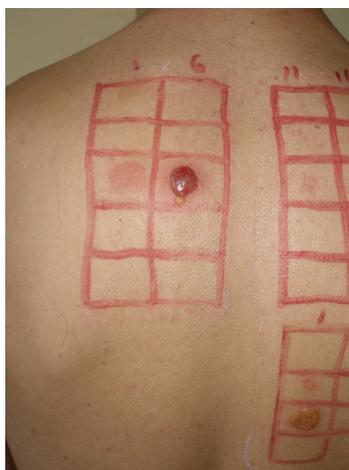
Alergiju dokazujemo alergijskim testovima, a cilj im je dokazati antigen koji se veže za mastocite u I tipu alergijske reakcije. To su in vivo testovi, kao test utrljavanjem, ubodom-prick test na unutrašnjoj strani podlaktice, test grebanjem-scratch test i intradermalni test. Za pozitivnu i negativnu kontrolu koristi se histamin 1: 1000 i fiziološki rastvor In vitro testovima, kao Radioimunosorbent test (RIST), kojim određujemo ukupni IgE u serumu. Radioalergosorbent test (RAST) je modifikacija RIST testa koji omogućuje određivanje za pojedini antigen

specifičnih antitijela (IgE) i češće se primjenjuje u korelaciji s kožnim probama. ELISA test, odnosi se na određivanje koncentracije sulfidoleukotriena koje proizvode bazofili i mastociti nakon senzibilizacije specifičnim alergenom

Kod humoralne (rane) reakcije nakon rekontakta sa alergenom, reakcija nastaje nakon 5-15 minuta, a kod celularne (kasne) nakon 24-48 sati nakon kontakta sa alergenom. U dijagnozi se koristi epikutani test (Slike 56,57).

Kontaktni dermatitis je reakcija preosjetljivosti tipa IV. U fazi senzibilizacije antigen prezentujuće ćelije (APĆ) preuzimaju alergen i migriraju u limfoidno tkivo, a naknadna aktivacija naivnih T limfocita dovodi do diferencijacije memorijskih T limfocita specifičnih za taj alergen. U elicitacionoj fazi, ponovno izlaganje alergenu ili unakrsnom reagiranju alergena dovodi do aktivacijom memorijskih T ćelija. T citotoksične ćelije se aktiviraju i dovode do inflamacije i stečenog imunološkog odgovora. Rezultat tih aktivacija je pojava kontaktnog dermatitisa. Primarni upalni proces je T citotoksični (Tc) 1 ili Th1 odgovor. Međutim, čini se da odgovori Th2, Th17 i Th22 igraju ulogu kontaktnom dermatitisu, ponekad zavisno o alergenom. Tako je utvrđeno da je nikal induktor urođenih imunoloških puteva Th1, Th17 i Th22, dok su miris i guma aktivnost Th2 s manje Th1 i Th17 odgovora.

Također je utvrđeno da je ekspresija IL-9 povišena u koži kod reakcije na metale, lijekove i polimere, alergijom na nikal nakon stimulacije niklom.



Slika 56. Epikutani test
-standardna serija



Slika 57. Epikutani test
-akrilna serija

8.1.5. Trihogram

Trihogram je mikroskopska analiza uzorka dlake. Primjenjuje se od 1957.godine kada je ovu metodu uveo Van Scot. Omogućuje uvid u fiziološki rast dlake i promjenu dlake zbog djelovanja patogena. Svakodnevno ispadne do 100 dlaka, što je fiziološka pojava. Dlake obrva i trepavica, okcipitalne regije nisu polno zavisne. Dlake na donjem pubičnom predjelu, aksilarno i na bradi kod muškaraca su polno zavisne. Estrogeni usporavaju brzinu rasta dlake u anagenoj fazi. Pod uticajem androgena su dlake brade, pubisa i aksile, a pod njihovim uticajem se frontalno i parijetookcipitalno kod genetski determiniranih osoba skraćuje trajanje anagene faze i dlaka prelazi u velusnu dlaku.

Sam rast dlake nije sinhronizovan. Dlake se nalaze u raznim fazama rasta. Anagena faza rasta traje 5 do 7 godina i genetski je determinisana. U katagenoj fazi involucije koja traje tri nedjelje, dolazi do nestajanja staklaste membrane folikula. Telogena faza traje tri mjeseca u kojoj dlaka postepeno ispada. Na poglavini u anagenoj fazi se nalazi oko 75 - 90 %, u involutivnoj fazi oko 15 -20 %%, a u katagenoj 1 - 2 % , što čini normalan trihogram. Za ovu analizu peanom obloženim gumom, se uzme oko 100 dlaka jednim trzajem u pravcu rasta dlake. Na predmetno stakalce se stavlja uzorak na koji stavljamo pokrovno staklo, a na njegov rub fiziološki rastvor i mikroskopira pod malim uvećanjem.

Dlake u anagenoj fazi su tamnije, očuvanih membrana folikula i tamnije teratogene zone u gornjem dijelu bulbusa, koja nedostaje u katagenoj fazi. Dlake imaju ovalan oblik bulbusa.

Telogenu fazu karakteriše keratiniziran tamniji bulbus nalik buzdovanu. Trihogram je patološki, ako je preko 20 % dlaka u telogenoj fazi.

U novije vrijeme se koristi dermoskopija u analizama trihograma.

8.1.6. Pull test

U dijagnozi efluvijuma koristimo pull test. Izvodi se tako da približno 20-60 dlaka uhvatimo između palca, kažiprsta i srednjeg prsta nešto iznad površine poglavine i trzajem prema gore pokušamo iščupati pramen dlaka prema gore. Test je pozitivan ukoliko se izvuče više od 10% dlaka i ukazuje na opadanje kose. Prije testa ne treba oprati kosu pred testiranje.

8.1.7. Biopsija

Biopsiju često koristimo u dijagnostici dermatoloških oboljenja. Najčešće se izvodi kao ekscizija 'in toto' kod tumoroznih promjena. **Nikada ne radimo parcijalnu biopsiju kod melanoma bez obzira na veličinu tumora.**

Biopsija je neophodna dijagnostička metoda u diferencijalnoj dijagnozi brojnih dermatoza. Izvodi se u lokalnoj anesteziji ubrizgavanjem lokalnog anestetika (1-2% lidocain) subkutano okolo lezije. Ubrizgavanje u samu leziju dovodi do edema vezivnog tkiva, što otežava histopatološku dijagnozu. Postoji nekoliko načina u izvođenju biopsije.

Kod **incizione** biopsija skalpelom se napravi trokut sa stranicom oko 2 mm od lezije ili u vidu elipse, uz pomoć pincete. u jednom potozu se isječe.

Punch biopsija se izvodi pomoću Kromayerovih cirkulacionih nožića različitog prečnika (2-6 mm), kojima određujemo dubinu i širinu isječka. Materijal dobijen biopsijom se stavlja u fikativ, 4 -10% formalin, kako bi se očuvala struktura tkiva

Za enzimске, imunohistokemijske i imunofluorescentne analize koristi se gaza natopljena fiziološkim rastvorom, ili se materijal stavlja u plastičnu vrećicu, dok se za elektronsku mikroskopiju stavlja u glutaldehida ili se koriste smrznuti uzorci za neke analize

Najčešće se koristi bojenje hematoksilin eozinom. PAS metoda (Periodic acid Schiff) se koristi u dijagnostici mnogih dermatoza i za dokazivanje gljivilnih oboljenja.

Postoje posebna bojenja za dokazivanje masti, elastičnog i vezivnog tkiva, mišića, nerava, melanina, željeza. Za DIF se upotrebljavaju smrznuti bioptati i fluorescentne boje.

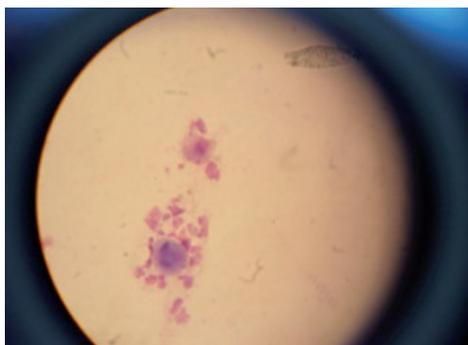
8.1.8. Citodijagnostika

Citodijagnostička metoda, Tzanckov test, se koristi u dermatološkoj praksi kod dijagnoze mnogih oboljenja, kao i kod herpetične infekcije, *molluscum contagiosum*, lajšmanijaze, vulgarnog pemfigusa, karcinoma bazalnih ćelija, eritroplazije Queyrata, pemfigusa Hailey-Hailey.

Tzank je prvi koristio citologiju u dijagnostici biloznih i vezikuloznih oboljenja 1947. godine, a kasnije i drugih dermatoloških stanja

poput imunološkog poremećaja, opisane su i genodermatoze, kožne infekcije i kožni tumori. Citologija se može raditi metodom otiska (imprint), pregledom eksudata, aspiracije i strugotine. Tzankov test se izvodi struganjem špatulom ili skalpelom dna svježe bule nakon uklanjanja pokrova bule ili vezikule, a zatim se strugotina prebacuje na mikroskopsko stakalce i klizačem prebacuje i razmaže na predmetnom staklu. Materijal se na staklu osuši i boji Giemsa bojenjem. Za Papanikolau razmaz treba materijal odmah fiksirati u alkoholu. Citodijagnostika tumora se pravi nakon reza skalpelom, površno, a dobijeni materijal pritisne pokrovnim staklom. Fiksativ se upotrebljava da se spriječi denaturacija i očuva materijal prilikom daljeg postupka. To može biti formalin, glutaraldehid, drugi aldehidi, metanol, etanol, drugi alkoholi, aceton, octena kiselina, hromati, a najčešće formaldehid. Razmaz je poželjno odmah fiksirati, jer sušenjem mogu nastati značajni artefakti. Gimza bojenje, sadrži azur II-eozin, glicerini i metanol. Boja se sastoji od metilen plavog eozinata, azurnog A eozinata, azurnog B eozinata i metilen plavog hlorida. Komercijalno dostupan rastvor za Giemsa bojenje razrijeđena je 1:10 destilovanom vodom, a razrijeđena otopina se prelije preko brisa i suši 15 minuta. Zatim se ispere vodom i mikroskopira. Boja jedra je od crvenkasto plave do ljubičaste ili ružičaste. Citoplazma se boji plavo.

Tzanckov test je jeftin i koristan u dijagnozi kožnih bolesti. Može pomoći u postavljanju brze kliničke dijagnoze i može poslužiti kao koristan dodatak rutinskom histološkom pregledu. Primijenjuje se kod vezikulobuloznih, erozivnih i pustuloznih dermatoza (Slika 58). *Pemphigus vulgaris* u Tzanckovom testu pokazuje tipične akantoličke ćelije, ostale bulozne lezije pokazuju nedostatak keratinocita, odsutnost akantoličkih ćelija i relativno prevladavanje upalnih ćelija, kao eozinofili kod buloznog pemfigoida.



Slika 58. Tzankov test

Mogu se dokazati diskeratotičke ćelije u lichen planusu i fiksnom eritemu. Može se koristiti u diferencijalnoj dijagnozi oralnog lihena i oralnog pemfigusa, zatim u dijagnozi buloznog multiformnog eritema (limfociti i nekrotični keratinociti), toksične epidermalne nekrolize (malo nekrotičnih keratinocita sa fibroblastima i upalnim ćelijama, i stafilokoknog sindroma oparene kože (akantolitički keratinociti bez upalnih ćelija), ali uvijek u korelaciji sa kliničkom slikom. Akantolitičke ćelije možemo naći i u spongiotičnom dermatitisu i kod herpetičnih infekcija u nekim slučajevima.

8.1.9. Dijagnostika autoimunih oboljenja

Autoimuna oboljenja nastaju zbog gubitak tolerancije na vlastite antigene kod genetski predisponiranih osoba kod kojih su naslijeđeni tipovi humanih leukocitnih antigena (HLA) povezanih sa autoreaktivnošću na određene autoantigene. Spoljni faktori mogu igrati značajnu ulogu u autoimunosti. Endemski oblik pemphigus foliaceus razvija autoantitijela protiv Dsg1 koja pokazuju unakrsnu reaktivnost na proteine prisutne u pljuvački pješčane muhe u Brazilu, a u paraneoplastičnom pemfigusu na tumorske antigene, najčešće na ne-Hodgkin limfom i limfatičnu leukemiju. Maligni tumori oslobađanjem brojnih citokina dovode do pretjerane stimulacije humoralnog imuniteta. Kod dermatitis herpetiformis antitijela na transglutaminazu unakrsno reaguje sa kutanom epidermalnom transglutaminazom i dovodi do poremećaja epidermalne barijere.

Dijagnoza autoimunih buloznih oboljenja postavlja se na osnovu dobro uzete anamneze, karakteristične kliničke slike, patohistološke analize, direktne imunofluorescentne tehnike, indirektna imunofluorescentna tehnika, te enzimskog imunološkog testa ELISA na ciljne antigene.

Najčešće se dijagnoza autoimunih bolesti oslanja na kliničku sliku i procjenu dermatologa i na histopatologiju prema standardnom bojenju. Biopsija izmijenjene kože je invazivan postupak koji se izvodi u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

U dijagnozi autoimunih buloznih oboljenja najčešće se koristi indirektna imunofluorescencija ili sekundarna imunofluorescencija za otkrivanje autoantitela u serumu pacijenta. Neoznačena primarna antitijela iz seruma pacijenta vezuju se za ciljanu molekulu u unaprijed pripremljenim uzorcima tkiva. Sekundarna antitela konjugovana sa fluores-

centnom bojom kao što je fluorescein izotiocijanat (FITC), vežu se za primarno antitelo. Kada je izložena svetlosti, fluorescentna boja emituje talasnu dužinu koja se može videti fluorescentnim mikroskopom.

Indirektna imunofluorescentna mikroskopija se izvodi pomoću tkivnih podloga majmuna, kunića, zamorčića i ljudskog jednjaka za pemfiguse i pemfigoid, bešiku majmuna i pacova za paraneoplastični pemfigus i amnionski epitel za bulozni pemfigoid i pemfigus vulgaris.

Najčešće korišćene podloge su majmunski jednjak i ljudska rascijepljena koža. U dermatitis herpetiformisu, IgA se veže za endomizij. Supstrat tkiva sa najvećom osjetljivošću na autoantitijela kod pemfigoidnih bolesti je 1M NaCl i rascijepljena ljudska koža. Ovdje se antitijela vežu ili za epidermalnu („krov“) ili dermalnu („pod“) stranu mjehura. *Pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* razvijaju autoantitijela usmjerena na epidermalne desmozome, uglavnom na desmoglein (Dsg) 1 i 3. Autoantitijela u PF usmjerena su protiv Dsg1 i mogu se otkriti i ELISA ili IIF mikroskopijom.

BIOCHIP mozaik metoda

Sadrži mozaik od šest različitih supstrata: jednjak primata, koža razdvojena kožom primata, transficirane ćelije s desmogleinom 1 (Dsg1), desmogleinom 3 (Dsg3), C-terminalni globularni domen buloznog pemfigoidnog antigena 230 (BP230) i rekombinantne antigene tetramernog buloznog pemfigoidnog antigena 180 – nekolagena 16 A domena (BP180-NC16A). Za ovu metodu uzima se 5 ml venske krvi koja se centrifugira na oko 3000 obrtaja u minuti tokom 10 minuta za odvajanje seruma, a zatim se 50 µL seruma se pomeša sa 450 µL pufera [razblaživanje 1:10]. 30 µL gornje smeše se inkubira 30 minuta i pere puferom 5 minuta. Nakon toga se doda fluorescentni konjugat od 25 µL i ponovo se inkubira 30 minuta i pere puferom 5 minuta. Zatim se dijapozitiv montira za interpretaciju pod fluorescentnim mikroskopom. Svi testovi su izvedeni uz pozitivne kontrole isporučene sa kompletom.

Granulirana fluorescencija intercelularno u epidermisu kod pemfigusa i u zoni linearne bazalne membrane kod pemfigoida. U rascijepjenoj koži gdje koristimo salt-split skin, linearni fluorescentni obrazac na krovu rascjepa u buloznom pemfigoidu i na dnu rascjepa u stečenoj buloznoj epidermolizi i rijetkim varijantama poput anti-laminin 332 pemfigoida i anti-P200 pemfigoida. Transficirane ćelije Dsg 1, Dsg 3 i

BP 230 pokazuju fino zrnastu citoplazmatsku fluorescenciju, a supstrat BP 180 pokazuje dijamantnu fluorescenciju u pozitivnim slučajevima.

Pregled kože na depozite imunoreaktanata naziva se direktna imunofluorescencija (DIF). U aktivnim lezijama DLE, DIF lezijske kože je pozitivan i pokazuje na dermalno-epidermalnom spoju i oko folikula dlak granulirane depozite IgG i / ili IgM

Za DIF mikroskopiju potrebne su kriosekcije perilezionalne kože dobijenih biopsijom koje se zamrzavaju i čuvaju na -20°C ili konzerviraju u izotoničnom NaCl rastvoru do obrade.

Metoda direktne imunofluorescencije (DIF) pokazuje intercelularni obrazac, IgG i C3 komponente komplemента kod pemfigusa, a linearni obrazac u zoni bazalne membrane IgG i C3 komponente komplemента kod pemfigoida.

Direktna imunofluorescencija (DIF) kože u kombinaciji sa histopatologijom je prioritetna u postavljanju dijagnoze vaskulitisa, sistemskih autoimunih oboljenja koje zahvataju kožu

DIF kod diskoidnog eritemskog lupusa je u obliku granuliranih depozita imunoglobulina sa ili bez komponenti komplemента u zoni bazalne membrane u 90 % slučajeva. Imunoglobulin M (IgM) i imunoglobulin G (IgG) najčešće prisutni na dermoepidermalnom spoju zahvaćene kože

DIF dijagnostika se koristi za dijagnozu kutanog diskoidnog eritemskog lupusa ukoliko je histopatološki nalaz nespecifičan, a klinička dijagnoza upućuje na DLE kojim otkrivamo granulirane depozite imunoreaktanata IgG ili IgM na dermalno-epidermalnom spoju i oko folikula dlake. Interferon tip 1 je centralni u patogenezi lupusa koje proizvode perivaskularne plazmocitoidne dendritične ćelije u dermisa i na dermoepidermalnom spoju, zajedno sa citotoksičnim T limfocitima. Interferon tip 1 ima centralno mjesto u patogenezi lupusa.

Kožni lupus eritematozus (KLE) može se predstaviti u tri oblika: akutni kožni lupus eritematozus (AKLE), subakutni kožni lupus eritematozus (SKLE) i hronični kožni lupus eritematozus (HKLE). HKLE se dalje može podijeliti na hronične podtipove koji se sastoje od tumidnog lupus eritematozusa (TLE), diskoidnog lupus eritematozusa (DLE), chilblain lupus eritematozusa i lupus eritematosus panikulitisa.

Patohistološka slika prikazuje intersticijski mucin i dermalni perivaskularni i periadneksalni limfocitni infiltrat. Kod sumnje na sistemski

eritemski lupus uraditi opsežnu anamnezu, klinički pregled, prisutnu limfadenopatiju, artritis, a u laboratorijskoj analizi, ANA sa anti-dsDNA i anti-Sm profilom antitijela, analizu urina, kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom, Se, CRP, komponente komplementa (C3, C4) i antifosfolipidna antitijela, SS-A / Ro i SS-B / La, anti-U1R-NP i anti-histonska antitijela. Poželjno bi bilo uraditi DIF ukoliko ima mogućnosti, zrnasti imunoreaktanti IgG i / ili IgM na dermalno-epidermalnom spoju i oko folikula dlake upućuju na dijagnozu kutanog lupusa. Kod tumidus oblika, DIF je često negativan ili nespecifičan. Fototestiranje može biti korisno za dijagnozu tumidus lupusa nakon UVA / UVB zračenja može se javiti ovaj oblik lupusa.

Pribjegavamo često neinvazivnim tehnikama, kao dermatoskopija koja može pomoći u kliničkoj dijagnozi infamatornih oboljenja, inflamoskopija, i za prognostičku procjenu i praćenje odgovora na liječenje.

5 dermoskopskih parametara su relevantni na osnovu konsenzusa (International Dermoscopy Society): morfologija i distribucija krvnih sudova, ljuske-boja i distribucija, folikularni nalazi „ostale strukture boja i morfologija. „specifični tragovi“ koji sugerišu dijagnozu jer su vaskularne strukture i ljuske glavne karakteristike dermoskopskih karakteristika upalnih bolesti.

Dermoskopija diskoidnog eritemskog lupusa u ranoj fazi pokazuje bijele ljuske i naglašene folikularne otvore, folikularne crvene tačke okružene bjelkastim areolama (uzorak "inverzna jagoda") ili folikularni bjelkasto-žučkasti keratotični čepovi (vidljivi kao bijele rozete na eritematoznoj pozadini (uzorak „jagode“). Mogu se vidjeti i krvni sudovi promjenjive morfologije (tačkaste, linearno-nepravilne i / ili razgranate), posebno na periferiji lezija.

S druge strane, kasne lezije prikazuju bijela bezstrukturna područja, pigmentne strukture, gubitak kose i telangiektatične linearno-nepravilne, razgranate i / ili tačkaste / glomerularne krvne sudove. Dermoskopija može da pokaže difuznu hiperkeratozu (hipertrofični diskoidni eritematozni lupus), proširene folikule i žučkaste ljuske.

8.2. Laboratorijska dijagnostika seksualno prenosivih bolesti

8.2.1. Dijagnoza siflisa

Sifilis je seksualno prenosiva, ali i vertikalnom transmisijom izazvana bolest koju uzrokuje spiroheta *Treponema pallidum* iz reda *Spirochaetales*. Subspecies *pertenue* izaziva *yaws*, *T. endemicum* izaziva nevenerični sifilis, a *Treponema carateum* izaziva pintu. Oni su morfološki slični, kao i njihova antigena struktura. Razlike postoje prema dobi, načinu infekcije, kliničkim manifestacijama, sposobnosti invazije na centralni nervni sistem i da li se prenose transplacentarno.

Primarni sifilis se javlja na mjestu inokulacije nakon 10-90 dana u vidu solitarnog, bezbolnog, indurovanog, neeksudativnog ulkusa, najčešće na glansu, koroni, perineumu, na labia minora, labia maior, usnama, rektumu ili vagini (Slika 59).



Slika 59. *Ulcus durum*

Najčešće spontano prolazi za 3 do 10 nedjelja. Ponekad ulceracije mogu biti i multiple, bolne i atipične u slučaju bakterijske superinfekcije ili herpetične infekcije. Može doći i do bezbolne limfadenopatije.

Sekundarni sifilis se javlja od 2-24 nedjelje nakon infekcije, a rezultat je hematogene diseminacije treponema. Klinički se javlja u vidu diseminovanog, simetričnog makulopapuloznog egzantema, ponekad i pruritičnog ili drugih egzantema (veliki imitator), sem vezikuloznog. Često se javlja osip na dlanovima i tabanima i to je uvijek simptomatično. Javljaju se i promjene na sluznicama, areolarna alopecija, *condylomata lata*, groznica, glavobolja i generalizovana bezbolna limfadenopatija s reaktivnim netreponemskim i treponemskim testovima. Neurosifilis se

javlja u 25-60% slučajeva. Spontana regresija nastaje nakon nekoliko nedjelja.

Latentni sifilis je javlja u oko 25% inficiranih, a u 90% unutar jedne godine po infekciji. Rani latentni sifilis nastaje u periodu kraćem od godinu dana nakon infekcije, a kasni latentni sifilis nastaje u periodu nakon 1-2 godine nakon infekcije i nije zarazan.

Tercijarni sifilis nastaje u neliječenih pacijenata kod 14-40% u periodu od 1-46 godina, a manifestuje se na kardiovaskularnom sistemu i kao neurološke manifestacije bolesti, klinički u vidu guma-nekrotične granulomatozne lezije koje su patognomonične za sifilis.

8.2.1.1. Testovi za dijagnozu sifilisa

Dijagnoza sifilisa uključuje netreponemske testove kao rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) na lipoidalne antigene treponema, lecitin i kardiolipin i holesterol koji se oslobađaju iz ćelija inficiranog organizma, ali i na antigen sličan lipoproteinu treponema. Oni su osjetljivi u ranom sifilisu. Zbog unakrsne reakcije u osoba sa autoimunim oboljenjima, alkoholizmu, lepri, HIV infekciji i nrkim drugim hroničnim oboljenjima, mogu biti lažno negativne reakcije u primarnom i kasnom latentnom sifilisu. Netreponemski testovi služe u praćenju terapijskog učinka. Dijagnozu potvrđujemo treponemskim testovima, kao, *Treponema Pallidum* Haemagglutination Test (TPHA), Fluorescent Treponemal antibody absorbed (FTA-ABS), Enzyme immunoassay (EIA imunološki test za hemiluminiscenciju (CIA) ili slične serološke metode koji imaju visoku osjetljivost u svim fazama bolesti nego vrlo rani primarni sifilis (osjetljivost 84% do 96%, specifičnost 98% u svim fazama). Ovi testovi otkrivaju humani serum / plazma antitijela na *Treponema pallidum* neizravnom hemaglutinacijskom metodom. TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinacioni test i TPPA (*Treponema pallidum* particle agglutination) su indirektni aglutinacijski testovi koji koriste antigen ekstrahovan iz *T. pallidum* na eritrocitima (TPHA) ili na čestice želatina (TPPA) koji reaguje sa ispitivanim serumom, dovodeći do aglutinacije. TPPA je superiorniji od TPHA, zahvaljujući homogenoj strukturi čestica gela. Kombinacija netreponemskih i treponemskih testova nema neku dijagnostičku značajnost u početnom skriningu sifilisa

Sekundarni sifilis karakterišu reaktivni netreponemski i treponemski testovi. Rani latentni sifilis defnišu odsustvo simptoma, jedan

reaktivni netreponemski i 2 reaktivna treponemska testa, bez prethodne anamneze o siflisu i prethodnog seksualnog kontakta u proteklih 12 mjeseci ili prethodne nereaktivne serologije u zadnjih godinu dana. Kasni latentni sifilis se karakterišu odsustvo kliničkih simptoma i jedan reaktivan netreponemski i treponemski test ili dva reaktivna treponemska testa bez prethodne anamneze o siflisu, bez rezultata serologije i da nije bilo seksualnog odnosa u zadnjih godinu dana.

Dijagnoza siflisa započinje netreponemskim brzim testom rapid plasma reagin (RPR) kojim se dokazuju nespecifična antikardiolipinska antitijela i treponemski test koji otkriva antitepoponemska antitijela, kao potvrdni test.

U dijagnozi siflisa radimo netreponemski i treponemski test kojim se potvrđuje pozitivan nalaz netreponemskog testa. Treponemski testovi ostaju pozitivni i nakon provedene terapije, te se ne razlikuje nedavna, aktivna i prethodno liječena infekcija treponemom. Pozitivan netreponemski test urađen nakon pozitivnog treponemskog testa u bilo kojem titru više od dva do četiri razrjeđenja, govori za aktivnu infekciju treponemom palidum. Pozitivni reaktivni testovi na sifilis moraju biti u korelaciji sa kliničkom slikom i treponemskim testovima. Ukoliko se oslanjamo na dijagnozu siflisa samo netreponemskim testovima, može dovesti do nepotrebnog liječenja pacijenata. Uvijek se netreponemski test potvrđuje jednim od treponemskih testova.

Mikroskopska pretraga ulceroznih lezija ili aspirat regionalnih limfnih čvorova ili tkiva koristi se za dijagnozu. Mogu da se rade i molekularne metode poput PCR.

Tehnologija rekombinantnih imunodominantnih lipoproteina unutrašnje membrane bakterije su osjetljiviji i specifični antigeni za dijagnozu siflisa i novi rekombinantni antigeni: površinski proteini, periplazmatski i flagelarni proteini se koriste za serološku dijagnostiku siflisa.

Danas koristimo dva algoritma u dijagnozi siflisa, a to je tradicionalni i obrnuti algoritam. Treponemski testovi ostaju doživotno pozitivni i ne mogu razlikovati novu infekciju. Obrnuti algoritam koristi treponemske testove, a zatim netreponemske testove, ako je on pozitivan. Ako je netreponemski test pozitivan, radi se o aktivnom siflisu. Aktivni sifilis podrazumjeva pozitivan treponemski test, a pozitivan netreponemski u bilo kojem titru, više od dva razrjeđenja ili više od četiri razrjeđenja (Kay 2014).

8.2.1.2. Promjene u likvoru kod sifilisa

Neurosifilis se može javiti kao asimptomatski, meningealni, meningovaskularni, paretički, tabees dorsalis, spinalni i optički. Invazija treponema u CNS se dešava 3 do 18 mjeseci nakon infekcije. Cerebrovaskularni sifilis se obično javlja 6-7 godina nakon primarne infekcije. Inicijalno se javlja meningitis, a kasnije tabes dorsalis ili progresivna lokomotorna ataksija koja se razvija 15-30 godina nakon primarne infekcije. Nakon razdoblja od 15-30 godina može se javiti oštećenje parenhima (atrofija, gliozna) i meningealna fibroza sa simptomima hroničnog meningoencefalitisa, poznatog pod imenom progresivna paraliza, paretički neurosifilis ili *dementia paralytica*. U razvijenog oblika sifilisa CNS javlja se demencija, mioklonizmi, epileptički napadi, psihoza, disartrija, tremor i tetrapareza.

Dijagnoza se postavlja na osnovu seroloških testova, netreponemskog Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) i treponemskih Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS) i Treponema Pallidum Hemagglutination Assay (TPHA) uz patološki nalaz likvora. Uz pozitivne serološke testove na dijagnozu sifilisa upućuje nalaz limfocita u likvoru više od 5/mm³, uz limfocitnu pleocitozu, povišene proteine i pozitivne oligoklonalne trake. Osjetljivosti FTA-ABS u likvoru je takav da negativan FTA-ABS ne može isključiti dijagnozu s dovoljnom pouzdanošću, negativan FTA-ABS nije dovoljan dokaz da kliničari ne liječe neurosifilis.

Potrebna je neurološka, psihološka i kognitivna evaluacija bolesnika sa sifilisom. Većina pacijenata ima EEG promjene uključujući spore aktivnosti, šiljke i periodična lateralna epileptiformna izbijanja.

U perfuziji mozga neurosifilisa perfuzijska jednofotonska emisij-ska kompjutorizovana tomografija (Single Photon Emission Computed Tomography SPECT) metoda s tehnejem- 99m-etil cisteinat dime-rom (Tc99m-ECD) ukazuje na značajnu redukciju cerebralnog protoka krvi, osobito obostrano kortikalno frontalno i temporalno. Omogućuje vizualizaciju endarteritisa malih krvnih sudova mozga koji je rezultat sifilisne vaskularne bolesti.

FDG PET je također koristan za procjenu neurosifilisa, a uočeno je smanjenje potrošnje glukoze u mozgu. Tehnika na odgovarajući način omogućuje snimanje terapijskog odgovora i može biti superiornija od morfološke slike.

8.2.2. Dijagnoza gonoreje i *lymphogranuloma venereum* /*Chlamydia trachomatis*/

Chlamydia trachomatis i *Neisseria gonorrhoeae* vodeći su bakterijski uzročnici polno prenosivih infekcija (STI) u cijelom svijetu. Infekcija nastaje direktnim polnim kontaktom, nakon čega dolazi do infekcije uretre, endocerviksa, rektuma, ždrijela ili konjunktive. Glavni simptomi kod muškaraca su iscjedak iz uretre i dizurične tegobe, a u skoro polovine žena infekcija uretre i cerviksa su simptomatske, kao i većina rektalnih infekcija i gotovo sve infekcije ždrijela. Ascendentnom diseminacijom infekcije javlja se epididimoorhitisom, salpingitisom i pelvična upalna bolest. Komplikacije neliječene bolesti su groznica/septikemija, artritis, tendosinovitis, endokarditis ili vaskulitis. Oni su glavni uzročnici ektopične trudnoće i steriliteta. Oboljeli omogućuju lakšu transmisiju HIV-a. U novije vrijeme uzorci vaginalnog brisa uzimaju sami pacijenti. U velikom procentu ove infekcije su asimptomatske i mogu proći nezapaženo, tako da ove neliječene infekcije dovode do ozbiljnih komplikacija. Prilikom poroda zaraženih majki, novorođenčad mogu razviti konjunktivitis i pneumoniju. Klasični klinički simptomi kao što su muški gnojni iscjedak i uretritis ili gnojni vaginalni iscjedak ili proktitis u dijagnozi nekada nisu dovoljan dokaz gonoreje. Preparat uretralnog iscjotka u muškaraca, ali nepouzdan je kod žena i u neuretralnih infekcija kod muškaraca.

Mikroskopija

U direktnoj mikroskopiji koristi se dvije metode, bojenje metilenskim plavim i bojanje po Gramu. Uzeti materijal se u tankom sloju razmaže na mikroskopsko stakalce i fiksira zagrijavanjem na plamenu. Za bojenje metilenskim plavim, stakalce se prelije 1% vodenim rastvorom metilenskog plavog. Nakon 15 sekundi se ispere vodom i osuši. Omogućuje diferencijaciju na gram-negativne (crvene) i gram-pozitivne (plavo-ljubičaste) bakterije nakon postupnog postupka bojenja.

Nalaz diplokoka intracelularno i u grupama ukazuje na gonokoknu infekciju.

U bojenju po Gramu gonokoki su kao gram-negativne diplokoke, intercelularno u polimorfonuklearnim leukocitima. Međutim, otkrivanje ekstracelularnih diplokoka, osobito u vezi s tipičnom kliničkom slikom, također ukazuje na prisutnost *Neisseria gonorrhoeae*.

Kod asimptomatskih bolesnika i u faringealnim i rektalnim razmazima osjetljivost je izrazito niska, te se metoda ne preporučuje.

U dijagnozi se koristi i bakterijska kultura koja je osjetljiva i vrlo specifična metoda koja omogućuje potpuno ispitivanje osjetljivosti na lijekove. Kultura se koristi za briseve uretre i cerviksa. Bakterijska kultura iz konjunktivalnih, rektalnih i orofaringealnih uzoraka zahtijeva optimalne uslove i ne izvodi se rutinski.

Kulture se inkubiraju na 35-37 °C i visokoj vlažnosti, određenog pH i u atmosferi obogaćenoj CO₂. Nakon 18–48 sati porastu kolonije u vidu sjajnih sivih kolonija, a nakon toga se uradi detekcija mikroskopski ili nekom drugom metodom, kao biohemijski testovi, imunološki, spektrometrijski ili molekularni testovi.

Tipizacija gonokoka i sekvenciranje genoma uglavnom su potrebni za naučna, epidemiološka i forenzička pitanja

8.3. Dermoskopija

Dermoskopija je neinvazivna dijagnostička tehnika u dijagnostici kutanih promjena koja omogućuje vizualizaciju struktura koje inače ne vidimo golim okom. Glavna primjena dermoskopije je u ranoj dijagnozi melanoma i kao pomoć u dijagnozi ostalih tumora kože. U zadnje vrijeme dermoskopija se sve češće koristi za prepoznavanje upalnih i infektivnih dermatoza, alopecije i u dijagnostici oboljenja nokatnih ploča. Dermoskopija u dva koraka (two-step algorithm) je algoritam u početnoj dijagnostici. Prvi korak je razlikovati melanocitne od nemelanocitnih promjena na koži.

Drugi korak u dermoskopiji je razlikovati nevuse od melanoma koristeći jedan od nekoliko algoritama. Algoritam u dva koraka se bazira (seven-level criterion) na kriterijumu sedam tačaka.

Dermoskopija je u primijeni od osamdesetih godina prošlog vijeka, a koristi poseban dermoskopski jezik za promjene boje i struktura u kožnim promjenama. Raniji aparati za dermoskopiju su koristili nepolarizovanu svjetlost, bili su manjih dimenzija i za ručnu upotrebu. Koristili su medijum radi bolje vidljivosti kutanih promjena da bi spriječile refleksiju svjetlosti. Vidljive strukture su opisivane metaforički i često je jezik bio nerazumljiv, te je bila potrebna njegova standardizacija, a glavni ciljevi su bili da se usklade metaforička i deskriptivna terminologija, odnosno, da se utvrdi konsenzus o definicijama pojmova i uspostavi rječnik standardiziranih pojmova.

Prvi konsenzus (The first International Consensus Conference) o dermoskopiji održan je u Hamburgu 1989.godine, a drugi (The second

International Consensus Conference) 2003. godine, kako bi uskladili nekoliko dermoskopskih kriterijuma i dijagnostičkih algoritama pigmentnih promjena na koži. U 2016. godini je predstavljen izvještaj sa treće konferencije Međunarodnog društva za dermoskopiju (Consensus Report of the International Dermoscopy Society) kada je usvojen rječnik standardizovanih dermoskopskih termina na engleskom jeziku. Metaforički jezik je terminologija koja se tradicionalno primjenjuje i koja koristi figurativni jezik - poput područja poput listova, pruga ili vela - za opisivanje struktura. S druge strane, za deskriptivnu terminologiju predložena je upotreba 60 termina za strukture u njihovoj morfologiji na temelju pet osnovnih elemenata, koje se na engleskom nazivaju crte, tačke, clods, krugovi i pseudopodi. U istraživanju IDS-a (International Society of Dermoscopy) rezultati trećeg konsensusa su pokazali da većina članova nije upoznata niti koristi većinu novih izraza. Treći konsenzus pruža revidirani okvir standardizovanih izraza u dermoskopiji. Postignuta je saglasnost da standardizovani rječnik treba sadržavati i metaforičku i deskriptivnu terminologiju.

Mapiranje kože, digitalna dermoskopska dokumentacija i periodično praćenje su temelj ranog prepoznavanje melanoma, koji obično odstupa od prevladavajućeg dermoskopskog uzorka (ružno pače ili komparativni pristup) (Slike 60,61,62).



Slika 60. Melanoma-plavobijeli veo, streaks

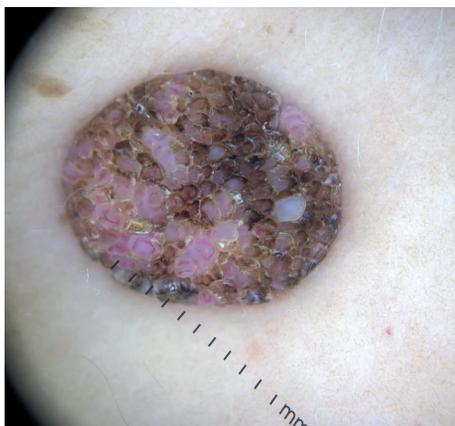


Slika 62. Bijele zone



Slika 61. Iregularna mreža

Dalje posjete omogućuju informacije o morfološkoj evoluciji lezija s vremenom, što omogućuje prepoznavanje otprilike 10% melanoma koji su morfološki bez karakteristika melanoma. Dermoskopske slike dermalnog nevusa su prikazane sa egzofitičnim papilarnim strukturama, otvorima nalik folikulu (Slika 63), dok dermoskopska slika nevusa na tabanima i dlanovima pokazuje paralelan obrazac.(Slika 64).



Slika 63. Dermalni nevus



Slika 64. Paralelan obrazac nevusa na tabanu



Slika 65. Atipična mreža

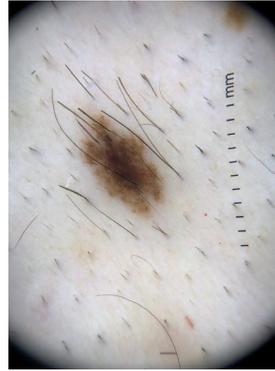


Slika 66. Atipični nevus

Dalje posjete omogućuju informacije o morfološkoj evoluciji lezija s vremenom, što omogućuje prepoznavanje otprilike 10% melanoma koji su morfološki bez karakteristika melanoma.

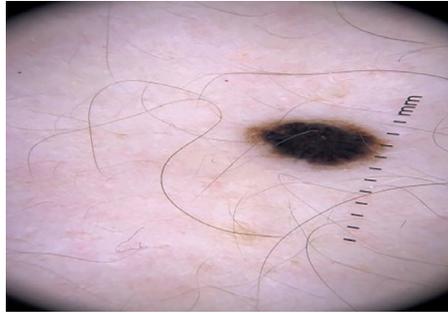


Slika 67. Atipični nevus-klinička slika



Slika 68. Atipični nevus - dermoskopska slika

Potrebno je praćenje displastičnih nevusa (Slike 65,66,67,68,69)



Slika 69. Dermoskopska slika atipičnog-displastičnog nevusa (PH verifikovan)

Najčešći je retikularan obrazac ravnih nevusa(Slika 70). Prvi ponovni pregled treba zakazati 3 mjeseca nakon osnovne posjete, a sljedeće posjete u intervalima od 6 - do 12 mjeseci.



Slika 70. Nevus - retikularni obrazac

Dermoskopija kongenitalnih nevusa pokazuje globularni obrazac, obrazac kaldrne (Slika 71,72). U dijagnozi Lentigo maligna zbog sličnosti sa aktiničnom keratozom, solarnim lentigom i lihenoidnom keratozom, često postoji preklapanje dermoskopskih struktura.



Slika 71. Kongenitalni nevus.



Slika 72. Obrazac kaldrne, globularan obrazac

Dermoskopske karakteristike *Lentigo maligna* su: asimetrični pigmentirani folikularni otvori, tamne romboidne strukture, škrljasto-sive kuglice i škrljasto-sive tačke (asymmetric pigmented follicular openings, dark rhomboid structures, shale-gray beads and shale-gray spots)

Solarni lentigo i seboroična keratoza karakteriše oštra granica, ivice kao izjedene moljcima, i strukturama sličnim otiscima prstiju.

Homogeni obrazac i homogena plava pigmentovana bezstrukturna područja značajno su nezavisni prognostički faktori za nodularni melanom nasuprot superficijalnom melanomu.

Nodularni melanom je brzo napredujuća neoplazma koja čini po nekim statistikama 10% do 30% svih melanoma i gotovo 50% svih melanoma debljih od 2 mm, koja ima vrlo agresivno biološko ponašanje, s vertikalnom fazom rasta, a dermoskopija ima veliki značaj u dijagnostici melanoma.

Dermoskopske karakteristike nodularnog melanoma su: asimetrična pigmentacija, plavo-crna pigmentirana područja, homogeni neorganizovani uzorak, kombinacija polimorfni krvnih sudova kombinovanim sa homogenim crvenim područjima i ručaste zone, tako da je dermoskopija korisna u prepoznavanju nodularnih i drugih melanom

8.3.1. Vaskularne strukture u dermoskopiji

Dermoskopija vaskularnih struktura ovisi o optičkim uređajima (bilo kontaktni ili beskontaktni dermoskopi) i tehnikama dermoskopskog snimanja.

U 2010. godini Zalaudek i saradnici su dali algoritam (three-step algorithm for dermoscopic evaluation of lesions with vascular involvement) u tri koraka za dermoskopsku procjenu lezija sa vaskularnim zahvatanjem, a prvi je morfologija vaskularnih struktura: vaskularne lezije paralelno sa kožom su u vidu linija, a onih okomitih na površinu kože su u vidu tačaka ili nodalnog izgleda – čvora.

Postoji 6 glavnih morfoloških struktura, a to su: krvni sudovi u obliku zareza (comma-like), tačkasti (dotted), linearni (linear irregular and linear helical-spiralne), krvni sudovi izgleda štipaljke (hairpin-like), glomerularne (glomerular) i arborizovane (arborizing).

Pored toga, postoje tri specifične strukture krvnih sudova: krvni sudovi (smješteni oko bjelkaste jezgre-located around a whitish core), jagodičast obrazac (strawberry vessels) i mliječno ružičast obrazac (milky red globules). Posljednjih godina zabilježeni su i prstenasti (ring-shaped vessels), slični spermatozoidima (spermatozoa-like vessels) i crvene globule (red globules).

Kittler i saradnici daju klasifikaciju krvnih sudova u vidu tri velike grupe: tačke, clods-čep i linearne ravne. Linearne krvne sudove dalje dijeli na linearne nepravilne, linearne u vidu petlje kao u vidu ukosnice, linearno zakrivljene u vidu zareza, linearne serpiginozne ili arborizovane, linearno spiralne i glomerularni obrazac.

Strukturni obrasci krvnih sudova imaju značajnu ulogu u dijagnostici nepigmentnih promjena na koži. Zalaudek i saradnici navode šest glavnih strukturnih vaskularnih obrazaca: regularan (homogenous), irregularan (non-homogenous), u vidu niza (string-like), grupisani i glomerularni (clustered and glomerular), radijalni (radial) i arborizirajući (arborizing) obrazac. Kittler sa saradnicima daje klasifikaciju vaskularnih obrazaca u šest grupa: nespecifični, grupisan i glomerularan, serpiginozni - gdje se isprekidane ili zavojne vaskularne strukture slažu linearno ili lučno, radijalni (flat, looped and curved – ravna, petlja ili zakrivljena), retikularni i arborizovani obrazac u kojem se glavni krvni sud grana u serpiginozne i debele podružnice-rukavce

8.3.2. Melanocitne promjene kod djece

Kod djece melanocitni nevusi mogu biti plavi, špic nevusi, kongenitalni i stečeni nevusi. Dermoskopija kod djece pomaže u dijagnozi melanoma prepoznajući strukture kao kriterijume za melanom, kao atipična mreža, negativna mreža, streaks (pruge), atipične tačke i globule, plavobijeli veo, regresione strukture, atipične vaskularne strukture, bezstrukturne zone, kristalne strukture. Kod djece se ne možemo osloniti na ABCD kriterijum, a često su prisutne amelanotične nodularne strukture.

Dokazana je povezanost između dermoskopskog uzorka i fenotipa djeteta. Nevusi s globularnim i homogenim dermoskopskim uzorcima češće se opažaju kod svijetlopute djece. Djeca s tamnijom pigmentacijom češće prikazuju retikularni dermoskopski obrazac koji je povezan sa većom aktivnošću melanocita i povećanim prenosom u keratinocite, a pigmentovani keratinociti daju mrežasti obrazac.

Unna (1896) je bio, najvjerojatnije, prvi autor koji je opisao razvoj nevusa. Vjerovao je da će proliferacija nevusnih ćelija na dermo-epidermalnom spoju stvoriti dermalne nevuse procesom *Abtropfung-a* (melanocitne ćelije nevusa razvijaju se u epidermisa i "spuštaju se" u dermis s vremenom), što omogućuje razvoj međusobnih, složenih i dermalnih melanocitnih nevusa. Junkcionalna proliferacija nevusnih ćelija prisutna je u gotovo svim melanocitnim nevusima u djece. Suprotno tome, intradermalni nevi su neuobičajeni u prvoj dekadi života, a njihov se udio progresivno povećava s godinama.

Američki patolog Cramer je 1984. godine dokazao odnos melanocitnih ćelija sa perineuralnim ćelijama imunohistokemijskim metodama. Melanociti iz neuralnog grebena tokom ontogeneze dolaze do kože putem nerava koji se protežu od paraspinalnih ganglija. Nevusne ćelije "se uspinju-hochsteigerung" prema gore, tj uzlazna migracija melanocita. Pojasnio je fenomen recidiva nevusa nakon nepotpune hirurške ekscizije kao dokaz ovog koncepta, ali postoji mogućnost da oba mogu predstavljati aspekte nevogeneze. Nevogeneza se odvija na dva načina, konstitucionalni ili endogeni put je u nevogenezi dermalnih nevusa globularnog ili nespecifičnog obrasca u djetinjstvu, a steći ili egzogeni put u nevogenezi retikularnih nevusa, kao nakon izlaganja ultravioletnom svijetlu, što uslovljava proliferaciju epidermalnih melanocita. U djetinjstvu je dominantan globularan obrazac.

Pigmentne promjene na akralnim područjima imaju različitu etiologiju: traumu kože, post-upalnu pigmentaciju, lentigo simpleks, melanocitni nevus i kožni melanom. Melanocitni nevusi na šakama i stopalima su uobičajenih karakteristika kao i nevusi drugih lokalizacija. Paralelni obrazac brazda je najčešći uzorak akralne kože.

8.3.3. Dermoskopija u opštoj dermatologiji

Primjena dermoskopije u dermatologiji, kao neinvazivne dijagnostičke metode kožnih oboljenja, je sve češće prisutna u svakodnevnoj praksi, kao trihoskopija, onihoskopija, entomodermoskopija u dijagnostici infekcija i infestacija na koži, inflamoskopija kao dermoskopija upalnih dermatoza. Najvažniji kriteriji koje treba uzeti u obzir u dermoskopiji u opštoj dermatologiji su: morfologija /raspored vaskularnih struktura, obrasci deskvamacije, boje, folikularne nepravilnosti i specifične karakteristike.

Dermoskopija psorijaznog plaka pokazuje difuzne bijele ljuskice i simetrično raspoređene isprekidane krvne sudove na svijetloj ili tamno-crvenoj pozadini, te "red ball ring" (crvenog kugličnog prstena), manje prisutan vaskularni uzorak, kombinacija regularno distribuiranih tačkastih krvnih sudova, na svijetlocrvenoj pozadini i bjeličaste skvame.

Ekcemski plak dermoskopski pokazuje isprekidane krvne sudove i žute serozne kruste i bjeličaste skvame. Ekcemske eksudativne lezije uglavnom pokazuju žutu ljuskicu / krustu "yellow lumps", a hronične i lihenificirane lezije pokazuju isprekidane krvne sudove i ljuske, te lihenifikaciju. *Pityriasis rosea* dermoskopski pokazuje perifernu bjeličastu ljusku („kolaret“), isprekidane krvne sudove, nepravilno raspoređene ili u grupisanom obliku i difuzne ili lokalizovane žućkasto-narančaste brzstrukturne zone.

Mycosis fungoides karakterišu vaskularne strukture slične spermatozoidima (u vidu isprekidanog i kratkog zakrivljenog linearnog krvnog suda), kao i bjeličasta deskvamacija, isprekidani krvni sudovi i purpurne tačke.

Subakutni kožni eriemski lupus karakteriše dermoskopska slika bjeličastih skvama, difuzno ili periferno aranžiranih i mješovita vaskularna mreža, linearnih iregularnih ili linearnih debljih krvnih sudova na ružičastoj osnovi. Dermoskopska slika lihen planusa pokazuje polimorfne biserno bijele strukture (zaobljene, arborizovane, retikularne, prstenaste), radijalne kapilare i plavo-sive granule.

Diskoidni eritemski lupus pokazuje dermoskopski žute folikularne keratotične čepove, folikularne crvene tačke, plavo sive tačke i perifolikularnu skvamam.

8.4. Teledermoskopija

Teledermoskopija je metod u dermoskopiji koja koristi telekomunikacijske i audiovizualne sisteme za razmjenu slika snimljenih digitalnim dermatoskopom ili standardnim digitalnim fotoaparatom sa ručnim dermoskopom i polarizovanim svjetlošću za vizualizaciju promjena na koži, na udaljena mjesta ili konsultacije među dermatolozima, kao i za praćenja pacijenata.

Danas se dermoskopija široko primjenjuje u dermatologiji. Ona predstavlja stetoskop u rukama dermatologa. Umjesto uobičajenih kliničkopatoloških korelacija u dijagnostici, u zadnje vrijeme koristimo kliničko-dermoskopsko-patološke korelacije. Biopsija nakon kliničkog i dermoskopskog pregleda, te analiza histopatoloških uzoraka, poboljšava dijagnostiku u dermatologiji. Dermoskopija je moćan alat u poboljšanju dijagnostike i prevencije melanoma, ali i drugih promjena na koži.

8.5. Konfokalna refleksna mikroskopija

Konfokalna refleksna mikroskopija (KRM) je neinvazivna tehnika snimanja koja koristi infracrveno svjetlo za vizualizaciju gornjih slojeva kože, krvnih sudova i pigmentnih struktura. Može da se koristi za vizualizaciju granica tumora kože, kao kod *lentigo maligna*, prije hirurškog uklanjanja.

U 2015. godini National Institute for Health and Care Excellence (NICE), objavio je dijagnostičke smjernice 19 (DG19) u kojima je ispitana upotreba VivaScope-a i njegove potencijalne uloge u zdravstvenoj službi. Zaključili su da nema dovoljno naučnih dokaza da bi se ista primijenila u rutinskoj praksi u dijagnostici tumora kože. Međutim, ona može doprinijeti postavljanju dijagnoze melanoma, kao pomoć u dermoskopiji. Konfokalna mikroskopija može imati veću specifičnost od dermoskopije, što je bitno u smanjenju nepotrebnih ekscizija, ali je potrebno i dalje istraživanje. Konfokalna mikroskopija omogućuje neinvazivno snimanje visokom rezolucijom epidermisa i gornjeg sloja dermisa. Kontrast na slikama rezultat je razlike u intenzitetu reflek-

sije, a fluorescentna dijagnostika omogućuje vizualizaciju određenih struktura dodavanjem egzogenih fluorescentnih boja. Koristi se u diferencijalnoj dijagnozi pigmentnih promjena, te preciznije otkrivanje melanoma od dermoskopije. Poseban značaj konfokalne mikroskopije je u razlikovanju displastičnih nevusa od melanoma. Ne možemo odrediti pomoću nje dubinu invazije tumora, jer dubina prodiranja signala nije dovoljna.

8.6. Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija primarno se koristi u dijagnostici bazocelularnog karcinoma. Ovom metodom vizualizujemo slike presjeka kože s dubinom prodiranja od 1 do 1,5 mm i razlučivošću manjom od 10 μm , kao i vizualizaciju površinskih krvnih sudova, koji se pojavljuju kao crvena mreža u vodoravnom presjeku OCT omogućuje diferenciranje aktinične keratoze i karcinoma bazalnih ćelija.

8.7. Ultrazvuk u dermatološkoj dijagnostici

Primjena ultrazvuka u dermatologiji se koristi u dijagnozi upalnih promjena, tumoroznih promjena i bolesti nepoznatog porijekla. Korišćenje ultrazvuka visokih frekvencija između 10 MHz i 50 MHz omogućilo je vizualizaciju dubokih slojeva kože i vizualizacija malih hiper i hipoehogenih masa. Perilezijska hiperehogena područja i hipoehogena područja samog tumora omogućuju postaviti granicu tumora. Više frekvencije osiguravaju veću rezoluciju, ali imaju ograničenu dubinu prodiranja - koja doseže do nekoliko desetina milimetara u kožu. Čini se da ultrazvuk visokih frekvencija omogućuje otkrivanje i diferencijalnu dijagnostiku nodularnih lezija.

U određivanju granice bazocelularnog karcinoma važan je uzv za određivanje veličine hirurške eksciziju tumora, ali i dijagnostiku bazocelularnog karcinoma.

Ultrazvuk od 20 MHz i dalje se povremeno koristi za mjerenje debljine tumora i za praćenje poremećaja vezivno-tkivnih poremećaja

8.8. Teledermatologija

Teledermatologija koristi telekomunikacijske, audiovizuelne sisteme za razmjenu medicinskih informacija putem medija, najčešće podatke koje dopunjuju prateće fotografije raznih dermatoloških stanja, između dermatologa ili dermatologa i ljekara drugih specijalnosti ili ljekara porodične medicine. Time se omogućuje što brže potavljanje dijagnoze i sprovođenje terapije kožnih promjena. Rano otkrivanje najčešćih kožnih karcinoma, kao melanoma, skvamocelularnog i bazocelularnog karcinoma je bitno u poboljšanju morbiditeta i preživljavanju naših pacijenata. Teledermatologija omogućuje ljekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti da bez upućivanja pacijenata dobije mišljenje specijaliste dermatovenerologa. Tako da upotrebom savremenih tehnologija ljekari mogu "spremiti i proslijediti" elektronske digitalne slike dermatologu na pregled ili u vidu interaktivnih konsultacija pomoću videokonferencija. Teledermatologija koristi video konsultaciju sa store-and-forward (SAF) servisom. Video konsultacije imaju prednost da postavlja dodatna ispitivanja, mada je slika lošija od statičnih slika koje se koriste u SAF konsultacijama.

U toku tekuće pandemije, telemedicina je našla svoje mjesto u dijagnostici i terapiji bez povećanja rizika prenosa bolesti među pacijentima i kliničarima. Pogotovo je dermatologija grana medicine koja može da komunicira na ovaj način kao teledermatologija. Ona se razvija u stvarnom vremenu, u interaktivnoj tehnologiji uživo i tehnologiji trgovine i prosljeđivanja. U interaktivnoj teledermatologiji, dermatolog razgovara s pacijentima putem video konferencije uživo. Medicinska sestra, medicinski pomoćnik ili doktor u primarnoj zdravstvenoj zaštiti dobija kliničke i dermaskopske slike i šalje dermatologu.

Teledermatologija uključuje savjetovanje i vođenje pacijenata s kožnim problemima koji su udaljeni i prepoznata je kao važna komponenta pružanja zdravstvenih usluga. Nudi mnoge prednosti, kao smanjenje vremena čekanja, uštede troškova zdravstvenih usluga i pružanje usluga regijama i populaciji s nedostatkom dermatologa. Takođe, može se koristiti kao alat za trijažu za identifikaciju hitnih i teških dermatoloških problema i za praćenje već postojećih pacijenata radi uštede vremena i putnih troškova.

9. DERMATOVENEROLOGIJA UTEMELJENA NA DOKAZIMA

Evidence-based medicine (EBM), medicina zasnovana na dokazima (EBM) je savjesna, eksplicitna i razborita upotreba najboljih trenutnih dokaza u donošenju odluka o njezi pojedinačnih pacijenata, u dermatologiji utemeljena je na dokazima, na naučnim saznanjima, predstavlja primijenu najrelevantnijeg dokaza, tj. relevantnog kliničkog istraživanja, kliničkog iskustva doktora i kliničke dermatološke prakse. Obuhvata najnovija naučna istraživanja i naučna saznanja, kao i primjenu istih u svakodnevnom kliničkom radu.

Tako imamo savremene baze koje sadrže brojna klinička istraživanja i brojne studije, što nam omogućuje i olakšava liječenje u medicini, tj. dermatovenerologiji. Tako se baze podataka tih istraživanja neprestano obnavljaju novim rezultatima najnovijih istraživanja, kao istraživanje baze podataka MEDLINE koja koristi PubMed klinička istraživanja. Sama dermatologija utemeljena na dokazima podrazumjeva definisanje kliničkog stanja, nakon kojeg pretražujemo literaturu, pronalaženje najnovijih naučnih istraživanja, njihovo kritičko preispitivanje i procijenjivanje, te primijenu u praksi.

Razvijene su baze podataka koje se neprekidno osavremenjuju najnovijim istraživanjima. Razvoj informacionih tehnologija omogućuje njihovu primijenu u svakodnevnoj praksi.

Dostupne su baze preglednih radova poput Cochrane Library.

Nastala je u nastojanju nastavnika u podučavanju studenata medicine, a i da pomognu zdravstvenim radnicima da koriste najsavremenije podatke u dijagnostici i terapiji raznih oboljenja. Uvršteni su kao dio nastavnih programa medicinskih fakulteta i zdravstvenih centara u različitom stepenu primijene.

Princip se zasniva na primijeni pet koraka, formulisanje kliničkog stanja, pronalazak najboljih metoda za rješenje, procjena ljekara, te čuvanje dokaza o problemu i njegovom rješenju.

Prednosti ovakvog pristupa su najbolji i najnoviji podaci o dijagnozi, terapiji i prognozi oboljenja kod naših pacijenata

10. TERAPIJA U DERMATOLOGIJI

10.1. Lokalna terapija u dermatologiji

Lokalna terapija je važan terapijski modalitet u liječenju kutanih oboljenja. Efikasnost lokalne terapije zavise od svojstava topikalnog primijenjenog lijeka, njegove koncentracije, nosača aktivne supstance, stanja kože, načina primjene i dužine upotrebe topikalnog sredstva. Dejstvo lijeka povezano je sa sposobnošću penetracije u kožu, kroz stratum corneum, ostatak epidermisa, dermisa, a dalje u krvotok, postiže se njegova apsorpcija. Sistemske nuspojave se rijetko javljaju pri upotrebi lokalne terapije. Sam izbor lokalne terapije zavisi od stadijuma bolesti, morfologije dermatoze i regije kože na koju se lijek primjenjuje, znanja o fizikalno-hemijskoj strukturi slojeva kože, kao i o interakciji aktivne supstance i nosača aktivne supstance s kožom, kao i znanje o farmakokinetici i epikutanoj primjeni lijekova. Važan je odabir idealne formulacije nosača za aktivnu supstancu. Topikalna sredstva su u vidu lokalnih formulacija, kao masti, kreme, losioni, otopine, suspenzije, gelovi, pjene i sprejevi.

U dermatološkoj praksi u terapiji koriste se oblozi (*fomenta*), kupke (*balnea*), rastvori (*solutiones*), posipi (*pulveres medicinales*), masti (*unguenta*), tekući posipi (*mixturae agitandae, pastae aquosae, paste (pastae)*), emulzije (*emulsiones*), kreme (*cremores*), gelovi (hidrogelovi, želei), medicinski sapuni (*sapones medicinales*).

Barijerna priroda kože ometa reapsorpciju mnogih primijenjenih topikalnih sredstava. Stoga su u primijeni liposomi, jer poboljšavaju topikalnu primjenu pojedinih lijekova.

Liposomi su zatvorene pseudosferne strukture, koje se sastoje od koncentričnih lipidnih dvoslojeva, koji su uglavnom izgrađeni od fosfolipida i zarobljenog vodenog medija. Primjenjuju se zbog bolje apsorpcije primijenjenog topikalnog sredstva. Lokalna primjena liposoma omogućuje bolju hidrataciju, reparaciju, biorazgradljivost, biokompatibilnost i produženo oslobađanje iz kože. Njihova struktura je slična biološkim membranama.

Često se u dermatologiji koristi kombinovana terapija sredstvima koja posjeduju različite mehanizme djelovanja, a omogućuju aditivnu ili sinergističku efikasnost, smanjujući potrebne doze pojedinačnih lijekova. Efikasniji su u poređenju sa monoterapijom. Takođe se primijenjeni terapijski modaliteti mogu rotirati zavisno od težine oboljenja, primijenjenog lijeka i prema procjeni dermatologa.

Primijenjena aktivna supstanca formulisana od strane proizvođača, a prema potrebama kliničara i pacijenata nema univerzalni nosač. Svi lijekovi u bilo kojoj koncentraciji zahtjevaju drugačiji nosač za aktivnu supstancu, a potrebna je njihova kompatibilnost, kao i stabilnost gotovog proizvoda.

Najčešće su primjenjivani topikalni antibiotici i kortikosteroidi. Prvi upotrijebljeni topikalni kortikosteroid je hidrokortizon. Lokalni kortikosteroidi se klasifikuju na osnovu jačine i delovanja. Različiti neželjeni efekti se često javljaju kod njihove primijene i treba biti posebno obazriv.

10.2. Opšta (sistemska) terapija u dermatologiji

10.2.1 Kortikosteroidna terapija

Fiziološka dejstva kortikosteroida su u regulaciji metabolizma ugljenih hidrata, proteina i lipida, tjelesnih tečnosti i elektrolita, funkcije kardiovaskularnog sistema, imunološkoj odbrani orgabizma, u funkciji bubrega, skeletnih mišića, endokrinog i nervnog sistema. Njihova primjena u dermatologiji zasniva se na antiinflamatornom i imunosupresivnom dejstvu. Inhibiraju funkciju limfocita i njihov imunološki odgovor. Utiču na patološki proces i u humoralnom i ćelijskom imunitetu, inhibiraju oslobađanje vazoaktivnih, hemotaktilnih faktora, zatim na funkciju brojnih enzima i na migraciju leukocita. U toku stresnih situacija IL-6, IL-1 i TNF-alfa stimulišu osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, odnosno stimuliše se oslobađanje kortikotropina iz hipotalamusa, adrenokortikotropnog hormona i stimulacijom nadbubrega dolazi do produkcije glikokortikoida. Inhibiraju interferon gama, faktor stimulacije kolonija granulocita, odnosno monocita, interleukine 1, 2, 3, 6, 8 i 12, kao i TNF- α , a inhibiraju funkciju T-pomažućih (Th-1) i aktivaciju Th-2 ćelija.

Primjena kortikosteroida u terapiji zahtijeva dobro razumijevanje njihove funkcije i procijenu rizika i koristi zbog brojnih nuspojava. Primjena kortikosteroida u periodu dužem od sedam do deset dana dovodi do neželjenih dejstava. To je simptomatska, a ne kauzalna terapija, sem u slučaju supstitucionalne terapije. Pri njihovoj primijeni doza se postepeno smanjuje do postizanju imunosupresije i postepeno se isključuju iz terapije, jer nagli prekid terapije dovodi do adrenalne insuficijencije. Zbog kontinuirane primjene visokih doza može da se javi sindrom Cushinga sa izgledom lica u vidu *facies steroidica*, hiperglikemijom, osteoporozom zbog smanjene reapsorpcije kalcijuma i supresije osteoblasta. Javlja se *obesitas*, poremećaj elektrolita, hipokalijemija, alkalozna, moguća pojava gastričnog ulkusa, steroidna miopatija, glaukom, katarakta, pojačana koagulabilnost krvi kod uzimanja dužeg od dvije nedjelje ili mogu nastati zbog naglog prekida terapije, a ima i teratogeni uticaj.

Kod autoimunskih bolesti i transplantacije organa primjenjuju se imunosupresivni lijekovi, a to su kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), antiproliferativni i antimetabolički lijekovi (azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, ciklofosamid), i monoklonska antitijela, anti-CD3 (muromonab-CD3), anti-CD25 (daklizumab i baziliksimumab) i anti-TNF- α antitelo (infliksimumab).

10.2.2. Inhibitori kalcineurina

Ciklosporin je polipeptid dobijen iz gljivica čije dejstvo se odnosi na inhibiciju funkcije T limfocita, smanjuje ekspresiju limfokina, kao IL-2, kao i ekspresiju antiapoptičnih proteina.

Indikacije u primijeni su reumatoidni i psorijazni artritis, psorijaza, bolesti crijeva, sam ili u kombinaciji sa kortikosteroidima i drugim imunosupresivnim lijekovima. Nefrotoksičan je.

Dovodi do pojave tremora, hirsutizma, hipertenzije i hiperlipidemije.

Takrolimus je makrolidni antibiotik dobijen iz *Streptomyces tucubae*. Inhibiše aktiviranje T limfocita inhibicijom kalcineurina koji je potreban za aktivnost enzima kalcineurinfosfataza i aktiviranje T limfocita. Ima nefro i neurotoksični efekat.

10.2.3. Citostatici

Azatioprin je antimetabolit iz grupe analoga purina, derivat merkaptopurina, a metabolizira se u 6-merkaptopurin, te djeluje inhibitory na proliferaciju ćelija i na funkciju limfocita. Primjenjuje se kao imunosupresivna terapija, mada ima citostatsko dejstvo. Može da dovede supresije koštane srži i hepatotoksičan je.

Danas se široko koristi kao imunomodulator, imunosupresiv i lijek koji štedi steroide. Pretvara se u 6-merkaptopurin, a terapijsko dejstvo ima njegov metabolit. Kao analog purina, inhibira proizvodnju DNA i djeluje na T i B limfocite. Ovaj purinski antimetabolit inhibira S fazu ćelijskog ciklusa. Metabolizmom endogenih purina nastaje 6-merkaptopurin. U jetri i eritrocitima postoje tri metabolička puta, ksantin oksidaza, tiopurin metiltransferaza i hipoksantin fosforiboziltransferaza koja je odgovorna za njegovo dejstvo.

Koristi se u terapiji kod transplantacije organa, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa, atopijskog dermatisa, a kao off-label u terapiji u dermatologiji. Doza za odrasle je 1–3 mg/kg/dnevno, a kod djece 1–4 mg/kg/dnevno. U dermatologiji se koristi u terapiji pemfigusa, pemfigoida, hroničnog aktiničnog dermatitisa, psorijaze, atopijskog dermatitisa, kutanih vaskulitisa, lupusa, dermatomiozitisa. Koristi se u terapiji svrbeža neriješene etiologije u trajanju dužem od 12 mjeseci u dozi 137,5 mg /dan.

Off label se primjenjuje u terapiji teške areatne alopecije u dozi od 2 mg/kg. U terapiji univerzalne alopecije u dozi od 142 mg dnevno oko deset mjeseci. Kod eozinofilnog fasciitisa i generaliziranoj morfeji u dozi od 200 mg/dan oko dva mjeseca, a kasnije 100 mg/dan. U terapiji sarkoidoze u poređenju s metotreksatom, azatioprin ima sličan efekat, ali veću toksičnost. Kod pacijenata sa buloznim pemfigoidom i psorijazom, azatioprinom (50-150 mg/dan se pokazao efikasnim. U kombinaciji s acitretinom koristi se u terapiji eritrodermijske psorijaze.

Citotoksični lijek koji se primjenjuje kao imunosupresivi je i metotreksat.

10.2.3.1. Metotreksat

Metotreksat, 4-amino-10-metilfolna kiselina je analog i antagonist folne kiseline koji ima antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo. Kao antagonist folata kompetitivno inhibira aktivnost enzima koji su zavisni od folata i sintezu purina i pirimidina potrebnih za pro-

izvodnju DNA i RNA. On blokira enzime metabolizma folata, dihidrofolat reduktazu, a poliglutamirani metotreksat snažno inhibira timidilat sintazu, a oba su enzima ključna za de novo biosintezu purina i pirimidina potrebnih za replikaciju DNA i ćelijsku proliferaciju

Po kojem mehanizmu niske doze metotreksata imaju takav terapijski efekat kod inflamatornih dermatoza još nisu u potpunosti jasni. Primjenjuje se u liječenju reumatoidnog i juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijaze, upalnih bolesti crijeva, sistemske skleroze, vaskulitisa, sistemskog eritemskog lupusa, kao i kod transplantacije organa. Nusfekti primjene metotreksata su mučnina, glavobolja, umor, upala sluznice i gubitak kose. Može se javiti pancitopenija, intersticijski pneumonitis, fibroza i ciroza jetre. Suplementacija folatom, s folnom kiselinom ili folinskom kiselinom imaju povoljan efekat na smanjenje učestalosti i ozbiljnosti nuspojava metotreksata.

10.2.3.2. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil je imunosupresivni lijek koji djeluje na proliferaciju T i B limfocita inhibicijom enzima inozin-5-monofosfat dehidrogenaze u de-novo proizvodnji gvanozin nukleotida. Proliferacija T i B ćelija zavisi od ovog enzima, te stoga on ima snažniji imunosupresivni efekat na ove ćelije. Takođe on indukuje apoptozu aktiviranih T limfocita.

Koristi se off labelza u terapiji inflamatornih oboljenja kao kod psorijaze, autoimunih poremećaja buloznih oboljenja i kod sistemskih oboljenja vezivnog tkiva.

Nusfekti terapije mikofenolat mofetilom mogu biti gastrointestinalne smetnje u vidu proljeva, mučnine, povraćanja, glavobolja, umor, kašalj, i supresija kostne srži.

10.2.4. Antihistaminici

Prvi H1 antihistaminik je otkriven 1937. godine, ali je bio jako toksičan, a nakon njega je otkriven difenhidramin 1945, godine i hlorfeniramin, bromfeniramin i prometazin. H1-antihistaminici nisu antagonisti receptora, već inverzni agonisti jer imaju suprotan efekat na receptor od histamina. Prva generacija antistaminika imaju isto hemijsko porijeklo kao i holinergijski muskarinski antagonisti i često stupaju

u interakciju sa njihovim receptorima. Prolaze krvno moždanu barijeru. Histamin je važan neuromedijator u ljudskom mozgu, te antihistaminici koji prolaze krvno-moždanu barijeru ometaju ometaju histaminergijski prenos.

Oslobađanje histamina tokom dana uzrokuje uzbuđenje, a smanjena je proizvodnja noću. H1-antihistaminici prve generacije izazivaju dnevnu pospanost, sedaciju, umor i narušenu koncentraciju i pamćenje.

Antihistaminici druge generacije su u upotrebi od 1980. godine koji su visoko selektivni za H1 receptor i ne prelaze kroz krvno-moždanu barijeru. Nemaju antiholinergijsko djelovanje.

Histamin je medijator koji je bitan u patofiziologiji svraba, inflamacije i vazodilatacije, a receptori H1 za histamin se eksprimiraju u koži na mastocitima, eozinofilima, neutrofilima, dendritičnim ćelijama, makrofagama, limfocitima, keratinocitima, endotelnim ćelijama i ćelijama glatkih mišića, kao i neuronima. Oni su inhibitori degranulacije mastocita i bazofila, antagonisti H1 receptora, pored antihistaminskog dejstva, inhibiraju oslobađanje prostaglandina D2, interleukina 3, 6, 8, i faktor nekroze tumora alfa, TNF α , a u većim dozama su i stabilizatori membrane mastocita. Antihistaminici inhibiraju inflamatornu ćelijsku aktivaciju kroz de novo stvaranje superoksidnih radikala (O $_2$), produkata arahidonske kiseline, leukotriena (LT) B4 i LTC $_4$, smanjuju oslobađanje neutrofilne elastaze i eozinofilnog kationskog proteina. Antihistaminici su takođe pokazali inhibitorni efekat na citokine kao što su IL-1, 4, 5, 6, 8 i 13 i IFN- γ iz T limfocita.

H-1 receptori su identifikovani na sebacealnim ćelijama. H-1 antagonist može biti nova opcija liječenja bolesti povezanih s prekomjernom proizvodnjom sebuma kao što su akne i seboreja.

H-1 antagonisti, klorfeniramin i feksofenadin, mogu smanjiti intenzitet neuropatske boli na mišjem modelu. Hidroksizin je efikasan za ublažavanje senzornih simptoma, kao što su svrab ili disestezija kod pacijenata sa multiplom sklerozom.

Modulacijom imunog sistema, inflamatornim citokinima i dejstvu na mastocite, H-1 antihistaminici mogu biti efikasni kao dopuna terapije kod nekih autoimunih poremećaja i maligniteta.

Cetirizin i bilastin, utiču na hemotaksiju eozinofila, te tako mogu biti korisni kod eozinofilnih dermatoza.

Hidroksizin sa agonistima GABA receptora mogu djelovati na kožnu disesteziju. Kombinacijom antihistaminika sa izotretinoinom možemo postići bolji terapijski odgovor u terapiji akni. Dejstvom na vaskulaturu ima povoljan uticaj na liječenje eritematoznih promjena i edema. Antibakterijska dejstva antihistaminika, dejstvo na angiogenezu, antifibrozo dejstvo u in vitro uslovima otvara nove terapijske mogućnosti antihistaminika.

Najčešća primjena H1-antihistaminika druge generacije je u terapiji hronične urtikarije. Smjernice Evropske akademije za alergiju i kliničku imunologiju (EAACI)/Globalne mreže za alergiju i astmu (GALEN)/Evropskog dermatološkog foruma (EDF)/Svjetske alergijske organizacije (WAO) preporučuju dozu antihistaminika druge generacije do četiri puta veću, ukoliko nema terapijskog odgovora na uobičajenu dozu.

Japanske smjernice preporučuju kombinovanu upotrebu H1 antihistaminika ili povećanje doze istog.

10.2.5. Antibiotici

10.2.5.1. Tetraciklini

Minociklin je druga generacija, polusintetskih tetraciklina koji se primjenjuje u terapiji akni vulgaris i nekih polno prenosivih bolesti. Ima antiinflamatorno i antiapoptotičko djelovanje, inhibiciju proteolize, angiogeneze i tumorskih metastaza. Koristi se u neurologiji u neuroprotekciji na eksperimentalnim modelima sa ishemijskom, traumatskom ozljedama mozga i neuropatskog bola i kod neurodegenerativnih bolesti, kao Parkinsonovu bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu, Alchajmerovu bolest i kod multiplu skleroze.

Tetraciklini imaju antiinflamatorna svojstva zbog inhibicije hemotaksije neutrofila i modifikaciju funkcije makrofaga i produkcije citokina. Doksiciklin i minociklin imaju bolju efikasnosti i bolju podnošljivosti. Prednost je i njihova primjena u dozi od 50 i 100 mg jednom dnevno. Nus efekti primijene tetraciklina su pored gastrointestinalnih poremećaja i fotosenzitivnost, a kod minociklina mrka pigmentacija na koži i zubalu, vrtoglavica, hepatotoksičnost i kao kod ostalih antibiotika poremećaj crijevne flore i kandidijaza. Terapiju oralnim antibioticima treba ograničiti na najviše 6 mjeseci.

10.2.5.2. Makrolidi

Azitromicin i eritromicin se primjenjuje u terapiji akni kod osoba alergičnih na tertracikline i kod djece mlađe od 12 godina i trudnica.

Da bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na antibiotike, oralne antibiotike ne treba koristiti kao monoterapija već u kombinaciji s lokalnim retinoidima ili sa benzoil peroksidom. Općenito, oralne antibiotike treba ograničiti na najkraće moguće trajanje. Maksimalno trajanje kontinuiranog liječenja oralnim antibioticima treba ograničiti na najviše 6 mjeseci; ne preporučuje se dugotrajna upotreba oralnih antibiotika.

10.3. Retinoidi

Oralni izotretinoin (13-cis-retinoična kiselina) ima antiinflamatorni efekat, djeluje na smanjenu produkciju sebuma i inhibitorno na folikularnu keratinizaciju, kao i inhibitorno na *Cutibacterium acnes*. Njihova indikacija su teži klinički oblici akni. Daju se u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/TT. Ukupna kumulativna doza iznosi 120-150 mg/kg u trajanju od 6 mjeseci.

Lijek je visoko lipofilan i treba ga uzimati s hranom. Tokom terapije javljaju se lokalne nuspojave kao heilitis, eritem i suhoća kože i sluznica, te moguća epistaksa, glavobolja, gastrointestinalne smetnje, pseudotumor cerebri, ukoliko se uzima sa tetracickinima i rijetko supresija kostne srži, periostitis, hiperostoza, depresija, poremećaj metabolizma masti, trombocitozu, anemiju, na funkciju jetre. Potrebno je provoditi kontracepciju tokom terapije i jedan mjesec nakon terapije kod izotretinoina, a kod etretinata i acitretina do dvije godine. dana. Retinoidi se mogu ordinirati i u mini pulsu u dozi od 20 mg dnevno sedam do deset dana uzastopno u trajanju od šest ili više mjeseci u terapiji akni. U terapiji oboljenja sa poremećajem keratinizacije, kao kod psorijaze, koristi se uglavnom acitretin.

10.4. Antimalarici

Antimalarici se koriste u dermatologiji od 1950. godine. Njihov mehanizam djelovanja je složen. Primjenjuju se u terapiji sistemskog i kožnog eritemskog lupusa. Hidroksihlorokin, hlorokin su pokazali stopu odgovora veću od 50% u teraiji hroničnog kutanog lupusa, a koristi se i za druga upalna stanja. Zabilježena je povezanost aplastične anemije, hepatitisa sa antimalarikom Quinacrinom, pri dozama koje

su prelazile standardnu dozu 100 mg/dan koja se obično propisuje za reumatske i kožne bolesti. Antimalarici snižavaju nivoe lipida kod sistemskog eritematoznog lupusa i imaju kardioprotektivnu ulogu pored smanjenja stope tromboze.

10.5. Sulfonski preparati

Sulfonski preparati imaju antiinflamatorna i antibakterijska svojstva. Efilasni su kod dermatoza sa neutrofilnom infiltracijom Najčešće upotrebljavan lijek iz ove grupe u dermatologiji je Dapson (4,4'-diaminodiphenyl sulfone). Dapson je najprije korišćen u terapiji lepre Mehaniizam njegovog protuupalnog djelovanja uglavnom se oslanja na njegove funkcije inhibicije polimorfonukleara leukocita i aktivacije komplementa alternativnim putem On inhibira citotoksični sistem posredovan mijeloperoksidazom. On smanjuje nivoe vodonik peroksida i hidroksilnih radikala, kao i oštećenje tkiva posredovanog eozinofilima. Ima antipruritlično dejstvo. Daje se od 50 do 200 mg dnevno. S obzirom na njegov snažan antiinflamatorni efekat, dapson se upotrebljava u brojnim dermatološkim oboljenjima, kao generalizovani granuloma annulare.

U terapiji buloznog eritemskog lupusa postiže se brz odgovor na dapson i s vrlo malim dozama lijeka. U terapiji oralnog buloznog lihen planusa korišćen je dapson.

Hemoliza i toksičnost jetre i bubrega obično prate primjenu lijeka na način koji je povezan s dozom, stoga je njegova klinička upotreba bila ograničena i potrebno je pažljivo praćenje njegove toksičnosti.

U toku terapije dapsonom pratimo nivo methemoglobina u krvi koji se javlja kod pacijenata kojima nedostaje enzim glikoza 6 fosfat dehidrogenaze Methemoglobin je oksidirani (feri: Fe³⁺) oblik hemoglobina, sa normalnim fiziološkim nivoom od 0-2% Methemoglobin se ne vezuje za kiseonik (hipoksija), ali povećava afinitet preostalih (Fe²⁺) što dovodi do hipoksemije i hipoksije tkiva. Methemoglobinemija dovodi do hipoksemije na dva načina. Prvo, kiseonik se ne vezuje za feri heme methemoglobina. Drugo, prisustvo methemoglobina promovise lijevo pomak krivulje disocijacije kisika, povećavajući afinitet preostalog hemoglobina da se veže za kisik, smanjujući isporuku u tkiva i ukoliko se ne liječi, može potencijalno dovesti do fatalnih komplikacija poput aritmija. Zasićenja O₂ otkrivene pulsnom oksimetrijom (SpO₂), kao i prisustvom cijanoze i tamno smeđe boje arterijske krvi, što su obeležja methemoglobinemije. Zato se uz terapiju dapsona daje C vitamin.

11. Fizikalna terapija u dermatologiji

11.1. Krioterapija

Krioterapija u dermatologiji je sigurna i jednostavna metoda u liječenju nekih kožnih izraštaja. Kao kriogen najčešće se koristi tekući azot pomoću štapića čiji je vrh namotan vatom ili pomoću kriospreja. Postiže se hlađenje ciljanog tkiva na temperaturi -178 što izaziva oštećenje tkiva indukcijom ishemije. Nastaje oštećenje krvnih sudova, ishemijska nekroza tkiva. Stvaranje kristala leda i izazivanje osmotske destrukcije ćelija, kao i oštećenja prilikom odmrzavanja tkiva, nastaju razlike u osmotskim pritiscima. To izaziva bubrenje samih ćelija, sa kasnijim sasušivanjem, pojavom kruste i epitelizacijom. Metode krioterapije podrazumjeva dugotrajno (10 sekundi) vrijeme zamrzavanja, sa razmakom od dvije nedjelje i agresivnija metoda (20 sekundi) u intervalima na 4 nedjelje, ili jednostavna procjena, da se prilikom krioterapije pojavi bijeli krug 2 mm oko same lezije. Koristi se u svakodnevnoj praksi. Kriogena sredstva su jeftina i laka za primjenu. Sama metoda ne zahtijeva anesteziju i ako se pravilno provodi ne dovodi do stvaranja cikatriksa. Krioterapija nema sistemskih nuspojava. Mogu se javiti rezidualna hipo ili hiperpigmentovane makule.

11.2. Elektrohirurgija

U dermatologiji najčešće koristimo elektrokoagulaciju, elektrokauterizaciju i elektrodesekaciju pomoću elektroda za jednokratnu upotrebu ili uz mogućnost sterilizacije elektroda. Za ove metode u dermatohirurgiji koristimo toplotu koja se stvara u tkivu na visokofrekventnu naizmjeničnu struju uz minimalno krvarenje. Koristimo je u terapiji benignih izraštaja na koži. Najčešće se koristi radiofrekvencija koja radi na principu brzih naizmjeničnih struja, visokofrekventne snage niskog intenziteta. Tokom ove procedure temperatura je oko 60°C . Zagrijavanje tkiva tokom ove procedure treba da bude minimalno. Potrebno je da je prečnik elektrode koja je u kontaktu sa tkivom što manji. Termičko oštećenje prostire na nekoliko stotina mikrometara od centra upo-

trebljene sonde. Metoda radiofrekvencije se koristi u terapiji brojnih benignih kožnih izraštaja.

Za operativne metode malignih oboljenja u dermatologiji se primjenjuje Mohsova mikrografska hirurgija

12. Fototerapija

Ultraljubičasti dio elektromagnetnog spektra su UVA (320-400 nm), UVA-1 (340-400 nm) i UVB (280-320 nm), UVB širokotalasni (BB-UVB) (270-350) i uskotalasni UVB (NB-UVB) (311-313 nm). Fototerapija u dermatologiji se primjenjuje u terapiji mnogih kožnih oboljenja kao, psorijaza, atopijski dermatitis, parapsorijaza, akrinični prurigo, polimorfna svjetlosna erupcija, kod T kutanog ćelijskog limfoma, vitiliga i još mnogih drugih oboljenja.

UVB fototerapija ima antiinflamatorno, imunosupresivno i citotoksično dejstvo. Djeluju na funkciju Langerhansovih ćelija i promijenenu prezentaciju antigena, smanjenu aktivnost NK ćelija, apoptozu limfocita i keratinocita.

PUVA terapija podrazumjeva upotrebu fotosenzibilizatora prije obasjavanja UVA svjetlom. Utiče na inhibiciju replikacije DNA uz imunosupresivno dejstvo na funkciju i migraciju T limfocita i na antigen prezentujuće ćelije.

UVA-1 ima veću mogućnost penetracije u dermis, te djeluje na intersticijsku kolagenozu i na ciokine što dovodi do povoljnog dejstva na sklerozu kože, i objašnjava primijenu u sklerodermiji

UV djeluje inhibitorno na T limfocite i apoptozu keratinocita, mijenja profil citokina i stimuliše migraciju Langerhansovih ćelija u terapiji psorijaze. UV terapija izaziva apoptozu infiltracijskih T limfocita i utiče na migraciju melanocita iz vanjske ovojnice korijena folikula dlake u terapiji vitiliga.

UV terapija djeluje na infiltracijske T limfocite, mijenja profil proupalnih citokina, inhibira funkciju Langerhansovih ćelija i sprečava kolonizaciju kože u terapiji ekcema.

Kod T kutanog ćelijskog limfoma izaziva apoptozu i prekida hroničnu stimulaciju malignih T ćelija. Fototerapija omogućuje dendritič-

nim ćelijama fagocitozu apoptotičnih limfocita što izaziva specifičan imunološki odgovor bez sistemske imunosupresije.

Uskotalasna UVB terapija i PUVA su efikasni u terapiji psorijaze, atopijskog dermatitisa, vitiliga, fotodermatoza, *pityriasis rubra pilaris*, urtikarije, akvageog pruritusa, *urticaria pigmentosa*, *pityriasis lichenoides*, *lichen planus*, *granuloma annulare*, *alopecia areata* i bolest kalem protiv domaćina.

Budući da je uskotalasni UVB (NB-UVB) uglavnom ograničen na "terapeutsko" područje UVB spektra, on je značajno zamijenio širokopojasni UVB spektar (BB-UVB) u dermatološkoj terapiji.

13. Fotodinamska terapija

Terapija vidljivim svjetlom za aktiviranje fotoosjetljivih molekula, poznata kao fotodinamska terapija (PDT), a sastoji se od interakcije fotona vidljive svjetlosti s fotosenzibilizatorom koji se nalazi unutar ćelije ili u njenoj neposrednoj blizini. Fotosenzibilizator proizvodi visoko reaktivne vrste kisika (ROS) reagujući u pobuđenom stanju sa prisutnim molekularnim kisikom u tkivu.

Crvena svjetlost u vidljivom elektromagnetnom svijetlu ima najveću dubinu prodiranja u tkivu. Fotosenzibilizatori su porfirini koji snažno apsorbuju svjetlo u vidljivom spektru.

5-aminolevulinska kiselina (ALA) sama po sebi nije fotosenzibilizator. ALA se može apsorbirati i akumulirati u žlijezdama lojnicama, a zatim intracelularno pretvoriti u fotosenzibilizator protoporfirin IX. Ukoliko se koristi lokalno uz obasjavanje svjetlom, ALA dovodi do povećanog stvaranja protoporfirina IX u biosintetskom putu hema.

U liječenju dermatoloških bolesti, lokalna primjena ALA nakon obasjavanja vidljivim dijelom spektra indukuje nakupljanje endogenog protoporfirina IX. Njena primjena u dermatologiji je široka, u liječenju *morbus* Bowen, aktiniče keratoze, bazocelularnog karcinoma i *morbus* Paget.

Fotodinamska terapija u terapiji akni se koristi zbog manjeg ri-

zika od bakterijske rezistencije, a koja podrazumijeva primjenu plavog ili crvenog svjetla uz primjenu fotosenzibilizatora. Ova terapija dovodi do smanjenja folikularne keratinizacije, uz imunomodulatorno dejstvo i regulaciju funkcije sebacealnih žlijezda.

5-aminolevulinska kiselina (ALA) i ili njen esterski derivat kao prekursorom porfirina metil aminolevulinat (MAL) su najčešće korišteni fotosenzibilizatori za liječenje akni. Riboflavin (vitamin B2) je uveden kao prirodni, snažan fotosenzibilizator. Koji ima apsorpciono područje od 365–445 nm, a nakon obasjavanja vidljivom svjetlošću, posebno plavom svjetlošću, ima povoljan odgovor u terapiji akni.

Izvora svjetlosti za PDT akni. Crveni LED nizovi (~ 635 nm), Intenzivna pulsirajuća svjetla (IPL) kao izvorima svjetla na Acne vulgaris.

14. Liječenje jonizujućim zračenjem u dermatologiji

Terapija jonizujućim zračenjem se primjenjuje kod nemelanomskih tumora kože u slučajevima kada se ne može uraditi hirurška ekscizija koja je zlatni standard i prvi modalitet u većini slučajeva. Zavisno od stadijuma, lokacije, histološkog tipa nemelanomskih tumora primjenjuju se krioterapiju, hirurška ekscizija, laserska terapija, lokalna citostatska terapija, fotodinamska terapija i radioterapija.

Mohsova mikrografska kirurgija (MMS) je kirurška tehnika izbora za postizanje onkološkog izlječenja, očuvanje funkcije i obnavljanje kozmetičke strukture U slučajevima kada lokalizacija i opsežnost tumora onemogućuje hiruršku intervenciju, pacijenti na antikoagulantnoj terapiji, stariji pacijenti čije zdravstveno stanje ne dozvoljava hiruršku intervenciju, tada primjenjujemo terapiju jonizujućim zračenjem. Ova metoda se može primijeniti i nakon hirurške ekscizije u slučaju pozitivnog nalaza tumora na rubu ekscizije, kod invazije hrskavice, kosti, perineuralnog širenja tumora, metastaza u limfnim čvorovima i opsežne infiltracije skeletnih mišića. Razvijene su različite radioterapijske tehnike, kao površinska ortonaponska terapija rendgenskim zracima, elektronski snop, meganaponski fotoni, brahiterapija s niskim ili visokim dozama te novonastala elektronska brahiterapija Tehnika elektroničke brahiterapije, snop niske energije omogućuje bolju zaštitu okolnih tkiva od zračenja. Kao mobilnatehnika, može raditi na mjestima gdje ne postoji dobro zaštićeni prostor za zračnu terapiju

Jedna od tehnika koja se koristi u modernoj brahiterapiji je postavljanje radioaktivnih izvora na površinu tijela. Da bi se to postiglo, izrađeni su prilagođeni kalupi s površine lokacije lezije. Zatim se kateetri implantiraju u kalupe za naknadno punjenje radioaktivnih izotopa. Niske doze jonizujućeg zračenja mogu uništiti folikul dlake što se koristi u terapiji supurativnog hidradenitisa. Kod rezistentnih slučajeva palmoplantarne pustuloze može da se koristi terapija jonizujućim zračenjem u vidu alternativnog ili pomoćnog terapijskog modaliteta. Kod drugih drugih hroničnih, upalnih bolesti kož koji su rezistentni na standardnu terapiju može da se koristi jonizujuće zračenje. Ranije je korišćena u terapiji ekcema i psorijaze kod rezistentnih slučajeva.

15. Dermatohirurgija i korektivna dermatologija

U protekle dvije decenije metode korektivne dermatologije se široko primjenjuju: laseri, botulin, pulsno svjetlo, hemijski piling, radiofrekvenca, dermoabrazija. Najbolji kozmetički rezultati mogu se postići kombinacijom različitih korektivnih postupaka. Mnoga kožna oboljenja negativno utiču na kvalitet života pacijenata, a često dovode i do psiholoških problema. Korektivni dermatokozmetički laboratorij za kamuflažne pripravke, predstavlja novo dostignuće u dermatološkim istraživanjima, s ciljem prikrivanja nedostataka na koži specifičnim tehnikama. Tako kod hipopigmentacija tehnika u više faza, počev od hidratacije, neutralizacije dishromnih makula, korektori bež boje, puder za fiksiranje šminke, zatim termalna voda. Takva „kamuflaža“ pozitivno utiče na kvalitet života pacijenta i smatra se terapijskim modalitetom.

Rezidualne makule nakon akni, angioma, rozacee, hiperpigmentacija, vitiligo i druge poremećaje kože mogu uzrokovati psihološka oštećenja i poremećaj kvalitete života pacijenta (QOL), a može uzrokovati depresiju i / ili emocionalni stres.

Sve je veći interes za kozmetičkim proizvodima koji mogu prikriti znakove oštećenja i pozitivno uticati na pacijenta. Ipak nedostaju kliničke studije učinkovitosti i sigurnosti postojećih dermatokozmetičkih proizvoda i tretmana.

Tako nova krema za lice za kamuflažu treba da sadrži selektivne fotofiltere koji pružaju zaštitu od ultraljubičastih B (UVB) zraka, istovremeno dopuštajući djelomični prodor UVA zraka. Obrazloženje ove selektivne fotofiltracije je da određene talasne dužine UVA, oko 400 nm, mogu imati blagotvorno antizapaljensko dejstvo na kožu sklonu aknama i aknama zahvaćenu kožu, dok UVB ima mnogo negativnih efekata, uključujući indukciju upale, povećanu proliferaciju keratinocita, i povećanje proizvodnje sebuma.

Patentirana kombinacija 1,2-dekandiola i *Salix alba* (ekstrakt kore vrbe) sinergijski smanjuje broj *Cutibacterium acnes*. Dekandiol smanjuje proizvodnju sebuma, a ekstrakt korijena vrbe, vitamin B3 i

sojini izoflavoni imaju antiinflamatorno dejstvo. Uz to, komponenta vitamina B3 poboljšava epidermalnu barijeru, a vitamini C i E imaju antioksidativno dejstvo.

Za korekciju mnogih nedostataka na koži ili u terapijske svrhe raznih izraštaja na koži koristi se laseri. Od osamdesetih godina 20 vijeka ugljični dioksidni i Er: YAG laseri za podmlađivanje, poboljšanje tonusa i teksture kože, a kasnije i neablativnih lasera i ne-laserskih metoda za dermalnu neokolagenezu. Frakcijski neablativni i ablativni laseri koriste potpuno novi koncept frakcijske fototermolize u terapiji fotostarenja kože.

Starenje kože može biti unutrašnje i vanjsko, koje je povezano sa UV radijacijom čak u 80 % slučajeva, a u dermisu izaziva bazofilnu degeneraciju kolagena ili solarnu elastozu. Disproporcija u stvaranju i razgradnji bjelančevima koje proizvodi fibroblast, kao kolagen tip III i tip I. Fotoaging karakteriše hrapava, neelastična koža sa sitnim borama i dishromičnim promjenama. Frakcijski laseri 1540 nm i ablativni 2940 nm koji se koriste u terapiji fotostarenja kože po principu preuređenja ili reorganizaciju kolagena na dermalnu reorganizaciju kolagena i aktivaciju fibroblasta.

Laseri su postali minimalno destruktivni, precizni, adekvatne optičke snage, koherentnosti, dobre talasne dužine i kratkih impulsa koji omogućuju preciznost! Selektivna fototermoliza se koristi u terapiji vinskog madeža. Koža sadrži specifične strukture koje apsorbuju svjetlost (hromofori), poput abnormalnih krvnih sudova vinskog madeža- PWS i izazivaju selektivno toplotno oštećenje na ciljnom mjestu, a takođe impulsi žute svjetlosti za melanin pomoću impulsa UV svjetlosti. Impulsni laseri sa milisekundnim impulsima se koriste za liječenje mikrovaskularnih malformacija kod novorođenčadi i dječjeg PWS –port wine stain.

Novi laseri imaju promjenjivo trajanje impulsa, a koristi dinamičko hlađenje kriogenom u spreju za zaštitu epiderma u pigmentovanoj koži.

Kod vinskog mladeža angiogeneza stvara nove krvne sudove nakon svakog laserskog tretmana. Kombinacija lasera i inhibitora angiogeneze rapamicina i u slučaju hipertrofičnog vinskog mladeža daje odlične rezultate. Laser se primijenjuje i kod rozacee, ožiljaka, ulcerisanog hemangioma i bradavice. Nanosekundni laser sa kratkim (nanosekundni 10-9s ili kraći) impulsima se koristi za pigmentne ćelije.

U dermatologiji se crveni i infracrveni laseri s Q-switched ili Nd: YAG koriste kod nevusa Ote, cafe-au-lait makule i lentiga. Za tetovaže je potrebno više intervencija u mjesečnim intervalima s Q-switch laserom.

Intenzivno pulsno svjetlo IPL, talasne dužine od 515 do 1200 nm je svjetlo visokog intenziteta, nekoherentno i polihromno. Za IPL koristimo optičke filtere u terapiji hiperpigmentacija i u podmlađivanju.

IPL djeluje stvaranjem mikrotermalnih oštećenja u dermisu sa povećanom proizvodnjom kolagena i elastina u papilarnom i subpapilarnom dermisu, ali i stimulira i broj fibroblasta u više od 100%, kao i povećanje volumena vanćelijske supstance u dermisu.

Laseri djeluju na fototermalnom principu i imaju široku primjenu u dermatologiji, u terapiji hiperpigmentacija, vaskularnih lezija, epilaciji, uklanjanju tetovaža i u podmlađivanju-antiaging.

Impulsi oko 10 ms prolaze kroz hladni medijum, a zaštita se postiže hlađenjem okolnog tkiva.

16. LITERATURA

1. Acosta S, Moreno-Aguilar C, Hernández-Sánchez D, et al. A few-layer graphene/chlorin e6 hybrid nanomaterial and its application in photodynamic therapy against *Candida albicans*. *Beilstein J Nanotechnol.* 2020;11:1054-7.
2. Adkinson NF Jr, Hamilton RG. Clinical History-Driven Diagnosis of Allergic Diseases: Utilizing in vitro IgE Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):871-6.
3. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187-6.
4. Ali M, Joseph B, Sundaram D. Prevalence of oral mucosal lesions in patients of the Kuwait University Dental Center. *Saudi Dent J.* 2013;25(3):111-7.
5. Amano T, Gerrett N, Inoue Y, Nishiyasu T, Havenith G, Kondo N. Determination of the maximum rate of eccrine sweat glands' ion reabsorption using the galvanic skin conductance to local sweat rate relationship. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(2):281-90.
6. Amano T, Shitara Y, Fujii N, Inoue Y, Kondo N. Evidence for β -adrenergic modulation of sweating during incremental exercise in habitually trained males. *J Appl Physiol (1985).* 2017;13(1):182-7
7. Anderson RR. Lasers for dermatology and skin biology. *J Invest Dermatol.* 2013;133(E1):E21-3.
8. Ando H, Niki Y, Ito M, Akiyama K, Matsui MS, Yarosh DB, Ichihashi M Melanosomes are transferred from melanocytes to keratinocytes through the processes of packaging, release, uptake, and dispersion. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1222-9.

9. Andra C, Suwalska A, Dumitrescu AM, et al. A Corrective Cosmetic Improves the Quality of Life and Skin Quality of Subjects with Facial Blemishes Caused by Skin Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:253-4.
10. Andreea IS, Loredana S, Ovidiu IG, et al. RAGE and TGF- β 1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One*. 2016; 11: e0152376.
11. Arastehfar A, Wickes BL, Ilkit M, et al. Identification of Mycoses in Developing Countries. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(4):90.
12. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):3-13.
13. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997; 133: 751-3.
14. Arunprasath P, Rai R, Venkataswamy C. Comparative Analysis of BIOCHIP Mosaic-Based Indirect Immunofluorescence with Direct Immunofluorescence in Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases: A Cross-Sectional Study. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Nov 8;11(6):915-4.
15. Arunprasath P, Rai R, Venkataswamy C. Comparative Analysis of BIOCHIP Mosaic-based Indirect Immunofluorescence with Direct Immunofluorescence in Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases: A Cross-Sectional Study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(1):105-4.
16. Ashraf E, Ghouse AN, Siddiqui S, Siddiqui S, Khan Z. Discoid Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study From the Sindh Institute of Skin Diseases, Karachi, Pakistan. *Cureus*. 2020;12(10):e11201.
17. Attili SK. Dermal melanophages: Does quantitative assessment play a role in the diagnosis of inflammatory skin diseases?. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol* 2018;5:133-4

18. Attili SK. Dermal melanophages: Does quantitative assessment play a role in the diagnosis of inflammatory skin diseases?. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol* 2018;5:133-4
19. Augustyniak A, Rotsztejn H. Intense pulsed light (IPL) treatment for the skin in the eye area - clinical and cutometric analysis. *J Cosmet Laser Ther.* 2017 Feb;19(1):18-6.
20. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):545–8.
21. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(8):885–12.
22. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Llavador-Ros M, et al. Depth determination of skin cancers treated with superficial brachytherapy: ultrasound vs. histopathology. *J Contemp Brachytherapy.* 2015;6(4):356-5.
23. Bandodkar AJ, Jeang WJ, Ghaffari R, Rogers JA. Wearable Sensors for Biochemical Sweat Analysis. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2019:20;
24. Banerji A; Canadian Paediatric Society, First Nations, Inuit and Métis Health Committee. Scabies. *Paediatr Child Health.* 2015;20(7):395-7.
25. Barcaui CB, Bakos RM, Paschoal FMC, et al. Descriptive dermoscopy terminology in Portuguese language in Brazil: a reproducibility analysis of the 3rd consensus of the International Dermoscopy Society. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):852–858. doi:10.1590/abd1806-4841.20187712
26. Barcaui CB, Bakos RM, Paschoal FMC, et al. Descriptive dermoscopy terminology in Portuguese language in Brazil: a reproducibility analysis of the 3rd consensus of the International Dermoscopy Society. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):852–7.
27. Barikbin B, Akbari Z, Vafae R, Razzaghi Z. The Efficacy of IPL in Periorbital Skin Rejuvenation: An Open-Label Study. *J Lasers Med Sci.* 2019 Fall;10(1):64-3.

28. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5023.
29. Benítez JM, Montáns FJ. The mechanical behavior of skin: Structures and models for the finite element analysis. *Computers and Structures.* 2017; 190: 75-32.
30. Berekméri A, Tiganescu A, Alase AA, Vital E, Stacey M, Wittmann M. Non-invasive Approaches for the Diagnosis of Autoimmune/ Autoinflammatory Skin Diseases-A Focus on Psoriasis and *Lupus erythematosus*. *Front Immunol.* 2019;10:1931.
31. Bertanha F, Nelumba EJ, Freiberg AK, Samorano LP, Festa C Neto. Profile of patients admitted to a triage dermatology clinic at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):318-25.
32. Bharti S, Dogra S, Saikia B, Walker RM, Chhabra S, Saikia UN. Immunofluorescence profile of discoid lupus erythematosus. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(4):479-82.
33. Bigby M. Evidence-based medicine in dermatology. *Dermatol Clin.* 2000;18(2):261-76.
34. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(1):1-5.
35. Bonazzetti C, Pagani G, Giacomelli A, Morena V, Bassoli C, Corbellino M, Bestetti G, Galimberti L, Grande R, Antinori S. A case of crusted scabies with a delayed diagnosis and inadequate therapy. *Infez Med.* 2020 Sep 1;28(3):436-4.
36. Borges J, Araújo L, Cuzzi T, Martinez L, Gonzales Y, Manela-Azulay M. Fractional Laser Resurfacing Treats Photoaging by Promoting Neocollogenesis and Cutaneous Edema. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(1):22-5.
37. Brown TM, Krishnamurthy K. StatPearls [Internet]. StatPearls: 2018. Histology, Hair and Follicle. Free Books & Documents

38. Brun C, Jean-Louis F, Oddos T, Bagot M, Bensussan A, Michel L: Phenotypic and functional changes in dermal primary fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *Exp Dermatol* 2016;25:113-119.
39. Cameron CE. Syphilis Vaccine Development: Requirements, Challenges, and Opportunities. *Sex Transm Dis.* 2018;45(9S Suppl 1):S17-S19.
40. Cardili RN, Roselino AM. Elementary lesions in dermatological semiology: literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):629-4.
41. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):731-5.
42. Choi J, Ghaffari R, Baker LB, Rogers JA. Skin-interfaced systems for sweat collection and analytics. *Sci Adv.* 2018;4(2):eaar3921.
43. Choudhary S, Srivastava A. Wood's Lamp as an Inexpensive, Handy Tool to Diagnose Solar Urticaria. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):833-1.
44. Chu, D.H. (2008). Overview of biology, development, and structure of skin. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (7th ed., pp. 57-73). New York: McGraw-Hill.
45. Chuchu N, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD013193. Published 2018 Dec 4. doi:10.1002/14651858.CD013193Hadel E, Gitlow H, Nouri K. Definitions, survey methods, and findings of patient satisfaction studies in teledermatology: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(4):205-10.
46. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):219-5.
47. Cohen PR. Classic and Non-classic (Surreptitious) Scabies: Diagnostic and Treatment Considerations. *Cureus.* 2020 Mar

- 25;12(3):e7419. doi: 10.7759/cureus.7419. Erratum in: *Cureus*. 2020;12(5):c30.
48. Collin M & Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr. Opin. Hematol.* 2016; 23, 28-7.
49. Cook LC, Hanna C, Foulke GT, Seiverling EV. Dermoscopy in the Diagnosis of Inflammatory Dermatoses: Systematic Review Findings Reported for Psoriasis, Lupus, and Lichen Planus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(4):41-1.
50. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD009435.
51. Costanzo A, Fausti F, Spallone G, Moretti F, Narcisi A, Botti E. Programmed cell death in the skin. *Int J Dev Biol.* 2015;59(1-3):73-8. doi: 10.1387/ijdb.150050ac. Review.
52. Cui CY, Sima J, Yin M, Michel M, Kunisada M, Schlessinger D. Identification of potassium and chloride channels in eccrine sweat glands. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):129-2.
53. Cui CY, Schlessinger D. Eccrine sweat gland development and sweat secretion. *Exp Dermatol.* 2015 ;24(9):644-50.
54. Cui CY, Yin M, Sima J, Childress V, Michel M, Piao Y, Schlessinger D. Involvement of Wnt, Eda and Shh at defined stages of sweat gland development. *Development.* 2014;141(19):3752-60.
55. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016 ;17(7). pii: E1144.
56. de Paula Samorano-Lima L, Quitério LM, Sanches JA Jr, Neto CF. Profile of patients and characteristics of admissions to a tertiary dermatology ward (unit) in São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol.* 2014;53:685-6.
57. Delevoye C. Melanin transfer: The keratinocytes are more than gluttons. *J. Investig. Dermatol.* 2014;134:877-879. doi: 10.1038/jid.2013.487.

58. Dermatologie und Venerologie 7. Auflage Berlin:Springer 2018. Braun-Falco O; Plewig, G; Ruzicka; Th, Kaufmann, R; Hertl M
59. Dhurat R, Saraogi P. Metode ocjenjivanja kose: zasluge i mane. *Int J Trichology* . 2009;1(2):108-119. doi:10.4103/0974-7753.58553
60. Diao J, Liu J, Wang S, et al. Sweat gland organoids contribute to cutaneous wound healing and sweat gland regeneration. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):238.
61. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038–9.
62. Duan L, Chen L, Zhong S, et al. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2015;2015:167064.
63. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(12):3471-9. Review.
64. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(12):3471-9..
65. Edwards SJ, Mavranouzouli I, Osei-Assibey G, Marceniuk G, Wakefield V, Karner C. VivaScope® 1500 and 3000 systems for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(58):1-260.
66. Ekelem C, Thomas L, Van Hal M, Valdebran M, Lotfizadeh A, Mlynek K, Mesinkovska NA. Radiofrequency Therapy and Noncosmetic Cutaneous Conditions. *Dermatol Surg*. 2019;45(7):908-22.
67. Errichetti E, Stinco G Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 (4): 471–36.
68. Errichetti E. Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammoscopy): An Up-to-Date Overview. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(3):169-11.

69. Fakile YF, Jost H, Hoover KW, et al. Correlation of Treponemal Immunoassay Signal Strength Values with Reactivity of Confirmatory Treponemal Testing. *J Clin Microbiol.* 2017;56(1):e01165-17.
70. Feingold KR. Thematic review series: Skin Lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. 2007,doi: 10.1194/jlr.R700013-JLR200, 2007 *The Journal of Lipid Research*, 48, 2531-15.
71. Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Dinnes J, Chuchu N, Bayliss SE, Davenport C, Matin RN, Godfrey K, O'Sullivan C, Gulati A, Chan SA, Durack A, O'Connell S, Gardiner MD, Bamber J, Deeks JJ, Williams HC; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD013186.
72. Fijałkowska M, Antoszewski B. Clinical picture and treatment of cutaneous lesions in patients with neurofibromatosis type 1. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):781-3.
73. Fitzpatrick's dermatology in General medicine, 7th edition- Klaus Wolf, MD; Lowell A. Goldsmith, MD; Stephen I. Katz, MD, PhD; Barbara A. Gilchrist, MD; Amy S. Paller,
74. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):1011-5.
75. Forton FMN, De Maertelaer V. Rosacea and Demodicosis: Little-known Diagnostic Signs and Symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jan 1;99(1):47-5.
76. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea?. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(6):1229-23.
77. Freedberg, et al. (2003). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* (6th ed.). McGraw-Hill Professional. Page 3. ISBN 0-07-138076-0.

78. Freeman SC, Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Free Books & Documents
79. Fukunaga A, Oda Y, Washio K, et al. Efficacy of switching to bilastine, a histamine H1 receptor antagonist, in patients with chronic spontaneous urticaria (H1-SWITCH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):23.
80. Gambiez C, Garet C, Choquet M¹, Decroix V, Pluquet E, Guiheneuf R, Castelain S. Limited efficacy of nontreponemal test combined with treponemal test in the initial syphilis screening algorithm. *J Med Microbiol*. 2019;68(2):216-4.
81. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):308–11.
82. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:965–71.
83. García-García B, Munguía-Calzada P, Aubán-Pariente J, Argenziano G, Vázquez-López F. Dermoscopy of lichen planus: Vascular and Wickham striae variations in the skin of colour. *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):301-3.
84. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013;169(2):337-15.
85. Gaydos CA, Ako MC, Lewis M, Hsieh YH, Rothman RE, Dugas AF. Use of a Rapid Diagnostic for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae for Women in the Emergency Department Can Improve Clinical Management: Report of a Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2019;74(1):36-44.
86. Gerrett N, Amano T, Inoue Y, Havenith G, Kondo N. The effects of exercise and passive heating on the sweat glands ion reabsorption rates. *Physiol Rep*. 2018;6(5):e13619.

87. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. McGraw Hill; 2012. 2022. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138688>
88. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481-12.
89. González R, Moffatt G, Hagner A, et al. Platelet-derived growth factor signaling modulates adult hair follicle dermal stem cell maintenance and self-renewal. *NPJ Regen Med*. 2017;2:11.
90. González-Ramírez RA, Guerra-Segovia C, Garza-Rodríguez V, Garza-Báez P, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Dermoscopic features of acral melanocytic nevi in a case series from Mexico. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):665-5.
91. Goyal N, Rao R, Shenoj SD, Pai S, Kumar P, Bhogal BS, Schmidt E, Zillikens D. Epidermolysis bullosa acquisita and anti-p200 pemphigoid as major subepidermal autoimmune bullous diseases diagnosed by floor binding on indirect immunofluorescence microscopy using human salt-split skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(5):550-5.
92. Goyal U, Cheung MK, Suszko J, et al. Electronic brachytherapy for treatment of non-melanoma skin cancers: clinical results and toxicities. *J Contemp Brachytherapy*. 2021;13(5):497-6.
93. Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(2):98-5.
94. Grüne S. [Anamnesis and clinical examination]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(1):24-7.
95. Guarneri C, Tchernev G, Wollina U, Lotti T. A Misleading Anamnesis: Learning To Suspect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(4):473-2.

96. Gupta A, Arora TC, Jindal A, Bhadoria AS. Efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy and levels of serum vitamin D3 in psoriasis: A prospective study. *Indian Dermatol Online J* 2016;7:87-5.
97. Gupta LK, Singhi MK. Tzanck smear. A useful diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:295-2.
98. Haber R, Gottlieb J, Zagdanski AM, Battistella M, Bachelez H. Radiation-induced hidradenitis suppurativa: A case report. *JAAD Case Rep.* 2017;3(3):182-2.
99. Haderler E, Gitlow H, Nouri K. Definitions, survey methods, and findings of patient satisfaction studies in teledermatology: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(4):205-10.
100. Haliasos EC¹, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvey J, Hofmann-Wellenhof R, Braun RP, Marghoob AA. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: dermoscopy of melanocytic lesions. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):281-93.
101. Hanke CW, Moy RL, Roenigk RK, Roenigk HH Jr, Spencer JM, Tierney EP, Bartus CL, Bernstein RM, Brown MD, Busso M, Carruthers A, Carruthers J, Ibrahimi OA, Kauvar AN, Kent KM, Krueger N, Landau M, Leonard AL, Mandy SH, Rohrer TE, Sadick NS, Wiest LG. Current status of surgery in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):972-1001.
102. Hasan T, Krause VL, James C, Currie BJ. Crusted scabies; a 2-year prospective study from the Northern Territory of Australia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;18;14(12):e0008994.
103. Herskovitz I, Macquhae F, Fox JD, Kirsner RS. Skin movement, wound repair and development of engineered skin. *Exp. Dermatol.* 2016 Feb; 25 (2): 99-1.
104. Herz ND, Chalkidou A, Reid F, Keevil SF, Coleman A, Craythorne E, Patalay R. Evaluating the Diagnostic Accuracy of Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose Skin Cancer: Protocol for a Prospective, Multicenter Study. *JMIR Res Protoc.* 2018 9;7(8):e170.
105. Hieronymus T, Zenke M, Baek JH, Sere K. The clash of Langerhans cell homeostasis in skin: Should I stay or should I go? *Semin Cell Dev Biol.* 2015;41:30–38.

106. Hsieh CY, Tsai TF. Use of H-1 Antihistamine in Dermatology: More than Itch and Urticaria Control: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):719-732.
107. Huggenberger R, Detmar M. The cutaneous vascular system in chronic skin inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):24-8.
108. Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:184.
109. Ines E. Tinhofer, Maximilian Zaussinger, Stefan H. Geyer, Stefan Meng, Lars-Peter Kamolz, Chieh-Han J. Tzou, Wolfgang J. Weninger. The dermal arteries in the cutaneous angiosome of the descending genicular artery. *Journal of Anatomy*. 2018; 232 (6): 979-7.
110. Inoue Y, Ichinose-Kuwahara T, Funaki C, Ueda H, Tochiwara Y, Kondo N. Sex differences in acetylcholine-induced sweating responses due to physical training. *J Physiol Anthropol*. 2014;33(1):13. Published 2014 May 29.
111. James, W.D., Berger, T.G., & Elston, D.M. (2006). *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology* (10th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders
112. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2755-11.
113. Janssens M, Mulder AA, van Smeden J, Pilgram GS, Wolterbeek R, Lavrijsen AP, Koning RI, Koster AJ, Bouwstra JA. Electron diffraction study of lipids in non-lesional stratum corneum of atopic eczema patients. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(8):1814-21.
114. Jarrett P, Werth VP. A review of cutaneous lupus erythematosus: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:9.

115. Jindal R, De D, Kanwar AJ. Bullous oral lichen planus: An unusual variant. *Indian Dermatol Online J.* 2011;2(1):39-1.
116. Julia Welzel, Sandra Schuh Noninvasive diagnosis in dermatology. *Journal of the German Society of Dermatology,* 2017; 15(10): 999-17.
117. Jung-Won Shin ,Soon-Hyo Kwon ,Ji-Young Choi ,Jung-Im Na ,Chang-Hun Huh ,Hye-Ryung Choi andKyung-Chan Park. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. Review *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(9), 2126; <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>
118. Kadono N1, Hagiwara N1, Tagawa T1, Maekubo K1, Hirai Y. Extracellularly Extruded Syntaxin-4 Is a Potent Cornification Regulator of Epidermal Keratinocytes. *Mol Med.* 2015;14;21:77-86.
119. Kalaghchi B, Esmati E, Ghalehtaki R, et al. High-dose-rate brachytherapy in treatment of non-melanoma skin cancer of head and neck region: preliminary results of a prospective single institution study. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10(2):115-7.
120. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):160-14.
121. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002 Jul-Aug;12(4):390-9; quiz 400-1.
122. Khaled A, Ben Romdhane S, Kharfi M, Zeglaoui F, Fazaa B, Kamoun MR. Assessment of cryotherapy by liquid nitrogen in the treatment of hand and feet warts. *Tunis Med.* 2009;87(10):690-2. PMID: 20187359.
123. Khanna D, Singal A, Gupta R. Onset of psoriasis triggered by Mantoux test . *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:451-4
124. Khlebnikova A, Molochkov V, Selezneva E, Belova L, Bezugly A, Sedova T, Molochkov A. Basal cell carcinoma invasion depth determined with 30 and 75 MHz high-frequency ultrasound and histopathology - a comparative study. *Med Ultrason.* 2020;22(1):31-5.

125. Kim DH, Hyun DJ, Piquette R, Beaumont C, Germain L, Larouche D. 27.12 MHz Radiofrequency Ablation for Benign Cutaneous Lesions. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6016943. doi:10.1155/2016/6016943
126. Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):843.
127. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1093–113.
128. Klatte JL, van der Beek N, Kemperman PM. 100 years of Wood's lamp revised. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):842-7.
129. Klaus Wolf, MD;Lowell A. Goldsmith, MD; Stephen I. Katz, MD, PhD; Barbara A. Gilchrest, MD;Amy S. Paller, MD; David J. Lefell, MD. Overview of biology, structure and development of skin. Fitzpatrick's dermatology in General medicine, 7th edition
130. Koley S, Mandal RK, Chatterjee K, Hassan SM, Pathak S. Elephantine psoriasis with papillomatosis and alternating hypogranulosis and hypergranulosis. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 264-7.
131. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):933–6.
132. Koster M. Making an epidermis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1170:7-10.
133. Kovačević I, Hajnšek S, B. I. Šepec BI., Petelin Ž, Nanković S, Petrović R, Ozretić D, I. Bielen I. Epilepsija i demencija-kliničke manifestacije sifilisa. *Neurol. Croat.* 2010; 59, 1-2
134. Kowalski CH, Cramer RA. If looks could kill: Fungal macroscopic morphology and virulence. *PLoS Pathog.* 2020;16(6):e1008612.
135. Kozel TR, Wickes B. Fungal diagnostics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(4):a019299.
136. Kubanov A, Runina A, Deryabin D. Novel *Treponema pallidum* Recombinant Antigens for Syphilis Diagnostics:

- Current Status and Future Prospects. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1436080.
137. Ladizinski B, McLean R, Lee KC, Elpern DJ, Eron L. The human skin microbiome. *Int J Dermatol.*2014; 53: 1177–2.
138. Ladrigan MK, Poligone B. The spectrum of pigmented purpuric dermatosis and mycosis fungoides: atypical T-cell dyscrasia. *Cutis* 2014; 94:297.
139. Lamadrid-Zertuche AC, Garza-Rodríguez V, Ocampo-Candiani JJ. Pigmented purpura and cutaneous vascular occlusion syndromes. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):397-7.
140. Langton AK, Sherratt MJ, Sellers WI, Griffiths CE, Watson RE. Geographical ancestry is a key determinant of epidermal morphology and dermal composition. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):274-82.
141. Langton AK¹, Halai P¹, Griffiths CE¹, Sherratt MJ², Watson RE³. The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction. *Mech Ageing Dev.* 2016;156:14-6.
142. Lee JH, Cho SK, Han M, Kim D, Bae SC, Sung YK. Are glucocorticoid-induced osteoporosis recommendations sufficient to determine antiosteoporotic treatment for patients with rheumatoid arthritis?. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):509-6.
143. Lee KJ, Finnane A, Soyer HP. Recent trends in teledermatology and teledermoscopy. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):214-9.
144. Lee MJ, Hung SH, Huang MC, Tsai T, Chen CT. Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PLoS One.* 2017 30;12(5):e0178493.
145. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context.* 2021;10:2021-8-6. Published 2021.
146. Lipner SR, Scher RK. Evaluation of nail lines: Color and shape hold clues. *Cleve Clin J Med.* 2016 ;83(5):385-91.

147. Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z, Will nonablative rejuvenation replace ablative lasers? Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; 31(6):718-6.
148. Liu D, Li X, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1685-10.
149. Lu QS, Chen X, Wang S, Xu SS, Wu T, Jiang G. Dermoscopy combined with Wood lamp, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: an observational study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(22):2771-1.
150. Madke B, Doshi B, Panda S, Khopkar U. Phenomena in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol leprol* 2011; 77: 264-75.
151. Madke B, Nayak C. Eponymous signs in dermatology. *Indian Dermatol Online J* 2012;3:159-65
152. Mannemuddhu SS, Ali R, Kadhemi S, Ruchi R. Unusual cause of persistent dyspnea in a patient with nephrotic syndrome: dapsone-induced methemoglobinemia. *CEN Case Rep.* 2021;10(3):336-4.
153. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, Serban IL. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4183-4.
154. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the family physician. *Am Fam Physician.* 2013;88(7):441-50.
155. Marie-Luise Rübsam, Maximilian Esch, Erika Baum, Stefan Bösner Diagnosing skin disease in primary care: a qualitative study of GPs' approaches. *Family Practice*, Volume 32, Issue 5, October 2015, Pages 591–4.
156. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Schubert KE, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:95–103.
157. Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012167.

158. McKoy K, Halpern S, Mutyambizi K. International Teledermatology Review [published online ahead of print, 2021 Jul 28]. *Curr Dermatol Rep.* 2021;1-12.
159. Medenica Lj, Lalević-Vasić B, Škiljević DS. The Belgrade Dermatovenereology Moulage Collection: Past and Present. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (8): 937-42.
160. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(4):371-8.
161. Metzler-Wilson K, Sammons DL, Ossim MA, Metzger NR, Jurovcik AJ, Krause BA, Wilson TE. Extracellular calcium chelation and attenuation of calcium entry decrease in vivo cholinergic-induced eccrine sweating sensitivity in humans. *Exp Physiol.* 2014;99(2):393-8.
162. Metzler-Wilson K, Sammons DL, Ossim MA, Metzger NR, Jurovcik AJ, Krause BA, Wilson TE. Extracellular calcium chelation and attenuation of calcium entry decrease in vivo cholinergic-induced eccrine sweating sensitivity in humans. *Exp Physiol.* 2014 Feb;99(2):393-9.
163. Meyer T, Buder S. The Laboratory Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: Current Testing and Future Demands. *Pathogens.* 2020;9(2):91.
164. Micali G, Lacarrubba F, Verzì AE, Chosidow O, Schwartz RA. Scabies: Advances in Noninvasive Diagnosis. *Plos Neglected Tropical Diseases.* 2016;10(6):e0004691.
165. Li FZ, Chen S. Diagnostic Accuracy of Dermoscopy for Scabies. *Korean J Parasitol.* 2020;58(6):669-5.
166. Mielcarek M, Kirkorian AY, Hackman RC, Price J, Storer BE, Wood BL, Leboeuf M, Bogunovic M, Storb R, Inamoto Y, Flowers ME, Martin PJ, Collin M, Merad M. Langerhans cell homeostasis and turnover after nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation.* 2014 15;98(5):563-8.

167. Mikoshiba Y, Minagawa A, Koga H, Yokokawa Y, Uhara H, Okuyama R. Clinical and Histopathologic Characteristics of Melanocytic Lesions on the Volar Skin Without Typical Dermoscopic Patterns. *JAMA Dermatol.* 2019 1;155(5):578-6.
168. Mittal L, Zhang L, Feng R, Werth VP. Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):100-106.e1.
169. Moche J, Glassman S, Modi D, Grayson W. Segmental lichen aureus: a report of two cases treated with methylprednisolone aceponate. *Australas J Dermatol* 2011; 52:e15.
170. Mojumdar EH, Kariman Z, van Kerckhove L, Gooris GS, Bouwstra JA. The role of ceramide chain length distribution on the barrier properties of the skin lipid membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838(10):2473-83.
171. Monfrecola G, Cacciapuoti S, Capasso C, Delfino M, Fabbrocini G. Tolerability and camouflaging effect of corrective makeup for acne: results of a clinical study of a novel face compact cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:307-6.
172. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(2):137–10.
173. Muhaidat JM, Al-Qarqaz FA, Alshiyab DM, Alkofahi HS, Khader Y, Ababneh MY. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Cryotherapy Protocols in the Treatment of Common Viral Warts: A Prospective Observational Study. *Dermatol Res Pract.* 2020;2020:2309309.
174. Municio C, Dominguez-Soto Á, Fuentelsaz-Romero S, et al. Methotrexate limits inflammation through an A20-dependent cross-tolerance mechanism. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):752-7.
175. Murphrey MB, Vaidya T. Histology, Apocrine Gland. [Updated 2019]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482199/>

176. Murphrey MB, Zito PM. Histology, Stratum Corneum.. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): 2019: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299>
177. Murphy, G.F. (1997). Histology of the skin. In D. Elder, R. Elenitsas, C. Jaworsky, & B. Johnson, Jr. (Eds.), *Lever's histopathology of the skin* (8th ed., pp. 5–45). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
178. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Zrnić B, Gajanin Ž, Katalina G. Comparative Analysis of Clinical and Laboratory Parameters of Autoimmune and Idiopathic Chronic Urticaria Patients. *Scr.Med* 2021; 52(4): 239-9.
179. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Kutlija N, Sladojević I, Krivokuća S. The Effect of Presence of *Helicobacter pylori* on the Severity of Rosacea. *Scr.med* 2021; 52 (3): 199-5.
180. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Gajanin R, Zrnić B. Comparative Analysis of Success of Psoriasis Treatment with standard therapeutic modalities and balneotherapy. *Med. Pregl.* 2014; LXVII (5-6): 154-7.
181. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Gajanin R. Uticaj infekcije *Helicobacter pylori* na težinu kliničke slike kod oboljelih od hronične urtikarije. Zbornik sažetaka i izabranih radova u cjelini: 4. Kongres doktora medicine Republike Srpske, Teslić 2015; (1): 190-3.
182. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Prtina A, Gajanin R. Najčešći parametri metaboličkog sindroma kod pacijenata oboljelih od psorijaze. Edicija, zbornik radova: šesti međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“ Banja Luka 2013: (2): 141-6.
183. Nestler SP, Roenigk RK. Accreditation and certification in dermatologic surgery. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24(3):133-6.
184. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1811.
185. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):17-8.

186. Nye MB, Osiecki J, Lewinski M, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with the cobas CT/NG v2.0 test: performance compared with the BD ProbeTec CT Q^x and GC Q^x amplified DNA and Aptima AC2 assays. *Sex Transm Infect.* 2019;95(2):87-6.
187. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–12.
188. Ontario Health (Quality) . Home Narrowband Ultraviolet B Phototherapy for Photoresponsive Skin Conditions: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2020;20(12):1-134.
189. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):293-9.
190. Panwar H, Joshi D, Goel G, Asati D, Majumdar K, Kapoor N. Diagnostic utility and pitfalls of Tzanck smear cytology in diagnosis of various cutaneous lesions. *J Cytol* 2017;34:179-82
191. Panwar H, Joshi D, Goel G, Asati D, Majumdar K, Kapoor N. Diagnostic Utility and Pitfalls of Tzanck Smear Cytology in Diagnosis of Various Cutaneous Lesions. *J Cytol.* 2017;34(4):179-3.
192. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health.* 2017;50(4):278-3.
193. Patrizi A, Bentivogli M, Raone B, Dondi A, Tabanelli M, Neri I. Association of halo nevus/i and vitiligo in childhood: a retrospective observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e148-152.
194. Patrizi A, Raone B, Ravaioli DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 33085287.
195. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:511-19.

196. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17073.
197. Petzelbauer P; Loewe R; Jordan S. Pober JS. Cutaneous Vasculature, Chapter 9. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine , 9TH Edidion, group of editors, 2012, McGraw-Hill Education.
198. Piazza CD, Yamada S, Marcassi AP, Maciel MG, Seize MP, Cestari SCP. Dermoscopic patterns of melanocytic nevi in children and adolescents: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):340-4.
199. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:68-3.
200. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, Thomas AP, Gertz ER, Souza EC, Woodhouse LR, Newman JW, Keim NL, Adams SH, Van Loan MD. Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients*. 2013;5(9):3352-66.
201. Piccolo BD, Hall LM, Stephensen CB, Gertz ER, Van Loan MD. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Overweight and Obese Adults Are Explained by Sun Exposure, Skin Reflectance, and Body Composition *Curr Dev Nutr*. 2019;3(7):nzz065.
202. Pichler R, Doppler S, Szalay E, Hertl C, Knell U, Winkler J. SPECT und FDG-PET in der Diagnostik der Neurolues [SPECT and FDG-PET in diagnostics of neurolues]. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(19-20 Suppl 4):20-3.
203. Piłat P, Borzęcki A, Jazienicki M, Gerkowicz A, Krasowska D. High-frequency ultrasound in the diagnosis of selected non-melanoma skin nodular lesions. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(5):572-580.
204. Pizzichetta MA, Kittler H, Stanganelli I, et al. : Pigmented nodular melanoma: the predictive value of dermoscopic features using multivariate analysis. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):106-8.

205. Plikus MV, Gay DL, Treffeisen E, Wang A, Supapannachart RJ, Cotsarelis G. Epithelial stem cells and implications for wound repair. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(9):946–7.
206. Popescu FD, Vieru M. Precision medicine allergy immunoassay methods for assessing immunoglobulin E sensitization to aeroallergen molecules. *World J Methodol.* 2018;8(3):17-36.
207. Porter AM. Why do we have apocrine and sebaceous glands?. *J R Soc Med.* 2001;94(5):236–237.
208. Prost-Squarcioni C. Histology of skin and hair follicle. *Med Sci (Paris).*2006;22(2):131-7.
209. Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1337-11.
210. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):747-54.
211. Rahimpour Y, Hamishehkar H. Liposomes in cosmeceutics. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(4):443-55.
212. Rahmani W, Abbasi S, Hagner A, Raharjo E, Kumar R, Hotta A, Magness S, Metzger D, Biernaskie J. Hair follicle dermal stem cells regenerate the dermal sheath, repopulate the dermal papilla, and modulate hair type. *Dev Cell.* 2014; 8;31(5):543-58.
213. Ranjkesh MR, Naghili B, Goldust M, Rezaee E. The efficacy of permethrin 5% vs. oral ivermectin for the treatment of scabies. *Ann Parasitol.* 2013;59(4):189-94.
214. Richardson M, Page I. Role of Serological Tests in the Diagnosis of Mold Infections. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12(3):127-9.
215. Richmond JM, Harris JE. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12):a015339.

216. Rimoin L, Altieri L, Craft N, et al. Training pattern recognition of skin lesion morphology, configuration, and distribution. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:489.
217. Risikesan J, Sommerlund M, Ramsing M, et al. Successful Topical Treatment of Pigmented Purpuric Lichenoid Dermatitis of Gougerot-Blum in a Young Patient: A Case Report and Summary of the Most Common Pigmented Purpuric Dermatoses. *Case Rep Dermatol* 2017; 9:169.
218. Rittié L, Sachs DL, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *Am J Pathol.* 2013;182(1):163–8.
219. Romani N, Brunner PM, Stingl G. Changing views of the role of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2012;132:872–881.
220. Romani N, Brunner PM, Stingl G. Changing views of the role of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):872-81.
221. Romanovsky AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(3):498–9.
222. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdes-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, et al. 2011. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 334: 98–3.
223. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies.. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD012994.
224. Rothwell RT, Campelos SB, Prazeres S. Pleomorphic adenoma of the eyelid with apocrine gland origin; an atypical location. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11: 439-41.
225. Rübsam ML, Esch M, Baum E, Bösner S, Diagnosing skin disease in primary care: a qualitative study of GPs' approaches, *Family Practice*, 2015; 32 (5): 591–4.
226. Ruchusatsawat K, Wongpiyabovorn J, Protjaroen P, Chaipipat M, Shuangshoti S, Thorner PS, Mutirangura A. Parakeratosis in skin is associated with loss of inhibitor of differentiation 4 via promoter methylation. *Hum. Pathol.* 2011;42(12):1878-87.

227. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-184.
228. Rzepka Z, Buszman E¹, Beberok A, Wrześniok D. From tyrosine to melanin: Signaling pathways and factors regulating melanogenesis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 30;70(0):695-13.
229. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1248-5.
230. Saleh D, Grubbs H, Koritala T, Crane JS. Tumid Lupus Erythematosus. 2021 Dec 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29494121.
231. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459.
232. Sander MA, Sander MS, Isaac-Renton JL, Croxen MA. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4):436-5.
233. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - part II. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):545-10.
234. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):556-60 .
235. Schlader ZJ, Vargas NT. Regulation of Body Temperature by Autonomic and Behavioral Thermoeffectors. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019 Apr;47(2):116-126.
236. Schlader ZJ, Sackett JR, Sarker S, Johnson BD. Orderly recruitment of thermoeffectors in resting humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Feb 1;314(2):R171-R180. doi: 10.1152/ajpregu.00324.2017. Epub 2017 Oct 11.

237. Schroeder P, Calles C, Benesova T, Macaluso F, Krutmann J. Photoprotection beyond ultraviolet radiation—effective sun protection has to include protection against infrared A radiation-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23:15–7.
238. Schuh S, Holmes J, Martina M, et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatology and Therapy*, 2017, Volume 7, Number 2, Page 187
239. Sedó-Mejía G, Soto-Rodríguez A, Pino-García C, Sanabria-Castro A, Monge-Ortega OP. Contact dermatitis: Clinical practice findings from a single tertiary referral hospital, a 4-Year retrospective study. *World Allergy Organ J.* 2020;13(7):100440.
240. Sen A, Chowdhury S, Poddar I, Bandyopadhyay D. Inpatient Dermatology: Characteristics of Patients and Admissions in a Tertiary Level Hospital in Eastern India. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):561-4.
241. Serhir B, Labbé AC, Doualla-Bell F, et al. Improvement of reverse sequence algorithm for syphilis diagnosis using optimal treponemal screening assay signal-to-cutoff ratio. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204001.
242. Shari R, Lipner SR, Scher RK Evaluation of nail lines: Color and shape hold clues. *Reviews Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2016 May;83(5):385-391
243. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):94.
244. Smibert OC, Abbinga S, Spelman DW, Jenney AWJ. Neurosyphilis: Concordance between cerebrospinal fluid analysis and subsequent antibiotic strategy for patients undergoing evaluation of a diagnosis of neurosyphilis. *Int J Infect Dis.* 2019;82:73-3.
245. Sonthalia S, Pasquali P, Agrawal M, et al. Dermoscopy Update: Review of Its Extradagnostic and Expanding Indications and Future Prospects. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(4):253-11.

246. Stevens NE, Cowin AJ, Kopecki Z. Skin Barrier and Autoimmunity-Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches for Autoimmune Blistering Diseases of the Skin. *Front Immunol.* 2019;10:1089.
247. Szeles J¹, Cook J, Sammons D, Shubrook J. Chronic lesions on legs. *J Fam Pract.* 2011;60(7):427-9.
248. Takata T, Tarutani M, Zouboulis CC, Sano S. Sebaceous glands as the primary target of EGFR-inhibitors in the development of papulopustular eruption. *J Dermatol Sci.* 2012;66:165-8.
249. Tamura Y, Takata K, Eguchi A, Kataoka Y. In vivo monitoring of hair cycle stages via bioluminescence imaging of hair follicle NG2 cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):393.
250. Thakur BK, Verma S, Hazarika D. A clinicopathological study of cutaneous tuberculosis at Dibrugarh district, Assam. *Indian J Dermatol.* 2012;57:63-2.
251. Timerman D, Devlin PM, Nambudiri VE, et al. Novel application of high-dose rate brachytherapy for severe, recalcitrant palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):498-3.
252. Tinhofer IE, Zaussinger M, Geyer SH, Meng S, Kamolz LP, Tzou CHJ, Weninger WJ. The dermal arteries in the cutaneous angiosome of the descending genicular artery. *Journal of Anatomy.* 2018; 232 (6): 979-7.
253. Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):109-6.
254. Tully AS, Traves KP, Studdiford JS. Evaluation of nail abnormalities. *Am Fam Physician.* 2012;85(8):779-87.
255. Veasey JV, Nappi F, Zaitz C, Muramatu LH. Descriptive analysis of mycological examination of patients with onychomycosis treated in private practice. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):134-2.
256. Videira I.F., Moura D.F., Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An. Bras. Dermatol.* 2013;88:76-83.
257. Wang X, Wang X, Liu J, et al. Hair Follicle and Sebaceous Gland De Novo Regeneration With Cultured Epidermal Stem Cells and Skin-Derived Precursors. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(12):1695-11.

258. Wang YJ, Chang CC, Cheng KL. Wood's lamp for vitiligo disease stability and early recognition of initiative pigmentation after epidermal grafting. *Int Wound J.* 2017;14(6):1391-3.
259. Wangsuwan S, Meephansan J. Comparative Study Of Photodynamic Therapy With Riboflavin-Tryptophan Gel And 13% 5-Aminolevulinic Acid In The Treatment Of Mild To Moderate Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:805-9.
260. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:49–11.
261. Wertz PW. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5229.
262. Wickes BL, Wiederhold NP. Molecular diagnostics in medical mycology. *Nat Commun.* 2018;9(1):5135.
263. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:296. doi:10.3389/fmed.2018.00296
264. Wong R, Geyer S, Weninger W. The dynamic anatomy and patterning of skin; Wiley Online Library 2016: 25 (2): 92-6.
265. Wu XS, Masedunskas A, Weigert R, Copeland NG, Jenkins NA, Hammer JA. Melanoregulin regulates a shedding mechanism that drives melanosome transfer from melanocytes to keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 31;109(31):E2101-9.
266. Xiao L, Zhang RZ, Zhu WY. The distribution of melanocytes and the degradation of melanosomes in fetal hair follicles. *Micron.* 2019;119:109-7.
267. Yasmin N, Bauer T, Modak M, Wagner K, Schuster C, Köffel R, Seyerl M, Stöckl J, Elbe-Bürger A, Graf D & Strobl H. Identification of bone morphogenetic protein 7 (BMP7) as an instructive factor for human epidermal Langerhans cell differentiation. *J. Exp. Med.* 2013;210, 2597-610

268. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Updated 2019]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
269. Zhang L, Wu Y, Zhang Y, et al. Topical 5-aminolevulinic photodynamic therapy with red light vs intense pulsed light for the treatment of acne vulgaris: A split face, randomized, prospective study. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1375634.

IZVOD IZ RECENZIJE

Dermatovenerološka propedeutika je pisana kao naučna monografija namijenjena studentima medicine i dentalne medicine, u skladu sa nastavnim planom i programom predmeta Dermatovenerologija. Nastala je iz potrebe da studenti dobiju na uvid što širi spektar dijagnostičkih i kliničkih vještina. Autori su obuhvatili sve oblasti iz dermatovenerološke propedeutike, uz istorijat razvoja dermatovenerologije, građu i funkciju kože i kožnih adneksa, dermatološku semiotiku sa prikazom i ilustracijom eflorescenci, kao oruđem za dijagnostiku kožnih oboljenja. Obuhvatili su i opisali sve dijagnostičke metode u dermatovenerologiji, kao i primijenu lokalne i opšte dermatološke terapije, uz opisanu fizikalnu i hiruršku terapiju u dermatologiji, kao i metode korektivne dermatologije. Kroz opisana poglavlja autori su uz ilustraciju kutanih promjena, na uniforman, razumljiv i pregledan način opisali sve pojmove u propedeutici, koji će studentima olakšati savladavanje gradiva i polaganje praktičnog dijela ispita iz dermatovenerologije. Smatran da ova naučna monografija daje realnu osnovu studentima da adekvatno savladaju sve tematske jedinice predviđene nastavnim planom i programom iz predmeta Dermatovenerologija, te sa zadovoljstvom dajem pozitivnu recenziju

Prof.dr sc.med. Nermina Hadžigrahić, dermatovenerolog
Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli

IZVOD IZ RECENZIJE

Smatram da naučna monografija „Dermatovenerološka propedeutika“ daje realnu osnovu studentima medicine i dentalne medicine da adekvatno ovladaju svim tematskim jedinicama koje su predviđene planom i programom iz predmeta Dermatovenerologija, te da će im olakšati savladavanje praktične nastave i pripremanje teorijskog dijela ispita. Sadrži širok spektar opisanih dijagnostičkih i kliničkih vještina iz oblasti dermatovenerološke propedeutike pisanih razumljivim stilom. Promjene na koži su prikazane i ilustrativno što omogućuje bolje shvatanje opisanih patoloških promjena na koži. Opisana je detaljno primijena lokalne, opšte i fizikalne dermatološke terapije. Sa zadovoljstvom dajem pozitivnu recenziju

Prof.dr sc.med. Bogdan Zrnić, dermatovenerolog
Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

SKRAĆENICE

K- keratin

PAR-2- proteazom aktivirani receptor 2

TEM-transmisijnska elektronska mikroskopija

DNK- dezoksinuklearna kiselina

LĆ - Langerhansova ćelija

CD34 - marker humane hematopoetske matične ćelije

MHC I Glavni kompleks histokompatibilnosti, proteini klase I

MHC II Glavni kompleks histokompatibilnosti, proteini klase II

FGF - Fibroblast growth factor- fibroblastni factor rasta

TGF- β -Transforming growth factor- β (Transformirajući faktor rasta- β)

GVHD - graft-versus-host disease- bolest kalem protiv domaćina

MĆ- Merkelove ćelije

MMP- matične metaloproteinaze

LOX- lizil oksigenaza

PG - proteoglikani

GAG- glikozaminoglikani

PDGF- platelet derived growth factor- trombocitni factor rasta

PAS - perjodna kiselina i Schiffovog reagensa

CK - citokeratin

MSH - melanostimulirajući hormon

cAMP- ciklični adenzin monofosfat

ACTH - adrenokortikotropni hormone

IP3 / DAG - inozitol trifosfat/ diacilglicerol

25 (OH) D 25 hidroksikalCIFerol prva hidroksilacija u jetri

25(OH) D-1-O 25 hidroksilaze-enzim za hidroksilaciju u bubrezima prekursora vit D

1,25(OH)₂D – 1,25 hidroksi ergokalciferol

VDR -- vitamin D receptor

25 (OH)D₃ – 25 holekalciferol

APĆ – antigen prezentujuće ćelije

NK – Natural killer

HLA – Human leukocyte antigen

RNA – ribonukleinska kiselina

TLR 2- Toll like receptor

SDA - Sabouraud dekstroza agar

BCG - Candida bromcresol green

CHROMagar Candida, peptona (10 g), glukoze (20 g), agara (15 g),
hloramfenikola (0,5 g) i Chromogenic ix. (2 g), pH 6,1.

PCR – polymerase chain reaction

RFLP - Restriction *Fragment* Length Polymorphism

MLEE - Multilokusne enzimske elektroforeze

ID - imunodifuzion

CF - Complement fixation

EIA - enzyme immunoassay

