

Izotretinoin - utjecaj na organizam i potencijalna toksičnost

Ivanišević, Lina

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:087137>

Rights / Prava: [Attribution 3.0 Unported/Imenovanje 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Lina Ivanišević
0058218292

**IZOTRETINOIN - FIZIOLOŠKI UČINCI I POTENCIJALNA TOKSIČNOST
ZAVRŠNI RAD**

Predmet: Osnove toksikologije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Teuta Murati

Zagreb, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Izotretinoin - utjecaj na organizam i potencijalna toksičnost

Lina Ivanišević, 0058218292

Sažetak: Vitamin A je vitamin topljiv u mastima i jedan je od esencijalnih nutrijenata potreban za niz metaboličkih procesa u organizmu. U hrani se pojavljuje u dva oblika, kao retinol i β -karoten. Derivati vitamina A dijele se na sintetske i prirodne oblike koji pripadaju istoj skupini spojeva, retinoidima. Najpoznatiji retinoidi koji se koriste u medicinske svrhe su izotretinoin, alitretinoin, beksaroten, tretinoin i acitretin. Svoje djelovanje ostvaruju vezanjem na dva stanična receptora te djeluju mehanizmom koji još nije u potpunosti razjašnjen. Izotretinoin se uspješno koristi u liječenju upalnih procesa kože, posebice rezistentnih oblika nodularnih akni. Najčešće nuspojave korištenja lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin su mukokutane promjene koje prolaze nedugo nakon prestanka terapije, depresija, anksioznost te promjene u raspoloženju i ponašanju, kao i promjena lipidnog statusa te razina jetrenih enzima. Primjena ovog lijeka tijekom trudnoće ozbiljno oštećuje plod te dovodi do velikog broja pobačaja, kao i teških malformacija fetusa. Također, postoji potencijalna povezanost primjene lijekova na bazi tog derivata vitamina A i upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: vitamin A, retinoidi, izotretinoin, nuspojave

Rad sadrži: 32 stranice, 4 slike, 1 tablica, 49 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološkoga fakulteta, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Teuta Murati

Datum obrane: 10. srpnja 2024.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Isotretinoin - Physiological Effects and Potential Toxicity

Lina Ivanišević, 0058218292

Abstract: Vitamin A is a fat-soluble vitamin and is one of the essential nutrients required for a number of metabolic processes in the body. It is found in food in two forms, as retinol and β -carotene. A distinction is made between synthetic and natural forms of vitamin A derivatives, which belong to the same group of compounds, retinoids. The best-known retinoids used for medical purposes are isotretinoin, alitretinoin, bexarotene, tretinoin and acitretin. They exert their effect by binding to two cellular receptors and act by a mechanism that is not yet been fully understood. Isotretinoin is successfully used to treat inflammatory skin processes, particularly resistant forms of nodular acne. The most common side effects associated with the use of drugs whose active ingredient is isotretinoin are mucosal changes that disappear shortly after discontinuation of therapy, depression, anxiety, mood and behavioral changes as well as changes in lipid status and liver enzyme levels. Taking this drug during pregnancy severely damages the fetus and leads to a large number of miscarriages and severe fetal malformations. There is also a possible link between the use of medicines based on this vitamin A derivative and inflammatory bowel diseases.

Keywords: vitamin A, retinoids, isotretinoin, side effects

Thesis contains: 32 pages, 4 figures, 1 table, 49 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Teuta Murati, PhD, Associate Professor

Thesis defended: July 10, 2024

Sadržaj

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO	3
2.1. VITAMIN A.....	3
2.2. DERIVATI VITAMINA A	7
2.2.1. IZOTRETINOIN: KEMIJSKA STRUKTURA I MEHANIZAM DJELOVANJA	10
2.2.2. IZOTRETINOIN KAO TERAPIJA ZA UPALNE PROCESE KOŽE	11
2.3. POTENCIJALNO TOKSIČNO DJELOVANJE IZOTRETINOINA NA LJUDSKI ORGANIZAM	13
2.3.1. POVEZANOST PRIMJENE IZOTRETINOINA I POJAVE MUKOKUTANIH PROMJENA	13
2.3.2. POVEZANOST PRIMJENE IZOTRETINOINA I POREMEĆAJA U LIPIDNOM PROFILU TE RAZINI JETRENIH ENZIMA	14
2.3.3. POVEZANOST PRIMJENE IZOTRETINOINA I POJAVNOSTI PSIHIČKIH POREMEĆAJA.....	15
2.3.4. POVEZANOST UPALNIH BOLESTI CRIJEVA S PRIMJENOM LIJEKOVA NA BAZI IZOTRETINOINA	16
2.3.5. UČINCI PRIMJENE IZOTRETINOINA NA OSTALE ORGANSKE SUSTAVE	19
2.3.6. POVEZANOST PRIMJENE IZOTRETINOINA I MOGUĆIH TERATOGENIH UČINAKA	21
3.ZAKLJUČCI	25
4.POPIS LITERATURE	27

1. UVOD

Vitamin A jedan je od esencijalnih nutrijenata potreban za niz različitih metaboličkih procesa u organizmu. Topljiv je u mastima te njegova apsorpcija ovisi o prisutnosti i dostupnosti lipida. Prirodnih izvora vitamina A ima mnogo te se može pronaći u namirnicama biljnog i životinjskog podrijetla. Dokazano je da manjak ovog vitamina uzrokuje pojavu noćnog sljepila, infekcija, imunološke disfunkcije te anemije. Metabolizira se i pohranjuje u stanicama jetre kao i svi njegovi derivati.

Derivati vitamina A nazivaju se retinoidi. Mogu biti prirodni ili sintetski spojevi te se razlikuju ovisno o namjeni. Neki od najpoznatijih sintetskih retinoida su izotretinoin, beksaroten, tretinoin, acitretin te alitretinoin. Mehanizam djelovanja retinoida vrlo je složeni proces te nije u potpunosti razjašnjen. Dokazano je da svi retinoidi ostvaruju svoje učinke na organizam putem dva stanična receptora definiranih kao RAR (engl. *retinoic acid receptor* - receptor retinoične kiseline) i RXR (engl. *retinoic X receptor* - retinoični X receptor) receptor. Obzirom da potječu od vitamina A, uključuju se u metabolizam lipida te mogu direktno ili indirektno utjecati na promjene u lipidnom profilu (Carratù i sur., 2012).

Izotretinoin ili 13-*cis* retinoična kiselina endogeni je metabolit čije su koncentracije u organizmu vrlo niske. Odobren je kao aktivna tvar u lijeku pod nazivom *Accutane* odnosno *Roaccutane* te se koristi kao terapija u liječenju teških oblika nodularnih akni koje ne odgovaraju na konvencionalne antibiotske terapije. Prvi put je sintetiziran 1955. godine te je utvrđeno njegovo pozitivno djelovanje na upalne procese kože. Prvobitno je izotretinoin predložen kao terapija za psorijazu, a kasnije je njegova upotreba pokazala pozitivne rezultate u liječenju karcinoma koštane srži te rozacee (Kapała i sur., 2022).

Konvencionalna doza izotretinoina u liječenju akni kreće se između 0,5 mg/kg/dan i 1 mg/kg/dan do ukupne kumulativne doze 100-120 mg/kg tijekom 4-6 mjeseci terapije. Često se primjenju niže doze tijekom početnih faza privikavanja na lijek kako bi se izbjegle nepoželjne nuspojave, nakon čega slijedi postupno povećanje doze (Kumar i Kumar, 2010).

Među najčešćim nuspojavama navode se mukokutane promjene kao što su suhoća sluznice nosa i ustiju, suha i ispucana koža te pojava bolnih pukotina na usnama. Ozbiljnost i intenzitet navedenih nuspojava ovise o primjenjenoj dozi lijeka te dužini trajanja terapije, no one se

povlače nakon prestanka terapije. Recentna istraživanja bave se učinkom izotretinoina na lipidni profil, pojavnost depresije i suicidalnih misli, razvoj bubrežnih bolesti kao i povezanosti ovog derivata vitamina A s pojavom upalnih bolesti crijeva. Posebni naglasak stavlja se na dokazani teratogeni učinak ovog spoja te potrebnu edukaciju pacijentica prije i tijekom primjene lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin.

Cilj ovog rada je prikazati učinke vitamina A i derivata vitamina A na zdravlje ljudi, s naglaskom na izotretinoin. Ovaj pregled dat će uvid u moguće opasnosti od korištenja lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin.

2. TEORIJSKI DIO

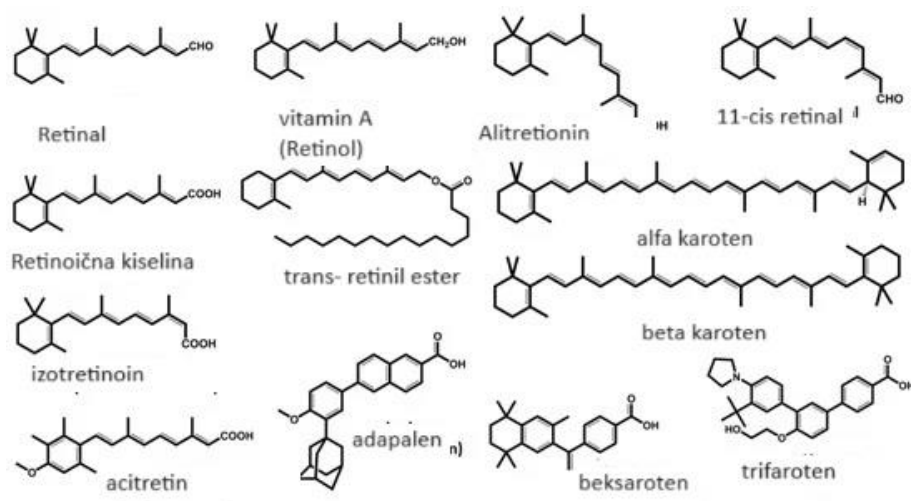
2.1. VITAMIN A

Vitamin A (slika 1) otkriven je 1913. godine te je okarakteriziran kao „masna tvar u krvi“ pri čemu je već tada primijećeno kako je neophodan za sintezu rodopsina (fotosenzitivnog pigmenta u štapićima mrežnice) i površinskog sloja rožnice. Pripada skupini vitamina topljivih u mastima te kao takav ima niz različitih metaboličkih funkcija u ljudskom organizmu. Prisutnost vitamina A dokazana je 1929. godine u tkivu retine. Prvi put je kemijski sintetiziran 1947. godine (Lanska, 2009).

U hrani vitamin A dolazi u dva moguća oblika. Prvi oblik je retinol, žuti oblik vitamina A, topljiv u mastima, koji dolazi isključivo u hrani životinjskog podrijetla. Najbogatiji izvori retinola su masna riba poput tune, lososa i skuše, mlijeko i mliječni proizvodi, jaja te goveđa jetra. Retinol je vrlo nestabilna tvar zbog čega mora proći proces esterifikacije. Najveća koncentracija ovog estera može se u organizmu pronaći u stanicama jetre, hepatocitima. Kada je potrebno, dolazi do procesa hidrolize estera prilikom čega se veže na poseban transportni protein kako bi stigao do ciljnog tkiva. Odatle se retinol može ponovo esterificirati ili pretvoriti u retinoičnu kiselinu ili retinal. Retinoična kiselina (slika 1) sudjeluje u procesu transkripcije gena, djeluje kao faktor rasta epitelnih stanica te sudjeluje u njihovoj diferencijaciji. Ima važnu ulogu u očuvanju zdravlja kože i kostiju, no nema vidnu funkciju. Ovaj oblik vitamina A, osim navedenih funkcija, također djeluje i izrazito protuupalno. S druge strane, retinol može prijeći u retinal putem retinil estera te tako djeluje na osjetilo vida. Zahvaljujući njemu, mrežnica bolje apsorbira svjetlost te omogućuje raspoznavanje boja i vidljivost pri slabom osvjetljenju (Chapman, 2012).

Drugi oblik vitamina A sintetiziraju isključivo biljke, neke bakterije i alge. To su spojevi koji pripadaju skupini karotenoida. Karotenoide možemo podijeliti na ksantofilne (sadrže kisik) i karotenske spojeve (ne sadrže kisik). Međutim, samo spojevi koji pripadaju skupini karotena možemo sagledati kao analoge vitamina A. Postoji nekoliko oblika karotena od kojih samo četiri imaju funkciju vitamina A u ljudskom organizmu. β -karoten (slika 1) je najpoznatiji provitamin vitamina A koji ima funkciju pigmenta u crveno-narančastom voću i povrću, ali se može nalaziti i u tamnozelenom lisnatom bilju. Pojavljuje se i u kolostrumu te zrelom majčinom mlijeku. Nakon ingestije hrane, apsorpcija β -karotena odvija se u duodenumu tankog crijeva. Stupanj njegove apsorpcije iz namirnica biljnog podrijetla ovisi o termičkoj obradi hrane i prisutnim masnoćama. Hrana koja sadrži veći udio masnoća bit će bogatija vitaminom A i β -

karotenom (Carazo i sur., 2021; Chapman, 2012). Teško je izmjeriti koliko točno karotena prelazi u retinol nakon apsorpcije u crijevima, ali se pretpostavlja da je otprilike 1 μg karotena ekvivalentan 0,5 μg retinola (Chapman, 2012).



Slika 1. Struktura vitamina A i retinoida (prema Carazo i sur., 2021)

Prirodnih izvora vitamina A ima mnogo, a najpoznatiji je mrkva jer sa samo 100 g ove namirnice možemo zadovoljiti 93 % dnevnih potreba za vitaminom A koji dolazi u obliku β -karotena. Osim mrkve ovaj provitamin možemo pronaći u batatu, špinatu i ostalom tamnozelenom lisnatom povrću, bundevi, rajčicama, marelicama, crvenim paprikama i sl. (Chapman, 2012).

Namirnice biljnog podrijetla bogate β -karotenom predstavljaju važan izvor vitamina A u prehrani ljudi. Međutim bioraspoloživost β -karotena i vitamina A varira ovisno o raznim čimbenicima. β -karoten iz hrane ne mora nužno prijeći u vitamin A. Kako raste pretjerani unos β -karotena hranom, tako se smanjuje njegova crijevna pretvorba u vitamin A zbog čega ovaj provitamin ima status sigurnog za zdravlje. Matriks hrane, također, značajno utječe na dostupnost vitamina A. β -karoten, uklopljen u matriks hrane, mora se osloboditi iz njega kako bi se povećao stupanj njegove bioraspoloživosti. Proces pirjanja hrane bogate β -karotenom razara matriks hrane i omogućuje njegovu dostupnost. Što je veći udio lipida u hrani, oslobođeni β -karoten može se nesmetano ugraditi u miješane micelle i lakše apsorbirati (Haskell, 2012). Retinil esteri su spojevi prisutni u namirnicama životinjskog podrijetla te kao takvi moraju prijeći u retinol kako bi došlo do apsorpcije vitamina A. Prelazak retinil-estera u retinol odvija se procesom hidrolize nakon čega dolazi do stvaranja specifične kemijske veze

između retinola i retinol-vezujućeg proteina u enterocitima. Unos retinola odvija se olakšanom difuzijom uz pomoć odgovarajućeg proteina kako bi se omogućio nesmetan transport kroz vodeni medij unatoč hidrofobnosti ove molekule (Debiez i Larondelle, 2005). Osim sastava hrane i termičke obrade, na dostupnost β -karotena utječu i genetski faktori te zdravstveno stanje pojedinca (Haskell, 2012).

Jetra ima najvažniju ulogu u metabolizmu retinoida. Nakon unosa putem hrane, kreće apsorpcija u crijevima od čega 66-75 % svih retinoida iz hrane odlazi u jetru. Mjesto skladištenja je u zvjezdastim stanicama gdje se nalazi 70-90 % svih retinoida. Namirnice biljnog podrijetla sadrže tzv. proretinoidne karotenoide koji se netaknuti apsorbiraju u enterocite iz čega kasnije nastaje retinol. Retinil-estri koji se nalaze isključivo u namirnicama životinjskog podrijetla podliježu procesu hidrolize u lumenu tankog crijeva nakon čega se mogu nesmetano apsorbirati. Retinol putuje zajedno s lipidima u obliku hilomikrona prema jetrenim receptorima. Kada je unos retinoida smanjen, jetra otpušta retinoide u krvotok. Za aktivaciju retinoične kiseline i poticanje izlučivanja retinoida odgovorni su hepatociti. Dakle, jetra je organ u kojem se odvija pohrana retinoida i mobilizacija retinola (Shirakami i sur., 2012).

Smatra se kako je adekvatan unos vitamina A 700 $\mu\text{g}/\text{dan}$ za žene te 900 $\mu\text{g}/\text{dan}$ za muškarce. RDA (engl. *Recommended Daily Intake* - preporučeni dnevni unos) vrijednost za trudnice iznosi 770 $\mu\text{g}/\text{dan}$ te se ne smije prekoračiti kako ne bi došlo do oštećenja ploda. Za žene koje doje potreban dnevni unos raste čak do 1300 $\mu\text{g}/\text{dan}$. Preporučeni unos u djece varira od 300 do 900 $\mu\text{g}/\text{dan}$ ovisno o dobi. Kako bi se spriječio nedostatak, minimalni unos vitamina A kod djece do pete godine života iznosi 200 $\mu\text{g}/\text{dan}$ (Hodge i Taylor, 2023)

Hipervitaminoza podrazumijeva pretjerani unos određenog vitamina u organizam. Hipervitaminoza A dijagnosticira se kada koncentracija vitamina A prelazi 2,09 μM u krvnoj plazmi. Najčešće se javlja kao posljedica unosa suplemenata na bazi vitamina A kao i pretjeranog unosa hrane bogate ovim vitaminom. Akutna toksičnost nastupa nakon unosa 500 mg/dan u odraslih osoba, dok kod djece dolazi do toksičnog efekta prilikom unosa većeg od 100 mg/dan. Kronična toksičnost se očituje uzimanjem doza od 10 mg/dan kroz period od nekoliko mjeseci. Metabolizam vitamina A odvija se putem jetre zbog čega je od presudne važnosti funkcionalnost i zdravlje hepatocita. Simptomi koji se obično javljaju prilikom intoksikacije su zamagljeni vid, gubitak kose, bol u mišićima i zglobovima (posebice kod pacijenata koji se liječe lijekovima na bazi izotretinoina - derivata vitamina A) te mučnine i

povraćanje. Retinoidi koji se primjenjuju lokalno mogu uzrokovati crvenilo i ljuštenje kože, a kod pretjeranog korištenja dovode do „sindroma retinoične kiseline“. Ovaj sindrom manifestira se kao akutni respiratorni distres s dispnejom. Povećan unos karotenoida, ipak nije toliko opasan, no može dovesti do pojave narančasto/žućkaste boje kože (Carazo i sur., 2021).

Kod pretjeranog unosa vitamina A u organizam, može doći do nadmetanja za isti receptor na koji se inače veže vitamin D i istiskivanja vitamina D s receptora. Posljedica toga je smanjenje mineralne gustoće kostiju i povećana opasnost za razvoj osteoporoze te prijeloma kostiju (Chapman, 2012).

Nedovoljan unos vitamina A dovodi do niza negativnih učinaka na organizam. Najčešće nedovoljan unos ovog vitamina vežemo uz nerazvijene zemlje čija je prehrana manjkava esencijalnim nutrijentima pa tako i vitaminom A. Primarni nedostatak ovog vitamina javlja se zbog nedostatnog unosa hranjivih tvari i nutrijenata, kao i prebrzog odvikavanja od majčinog mlijeka. Sekundarni nedostatak posljedica je malapsorpcije cinka i lipida iz hrane koji su neophodni za metabolizam vitamina A (Chapman, 2012). Problem ne predstavlja samo nedovoljan unos vitamina A, već i nemogućnost njegove pohrane zbog nedostatka masnog tkiva, pothranjenosti i malnutricije. Sve to posljedično dovodi do velike stope smrtnosti kao i razvoja teških bolesti. Kronični manjak vitamina A uzrokuje pojavu noćnog sljepila zbog slabe regeneracije vidnog pigmenta u retinalnim štapićima. Ako se dopusti da taj nedostatak potraje, dolazi do degeneracije retinalnih štapića i na kraju do potpune sljepoće. Osim značajnog utjecaja na osjetilo vida, manjak vitamina A može dovesti do imunološke disfunkcije, čestih infekcija i anemije (Hodge i Taylor, 2023).

Postoji nekoliko presudnih faktora zašto se kod djece češće javlja nedostatak vitamina A. Prvi razlog je nedostatak vitamina A u majčinom mlijeku zbog neadekvatne i nedostatne prehrane majke. Potrebe za vitaminom A gotovo se udvostručuju nakon poroda i za vrijeme dojenja. Žene u nerazvijenim zemljama provode značajan dio života dojeći djecu kada su zapravo potrebe za vitaminom A najveće. U prosjeku žene imaju petero djece i doje značajno duže nego žene u razvijenim zemljama. Drugi razlog je da djeca u nerazvijenim zemljama nemaju mogućnost održavanja normalnih koncentracija vitamina A u jetri bez odgovarajuće suplementacije. Miller i sur. (2001) navode da čak i uz odgovarajuću suplementaciju vitaminom A, djeca u nerazvijenim zemljama svijeta teško postižu adekvatne zalihe vitamina A u jetri za razliku od prosječnog američkog djeteta. Razlog nedostatka vitamina A leži u činjenici da djeca izvore vitamina A dobivaju isključivo iz majčinog mlijeka te biljnih izvora β -karotena zbog nedostupnosti hrane životinjskog podrijetla. Treći razlog je česta izloženost infekcijama,

bolestima i anoreksiji koja je uzrok malapsorpcije i povećanog katabolizma što dodatno narušava status vitamina A. Vrlo često je prisutna dijareja, kao i akutne respiratorne bolesti. Anoreksija je uglavnom uvjetovana smanjenim unosom hrane, a samim time i unosom vitamina A. Ono što ozbiljno ugrožava status vitamina A su vodene kozice i ospice. Ospice rezultiraju izrazito smanjenom koncentracijom vitamina A u cirkulaciji (Miller i sur., 2001).

2.2. DERIVATI VITAMINA A

Spoznaja da retinoična kiselina ima niz važnih uloga tijekom embrionalnog razvoja, kao i kasnije u odrasloj dobi, potaknulo je brojna istraživanja usmjerena na liječenje bolesti retinoidnom terapijom. Retinoidi kontroliraju ekspresiju stotine gena, uključujući one koji kodiraju za faktore transkripcije, enzime, strukturne proteine, receptore na površini stanica, neurotransmitere, faktore rasta i sl. Upotreba retinoida u liječenju karcinoma značajno je napredovala u posljednja dva desetljeća te su brojni retinoidi sintetizirani i testirani u tu svrhu. Retinoidi također djeluju kao imunomodulatori te retinoična kiselina ima ključnu ulogu u regulaciji imunološke aktivnosti. Svoje učinke najčešće ostvaraju preko dva stanična receptora definiranih kao RAR i RXR (Carratù i sur., 2012).

Derivati vitamina A (tablica 1) prvenstveno su osmišljeni kako bi se koristili kao lijekovi za liječenje određenih upalnih stanja ili bolesti kože. Retinoidi su spojevi koji su i prirodni i sintetski derivati vitamina A, a njihova je važnost upravo u tome što uspješno zamjenjuju funkciju tog vitamina. Imaju višestruko djelovanje u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije, funkciji vida, rastu kostiju i funkcioniranju imunskog sustava (NIDDK, 2020). Zbog inhibicije na proliferaciju stanica, induciranja diferencijacije i protuupalnih ili sebosupresivnih učinaka, retinoidi i derivati vitamina A naširoko se koriste već više od 30 godina kako lokalno, tako i sustavno u liječenju hiper- i parakeratotičnih kožnih bolesti, genodermatoza, teških oblika akni, nekih autoimunih bolesti (npr. *lupus erythematosus*) ili kožnog T-staničnog limfoma (Klör i sur., 2011).

Sintetski retinoidi dijele se u tri generacije, a razlikuju se kemijskom strukturom. U prvu generaciju uključeni su retinol, retinal, tretinoin (retinoična kiselina), izotretinoin te alitretinoin kao predstavnici nearomatskih spojeva. Druga generacija sintetskih retinoida obuhvaća monoaromatske spojeve etretinat i acitretin, dok u treću generaciju ubrajamo poliaromatske spojeve kao što su tazaroten, beksaroten te adapalen. Svi navedeni oblici sintetskih retinoida utječu na kožu i procese unutar kože, ali neki od njih imaju i druge funkcije. Također,

kontroliraju diobu stanica kože i diferencijaciju dubljih slojeva epidermisa. Acitretin (tablica 1) je odobreni oblik retinoida koji se koristi za liječenje težih oblika psorijaze koji ne odgovaraju na niti jednu drugu postojeću terapiju. Vežanjem na receptore za retinoičnu kiselinu, acitretin uzrokuje promjene u transkripciji gena i tako potiče protuupalne i antiproliferativne učinke (Sarkar i sur., 2013).

Tablica 1. Klasifikacija i profil derivata vitamina A za sustavnu primjenu (*prema Klör i sur., 2011*)

Spoj	Receptor	Endogeni metabolit/sintetski spoj	Indikacije
Tretinoin	RAR	Endogeni metabolit	Akutna promijelocitna leukemija
Izotretinoin	RAR	Endogeni metabolit	Akne
Acitretin	RAR	Sintetski spoj	Psorijaza
Beksaroten	RXR	Sintetski spoj	Kožni T-stanični limfom
Alitretinoin	RAR/RXR	Endogeni metabolit	Kronični dermatitis ruku

RAR (engl. *Retinoic Acid Receptor* - receptor retinoične kiseline), RXR (engl. *Retinoic X Receptor* - retinoični X receptor)

S druge strane tretinoin (tablica 1) ima nekoliko uloga. Otkriveno je njegovo povoljno djelovanje na povećanu proizvodnju kolagena tipa I pa samim time i njegovo pozitivno djelovanje na povećanu elastičnost kože. Studije na životinjama dokazale su da tretinoin ima učinak na citokeratin (posrednik u bržem zacjeljivanju rana). Tretinoin je pokazao povoljan učinak u usporavanju procesa fotostarenja jer povoljno utječe na smanjenje hiperpigmentacijskih procesa, kao i na zaglađivanje površinskih slojeva kože. Iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, utvrđeno je njegovo djelovanje na epidermis i dermis kože (Sumita i sur., 2017).

Beksaroten (tablica 1) je sintetski retinoid za koji je otkriveno da se može koristiti u liječenju T-staničnih limfoma. U Europi je odobren u liječenju refraktornog uznapredovalog T-staničnog limfoma (Gniadecki i sur., 2007). Istraživanja su pokazala da beksaroten djeluje na maligne T-stanice inducirajući njihovu staničnu smrt putem apoptoze (Knol i sur., 2010).

Osim što povoljno djeluju na kožu i suzbijaju upalna stanja kože, otkriveno je da retinoidi djeluju i na sprječavanje nastanka tumora. Ovo otkriće potaknulo je brojna istraživanja posvećena razjašnjavanju mehanizama djelovanja retinoida na tumorske stanice. Otkriveno je da inhibiraju proliferaciju tumorskih stanica, kao i da pokreću proces apoptoze mutiranih stanica. Osim vezanja retinoida na receptore retinoične kiseline, utvrđeno je i njihovo djelovanje neovisno o receptorima. Sintetski retinoidi također potiču slične stanične procese kao i prirodni endogeni retinoidi (Kiningham i Silvis, 2013).

Razvojem novih retinoida došlo je do spoznaje i boljeg razumijevanja mehanizma djelovanja ovih spojeva na stanične receptore. Korištenje retinoida u svrhu suzbijanja karcinoma ispitano je na nekoliko tipova (životinjskih) staničnih linija porijeklom iz tkiva kože, dojke, pluća, usne šupljine, jetre i dr. Utvrđeno je da ovaj oblik liječenja zahtjeva duži vremenski period te da postoji određeni stupanj selektivnosti određenih retinoida za određena tkiva. Neki retinoidi su poticali kancerogene procese u jednoj vrsti tkiva, dok su u drugoj djelovali antikancerogeno. Mehanizam kojim ostvaruju većinu svojih učinaka povezan je s vezanjem na posebne stanične receptore čime moduliraju ekspresiju gena utječući na proces transkripcije i translacije DNA. Raznolikost signalnih puteva različitih retinoida potaknuta je vezanjem na retinoidne receptore. Na staničnoj razini, aktivacija retinoidnih receptora može inhibirati proliferaciju, potaknuti diferencijaciju i izazvati apoptozu stanica. Ovaj mehanizam je vrlo složen proces i nije u potpunosti razjašnjeno djelovanje svih retinoida na njihove receptore (Evans i Kaye, 1999).

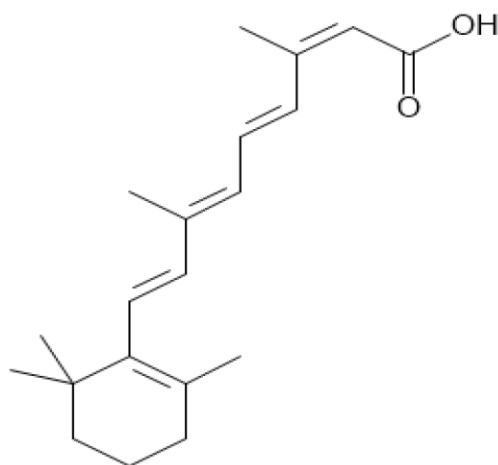
Lijekovi i različita (pato)fiziološka stanja mogu utjecati na djelovanje i apsorpciju retinoida. Primjerice, lijekovi kao što su oralni kontraceptivi, mogu utjecati na podizanje razine retinoida u krvnoj plazmi, dok alkohol inhibira metabolizam vitamina A i njegovih derivata te dovodi do nižih vrijednosti retinola u krvi (Carazo i sur., 2021).

Različite dermatološke bolesti liječe se različitim derivatima vitamina A. Svaki od njih može utjecati na lipidni profil u krvi te se očekuju promjene u metabolizmu lipida tijekom terapije retinoidima. Prije početka terapije potrebno je ispitati zdravstveno stanje pacijenta te predvidjeti moguće rizike za oboljevanje od ateroskleroze, vaskularnih poremećaja ili koronarne bolesti srca. Također, terapija retinoidima može dovesti do promjena u razini kolesterola i triglicerida u krvi. Povećanje koncentracije triglicerida i VLDL-a (engl. *very low density lipoprotein* - lipoprotein vrlo niske gustoće), kao i preraspodjele LDL (engl. *low density lipoprotein* - lipoprotein niske gustoće) i HDL (engl. *high density lipoprotein* - lipoprotein

visoke gustoće) kolesterola ovise o pojedincu i propisanoj dozi retinoida. Prosječno povećanje triglicerida varira u 30-44 % slučajeva, dok se povišeni kolesterol javlja u 31 % pacijenata na terapiji retinoidima. Zbog promjena u lipidnom statusu pacijenata koji se liječe retinoidnom terapijom, potrebne su kontrole prije, tijekom i nakon same terapije (Klör i sur., 2011).

2.2.1. Izotretinoin: kemijska struktura i mehanizam djelovanja

Izotretinoin ($C_{20}H_{28}O_2$; slika 2), ujedno poznat i kao 13-*cis* retinoična kiselina, pripada skupini retinoida, derivata vitamina A. Odobren je kao aktivna tvar u lijekovima za liječenje teških rezistentnih oblika nodularnih akni koje ne reagiraju na konvencionalnu terapiju. Lijekovi na bazi izotretinoina imaju malu bioraspodivnost te su izrazito lipofilni, a primjenjuju se oralno, u obliku kapsula. Najčešći nazivi lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin su *Accutane*, odnosno *Roaccutane*. Metabolizam izotretinoina se odvija u jetri putem mikrosomskog enzimatskog sustava citokroma P450 te kao i ostali oblici retinoida nema sposobnost dugoročnog zadržavanja u jetri. Njegovo djelovanje najčešće se bazira na vezanju za RAR- γ . Ostali poznati mehanizmi djelovanja izotretinoina su inhibicija citokeratina 1, 10 i 14, filagrina i matriksnih metaloproteinaza uz povećanje aktivnosti citokeratina 7, 13 i 19, laminina B1 i interleukina 1. Izotretinoin, kao i ostali retinoidi, regulira ekspresiju gena te utječe na proliferaciju, diferencijaciju i staničnu smrt. Pokreće apoptozu u stanicama kože odgovornih za lučenje sebuma te na taj način stvara nepovoljan okoliš za bakterijske uzročnike upalnih procesa (Kapała i sur., 2022).



Slika 2. Izotretinoin - strukturna formula spoja (Kapała i sur., 2022)

Izotretinoin nastaje metabolizmom retinola te je prirodno prisutan u organizmu u manjim količinama. Prvi je put sintetiziran 1955. godine te je tada utvrđeno pozitivno djelovanje na upalne procese u koži. Prvobitno je predložen kao terapija u liječenju psorijaze, međutim nije pokazao zadovoljavajuće učinke. Osim u liječenju težih oblika akni, pokazao je učinkovitost i u liječenju karcinoma koštane srži i neuroblastoma kao i Darierove bolesti i rozacee (Chapman, 2012).

2.2.2. Izotretinoin kao terapija za upalne procese kože

Konvencionalna doza izotretinoina za liječenje upalnih procesa kože, kao što su akne, varira između 0,5 i 1,0 mg/kg/dan. Prema europskim smjernicama preporučena doza kreće se između 0,3 i 0,5 mg/kg, dok američke smjernice dopuštaju do 1 mg/kg. Prema važećim europskim smjernicama minimalno trajanje liječenja je 6 mjeseci kako bi se postigao željeni učinak. Liječenje se, najčešće, započinje dozom od 0,5 mg/kg te se doza može postepeno povećavati do 1 mg/kg. Prekid liječenja nastupa kada se klinička slika akni popravi za više od 90 % u usporedbi s početkom liječenja. Iako izotretinoin pokazuje zadovoljavajuće rezultate, postoje klinička ispitivanja čiji rezultati govore u prilog tome da je dugotrajna stopa izlječenja zapravo manja od prijavljene, posebice u mlađih pacijenata. Kod te populacije postoji veća vjerojatnost za ponavljanjem upalnih procesa unutar prvih 18 mjeseci od završetka terapije. Unatoč izvješćima o recidivima, ovaj oblik terapije i dalje ostaje najbolja opcija za tretiranje upalnih procesa i akni kada konvencionalna terapija antibioticima nije dovoljna (Paichitrojjana i Paichitrojjana, 2023).

Liječenje izotretinoinom zahtjeva dobro poznavanje ozbiljnosti pojedinačnih slučajeva pacijenata. Kod liječenja blagih do umjerenih oblika akni potrebno je primjeniti niže doze od 0,5 mg/kg/dan izotretinoina iako je zlatni standard u liječenju akni 1 mg/kg/dan izotretinoina. Učinkovitost i stopa recidiva primjenom niže doze u tretiranju blagih oblika akni, jednaka je kao i kod primjene više doze s manje zamijećenih nuspojava (Sardana i Garg, 2010).

S obzirom da ovaj oblik terapije može izazvati niz nuspojava i da se ne preporuča svakome, provedene su brojne studije čiji je cilj bio utvrditi dozu izotretinoina koja je najsigurnija i najučinkovitija u liječenju. Nedavna istraživanja pokazala su da je ta doza najčešće 20 mg izotretinoina dnevno. Većina pacijenata pozitivno je reagirala na terapiju te nakon 16-24 tjedana više nisu primjećivali upalne procese. To, dakako, ovisi i o primijenjenoj dozi koja se kretala u rasponu od 0,5-1 mg/kg/dan (Bin Al-Zou i sur., 2022). Kako bi potvrdili ovu tezu,

znanstvenici u Kini proveli su istraživanje djelovanja nižih doza izotretinoina na ispitanicima kojima je bilo teže podnositi veće doze zbog nuspojava lijeka. Kao najvažniju nuspojavu korištenja većih doza navodili su pojavu heilitisa - bolnih upala, crvenila, oticanja i suhoće usana. Kako bi se izbjegao heilitis, pacijenti su podvrgnuti terapiji izotretinoinom koja je varirala između 0,2 i 0,4 mg/kg/dan ovisno o individualnim potrebama. Ova doza izotretinoina je načelno bila dobro podnošena bez značajnih nuspojava. Prema dobivenim rezultatima preporuča se upotreba nižih doza (0,1-0,3 mg/kg/dan) s duljim periodom liječenja (više od 6 mjeseci) za pacijente s blagim do umjerenim oblicima akni. Također, zamjećena je rjeđa pojava recidiva koja može biti povezana s dužim periodom liječenja u odnosu na konvencionalnu terapiju, ali treba uzeti u obzir da pacijenti nisu bili dovoljno dugo praćeni nakon završetka terapije što upućuje na moguću pojavu recidiva koja nije zabilježena (Li i sur., 2024).

Zbog sve češće pojave akni u ranijoj životnoj dobi, provedena je studija o pravovremenoj terapiji izotretinoinom. Studija provedena na djeci u dobi između 9 i 18 godina imala je za cilj utvrditi može li korištenje izotretinoina u ranoj životnoj dobi spriječiti kasnije dugotrajnije liječenje i ožiljke od akni. Znanstvenici su klinički pratili djecu tijekom osam godina. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine ovisno o dobi te je praćeno njihovo stanje nakon propisane terapije. Studija je utvrdila kako ranija i kratkotrajnija primjena izotretinoina može pomoći u smanjenju pojavi akni u kasnijoj životnoj dobi te minimizirati sekundarne simptome akni kao što su ožiljci i hiperpigmentacijske mrlje (Brzezinski i sur., 2022a).

Osim izotretinoina, u liječenju akni često se koristi i antibiotska terapija. Costa i sur. (2011) proveli su istraživanje učinkovitosti terapije izotretinoinom u odnosu na konvencionalnu terapiju antibioticima. Studija je provedena na ispitanicima s umjerenim do težim oblicima akni u dobi od 12 do 55 godina. Cilj istraživanja bio je utvrditi može li izotretinoin zamjeniti antibiotsku terapiju i postići bolje rezultate u procesu liječenja. Istraživanje nije pokazalo značajnu prednost terapije izotretinoinom u odnosu na antibiotsku terapiju. Obje terapije korištene u istraživanju pokazale su poboljšanje u vidu smanjenja broja upalnih lezija te nisu prijavljene ozbiljnije nuspojave tijekom terapija.

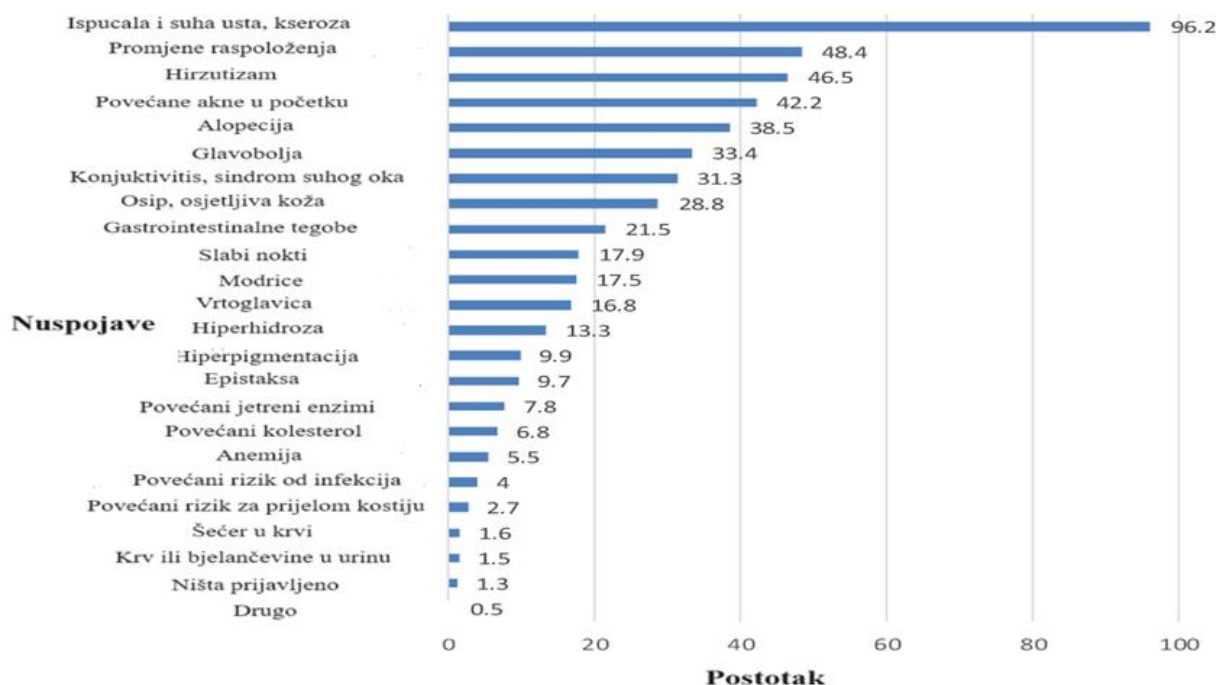
2.3. POTENCIJALNO TOKSIČNO DJELOVANJE IZOTRETINOINA NA LJUDSKI ORGANIZAM

Eliminacija vitamina topljivih u mastima odvija se sporije u odnosu na vitamine topljive u vodi. Postoje dva moguća načina izlučivanja iz organizma, jetrom u žuč ili bubrezima. Retinoidi, kao derivati vitamina A topljivog u mastima, imaju sposobnost dužeg zadržavanja u različitim organima, posebice jetri. Nakon terapije retinoidima mogu proći mjeseci, pa čak i godine, kako bi se izlučili iz organizma (Carazo i sur., 2021).

2.3.1. Povezanost primjene izotretinoina i pojave mukokutanih promjena

Neke od najčešćih, ujedno i najblažih nuspojava terapije izotretinoinom su mukokutane promjene. Pojavljuje se suhoća u ustima, heilitis te pretjerana žeđ. Oralne promjene su gotovo uvijek reverzibilne po završetku terapije te ne predstavljaju značajniji rizik za zdravlje. Osim suhoće usana, javlja se suhoća i drugih mukoznih tkiva. Česta je pojava suhoće sluznice nosa zbog koje može doći do nazofaringitisa i kašlja (Kapała i sur., 2022).

Studija temeljena na *online* upitniku provedena u Palestini među studentima mlađim od 18 godina, obuhvatila je najčešće simptome terapije izotretinoinom. Ukupno je sudjelovalo 548 ispitanika koji su bili na terapiji ili su u procesu terapije. Ispitanici su većinski odgovorili kako su osjećali značajnu suhoću i ispucanost usana, međutim kao iduće najznačajnije nuspojave navodili su promjene u raspoloženju, hirsutizam (pretjerana dlakavost) te pojačanu pojavu akni na početku same terapije (slika 3). Upitnik je obuhvatio i ostale nuspojave kao što su osip, gastrointestinalne tegobe, pojava modrica i oslabljeni nokti koji su se javljali kod manjeg broja ispitanika (Abukhalil i sur., 2024).



Slika 3. Nuspojave povezane s upotrebom izotretinoina (prema Abukhalil i sur., 2024)

2.3.2. Povezanost primjene izotretinoina i poremećaja u lipidnom profilu te razini jetrenih enzima

Osim pojave mukokutanih nuspojava, česta nuspojava primjene izotretinoina je promjena lipidnog statusa i razina jetrenih enzima. S obzirom da se terapija najčešće provodi primjenom doze od 0,5-1 mg/kg/dan do ukupne kumulativne doze 100-120 mg/kg tijekom 4-6 mjeseci, često se pojavljuju biokemijske i hematološke abnormalnosti. Znanstvenici su stoga ispitivali utjecaj izotretinoina u dozi od 0,5 mg/kg/dan na ljudski organizam i moguće pojave abnormalnosti u krvnim pretragama. Promatrani su ukupni hemoglobin, ukupni i diferencijalni broj leukocita, ukupni bilirubin, serumska glutamin oksalo-kiselinska transaminaza i glutamin-piruvat transaminaza, ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL i HDL. Svi ispitanici dobivali su jednaku dozu izotretinoina tijekom 6 mjeseci te su praćeni tijekom cijelog perioda terapije u rasponima od 4 tjedna. Prema dobivenim rezultatima, svih 60 promatranih pacijenata imali su vrijednosti hemoglobina te ukupnog i diferencijalnog broja leukocita nakon terapije unutar referentnog intervala. Razina bilirubina također je ostala u granicama normalnih vrijednosti. Granično visoke koncentracije ukupnog kolesterola zabilježene su kod petero ispitanika te je samo jedan ispitanik imao značajnije povišene vrijednosti. Kod trinaestero ispitanika zabilježen je porast koncentracije triglicerida u odnosu na stanje prije terapije, a značajniji porast zabilježen je kod samo dvoje ispitanika. Svakako nepoželjna promjena je smanjenje

koncentracije HDL kolesterola koja se pojavila u 36 % ispitanika, dok je LDL kolesterol bio granično visok u sedam slučajeva. Kontrolama nakon terapije utvrđeno je da nije došlo do značajnih promjena u koncentraciji ili funkciji jetrenih enzima, međutim prijavljeni su slučajevi hiperlipidemije, povišenog ukupnog, LDL i HDL kolesterola, kao i povišene vrijednosti triglicerida. Iako su navedene promjene reverzibilne, čak i manja doza izotretinoina od konvencionalne dovodi do određenih abnormalnosti u lipidnom profilu pojedinaca (Kumar i Kumar, 2010).

Slično istraživanje kojeg su proveli Ahmadvand i sur. (2011) proučavalo je vrijednosti i aktivnost gama glutamil transpeptidaze (GGT) te utjecaj izotretinoina na pojavu dislipidemije i oksidacijskog stresa u stanicama. Djelovanje izotretinoina u metabolizmu lipida nije poznato, međutim pretpostavlja se kako reagira sa skupinama u aktivnom mjestu određenih enzima kao što je HMG (engl. *hydroxyl methyl glutaryl* - hidroksil metil glutaril) reduktaza. Istraživanje je provedeno na 44 ispitanika koji su uzimali 0,5 mg/kg izotretinoina tijekom 120 dana. Utvrđeno je povećanje razine ukupnog kolesterola, triglicerida te povećana aktivnost GGT. Aktivnost ovog enzima može se koristiti kao marker za određivanje oksidacijskog stresa. Pretpostavlja se kako povećana aktivnost ukazuje na povećano stvaranje slobodnih radikala koji imaju ključnu ulogu u oksidacijskom stresu. Samim time povećava se rizik od razvoja bolesti jetre (Ahmadvand i sur., 2011).

2.3.3. Povezanost primjene izotretinoina i pojavnosti psihičkih poremećaja

Nizom istraživanja došlo je do spoznaje o povezanosti oralne primjene lijeka čija je aktivna tvar izotretinoin i njegovog učinka na pojavnost psihičkih smetnji, poremećaja ili bolesti. Kao nuspojava lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin, pojavljuju se depresija, anksioznost te promjene u raspoloženju i ponašanju. Zbog mogućnosti pojave psihičkih smetnji i poremećaja, u istraživanju Algamdi i sur. (2020) sastavljen je upitnik o mentalnom zdravlju pacijenata prije i nakon terapije izotretinoinom. Istraživanje je uključilo ispitanike koji prethodno nisu primali izotretinoin te nemaju osobnu ili obiteljsku povijest bilo kakve psihijatrijske bolesti. Od ukupno 29 ispitanika, 18 je završilo ispitivanje. Dvanaestero ispitanika primalo je terapiju izotretinoina u dozi od 0,5 mg/kg/dan, dok je ostalih šest primalo doksiciklin, antibiotik koji pripada skupini tetraciklina. Rezultati ove studije nisu otkrili izravnu povezanost između primjene izotretinoina i pojavnosti depresije tijekom 8 tjedana istraživanja (Algamdi i sur., 2020).

Već 1998. godine Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) izdala je upozorenje liječnicima o mogućoj povezanosti izotretinoina s depresijom, suicidalnošću i razvojem različitih psihoza. Preporuka je da se od pacijenata zahtijeva informirani pristanak za medicinsko-dijagnostičke i terapijske postupke te ih se informira o mogućim nuspojavama lijeka. FDA je, između 1982. i 2000. godine, zaprimila prijave 394 slučajeva depresije i 37 smrtnih ishoda uzrokovanih samoubojstvom kod pacijenata na terapiji izotretinoinom. Po broju prijava nuspojava povezanih s depresijom, to je peti najčešći lijek te najčešći po broju izvješća o samoubojstvima u Sjedinjenim Američkim Državama između 1982. i 2000. godine. Metodološki nedostaci analiza za utvrđivanje pojavnosti psihijatrijskih poremećaja su najčešće nedostatak kontrolne skupine (bez akni), nedostatak razmatranja stanja i određivanje doze izotretinoina za pojedinačne ispitanike te nedostatak mogućnosti za utvrđivanje razlika u stopama samoubojstava (Magin i sur., 2005). S obzirom na ograničene podatke, izostanak terapije izotretinoinom u slučaju pojave akni nije opravdan. Potrebna su detaljnija istraživanja koja istražuju na ovu povezanost.

2.3.4. Povezanost upalnih bolesti crijeva s primjenom lijekova na bazi izotretinoina

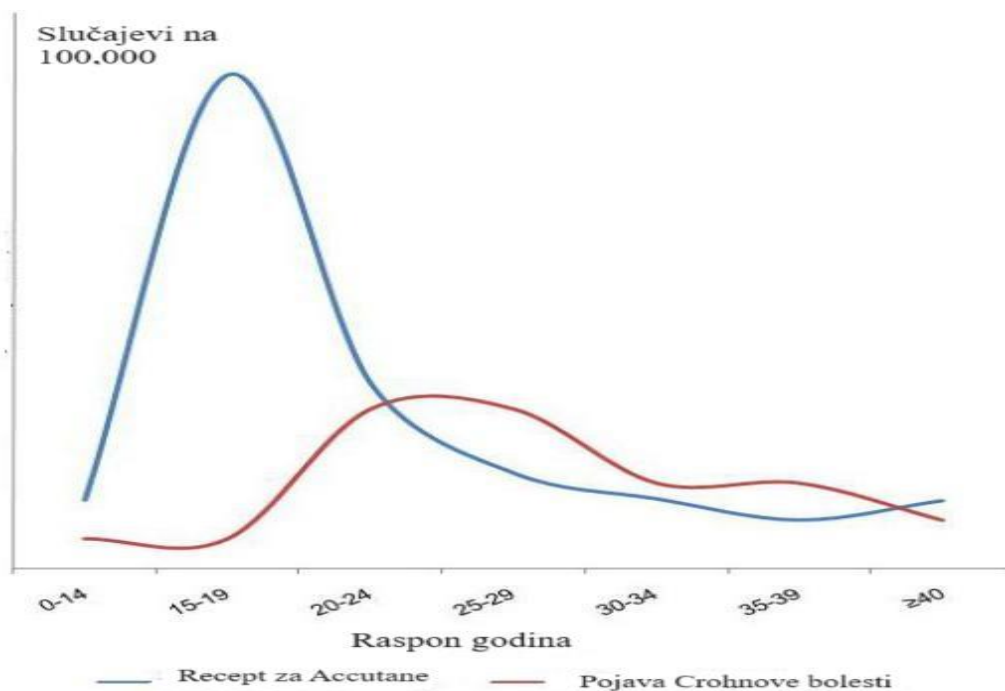
Upalne bolesti crijeva su kronična autoimuna stanja povezana izmjenama mirnih faza i akutnih upala. Najčešće upalne bolesti crijeva su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Iako se ne zna točan razlog pojave ovih kroničnih oboljenja, smatra se kako vjerojatan uzrok leži u abnormalnom odgovoru imunskog sustava na određene antigene, neravnoteži mikroorganizama u crijevima i okolišnim čimbenicima u osoba koje imaju genetsku predispoziciju za razvoj bolesti. Najnovija istraživanja bave se vezom između urođene i adaptivne imunosti u kombinaciji s nasljednim faktorima te crijevnim mikrokolišom. Crohnova bolest uzrokuje nekontinuirane upalne procese u bilo kojem dijelu gastrointestinalnog trakta, međutim najčešće se javlja u području terminalnog ileuma. Suprotno tome, ulcerozni kolitis predstavlja kontinuiranu upalu crijeva, te se najčešće javlja u području debelog crijeva. Osim genetskih čimbenika, važnu ulogu u pojavi bolesti igraju i okolišni čimbenici koji pospješuju razvoj upale. Među najčešćim rizičnim faktorima nalaze se pušenje, nepravilna i neuravnotežena prehrana, primjena nekih lijekova, stres te određena psihička stanja. Crijevna mikrobiota kompleksan je sustav bakterijskih vrsta koji znatno utječe na zdravlje pojedinca. Ustanovljene su promjene mikrobioma povezane s razvojem upalnih bolesti crijeva u vidu smanjenja bioraznolikosti bakterijskih sojeva prisutnih u crijevima. Upala nastupa kada se nepoželjni bakterijski sojevi jave u sterilnom dijelu crijeva. Naime, zdravo crijevo čine dva sloja. Površinski, labavo prijanjajući sloj pogodan je za razvoj crijevne mikrobiote, dok je unutarnji

čvrsto prijanjajući sloj sterilan. Kada dođe do pojave bakterija u sterilnom dijelu crijeva javlja se upala (Zhang i Li, 2014).

Pojava ulceroznog kolitisa uzrokovanog izotretinoinom objašnjava se pomoću dvije vrste mehanizama. Jedan mehanizam podrazumijeva blokiranje rasta epitelnih stanica i aktivaciju T- stanica imunskog sustava (od strane izotretinoina) koje pokreću upalne procese. Drugi mogući mehanizam je da T- stanice imunskog sustava eksprimiraju gene za $\alpha 4\beta 7$ i CCR9 (engl. *C-C chemokine receptor type 9* - C-C kemokinski receptor tip 9) receptore koji su ključni u poticanju upalnih odgovora u gastrointestinalnom traktu. Istraživanja su pokazala da izotretinoin može potaknuti razvoj ulceroznog kolitisa kod osjetljivijih pojedinaca, dok poticanje razvoja Crohnove bolesti nije povezano s primjenom izotretinoina (Miqdad i sur., 2022).

Obzirom da izotretinoin inhibira upalne odgovore i smanjuje otpuštanje medijatora upalnih procesa, postavlja se pitanje utječe li na bakterijsku stimulaciju u lumenu i slabljenje urođenog imunološkog odgovora što dovodi do upalnih procesa u crijevima (Das i sur., 2022).

Problemi koji se javljaju prilikom utvrđivanja veze između upalnih bolesti crijeva i upotrebe izotretinoina su mnogobrojni. Najčešće se vrhunac pojave upalnih bolesti crijeva veže uz ranu odraslu dob, dok je upotreba izotretinoina najčešće na vrhuncu između 13. i 24. godine života (slika 4). Shodno tome, pacijenti koji su bili na terapiji izotretinoinom u periodu puberteta i adolescencije nisu uspjeli razviti simptome upalnih bolesti crijeva prije terapije izotretinoinom jer većina oboljelih primjeti prve simptome tek kasnije tijekom života. Također, važno je uzeti u obzir da se početak bolesti javlja ranije nego simptomi same bolesti. Zbog toga postoji mogućnost da se dijagnoza upalnih bolesti crijeva utvrdi nakon izlaganja izotretinoinu, iako je pravi početak bolesti bio bez simptoma te prethodio terapiji (Crockett i sur., 2009).



Slika 4. Ovisnost životne dobi u kojoj je primjenjen izotretinoin i učestalosti pojave Crohnove bolesti (prema Crockett i sur., 2009)

U recentnoj studiji slučaja (engl. *case report*) koju su proveli AlHussein i AlHussein (2023) proučavana je pojava ulceroznog kolitisa kod muškarca starog 36 godina na terapiji izotretinoinom. Nakon obaveznih pregleda koji su uključivali laboratorijske obrade jetrenih enzima, lipidnog profila i kompletne krvne slike, pacijent je počeo uzimati 20 mg/dan izotretinoina. Nakon samo četiri mjeseca primjene lijeka pojavile su se krvave stolice i poremećaj u radu crijeva. Kolonoskopijom je otkriven ulcerozni kolitis. Iako istraživanje nije moglo potvrditi da je izotretinoin uzrokovao ulcerozni kolitis, postoji niz zabilježenih pojedinačnih slučajeva zbog kojih se i dalje istražuje povezanost primjene ovog retinoida i upalnih bolesti crijeva (AlHussein i AlHussein, 2023).

Tako je u još jednoj recentnoj studiji slučaja proučavana zdrava 17-godišnjakinja kod koje se pojavio distalni ileitis koji je oponašao Crohnovu bolest (Pereira-Nunes i sur., 2023). Pacijentica nije uzimala druge lijekove osim izotretinoina. Prekid terapije rezultirao je značajnim poboljšanjem općeg stanja. Simptomi koji su se pojavili tijekom terapije uključivali su snažne bolove u abdomenu i dijareju. Pregledom pacijentice utvrđeno je diskontinuirano koncentrično zadebljanje od 7 cm na području krajnjeg dijela ileuma zbog čega se pretpostavilo da se radi o Crohnovoj bolesti. Nakon ukidanja terapije izotretinoinom obavljene su pretrage kojima je utvrđeno da nakon 14 mjeseci od prestanka terapije nema abdominalne

boli ili dijareje. Iako nije bilo dokaza koji su upućivali da je do distalnog ileitisa došlo isključivo zbog terapije izotretinoinom, postoji mogućnost da je lijek izazavao oštećenja u tankom crijevu. Distalni ileitis samo je oponašao Crohnovu bolest te nakon ukidanja terapije nije došlo do daljnjeg napredovanja bolesti ili razvoja upale. Ileitis ne mora uvijek izazvati upalnu bolest crijeva te se nakon akutne upale ne mora više ponoviti. Obzirom na to da nisu pronađeni drugi mogući čimbenici razvoja ove upale, postoji vjerojatnost da je upravo izotretinoin bio okidač u ovom slučaju (Pereira-Nunes i sur., 2023).

2.3.5. Učinci primjene izotretinoina na ostale organske sustave

Izotretinoin, derivat vitamina A, metabolizira se u jetri te se izlučuje iz tijela putem bubrega. Zbog toga se često dovodi u pitanje učinak ovog retinoida na bubrege i mokraćni sustav. Vrlo mali broj studija opisuje učinak izotretinoina na rad bubrega i pojavu bubrežnih disfunkcija jer se ove nuspojave pojavljuju izrazito rijetko i ne mogu se povezati isključivo s djelovanjem izotretinoina. Opisane su pojave akutnog intersticijskog nefritisa, nefrotskog sindroma te hematurije s disurijom prilikom terapije izotretinoinom od 40 mg/dan. Akutni intersticijski nefritis karakteriziraju imunološke reakcije protiv određenog endogenog ili egzogenog antigena zbog čega dolazi do oštećenja bubrežne funkcije. Nefrotski sindrom povezan je sa značajnim izlučivanjem proteina u urinu zbog postojeće ozljede bubrega, dok hematuriju opisuju upalni procesi i krv u urinu uzrokovani lijekovima ili toksinima. Postoji mali broj izvješća o akutnoj ozljedi bubrega ili pojavi nefrotskog sindroma prilikom terapije izotretinoinom, međutim primjećeno je povećanje izlučenog kreatinina u urinu čije se vrijednosti najčešće vraćaju na referentne nakon prestanka terapije. Međutim, zbog vrlo malog broja prijavljenih slučajeva bubrežnih disfunkcija smatra se kako nije potrebno pratiti rad bubrega prije i tijekom terapije. Ono što svakako povećava rizik od razvoja bubrežnih bolesti uz terapiju izotretinoinom su kronična stanja kao što su dijabetes, hipertenzija te korištenje nesteroidnih protupalnih lijekova. U kombinaciji navedenih bolesti i terapije izotretinoinom postoji vjerojatnost razvoja kroničnih bubrežnih bolesti zbog ekscesivnog rada bubrega (Forouzani-Haghighi i Karimzadeh, 2020).

Povećanje razine kreatinina u urinu nakon terapije izotretinoinom potaknulo je istraživanja i praćenje porasta koncentracije kreatinin fosfataze. Odnos između povećane razine kreatinin fosfataze u serumu, tjelesne aktivnosti i terapije izotretinoinom još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Razina kreatinin fosfataze često je u blagom porastu kod profesionalnih sportaša, međutim zabrinutost se javlja kada je njezina vrijednost 5 puta viša od normalne vrijednosti.

U tom slučaju može doći do oštećenja mišića zbog prevelikog otpuštanja mioglobina iz mišićnih stanica te do oštećenja bubrežne funkcije. *In vivo* studije na štakorima pokazale su kako retinoidi potiču apoptozu i oksidacijsko oštećenje u stanicama jetre, dok studije provedene na staničnim linijama govore u prilog da retinoidi imaju zaštitni učinak na skeletne mišiće, potiču diferencijaciju stanica te antioksidacijske učinke. Kreatinin fosfataza lako se određuje iz seruma te, iako nije tipičan marker za određivanje oštećenja mišića, može se koristiti kao jedna od metoda za kontrolu oštećenja bubrega. Zbog toga je provedeno istraživanje u kojem je prikupljena medicinska dokumentacija 328 pacijenata koji su bili na terapiji izotretinoinom. S obzirom da su primjenjivane doze bile manje od konvencionalne te su terapije započinjali sa samo 0,2 mg/kg/dan izotretinoina, pacijenti nisu navodili nelagodu u mišićima tijekom povećane tjelesne aktivnosti. Laboratorijski nalazi utvrdili su povećanje razine kreatinin fosfataze iznad referentne vrijednosti u samo 4 slučaja koji su se kasnije povezali s ekstremnim mišićnim naporom zbog pretjerane tjelesne aktivnosti. Povezanost između oštećenja bubrega i bubrežne funkcije te abnormalan porast vrijednosti kreatinin fosfataze s terapijom izotretinoinom i dalje nije utvrđena (Manfredini i sur., 2020).

Kao što je ranije navedeno, terapija izotretinoinom može utjecati na lipidni profil pojedinca. Osim što sudjeluje u metabolizmu lipida, moguće su i njegove interakcije s leptinom. Leptin je jedan od najvažnijih adipokina odgovoran za supresiju apetita te poticanje potrošnje energije. Osim što regulira osjećaj sitosti, pokazalo se da sudjeluje i u obrani organizma te je dio imunskog sustava. Najčešće se visoka razina leptina povezuje s pretilošću i metaboličkim sindromom, međutim povećanje može ukazivati i na razvoj kožnih oboljenja. Leptin djeluje proupalno u žlijezdama lojnicama stimulirajući rad sebocita te dovodi do povećanja upalnih markera. Trenutno se pretpostavlja kako gen koji kodira za sintezu leptina može dovesti do promjena u lipidnom statusu prije i tijekom liječenja izotretinoinom. Još uvijek nema direktne poveznice između leptina i izotretinoina, međutim nije isključeno negativno sinergističko djelovanje na razvoj različitih nuspojava i oboljenja (Khabour i sur., 2018).

Prema popisu najčešćih nuspojava prilikom terapije izotretinoinom navode se suhoća sluznice nosa, očiju te kože. Moguće su pojave i oftalmoloških nuspojava kao što su iritacije, suhoća, zamagljen vid, nemogućnost prilagodbe oka na mrak te promjene na površini oka. Najozbiljniji učinci izotretinoina vežu se uz zamućenje rožnice i retinalnu toksičnost koji mogu dovesti do trajnog oštećenja vida ako se ne prepoznaju na vrijeme. Kao i sve nuspojave, smatra se kako njihova pojava ovisi o primjenjenoj dozi lijeka te stupnju podnošljivosti pojedinca. Meta-analizom koja je uključivala 53 studije utvrđeno je kako izotretinoin djeluje na oftalmološke

promjene koje mogu ostaviti ozbiljne posljedice na vid ukoliko se pravovremeno ne otkriju. Najčešće prijave simptoma oftalmološke prirode bile su vezane za izrazitu suhoću oka, pojavu očnih infekcija, nepodnošljivost svjetla i tešku prilagodbu na mrak te crvenilo i suženje očiju (Lamberg i sur., 2023).

Neke znanstvene studije proučavale su pojavu nepravilnosti menstrualnog ciklusa kod žena na terapiji izotretinoinom. Menstrualne nepravilnosti uključivale su odsutnost ili neredovite menstruacije. Istraživanje je provedeno na 437 žena u dobi od 15 do 45 godina u trajanju od 10 do 12 mjeseci terapije. Neredoviti menstrualni ciklus prijavile su 83 žene od kojih je 60 imalo menstruaciju svaka dva mjeseca, dok su ostale imale i rjeđe. Nepravilnosti koje su se javile nakon korištenja lijeka, a nisu bile prisutne prije same terapije, prijavilo je 40 žena. To ukazuje na potencijalni učinak izotretinoina na endokrini sustav žena. Također je primjećeno kako su žene koje primjenjuju oralne hormonske kontraceptive zajedno s izotretinoinom prijavljivale značajno veće nepravilnosti u menstrualnom ciklusu od ostalih. Ono što je također primjećeno je pojava nepravilnosti u ciklusu kod žena koje su bile izložene većim dozama lijeka (0,7-1,2 mg/kg/dan) kroz period od 4 mjeseca. Po prestanku terapije, došlo je do normalizacije ciklusa (Alhetheli i sur., 2022).

2.3.6. Povezanost primjene izotretinoina i mogućih teratogenih učinaka

Izlaganje izotretinoinu tijekom trudnoće i dojenja predstavlja veliku opasnost za razvoj teških malformacija fetusa. Teratogenost izotretinoina kod ljudi prvi put otkrivena je 1983. godine. Primjena izotretinoina kod žena reproduktivne dobi postao je vrlo važan javnozdravstveni problem zbog velikog rizika od pojave teških urođenih defekata djeteta, spontanih ili namjernih pobačaja (Bérard i sur., 2007).

Dokazano je kako 20-30 % fetusa izloženih izotretinoinu *in utero* razvija kongenitalne abnormalnosti. Embriopatija uzrokovana *Accutanom* odnosi se na niz kardiovaskularnih, timusnih i malformacija središnjeg živčanog sustava nakon izlaganja fetusa izotretinoinu u ranim fazama trudnoće. Spontani pobačaji javljaju se u 3-17 % slučajeva na terapiji izotretinoinom. Terapija se obavezno prekida najmanje mjesec dana prije začeća kako bi se izbjegle moguće deformacije fetusa (Brzezinski i sur., 2022b).

Izloženost fetusa ovom lijeku može utjecati na aktivnost stanica cefaličnog neuralnog grebena te dovesti do nedovoljno razvijenog srca, timusa i pojave raznih malformacija. Nedugo nakon otkrivanja teratogenosti, 1985. godine, prijavljen je 21 slučaj neonatalnih malformacija u 154

trudnice izložene izotretinoinu u Ujedinjenom Kraljevstvu. Malformacije mogu uzrokovati značajna funkcionalna oštećenja i smanjeni životni vijek ili manje značajne promjene na djetetu. Rizik od spontanog pobačaja dvaput je veći tijekom izlaganja izotretinoinu tijekom trudnoće (Cha i sur., 2022).

Pojava malformacija fetusa objašnjava se učinkom lijeka na stanice neuralnog grebena. Tijekom fetalnog razvoja prirodno dolazi do programirane stanične smrti u stanicama živčanog sustava. Apoptoza se događa ciljano i evolucijski je vrlo važan proces u razvoju neuralnog sustava fetusa s ciljem pravilne diferencijacije i sazrijevanja živčanih stanica. Kako bi molekula izotretinoina mogla djelovati na stanice u organizmu, potrebna je izomerizacija 13-*cis* retinoične kiseline u ATRA-u (engl. *all-trans retinoic acid*, potpuno-*trans* retinoična kiselina). To je poželjna reakcija u sebocitima gdje se na taj način regulira apoptoza i lučenje sebuma prilikom terapije. Međutim, ATRA također dovodi do reprogramiranja ekspresije gena u stanicama neuralnog grebena čime ubrzava proces apoptoze. Pretjerana stanična smrt u periodu stvaranja živčanog sustava dovodi do nastanka kraniofacijalnih malformacija fetusa te ostalih teških oštećenja (Melnik, 2017).

Vrijeme izlaganja ATRA-i te primjenjena doza određuju stupanj i težinu kraniofacijalnih malformacija fetusa. Istraživanje provedeno na miševima u različitim fazama od začeća utvrdilo je da postoje razlike u pojavi abnormalnosti koštanog tkiva ovisno o vremenu izlaganja. Miševi koji su bili izloženi ATRA-i 10. dan embrionalnog razvoja okotili su potomke s rascjepom nepca u 82 % slučajeva. Međutim, nepčana kost fetusa miševa izloženih 13. dan embrionalnog razvoja bila je gotovo netaknuta (Wang i sur., 2017).

Iako se navodi da svaka trudnoća započinje s malim rizikom od pojave urođenih mana koji varira između 3 i 5 %, taj postotak raste na čak 35 % uzimanjem izotretinoina u ranijim fazama trudnoće. Najčešće nuspojave se vežu za razvoj srčanih mana, nepostojanje timusne žlijezde, prisutnost tekućine u mozgu, razvoja male čeljusti i glave te pojave rascjepa nepca. Osim urođenih defekata djeteta, trudnice koje uspiju iznijeti trudnoću često dolaze u opasnost od prijevremenih poroda. Djeca koja prežive najčešće imaju problema s rastom i razvojem, stjecanju znanja i socijalnih vještina te često intelektualno kasne u razvoju za svojim vršnjacima (OTIS, 2023).

Korištenje izotretinoina tijekom prvog tromjesečja dovodi do specifičnih abnormalnosti u razvoju fetusa kao što su stenoza vanjskog ušnog kanala, mikrotija i hidrocefalus. Kasnije u

trudnoći mogući su defekti srčanog odvodnog trakta fetusa. Ženama reproduktivne dobi daje se stroga kontracepcija mjesec dana prije početka terapije izotretinoinom, tijekom liječenja te idućih mjesec dana nakon završetka uzimanja lijeka. U Sjedinjenim Američkim Državama prodaja lijekova na bazi izotretinoina provodi se prema posebnom programu uvedenom 2005. godine od strane FDA. Cilj programa je spriječiti izlaganje trudnica izotretinoinu kako bi se izbjegli svi mogući zdravstveni problemi djeteta. Žene u generativnoj dobi moraju imati dva negativna testa na trudnoću kako bi mogle primiti lijek. Što se tiče europskih smjernica za uzimanje lijeka, preporuke su korištenje barem dvije kontracepcijske metode mjesec dana prije korištenja lijeka te tijekom i mjesec dana nakon terapije. Izotretinoin se zadržava kroz određeni period u organizmu te kao takav predstavlja potencijalnu opasnost za razvoj ploda. Nekoliko studija se bavilo farmakokinetikom lijeka kako bi procijenili vrijeme eliminacije izotretinoina iz organizma. Prema nekim autorima poluvrijeme eliminacije iznosi 10-20 sati, dok drugi navode kako je potrebno barem 24-29 sati. S obzirom na to da postoje varijabilnosti u mjerenju poluvremena eliminacije ovog spoja, navodi se kako je potrebno proći minimalno mjesec dana od izlaganja lijeku za planiranje sigurne trudnoće. Trenutne smjernice zagovaraju minimalni period od 35 dana prije sigurnog začeća, iako u nekim zemljama poput Indije predlažu značajno duži period od čak 6 mjeseci (Jajoria i Mysore, 2020).

Studija provedena u Estoniji procijenjivala je učinkovitost istodobne upotrebe izotretinoina i kontracepcijskih metoda te stopu potencijalnih trudnoća tijekom terapije u periodu od 2017. do 2020. godine. Kontracepcijske metode korištene u studiji bile su hormonska kontracepcija ili nehormonska spirala. Potpuna pokrivenost kontracepcijom uključivala je dosljednu upotrebu sredstava kontracepcije 30 dana prije, tijekom i 30 dana nakon terapije izotretinoinom. Istraživanje je uključilo 2575 žena u dobi od 15 do 45 godina. Najčešća odsutnost kontracepcije javljala se među mlađim ženama u rasponu od 15 do 19 godina, iako je rizik od trudnoće bio najmanji u toj skupini. Najproblematičnija grupa žena bila je u dobi od 20 do 29 godina. Zabilježeno je 17 neželjenih trudnoća od kojih je 11 prekinulo trudnoću medicinskim putem, dok su dvije trudnoće završile spontanim pobačajem. Za preostale 4 trudnoće koje nisu prekinute nema podataka o ishodu. U ovoj studiji rizik za potencijalnu trudnoću procijenjen je na 6,6 na 1000 liječenih žena u Estoniji, što je nešto više u odnosu na ostale europske zemlje (Ivask i sur., 2024).

Problem koji se najčešće javlja tijekom terapije izotretinoinom u žena je nedovoljna edukacija pacijentica. Istraživanje bazirano na prikupljanju podataka putem ankete uključivalo je 768 žena liječenih izotretinoinom. Osim istraživanja o stupnju informiranosti o uobičajenim

nuspojavama, upitnik je sadržavao pitanja vezana o važnosti kontracepcije i obavljanju testova na trudnoću. Dobiveni su podaci od ukupno 308 žena. 63,6 % žena navelo je kako zna da treba obaviti test na trudnoću prije početka liječenja, dok je 48,7 % žena znalo da se testovi rade i tijekom terapije. Samo 39,9 % žena dobilo je informaciju o važnosti obavljanja testa nakon 5 tjedana od kraja terapije. Što se tiče upotrebe kontracepcijskih metoda, manje od polovice žena znalo je za nužnost njene primjene prije, tijekom i nakon terapije izotretinoinom (Alshaalan, 2022).

3. ZAKLJUČCI

1. Vitamin A je vitamin topljiv u mastima koji igra važnu ulogu u raznim metaboličkim procesima. Nedostatak vitamina A izaziva ozbiljne zdravstvene probleme te se povezuje s nerazvijenim zemljama u kojima je prisutna neadekvatna prehrana, malnutricija, anoreksija i pothranjenost. Hipervitaminoza A najčešće se javlja kao posljedica unosa suplemenata na bazi vitamina A, kao i pretjeranog unosa hrane bogate ovim vitaminom, a posljedice su zamagljeni vid, gubitak kose, bol u mišićima i zglobovima, mučnine i povraćanje te povećani rizik za razvoj osteoporoze.

2. Derivati vitamina A, retinoidi, su prirodni ili sintetski spojevi koji se razlikuju ovisno o namjeni. Neki od najpoznatijih sintetskih retinoida su izotretinoin, beksaroten, tretinoin, acitretin te alitretinoin. Uočena je njihova uloga u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije, funkciji vida, rastu kostiju i funkcioniranju imunskog sustava. Zbog protuupalnih učinaka, retinoidi se koriste lokalno i sustavno u liječenju različitih kožnih oboljenja, nekih autoimunih bolesti i kožnog T-staničnog limfoma.

3. Terapija izotretinoinom je efikasna metoda za liječenje upalnih procesa u/na koži kada antibiotska terapija nema učinka. Najčešće prijavljene nuspojave ovog retinoida su mukokutane promjene koje su vrlo često blagog oblika te prolaze brzo nakon prestanka terapije. Postoji mogućnost pojave oftalmoloških nuspojava poput infekcije očiju te teške prilagodbe oka na jako svjetlo ili mrak.

4. Promjene u lipidnom statusu (porast koncentracija LDL-a i triglicerida te smanjenje razine HDL-a) i razinama jetrenih enzima često se pojavljuju kao posljedica terapije lijekovima čija je aktivna tvar izotretinoin.

5. Kao nuspojava lijekova čija je aktivna tvar izotretinoin, zabilježene su depresija, anksioznost te promjene u raspoloženju i ponašanju. Obzirom da se lijek često koristi u burnim periodima rasta i razvoja kao što su pubertet i rana adolescencija, teško je utvrditi jesu li psihičke promjene i poremećaji izazvani isključivo primjenom lijeka.

6. Povezanost između terapije izotretinoinom i razvoja upalnih bolesti crijeva nije u potpunosti razjašnjena. Recentne studije slučaja otkrile su upalne procese u crijevima koji su se povukli nakon prestanka korištenja lijeka. Postoji mogućnost da izotretinoin smanjuje broj upalnih

medijatora čime oslabljuje odgovor imunosnog sustava i dovodi do upalnih stanja kod osjetljivijih pojedinaca.

7. Lijekovi koji kao aktivnu tvar sadrže izotretinoin uzrokuju teške malformacije fetusa, kao i učestale pobačaje. Zbog farmakokinetike izotretinoina, potrebno je najmanje 30 dana od prestanka terapije kako bi se spoj izlučio iz organizma. Kontracepcijske metode jednako su bitne kao i sama terapija izotretinoinom te ih je potrebno koristiti i prije samog početka uzimanja lijeka, a najvažnije su tijekom i 30 dana nakon terapije.

4. POPIS LITERATURE

Abukhalil AD, Yousef M, Ammar M, Jaghama W, Al-Shami N, Nassef HA (2024) Practices, Efficacy, and Reported Side Effects Associated with Isotretinoin Treatment in Palestine. *Patient Prefer Adher* **18**, 487-501. <https://doi.org/10.2147/PPA.S442436>

Ahmadvand H, Javanbakht AMA, Pour HM (2011) Effects of oral isotretinoin on serum lipids and gamma glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients. *Afr J Pharm Pharmacol* **5**, 1338-1341. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.018>

Algamdi BN, ALdahlan HW, ALAhareth H, Alghamdi R, Alkhouzaie MT, Alahmari N i sur. (2020) Evaluating Depression Among Acne Vulgaris Patients Treated with Isotretinoin. *Cureus* **12**, <https://doi.org/10.7759/cureus.12126>

Alhetheli G, Alhazmi S, Almutairi S, Alharbi S, Alharbi N, Alswed M i sur. (2022) The Effects of Isotretinoin on The Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study. *Clinics and Practice* **12**, 908-912. <https://doi.org/10.3390/clinpract12060095>

AlHussein M, AlHussain AH (2023) Ulcerative Colitis Flare Post Isotretinoin Use: A Case Report. *Cureus* **15**, 46429. <https://doi.org/10.7759/cureus.46429>

Alshaalan ZM (2022) Knowledge on the Use of Isotretinoin and Its Side Effects and Awareness towards Saudi FDA-Pregnancy Prevention Program among the Female Acne Patients: A Northern Saudi Study. *Medicina (Kaunas)* **58**, 1609. <https://doi.org/10.3390/medicina58111609>

Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D (2007) Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Brit J Clin Pharmacol* **63**, 196-205. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02837.x>

Bin Al-Zou A, Saleh AHA, Bafadhl MS, Elkasah F (2022) Efficacy of oral isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *World Family Medicine* **20**, 41-50. <https://doi.org/10.5742/MEWFM.2022.9525134>

Brzezinski P, Wollina U, Smigielski J, Borowska K (2022a) The use of isotretinoin in acne

therapy in early childhood and its effect on the occurrence of acne symptoms later in life. Eight year follow-up. *Postep Derm Alergol* **39**, 682-687. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.118921>

Brzezinski P, Zonda GI, Hincu MA, Vasilache IA, Chiriac A, Ciuhodaru MI i sur. (2022b) A Multicenter Cohort Study Evaluating the Teratogenic Effects of Isotretinoin on Neonates. *Children- Basel* **9**, 1612. <https://doi.org/10.3390/children9111612>

Carratù MR, Marasco C, Mangialardi G, Vacca A (2012) Retinoids: novel immunomodulators and tumor-suppressive agents? *Brit J Pharmacol* **167**, 483-492. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02031.x>

Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P (2021) Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients* **13**, 1703. <https://doi.org/10.3390/nu13051703>

Cha EH, Kim N, Kwak HS, Han HJ, Joo SH, Choi JS i sur. (2022) Pregnancy and neonatal outcomes after periconceptional exposure to isotretinoin in Koreans. *Obstet Gynecol Sci* **65**, 166-175. <https://doi.org/10.5468/ogs.21354>

Chapman MS (2012) Vitamin A: history, current uses, and controversies. *Semin Cutan Med Surg* **31**, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2011.11.009>

Costa CS, Bagatin E, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, Riera R. (2011) Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev* **2011**, CD009435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009435>

Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD (2009) A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* **104**, 2387-2393. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.334>

Das R, Khurana N, Sharma N (2022) Development, optimization, and validation of Inflammatory Bowel Disease rat model using isotretinoin. *Chem-Biol Interact* **363**, 110026. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110026>

Debier C, Larondelle Y (2005) Vitamins A and E: Metabolism, Roles and Transfer to Offspring.

Brit J Nutr **93**, 153-174. <https://doi.org/10.1079/BJN20041308>

Evans TRJ, Kaye SB (1999) Retinoids: present role and future potential. *Brit J Cancer* **80**, 1-8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690312>

Forouzani-Haghighi B, Karimzadeh I (2020) Isotretinoin and the Kidney: Opportunities and Threats. *Clin Cosmet Investig Dermatol* **13**, 485-494. <https://doi.org/10.2147/CCID.S259048>

Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R i sur. (2007) The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* **157**, 433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07975.x>

Haskell MJ (2012) The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: β -carotene bioavailability and conversion--evidence in humans. *Am J Clin Nutr* **96**, 1193-1203. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034850>

Hodge C, Taylor C (2023) Vitamin A Deficiency. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567744/> Pristupljeno 1 .svibnja 2024.

Ivask M, Kurvits K, Uusküla M, Juppo A, Laius O, Siven M (2024) Compliance with Pregnancy Prevention Recommendations for Isotretinoin Following the Amendment of the European Union Pregnancy Prevention Program: A Repeat Study in Estonia. *Drugs Real World Outcomes* **11**, 91-98. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00381-3>

Jajoria H, Mysore V (2020) Washout Period for Pregnancy Post Isotretinoin Therapy. *Indian Dermatology Online Journal* **11**, 239-242. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_101_19

Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A (2022) Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Pu* **2022**, 6463. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116463>

Khabour OF, Alzoubi KH, Firoz AS, Al-Awad RMM (2018) Association between leptin gene rs7799039 polymorphism and lipid profile changes induced by isotretinoin treatment in acne patients. *Ther Clin Risk Manag* **14**, 949-954. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S165712>

Kiningham KK, Silvis A (2013) Receptor Independent Effects of Retinoids. U: Claudio PP, Niles RM (ured.), Nutrition and Cancer from Epidemiology to Biology, Bentham Science, Berlin, str. 50-64.

Klör HU, Weizel A, Augustin M, Diepgen TL, Elsner P, Homey B i sur. (2011) The impact of oral vitamin A derivatives on lipid metabolism - What recommendations can be derived for dealing with this issue in the daily dermatological practice? *J Dtsch Dermatol Ges* **9**, 600-606. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07637.x>

Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM i sur. (2010) About the cutaneous targets of bexarotene in CTCL patients. *Exp Dermatol* **19**, 299-301. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00995.x>

Kumar A, Kumar VK (2010) Toxicity of Low-Dose Intermittent Isotretinoin in Recalcitrant Acne. *Med J Armed Forces* **66**, 208-212. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(10\)80038-3](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(10)80038-3)

Lamberg O, Strome A, Jones F, Mleczek J, Jarocki A, Troost JP i sur. (2023) Ocular side effects of systemic isotretinoin - a systematic review and summary of case reports. *J Dermatolog Treat* **34**, 2213364. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2213364>

Lanska DJ (2009) Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. U: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (ured) *Handbook Clinical Neurology* **95**, 435-444. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(08\)02129-5](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(08)02129-5)

Li YT, Zeng YB, Chen ZL, Nie S, Wu ZW (2024) The efficiency and safety of low dose isotretinoin therapy for Chinese acne vulgaris patients. *J Cosmet Dermatol- Us* **23**, 926-930. <https://doi.org/10.1111/jocd.16073>

Magin P, Pond D, Smith W (2005) Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Brit J Gen Pract* **55**, 134-138.

Manfredini M, Bettoli V, Forconi R, Pacetti L, Farnetani F, Corazza M i sur. (2020) Creatine Phosphokinase Values during Low Starting Dose Isotretinoin Therapy. *Skin Appendage Disord* **6**, 142-146. <https://doi.org/10.1159/000507455>

Melnik BC (2017) Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol* **97**, 173-181. <https://doi.org/10.2340/00015555-2535>

Miller M, Humphrey J, Johnson E, Marinda E, Brookmeyer R, Katz J (2001) Why do children become vitamin A deficient? *J Nutr* **132**, 2867-2880. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2867S>

Miqdad MA, Alatta L, Abdelsamad A, Fouda S, Cherukuri ASS, Eltanany M i sur. (2022) Isotretinoin-Induced Inflammatory Bowel Disease: Is There a Real Association? *Cureus* **14**, 29825. <https://doi.org/10.7759/cureus.29825>

NIDDK (2020) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. NIDDK - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643883/> Pristupljeno 1. svibnja 2024.

OTIS (2023) Mother To Baby. Isotretinoin (Accutane®). OTIS - Organization of Teratology Information Specialists, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582775> Pristupljeno 7. lipnja 2024.

Paichitrojjana A, Paichitrojjana A (2023) Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Des Devel Ther* **17**, 2573-2591. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S427530>

Pereira-Nunes J, Reis G, Teixeira S, Gaspar NS, Espinheira C, Trindade E (2023) Isotretinoin-Induced Distal Ileitis Mimicking Crohn's Disease. *Cureus* **15**, e33766. <https://doi.org/10.7759/cureus.33766>

Sardana K, Garg VK (2010) Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Ve* **76**, 7-13. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.58672>

Sarkar R, Chugh S, Garg VK (2013) Actretin in dermatology. *Indian J Dermatol Ve* **79**, 759-771. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.120721>

Shirakami Y, Lee SA, Clugston RD, Blaner WS (2012) Hepatic metabolism of retinoids and disease associations. *Bba-mol Cell Biol L* **1821**, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.06.023>

Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E (2017) Tretinoin peel: a critical review. *Anais Brasileiros De Dermatologia* **92**, 363-366. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201755325>

Wang WC, Jian YT, Cai B, Wang M, Chen M, Huang HZ (2017) All-Trans Retinoic Acid – Induced Craniofacial Malformation Model: A Prenatal and Postnatal Morphological Analysis. *Cleft Palate-Cran J* **54**, 391-399. <https://doi.org/10.1597/15-271>

Zhang YZ, Li YY (2014) Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* **20**, 91-99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

Izjava o izvornosti

Ja Lina Ivanišević izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Lina Ivanišević

Vlastoručni potpis