



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Διπλωματική Εργασία

**Συγκριτική μελέτη θεραπευτικής δράσης φαινολικών παραγώγων σε in vivo πρότυπο ατοπικής
δερματίτιδας: Πιλοτική Μελέτη**

Θεοδωράκη Ελισάβετ, Φαρμακοποιός

Οκτώβριος 2020, Αθήνα

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Μιχαήλ Ράλλης

Επίκουρος καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μιχαήλ Ράλλης

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Αγγελική Κουρουνάκη

Καθηγήτρια, Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ελένη Σκαλτσά

Καθηγήτρια, Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία και ένα ευρύ φάσμα κλινικών φαινοτύπων. Σημαντικοί παράγοντες είναι η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού και η διαταραχή της ισορροπίας της Th1 και Th2 ανοσιακής απόκρισης. Οι πλέον διαδεδομένες θεραπείες είναι τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, τα οποία προκαλούν πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ατροφία δέρματος, τελαγγειεκτασίες και καύσο, ενώ τα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση των αναστολέων καλσινευρίνης είναι ελάχιστα. Τα ανωτέρω δείχνουν την ανάγκη εύρεσης νέων θεραπευτικών παραγόντων με σημαντική δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνθετικά και φυσικά παράγωγα κινναμωμικών οξέων έδειξαν *in vitro* και *in vivo* σημαντική αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ικανότητα, με υποσχόμενη δράση σε αυτοάνοσα δερματικά νοσήματα, όπως ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα.

Μέθοδοι: Μελετήθηκε σε άτριχους μύες τύπου SKH-hr1 η δραστικότητα πέντε φαινολικών παραγώγων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, σε πρότυπο ατοπικής δερματίτιδας. Η νόσος προκλήθηκε με επιδερμικές επαλείψεις του απενίου DNCB (2,4- δινιτροχλωροβενζόλιο). Το πρότυπο πρόκλησης προσομοιώνει ικανοποιητικά την ατοπική δερματίτιδα των ανθρώπων, ως προς την ιστοπαθολογική, ανοσολογική και κλινική εικόνα. Τα υπό εξέταση τοπικά σκευάσματα ήταν τα εξής: 2MECAT, KP20, NARTHPA, 3-γερανυλ-1-(2'-μεθυλπροπανούλ)-φλορογλουκινόλη (APG-1) και Ροσμαρινικό οξύ. Τα μόρια μορφοποιήθηκαν σε τοπικά σκευάσματα περιεκτικότητας 0,15% β/β με PEG 400/PEG3000 : 80/20. Η επάλειψη των σκευασμάτων πραγματοποιούνταν στη ραχιαία περιοχή των μυών (σε δόση 5mg/cm²), μία φορά την ημέρα, για 20 ημέρες.

Αποτελέσματα/Συμπεράσματα: Από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, προέκυψε ότι η πρόκληση της ατοπικής δερματίτιδας είχε σημαντική επίδραση τόσο στο δέρμα των μυών, όσο και στην ψυχολογική τους κατάσταση. Τα μόρια 2MECAT και KP20, έδειξαν θεραπευτική συνεισφορά σε σχέση με τα υπόλοιπα μόρια και τους μάρτυρες, χωρίς να οδηγούν σε πλήρη ίαση, στη συγκεκριμένη δόση. Επίσης, είχαν θετική επίδραση στην ψυχολογική κατάσταση των μυών. Οι μάρτυρες, ο φορέας και το ροσμαρινικό οξύ παρουσίασαν αρνητικά αποτελέσματα, με τους μάρτυρες να εμφανίζουν και εικόνα κατάθλιψης. Το μόριο APG-1, στις συγκεκριμένες συνθήκες δε φαίνεται υποσχόμενο για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Το μόριο NARTHPA είχε ουδέτερη δράση.

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent, inflammatory skin disease characterized by multifactorial pathophysiology and a wide range of clinical phenotypes. Important factors are the dysfunction of the skin barrier and the disturbance of the balance of the Th1 and Th2 immune response. The most common treatments are topical corticosteroids and calcineurin inhibitors, which cause a variety of side effects such as skin atrophy, telangiectasias and heartburn, while data on long-term use of calcineurin inhibitors are scarce. The above show the need to find new treatment options that are efficacious and well tolerated. Synthetic and natural cinnamic acid derivatives have shown significant in vitro and in vivo antioxidant and anti-inflammatory effects with promising results on autoimmune skin diseases such as psoriasis and atopic dermatitis.

Methods: The activity of five phenolic derivatives with anti-inflammatory properties was studied on a SKH-hr1 hairless mice model of atopic dermatitis. Induction of AD was performed by daily topical application of hapten 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB). The model satisfactorily simulates human AD, in terms of histopathological, immunological and clinical picture. The topical preparations under consideration were: 2MECAT, KP20, NAPTHPA, Rosmarinic Acid and APG-1. The molecules were incorporated in topical formulations at a concentration of 0.15% w/w with a PEG 400/PEG3000 (80/20) mixture used as a vehicle. The preparations were applied to the dorsal area of the mice (at a dose of 5mg/cm²), once a day, for a period of 20 days.

Results/Conclusions: From the evaluation of the results, it turned out that induction of AD had a significant effect, both on the skin and the psychological condition of the mice. 2MECAT and KP20 showed a therapeutic contribution compared to the other molecules and the control group, without leading to total cure, at this dose. They also had a positive effect on the psychological condition of the mice. The control, vehicle and rosmarinic acid groups showed negative results, with the control group manifesting signs of depression. APG-1 does not seem promising for the treatment of AD in these conditions. NAPTHPA had neutral effect.

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διπλωματική εργασία που διεξήχθη στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Κοσμητολογία- Δερματοφαρμακολογία», θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους στάθηκαν αρωγοί σε αυτή μου την προσπάθεια.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Ράλλη Μιχαήλ του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου για την ανάθεση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τις πολύτιμες συμβουλές και γνώσεις που μου πρόσφερε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Σκαλτσά Ελένη του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την ανάγνωση και αξιολόγηση της εργασίας ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, καθώς και για την παροχή των δραστικών μορίων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Κουρουνάκη Αγγελική του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου για την ανάγνωση και αξιολόγηση της εργασίας ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Χατζηπαύλου-Λίτινα Δήμητρα του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, για την παροχή των πρωτότυπων δραστικών μορίων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κύριο Σφηνιαδάκη Ιωάννη διευθυντή του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA) και στο υπόλοιπο ιατρικό προσωπικό, για την εξαιρετικά σημαντική συμβολή τους στην ιστοπαθολογική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Ευάγγελο Καραλή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για τις συμβουλές που μου έδωσε.

Ευχαριστώ τις Υπ. Διδάκτ. Μπάρδα Χριστίνα και Γραφάκου Μαρία – Ελένη, του εργαστηρίου της Καθηγήτριας Σκαλτσά Ελένης για την πολύτιμη βοήθεια και συμβουλές.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω την Μεταδιδάκτορα Ερευνήτρια Αντωνιάδου Ήβη και Δήμα Κατερίνα για την καθοδήγηση στο πρωτόκολλο της συμπεριφορικής ανάλυσης.

Ευχαριστώ ολόψυχα όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Μικρών Πειραματοζώων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και τους φοιτητές του ΜΔΕ Κοσμητολογία –

Δερματοφαρμακολογία για τη συνεργασία, τις ευχάριστες στιγμές και τη βοήθεια τους για την περάτωση των πειραμάτων. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Λαδόπουλο Γεώργιο, την Κωστάκη Μαρία και την Ιωαννίδου Βάγια, για την άριστη συνεργασία, την ψυχολογική στήριξη και σημαντική βοήθεια που μου προσέφεραν όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Ευχαριστώ, επίσης τη Σαρίκα Αλεξάνδρα και Δρακοπούλου Βασιλική, Αναστασίου Κωνσταντίνα, Παπασακελαρίου Βασιλική για τις συμβουλές και την ψυχολογική υποστήριξη.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια και στους φίλους μου για την κατανόηση και την ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Πίνακας περιεχομένων

1	Θεωρητικό Μέρος	10
1.1	Δέρμα.....	10
1.1.1	Μικροσκοπική ανατομία του δέρματος.....	10
1.1.2	Επιδερμίδα.....	10
1.1.3	Εξαρτήματα του δέρματος.....	12
1.1.4	Λειτουργία δέρματος.....	13
1.2	Βασικά στοιχεία της ατοπικής δερματίτιδας	14
1.2.1	Επιδημιολογία	15
1.2.2	Γενετική προδιάθεση.....	15
1.2.3	Κλινική εικόνα.....	16
1.2.4	Κλινική πορεία και Πρόγνωση.....	18
1.2.5	Διάγνωση.....	19
1.2.6	Κλίμακες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας.....	20
1.2.7	Δείκτης SCORAD	20
1.3	Παθοφυσιολογία της Ατοπικής Δερματίτιδας.....	22
1.3.1	Διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος	22
1.3.2	Διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού στην ατοπική δερματίτιδα	31
1.3.3	Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας	35
1.3.4	Υποθέσεις μηχανισμού παθογένεσης	37
1.4	Θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας.....	39
1.4.1	Βασική θεραπεία	40
1.4.2	Τοπική θεραπεία.....	41
1.4.3	Συστηματική θεραπεία	43
1.4.4	Βιολογική θεραπεία.....	44
1.4.5	Φωτοθεραπεία	45
2	Πειραματικό Μέρος.....	46

2.1	Σκοπός εργασίας.....	46
2.2	Μύες	49
2.3	Υλικά	49
2.3.1	Τοπικά σκευάσματα	49
2.3.2	2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB).....	50
2.4	Μέθοδοι.....	52
2.4.1	Μοντέλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας.....	52
2.4.2	Πειραματική διαδικασία.....	54
2.4.3	Μετρήσεις.....	55
2.4.4	Διαχείριση δεδομένων- Στατιστική ανάλυση	61
3	Αποτελέσματα	62
3.1	Κλινική εικόνα	62
3.2	Ιστοπαθολογικά Ευρήματα.....	72
3.3	Εμβιομηχανικές Μετρήσεις.....	79
3.3.1	Βάρος.....	79
3.3.2	Αδηλη Απώλεια Ύδατος	80
3.3.3	Ερυθρότητα	90
3.3.4	Ενυδάτωση	100
3.3.5	Πάχος.....	110
3.3.6	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα	119
3.4	Αποτελέσματα κάμερας Antera.....	123
3.4.1	Υφή.....	123
3.4.2	Αιμοσφαρίνη	133
3.5	Αποτελέσματα συμπεριφορικής ανάλυσης	144
3.5.1	Απόσταση	144
3.5.2	Ακινητοποίηση	151
3.5.3	Ανασθήκωση στα δύο πόδια	156
3.5.4	Ξεσμός.....	161
4	Συζήτηση	166

4.1	Κλινική εικόνα	166
4.2	Ιστοπαθολογικά ευρήματα	167
4.3	Άδηλη απώλεια ύδατος.....	167
4.4	Ερυθρότητα	168
4.5	Ενυδάτωση	168
4.6	Πάχος.....	169
4.7	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα	169
4.8	Υφή.....	169
4.9	Αιμοσφαιρίνη	170
4.10	Απόσταση που διένυσαν.....	170
4.11	Ακινητοποίηση	171
4.12	Ανασθήκωση στα δύο πόδια	171
4.13	Ξεσμός.....	172
5	Συμπεράσματα.....	173
6	Βιβλιογραφία.....	174

1 Θεωρητικό Μέρος

1.1 Δέρμα

Στην ελληνική γλώσσα η λέξη δέρμα προέρχεται από το ρήμα δέρω, που σημαίνει «σχίζω», «γδέρνω». Στη Λατινική γλώσσα το δέρμα αποδίδεται με τον όρο cutis. Εμφανίζεται αρχικά στην προγονική ινδοευρωπαϊκή γλωσσική οικογένεια με τη μορφή (s)qut, που σημαίνει «καλύπτω, κρύβω», μεταφέρεται στα ελληνικά με τον όρο κεύθω που επίσης σημαίνει «κρύβω».

Το δέρμα είναι ένα λειτουργικό όργανο που καλύπτει όλη την εξωτερική επιφάνεια του σώματος, εκτός από τις περιοχές οι οποίες συνεχίζονται με τους βλεννογόνους (στόμα, μύτη, πρωκτός). Αποτελεί τον κύριο φραγμό ανάμεσα στο εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον.

Είναι όργανο ζωντανό, ορατό, ψηλαφητό, συνεχώς μεταβαλλόμενο με ποικιλία λειτουργιών. Το δέρμα, περισσότερο από κάθε άλλο ιστό, συνδέεται λειτουργικά τα επιμέρους όργανα και συστήματα. Αλληλεπιδρά με άλλα όργανα και συστήματα και επηρεάζεται από εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (ψύχος, θερμότητα, υγρασία). Αποτελεί το 16% του ολικού βάρους και η συνολική του επιφάνεια κυμαίνεται από 2500 cm² στα νεογνά, μέχρι 18000 cm² στους ενήλικες.

1.1.1 Μικροσκοπική ανατομία του δέρματος

Το δέρμα έχει δύο στιβάδες. Την επιδερμίδα, η οποία είναι η εξωτερική επιθηλιακή στιβάδα και το χόριο ή κυρίως δέρμα ή δερμίδα το οποίο αποτελεί την εσωτερική στιβάδα. Κάτω από το χόριο υπάρχει χαλαρός συνδετικός ιστός, το υπόδερμα ή υποδόριος ιστός το οποίο περιέχει άφθονο λίπος. Το δέρμα έχει εξαρτήματα, τα οποία είναι οι αδένες (σμηγματογόνοι και ιδρωτοποιοί), οι τρίχες και τα νύχια.^{1,2}

1.1.2 Επιδερμίδα

Η επιδερμίδα είναι το εξωτερικό στρώμα του δέρματος. Πρόκειται για πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, που αποτελείται από πέντε οριζόντιες στιβάδες. Στερείται αγγείων και τρέφεται με την λέμφο από τα αγγεία του χορίου. Η σύνδεση της με το χόριο εξασφαλίζεται με τις μεσοθηλαίες ακρολοφίες που προσαρμόζονται σταθερά στις θηλές του χορίου.

Η επιδερμίδα αποτελείται από πέντε στιβάδες κυττάρων. Η διάταξη αυτή κατά στρώματα, είναι αποτέλεσμα μεταβολών στα κερατινοκύτταρα καθώς αυτά μετακινούνται από τη βασική στιβάδα προς την επιφάνεια του δέρματος όπου και αποπίπτουν.

Η βαθύτερη από τις στιβάδες είναι η βασική η οποία αποτελείται από μία σειρά κυλινδρικών κυττάρων τα οποία φέρουν έναν πυρήνα ωοειδή και διατάσσονται το ένα δίπλα στο άλλο, συνδεδεμένα μεταξύ τους με τονοίνidia τα οποία σχηματίζουν τα δεσμοσώματα. Τα κύτταρα

της βασικής στιβάδας μιτώνονται και ανεβαίνουν προς την επιφάνεια, σχηματίζοντας την κεράτινη στιβάδα.¹

Πάνω από τη βασική υπάρχει η ακανθωτή, η οποία λέγεται έτσι διότι τα δεσμοσώματα που συνδέουν τα κύτταρα μεταξύ τους μοιάζουν με άκανθες. Αποτελείται από 6-15 σειρές πολυγωνικών κυττάρων με έναν στρογγυλό πυρήνα, τα οποία όσο ανεβαίνουν προς την επιφάνεια του δέρματος σχηματίζουν την κοκκιώδη στιβάδα.

Η κοκκιώδης στιβάδα περιέχει κοκκία κερατοϋαλίνης, τα οποία αποτελούν την πρόδρομη ουσία της κερατίνης. Περιέχει επίσης λιπίδια τα οποία αποβάλλονται στο μεσοκυττάριο διάστημα και συμβάλλουν στην κυτταρική συνοχή.

Η διαυγής στιβάδα συναντάται μόνο στις παλάμες και στα πέλματα μεταξύ της κοκκιώδους και της κεράτινης. Αποτελείται από 1-3 σειρές απύρηνων αποπεπλατυσμένων κυττάρων και είναι διαφανής.

Η εξωτερική στιβάδα είναι η κεράτινη η οποία αποτελείται πλέον από επιπεδωμένα, απύρηνια κύτταρα, που έχουν χάσει σχεδόν όλα τα κυτταροπλασματικά στοιχεία, ακόμη και τα κοκκία κερατινοϋαλίνης. Τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας, συνενώνονται σταθερά μεταξύ τους και δημιουργούν φραγμό προς το περιβάλλον. Το πάχος της στιβάδας εξαρτάται από την ανατομική περιοχή, είναι δε μεγαλύτερο στα πέλματα και στις παλάμες. Τα κύτταρα της στιβάδας αυτής αποβάλλονται συνεχώς από την επιφάνεια του δέρματος.

Η κεράτινη στιβάδα παίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της υγρασίας του δέρματος, χάρη στον παράγοντα NMF (natural moisturizing factor), που συγκροτείται από PCA, σφιγγολιπίδια, κεραμίδια, φωσφολιπίδια, λιπαρά οξέα, γλυκερόλη, σκουαλένιο και χοληστερόλη. Επίσης η κεράτινη στιβάδα κατέχει το 10-15% της συνολικής ποσότητας νερού που είναι αποθηκευμένο στην επιδερμίδα.^{1,2}

Η επιδερμίδα έχει τέσσερα είδη κυττάρων. Τα επιθηλιακά κύτταρα ή κερατινοκύτταρα υπερέχουν σε αριθμό. Ξεκινάνε από τη βασική στιβάδα, όπου υπό κανονικές συνθήκες πολλαπλασιάζονται. Έχουν ένα μεγάλο βαθυχρωματικό πυρήνα με ένα ή περισσότερα πυρήνια. Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει ριβοσώματα, μιτοχόνδρια και τονοϊνίδια, δηλαδή πολυπεπτίδια που συμμετέχουν στην κατασκευή δεσμοσωμάτων, τα οποία συνδέουν τα κύτταρα της επιδερμίδας μεταξύ τους. Το κάθε κερατινοκύτταρο κινείται προς τις εξωτερικές στιβάδες για να φθάσει τελικά στην κεράτινη στιβάδα. Η διαδικασία κατά την οποία το κερατινοκύτταρο ξεκινάει από τη βασική στιβάδα, υφίσταται μεγάλο αριθμό μεταβολών και τελικά καταλήγει στην κεράτινη στιβάδα σαν απύρηνιο, αποπλατυσμένο πετάλιο λέγεται κερατινοποίηση και διαρκεί κατά μέσο όρο 28 ημέρες στον άνθρωπο.³

Τα μελανοκύτταρα βρίσκονται μεταξύ και κάτω από τα κύτταρα της βασικής στιβάδας και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης.

Τα κύτταρα του Langerhans(LC) είναι δένδριτικά κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης και βρίσκονται στην ακανθωτή στιβάδα. Συμμετέχουν στην ανοσολογική λειτουργία και είναι υπεύθυνα για την αναγνώριση και παρουσίαση των αλλεργιογόνων στα λεμφοκύτταρα.

Τα κύτταρα του Merkel εξυπηρετούν την αισθητική λειτουργία του δέρματος και είναι άφθονα σε περιοχές μεγάλης ευαισθησίας.²

1.1.3 Εξαρτήματα του δέρματος

1.1.3.1 Αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία

Το δέρμα έχει ένα πλούσιο και ευπροσάρμοστο αγγειακό δίκτυο. Οι αρτηρίες στον υποδόριο διασταυρώνονται προς τα πάνω σχηματίζοντας ένα επιφανειακό πλέγμα στο όριο θηλώδους-δικτυωτού χορίου. Κλάδοι εκτείνονται στις θηλές του χορίου. Κάθε θηλή έχει μια αυτόματη αγκύλη από τριχοειδή αγγεία με ένα αρτηριακό και ένα φλεβικό σκέλος. Στο θηλώδες και το δικτυωτό χόριο υπάρχουν αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις με πλούσια νεύρωση που εξυπηρετεί τη θερμορύθμιση.

Η λεμφική απορροή του δέρματος έχει επίσης σημασία. Πλούσια πλέγματα ξεκινούν από τις θηλές του χορίου και σχηματίζουν μεγαλύτερα αγγεία που τελικά καταλήγουν στους επιχώριους λεμφαδένες.⁴

1.1.3.2 Νεύρωση

Το δέρμα χαρακτηρίζεται από πλούσια νεύρωση με μέγιστη πυκνότητα νευρών στα άνω άκρα, στο πρόσωπο και στα γεννητικά όργανα. Διακρίνονται σε νεύρα της επιδερμίδας, του χορίου και της υποδερμίδας.

Ελεύθερες αισθητήριες νευρικές απολήξεις υπάρχουν τόσο στο χόριο όσο και στην επιδερμίδα, όπου συρρέουν γύρω από τα κύτταρα του Merkel. Οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις ανιχνεύουν τον πόνο, τον κνησμό, και τη θερμοκρασία. Ειδικοί υποδοχείς, που υπάρχουν στο χόριο, όπως τα σωμάτια του Pacini ανιχνεύουν την πίεση και τη δόνηση, τα ευαίσθητα στην αφή σωμάτια των Wagner- Meissner, τα οποία εντοπίζονται κυρίως στις θηλές του χορίου, στα χέρια και στα πόδια, τα σωμάτια του Krause που θεωρούνται όργανα αισθήσεως του ψυχρού, καθώς και τα σωμάτια του Ruffini που θεωρούνται όργανα αισθήσεως του θερμού.

Αυτόνομες νευρικές ίνες νευρώνουν τα αγγεία, τους ιδρωτοποιούς αδένες και τους ανορθωτήρες μύες των τριχών.^{1,4}

1.1.3.3 Σμηγματογόνοι και ιδρωτοποιοί αδένες

Οι σμηγματογόνοι αδένες είναι κυψελωτοί αδένες και σχετίζονται άμεσα με τα τριχοθυλάκια, σχηματίζοντας την τριχοσμηγματογόνο μονάδα. Βρίσκονται στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, το στήθος και τη ράχη. Δεν βρίσκονται στο άτριχο δέρμα των παλαμών και των πελμάτων. Προέρχονται από την επιδερμίδα και παράγουν το ελαιώδες σμήγμα, λειτουργία του οποίου είναι αβέβαιη. Οι αδένες είναι μικροί στα παιδιά αλλά αυξάνονται και ενεργοποιούνται στην εφηβεία καθώς διεγείρονται από τα ανδρογόνα. Το σμήγμα παράγεται με ολοκρινή έκκριση κατά την οποία τα κύτταρα αποσυντίθενται και ελευθερώνουν τα λιπίδια που περιέχουν στο κυτταρόπλασμα τους.

Οι ιδρωτοποιοί αδένες είναι σωληνοειδείς και εσπειραμένοι αδένες που εντοπίζονται μέσα στο χόριο και παράγουν ένα υδαρές έκκριμα. Υπάρχουν δύο τύποι: οι εκκρινείς και οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες.

Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες προέρχονται από επιθηλιακές καταδύσεις της επιδερμίδας. Το εκκριτικό τμήμα είναι μια σπειροειδής δομή στο εν τω βάθει δικτυωτό χόριο. Ο εκφορητικός πόρος ανεβαίνει σπειροειδώς προς τα πάνω και εκβάλλει στην επιφάνεια του δέρματος. Υπάρχουν περίπου 2,5 εκατομμύρια ιδρωτοποιοί αδένες στην επιφάνεια του σώματος, οι οποίοι κατανέμονται ομοιόμορφα. Περισσότεροι βρίσκονται στις παλάμες, τα πέλματα, τις μασχάλες και το μέτωπο. Επηρεάζονται τόσο από θερμορυθμιστικά όσο και από συγκινησιακά ερεθίσματα.⁵

Οι αποκρινείς αδένες εμβρυογενετικά προέρχονται από επιδερμικές καταδύσεις και εκβάλλουν στα τριχοθυλάκια. Οι αποκρινείς αδένες έχουν μεγαλύτερο μέγεθος, και εντοπίζονται κυρίως στις μασχάλες, το περίνεο και στη θηλεία άλω. Ο αποκρινής ιδρώτας παράγεται από την μεροκρινή έκκριση των αδενικών κυττάρων και είναι άοσμος όταν παράγεται. Η αποδόμηση των συστατικών του από τα μικρόβια του δέρματος προσδίδει τη χαρακτηριστική οσμή.^{1,6}

1.1.4 Λειτουργία δέρματος

Το δέρμα είναι ένας μεταβολικά δραστήριος ιστός με ζωτικές λειτουργίες, ο οποίος προορίζεται για την προφύλαξη του ανθρώπινου οργανισμού από κάθε είδους επιδράσεις του περιβάλλοντος. Αυτό επιτυγχάνεται με τις παρακάτω πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες:²

A) προστατευτική λειτουργία από:

- i) μηχανικές προσβολές χάρις στην ελαστικότητα, στην ανθεκτικότητα των ινών κολλαγόνου και στην άνεση προς διάταση του δέρματος,
- ii) χημικές προσβολές λόγω του όξινου μανδύα του δέρματος, του σμήγματος και της κερατίνης, που είναι ανθεκτική στα αλκάλια και τα οξέα,

- iii) θερμικές επιδράσεις, αφού το δέρμα δρα ως μονωτικό και συμμετέχει στη θερμορύθμιση
- iv) μικροβιακές και παρασιτικές προσβολές λόγω του όξινου μανδύα του δέρματος, της συνεχούς αποπτώσεως της κεράτινης στιβάδας κατά την κερατινοποίηση και της συνεχούς αποβολής ιδρώτα και σμήγματος, με αποτέλεσμα την αποβολή μικροβίων και μυκήτων,
- v) ηλεκτρικές κακώσεις καθ' όσο το δέρμα είναι αρνητικά φορτισμένο, η αντίσταση όμως του δέρματος μειώνεται σε περιπτώσεις υγρής και λεπτής επιδερμίδας,
- vi) την ηλιακή ακτινοβολία με τη μελανινογένεση.

B) θερμορυθμιστική λειτουργία, που γίνεται με τη συστολή ή τη διαστολή των αγγείων του δέρματος και με την ψύξη από την εξάτμιση του αποβαλλόμενου ιδρώτα που ρυθμίζεται από το κέντρο θερμορυθμίσεως του υποθαλάμου.

Γ) αισθητική λειτουργία, εξασφαλίζοντας την αίσθηση της αφής της πίεσης, του θερμού, του ψυχρού και του πόνου, μέσω των οποίων γίνεται αντιληπτή η μορφή, η επιφάνεια, το βάρος και η σύσταση των αντικειμένων. Ιδιάζον αίσθημα είναι ο κνησμός.

Δ) απορροφητική και απεκκριτική λειτουργία, η οποία πραγματοποιείται μέσω της αποβολής του ιδρώτα και του σμήγματος. Από το δέρμα ευκολότερα απορροφούνται οι λιποδιαλυτές ουσίες, τα φάρμακα και οι τοξικές ουσίες, ενώ σε ελάχιστες ποσότητες απορροφούνται το νερό, οι υδροδιαλυτές ουσίες και το οξυγόνο.

Ε) μεταβολική λειτουργία, που αφορά τα λευκώματα, τους υδατάνθρακες, τα λίπη, τις βιταμίνες, τους ηλεκτρολύτες και το νερό. Τα ένζυμα, οι βιταμίνες και τα μέταλλα είναι βοηθητικοί παράγοντες για την ολοκλήρωση της μεταβολικής λειτουργίας του δέρματος.

ΣΤ) ανοσοποιητική λειτουργία, που επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα του δέρματος, ενώ τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα του δέρματος με τις φαγοκυτταρικές τους ιδιότητες συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού.^{1,2,6}

1.2 Βασικά στοιχεία της ατοπικής δερματίτιδας

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια, έντονα κνησμώδης, με κληρονομική προδιάθεση για διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος και του δερματικού φραγμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις της απορρέουν από το συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών επιδράσεων. Η νόσος συνήθως ξεκινάει στην παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό και φλεγμονώδη δερματικές βλάβες.¹

Είναι η συχνότερη δερματοπάθεια των παιδιών. Η συχνότητα της τριπλασιάστηκε τα τελευταία 30 – 40 χρόνια. Προσβάλλει το 5%-25% των παιδιών, και το 0,9%-3,0% των ενηλίκων, ιδιαίτερα σε χώρες της Δύσης. Το 80% των περιπτώσεων ξεκινάει πριν από την ηλικία των 5 ετών, αλλά τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της έναρξης της ατοπικής δερματίτιδας στην ενήλικη ζωή. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα.¹

Στα περισσότερα βιβλία δερματολογίας, οι ιστορικοί προβληματισμοί στην περιγραφή του ατοπικού εκζέματος ξεκινούν με τον Robert Willan ο οποίος το 1808 χρησιμοποίησε τον όρο «έκζεμα» με επιστημονικό μορφολογικό τρόπο (Schadewaldt 1980 –1984 · Wallach et al. 2004, Γουίλαν 1808). Ο όρος έκζεμα επινοήθηκε τον έκτο αιώνα από τον Έλληνα γιατρό Αέτιο από την Αμίδα που περιέγραψε το βράσιμο και το φούσκωμα (εκζέω όπως παρατηρείται σε μία σούπα που βράζει. (Αέτιος, 1542). Ο Αέτιος ο ίδιος δεν είχε συνειδητοποιήσει πόσο παραστατικά είχε περιγράψει το σύγχρονο όρο της παθοφυσιολογίας της σπογγιώσεως εκείνη την περίοδο, δηλαδή τον διακυτταρικό σχηματισμό οιδήματος, ξεκινώντας από το χόριο και φτάνοντας στην επιδερμίδα πλημυρίζοντας με λέμφο μέχρι το σχηματισμό φυσαλίδων. ⁷

1.2.1 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας αυξάνεται σταθερά από το 1940, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες και σήμερα επηρεάζει περίπου 15-20% των παιδιών και 3-10% των ενηλίκων στο δυτικό κόσμο.⁵ Ωστόσο, ο επιπολασμός φαίνεται ότι έχει φτάσει σε ένα πλατώ στις χώρες με την υψηλότερη εμφάνιση. ⁸ Η εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας είναι πιο κοινή μεταξύ 3 και 6 μηνών, με περίπου 60% των ασθενών να αναπτύσσουν τη νόσο το πρώτο χρόνο της ζωής τους και το 90% τα πρώτα πέντε χρόνια. Ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφανίζουν πια τα συμπτώματα της νόσου κατά την ενήλικη ζωή, ένα ποσοστό 10% έως 30% συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα και ένα πολύ μικρότερο ποσοστό πρωτοεμφανίζει τη νόσο στην ενήλικη ζωή.⁹ Επιπλέον, η ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται συχνότερα σε αστικές περιοχές σε σχέση με αγροτικές, σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικά τάξεις και σε ολιγομελείς οικογένειες και θεωρείται ότι αυτό οφείλεται στον τρόπο ζωής των κατοίκων (υπόθεση της υγιεινής). Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι πιθανά, η έκθεση σε αντιγόνα ρύπων και η έλλειψη έκθεσης σε λοιμώδεις παράγοντες ή άλλα αντιγονικά ερεθίσματα νωρίς κατά τη διάρκεια της ζωής, μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας.¹⁰

1.2.2 Γενετική προδιάθεση

Η ατοπική δερματίτιδα έχει ισχυρό γενετικό χαρακτήρα. Όταν νοσεί ο ένας γονέας με ΑΔ, υπάρχει 56% πιθανότητα να νοσήσει και το παιδί, όταν νοσούν και οι δύο γονείς, η πιθανότητα ανέρχεται στο 81%. Δύο μεγάλες ομάδες γονιδίων εμπλέκονται.¹

Γονίδια που κωδικοποιούν τη δομή επιδερμικών ή επιθηλιακών πρωτεϊνών και γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του ανοσολογικού συστήματος.¹

1.2.3 Κλινική εικόνα

Ο χρόνιος κνησμός και η κατανομή και μορφολογία των βλαβών, ανάλογα με την ηλικία, είναι τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ατοπικής δερματίτιδας. Αξιοσημείωτα κλινικά ευρήματα αποτελούν το ερύθημα, το οίδημα, η ξηροδερμία, οι διαβρώσεις/ εκδορές, η οροροή και η λειχνοποίηση, τα οποία ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενή και τη χρονιότητα των δερματικών βλαβών. Πιο συγκεκριμένα, η οξεία μορφή της ατοπικής δερματίτιδας, εκδηλώνεται κυρίως με ερύθημα, οίδημα, διαβρώσεις και εκδορές του δέρματος, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει οροροή και να σχηματιστούν εφελκίδες. Από την άλλη πλευρά, βασικό γνώρισμα της χρόνιας μορφής της ατοπικής δερματίτιδας είναι η λειχνοποίηση, δηλαδή η χαρακτηριστική πάχυνση του δέρματος με αυξημένη τη φυσιολογική γράμμωση και αυξημένη συνήθως μελάγχρωση.¹¹

Η τυπική εικόνα της νόσου αλλάζει αναλόγως την ηλικιακή ομάδα του ασθενούς (βρεφική, παιδική και ενήλικη), (Εικόνα 1) και την πορεία της νόσου (οξεία, υποξεία, χρόνια και σε ύφεση).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την ηλικία είναι:

Βρεφικός τύπος ΑΔ (2 μηνών - 2 ετών): Εξιδρωματικές βλάβες με βασική εντόπιση στις παρειές, γύρω από το στόμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Επίσης, προσβάλλεται η ραχιαία και εξωτερική επιφάνεια της κνήμης. Το εξάνθημα μπορεί να επεκτείνεται και σε άλλα σημεία του σώματος.¹

Παιδικός τύπος ΑΔ (2 ετών – 12 ετών): Προσβάλλονται οι καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων, αλλά και η περιοχή γύρω από τους οφθαλμούς, ο τράχηλος, τα χείλη, οι καρποί. Οι βλάβες είναι περισσότερο χρόνιες, ληχεινοποιημένες, αλλά και με παροξύνσεις οξείας δερματίτιδας.¹

Τύπος εφήβων – ενηλίκων: Κύρια χαρακτηριστικά είναι το ξηρό δέρμα, η φλεγμονή και ληχεινοποίηση καμπτικών επιφανειών των άκρων, καθώς και φλεγμονή γύρω από τους οφθαλμούς και τον τράχηλο. Τα χέρια, λόγω επαγγελματικών και οικιακών ασχολιών, προσβάλλονται συχνά από ερεθιστικές ουσίες.¹



Εικόνα 1 Η τυπική κλινική εικόνα και οι συνήθεις περιοχές εκδήλωσης ατοπικής δερματίτιδας σε διαφορετικές ηλικίες ¹² Α. Στη βρεφική ηλικία η ΑΔ είναι συνήθως οξεία και εκδηλώνεται στο πρόσωπο και στις εξωτερικές επιφάνειες των άκρων. Ο κορμός ενδέχεται να εμφανίσει αλλοιώσεις, αλλά η περιοχή της πάνας συνήθως δεν προσβάλλεται. Β. Μετά τα 2 χρόνια ηλικίας, οι εκδηλώσεις της ΑΔ αποκτούν πολυποίκιλη εικόνα και εντοπίζονται κυρίως στις καμπτικές επιφάνειες Γ. Οι έφηβοι και ενήλικες συχνά παρουσιάζουν ληγεινοποιημένες και πλακώδεις αλλοιώσεις στις καμπτικές επιφάνειες, στα χέρια και τον αυχένα.

Ο κνησμός είναι το πιο βασικό σύμπτωμα της νόσου σε όλες τις ηλικίες και αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Προφλεγμονώδεις παράγοντες συμπεριλαμβανομένου κυτταροκινών, όπως π.χ. η IL-31 και άλλα εκκρινόμενα μόρια όπως η ισταμίνη, μπορούν να επιδράσουν στους σωματοαισθητικούς νευρώνες του δέρματος και είτε άμεσα, είτε μέσω της παραγωγής άλλων μορίων, να προκαλέσουν κνησμό.¹³ Ο κνησμός, ο οποίος είναι ιδιαίτερα έντονος οδηγεί σε ξεσμό και ο συνεχής και επαναλαμβανόμενος ξεσμός, μπορεί να προκαλέσει δευτερογενείς αλλοιώσεις στο δέρμα και να τροποποιήσει το κεντρικό

και περιφερικό αισθητικό σύστημα, πυροδοτώντας με τον τρόπο αυτό επιπλέον κνησμό. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται συχνά ως “κύκλος κνησμού-ξεσμού”.¹³

1.2.4 Κλινική πορεία και Πρόγνωση

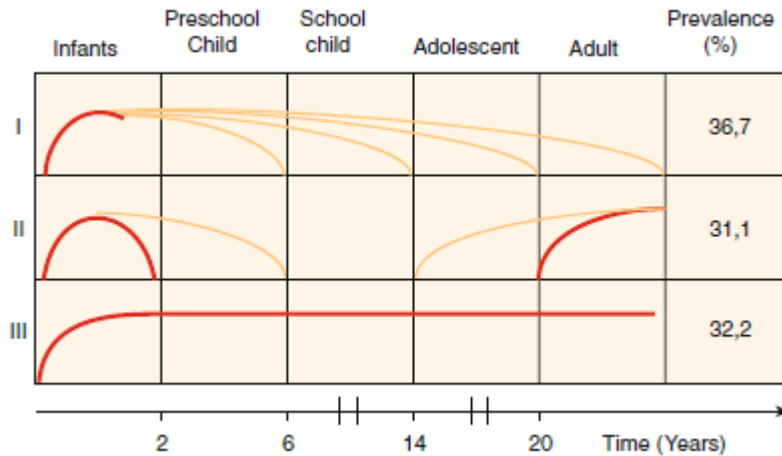
Το ευρύ κοινό, αλλά και πολλοί γιατροί, πιστεύουν ότι το ατοπικό έκζεμα είναι μια ασθένεια που εξαφανίζεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία. Αυτό δυστυχώς ισχύει μόνο για ένα μικρό μέρος των ατόμων που επηρεάζονται. Σε μελέτες που ακολουθούν τη μακροχρόνια κλινική πορεία, έχουν παρατηρηθεί μεταβλητά ποσοστά θεραπείας μεταξύ 37% (Kissling) και 84% σε μελέτη του Vickers (1980, 1989). Μια πολύ διαφοροποιημένη μελέτη των Kissling και Wüthrich έδειξε ότι μπορούν να διακριθούν κυρίως 3 τύποι κλινικής πορείας ατοπικού εκζέματος⁷:

- Στο ένα τρίτο των ασθενών, το έκζεμα θα εξαφανιστεί στην παιδική ηλικία.
- Σε ένα άλλο τρίτο των ασθενών, το έκζεμα χάνεται μέχρι την εφηβεία, ωστόσο, θα εμφανιστεί ξανά αργότερα.
- Ένα τελευταίο τρίτο των ασθενών θα επηρεαστεί από την παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση, χωρίς διακοπή, από την ατοπική δερματίτιδα (Kissling and Wüthrich 1993).

Οι προγνωστικοί παράγοντες είναι ελάχιστα γνωστοί.

Τα υψηλά επίπεδα IgE στον ορό, η ταυτόχρονη ύπαρξη ατοπικής αναπνευστικής νόσου, καθώς και η ισχυρή ψυχοσωματική εμπλοκή φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μεγαλύτερη επιμονή του εκζέματος.

Ανάπτυξη άσθματος: όσο πιο σοβαρό είναι το ατοπικό έκζεμα στα βρέφη, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος στην παιδική ηλικία. Σε μια μελέτη των Gustafsson et al. με 94 παιδιά με ατοπικό έκζεμα, το 30% των παιδιών με ήπιο έκζεμα εμφάνισαν άσθμα και 25% αλλεργική ρινίτιδα, ενώ τα παιδιά με σοβαρό ατοπικό έκζεμα εμφάνισαν άσθμα μετά από 8 χρόνια στο 70% και αλλεργικό ρινίτιδα στο 90%.⁷



Εικόνα 2 Μακροχρόνια παρατήρηση της πορείας ατοπικής δερματίτιδας (From Kissling and Wüthrich (1993)

1.2.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας είναι κυρίως κλινική και βασίζεται στα χαρακτηριστικά, τη μορφολογία και την κατανομή των δερματικών βλαβών και σε συνοδά γνωρίσματα.^{5,11} Έχουν αναπτυχθεί διάφορα διαγνωστικά κριτήρια, εκ των οποίων τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα κριτήρια των Hanifin & Rajka (1980), τα οποία αναφέρονται στο Πίνακα 1.^{14,15} Για αυτά τα κριτήρια, ένας ασθενής με ατοπική δερματίτιδα απαιτείται να έχει τρία από τα τέσσερα μείζονα κριτήρια και τρία από τα 22 ελάσσονα κριτήρια.¹¹ Στο Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα τροποποιημένα κριτήρια για τα παιδιά με ΑΔ.¹⁶

Μείζονα κριτήρια

Θα πρέπει να υπάρχουν τρία από τα παρακάτω:

1. Κνησμός
2. Τυπική μορφολογία και κατανομή (Λειχηνοποίηση των πτυχών σε ενήλικες και προσβολή του προσώπου και των εκτατικών επιφανειών στη βρεφική ηλικία)
3. Χρόνια ή χρονίως υποτροπιάζουσα δερματίτιδα
4. Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα)

Ελάσσονα κριτήρια

Θα πρέπει επίσης να υπάρχουν τρία από τα ακόλουθα:

1. Ξηροδερμία
2. Ιχθύαση/επίταση των γραμμών των παλαμών/θυλακική υπερκεράτωση
3. IgE αντιδραστικότητα (άμεση αντιδραστικότητα στις δερματικές δοκιμασίες, θετικό Rast test)
4. Αυξημένη IgE ορού
5. Μικρή ηλικία έναρξης

6. Προδιάθεση για δερματικές λοιμώξεις (ειδικά για τον *S.aureus* και τον ιό του απλού έρπητα)
7. Προδιάθεση για μη ειδική δερματίτιδα άκρας χειρός/άκρου ποδός
8. Έκζεμα θηλής
9. Χειλίτιδα
10. Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα
11. Υποκόγχια πτυχή Dennie-Morgan
12. Κερατόκωνος
13. Πρόσθιος υποκάψιος καταρράκτης
14. Αύξηση της μελάγχρωσης των οφθαλμικών κόγχων
15. Ωχρότητα προσώπου/ερύθημα προσώπου
16. Λευκή πιτυρίαση
17. Κνησμός κατά την εφίδρωση
18. Δυσανεξία στα μάλλινα και στους λιπιδιακούς διαλύτες
19. Περιθυλακική επίταση
20. Υπερευαισθησία στις τροφές
21. Η πορεία της νόσου επηρεάζεται από το περιβάλλον ή/ και από συναισθηματικούς παράγοντες
22. Λευκός δερμογραφισμός ή επιβραδυνόμενη λεύκανση ως αντίδραση σε χολινεργικούς παράγοντες

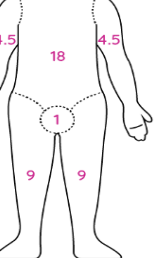
1.2.6 Κλίμακες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας

Για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, έχουν χρησιμοποιηθεί 28 διαφορετικές κλίμακες χωρίς κάποια από αυτές να υπερέχει έναντι των άλλων.^{17,18} Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι οι εξής: SCORAD index, EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment) και SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis).¹⁹ Αυτές οι κλίμακες χρησιμοποιούνται κυρίως σε κλινικές μελέτες και όχι στη κλινική πράξη.⁷

Επίσης, έχουν δημιουργηθεί διάφορες κλίμακες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες και δεν έχουν σχεδιαστεί για χρήση στη κλινική πράξη.¹¹ Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι οι παρακάτω: CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), DFI (Dermatitis Family Impact), DLQI (Dermatology Life Quality Index) & Infant's Dermatology Life Quality Index.¹⁹

1.2.7 Δείκτης SCORAD

Ο δείκτης SCORAD χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση της ατοπικής δερματίτιδας και λαμβάνει υπόψη τόσο αντικειμενικά κριτήρια (την έκταση και την βαρύτητα των βλαβών), όσο και υποκειμενικά κριτήρια (την ένταση του κνησμού και των διαταραχών ύπνου τις



Figures in parenthesis for children under two years



A: EXTENT: Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(Average representative area)

0 = absence
1 = mild
2 = moderate
3 = severe

*Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS + SLEEP LOSS

Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0-10)

SLEEP LOSS (0-10)

10

10

SCORAD: A/5+7B/2+C

1.3 Παθοφυσιολογία της Ατοπικής Δερματίτιδας

Παρότι η ΑΔ αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών κλινικών και πειραματικών μελετών, η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί. Η πιο πρόσφατη προσέγγιση της παθογένεσης της ΑΔ βασίζεται στην συμμετοχή πολλών παραγόντων: παραποιημένο ανοσολογικό σύστημα, προβληματικός δερματικός φραγμός (κυρίως λόγω φιλαγγρίνης και κεραμιδίων), περιβαλλοντικοί παράγοντες και γενετική προδιάθεση. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες διαδραματίζουν έναν καθοριστικό ρόλο στην ΑΔ, όμως η σειρά με την οποία προκαλούνται είναι ασαφής. Επιπλέον οι μεταξύ τους περίπλοκες αλληλεπιδράσεις συνθέτουν το μεγάλο εύρος κλινικών εικόνων και φάσεων της ΑΔ.^{21,22}

Οι παράγοντες που δύνανται να προκαλέσουν ατοπική δερματίτιδα μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με την ατοπική δερματίτιδα, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις, ένας συνδυασμός αυτών οδηγεί στον πλήρη κλινικό φαινότυπο της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν γενετικά καθορισμένες τροποποιήσεις είτε του EDC (epidermal differentiation complex) είτε του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο τόσο διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού, όσο και υπερενεργοποίηση των Th2 κυττάρων μπορεί να συμβούν ως απάντηση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, ανεξάρτητα από το γονιδιακό υπόβαθρο.²³

Έχουν επικρατήσει δύο πιθανοί μηχανισμοί που αφορούν την παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας: η υπόθεση “inside-outside” και η υπόθεση “outside-inside”. Πιο συγκεκριμένα, από ορισμένους επιστήμονες υπάρχει η άποψη ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας και η τάση για την ανάπτυξη δευτερογενών λοιμώξεων (χαρακτηριστικά της ατοπικής δερματίτιδας), αποτελούν επακόλουθο των ανοσολογικών διαταραχών της νόσου (Historical “inside-outside” view of atopic dermatitis pathogenesis). Αντίθετα, κάποιοι άλλοι θεωρούν ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας στην ατοπική δερματίτιδα δεν είναι απλώς επιφανόμενο, αλλά ο «οδηγός» της δραστηριότητας της νόσου (“outside-inside” view of atopic dermatitis pathogenesis).²⁴

1.3.1 Διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Παρόμοια με τη ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα θεωρείται μία ασθένεια στην οποία κύριο ρόλο παίζει η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Στην ατοπική δερματίτιδα, όμως παρατηρούνται αλλαγές στις ανοσολογικές αποκρίσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας, καθώς και σε άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα Langerhans.^{25,26}

1.3.1.1 Φυσική ανοσία

Η φυσική ή εγγενής ανοσία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και αποτελεί την άμεση ανοσολογική απάντηση έναντι κάποιου παθογόνου μικροοργανισμού.

- Αντιμικροβιακά πεπτίδια

Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMPs) αποτελούν συστατικά της έμφυτης ανοσίας και είναι σημαντικά για την καταπολέμηση παθογόνων μικροβίων και τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας του επιδερμικού φραγμού. Η δυσλειτουργία αυτών παίζει ρόλο στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.¹⁵ Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια αποτελούνται από πρωτεΐνες της οικογένειας της β-defensin, τις καθελιδίνες (cathelicidins), την πρωτεΐνη psoriasin και την ribonuclease (RNase)¹¹. Τα AMPs συντίθενται κυρίως στη κοκκιώδη στοιβάδα, αποθηκεύονται στα μεμβρανώδη κοκκία (lamellar bodies, LBs) και στη συνέχεια μεταφέρονται στη κεράτινη στοιβάδα.²⁷ Είναι αμφίφιλα μόρια και χαρακτηρίζονται από το μικρό τους μέγεθος και το θετικό τους φορτίο. Στο δέρμα, τα κερατινοκύτταρα είναι η κύρια πηγή AMPs και παρουσιάζουν ένα ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι μίας ποικιλίας παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, μυκήτων και ιών.²⁸

- Υποδοχείς Toll-like

Τα μικροβιακά αντιγόνα αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς PRRs (pattern-recognition receptors, υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με παθογόνες ουσίες) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση κατάλληλων σηματοδοτικών μονοπατιών και την παραγωγή AMPs.²⁹ Τα AMPs συνδέονται με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια στο κυτταρικό τοίχωμα των παθογόνων μικροβίων και προκαλούν με τον τρόπο αυτό την αποσταθεροποίηση της μεμβράνης τους.³⁰ Μεταλλάξεις στους υποδοχείς PRRs όπως οι TLRs (toll-like receptors) και οι NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors) καθώς και μεταλλάξεις στα AMPs συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα δερματικών λοιμώξεων από παθογόνα μικρόβια, όπως ο *S. aureus* και ο *Malassezia furfur* (*M.furfur*) και παίζουν ένα ρόλο στην έναρξη και την επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας.²⁹

Επίσης, τα πεπτίδια LL-37 και hBD-2 φαίνεται ότι έχουν συνεργική αντιμικροβιακή δράση και ότι η έκφρασή τους είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της ατοπικής δερματίτιδας.³¹

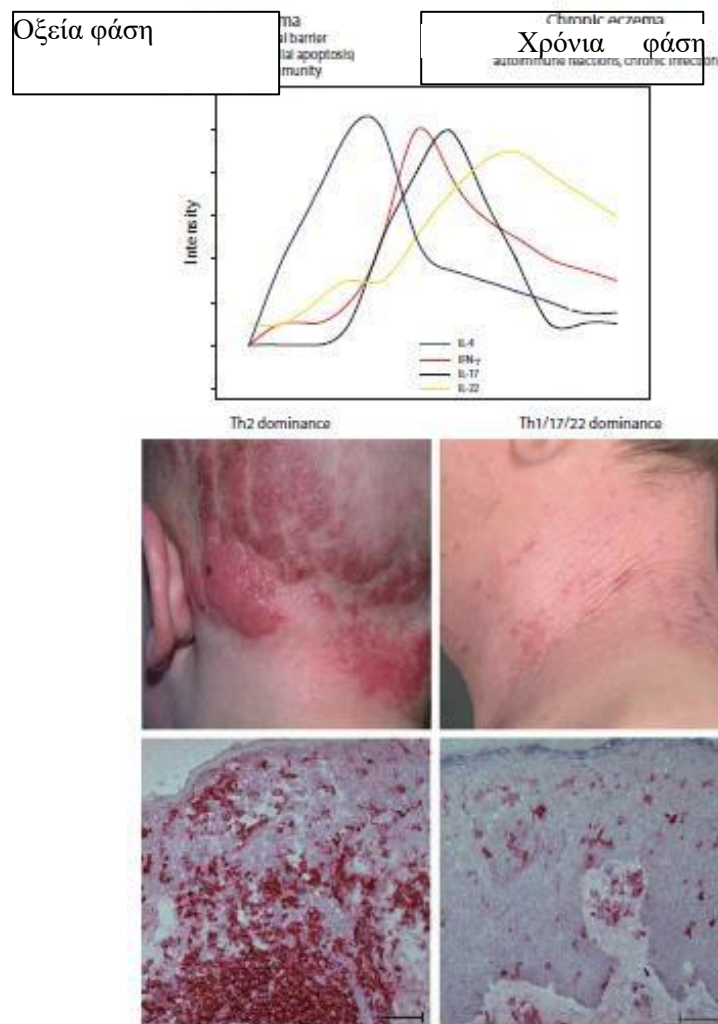
1.3.1.2 Επίκτητη ανοσία

Η επίκτητη ανοσία είναι η δεύτερη γραμμή άμυνας του οργανισμού και αποτελεί την ειδική ανοσολογική απάντηση έναντι κάποιου παθογόνου μικροοργανισμού και διακρίνεται σε

κυτταρική ανοσία (επάγεται από τα T-λεμφοκύτταρα) και χυμική ανοσία (επάγεται από τα B-λεμφοκύτταρα, μέσω της παραγωγής αντισωμάτων).

1.3.1.2.1 Κυτταρική ανοσία

Αλλαγές στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα συνδέονται επίσης με την ατοπική δερματίτιδα, ενώ πλήθος κυτταροκινών συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, τα ανοσολογικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα περιλαμβάνουν κυρίως την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης των T-βοηθητικών τύπου 2 λεμφοκυττάρων (Th2) με σύνθεση των κυτοκινών IL-4, IL-5 και IL-13, οι οποίες προάγουν την ηωσινοφιλία και την παραγωγή IgE. Στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας, παρατηρείται ένας T helper 1 (Th1) φαινότυπος κυτοκινών, κυρίως interferon- γ [Εικόνα 4] Η στροφή από τον οξείας φάσης φαινότυπο των κυτοκινών των Th2 κυττάρων σε κυτταροκίνες των Th0/1 κυττάρων των χρόνιων βλαβών (IFN- γ , CXCL9 και CXCL10), εξηγεί το γιατί η χρόνια ατοπική δερματίτιδα ιστολογικά μοιάζει με άλλες χρόνιες δερματοπάθειες.^{32,33,16}



Εικόνα 4 Σύγκριση της οξείας και της χρόνιας φάσης της ατοπικής δερματίτιδας

Διάγραμμα (στο πάνω μέρος της εικόνας): ενώ στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας κυριαρχεί η Th2 κυτοκίνη IL-4 (μπλε γραμμή), στη χρόνια φάση, είναι πιο έντονη η παρουσία των IFN-γ (κόκκινη γραμμή), IL-17 (πράσινη γραμμή) και IL-22 (κίτρινη γραμμή). **Κλινικές εικόνες και ιστολογικά ευρήματα** (κάτω μέρος της εικόνας): οξεία ατοπική δερματίτιδα (αριστερά), παρατηρούνται κυστίδια, σπογγίωση και πυκνή διείσδυση CD4⁺ λεμφοκυττάρων (Th2), χρόνια ατοπική δερματίτιδα (δεξιά), παρατηρείται λειχηνοποίηση, ακάνθωση και λιγότερα διηθημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού³⁴

Ο ρόλος των Th2 λεμφοκυττάρων και των Th2 κυτοκινών στην ατοπική δερματίτιδα

Ο φαινότυπος Th2 είναι ευρέως αποδεκτός ως το κρίσιμο χαρακτηριστικό της παθογένειας της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ ο αυξανόμενος “προσανατολισμός” των Th κυττάρων προς την εμφάνιση Th2 ανοσοαποκρίσεων αποτελεί μία βασική ιδέα που οδηγεί στην υπόθεση της υγιεινής. Πιο συγκεκριμένα, στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, εμφανίζεται ένας μεγάλος αριθμός CD4⁺ Th2 λεμφοκυττάρων, τα οποία επάγουν την παραγωγή των κυτοκινών IL-4, IL-5, IL-13 και CCL18. Ακόμα και σε περιοχές όπου το δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα είναι φαινομενικά υγιές, παρατηρείται μία αυξημένη παρουσία Th2 κυττάρων.³⁵ Η φλεγμονή που επάγεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα, οδηγεί σε απελευθέρωση και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων και των μαστοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους συμβάλλουν στη φλεγμονή μέσω της απελευθέρωσης μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη.⁵

- IL-4 και IL-13

Οι κυτταροκίνες IL-4 και IL-13 έχουν αποδειχθεί ότι παίζουν ένα ρόλο-κλειδί στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας καθώς μειώνουν την έκφραση της φιλαγγρίνης (FLG) στα κερατινοκύτταρα, της Ioriciin και involucrin τόσο κατά τη διάρκεια των εξάρσεων όσο και σε δέρμα φαινομενικά υγιές, προκαλώντας έτσι διαταραχές στον επιδερμικό φραγμό.¹³ Επίσης, η ενεργοποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων διευκολύνει τον αποικισμό του δέρματος από *S. aureus*

35

Ταυτόχρονα οι κυτταροκίνες IL-4 και IL-13 αναστέλλουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs), δημιουργώντας έτσι μία προδιάθεση για μόλυνση του δέρματος από τον *S. aureus* και επακόλουθη επιδείνωση της φλεγμονής.^{35,36}

Η IL-4 προκαλεί επίσης, την παραγωγή αυξημένων επιπέδων IgE και ηωσινοφιλία στον ιστό και το περιφερικό αίμα.²

- IL-5

Η IL-5 είναι μία Th2 κυτταροκίνη, η οποία προκαλεί την παραγωγή αυξημένων επιπέδων IgE και ηωσινοφιλία στον ιστό και το περιφερικό αίμα.³⁵

Ο ρόλος των Th1 λεμφοκυττάρων και των Th1 κυτοκινών στην ατοπική δερματίτιδα

Παρόλο που η ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων είναι στενά συνδεδεμένη με την οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από μία φλεγμονή “δύο φάσεων”, όπου στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα κυρίαρχη είναι η ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων. Τα Th1 λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IFN- γ , IL-12 και IL-2, TGF- β 1 και άλλων κυτοκινών. Κάποιες Th1 κυτταροκίνες, όπως οι IL-1 α , IL-2 και TGF- β έχουν βρεθεί να

είναι μειωμένες στην ατοπική δερματίτιδα, ενώ κάποιες άλλες κυτταροκίνες όπως οι IFN- γ , IL-12 και GM-CSF είναι αυξημένες στη χρόνια φάση της νόσου.²⁹

- IFN- γ

Η IFN- γ είναι μία χαρακτηριστική Th1 κυτταροκίνη που λαμβάνει ζωτικής σημασίας ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και θεωρείται ως ένα μόριο που προάγει τη χρόνια φλεγμονή.²⁹

- IL-12

Η IL-12 είναι μία Th1 κυτταροκίνη που προάγει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των T- λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων και επάγει την παραγωγή IFN- γ . Η IL-12 είναι αυξημένη στις χρόνιες βλάβες της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά όχι στις οξείες.³⁵

Ο ρόλος των Th17 λεμφοκυττάρων και της ιντερλευκίνης IL-17 στην ατοπική δερματίτιδα

Στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, το δέρμα αποικίζεται επίσης από Th17 λεμφοκύτταρα. Τα ανθρώπινα Th17 κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή υψηλών επιπέδων IL-17A και IL-17F. Συμμετέχουν στη φλεγμονή του δέρματος μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα ηωσινόφιλα και μέσω της προώθησης της Th2 ανοσοαπόκρισης.²⁹ Τα μόρια που σχετίζονται με τα Th17 λεμφοκύτταρα (IL-17A, inhibitor 3/elafin και CCL20) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τόσο στους ασθενείς με οξεία όσο και με χρόνια ατοπική δερματίτιδα, αλλά τα επίπεδά τους είναι πιο χαμηλά σε σχέση με τους ασθενείς με ψωρίαση.¹³

- IL-17

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η IL-17 συμβάλλει στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού, μέσω της μείωσης των επιπέδων της φιλαγγρίνης (FLG) και της επίδρασης στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη σωστή σύνδεση και δομή των κερατινοκυττάρων.¹⁴¹ Η IL-17 είναι δυνατόν να επάγει την παραγωγή ειδικών IgE από ειδικά B-λεμφοκύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στη παθογένεια της οξείας ατοπικής δερματίτιδας.³⁷

Ο ρόλος των Th22 λεμφοκυττάρων και της ιντερλευκίνης IL-22 στην ατοπική δερματίτιδα

Τα Th22 κύτταρα, τα οποία τυπικά εκκρίνουν IL-22 και πρωτεΐνες S100A, έχουν βρεθεί να είναι αυξημένα στην ατοπική δερματίτιδα. Τόσο τα Th17 όσο και τα Th22 κύτταρα είναι σημαντικά για την ομοιόσταση του επιθηλίου και επάγουν ακάνθωση και αυτό εξηγεί γιατί η

χρόνια ατοπική δερματίτιδα μοιράζεται κοινά κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά με την ψωρίαση. Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη αυτού του υποπληθυσμού Th κυττάρων τα οποία είναι διαφορετικά από τα Th1, Th2 και Th17 κύτταρα, εκφράζουν επίσης υψηλά επίπεδα CCR-10 (C-C motif chemokine receptor 10).³⁸

- IL-22

Η IL-22 θεωρείται ότι είναι μέλος της οικογένειας της κυτταροκίνης IL-10 και παράγεται κυρίως από τα Th22 κύτταρα, αλλά μπορεί επίσης να παραχθεί από τα Th17 και τα NK κύτταρα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης της IL-22 έχουν παρατηρηθεί στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά όχι στη ψωρίαση και τα επίπεδα της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης έχουν συσχετιστεί θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου. Επίσης, η SEB (staphylococcal enterotoxin B) και η α- τοξίνη (α-toxin), που παράγονται από τον *S. aureus* μπορούν να επάγουν την έκφραση της IL-22. Η IL-22 έχει βρεθεί ότι δρα συνεργατικά με την IL-17 και μπορεί να προάγει την υπερπλασία της επιδερμίδας που παρατηρείται στην ατοπική δερματίτιδα.^{29,38}

- S100A

Οι πρωτεΐνες S100A, οι οποίες είναι μειωμένες σε αριθμό σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, μπορεί να δρουν ως αντιμικροβιακοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Η IL-17A, πιθανόν επηρεάζει τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, δρώντας συνδυαστικά με την ιντερλευκίνη IL-22 στη μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών S100A7/8/9.³⁹

Ο ρόλος άλλων κυτοκινών στην ατοπική δερματίτιδα

- TSLP

Η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) είναι μία κυτταροκίνη που μοιάζει με την IL-7 και εκφράζεται στην επιδερμίδα και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή των βλαβών της ατοπικής δερματίτιδας και έχει βρεθεί ότι είναι ένας βασικός παράγοντας που οδηγεί στην ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων. Η TSLP παράγεται κυρίως από τα κερατινοκύτταρα και άλλα επιθηλιακά κύτταρα. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι και άλλα κύτταρα όπως τα μαστοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα δενδριτικά κύτταρα παράγουν επίσης TSLP. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, Th2 κυτταροκίνες και η IgE μπορούν να επάγουν την παραγωγή TSLP. Άλλα γεγονότα που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή της είναι βλάβες στο φραγμό του δέρματος ή μηχανική βλάβη (π.χ. λόγω κνησμού), και περιβαλλοντικοί

παράγοντες, όπως ιοί, αλλεργιογόνα, έλμινθες και χημικές ουσίες. Η TSLP μπορεί να ενεργοποιήσει τις διαμεσολαβούμενες από τα DC, Th2 ανοσολογικές αποκρίσεις και να επάγει την παραγωγή IL-4, IL-5, IL-13 και TNF-α. Μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει την απελευθέρωση των CCL17 και CCL22 από τα δένδριτικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν την παραγωγή IL-5 και IL-13 από τα T-λεμφοκύτταρα. Έτσι, η TSLP παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην δραστηριοποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων.⁴⁰

- IL-31

Η IL-31, είναι μία κυτταροκίνη που συνδέεται με τον κνησμό και παρουσιάζει μεγάλη αύξηση κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου, ενώ σε ορισμένες μελέτες συνδέεται με τη σοβαρότητα της νόσου.²⁶

- IL-9

Η IL-9 είναι μία κυτταροκίνη που παράγεται από τα Th9 λεμφοκύτταρα, ένα καινούργιο υποπληθυσμό Th κυττάρων και συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής, σε αλλεργικές και αντιφλεγμονώδεις ασθένειες. Η IL-4 και TGF-β μπορούν να επάγουν την διαφοροποίηση των CD4⁺ T κυττάρων σε Th9 κύτταρα. Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της IL-9 στο περιφερικό αίμα των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα είναι αυξημένα και ότι τα επίπεδα της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Ο ρόλος της IL-9 και των Th9 κυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και απαιτείται περαιτέρω μελέτη.²¹

- IL-33

Η IL-33 είναι μέλος της οικογένειας της κυτταροκίνης IL-1 και έχει βρεθεί ότι εκφράζεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους και ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των επιθηλιακών ιστών. Τα επίπεδα της IL-33 αυξάνονται σημαντικά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.⁴¹

1.3.1.2.2 Χυμική ανοσία

Αξιοσημείωτη αύξηση στον αριθμό των B-κυττάρων έχει βρεθεί στο αίμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα άλλα όχι σε ασθενείς με ψωρίαση, υποδηλώνοντας έτσι την αλλεργική φύση της συγκεκριμένης δερματοπάθειας¹⁷² και τη σύνδεσή της με τις άλλες ατοπικές νόσους.

Ο ρόλος της IgE στην ατοπική δερματίτιδα

Πολλοί ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν αυξημένα επίπεδα ειδικών και μη ειδικών IgE ορού, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με διάφορους τύπους αλλεργιών, όπως αλλεργία σε τροφές. Τα πιο κοινά τροφικά αλλεργιογόνα που έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα στα βρέφη είναι το αγελαδινό γάλα, το ασπράδι του αυγού, η σόγια, το σιτάρι και το φιστίκι. Τα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα έχουν βρεθεί επίσης ότι είναι ευαισθητοποιημένα σε αεροαλλεργιογόνα, όπως το άκαρι της οικιακής σκόνης, το τρίχωμα της γάτας, το γρασίδι και η γύρη δέντρων ή χόρτου. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η ευαισθητοποίηση σε αυτά τα αλλεργιογόνα συνδέεται με την κλινική εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει ένα συγκεκριμένο πρότυπο έναρξης της ευαισθητοποίησης, το οποίο εξαρτάται από την ηλικία, με την ευαισθητοποίηση από τα αλλεργιογόνα των τροφών να εμφανίζεται στην αρχή και στη συνέχεια, καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν, η ευαισθητοποίηση μετατοπίζεται προς τα αεροαλλεργιογόνα. Τα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα έχουν μία αυξημένη ευαισθητοποίηση σε τροφές (περίπου 80%) και μέτρια ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα (περίπου 40%). Οι υποδοχείς της IgE είναι παρόντες στα μαστοκύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα (DCs). Ο υποδοχέας FcεRI βρίσκεται στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα ενώ, ο χαμηλής συγγένειας υποδοχέας FcεRII βρίσκεται κυρίως στα Β κύτταρα και στα ηωσινόφιλα. Η σύνδεση της IgE με τους υποδοχείς της ενεργοποιεί αυτά τα κύτταρα ώστε να απελευθερώσουν μόρια-μεσολαβητές που συμβάλλουν στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Τα επίπεδα των υποδοχέων της IgE στα μαστοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα σε σύγκριση με άτομα που δεν νοσούν. Η αποφυγή των αλλεργιογόνων, έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των βλαβών του δέρματος.^{1,42}

Ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα μαστοκύτταρα είναι κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών και υφίστανται ωρίμανση στους ιστούς, υπό τη ρύθμιση του παράγοντα SCF (stem cell factor). Τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα μπορεί να ενεργοποιηθούν από την IgE μέσω του υποδοχέα FcεRI. Η σύνδεση του FcεRI και της IgE επάγει την απελευθέρωση τριών κατηγοριών μορίων από τα μαστοκύτταρα: χημικοί και πρωτεϊνικοί μεσολαβητές, όπως η ισταμίνη, η σεροτονίνη, η ηπαρίνη και η MBP (major basic protein) λιπιδικοί μεσολαβητές, όπως οι προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια και ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων PAF (platelet-activating factor) αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες και χημειοκίνες, όπως TNF-α, TGF-β, IFN, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13.

Η TSLP στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τα μαστοκύτταρα ώστε να παράγουν περισσότερες Th2 κυτταροκίνες. Κατά συνέπεια, τα μαστοκύτταρα ρυθμίζουν τη λειτουργία μίας μεγάλης ποικιλίας κυτταρικών τύπων που συμμετέχουν στο σχηματισμό των δερματικών αλλοιώσεων στην ατοπική δερματίτιδα.^{1,35}

Ο ρόλος των ηωσινόφιλων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα ηωσινόφιλα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος περισσότερο γνωστά για το ρόλο τους στην άμυνα κατά των παρασίτων και μαζί με τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα, αποτελούν τους μεσολαβητές της αλλεργίας και του άσθματος.

Στο φυσιολογικό δέρμα δεν παρατηρούνται ηωσινόφιλα. Ωστόσο, ηωσινόφιλα έχουν βρεθεί σε περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει αλλοιώσεις και στο περιφερικό αίμα πολλών ασθενών με ατοπική δερματίτιδα. Οι IL-3, GM-CSF και κυρίως η IL-5 είναι σημαντικές κυτταροκίνες που παίζουν ρόλο στην παραγωγή, ωρίμανση και διαφοροποίηση των ηωσινόφιλων. Οι Th2 κυτταροκίνες, IL-4 και IL-13, έχουν επίσης βρεθεί ότι αυξάνουν τα ηωσινόφιλα στο ατοπικό δέρμα. Τα ηωσινόφιλα παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, εκκρίνοντας έναν μεγάλο αριθμό κυτοκινών και χημειοκινών, όπως η IL-16. Τα επίπεδα της IL-16 είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, ενώ η συγκεκριμένη ιντερλευκίνη φαίνεται να προάγει την επιδείνωση της νόσου.^{29,43}

Ο ρόλος των μονοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα μονοκύτταρα στο περιφερικό αίμα των ασθενών προκαλούν την παραγωγή αυξημένων επιπέδων προσταγλανδινών E2 (PGE2). Η PGE2 επιφέρει μείωση της παραγωγής της IFN- γ αλλά όχι της IL-4 από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, ενισχύοντας την επικράτηση των Th2 κυττάρων. Η PGE-2 αυξάνει επίσης ευθέως την παραγωγή IgE από τα B-λεμφοκύτταρα.⁵

1.3.2 Διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού στην ατοπική δερματίτιδα

Ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ατοπικής δερματίτιδας. Ο φραγμός του δέρματος αντιπροσωπεύει μία από τις μεγαλύτερες σε έκταση γραμμές άμυνας του οργανισμού, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρά με το περιβάλλον. Ένας ακέραιος επιδερμικός φραγμός λειτουργεί σαν ασπίδα προστασίας έναντι της απώλειας νερού και της εισόδου ξένων παραγόντων, όπως μικρόβια και αλλεργιογόνα, όμως οι λειτουργίες αυτές διαταράσσονται στην ατοπική δερματίτιδα. Η διαταραγμένη λειτουργία

του επιδερμικού φραγμού και η καταστροφή του επιθηλίου οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία περιλαμβάνει απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από τα κερατινοκύτταρα και αναγνώριση και παρουσίαση αντιγόνων από τα κύτταρα Langerhans και τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος.^{29,34}

Ο επιδερμικός φραγμός των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα είναι διαταραγμένος, ακόμη και στο κλινικά υγιές δέρμα. Παρατηρείται αυξημένη διαδερμική απώλεια νερού (TEWL), η οποία αποτελεί παθολογικό σημείο της ατοπικής δερματίτιδας και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Η ατοπική δερματίτιδα συνήθως επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών εξαιτίας της μειωμένης υγρασίας της ατμόσφαιρας, ενώ το στρες μπορεί επίσης να αυξήσει την TEWL. Έτσι, η αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας, εξ ου και η αξία της ενυδάτωσης του δέρματος, των αλοιφών και της κλειστής περίδεσης.^{5,44}

Ο επιδερμικός φραγμός μπορεί να διαταραχθεί όταν υπάρχει μειωμένη έκφραση μιας δομικής πρωτεΐνης, π.χ. της φιλαγγρίνης (όπως συμβαίνει και στη κοινή ιχθύωση) ή της *loricrin* και *involucrin* (πρωτεΐνες που συνδέονται μεταξύ τους, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό ένα περίβλημα που προστατεύει τα κερατινοκύτταρα της κεράτινης στοιβάδας) ή με αυξημένη έκφραση πρωτεασών (ειδικά καλικρεΐνης 5), που διασπούν τον φραγμό και αυξάνουν την TSLP. Αύξηση του pH, π.χ. από τα σαπούνια, μπορεί περαιτέρω να αυξήσει την δραστηριότητα της πρωτεάσης.^{29,44}

Επίσης στην ατοπική δερματίτιδα, παρατηρούνται τροποποιήσεις στοιχείων του δέρματος, μερικές από τις οποίες είναι γενετικά καθοριζόμενες. Πιο συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί γενετικές αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του συμπλέγματος επιδερμικής διαφοροποίησης (epidermal differentiation complex, EDC) όπως η προφιλαγγρίνη, οι πρωτεΐνες S100, μικρού μοριακού βάρους πρωτεάσες πλούσιες σε προλίνη, αντιπρωτεάσες όπως η LEKTI (Kazal type-related inhibitor) και πρωτεΐνες όπως η κλαουντίνη-1 (claudin-1) που συμμετέχουν στην σύνδεση των κερατινοκυττάρων.¹⁹⁰ Οι τροποποιήσεις των γονιδίων αυτών αποτελούν ένα δείκτη της δυσλειτουργίας του επιδερμικού φραγμού και της μη φυσιολογικής διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων, ακόμα και σε απουσία ισχυρής φλεγμονής. Τα παραπάνω υπογραμμίζουν την υπόθεση ότι οι κληρονομικοί παράγοντες καθορίζουν, σε κάποιο βαθμό την πορεία της νόσου.²³

1.3.2.1 Φιλαγγρίνη

Η φιλαγγρίνη, η οποία σχηματίζεται από την προφιλαγγρίνη, παίζει σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση νημάτων κερατίνης στον κυτταροσκελετό. Τέλος, η φιλαγγρίνη αποικοδομείται περαιτέρω σε μικρά πεπτίδια και ελεύθερα αμινοξέα που αποτελούν μέρος του γνωστού φυσικού ενυδατικού παράγοντα (NMF) μαζί με το γαλακτικό οξύ, ουροκανικό οξύ, ουρία και άλλα. Ο NMF έχει καθοριστικό ρόλο στη δέσμευση της υγρασίας στην κεράτινη στιβάδα, συνδέοντας το νερό με τα κερατινοκύτταρα.⁷

Πιθανώς ο πιο σημαντικός παράγοντας στην εξήγηση της διαταραγμένης λειτουργίας του δερματικού φραγμού στην ατοπική δερματίτιδα είναι η απώλεια λειτουργίας, λόγω μεταλλάξεων στη δομική πρωτεΐνη φιλαγγρίνη, το οποίο οδηγεί επίσης σε μειωμένη ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και συνοχή των κερατινοκυττάρων. Αυτό επιτρέπει την αυξημένη διείσδυση επιβλαβών ουσιών, είτε μικροβιακών, χημικών ή αλλεργιογόνων.⁷

Η προφιλαγγρίνη είναι δυνατόν να μπλοκάρει την εξωκυττάρια έκκριση δομικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων και να μειώσει την αποικοδόμηση της φιλαγγρίνης η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή NMF. Αυτή η ελαττωμένη παραγωγή όξινων μεταβολιτών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του pH του δέρματος και την ενεργοποίηση μορίων που εξαρτώνται από το ουδέτερο pH και ονομάζονται kallikreins, με επακόλουθες αρνητικές επιδράσεις στη λειτουργία του φραγμού της κεράτινης στιβάδας. Το όξινο pH απαιτείται επίσης για τον σχηματισμό των κεραμιδίων, τα οποία αποτελούν την πιο σημαντική ομάδα λιπιδίων που βρίσκεται μεταξύ των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στιβάδας, επηρεάζοντας έτσι άμεσα τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού.⁴⁵

Η μείωση της FLG στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα επιδεινώνει τη φλεγμονή του δέρματος με πολλούς τρόπους. Ο φαινότυπος των Th2 λεμφοκυττάρων επικρατεί λόγω διαταραχής του επιδερμικού φραγμού και βλαβών των κερατινοκυττάρων, που διεγείρουν την παραγωγή TSLP, IL-33 και IL-25 που απελευθερώνονται από τα κερατινοκύτταρα. Επιπλέον, η αύξηση του όξινου pH της επιδερμίδας προάγει επίσης την παραγωγή TSLP, μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων PAR-2 (protease-activated receptor type 2) από αυξημένες πρωτεάσες σερίνης. Η διείσδυση αλλεργιογόνων και ο μικροβιακός αποικισμός ενεργοποιεί την οδό των Th17 λεμφοκυττάρων, που παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου σε μεταγενέστερη φάση.⁴⁶

1.3.2.2 Λιπίδια της επιδερμίδας

Τα λιπίδια στην κεράτινη στιβάδα (SC) οργανώνονται σε στιβάδες μεταξύ των νεκρών κερατινοκυττάρων δημιουργώντας έτσι έναν υδρόφοβο χώρο που ρυθμίζει την άδηλη απώλεια νερού (TEWL) και την εισροή παθογόνων και αλλεργιογόνων.⁴⁷

Τα λιπίδια της επιδερμίδας αποτελούνται από κυρίως τρία συστατικά: τα κεραμίδια, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα, σε αναλογία 3:1:1. Αυτά τα συστατικά προέρχονται από συγκεκριμένα οργανίδια της κοκκιδούς στοιβάδας που ονομάζονται μεμβρανώδη κοκκία.⁴⁸ Τα κεραμίδια είναι σημαντικά λιπίδια που εμπλέκονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού του δέρματος. Επιπλέον, η διαδικασία της μετατροπής των φωσφολιπιδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι ζωτικής σημασίας για την ύπαρξη όξινου pH στην κεράτινη στοιβάδα. Η αναστολή της φωσφολιπάσης (phospholipase) μπορεί να επάγει την πρόωρη διάλυση των δεσμοσωματίων.⁴⁹ Έτσι, μία αλλαγή στο pH της επιφάνειας του δέρματος μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστάση της επιδερμίδας καθώς και την ακεραιότητα και τη συνοχή της κεράτινης στοιβάδας.⁵⁰

Τα κεραμίδια με τις μακριές αλυσίδες των λιπαρών οξέων είναι παρόντα στην κεράτινη στιβάδα και θεωρείται ότι έχουν το ρόλο ενυδατικού παράγοντα στο δέρμα, καθώς ο ανεπαρκής αριθμός κεραμιδίων αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του ξηρού δέρματος.⁵¹ Σε άτομα με ατοπική δερματίτιδα, παρατηρείται μία μείωση των επιπέδων των κεραμιδίων της κεράτινης στιβάδας.^{52,53} Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση των μεταλλάξεων στο γονίδιο της FLG και των επιπέδων των κεραμιδίων. Επιπλέον, στην ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται αυξημένος αριθμός κεραμιδίων μικρής αλυσίδας, τα οποία οδηγούν σε διαταραχή της οργάνωσης των λιπιδίων και του επιδερμικού φραγμού του δέρματος, ενώ σχετίζονται επίσης με τη σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι μεταλλάξεων της FLG.^{54,55} Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι, ενυδατικές ουσίες πλούσιες σε κεραμίδια παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού και ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι ανάλογη με τα στεροειδή μέτριας ισχύος και με πλεονέκτημα την απουσία εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.⁵⁶

1.3.2.3 Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5 (SPINK5) & Lymphoepithelial Kazal-Type-Related Inhibitor (LEKTI)

Οι πρωτεάσες σερίνης παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του επιδερμικού φραγμού. Το σύνδρομο Netherton είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές του επιδερμικού φραγμού, εκζεματώδεις αλλοιώσεις και αυξημένα επίπεδα IgE. Το γονίδιο SPINK5 (Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5) έχει συνδεθεί με τη συγκεκριμένη νόσο. Το SPINK5 κωδικοποιεί τον αναστολέα LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-Type-Related Inhibitor) που εκφράζεται στο επιθήλιο και τους βλεννογόνους. Το SPINK5 συμβάλλει στη ρύθμιση της πρωτεόλυσης, στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και στη δημιουργία νέου επιθηλίου και ο LEKTI έχει δείχθει ότι συμβάλλει στη διαπερατότητα του δέρματος.²⁹

Αν και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG είναι κοινές στην ατοπική δερματίτιδα, υπάρχει διαμάχη σχετικά με το εάν η ανεπάρκεια της φιλαγγρίνης είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει δυσλειτουργία στον επιδερμικό φραγμό.²⁹ Αν ληφθεί υπόψη ότι οι μεταλλάξεις της FLG ποικίλουν από 18-48% στους ατοπικούς ασθενείς, ενώ το σχετιζόμενο με τον πληθυσμό ρίσκο παραμένει μόλις στο 15%,^{57,58} φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις της FLG δεν είναι ούτε απαραίτητες ούτε επαρκείς για να προκαλέσουν από μόνες τους ατοπική δερματίτιδα και ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο.^{5,59}

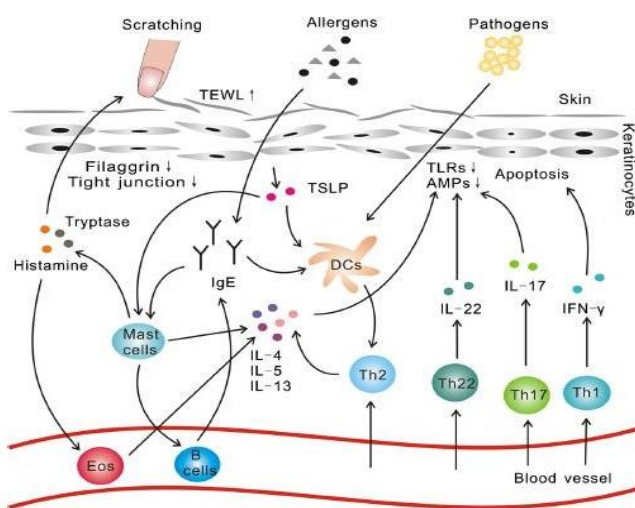
Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι το μικροπεριβάλλον του δέρματος ρυθμίζει άμεσα ή έμμεσα την ακεραιότητα του φραγμού. Οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-13, IL-25 και IL-33 και παράγοντες που προάγουν την ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων όπως η TSLP καθώς και η παρουσία της ισταμίνης στο δέρμα βρέθηκε ότι επηρεάζουν τις λειτουργίες των κερατινοκυττάρων.^{41,60,61} Κερατινοκύτταρα που διαφοροποιούνται παρουσία των IL-4 και IL-13 φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση της φιλαγγρίνης.^{62,63} Επιπλέον το γονίδιο της FLG είναι μόνο ένα από τα τουλάχιστον 45 γονίδια στο χρωμόσωμα 1q21, τα οποία μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου. Ένα από αυτά τα γονίδια κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που ονομάζεται hornerin, η οποία είναι σημαντική στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Τα επίπεδα της hornerin και άλλων πρωτεϊνών που μοιάζουν με τη φιλαγγρίνη είναι μειωμένα στο δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.⁶⁴

1.3.3 Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σαφέστατα θέση στην έκφραση της ατοπικής διάθεσης. Η ατοπική νόσος έχει αυξηθεί δραματικά με τη γενική βελτίωση που έχει σημειωθεί στο

βιοτικό επίπεδο και στις συνθήκες υγιεινής, γι' αυτό και προεξάρχει στις ανεπτυγμένες περιοχές. (hygiene hypothesis)²⁹ Οι πιο σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να επιδεινώσουν την ατοπική δερματίτιδα είναι ο συνεχής ξεσμός του δέρματος, η χρήση απορρυπαντικών ουσιών και η απελευθέρωση εξωγενών πρωτεασών (π.χ. από την οικιακή σκόνη). Τέλος, οι κλιματικές αλλαγές σχετίζονται με αλλαγές στο φραγμό του δέρματος, με το φθινόπωρο και το χειμώνα να αποτελούν τις δύο εποχές όπου αυξάνεται η πιθανότητα επιδείνωσης της ατοπικής δερματίτιδας.⁵

Από τα παραπάνω, θα μπορούσε να προκύψει το συμπέρασμα ότι η ατοπική δερματίτιδα έχει μία πολύπλοκη παθογένεια συμπεριλαμβανομένων γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος [Εικόνα 13].¹¹



Εικόνα 13: Οι πιθανοί μηχανισμοί της ατοπικής δερματίτιδας.

Ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός, λόγω γενετικών μεταλλάξεων, διευκολύνει την είσοδο αλλεργιογόνων και παθογόνων μικροβίων στο δέρμα. Τα αλλεργιογόνα επάγουν την παραγωγή IgE από τα B κύτταρα και η σύνδεση των αλλεργιογόνων με την IgE ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) και τα μαστοκύτταρα. Η TSLP, η οποία εκκρίνεται από τα κερατινοκύτταρα, ενεργοποιεί επίσης τα DCs. Η ενεργοποίηση των DCs επάγει τη δραστηριοποίηση των Th2 κυττάρων. Οι κύριες Th2 κυτταροκίνες (IL-4, IL-5 και IL-13) μπορούν να μειώσουν την έκφραση των υποδοχέων TLRs (Toll-like receptors) και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) στα κερατινοκύτταρα και έτσι να επιδεινώσει περαιτέρω την ασθένεια. Τα Th22 λεμφοκύτταρα εμπλέκονται επίσης στη παθογένεια της ΑΔ, μέσω της ιντερλευκίνης IL-22. Τα Th1 και Th17 κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή του δέρματος κυρίως μέσω της δράσης της IFN-γ και IL-17, στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας. Τα μαστοκύτταρα

παράγουν ισταμίνη, τρυπτάση και άλλους αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και επάγουν με τον τρόπο αυτό τον κνησμό, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ατοπικής δερματίτιδας. Τα μαστοκύτταρα επιδεινώνουν επίσης τη νόσο μέσω της έκφρασης IL-4 και IL-13. Η IL-5 οδηγεί στην ενεργοποίηση των ηωσινόφιλων. Ο ξεσμός, επίσης προκαλεί βλάβες στο δέρμα και αυξάνει την TEWL, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ξηρότητα στο δέρμα και επιδεινώνει τη νόσο.²⁹

1.3.4 Υποθέσεις μηχανισμού παθογένεσης

Έχοντας δει ξεχωριστά τα στοιχεία που συνθέτουν την παθοφυσιολογία της ΑΔ η ερώτηση που εγείρεται είναι από πού γίνεται η έναρξη του φαύλου κύκλου, ποιο ή ποια είναι τα στοιχεία που ευθύνονται για δημιουργία αυτού του ντόμινο απορρυθμίσεων; Η απάντηση ακόμη δεν έχει δοθεί, όμως έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις που προσπαθούν να ορίσουν το σημείο έναρξης της ΑΔ.

Η υπόθεση της υγιεινής

Το 1989 ο επιδημιολόγος David Strachan αναλύοντας την επιδημιολογία της αλλεργικής ρινίτιδας σε ένα δείγμα 17.000 παιδιών από την Βρετανία, συσχέτισε αντιστρόφως τη νόσο με την ύπαρξη μεγαλύτερων αδερφών στην οικογένεια. Ομοίως, η ίδια συσχέτιση προέκυψε και για την περίπτωση εμφάνισης παιδικού εκζέματος, ή η γνωστή πλέον ορισμένη ως ατοπική δερματίτιδα. Το συμπέρασμα από το σύνολο των συσχετίσεων που μελέτησε ήταν η πρόταση της υπόθεσης της υγιεινής. Ουσιαστικά θεώρησε ότι οι αλλαγές που επέφερε η βιομηχανοποίηση, και κυρίως στις συνήθειες υγιεινής, οδηγούν σε ένα παραποιημένο ανοσοποιητικό με τάση για αλλεργίες. Τα μεγαλύτερα αδέρφια όντας φορείς πολλών παθογόνων ενίσχυαν την άμυνα των μικρότερων αδελφών τους κατά των αλλεργιών.⁶⁵

Τρία χρόνια πριν από τον Strachan, είχαν τεθεί οι πρώτες βάσεις για την ερμηνεία της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος από τους Mosmann και Coffman. Όπου ουσιαστικά έθεσαν την ιδέα ότι το ανοσοποιητικό έχει διακριτές αντιπαθογονικές αντιδράσεις, που η μια ρυθμίζει την άλλη. Η ισορροπία αυτή αναφερόταν ως Th1/Th2 και η υπερίσχυση της Th2 συνδεόταν με αλλεργικές αντιδράσεις.⁶⁶

Η θεωρία της υγιεινής απέκτησε ορισμένη αποδοχή καθώς ανοσολογικά φαινότυποι να έχει μια λογική βάση ενώ τα επιδημιολογικά δεδομένα έδειχναν ότι μέσα σε 3 δεκαετίες η συχνότητα εμφάνισης ΑΔ είχε πολλαπλασιαστεί κατά 2-3 φορές σε βιομηχανοποιημένες περιοχές και σε οικογένειες με υψηλότερη κοινωνικο-οικονομική κατάσταση. Η καθολική αποδοχή θα είχε επέλθει εάν δεν προκύπταν κάποια παράδοξα.

Η προσβολή από ενδοπάρασιτα προκαλούν έντονη Th2 αντίδραση του ανοσοποιητικού, άρα θα έπρεπε να ενισχύουν την εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας. Παραδόξως όμως παρατηρείται μια αντίστροφη συσχέτιση με ορισμένα ενδοπάρασιτα (πχ. το αγκυλόστομα, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma haematobium*) και της ΑΔ. Μάλιστα, οι αντιπαρασιτικές θεραπείες έχουν συνδεθεί με αύξηση στην πιθανότητα εμφάνισης ΑΔ.⁶⁷

Έπειτα, μελέτες με παιδιά που μεγάλωσαν σε αγροτικό περιβάλλον δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με την ΑΔ. Ακόμη, μοντέλα ΑΔ σε ποντίκια που αναπτύσσουν έκζεμα αυθόρμητα (NC/Nga ποντίκια), όταν βρίσκονταν σε άσηπτο περιβάλλον δεν εκδήλωναν αλλοιώσεις όμοιες με ΑΔ, ενώ σε κανονικές συνθήκες εκδήλωναν.^{65,67}

Τέλος, η υπόθεση της υγιεινής δημιούργησε μια εσφαλμένη αντίληψη στη κοινωνία που είχε αρνητική επίδραση στην δημόσια υγεία, καθώς άφησε να εννοηθεί ότι οι σύγχρονες συνθήκες προσωπικής υγιεινής, ακόμα και τα εμβόλια, ίσως ήταν εσφαλμένες και προκαλούσαν περισσότερο κακό από ότι καλό. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η επανεξέταση του όρου ως ο “μηχανισμός των παλαιών φίλων” (old friends mechanism, OF) από τον Rook το 2003. Ο επαναπροσδιορισμός αυτός δεν περιορίστηκε μόνο στην ονομασία αλλά και στη βάση της θεωρίας, όπου πρότεινε ότι δεν είναι οι παιδικές αρρώστιες που διαμορφώνουν την άμυνα κατά των αλλεργικών νόσων και της ΑΔ, αλλά τα μικρόβια που ήδη είναι παρόντα από την εποχή που άνθρωπος ήταν ακόμα συλλέκτης. Έτσι οι “παλαιοί φίλοι” είναι μικροοργανισμοί όπως το αγκυλόστομα ή το *Helicobacter pylori*, που θα επέμεναν στις ομάδες των πρωτόγονων ανθρώπων και θα ρυθμίζονταν από τον ίδιο τον οργανισμό δημιουργώντας έτσι τον ανοσολογικό μηχανισμό. Ενδεχομένως το επόμενο βήμα για την υπόθεση υγιεινής είναι η παραδοχή ότι το σημαντικό σημείο είναι η ποικιλία στην μικροβιακή έκθεση σε αβλαβή βακτήρια κατά την βρεφική ηλικία, και όχι η έκθεση σε αρρώστιες όπως η ιλαρά.⁶⁵

Ενδογενής (intrinsic)/εξωγενής (extrinsic) ΑΔ

Το 1947 ο Rackerman όρισε δυο διακριτούς τύπους άσθματος, τον ενδογενή και τον εξωγενή. Βάσει του ορισμού αυτού, στα τέλη της δεκαετίας του '80 δημιουργήθηκε η αντίστοιχη ορολογία και για την ΑΔ. Σε αναλογία με το άσθμα, η ΑΔ διακρίθηκε σε: εξωγενή (ή αλλεργική ή κλασσική) ΑΔ και ενδογενή (ή μη αλλεργική) ΑΔ.⁷

Η βάση της διάκρισης των δυο τύπων ήταν ότι συνήθως οι νοσούντες με ΑΔ παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης Ε (IgE) στον ορό αίματος, που αποτελεί ένα αντίσωμα συνδεδεμένο με τις αλλεργικές αντιδράσεις. Όμως παρατηρήθηκε ότι υπήρχε μια δεύτερη ομάδα με ΑΔ που η IgE ήταν σε κανονικά επίπεδα. Έτσι οι μεν που παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα IgE εκφράζουν εξωγενή ΑΔ, και οι δε ενδογενή ΑΔ. Η διάκριση των δυο ομάδων όμως δεν σταματάει εδώ.⁶⁸

Επιπλέον, ο ενδογενής (μη αλλεργικός) τύπος ΑΔ εμφανίζει μια υπερίσχυση στις γυναίκες, ενώ θεωρείται ότι <20% των ασθενών έχουν τον τύπο αυτό. Οι ενδογενείς νοσούντες δεν εκφράζουν άλλες νόσους που συνδέονται με την ατοπία (ρινίτιδα και άσθμα), και παρουσιάζουν πιο ήπια συμπτώματα. Ακόμη δεν παρουσιάζουν αλλεργική ευαισθητοποίηση σε αερογενείς παράγοντες ή τρόφιμα, και έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στη δερματική δοκιμασία Prick. Ακόμα και αν και οι δυο τύποι μοιράζονται τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά, στον ενδογενή τύπο έχει παρατηρηθεί πιο συχνά η εμφάνιση του σημείου Dennie-Morgan. Και σ' αυτή την περίπτωση η ομαδοποίηση αυτή δεν είναι κοινά αποδεκτή.⁶⁹

Υπόθεση outside-in/inside-out

Μια ακόμη υπόθεση για την παθογένεση της ΑΔ είναι το outside-in/inside-out. Ουσιαστικά αποτελεί δυο διαφορετικές προτάσεις του μηχανισμού παθογένεσης με την πρώτη να υποστηρίζει ότι η αρχή της ΑΔ ξεκινάει από το παραποιημένο ανοσοποιητικό που πολώνεται σε φλεγμονώδη απάντηση που οδηγεί σε αλλοίωση του δερματικού φραγμού και μετέπειτα σε έναν φαύλο κύκλο εισόδου αλλεργιογόνων, τοξινών που διαταράσσουν περαιτέρω το ανοσολογικό και τον δερματικό φραγμό προκαλώντας τις δερματικές αλλοιώσεις της ΑΔ (inside-out). Από την άλλη πλευρά, ο μηχανισμός outside-in θεωρεί ότι υπάρχει ήδη αλλοίωση στον δερματικό φραγμό (λόγω κάποιας γονιδιακής μετάλλαξης) η οποία επιτρέπει την εισροή αλλεργιογόνων και τοξινών που προκαλούν ανοσολογική απόκριση που απορυθμίζει περαιτέρω τον ήδη αλλοιωμένο δερματικό φραγμό.^{69,70}

1.4 Θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας διακρίνεται σε τρεις φάσεις:

- Φάση εφόδου
- Φάση συντήρησης
- Αντιμετώπιση εξάρσεων

Και στις τρεις φάσεις η προσέγγιση περιλαμβάνει τη βασική θεραπεία, που είναι η ενυδάτωση και φροντίδα του δέρματος, η αποφυγή εκλυτικών παραγόντων, όπως λοιμώξεις, ερεθιστικές ουσίες, περιβαλλοντικά και τροφικά αλλεργιογόνα, τη φαρμακευτική αγωγή, τοπική και συστηματική, όπως και την ψυχολογική υποστήριξη για την μείωση του άγχους.⁷¹

1.4.1 Βασική θεραπεία

Η βασική φροντίδα του δέρματος στους ασθενείς με ΑΔ είναι μείζονος σημασίας, ανεξαρτήτως σταδίου και σοβαρότητας της νόσου. Πρωταρχικός στόχος είναι η αποκατάσταση της σωστής λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού, ακόμη και όταν δεν υπάρχουν ορατές βλάβες, καθώς το δέρμα στη νόσο αυτή έχει αυξημένη απώλεια ύδατος, μειωμένη περιεκτικότητα ύδατος και λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα, με αποτέλεσμα ξηροδερμία.

Σημαντικό ρόλο έχει η καθημερινότητα του ασθενή και το περιβάλλον με το οποίο έρχεται σε επαφή. Έχει φανεί ότι πρέπει να αποφεύγεται η χρήση ερεθιστικών ουσιών, όπως σαπούνια, απορρυπαντικά, απολυμαντικά, ζεστό νερό, καθώς και η επαφή με μάλλινα, νάιλον ή στενά ρούχα. Τέλος, πρέπει να καθαρίζεται το περιβάλλον από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως η σκόνη.⁷²

Συνιστάται καθημερινό μπάνιο με χλιαρό νερό, χρήση ήπιων καθαριστικών παραγόντων ή και κάποιων λαδιών και απαλές κινήσεις με την πετσέτα, για την αποφυγή περαιτέρω βλάβης του επιδερμικού φραγμού. Αμέσως μετά το μπάνιο και δύο έως τρεις φορές την ημέρα, συνιστάται η εφαρμογή ενυδατικών προϊόντων, με μαλακτικούς, ενυδατικούς και παράγοντες εγκλεισμού. Αυτό βοηθάει στην ενυδάτωση και αποκατάσταση του φραγμού και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνουν τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, συμπεριλαμβανομένων του κνησμού, του ερυθήματος και της λειχηνοποίησης.^{73,74,75} Έτσι, οι ενυδατικοί παράγοντες μπορούν από μόνοι τους να μειώσουν σε κάποιο βαθμό τη φλεγμονή και τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ αποτελούν τη κύρια θεραπεία στην ήπιας μορφής ατοπική δερματίτιδα.⁷⁶ Συστήνεται εφαρμογή σε ολόκληρο το σώμα, ακόμα και σε περιοχές όπου φαινομενικά είναι υγιείς, ενώ μπορεί να είναι απαραίτητη σε ορισμένους ασθενείς η θεραπεία εφ' όρου ζωής με μειωμένη συχνότητα χορήγησης.⁷⁷ Σε γενικές γραμμές, το σχήμα χορήγησης εξαρτάται κυρίως από τη συμμόρφωση του ασθενή και την κλινική αποτελεσματικότητα.⁷⁸

Το θεραπευτικό όφελος των ενυδατικών σκευασμάτων έχει αποδειχθεί με πολλές εργασίες. Αναφέρονται δύο ενδεικτικές. Στην πρώτη οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ενυδατικό προϊόν και μία φορά την ημέρα κρέμα στεροειδούς είχαν καλύτερα αποτελέσματα στο ερυθήμα, στον κνησμό και στη λειχηνοποίηση από τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν δύο φορές την ημέρα την ίδια κρέμα στεροειδούς.⁷⁹ Στη δεύτερη εργασία αποδεικνύεται ότι η εφαρμογή μιας κρέμας μαλακτικής επάγει ουσιαστικά τη δράση των στεροειδών.⁸⁰

1.4.2 Τοπική θεραπεία

Οι τοπικοί παράγοντες αποτελούν βασική θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Ακόμα και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται συστηματική αγωγή ή φωτοθεραπεία, συχνά χορηγείται σε συνδυασμό και τοπική θεραπεία.⁷⁶

1.4.2.1 Κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά στεροειδή αποτελούν το θεμέλιο λίθο στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας εδώ και πενήντα χρόνια.^{7,81}

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ενηλίκων και των παιδιών και αποτελούν τη κύρια αντιφλεγμονώδη θεραπεία.⁷⁶ Χρησιμοποιούνται τόσο στην ενεργό φλεγμονώδη φάση της νόσου, όσο και στη πρόληψη των εξάρσεων.⁷⁶ Μειώνουν τα οξεία και χρόνια συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ αρκετές δοκιμές έχουν δείξει ότι μειώνουν και τον κνησμό.^{82,83} Δρουν σε μία ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των Τ- λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών.⁷⁶

Τα τοπικά στεροειδή ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με την ισχύ τους: ήπια, μέτρια, ισχυρά και πολύ ισχυρά. Η γνώση της ισχύος του σκευάσματος κορτιζόνης έχει ιδιαίτερη σημασία. Η τελική επιλογή του σκευάσματος γίνεται με βάση την ισχύ του, την περιοχή του σώματος που θα εφαρμοστεί και με βάση την ηλικία του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών είναι πολύ γνωστές. Οι τοπικές είναι η ατροφία, οι ραβδώσεις, η υπερτρίχωση, οι διαταραχές της μελάγχρωσης, το ακμοειδές εξάνθημα, η θυλακίτιδα, η ροδόχρους νόσος, η περιστοματική δερματίτιδα και η βλάβη στον επιδερμидικό φραγμό.⁸⁴

Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κυρίως μετά την per os χορήγηση στεροειδών και σπάνια μετά την τοπική εφαρμογή πολύ ισχυρών στεροειδών, σε μεγάλη επιφάνεια σώματος και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Cushing, τη φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλσιμία, υπέρταση, οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, απορρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη, γλαύκωμα, καταρράκτη, εξάπλωση λοιμώξεων και αναστολή ανάπτυξης στα παιδιά. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί το φαινόμενο rebound και η ταχυφυλαξία.⁸⁴

1.4.2.2 Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης

Σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας αποτέλεσαν οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, που εμαφανίστηκαν το 2000. Είναι η δεύτερη κατηγορία αντιφλεγμονώδους θεραπείας και αποτελεί μία εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση έναντι της χρήσης των τοπικών στεροειδών.^{11,85} Οι ουσίες αυτές είναι το Pimecrolimus (Elidel®) και το Tacrolimus (Protopic®). Οι αναστολείς καλσινευρίνης παράγονται από τα βακτήρια του γένους *Streptomyces* και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από την καλσινευρίνη T- κυττάρων, εμποδίζοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Δρουν επίσης στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, ενώ το τακρόλιμους μειώνει επιπλέον τον αριθμό των επιδερμικών δενδριτικών κυττάρων.²⁴ Δύο τοπικά σκευάσματα είναι διαθέσιμα, η αλοιφή με τακρόλιμους (0.03% και 0.1 %) και η κρέμα με πιμεκρόλιμους (1%). Η αλοιφή με τακρόλιμους 0.03% και η κρέμα πιμεκρόλιμους έχουν ένδειξη για ασθενείς άνω των 2 ετών, ενώ η αλοιφή με τακρόλιμους 0.1% για ασθενείς άνω των 15 ετών.⁸⁶ Το τακρόλιμους ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας προς σοβαρής μορφής ατοπικής δερματίτιδας, ενώ το πιμεκρόλιμους για ήπια προς μέτρια ατοπική δερματίτιδα.⁸⁷

Σήμερα θεωρούνται φάρμακα εκλογής σε αποτυχία προηγούμενων θεραπειών, σε μακροχρόνια εφαρμογή τοπικών στεροειδών, σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από στεροειδή, όπως η ατροφία, 91 την οποία μπορούν και να βελτιώσουν και τέλος σε βλάβες ΑΔ στο πρόσωπο και στις πτυχές.⁸⁸

Η αποτελεσματικότητά τους έχει τεκμηριωθεί με πάρα πολλές εργασίες τόσο στην αντιμετώπιση του κνησμού, ήδη από την πρώτη εβδομάδα εφαρμογής, όσο και στη σημαντική μείωση της χρήσης στεροειδών, στην αύξηση του χρόνου χωρίς θεραπευτική αγωγή και στην μείωση των εξάρσεων. Και τα δύο φάρμακα έχουν ελάχιστη συστηματική απορρόφηση και η ασφάλειά τους έχει ελεγχθεί μέχρι 2 χρόνια για το Pimecrolimus και μέχρι 4 χρόνια για το Tacrolimus. Πέρα από ένα παροδικό αίσθημα καύσους, δεν παρουσιάζουν ατροφία ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αυτές των στεροειδών. Δεν πρέπει βέβαια να χρησιμοποιούνται σε επιμολυσμένες βλάβες.⁸⁹

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν καταγραφεί κακοήθειες σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες, αν και δεν έχει ακόμα αποδειχθεί ότι υπάρχει μία σίγουρη αιτιολογική σχέση.⁹⁰ Η παραπάνω ανεπιθύμητη ενέργεια επισημαίνεται ως black box warning και πρέπει να αναφέρεται στους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας.⁸⁷

1.4.2.3 Τοπικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες και αντισηπτικά

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση για λοιμώξεις εξαιτίας του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού σε συνδυασμό με μειωμένη ανοσολογική απάντηση και

παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων.⁷⁶ Το 94% των ασθενών είναι φορείς του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (*Staph. aureus*) στο δέρμα και στη ρινική κοιλότητα, ο οποίος παράγει τοξίνες, που συμπεριφέρονται ως υπεραντιγόνα (superantigens).⁹¹

Το φουσιδικό οξύ είναι φάρμακο εκλογής λόγω αναστολής του σταφυλόκοκκου σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις και στην εξαιρετική διείσδυση στο δέρμα.^{92,93} Η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, όταν δεν υπάρχουν στοιχεία λοίμωξης, έχει μικρό θεραπευτικό όφελος. Σε δερματική λοίμωξη η χορήγηση αντιβιοτικού (ερυθρομυκίνη, φουσιδικό οξύ, άλλες μακρολίδες και κεφαλοσπορίνες) έχει εξαιρετικά αποτελέσματα για 7-10 ημέρες.).⁹⁴

Εκτός όμως από τις λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο και οι λοιμώξεις από μύκητες, κυρίως του είδους *Malassezia*, επιδεινώνουν την ΑΔ. Σε χρόνιες ανθεκτικές στη θεραπεία βλάβες, ιδίως στο τριχωτό της κεφαλής και στο λαιμό προτείνεται η δοκιμαστική χορήγηση αντιμυκητιακής αγωγής, τοπικής ή και συστηματικής.⁹⁵ Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναστέλλουν την παραγωγή της IL-4 και IL-5 καθώς και τη σύνθεση της εργοστερόλης, γεγονός που πιθανόν να ερμηνεύει την αντιφλεγμονώδη δράση των φαρμάκων και την μείωση των επιπέδων της ολικής IgE σφαιρίνης.⁹⁶

1.4.2.4 Τοπικά αντιϊσταμινικά

Τα τοπικά αντιϊσταμινικά έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά έδειξαν μικρή χρησιμότητα και δεν συστήνεται η χρήση τους, λόγω κινδύνου συστηματικής απορρόφησης και πρόκλησης δερματίτιδας εξ επαφής.⁷⁶

1.4.3 Συστηματική θεραπεία

1.4.3.1 Αντιϊσταμινικά

Τα αντιϊσταμινικά είναι συχνά συνταγογραφούμενα συστηματικά φάρμακα στην ΑΔ, ως επιπρόσθετα στην τοπική αγωγή. Το θεραπευτικό τους όφελος πιθανόν να είναι αποτέλεσμα και της ηρεμιστικής τους δράσης.⁹⁷ Στις εξάρσεις της ΑΔ βοηθούν σημαντικά γιατί βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου. Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα τόσο των παλαιών, όσο και των νεότερων αντιϊσταμινικών στην μείωση του κνησμού.⁹⁸

1.4.3.2 Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή χορηγούνται σε σοβαρή, οξεία έξαρση ΑΔ για λίγες εβδομάδες. Αποφεύγονται για μακροχρόνια χρήση λόγω των παρενεργειών (π.χ. διαβήτης, υπέρταση, γαστρικά έλκη, οστεοπόρωση, σύνδρομο Cushing και επιβράδυνση της ανάπτυξης στα παιδιά) και της τελικής επιδείνωσης της ΑΔ.^{99,100}

1.4.3.3 Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά, λόγω των λοιμώξεων και των βακτηριδίων ως «υπεραντιγόνα» είναι απαραίτητα, αν και το δέρμα σύντομα αποικίζεται εκ νέου. Οι erythromycin, clarithromycin, semisynthetic penicillins ή cephalosporins, για 7-10 ημέρες είναι αποτελεσματικές.¹

1.4.3.4 Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία και είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της σοβαρής μορφής ατοπικής δερματίτιδας αλλά το αποτέλεσμα σπανίως διατηρείται μετά την διακοπή του φαρμάκου. Χρησιμοποιείται σε μεγάλα παιδιά, εφήβους και ενήλικους.¹⁰¹

1.4.3.5 Αζαθειοπρίνη, Μεθοτρεξάτη, Mycophenolate mofetil

Τα ανοσοκατασταλτικά και τα αντιυπερπλαστικά φάρμακα, όπως η αζαθειοπρίνη, η μυκοφеноλάτη mofetil και η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι αποτελεσματικά σε ποικίλες μορφές επίμονου εκζέματος αλλά φυλάσσονται για νόσο μη ανταποκρινόμενη σε άλλη θεραπεία που καθιστά τον ασθενή δυσλειτουργικό.¹⁰¹

1.4.4 Βιολογική θεραπεία

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων είναι κεντρικής σημασίας στη φλεγμονή της ατοπικής δερματίτιδας και βασικό ρόλο παίζουν τα Th2 λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν τις ιντερλευκίνες IL-4, IL-5 και IL-13 και άλλα είδη λεμφοκυττάρων. Εκλεκτικά μόρια-ανταγωνιστές που έχουν ως στόχο αυτούς τους προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAb), αποτελούν μία νέα υποσχόμενη θεραπεία. Το Dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb), το οποίο στοχεύει ειδικά τον υποδοχέα α της IL-4 (IL-4 receptor α, IL-4Ra), αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό τη δράση των ιντερλευκινών IL-4 και IL-13 που αποτελούν βασικούς μεσολαβητές στο μονοπάτι των Th2 κυττάρων.^{5,102} Το Dupilumab είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στον έλεγχο της νόσου σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ατοπική δερματίτιδα.^{103,101,104} Άλλοι βιολογικοί παράγοντες που βρίσκονται στη φάση κλινικών δοκιμών είναι το pitrakinra [φάση II] που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-4 (IL-4Ra) και τα μόρια tralokinumab [φάση II] και lebrikizumab [φάση II] που στοχεύουν την IL-13.⁵

Άλλες κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι η IL-5 και η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Το Mepolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον τύπο 2 της κυτοκίνης IL-5 που παίζει ρόλο στο πολλαπλασιασμό των ηωσινοφίλων. Παρόλο που είναι αποτελεσματικό στο άσθμα, στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μόνο μέτρια βελτίωση της

νόσου, αν και παρατηρείται μείωση στον αριθμό των ηωσινόφιλων.¹⁰⁵ Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι η ιντερλευκίνη IL-5 δεν παίζει βασικό ρόλο στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.⁵ Το tezepelumab, που στοχεύει την κυτοκίνη TSLP, έχει ολοκληρώσει τη κλινική φάση I (AMG 157; NCT00757042) και τη φάση IIa (MEDI9929; NCT02525094).¹⁰⁶

Το Omalizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE που είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αυθόρμητη κνίδωση, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά του στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα, αν και μπλοκάρει τις οξείες αλλεργικές αντιδράσεις.^{107,108}

Εκτός από τα μονοκλωνικά αντισώματα, μία άλλη στρατηγική για την αναστολή των ανοσολογικών μονοπατιών που είναι ενεργά στην ατοπική δερματίτιδα, είναι η χρήση μορίων-ανταγωνιστών με μικρό μοριακό βάρος που θα στοχεύουν εκλεκτικά μόρια στο σηματοδοτικό μονοπάτι. Η apremilast, που είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4), έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τις συμβατικές συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, όπως η κυκλοσπορίνη.¹⁰⁹

1.4.5 Φωτοθεραπεία

Κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται μερική ύφεση της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ τους χειμερινούς μήνες έξαρση της νόσου. Το γεγονός αυτό είναι δυνατόν να συσχετίζεται με τις θεραπευτικές δράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB σε πολλούς ατοπικούς ασθενείς. Για αυτό και η φωτοθεραπεία αποτελεί μία μορφή θεραπείας για την ατοπική δερματίτιδα. Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA), η UVA1 ή η UVB ευρείας ή στενής δέσμης μπορεί να βοηθήσουν στη σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Η UVB ευρείας δέσμης είναι συνήθως λιγότερο αποτελεσματική. Ο συνδυασμός UVA και UVB υπερτερεί έναντι της ευρείας δέσμης UVB.⁵

Δεδομένου ότι η ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μία πολύπλοκη παθογένεια και περιλαμβάνει ποικίλες θεραπείες, θα μπορούσε να προκύψει το συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητη η εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και της οικογένειάς τους, ώστε να διατηρηθεί ένα καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα και να εξαλειφθούν πιθανοί φόβοι και εσφαλμένες αντιλήψεις.¹¹⁰

2 Πειραματικό Μέρος

2.1 Σκοπός εργασίας

Οι υπάρχουσες θεραπείες, τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, προκαλούν πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ατροφία δέρματος, τελαγγειεκτασίες και καύσο, ενώ τα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση των αναστολέων καλσινευρίνης είναι ελάχιστα. Τα ανωτέρω δείχνουν την ανάγκη εύρεσης νέων θεραπευτικών παραγόντων με σημαντική δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, φυσικά παράγωγα κινναμωμικών οξέων, όπως το ροσμαρινικό, το ουρσολικό και το καφεϊκό οξύ, έχουν δείξει αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντικαρκινική καθώς και επωφελή δράση σε ζωικά μοντέλα ατοπικής δερματίτιδας.¹¹¹⁻¹¹⁴

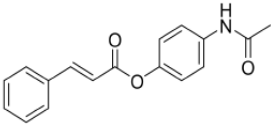
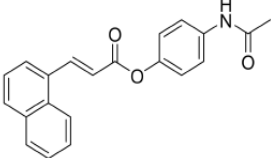
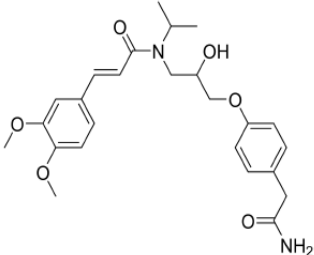
Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η πραγματοποίηση συγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας νέων αντιφλεγμονωδών δραστικών ουσιών, 3 παραγώγων κινναμωμικών οξέων και ενός φαινολικού παραγώγου σε *in vivo* πρότυπο ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών (SKH-hr1). Τα υπό εξέταση τοπικά σκευάσματα είναι τα εξής:

2.1.1.1 Τοπικό σκεύασμα 2MECAT

2.1.1.2 Τοπικό σκεύασμα KP20

2.1.1.3 Τοπικό σκεύασμα NARTHPA

Πρωτότυπα συνθετικά παράγωγα κινναμωμικών οξέων (**Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**), τα οποία συντέθηκαν στον τομέα της Φαρμακευτικής Χημείας του τμήματος Φαρμακευτικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης έδειξαν *in vitro* ικανή αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση αναστέλλοντας το ένζυμο λιποξυγονάση. Επιπλέον, τα μόρια KP20 και NARTHPA σε *in vivo* μελέτη έδειξαν ισχυρή αναλγητική δράση.¹¹⁵

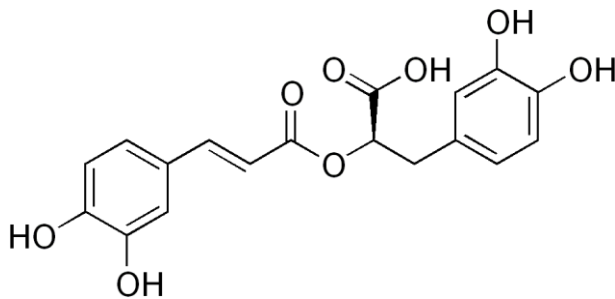
Compounds	MW	Structures	Inh. Lipid peroxidation @ 100μM	Inh. LOX	Inh. Trypsin
KP20 clogP= 3,45 RM = -0,725	281.31		95 %	IC ₅₀ = 10 μM	34 % @ 100μM
NAPTHPA clogP= 4,62 RM = 0,27	331.37		85	IC ₅₀ = 10 μM	IC ₅₀ = 10 μM
2MECAT clogP = 1.63 RM = -0,841	456.54		86	IC ₅₀ = 10 μM	IC ₅₀ = 1 μM

In vivo assay: KP20, NAPTHPA = analgesic activity.

Πίνακας 1 Πρωτότυπα συνθετικά παράγωγα κινναμωμικών οξέων.

2.1.1.4 Τοπικό σκεύασμα με ροσμαρινικό οξύ

Το ροσμαρινικό οξύ (α-ο-καφεοϋλ-3,4-διυδροξυφαινυλο-γαλακτικό οξύ) είναι μια φυσικώς απαντώμενη υδροξυλιωμένη φαινολική ένωση που βρίσκεται στα βότανα Lamiales, όπως δεντρολίβανο.¹¹² Το ροσμαρινικό οξύ έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση. Επίσης, έχει μελετηθεί για πιθανή θεραπευτική δράση στην ατοπική δερματίτιδα τόσο σε ζωικά μοντέλα (ενδοπεριτοναϊκά 50mg/kg/day),¹¹² όσο και σε κλινική μελέτη (τοπικό σκεύασμα 0,3%).¹¹³ Έτσι, αποφασίστηκε αφού ανήκει στην ίδια οικογένεια ουσιών να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπη ουσία.



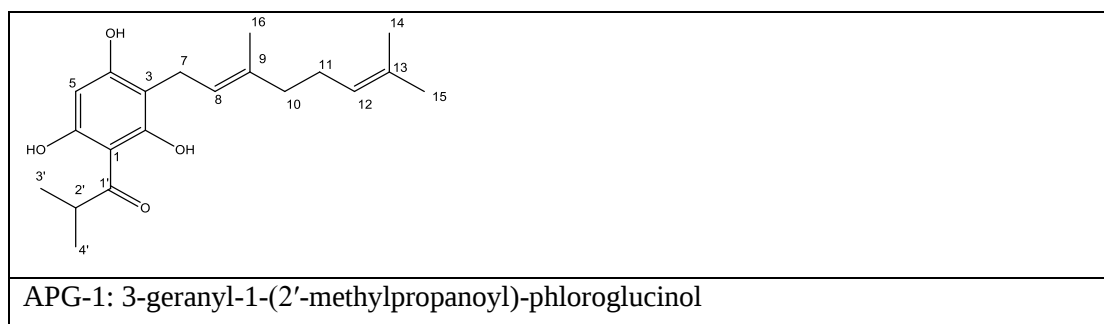
Εικόνα 5 Χημική δομή ροσμαρινικού οξέος

2.1.1.5 Τοπικό σκεύασμα APG-1

Η ουσία 3-γερανυλ-1-(2'-μεθυλπροπανοϋλ)-φλορογλουκινόλη ή APG-1 αποτελεί το κύριο συστατικό του φυτού *Hypericum jovis*, που είναι ένα υπερίκο στενά ενδημικό της Κρήτης, και βιοσυντίθεται με απόδοση 2%. Τα υπερίκα χρησιμοποιούνται στην λαϊκή θεραπευτική σε όλο τον κόσμο και οι φλορογλουκινόλες είναι φαινολικά παράγωγα, που αποτελούν σημαντικά βιοδραστικά συστατικά των φυτών αυτών.¹¹⁶

Σχετική μελέτη σε ex-vivo μοντέλο δέρματος, υποδεικνύει την υπερφορίνη (που αποτελεί την μοναδική φλορογλουκινόλη που έχει εξετασθεί σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας Α.Δ.), ως πιθανό παράγοντα για τη θεραπεία της Α.Δ.¹¹⁷

Η ουσία 3-γερανυλ-1-(2'-μεθυλπροπανοϋλ)-φλορογλουκινόλη έχει εμφανίσει σε προηγούμενη μελέτη υψηλή αντιοξειδωτική δράση, συγκρίσιμη με το Trolox (υδατοδιαλυτή μορφή της Βιτ. Ε)¹¹⁸ καθώς και καλή αντιφλεγμονώδη δράση (αναστολή COX-1, COX-2 και 5-LOX με τιμές IC₅₀: 6.0, 29.9, 2.2 μΜ)¹¹⁹, και οι ιδιότητες αυτές συνηγορούν υπέρ της μελέτης της δράσης της ουσίας αυτής σε Α.Δ.



Εικόνα 6 Χημική δομή APG-1

Τα δύο τελευταία φυσικά μόρια (Ροσμαρινικό οξύ και APG-1) μας τα παρείχε το εργαστήριο της Καθηγήτριας Σκαλτσά Ελένης του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Το πρωτόκολλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας που πραγματοποιήθηκε, είναι βασισμένο στο πρωτόκολλο που έχει λάβει χώρα στο εργαστήριο στο παρελθόν άλλες δύο φορές με επιτυχία.^{120,121}

2.2 Μύες

Οι μύες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία εκτρέφονταν και στεγάζονταν στην Εγκατάσταση Πειραματισμού Μικρών Ζωικών Προτύπων (κωδικός εγκατάστασης: EL 25 BIO 06), στη μονάδα Δερματοφαρμακολογίας-Κοσμητολογίας της Φαρμακευτικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Χρησιμοποιήθηκαν 35 αρσενικοί άτριχοι μύες τύπου SKH-1, ηλικίας 1.5-4 μηνών (33-36 g).

Στη Μονάδα Μικρών Ζωικών Προτύπων της Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ τηρούνται όλες οι προδιαγραφές του ΠΔ 56/2013 που αφορούν στη φροντίδα, την παρακολούθηση και τις εν γένει συνθήκες διαβίωσης των ζώων. Τα ζώα διαβίωναν σε ειδικούς κλωβούς (Tecniplast) διαστάσεων σύμφωνων με την κείμενη Νομοθεσία, εντός των οποίων υπήρχε κατάλληλη καθαρή στρωμή και απρόσκοπτη πρόσβαση σε καθαρό νερό και τροφή 24 ώρες το εικοσιτετράωρο. Οι συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας (θερμοκρασία: 22-25 °C και υγρασία 35-55%) είχαν επιλεγεί και διατηρούνταν έτσι ώστε να δημιουργούν το κατάλληλο περιβάλλον διαβίωσης για τους συγκεκριμένους μύες όπως προβλέπεται από την αντίστοιχη ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία, αλλά και για να διασφαλίζουν την αξιοπιστία των μετρήσεων του πειράματος. Ο φωτισμός λειτουργούσε με χρονοδιακόπτη και οι κύκλοι φωτός είχαν διάρκεια 12 ώρες. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν εγκρίθηκαν από την επιτροπή έγκρισης πρωτοκόλλων (αριθμός πρωτοκόλλου αίτησης 822470/12-12-2019).

Πριν από την έναρξη του πειράματος προηγήθηκε περίοδος εγκλιματισμού στο θάλαμο πειραματισμού, διάρκειας 14 ημερών. Στην περίοδο αυτή, το δέρμα των μυών ελέγχθηκε οπτικά για τυχόν πληγές, ουλές ή βλάβες άλλης φύσεως, που πιθανώς να δυσχεραίνουν την ομαλή διεξαγωγή του πειράματος. Ταυτόχρονα, αλλά και κατά τη διάρκεια του πειράματος, γινόταν αξιολόγηση της γενικής υγείας των μυών, με παρακολούθηση παραμέτρων όπως το βάρος, η θερμοκρασία, η κατανάλωση τροφής και η συμπεριφορά.

2.3 Υλικά

2.3.1 Τοπικά σκευάσματα

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν έξι τοπικά σκευάσματα για την μελέτη της δράσης τους σε *in vivo* μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας. Οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν ανήκουν στην οικογένεια των φαινολικών παραγώγων και κάποια είναι παράγωγα κινναμωμικών οξέων. Τα παρακάτω μόρια μορφοποιήθηκαν σε τοπικά σκευάσματα, ώστε να μελετηθεί η δράση τους σε σχέση με την πρότυπη ουσία ροσμαρινικό οξύ, το οποίο έχει μελετηθεί εκτεταμένα για τη δράση στην ατοπική δερματίτιδα.

- 2.3.1.1 Τοπικό σκεύασμα 2MECAT
- 2.3.1.2 Τοπικό σκεύασμα KP20
- 2.3.1.3 Τοπικό σκεύασμα NARTHPA
- 2.3.1.4 Τοπικό σκεύασμα με Ροσμαρινικό Οξύ
- 2.3.1.5 Τοπικό σκεύασμα με APG-1
- 2.3.1.6 Τοπικό σκεύασμα φορέα

Τα μόρια μορφοποιήθηκαν σε τοπικά σκευάσματα περιεκτικότητας 0,15% β/β με PEG 400/PEG3000 : 65/35. Χρησιμοποιήθηκε ο συγκεκριμένος φορέας, καθώς είναι αδρανής, διαλύει όλες τις δραστικές ουσίες και παραμένει στην επιφάνεια του δέρματος για ικανό χρόνο ώστε να μπορεί να δράσει η ουσία.

Και τα έξι τοπικά σκευάσματα μορφοποιήθηκαν με τον ίδιο τρόπο:

Ζύγιση της κόνεως.

Διάλυση της κόνεως στη μισή ποσότητα PEG400 με τη βοήθεια υπερήχων στον τελικό περιέκτη που επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί, για την αποφυγή απωλειών.

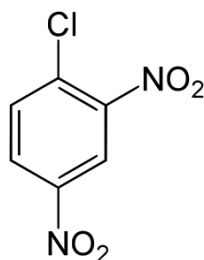
Ήπια θέρμανση της υπόλοιπης ποσότητας PEG400 και PEG3000 και ακαριαία προσθήκη στον περιέκτη με τη δραστική ουσία.

Έντονη ανάδευση του μίγματος με γρήγορες κινήσεις στο vortex, μέχρι την ψύξη και σχηματισμό υδρόφιλης αλοιφής.

Τα σκευάσματα φυλάσσονταν στους 4°C, καθώς δεν περιείχαν κάποιο σύστημα συντήρησης, και δύο ώρες πριν τις εφαρμογές αφήνονταν σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

2.3.2 2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB)

Το 2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (DNCB) είναι ένας αρωματικός υδρογονάνθρακας, με ένα δακτύλιο βενζολίου συνδεδεμένο με 2 νιτρο-ομάδες (-NO₂) και ένα άτομο χλωρίου (Cl) (Εικόνα 7).¹²² Ανήκει στην κατηγορία των απτενίων που είναι μικρά οργανικά μόρια που είναι αντιγονικά και όχι ανοσογόνα. Τα απτένια συνδέονται με πρωτεΐνες που ονομάζονται φορείς, έτσι ώστε να γίνονται ανοσογόνα.¹²³ Το DNCB είναι μία εξαιρετικά ερεθιστική ουσία για το δέρμα και τα μάτια.¹²²

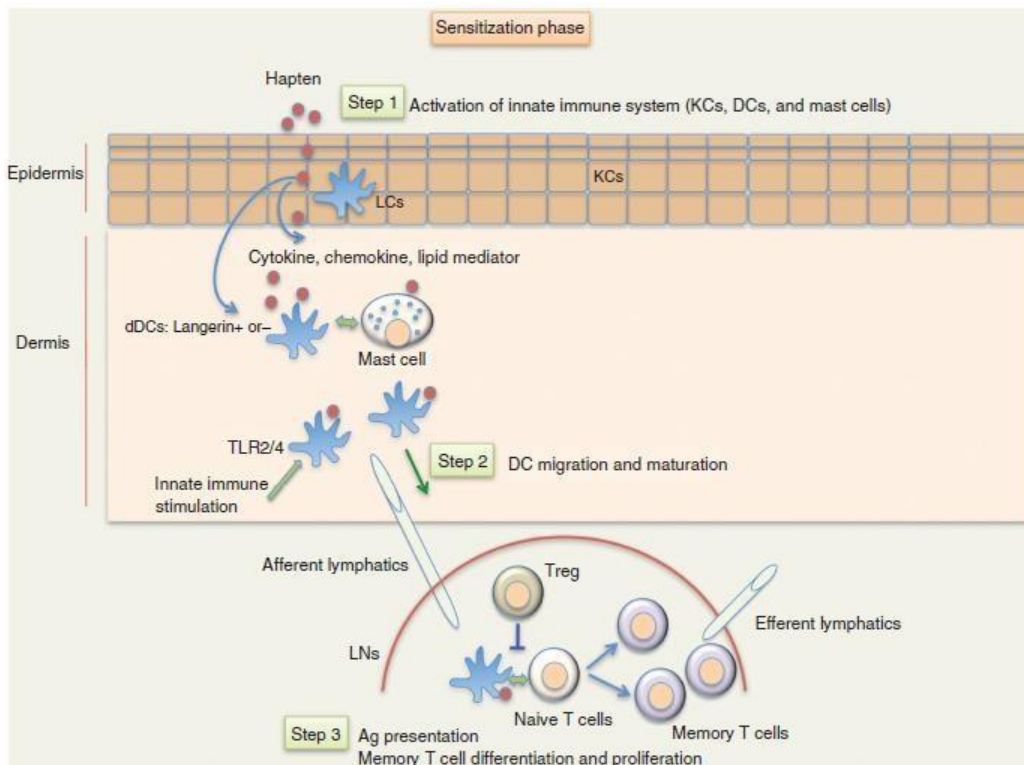


Εικόνα 7 Χημική δομή του DNCB

Όταν εφαρμόζεται τοπικά μπορεί να προκαλέσει αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας τύπου IV (ή αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής).^{124,125} Θεωρείται ότι ο μηχανισμός αντίδρασης στο DNCB, αποτελείται από δύο φάσεις: τη φάση της ευαισθητοποίησης και τη φάση της εκδήλωσης.¹²⁴

Η φάση της ευαισθητοποίησης

Κατά τη φάση της ευαισθητοποίησης, το απτένιο συνδέεται με πρωτεΐνες-φορείς και δημιουργεί σύμπλοκα. Τα σύμπλοκα αυτά ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα (KCs) και τα μαστοκύτταρα (mast cells) άμεσα ή έμμεσα μέσω του φυσικού ή έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα και μαστοκύτταρα παράγουν μία ποικιλία χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι οδηγούν στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (DCs). Στη συνέχεια τα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν σε τοπικούς λεμφαδένες και παράγουν CD4⁺ και CD8⁺ T λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε Th1, Th17, Treg (regulatory T cell) και T κύτταρα μνήμης (memory T cell) [Εικόνα 8].¹²⁴



Εικόνα 8 Σχηματική απεικόνιση της φάσης της ευαισθητοποίησης. Βήμα 1^ο (Step 1): Τα απτένια ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα (KCs) και τα μαστοκύτταρα (mast cells) άμεσα ή έμμεσα μέσω του φυσικού ή έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα και μαστοκύτταρα παράγουν μία ποικιλία χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα (DCs). Βήμα 2^ο (Step 2): Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα μεταφέρουν τα σύμπλοκα απτενίου-πρωτεΐνης και μεταναστεύουν σε τοπικούς λεμφαδένες (LNs). Βήμα 3^ο (Step 3): Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) παρουσιάζουν το αντιγόνο στα πρόδρομα T-κύτταρα (naive T cells) και παράγονται ειδικά για το απτένιο T-κύτταρα, Treg (ρυθμιστικά T-κύτταρα) και T-κύτταρα μνήμης.¹²⁴

Η φάση της εκδήλωσης

Κατά τη φάση της εκδήλωσης, ο οργανισμός έχει πλέον ευαισθητοποιηθεί στο συγκεκριμένο σύμπλοκο απτενίου-πρωτεΐνης και λόγω της ύπαρξης T κυττάρων μνήμης, είναι ικανός να αντιδράσει άμεσα, μέσω της παραγωγής διαφοροποιημένων Th κυττάρων, σε επανέκθεση του οργανισμού στο απτένιο.¹²⁴

2.4 Μέθοδοι

2.4.1 Μοντέλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας

Στην παρούσα εργασία, η ατοπική δερματίτιδα σε άτριχους μύες προκλήθηκε με επιδερμικές επαλείψεις του ευαισθητοποιητή DNCB (2,4-δινιτροχλωροβενζόλιο). Η συγκεκριμένη μέθοδος πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας

παρουσιάζει παρόμοια ιστοπαθολογική, ανοσολογική και κλινική εικόνα με την ατοπική δερματίτιδα των ανθρώπων.¹²⁶

Για τη συγκεκριμένη πειραματική διαδικασία χρησιμοποιούνται τα εξής αντιδραστήρια και υλικά:

Αντιδραστήρια: 0.5% και 1% διάλυμα DNCB σε ακετόνη (η ακετόνη που χρησιμοποιήθηκε ήταν της Merch, Acetone 99.8% for analysis EMSURE© και το DNCB ήταν της ACROS ORGANICS, 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene 99%).

Υλικά: πιπέτα ακριβείας 20-200μl και tips

Για το μοντέλο της πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας ακολουθείται η παρακάτω μέθοδος:

Περίοδος 1^η, ευαισθητοποίηση (ημέρα 1-7): πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 1% διαλύματος DNCB, καθημερινά για 7 ημέρες (ημ. 1-7).

Περίοδος 2^η, εκδήλωση (ημέρα 8-43): από την 8^η ημέρα, πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 0.5% διαλύματος DNCB, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δύο μέρες) μέχρι την 43^η ημέρα.

Συγκριτική μελέτη τοπικών σκευασμάτων

Για τη συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας πέντε τοπικών σκευασμάτων σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών χρησιμοποιούνται τα εξής αντιδραστήρια και υλικά:

Αντιδραστήρια: 0.5% και 1% διάλυμα DNCB σε ακετόνη, τοπικά σκευάσματα.

Υλικά: πιπέτα ακριβείας 20-200μl, tips και σπάτουλες

Η ακετόνη που χρησιμοποιήθηκε για τη διάλυση του DNCB ήταν της Merch, Acetone 99.8% for analysis EMSURE© και το DNCB ήταν της ACROS ORGANICS, 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene 99%. Τα διαλύματα DNCB (0.5 και 1%) θα πρέπει να παρασκευάζονται συχνά, καθώς είναι πολύ πτητικά και με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται ότι χρησιμοποιείται η σωστή συγκέντρωση. Επίσης, η παρασκευή και ο χειρισμός των διαλυμάτων DNCB πρέπει να γίνεται με γάντια και μάσκα, καθώς είναι εξαιρετικά ερεθιστική ουσία για το δέρμα και την αναπνευστική οδό.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν 35 αρσενικοί μύες, τύπου SKH-hr1, ηλικίας 1.5-4 μηνών και χωρίστηκαν σε 7 ομάδες των 5 μυών:

- Ομάδα 1 (μάρτυρες): Μάρτυρες με ατοπία, μόνο επάλειψη με DNCB

- Ομάδα 2 (φορέας): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή του φορέα των τοπικών σκευασμάτων (PEG400/PEG3000: 80/20)
- Ομάδα 3 (τοπικό σκεύασμα 2MECAT): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος με τη δραστική ουσία 2MECAT σε συγκέντρωση 0,15% β/β στο φορέα (PEG400/PEG3000: 80/20)
- Ομάδα 4 (τοπικό σκεύασμα KP20): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος με τη δραστική ουσία KP20 σε συγκέντρωση 0,15% β/β στο φορέα (PEG400/PEG3000: 80/20)
- Ομάδα 5 (τοπικό σκεύασμα NARTHPA): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος με τη δραστική ουσία NARTHPA σε συγκέντρωση 0,15% β/β στο φορέα (PEG400/PEG3000: 80/20)
- Ομάδα 6 (τοπικό σκεύασμα Ροσμαρινικού οξέος): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος με τη δραστική ουσία ροσμαρινικό οξύ σε συγκέντρωση 0,15% β/β στο φορέα (PEG400/PEG3000: 80/20)
- Ομάδα 7 (τοπικό σκεύασμα APG-1): Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος με τη δραστική ουσία APG-1 σε συγκέντρωση 0,15% β/β στο φορέα (PEG400/PEG3000: 80/20)

Οι μύες για το συγκεκριμένο πείραμα, καθώς ήταν αρσενικού φύλου, παρέμειναν στους αρχικούς κλωβούς, οπότε σε κάθε κλωβό βρίσκονταν μύες που προέρχονταν από την ίδια γέννα. Σε κάθε κλωβό, όπου ήταν δυνατό υπήρχαν μύες από όλες τις ομάδες.

Το παρακάτω πρωτόκολλο αδειοδοτήθηκε από τη Διεύθυνση Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής, Τμήμα ΚΑΦΕ, Περιφέρεια Αττικής, με αριθμό πρωτοκόλλου 163329/26-02-2020.

2.4.2 Πειραματική διαδικασία

Εγκλιματισμός: οι 35 αρσενικοί μύες τοποθετήθηκαν στο χώρο του πειραματισμού, έγινε σήμανση των μυών με κόψιμο των αυτιών τους και έμειναν για εγκλιματισμό 7 ημέρες.

Σήμανση μυών/ Μετρήσεις baseline: την ημέρα 0 και πραγματοποιούνται οι μετρήσεις της άδηλης απώλειας νερού, της ενυδάτωσης, του ερυθήματος και του πάχους του δέρματος, της αντιοξειδωτικής ικανότητας, λήψη φωτογραφιών και βιντεοσκόπηση για συμπεριφορική ανάλυση.

Περίοδος 1^η, ευαισθητοποίηση (ημέρα 1-7): πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 1% διαλύματος DNCB, καθημερινά για 7 ημέρες (ημ. 1-7).

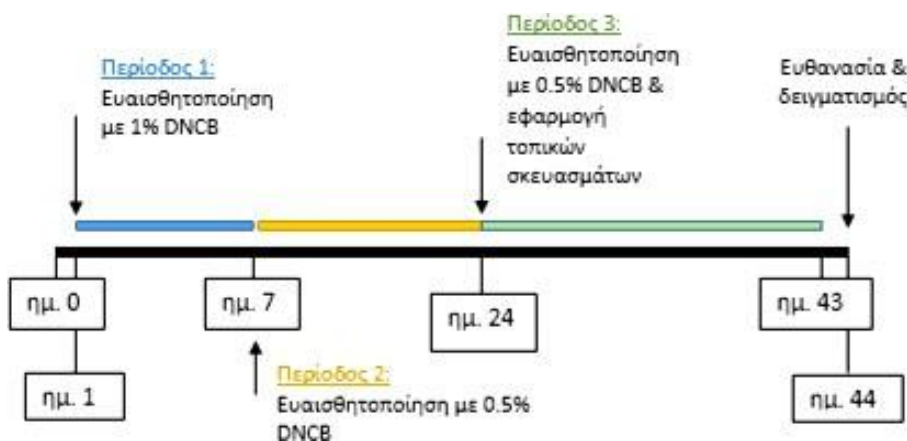
Περίοδος 2^η, εκδήλωση (ημέρα 8-23): από την 8^η ημέρα, πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 0.5% διαλύματος DNCB, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δύο μέρες) μέχρι την 23^η ημέρα.

Περίοδος 3^η, θεραπεία & εκδήλωση (ημέρα 24-43): από την 24^η ημέρα, εφαρμόζεται καθημερινά τοπικό σκεύασμα σε όλη τη ραχιαία περιοχή των μυών, με δόση 5mg/cm² (δηλαδή περίπου 0.065g προϊόντος). Οι επαλείψεις με DNCB συνεχίζονται κανονικά, όπως την 2^η περίοδο. Σε ημέρα που πρέπει να γίνει επάλειψη με DNCB και εφαρμογή τοπικού σκευάσματος, πρώτα εφαρμόζεται το DNCB και μετά από διάστημα 6 ωρών το τοπικό σκεύασμα.

Επίσης, οι μετρήσεις και η βιντεοσκόπηση γίνονται σε ημέρα που δεν εφαρμόζεται το DNCB και πριν την εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων.

Τελική Βιντεοσκόπηση: την 44^η ημέρα, πραγματοποιήθηκαν οι τελικές βιντεοσκοπήσεις.

Θυσία και δειγματισμός: την 45^η ημέρα πραγματοποιήθηκαν οι εμβιομηχανικές μετρήσεις κι έπειτα, οι μύες θυσιάστηκαν με αυχενική εξάρθρωση και λήφθηκαν βιοψίες από το δέρμα τους, οι οποίες δόθηκαν για ιστοπαθολογική αξιολόγηση.



Εικόνα 9 Χρονοδιάγραμμα της πειραματικής μεθόδου

2.4.3 Μετρήσεις

2.4.3.1 Ψηφιακές φωτογραφίες

Καθ'όλη τη διάρκεια του περάματος λαμβάνονταν ψηφιακές φωτογραφίες κάθε 3 ημέρες. Για τη λήψη ψηφιακών εικόνων χρησιμοποιήθηκε ψηφιακή φωτογραφική μηχανή, με προσαρμοσμένο κατάλληλο φακό, η οποία βρισκόταν μόνιμα στερεωμένη κάθετα προς το αντικείμενο φωτογράφισης, ώστε κάθε φωτογραφία να λαμβάνεται από σταθερή, ίδια απόσταση (30 cm). Σαν υπόστρωμα τοποθετήθηκε πλαστικοποιημένο χαρτόνι μωβ χρώματος, για την ελαχιστοποίηση της αντανάκλασης.

2.4.3.2 Βάρος

Μέτρηση του βάρους των μυών πριν την έναρξη, μια φορά την εβδομάδα και την τελευταία ημέρα της μελέτης (ημέρα 44) για την αξιολόγηση της γενικής υγείας των μυών. Χρησιμοποιήθηκε απλός ψηφιακός ζυγός ακρίβειας ενός δεκαδικού ψηφίου και τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε γραμμάρια (g).

2.4.3.3 Μέτρηση άδηλης διαδερμικής απώλειας νερού (TEWL)

Πριν την έναρξη του πειράματος, κάθε 7 ημέρες και την τελευταία ημέρα πραγματοποιήθηκε μέτρηση της άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL, Transepidermal Water Loss).

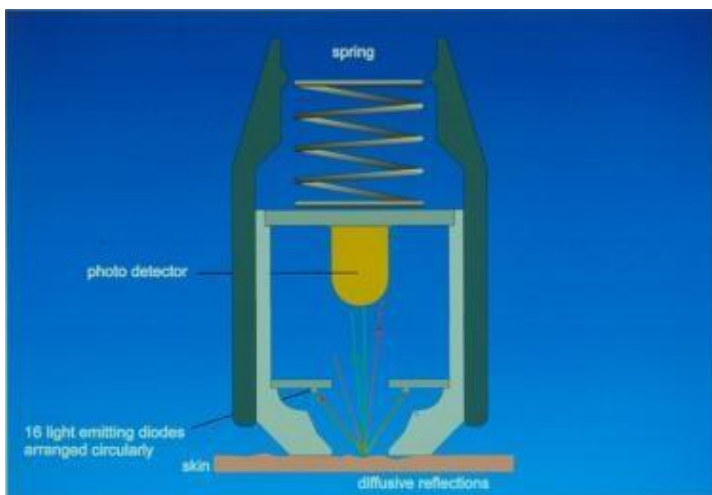
Η άδηλη απώλεια ύδατος, μέσω διάχυσης διαμέσου της κεράτινης στιβάδας είναι μια μετρήσιμη παράμετρος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού. Σε περίπτωση που ο φραγμός του δέρματος δεν είναι αέριος, η TEWL αυξάνεται, παρέχοντας έτσι την δυνατότητα ανίχνευσης των αλλαγών στη λειτουργία του φραγμού. Ο υπολογισμός της πυκνότητας εξάτμισης ύδατος γίνεται έμμεσα από τους δύο αισθητήρες που διαθέτει το Tewameter TM 210 (Courage & Khazaka), έναν για την θερμοκρασία και έναν για την σχετική υγρασία μέσα σε έναν κενό κύλινδρο. Η μονάδα μέτρησης των αποτελεσμάτων είναι τα g/h/m^2 ¹²⁷.



Εικόνα 10 Σχηματική αναπαράσταση του αισθητήρα του Tewameter ¹²⁸

2.4.3.4 Μέτρηση ερυθήματος

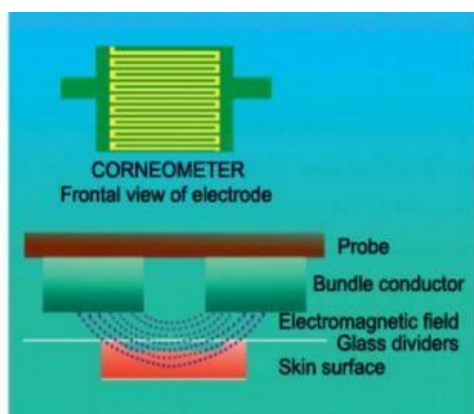
Τις ίδιες ημέρες και αμέσως μετά τη μέτρηση της διαδερμικής άδηλης απώλειας νερού πραγματοποιούνταν μέτρηση της ερυθρότητας του δέρματος με χρήση του οργάνου Mexameter MX18 (Courage & Khazaka). Η μέτρηση βασίζεται στην αρχή της απορρόφησης και της διάθλασης. Ο αισθητήρας του οργάνου εκπέμπει τρία συγκεκριμένα μήκη κύματος, ένας δέκτης μετράει πόσο φως διαθλάσθηκε από το δέρμα και έτσι υπολογίζει πόσο απορροφήθηκε από το δέρμα. Το εύρος αβεβαιότητας των μετρήσεων είναι $\pm 5\%$, οι μονάδες μέτρησης είναι αυθαίρετες και η κλίμακα είναι από 0-999 για την μελανίνη και το ερύθημα. ^{129,130} Οι μετρήσεις ερυθήματος, που χρησιμοποιήθηκαν στα αποτελέσματα, προέκυψαν από το μέσο όρο τριών διαδοχικών μετρήσεων κοντινών περιοχών.



Εικόνα 11 Σχηματική αναπαράσταση της βασικής αρχής του Mexameter ¹³¹

2.4.3.5 Μέτρηση ενυδάτωσης

Τις ίδιες ημέρες και αμέσως μετά τη μέτρηση της ερυθρότητας πραγματοποιούνταν μέτρηση της ενυδάτωσης του δέρματος με χρήση του οργάνου Corneometer CM 820 (Courage & Khazaka). Ο υπολογισμός της ενυδάτωσης με το



Εικόνα 12 Σχηματική αναπαράσταση της βασικής αρχής του Corneometer

συγκεκριμένο μηχανήμα βασίζεται στη διηλεκτρική σταθερά του δέρματος [Εικόνα 12]. Οι συνθήκες μέτρησης είναι 20-22°C και η υγρασία 40- 60%. Το εύρος αβεβαιότητας των μετρήσεων είναι $\pm 3\%$ και η κλίμακα είναι από 0 (καθόλου ενυδάτωση) έως 120 (αυθαίρετες μονάδες μέτρησης). Οι μετρήσεις ενυδάτωσης, που χρησιμοποιήθηκαν στα αποτελέσματα, προέκυψαν από το μέσο όρο τριών διαδοχικών μετρήσεων κοντινών περιοχών και αυτό γιατί η μέτρηση στο ίδιο ακριβώς σημείο θα οδηγούσε σε λανθασμένα αποτελέσματα λόγω εγκλεισμού.^{131,132}

2.4.3.6 Μέτρηση πάχους

Μέτρηση του πάχους του δέρματος των μυών, 1cm πάνω από την ουρά τους με ψηφιακό παχύμετρο Casio, για την μελέτη πιθανής υπερκεράτωσης, πριν την έναρξη (ημέρα 0), μια φορά την εβδομάδα και την τελευταία μέρα της μελέτης (ημέρα 44). Η μέτρηση του πάχους του δέρματος είναι σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση του μεγέθους των προκαλούμενων βλαβών. Η μέτρηση έγινε με ψηφιακό παχύμετρο και οι μονάδες μέτρησης είναι τα χιλιοστά (mm). Για

τη μέτρηση του πάχους το δέρμα της ράχης του μυός διπλωνόταν και το παχύμετρο κλεινόταν σταδιακά μέχρι να εφάπτεται ακριβώς στις άκρες του δέρματος, χωρίς να πιέζει την περιοχή. Στην περίπτωση των ομάδων μυών με ακνεϊκές βλάβες, η μέτρηση αντιπροσωπεύει ουσιαστικά τη διάμετρο της βλάβης.

2.4.3.7 Μέτρηση αντιοξειδωτικής ικανότητας

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (την ημέρα 0, 10, 24 και 44) λαμβάνονταν από την ουρά των ζώων μία σταγόνα αίματος για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας με το μηχάνημα eBQC-LAB.

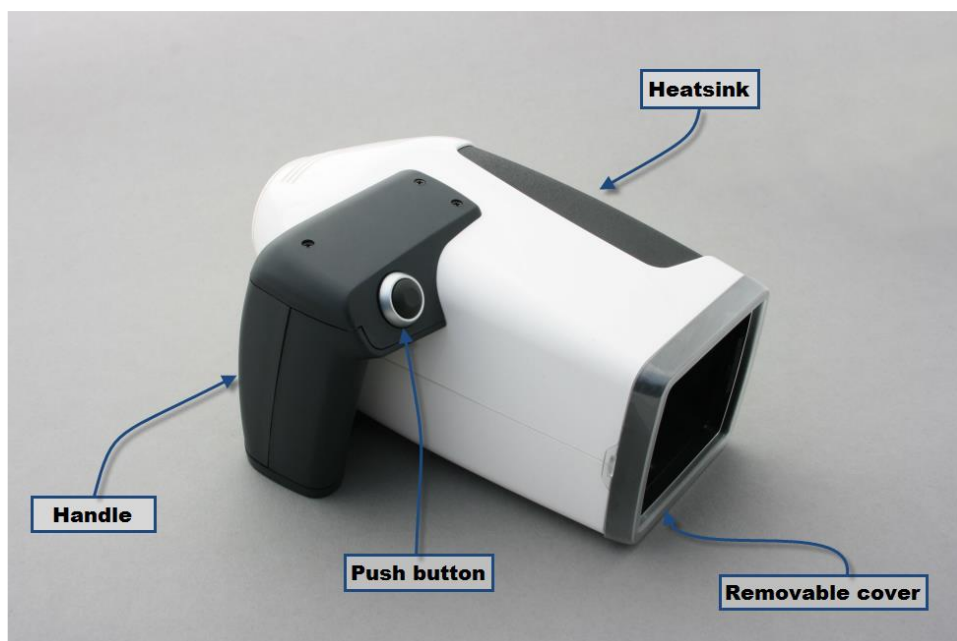
Η συσκευή μέτρησης λειτουργεί με ταινίες μίας χρήσης και είναι φορητή, εύχρηστη και αξιόπιστη και μπορεί να μετρήσει την αντιοξειδωτική ικανότητα οποιουδήποτε υγρού δείγματος σε λιγότερο από ένα λεπτό. Η αρχή μεθόδου βασίζεται στη μέτρηση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού, η οποία είναι εκφρασμένη σε $\mu\text{Coulombs}$ (μC). Η μετρούμενη ένταση φορτίου είναι ανάλογη με την αντιοξειδωτική ικανότητα. Η μέτρηση αντιοξειδωτικής ικανότητας που δίνεται από το όργανο διακρίνεται στα αντιοξειδωτικά ταχείας δράσης Q1 (π.χ. ασκορβικό οξύ) και βραδείας δράσης Q2 (π.χ. πολυφαινόλες), όπως προκύπτει από το ρυθμό με τον οποίο παγιδεύουν ελεύθερες ρίζες. Παρουσιάζεται επίσης και το άθροισμά τους, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα¹³³.

Για κάθε μέτρηση, μια νέα ταινία μέτρησης τοποθετούνταν στην υποδοχή της συσκευής, και το αίμα εφαρμοζόταν στην επισημασμένη κυκλική περιοχή της ταινίας. Στη συνέχεια πιεζόταν το πλήκτρο της συσκευής και οι μετρήσεις παρουσιάζονταν σε μερικά δευτερόλεπτα στην οθόνη.

2.4.3.8 Τρισδιάστατες φωτογραφίες

Κατά τη διάρκεια του πειράματος, στην αρχή, στο τέλος και κάθε 7 ημέρες λαμβάνονταν τρισδιάστατες φωτογραφίες με την κάμερα Antera 3D®.

Η κάμερα Antera 3D® δημιουργήθηκε από το τμήμα Φυσικής του Trinity College στο Δουβλίνο και διατίθεται από την εταιρεία Miravex Ltd. Είναι ένα εύχρηστο και φορητό εργαλείο για ανάλυση φωτογραφιών που παρέχει μια πλήρη εικόνα του ανάγλυφου του δέρματος καθώς και πολλές μετρήσιμες παραμέτρους. Η Antera 3D® χρησιμοποιεί LED φως σε επτά διαφορετικά μήκη κύματος. Το φως αυτό πηγάζει από διάφορες κατευθύνσεις και η κάμερα χρησιμοποιεί πολύπλοκους αλγόριθμους, που υπολογίζουν τη διαφορά μεταξύ των γωνιών ανάκλασης. Κατασκευάζει έτσι τρισδιάστατες εικόνες που επιτρέπουν τη μέτρηση παραμέτρων του δέρματος όπως το βάθος και το μήκος των ρυτίδων, ο αριθμός και το μέγεθος των πόρων, οι ανυψώσεις και οι υφέσεις του δέρματος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κ.α. Οι μετρήσεις χαρακτηρίζονται από υψηλή αξιοπιστία (σφάλμα $\pm 5\%$) αλλά και επαναληψιμότητα, λόγω της κατασκευής της κάμερας χάρη στην οποία κάθε φωτογραφία λαμβάνεται από σταθερή και ίδια απόσταση.



Εικόνα 13 Η κάμερα Antera 3D®

Οι παράμετροι με ενδιαφέρουσα εφαρμογή στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκαν η υφή του δέρματος, αλλά και τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης για την παρατήρηση της προκαλούμενης φλεγμονής. Για τη μέτρηση των παραμέτρων, οι φωτογραφίες επεξεργάστηκαν με το συνοδευτικό λογισμικό της κάμερας, το πρόγραμμα Antera 3D® CS.

2.4.3.9 Συμπεριφορική παρακολούθηση με βιντεοσκόπηση

Κατά τη διάρκεια του πειράματος έγινε βιντεοσκόπηση των μυών την ημέρα 0, δηλαδή πριν την έναρξη του πειράματος, την ημέρα 24 ακριβώς πριν ξεκινήσουν οι εφαρμογές των τοπικών σκευασμάτων και την ημέρα 44, την τελευταία ημέρα του πειράματος, ώστε να μελετηθεί η συμπεριφορά τους.

Κάθε ζώο βιντεοσκοπείται για 5 λεπτά σε κενό κλουβί με κάμερα που βρίσκεται στερεωμένη σε τρίποδα στο ίδιο πάντα ύψος. Κάθε φορά γίνεται καθαρισμός του κλουβιού με ισοπροπανόλη, ώστε να μην υπάρχουν οσμές από το προηγούμενο ζώο, κάτι που θα επηρέαζε τη συμπεριφορά του επόμενου. Η ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Kínovea, όπου μελετήθηκε η συνολική απόσταση που διένυσαν τα ζώα, πόσες φορές ανασηκώθηκαν στα δύο τους πόδια (rearing) πόσες φορές ακινητοποιήθηκαν για 3'' (freezing) και τα γεγονότα ξεσμού (ξεσμού) που έλαβαν χώρα στα 5 λεπτά της βιντεοσκόπησης.

Το rearing αποτελεί ένδειξη θετικής ψυχολογίας, ενώ η ακινητοποίηση ένδειξη φόβου. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη απόσταση διανύουν, τόσο πιο δραστήρια είναι και βρίσκονται σε καλύτερη ψυχολογική κατάσταση.¹³⁴

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ως γεγονός ξεσμού λαμβάνονταν όταν ο μυς έξυνε τη ράχη του με τα πίσω πόδια ή έλειχε τη ράχη του. Ο ξεσμός του προσώπου με τα μπροστινά πόδια, δε λαμβάνονταν υπόψιν ως γεγονός ξεσμού, καθώς είναι μια συνηθισμένη διαδικασία περιποίησης για τους μύες.^{135,136}

Οι βιντεοσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ημέρες που δε γινόταν εφαρμογή του διαλύματος DNCB και τις ίδιες ώρες της ημέρας. Επίσης, κατά τη διάρκεια των βιντεοσκοπήσεων, υπήρχε μόνο ο υπεύθυνος της μελέτης στο δωμάτιο πειραματισμού και υπήρχε απόλυτη ησυχία, τόσο στο δωμάτιο, όσο και στον εξωτερικό χώρο του δωματίου. Τα παραπάνω συντελούν στην αποφυγή εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν τη συμπεριφορά του μυ. Οι παρατηρήσεις των βιντεοσκοπήσεων και η καταμέτρηση των γεγονότων πραγματοποιήθηκαν με τυφλό τρόπο.



2.4.4 Διαχείριση δεδομένων- Στατιστική ανάλυση

Για τη διαχείριση και στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα SPSS και GraphPad Prism 8.. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για όλα τα δεδομένα, ήταν η εξής.

Έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων για κάθε ομάδα, κάθε ημέρα μετρήσεων (Shapiro-Wilk test, επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους < 50)

Σε περίπτωση που τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, γινόταν έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας με παραμετρικούς μεθόδους (One-Way Anova ή Two-Way Anova; Post Hoc ανάλυση LSD)

Σε περίπτωση που τα δεδομένα ακολουθούσαν μη κανονική κατανομή, γινόταν έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας με μη παραμετρικούς μεθόδους ανάλυσης (Mann-Whitney t-test)

Το όριο για τη σημαντικότητα σε όλες τις αναλύσεις ήταν $p\text{-value}=0,05$.

3 Αποτελέσματα

3.1 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα όλων των ομάδων πριν την έναρξη χορήγησης των τριών τοπικών σκευασμάτων ήταν παρόμοια, εκτός από το μυ Θ2 (ομάδα μαρτύρων) ΚΑΙ Θ3 (ομάδα 2MECAT). Την πρώτη περίοδο των επαλείψεων (ημέρα 1-7) παρατηρήθηκε έντονη ερυθρότητα και ξηροδερμία καθώς επίσης πάχυνση, απολέπιση και μικρές πληγές. Επιπλέον, υπήρξε μία μικρή διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων, με τους νεότερους σε ηλικία μύες να παρουσιάζουν πιο άσχημη κλινική εικόνα και να υπάρχει πιο γρήγορη αυτοϊαση. Πιο συγκεκριμένα, αμέσως μετά την πρώτη επάλειψη (ημέρα 1) παρατηρήθηκε ερύθημα στο δέρμα όλων των μυών, ενώ την ημέρα 2 οι μύες εμφάνισαν έντονη νευρικότητα και ξεσμό. Τις ημέρες 3 και 4 παρατηρήθηκαν τα πρώτα σημάδια πάχυνσης και απολέπισης. Την ημέρα 4 εμφανίστηκαν επίσης οι πρώτες μικρές πληγές στο δέρμα ορισμένων μυών. Τις επόμενες τρεις ημέρες (ημέρα 5-7), οι μύες είχαν έντονη ξηροδερμία, πάχυνση, εκτεταμένες εξελκώσεις και απολέπιση (που χαρακτηριζόταν από ένα έντονο κίτρινο χρώμα) σε όλη την περιοχή της ράχης, ενώ παρέμειναν πολύ νευρικοί και ανήσυχοι, ιδίως μετά την επάλειψη του DNCB. Τα συμπτώματα αυτά χειροτέρεψαν μέχρι και την ημέρα 8, όπου και οι δερματικές βλάβες ήταν εκδηλωμένες στο μέγιστο βαθμό.

Την δεύτερη περίοδο επαλείψεων (ημέρα 8-23), παρατηρήθηκαν πιο έντονες διαφορές στην κλινική εικόνα των μυών μέρα με τη μέρα. Πιο συγκεκριμένα, τις μέρες όπου πραγματοποιούνταν επάλειψη με το DNCB, τα συμπτώματα των μυών ήταν ηπιότερα και σαφώς μειωμένα και η κλινική τους εικόνα καλύτερη, ενώ την ημέρα μετά την επάλειψη οι μύες εμφάνιζαν πιο έντονη ερυθρότητα, ξηροδερμία και απολέπιση αλλά τα συμπτώματα αυτά ήταν μέτριας έντασης (και σημαντικά ηπιότερα σε σχέση με τις πρώτες μέρες επάλειψης). Την ημέρα έναρξης της χορήγησης των τοπικών σκευασμάτων, οι μύες όλων των ομάδων εμφάνιζαν έντονη ξηροδερμία, απολέπιση και πάχυνση. Πιο αναλυτικά, την ημέρα 9 και 10 οι μύες εμφάνισαν βελτιωμένη κλινική εικόνα, οι απολεπίσεις είχαν απομακρυνθεί στο μεγαλύτερο βαθμό και παρατηρούνταν μόνο κατά τόπους μικρές πληγές. Ωστόσο, το δέρμα παρέμενε ερυθρό και ξηρό. Επίσης, οι μύες ήταν πολύ πιο ήρεμοι, σε σύγκριση με την αρχή του πειράματος. Γενικά από την 10^η μέχρι και την 14^η περίπου ημέρα παρατηρήθηκε, ότι την ημέρα της επάλειψης οι μύες είχαν βελτιωμένη κλινική εικόνα και αυτό ίσως να αποτελεί ένδειξη αυτοϊασης. Την ημέρα 16, τα συμπτώματα ήταν ελαφρώς ηπιότερα ενώ από την ημέρα 23 παρατηρήθηκε ξανά έντονη ξηροδερμία και λειχηνοποίηση.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος η ομάδα των μαρτύρων παρουσιάζει συνολικά μία κακή κλινική εικόνα, με τους 3 μύες από τους 5 να παρουσιάζουν έντονη ερυθρότητα, ξηροδερμία απολέπιση, πληγές και εξιδρωματικές πλάκες.

Η ομάδα του φορέα εμφάνισε πληγές, αποξηραμένες πλάκες και πόνο κατά την εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων.

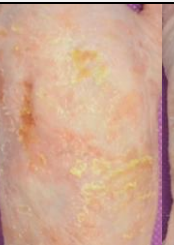
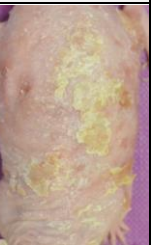
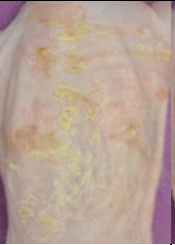
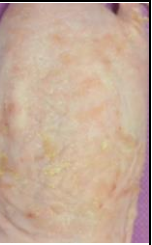
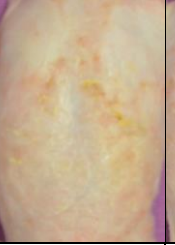
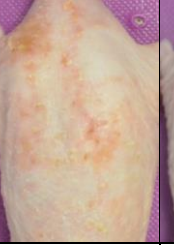
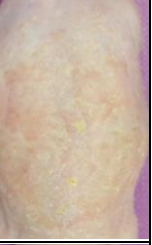
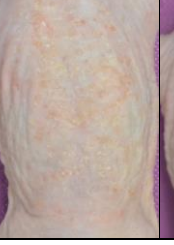
Στην ομάδα του 2MECAT, τις τελευταίες ημέρες 3 στους 5 μύες εμφάνισαν λίγη ξηροδερμία, μέτρια ερυθρότητα, ενώ 2 μύες εμφάνισαν πιο έντονη ξηροδερμία ερυθρότητα και εφελκίδες.

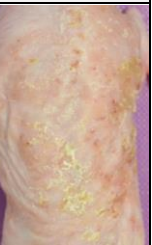
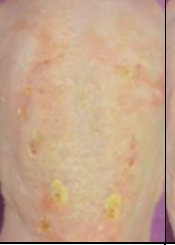
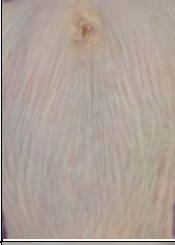
Στην ομάδα του KP20, 3 μύες εμφάνισαν πολύ καλή εικόνα, χωρίς ερυθρότητα και έντονη ξηροδερμία. Οι 2 μύες εμφάνισαν μέτρια προς κακή κλινική εικόνα με ξηροδερμία, και πλάκες.

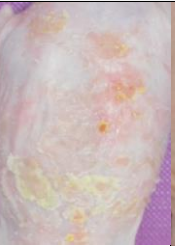
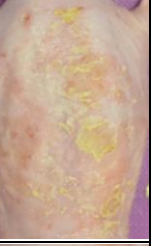
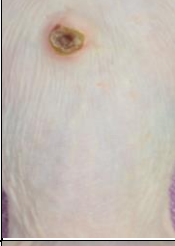
Στην ομάδα του NARTHPA 2 μύες παρουσίασαν καλή κλινική εικόνα, ενώ 2 μύες παρουσίασαν πληγές, εφελκίδες και πόνο κατά την εφαρμογή.

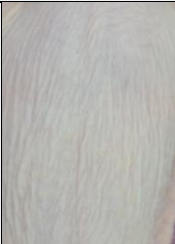
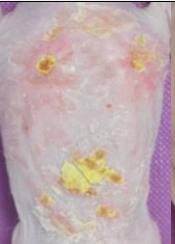
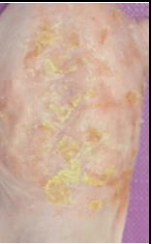
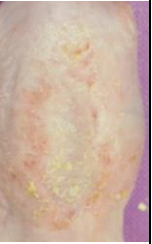
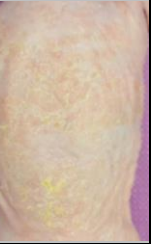
Στην ομάδα του ροσμαρινικού οξέος, 3 μύες εμφάνισαν έντονη ξηροδερμία και εφελκίδες. Οι 2 μύες παρουσίασαν έντονη ξηροδερμία, ερυθρότητα, πληγές, εφελκίδες και πόνο κατά την εφαρμογή του τοπικού προϊόντος.

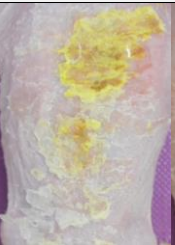
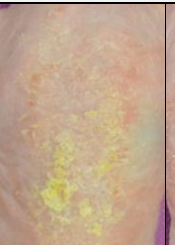
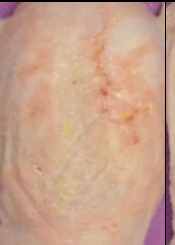
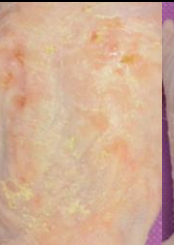
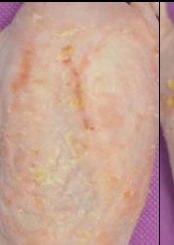
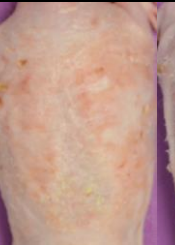
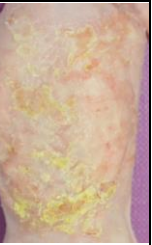
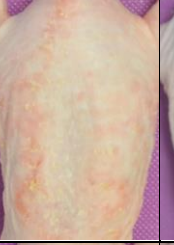
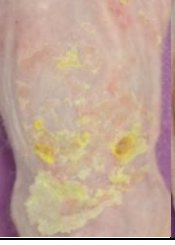
Στην ομάδα του APG-1 3 μύες παρουσίασαν έντονη ξηροδερμία, πληγές και ο ένας από αυτούς πόνο κατά την εφαρμογή του τοπικού σκευάσματος. Οι 2 εμφάνισαν μέτρια ερυθρότητα, μέτρια ξηροδερμία και απολέπιση.

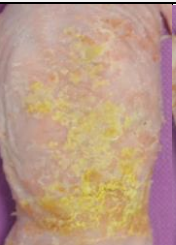
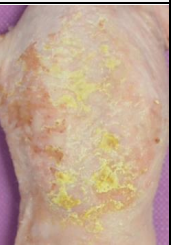
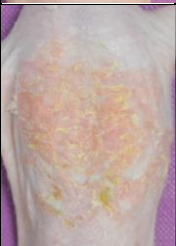
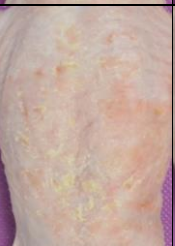
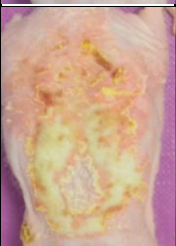
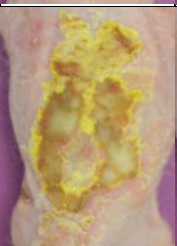
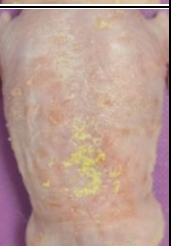
Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ										
B1										
E1										
H1										
Θ1										
K1										

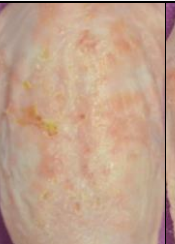
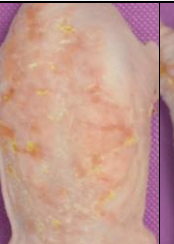
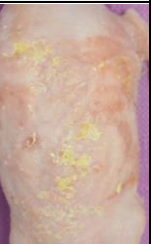
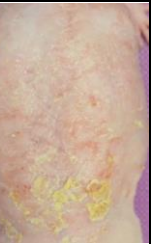
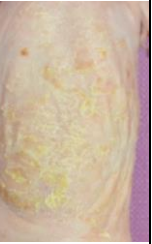
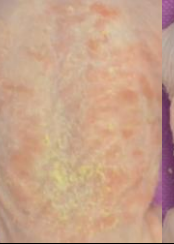
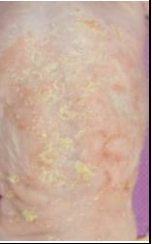
Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ ΦΟΡΕΑ										
Γ2										
Ε2										
Η2										
Θ2										
Κ2										

Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ 2ΜΕCΑΤ										
Γ3										
Ε3										
Η3										
Θ3										
Κ3										

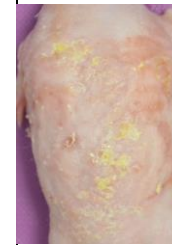
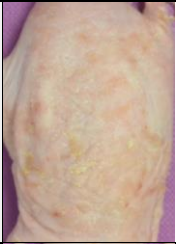
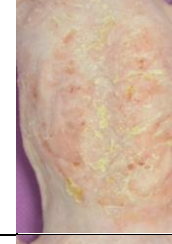
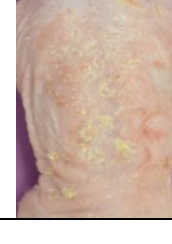
Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ KP20										
A1										
Γ4										
E4										
H4										
K4										

Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ ΝΑΡΤΗΡΑ										
A2										
B2										
E5										
H5										
I1										

Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ										
B3										
Γ1										
Δ1										
Z1										
I2										

Μυς	Ημέρα 0	Ημέρα 6	Ημέρα 9	Ημέρα 16	Ημέρα 23	Ημέρα 25	Ημέρα 30	Ημέρα 35	Ημέρα 39	Ημέρα 44
ΟΜΑΔΑ APG-1										
B4										
Δ2										
Δ3										
Z2										
I3										

Πίνακας 2 Εικόνες από όλες τις ομάδες την ημέρα 44

ΜΥΣ/ΟΜΑΔΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	2ΜΕCΑΤ	ΚΡ20	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΑΡG-1
1							
2							
3							
4							
5							

3.2 Ιστοπαθολογικά Ευρήματα

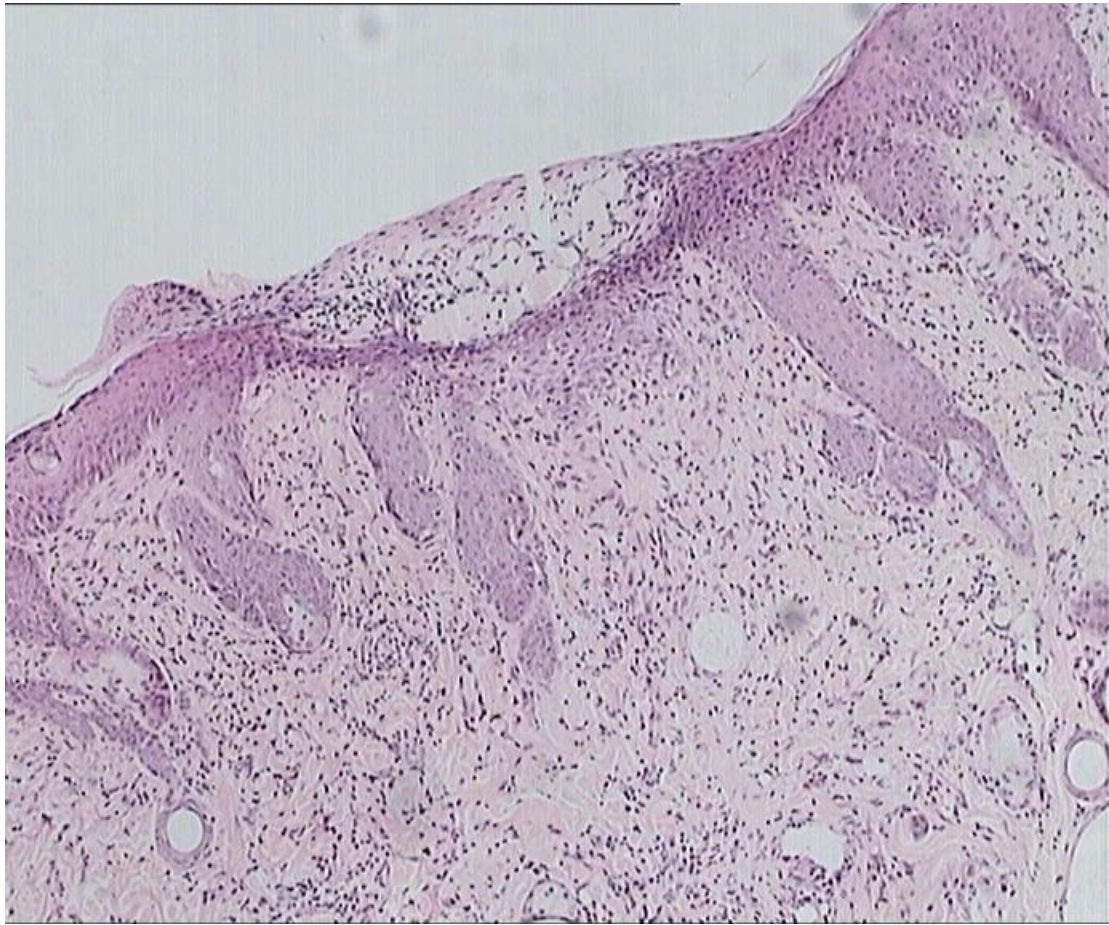
Ομάδα Μαρτύρων



Εικόνα 14 Ιστοπαθολογική Εικόνα (x100) μαρτύρων (μυς H1)

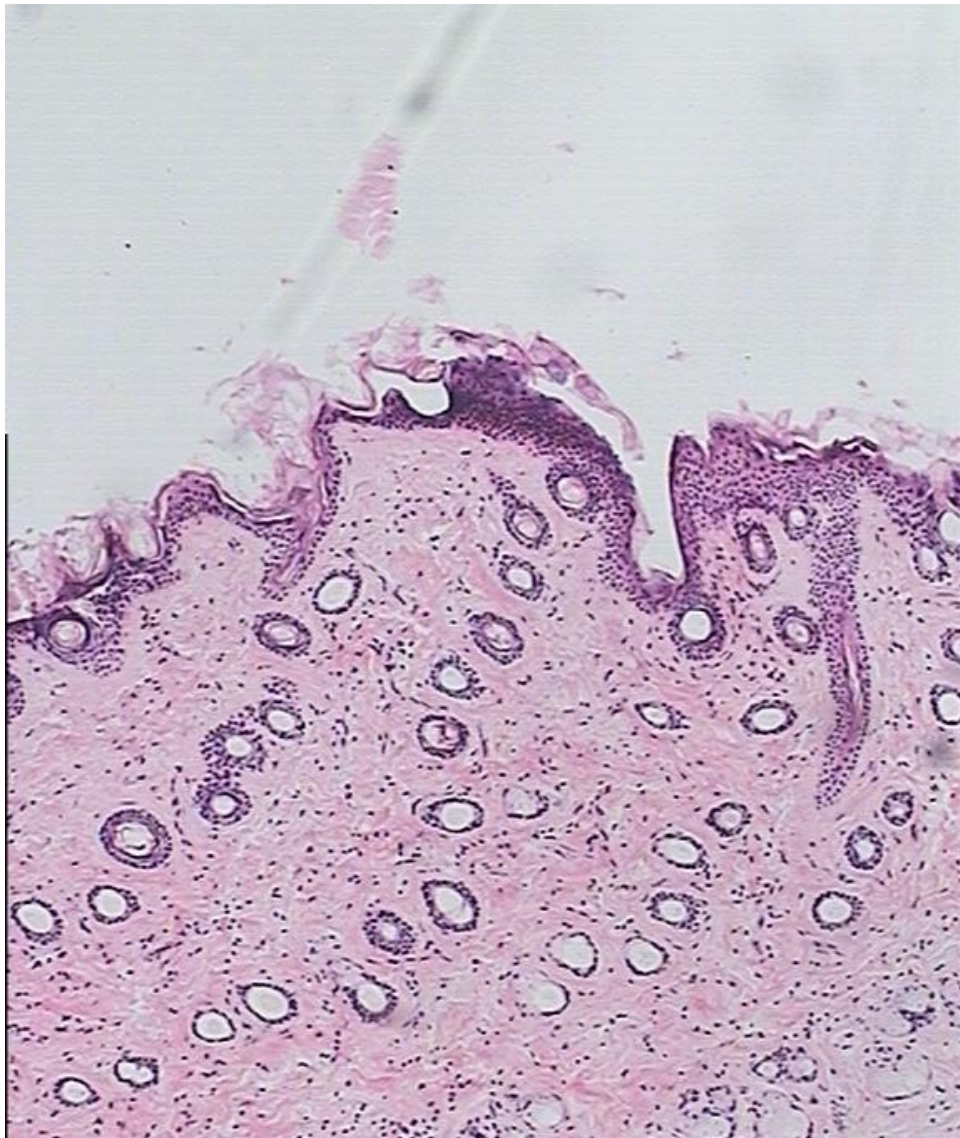
Ιστοπαθολογικά, τα δείγματα των μαρτύρων παρουσίασαν έντονη ενεργό φλεγμονή τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο χόριο, και υπερκεράτωση. Η συνάθροιση λεμφοκυττάρων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στην επιδερμίδα είναι έντονη και οφείλεται είτε σε φλεγμονή ή/ και σε κνησμό των μυών που δημιουργεί πληγές στο δέρμα τους. Η παρουσία πολυμορφοπύρηνων είναι έντονη επίσης και στο χόριο, εκτός από την επιδερμίδα.

Ομάδα φορέα



Εικόνα 15 Ιστοπαθολογική Εικόνα (x100) ομάδας φορέα (μυς E2)

Τα δείγματα της ομάδας του φορέα παρουσίασαν έντονη ενεργό φλεγμονή τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο χόριο. Επίσης, φαίνεται εξέλκωση της επιδερμίδας με παρουσία ορού.



Εικόνα 16 Ιστοπαθολογική Εικόνα (x100) ομάδας 2MECAT (μυς K3)

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα για την ομάδα του 2MECAT έδειξαν μία συνολικά καλή εικόνα χωρίς φλεγμονή.

Ομάδα KP20



Εικόνα 17 Ιστοπαθολογική Εικόνα (x100) ομάδας KP20 (μυς K4)

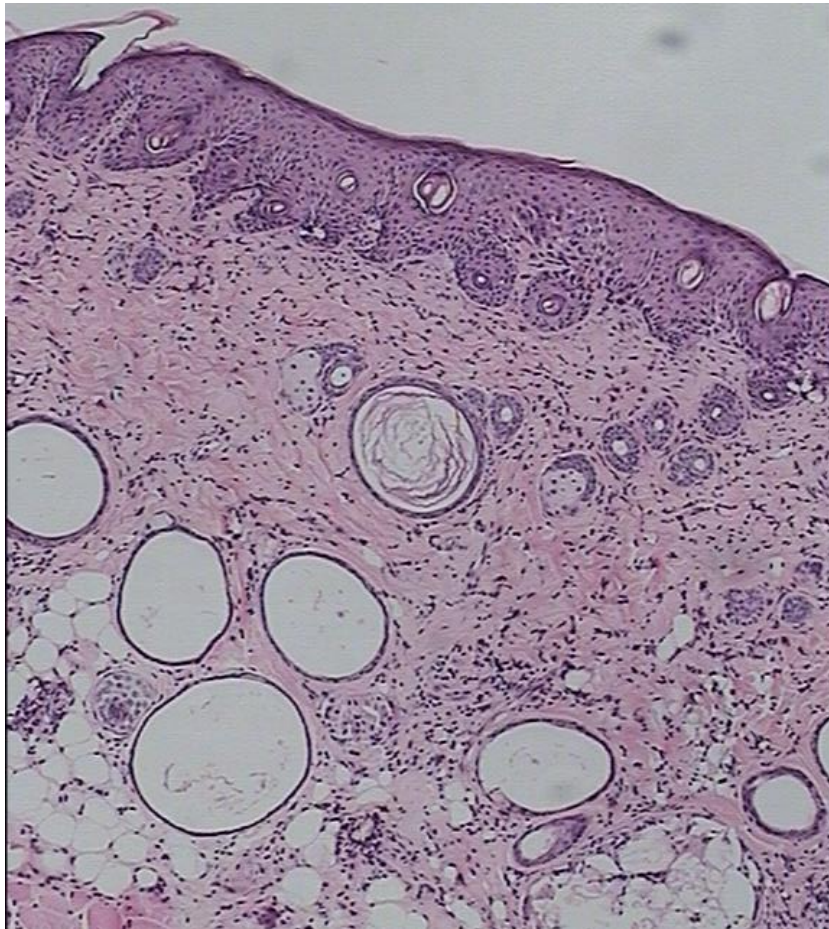
Η ιστοπαθολογική εικόνα της ομάδας του KP20 έδειξε συνολικά ήπια φλεγμονή.

Ομάδα NAPTHPA



Εικόνα 18 Ιστοπαθολογική Εικόνα (x100) ομάδας NAPTHPA (μυς H5)

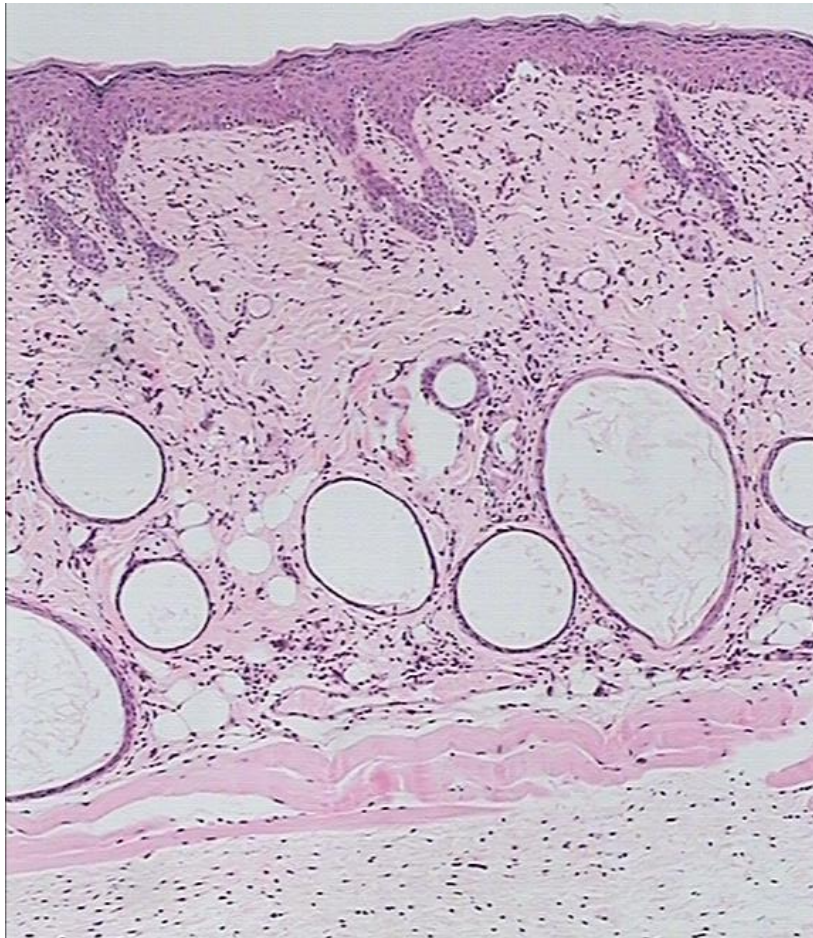
Ιστοπαθολογικά η ομάδα του NAPTHPA έδειξε μία καλή εικόνα, χωρίς φλεγμονή και μικρή πάχυνση της επιδερμίδας.



Εικόνα 19 Ιστοπαθολογική Εικόνα ομάδας Ροσμαρινικού Οξέος (μυς Z1)

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος έδειξαν έντονη υπερπλασία της επιδερμίδας, εν τω βάθει φλεγμονή, με χειρότερη εικόνα από τις υπόλοιπες ομάδες, στις οποίες εφαρμόστηκαν σκευάσματα με δραστικές ουσίες.

Ομάδα APG-1

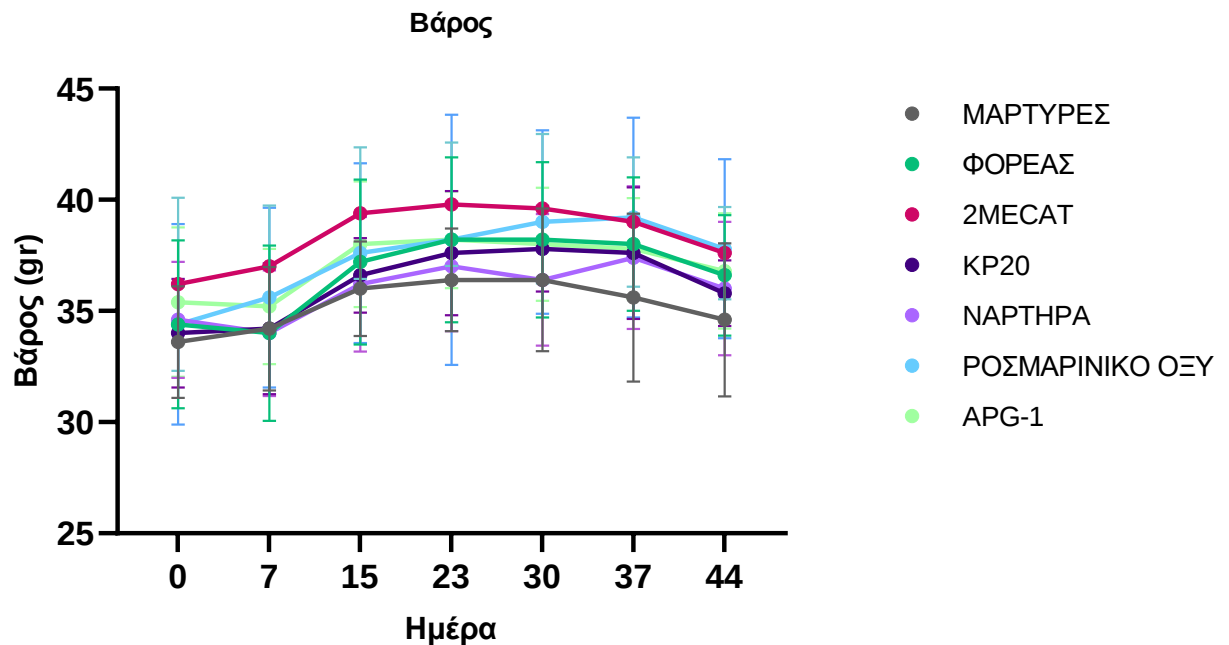


Εικόνα 20 Ιστοπαθολογική Εικόνα ομάδας APG-1 (μυς Z2)

Η ιστοπαθολογική εξέταση του δείγματος από την ομάδα της APG-1 έδειξε μια εικόνα παρόμοια με αυτή της ομάδας του NARTHRA, αλλά παρουσιάζεται και εν τω βάθει φλεγμονή πάνω από τις μυϊκές ίνες και πάχυνση της επιδερμίδας.

3.3 Εμβιομηχανικές Μετρήσεις

3.3.1 Βάρος

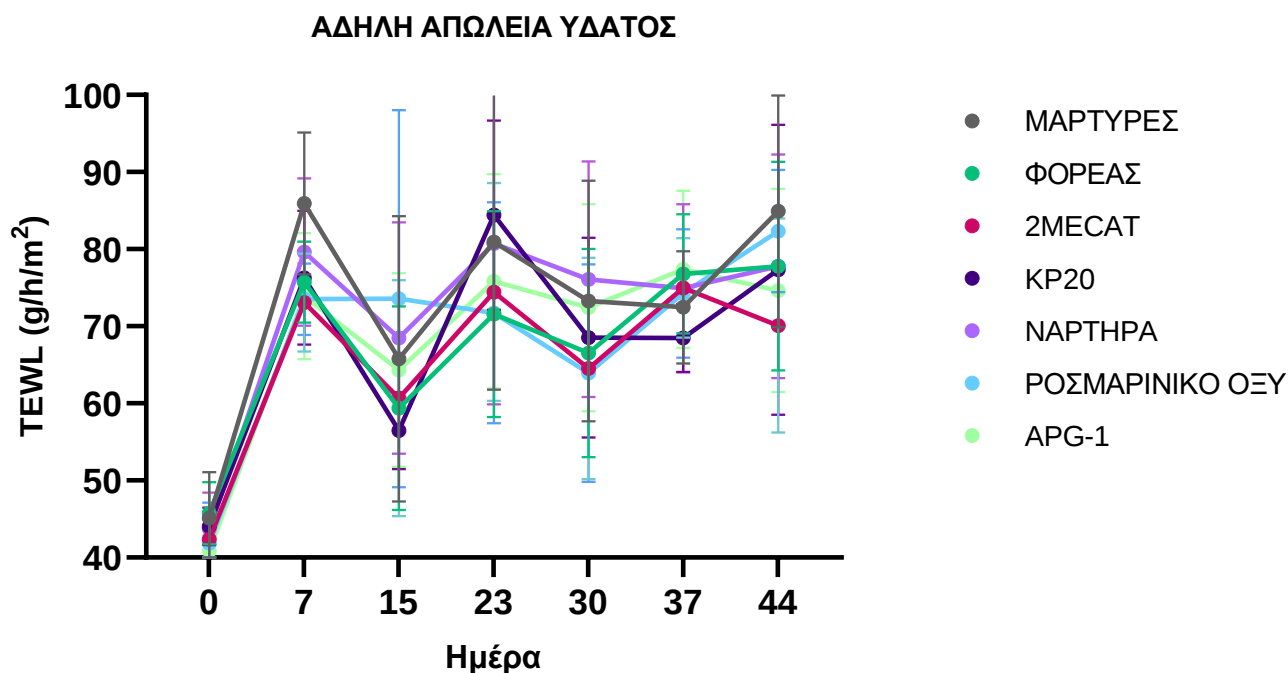


Διάγραμμα 1 Η εξέλιξη στο χρόνο του βάρους των μυών.

Οι μύες ζυγίζονταν μία φορά την εβδομάδα, ώστε να αξιολογείται η γενική κατάσταση της υγείας τους. Από το Διάγραμμα 1 φαίνεται ότι είχαν μία μικρή αύξηση του βάρους μετά την ημέρα 7 αλλά τη τελευταία εβδομάδα να υπάρχει μία μείωση και η ομάδα των μαρτύρων την τελευταία ημέρα να φθάνει σχεδόν στα αρχικά γραμμάρια.

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν μία σειρά από παραμετρικές (One-way ANOVA: Post Hoc ανάλυση LSD) και μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney). Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS και το όριο για τη σημαντικότητα σε όλες τις αναλύσεις ήταν $p\text{-value}=0,05$.

3.3.2 Άδηλη Απώλεια Ύδατος



Διάγραμμα 2 Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών της άδηλης απώλειας νερού (TEWL)

Όλες οι ομάδες μέχρι και την ημέρα 15 παρουσιάζουν παρόμοια πορεία. Την ημέρα 7 οι τιμές της TEWL είναι ιδιαίτερα υψηλές (δηλαδή ο φραγμός του δέρματος φαίνεται να είναι διαταραγμένος), με την ομάδα των μαρτύρων να εμφανίζει την πιο υψηλή τιμή την 7η ημέρα, σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Την ημέρα 15, οι τιμές της άδηλης απώλειας νερού μειώνονται πολύ. Αυτή η απότομη μεταβολή μπορεί να οφείλεται και σε αυτοϊάση των μυών. Από την ημέρα 15 μέχρι την ημέρα 23, η TEWL αυξάνεται με την ομάδα KP20 και των μαρτύρων να έχουν τις πιο υψηλές τιμές. Την ημέρα 30, οι ομάδες παρουσιάζουν μία πτωτική τάση, ενώ την 37η ημέρα, η TEWL αυξάνεται ξανά εκτός από τις ομάδες των μαρτύρων και του KP20 και NARTHPA. Την τελευταία ημέρα του πειράματος η ομάδα με την ουσία 2MECAT φαίνεται να έχει την μικρότερη τιμή TEWL, άρα και το καλύτερο επιδερμικό φραγμό σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες θεραπείας και τους μάρτυρες.

3.3.2.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της TEWL

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 3 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της άδηλης απώλειας νερού σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος.

TEWL	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	0,306
	ΦΟΡΕΑΣ	0,765

	2MECAT	0,403
	KP20	0,887
	NARTHRA	0,764
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,266
	APG-1	0,647
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYΡΕΣ	0,621
	ΦΟΡΕΑΣ	0,082
	2MECAT	0,382
	KP20	0,810
	NARTHRA	0,323
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,813
	APG-1	0,225
ΗΜΕΡΑ 15	MARTYΡΕΣ	0,507
	ΦΟΡΕΑΣ	0,411
	2MECAT	0,038
	KP20	0,799
	NARTHRA	0,024
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,151
	APG-1	0,705
ΗΜΕΡΑ 23	MARTYΡΕΣ	0,793
	ΦΟΡΕΑΣ	0,331
	2MECAT	0,937
	KP20	0,318
	NARTHRA	0,515
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,269
	APG-1	0,879
ΗΜΕΡΑ 30	MARTYΡΕΣ	0,299
	ΦΟΡΕΑΣ	0,271
	2MECAT	0,005
	KP20	0,069
	NARTHRA	0,825
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,107
	APG-1	0,590
ΗΜΕΡΑ 37	MARTYΡΕΣ	0,136
	ΦΟΡΕΑΣ	0,860
	2MECAT	0,216
	KP20	0,181
	NARTHRA	0,407
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,281
	APG-1	0,180
ΗΜΕΡΑ 44	MARTYΡΕΣ	0,978
	ΦΟΡΕΑΣ	0,282
	2MECAT	0,527
	KP20	0,627
	NARTHRA	0,581
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,627
	APG-1	0,876

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος με NARTHRA την ημέρα 15 και την ομάδα με 2MECAT την ημέρα 30) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση).

Άρα για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος με NARTHRA την ημέρα 15 και την ομάδα με 2MECAT την ημέρα 30) δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική μας υπόθεση, δηλαδή η κατανομή του πληθυσμού από το οποίο προέρχεται το δείγμα είναι, προσεγγιστικά κανονική. Η ομάδα του τοπικού σκευάσματος με NARTHRA την ημέρα 15 και την ομάδα με 2MECAT την ημέρα 30 ($p\text{-value}=0,024$ και $0,005$ αντίστοιχα, είναι μικρότερες από το $0,05$) δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 4 Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την άδηλη απώλεια νερού κατά τη διάρκεια του πειράματος με One-Way Anova.

TEWL	(I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,814	-5,9637	4,7237
		2MECAT	,296	-2,5637	8,1237
		KP20	,676	-4,2437	6,4437
		NARTHRA	,585	-3,9037	6,7837
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,219	-2,0637	8,6237
		APG-1	,114	-1,0837	9,6037
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	,814	-4,7237	5,9637
		2MECAT	,203	-1,9437	8,7437
		KP20	,515	-3,6237	7,0637
		NARTHRA	,436	-3,2837	7,4037
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,146	-1,4437	9,2437
		APG-1	,072	-1,4637	10,2237
	2MECAT	MARTYPEΣ	,296	-8,1237	2,5637
		ΦΟΡΕΑΣ	,203	-8,7437	1,9437
		KP20	,525	-7,0237	3,6637
		NARTHRA	,612	-6,6837	4,0037
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,849	-4,8437	5,8437
		APG-1	,575	-3,8637	6,8237
	KP20	MARTYPEΣ	,676	-6,4437	4,2437
		ΦΟΡΕΑΣ	,515	-7,0637	3,6237
		2MECAT	,525	-3,6637	7,0237
		NARTHRA	,897	-5,0037	5,6837
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,410	-3,1637	7,5237
		APG-1	,236	-2,1837	8,5037
	NARTHRA	MARTYPEΣ	,585	-6,7837	3,9037
		ΦΟΡΕΑΣ	,436	-7,4037	3,2837
		2MECAT	,612	-4,0037	6,6837
		KP20	,897	-5,6837	5,0037
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,486	-3,5037	7,1837
		APG-1	,289	-2,5237	8,1637
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	,219	-8,6237	2,0637
		ΦΟΡΕΑΣ	,146	-9,2437	1,4437
		2MECAT	,849	-5,8437	4,8437
		KP20	,410	-7,5237	3,1637
		NARTHRA	,486	-7,1837	3,5037

		APG-1	710	-4,3637	6,3237
ΗΜΕΡΑ 7	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	043	,3240	20,0760
		2ΜΕCΑΤ	013	2,9640	22,7160
		ΚΡ20	056	-1,2560	19,4960
		ΝΑΡΤΗΡΑ	202	-3,5760	16,1760
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	016	2,5240	22,2760
		APG-1	019	2,1640	21,9160
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	043	-20,0760	-1,3240
		2ΜΕCΑΤ	588	-7,2360	12,5160
		ΚΡ20	905	-10,4560	9,2960
		ΝΑΡΤΗΡΑ	425	-13,7760	5,9760
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	652	-7,6760	12,0760
		APG-1	706	-8,0360	11,7160
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	013	-22,7160	-2,9640
		ΦΟΡΕΑΣ	588	-12,5160	7,2360
		ΚΡ20	510	-13,0960	6,6560
		ΝΑΡΤΗΡΑ	186	-16,4160	3,3360
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	928	-10,3160	9,4360
		APG-1	869	-10,6760	9,0760
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	056	-19,4960	,2560
		ΦΟΡΕΑΣ	905	-9,2960	10,4560
		2ΜΕCΑΤ	510	-6,6560	13,0960
		ΝΑΡΤΗΡΑ	497	-13,1960	6,5560
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	569	-7,0960	12,6560
		APG-1	620	-7,4560	12,2960
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	202	-16,1760	3,5760
		ΦΟΡΕΑΣ	425	-5,9760	13,7760
		2ΜΕCΑΤ	186	-3,3360	16,4160
		ΚΡ20	497	-6,5560	13,1960
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	216	-3,7760	15,9760
		APG-1	244	-4,1360	15,6160
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	016	-22,2760	-2,5240
		ΦΟΡΕΑΣ	652	-12,0760	7,6760
		2ΜΕCΑΤ	928	-9,4360	10,3160
		ΚΡ20	569	-12,6560	7,0960
		ΝΑΡΤΗΡΑ	216	-15,9760	3,7760
		APG-1	941	-10,2360	9,5160
ΗΜΕΡΑ 15	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	529	-14,1272	26,8872
		2ΜΕCΑΤ	616	-15,4272	25,5872
		ΚΡ20	361	-11,2072	29,8072
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	441	-28,3272	12,6872
		APG-1	887	-19,0672	21,9472
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	529	-26,8872	14,1272
		2ΜΕCΑΤ	898	-21,8072	19,2072
		ΚΡ20	773	-17,5872	23,4272
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	167	-34,7072	6,3072
		APG-1	626	-25,4472	15,5672
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	616	-25,5872	15,4272
		ΦΟΡΕΑΣ	898	-19,2072	21,8072
		ΚΡ20	677	-16,2872	24,7272
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	208	-33,4072	7,6072
		APG-1	719	-24,1472	16,8672
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	361	-29,8072	11,2072
		ΦΟΡΕΑΣ	773	-23,4272	17,5872
		2ΜΕCΑΤ	677	-24,7272	16,2872

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	098	-37,6272	3,3872
			439	-28,3672	12,6472
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYRES	441	-12,6872	28,3272
		ΦΟΡΕΑΣ	167	-6,3072	34,7072
		2MECAT	208	-7,6072	33,4072
		KP20	098	-3,3872	37,6272
		ΝΑΡΤΗΡΑ	613	-15,3872	25,6272
		APG-1	363	-11,2472	29,7672
ΗΜΕΡΑ 23	MARTYRES	ΦΟΡΕΑΣ	354	-10,9945	29,7145
		2MECAT	518	-13,8545	26,8545
		KP20	730	-23,8145	16,8945
		ΝΑΡΤΗΡΑ	982	-20,1345	20,5745
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	362	-11,1545	29,5545
		APG-1	610	-15,2345	25,4745
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYRES	354	-29,7145	10,9945
		2MECAT	776	-23,2145	17,4945
		KP20	208	-33,1745	7,5345
		ΝΑΡΤΗΡΑ	366	-29,4945	11,2145
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	987	-20,5145	20,1945
		APG-1	673	-24,5945	16,1145
	2MECAT	MARTYRES	518	-26,8545	13,8545
		ΦΟΡΕΑΣ	776	-17,4945	23,2145
		KP20	325	-30,3145	10,3945
		ΝΑΡΤΗΡΑ	533	-26,6345	14,0745
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	788	-17,6545	23,0545
		APG-1	891	-21,7345	18,9745
	KP20	MARTYRES	730	-16,8945	23,8145
		ΦΟΡΕΑΣ	208	-7,5345	33,1745
		2MECAT	325	-10,3945	30,3145
		ΝΑΡΤΗΡΑ	714	-16,6745	24,0345
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	213	-7,6945	33,0145
		APG-1	395	-11,7745	28,9345
	ΝΑΡΤΗΡΑ	MARTYRES	982	-20,5745	20,1345
		ΦΟΡΕΑΣ	366	-11,2145	29,4945
		2MECAT	533	-14,0745	26,6345
		KP20	714	-24,0345	16,6745
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	374	-11,3745	29,3345
		APG-1	626	-15,4545	25,2545
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYRES	362	-29,5545	11,1545
		ΦΟΡΕΑΣ	987	-20,1945	20,5145
		2MECAT	788	-23,0545	17,6545
		KP20	213	-33,0145	7,6945
		ΝΑΡΤΗΡΑ	374	-29,3345	11,3745
		APG-1	684	-24,4345	16,2745
ΗΜΕΡΑ 30	MARTYRES	ΦΟΡΕΑΣ	458	-11,6374	25,1574
		KP20	600	-13,6374	23,1574
		ΝΑΡΤΗΡΑ	756	-21,2174	15,5774
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	307	-9,0574	27,7374
		APG-1	924	-17,5374	19,2574
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYRES	458	-25,1574	11,6374
		KP20	825	-20,3974	16,3974
		ΝΑΡΤΗΡΑ	295	-27,9774	8,8174
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	776	-15,8174	20,9774
		APG-1	517	-24,2974	12,4974
		KP20	600	-23,1574	13,6374

		ΦΟΡΕΑΣ	825	-16,3974	20,3974
		ΝΑΡΤΗΡΑ	406	-25,9774	10,8174
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	614	-13,8174	22,9774
		ΑΡΓ-1	667	-22,2974	14,4974
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	756	-15,5774	21,2174
		ΦΟΡΕΑΣ	295	-8,8174	27,9774
		ΚΡ20	406	-10,8174	25,9774
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	187	-6,2374	30,5574
		ΑΡΓ-1	685	-14,7174	22,0774
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	307	-27,7374	9,0574
		ΦΟΡΕΑΣ	776	-20,9774	15,8174
		ΚΡ20	614	-22,9774	13,8174
		ΝΑΡΤΗΡΑ	187	-30,5574	6,2374
		ΑΡΓ-1	353	-26,8774	9,9174
ΗΜΕΡΑ 37	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	407	-14,9044	6,2244
		2ΜΕCΑΤ	632	-13,0644	8,0644
		ΚΡ20	447	-6,5844	14,5444
		ΝΑΡΤΗΡΑ	637	-13,0244	8,1044
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	730	-12,3644	8,7644
		ΑΡΓ-1	350	-15,4644	5,6644
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	407	-6,2244	14,9044
		2ΜΕCΑΤ	724	-8,7244	12,4044
		ΚΡ20	118	-2,2444	18,8844
		ΝΑΡΤΗΡΑ	718	-8,6844	12,4444
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	626	-8,0244	13,1044
		ΑΡΓ-1	914	-11,1244	10,0044
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	632	-8,0644	13,0644
		ΦΟΡΕΑΣ	724	-12,4044	8,7244
		ΚΡ20	219	-4,0844	17,0444
		ΝΑΡΤΗΡΑ	994	-10,5244	10,6044
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	893	-9,8644	11,2644
		ΑΡΓ-1	645	-12,9644	8,1644
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	447	-14,5444	6,5844
		ΦΟΡΕΑΣ	118	-18,8844	2,2444
		2ΜΕCΑΤ	219	-17,0444	4,0844
		ΝΑΡΤΗΡΑ	222	-17,0044	4,1244
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	272	-16,3444	4,7844
		ΑΡΓ-1	096	-19,4444	1,6844
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	637	-8,1044	13,0244
		ΦΟΡΕΑΣ	718	-12,4444	8,6844
		2ΜΕCΑΤ	994	-10,6044	10,5244
		ΚΡ20	222	-4,1244	17,0044
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	899	-9,9044	11,2244
		ΑΡΓ-1	640	-13,0044	8,1244
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	730	-8,7644	12,3644
		ΦΟΡΕΑΣ	626	-13,1044	8,0244
		2ΜΕCΑΤ	893	-11,2644	9,8644
		ΚΡ20	272	-4,7844	16,3444
		ΝΑΡΤΗΡΑ	899	-11,2244	9,9044
		ΑΡΓ-1	553	-13,6644	7,4644
ΗΜΕΡΑ 44	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	434	-11,2264	25,4264
		2ΜΕCΑΤ	109	-3,5264	33,1264
		ΚΡ20	405	-10,7664	25,8864
		ΝΑΡΤΗΡΑ	432	-11,1864	25,4664
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	777	-15,7664	20,8864

	APG-1	261	-8,0664	28,5864
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	434	-25,4264	11,2264
	2MECAT	397	-10,6264	26,0264
	KP20	959	-17,8664	18,7864
	NΑΡΤΗΡΑ	996	-18,2864	18,3664
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	616	-22,8664	13,7864
	APG-1	727	-15,1664	21,4864
2MECAT	MARTYΡΕΣ	109	-33,1264	3,5264
	ΦΟΡΕΑΣ	397	-26,0264	10,6264
	KP20	425	-25,5664	11,0864
	NΑΡΤΗΡΑ	399	-25,9864	10,6664
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	182	-30,5664	6,0864
	APG-1	616	-22,8664	13,7864
KP20	MARTYΡΕΣ	405	-25,8864	10,7664
	ΦΟΡΕΑΣ	959	-18,7864	17,8664
	2MECAT	425	-11,0864	25,5664
	NΑΡΤΗΡΑ	963	-18,7464	17,9064
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	581	-23,3264	13,3264
	APG-1	765	-15,6264	21,0264
NΑΡΤΗΡΑ	MARTYΡΕΣ	432	-25,4664	11,1864
	ΦΟΡΕΑΣ	996	-18,3664	18,2864
	2MECAT	399	-10,6664	25,9864
	KP20	963	-17,9064	18,7464
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	613	-22,9064	13,7464
	APG-1	730	-15,2064	21,4464
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	777	-20,8864	15,7664
	ΦΟΡΕΑΣ	616	-13,7864	22,8664
	2MECAT	182	-6,0864	30,5664
	KP20	581	-13,3264	23,3264
	NΑΡΤΗΡΑ	613	-13,7464	22,9064
	APG-1	397	-10,6264	26,0264

Πίνακας 5 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του NΑΡΤΗΡΑ και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 15.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
NΑΡΤΗΡΑ	MARTYΡΕΣ	,347
	ΦΟΡΕΑΣ	,251
	2MECAT	,175
	KP20	,028
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,754
	APG-1	,602

Πίνακας 6 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του 2MECAT και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 30.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
2MECAT	MARTYΡΕΣ	,402

ΦΟΡΕΑΣ	,917
KP20	,602
NAPTHPA	,251
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,463
APG-1	,251

Από τον Πίνακα 4 και βάση των τιμών του p-value (Sig.), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της άδηλης απώλειας νερού την ημέρα 0 μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του φορέα και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος με APG-1. με τους μάρτυρες να εμφανίζουν μικρότερη τιμή TEWL.

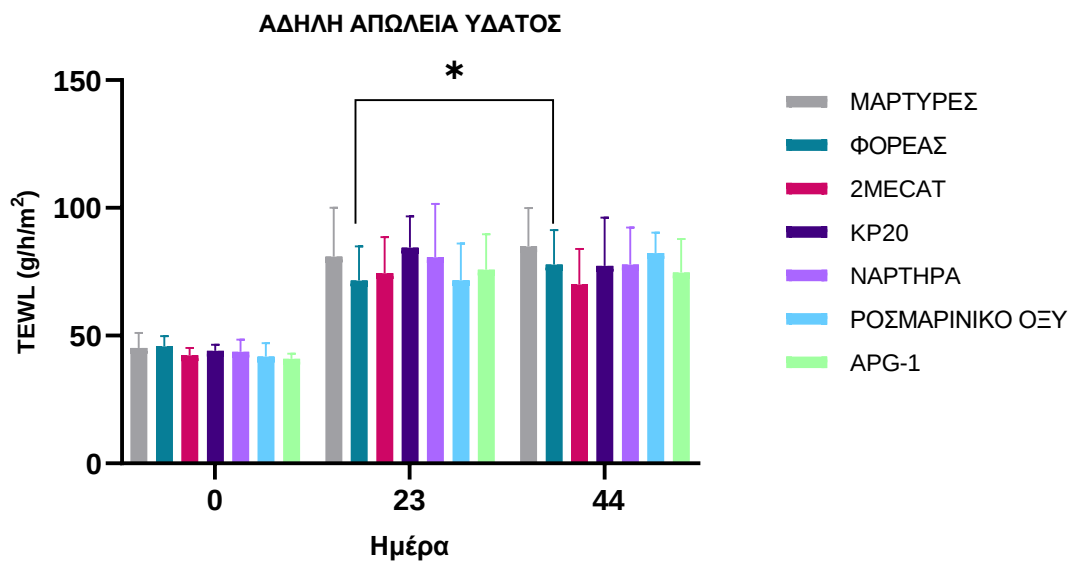
Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά την ημέρα 7 μεταξύ της ομάδας του φορέα και των ομάδων 2MECAT, ροσμαρινικού οξέος και APG-1.

Από τον

Πίνακα 5, παρατηρήθηκε την ημέρα 15 στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με τις ουσίες NAPTHPA και KP20.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η θεραπεία άρχισε να εφαρμόζεται την ημέρα 24.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της άδηλης απώλειας ύδατος μεταξύ των ομάδων.



Διάγραμμα 3 Σύγκριση μέσων τιμών TEWL όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυών.

Πίνακας 7 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-35,80	-66,30 to -5,295	0,031
0 vs. 44	-39,76	-61,81 to -17,71	0,007
23 vs 44	-3,960	-26,47 to 18,55	0,650

Πίνακας 8 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΙΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-25,82	-46,57 to -5,067	0,026
0 vs. 44	-32,04	-52,88 to -11,20	0,013
23 vs 44	-6,220	-10,39 to -2,052	0,014

Πίνακας 9 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-32,08	-51,98 to -12,18	0,011
0 vs. 44	-27,74	-46,05 to -9,434	0,013
23 vs 44	4,340	-17,35 to 26,03	0,608

Πίνακας 10 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-40,36	-57,11 to -23,61	0,002
0 vs. 44	-33,30	-55,80 to -10,80	0,015
23 vs 44	7,060	-11,32 to 25,44	0,346

Πίνακας 11 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του NARTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NARTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-37,02	-63,17 to -10,87	0,017
0 vs. 44	-34,06	-57,44 to -10,68	0,015
23 vs 44	2,960	-23,89 to 29,81	0,774

Πίνακας 12 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-29,88	-46,10 to -13,66	0,006
0 vs. 44	-40,48	-56,54 to -24,42	0,002
23 vs 44	-10,60	-34,42 to 13,22	0,284

Πίνακας 13 Συγκρίσεις της παραμέτρου TEWL για την ομάδα του APG-1.

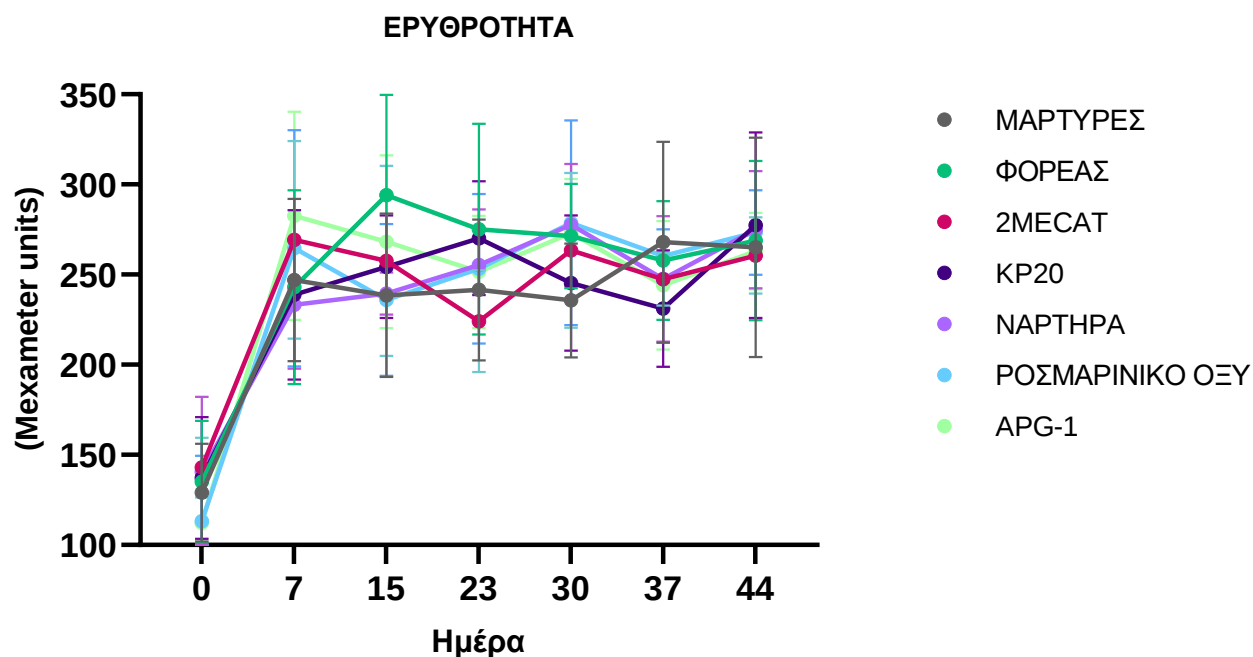
APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-34,94	-50,26 to -19,62	0,003
0 vs. 44	-33,76	-48,55 to -18,97	0,003
23 vs 44	1,180	-5,580 to 7,940	0,653

Για όλες τις ομάδες, φαίνεται από την στατιστική ανάλυση ότι η διαφορά στις τιμές τη άδηλης απώλειας ύδατος της ίδιας ομάδας μεταξύ της 1^{ης} ημέρας του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, και της 23^{ης} ημέρας, την ημέρα πριν ξεκινήσει η εφαρμογή των θεραπειών είναι στατιστικά σημαντική. Το παραπάνω δείχνει ότι με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας διαταράσσεται σημαντικά ο επιδερμικός φραγμός.

Επιπλέον, φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των τιμών TEWL της ημέρας 0 και της τελευταίας ημέρας 44, γεγονός που δείχνει ότι σε καμία ομάδα ο επιδερμικός φραγμός δεν επανήλθε στην αρχική του κατάσταση.

Αναφορικά με την ομάδα του φορέα προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές TEWL μεταξύ της 23^{ης} και της 44^{ης} ημέρας, με την τιμή TEWL της τελευταίας ημέρας να είναι μεγαλύτερη, το οποίο δείχνει ότι επιδεινώθηκε η κατάσταση του δέρματος.

3.3.3 Ερυθρότητα



Από το διάγραμμα παρατηρείται μια ακαριαία αύξηση στις τιμές της ερυθρότητας μέχρι την 7^η ημέρα, όπου ήταν το τέλος της πρώτης φάσης (φάση ευαισθητοποίησης). Στη συνέχεια βλέπουμε ότι σταθεροποιείται μέχρι και την τελευταία ημέρα, με κάποιες μικρές διαφορές. Την τελευταία ημέρα όλες οι ομάδες παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές ερυθρότητας.

3.3.3.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ερυθρότητας.

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 14 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της ερυθρότητας σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ	ΟΜΑΔΕΣ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	,449
	ΦΟΡΕΑΣ	,937
	2MECAT	,906
	KP20	,985
	NARTHPA	,036
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,634
	APG-1	,610
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYPEΣ	,380
	ΦΟΡΕΑΣ	,836

	2MECAT	,207
	KP20	,075
	NARTHPA	,628
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,479
	APG-1	,363
ΗΜΕΡΑ15	MARTYPEΣ	,396
	ΦΟΡΕΑΣ	,034
	2MECAT	,060
	KP20	,888
	NARTHPA	,180
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,046
	APG-1	,978
ΗΜΕΡΑ23	MARTYPEΣ	,823
	ΦΟΡΕΑΣ	,561
	2MECAT	,059
	KP20	,245
	NARTHPA	,896
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,771
	APG-1	,846
ΗΜΕΡΑ30	MARTYPEΣ	,218
	ΦΟΡΕΑΣ	,658
	2MECAT	,053
	KP20	,349
	NARTHPA	,985
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,680
	APG-1	,005
ΗΜΕΡΑ37	MARTYPEΣ	,513
	ΦΟΡΕΑΣ	,803
	2MECAT	,589
	KP20	,579
	NARTHPA	,142
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,152
	APG-1	,834
ΗΜΕΡΑ44	MARTYPEΣ	,410

	ΦΟΡΕΑΣ	,052
	2MECAT	,524
	KP20	,999
	NAPTHPA	,654
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,741
	APG-1	,400

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος με NAPTHPA την ημέρα 0, την ομάδα του φορέα και με το ροσμαρινικό οξύ την ημέρα 15 και την ομάδα με την APG-1 την ημέρα 30) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση). Άρα για όλες τις ομάδες (εκτός τις παραπάνω ομάδες τις συγκεκριμένες ημέρες) δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική μας υπόθεση, δηλαδή η κατανομή του πληθυσμού από το οποίο προέρχεται το δείγμα είναι, προσεγγιστικά κανονική. Η ομάδα του τοπικού σκευάσματος με NAPTHPA την ημέρα 0, οι ομάδες του φορέα και με το ροσμαρινικό οξύ την ημέρα 15 και η ομάδα της APG-1 την ημέρα 30 ($p\text{-value} < 0,05$) δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 15 Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την ερυθρότητα κατά τη διάρκεια του πειράματος με One-Way Anova.

ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ	(I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ	Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-6,12000	,762	-47,1275	34,8875
		2MECAT	-13,86500	,519	-57,3600	29,6300
		KP20	-8,20000	,685	-49,2075	32,8075
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	15,86000	,434	-25,1475	56,8675
		APG-1	16,78000	,409	-24,2275	57,7875
		ΦΟΡΕΑΣ	6,12000	,762	-34,8875	47,1275
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-7,74500	,718	-51,2400	35,7500
		2MECAT	-2,08000	,918	-43,0875	38,9275
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	21,98000	,281	-19,0275	62,9875
		APG-1	22,90000	,262	-18,1075	63,9075
		2MECAT	13,86500	,519	-29,6300	57,3600
	2MECAT	MARTYPEΣ	7,74500	,718	-35,7500	51,2400
		ΦΟΡΕΑΣ	5,66500	,791	-37,8300	49,1600
		KP20				

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	29,72500	,172	-13,7700	73,2200
		APG-1	30,64500	,160	-12,8500	74,1400
	KP20	MARTYΡΕΣ	8,20000	,685	-32,8075	49,2075
		ΦΟΡΕΑΣ	2,08000	,918	-38,9275	43,0875
		2ΜΕCΑΤ	-5,66500	,791	-49,1600	37,8300
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	24,06000	,239	-16,9475	65,0675
		APG-1	24,98000	,222	-16,0275	65,9875
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	-15,86000	,434	-56,8675	25,1475
		ΦΟΡΕΑΣ	-21,98000	,281	-62,9875	19,0275
		2ΜΕCΑΤ	-29,72500	,172	-73,2200	13,7700
		KP20	-24,06000	,239	-65,0675	16,9475
		APG-1	,92000	,964	-40,0875	41,9275
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	4,06000	,903	-63,4461	71,5661
		2ΜΕCΑΤ	-22,26000	,505	-89,7661	45,2461
		KP20	8,18000	,806	-59,3261	75,6861
		ΝΑΡΤΗΡΑ	13,86000	,677	-53,6461	81,3661
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-17,68000	,596	-85,1861	49,8261
		APG-1	-35,60000	,289	-103,1061	31,9061
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	-4,06000	,903	-71,5661	63,4461
		2ΜΕCΑΤ	-26,32000	,431	-93,8261	41,1861
		KP20	4,12000	,901	-63,3861	71,6261
		ΝΑΡΤΗΡΑ	9,80000	,768	-57,7061	77,3061
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-21,74000	,515	-89,2461	45,7661
		APG-1	-39,66000	,239	-107,1661	27,8461
	2ΜΕCΑΤ	MARTYΡΕΣ	22,26000	,505	-45,2461	89,7661
		ΦΟΡΕΑΣ	26,32000	,431	-41,1861	93,8261
		KP20	30,44000	,364	-37,0661	97,9461
		ΝΑΡΤΗΡΑ	36,12000	,282	-31,3861	103,6261
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,58000	,890	-62,9261	72,0861
		APG-1	-13,34000	,689	-80,8461	54,1661
	KP20	MARTYΡΕΣ	-8,18000	,806	-75,6861	59,3261
		ΦΟΡΕΑΣ	-4,12000	,901	-71,6261	63,3861
		2ΜΕCΑΤ	-30,44000	,364	-97,9461	37,0661
		ΝΑΡΤΗΡΑ	5,68000	,864	-61,8261	73,1861
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-25,86000	,439	-93,3661	41,6461
		APG-1	-43,78000	,195	-111,2861	23,7261
	ΝΑΡΤΗΡΑ	MARTYΡΕΣ	-13,86000	,677	-81,3661	53,6461
		ΦΟΡΕΑΣ	-9,80000	,768	-77,3061	57,7061
		2ΜΕCΑΤ	-36,12000	,282	-103,6261	31,3861
		KP20	-5,68000	,864	-73,1861	61,8261
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-31,54000	,347	-99,0461	35,9661
		APG-1	-49,46000	,145	-116,9661	18,0461
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	17,68000	,596	-49,8261	85,1861
		ΦΟΡΕΑΣ	21,74000	,515	-45,7661	89,2461
		2ΜΕCΑΤ	-4,58000	,890	-72,0861	62,9261
		KP20	25,86000	,439	-41,6461	93,3661
		ΝΑΡΤΗΡΑ	31,54000	,347	-35,9661	99,0461
		APG-1	-17,92000	,591	-85,4261	49,5861

ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ ΗΜΕΡΑ 15	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	2ΜΕCΑΤ	-19,08000	,489	-74,7890	36,6290
		ΚΡ20	-15,80000	,566	-71,5090	39,9090
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,02000	,970	-56,7290	54,6890
		ΑΡΓ-1	-29,70000	,284	-85,4090	26,0090
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	19,08000	,489	-36,6290	74,7890
		ΚΡ20	3,28000	,905	-52,4290	58,9890
		ΝΑΡΤΗΡΑ	18,06000	,512	-37,6490	73,7690
		ΑΡΓ-1	-10,62000	,699	-66,3290	45,0890
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	15,80000	,566	-39,9090	71,5090
		2ΜΕCΑΤ	-3,28000	,905	-58,9890	52,4290
		ΝΑΡΤΗΡΑ	14,78000	,591	-40,9290	70,4890
		ΑΡΓ-1	-13,90000	,613	-69,6090	41,8090
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	1,02000	,970	-54,6890	56,7290
		2ΜΕCΑΤ	-18,06000	,512	-73,7690	37,6490
		ΚΡ20	-14,78000	,591	-70,4890	40,9290
		ΑΡΓ-1	-28,68000	,301	-84,3890	27,0290
ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ ΗΜΕΡΑ 23	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-33,68000	,177	-83,5469	16,1869
		2ΜΕCΑΤ	17,38000	,481	-32,4869	67,2469
		ΚΡ20	-28,68000	,249	-78,5469	21,1869
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-13,80000	,575	-63,6669	36,0669
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-11,80000	,632	-61,6669	38,0669
		ΑΡΓ-1	-9,96000	,686	-59,8269	39,9069
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	33,68000	,177	-16,1869	83,5469
		2ΜΕCΑΤ	51,06000*	,045	1,1931	100,9269
		ΚΡ20	5,00000	,839	-44,8669	54,8669
		ΝΑΡΤΗΡΑ	19,88000	,421	-29,9869	69,7469
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	21,88000	,376	-27,9869	71,7469
		ΑΡΓ-1	23,72000	,338	-26,1469	73,5869
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-17,38000	,481	-67,2469	32,4869
		ΦΟΡΕΑΣ	-51,06000*	,045	-100,9269	-1,1931
		ΚΡ20	-46,06000	,069	-95,9269	3,8069
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-31,18000	,211	-81,0469	18,6869
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-29,18000	,241	-79,0469	20,6869
		ΑΡΓ-1	-27,34000	,271	-77,2069	22,5269
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	28,68000	,249	-21,1869	78,5469
		ΦΟΡΕΑΣ	-5,00000	,839	-54,8669	44,8669
		2ΜΕCΑΤ	46,06000	,069	-3,8069	95,9269
		ΝΑΡΤΗΡΑ	14,88000	,546	-34,9869	64,7469
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	16,88000	,494	-32,9869	66,7469
		ΑΡΓ-1	18,72000	,448	-31,1469	68,5869
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	13,80000	,575	-36,0669	63,6669
		ΦΟΡΕΑΣ	-19,88000	,421	-69,7469	29,9869
		2ΜΕCΑΤ	31,18000	,211	-18,6869	81,0469
		ΚΡ20	-14,88000	,546	-64,7469	34,9869
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	2,00000	,935	-47,8669	51,8669
		ΑΡΓ-1	3,84000	,876	-46,0269	53,7069
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	11,80000	,632	-38,0669	61,6669
		ΦΟΡΕΑΣ	-21,88000	,376	-71,7469	27,9869
		2ΜΕCΑΤ	29,18000	,241	-20,6869	79,0469

ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ ΗΜΕΡΑ 30		KP20	-16,88000	,494	-66,7469	32,9869
		NARTHRA	-2,00000	,935	-51,8669	47,8669
		APG-1	1,84000	,940	-48,0269	51,7069
	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-35,72000	,153	-85,5226	14,0826
		2MECAT	-27,76000	,263	-77,5626	22,0426
		KP20	-9,66000	,694	-59,4626	40,1426
		NARTHRA	-41,94000	,096	-91,7426	7,8626
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-43,06000	,087	-92,8626	6,7426
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	35,72000	,153	-14,0826	85,5226
		2MECAT	7,96000	,746	-41,8426	57,7626
		KP20	26,06000	,293	-23,7426	75,8626
		NARTHRA	-6,22000	,800	-56,0226	43,5826
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-7,34000	,765	-57,1426	42,4626
	2MECAT	MARTYPEΣ	27,76000	,263	-22,0426	77,5626
		ΦΟΡΕΑΣ	-7,96000	,746	-57,7626	41,8426
		KP20	18,10000	,463	-31,7026	67,9026
		NARTHRA	-14,18000	,564	-63,9826	35,6226
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-15,30000	,534	-65,1026	34,5026
	KP20	MARTYPEΣ	9,66000	,694	-40,1426	59,4626
		ΦΟΡΕΑΣ	-26,06000	,293	-75,8626	23,7426
		2MECAT	-18,10000	,463	-67,9026	31,7026
		NARTHRA	-32,28000	,195	-82,0826	17,5226
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-33,40000	,180	-83,2026	16,4026
	NARTHRA	MARTYPEΣ	41,94000	,096	-7,8626	91,7426
		ΦΟΡΕΑΣ	6,22000	,800	-43,5826	56,0226
		2MECAT	14,18000	,564	-35,6226	63,9826
		KP20	32,28000	,195	-17,5226	82,0826
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-1,12000	,964	-50,9226	48,6826
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	43,06000	,087	-6,7426	92,8626
		ΦΟΡΕΑΣ	7,34000	,765	-42,4626	57,1426
		2MECAT	15,30000	,534	-34,5026	65,1026
		KP20	33,40000	,180	-16,4026	83,2026
		NARTHRA	1,12000	,964	-48,6826	50,9226
ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ ΗΜΕΡΑ 37	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	10,08000	,644	-34,1218	54,2818
		2MECAT	20,60000	,348	-23,6018	64,8018
		KP20	36,80000	,099	-7,4018	81,0018
		NARTHRA	20,28000	,355	-23,9218	64,4818
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	7,60000	,727	-36,6018	51,8018
		APG-1	23,86000	,278	-20,3418	68,0618
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-10,08000	,644	-54,2818	34,1218
		2MECAT	10,52000	,630	-33,6818	54,7218
		KP20	26,72000	,226	-17,4818	70,9218
		NARTHRA	10,20000	,640	-34,0018	54,4018
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-2,48000	,909	-46,6818	41,7218
		APG-1	13,78000	,528	-30,4218	57,9818
	2MECAT	MARTYPEΣ	-20,60000	,348	-64,8018	23,6018
		ΦΟΡΕΑΣ	-10,52000	,630	-54,7218	33,6818
		KP20	16,20000	,459	-28,0018	60,4018
		NARTHRA	-,32000	,988	-44,5218	43,8818

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-13,00000	,552	-57,2018	31,2018
		ΑΡΓ-1	3,26000	,881	-40,9418	47,4618
ΚΡ20		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-36,80000	,099	-81,0018	7,4018
		ΦΟΡΕΑΣ	-26,72000	,226	-70,9218	17,4818
		2ΜΕCΑΤ	-16,20000	,459	-60,4018	28,0018
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-16,52000	,450	-60,7218	27,6818
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-29,20000	,187	-73,4018	15,0018
		ΑΡΓ-1	-12,94000	,554	-57,1418	31,2618
ΝΑΡΤΗΡΑ		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-20,28000	,355	-64,4818	23,9218
		ΦΟΡΕΑΣ	-10,20000	,640	-54,4018	34,0018
		2ΜΕCΑΤ	,32000	,988	-43,8818	44,5218
		ΚΡ20	16,52000	,450	-27,6818	60,7218
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-12,68000	,561	-56,8818	31,5218
		ΑΡΓ-1	3,58000	,869	-40,6218	47,7818
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-7,60000	,727	-51,8018	36,6018
		ΦΟΡΕΑΣ	2,48000	,909	-41,7218	46,6818
		2ΜΕCΑΤ	13,00000	,552	-31,2018	57,2018
		ΚΡ20	29,20000	,187	-15,0018	73,4018
		ΝΑΡΤΗΡΑ	12,68000	,561	-31,5218	56,8818
		ΑΡΓ-1	16,26000	,457	-27,9418	60,4618
ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ ΗΜΕΡΑ 44	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-3,80000	,880	-54,6775	47,0775
		2ΜΕCΑΤ	4,50000	,858	-46,3775	55,3775
		ΚΡ20	-12,26000	,625	-63,1375	38,6175
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-9,76000	,697	-60,6375	41,1175
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-8,28000	,741	-59,1575	42,5975
		ΑΡΓ-1	2,06000	,934	-48,8175	52,9375
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	3,80000	,880	-47,0775	54,6775
		2ΜΕCΑΤ	8,30000	,741	-42,5775	59,1775
		ΚΡ20	-8,46000	,736	-59,3375	42,4175
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-5,96000	,812	-56,8375	44,9175
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-4,48000	,858	-55,3575	46,3975
		ΑΡΓ-1	5,86000	,815	-45,0175	56,7375
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-4,50000	,858	-55,3775	46,3775
		ΦΟΡΕΑΣ	-8,30000	,741	-59,1775	42,5775
		ΚΡ20	-16,76000	,505	-67,6375	34,1175
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-14,26000	,570	-65,1375	36,6175
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-12,78000	,611	-63,6575	38,0975
		ΑΡΓ-1	-2,44000	,922	-53,3175	48,4375
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	12,26000	,625	-38,6175	63,1375
		ΦΟΡΕΑΣ	8,46000	,736	-42,4175	59,3375
		2ΜΕCΑΤ	16,76000	,505	-34,1175	67,6375
		ΝΑΡΤΗΡΑ	2,50000	,921	-48,3775	53,3775
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,98000	,874	-46,8975	54,8575
		ΑΡΓ-1	14,32000	,569	-36,5575	65,1975
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	9,76000	,697	-41,1175	60,6375
		ΦΟΡΕΑΣ	5,96000	,812	-44,9175	56,8375
		2ΜΕCΑΤ	14,26000	,570	-36,6175	65,1375

	KP20	-2,50000	,921	-53,3775	48,3775
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,48000	,953	-49,3975	52,3575
	APG-1	11,82000	,638	-39,0575	62,6975
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	8,28000	,741	-42,5975	59,1575
	ΦΟΡΕΑΣ	4,48000	,858	-46,3975	55,3575
	2MECAT	12,78000	,611	-38,0975	63,6575
	KP20	-3,98000	,874	-54,8575	46,8975
	NARTHPA	-1,48000	,953	-52,3575	49,3975
	APG-1	10,34000	,680	-40,5375	61,2175

Πίνακας 16 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ομάδας NARTHPA και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 0.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
NARTHPA	MARTYPEΣ	,602
	ΦΟΡΕΑΣ	,917
	2MECAT	,327
	KP20	,754
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,675
	APG-1	,251

Πίνακας 17 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ομάδας του φορέα και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 15

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	,117
	2MECAT	,465
	KP20	,117
	NARTHPA	,117
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,175
	APG-1	,375

Πίνακας 18 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ομάδας του σκευάσματος με ροσμαρινικό οξύ και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 15

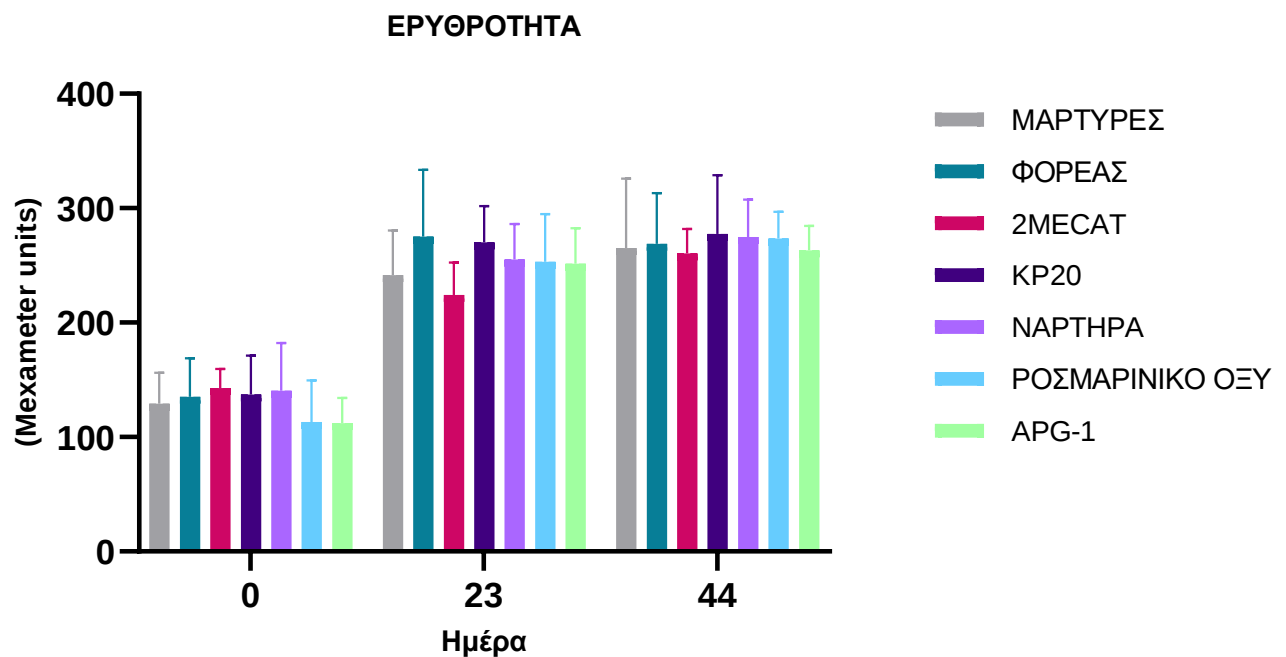
ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	1,00
	ΦΟΡΕΑΣ	,175
	2MECAT	,347
	KP20	,175
	NARTHPA	,251
	APG-1	,251

Πίνακας 19 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ομάδας του σκευάσματος με APG-1 και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 30

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
APG-1	MARTYPEΣ	,295
	ΦΟΡΕΑΣ	,834
	2MECAT	,251
	KP20	,347

NARTHRA	,602
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,347

Από τον Πίνακα 15 και βάση των τιμών του p-value (Sig.), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της ερυθρότητας την ημέρα 23 μεταξύ της ομάδας του φορέα και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος με την ουσία 2MECAT, με την ομάδα του φορέα να εμφανίζει μεγαλύτερη τιμή ερυθρότητας. Να σημειωθεί ότι η εφαρμογή των σκευασμάτων ξεκίνησε την ημέρα 24. Επομένως, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.



Διάγραμμα 4 Σύγκριση μέσων τιμών ερυθρότητας όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου της ερυθρότητας, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυνών. Έγινε εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης και post-hoc κριτήριο Fisher's LSD. Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές χαρακτηρίζονται αυτές με P-value<0.05.

Πίνακας 20 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-112,5	-164,4 to -60,56	0,003

0 vs. 44	-136,1	-236,8 to -35,29	0,02
23 vs 44	-23,60	-133,2 to 86,02	0,582

Πίνακας 21 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-140,0	-176,6 to -103,5	0,0004
0 vs. 44	-133,7	-224,6 to -42,89	0,015
23 vs 44	6,280	-107,0 to 119,6	0,885

Πίνακας 22 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-81,22	-149,8 to -12,62	0,0327
0 vs. 44	-117,7	-137,9 to -97,46	0,0003
23 vs 44	-36,48	-94,30 to 21,34	0,1547

Πίνακας 23 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-132,9	-204,7 to -61,16	0,006
0 vs. 44	-140,1	-239,8 to -40,42	0,017
23 vs 44	-7,180	-45,00 to 30,64	0,626

Πίνακας 24 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα NAPTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-114,7	-177,3 to -52,15	0,007
0 vs. 44	-134,3	-198,4 to -70,14	0,044
23 vs 44	-19,56	-80,48 to 41,36	0,423

Πίνακας 25 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-140,1	-180,5 to -99,71	0,0007
0 vs. 44	-160,2	-195,0 to -125,4	0,0002
23 vs 44	-20,08	-50,85 to 10,69	0,1442

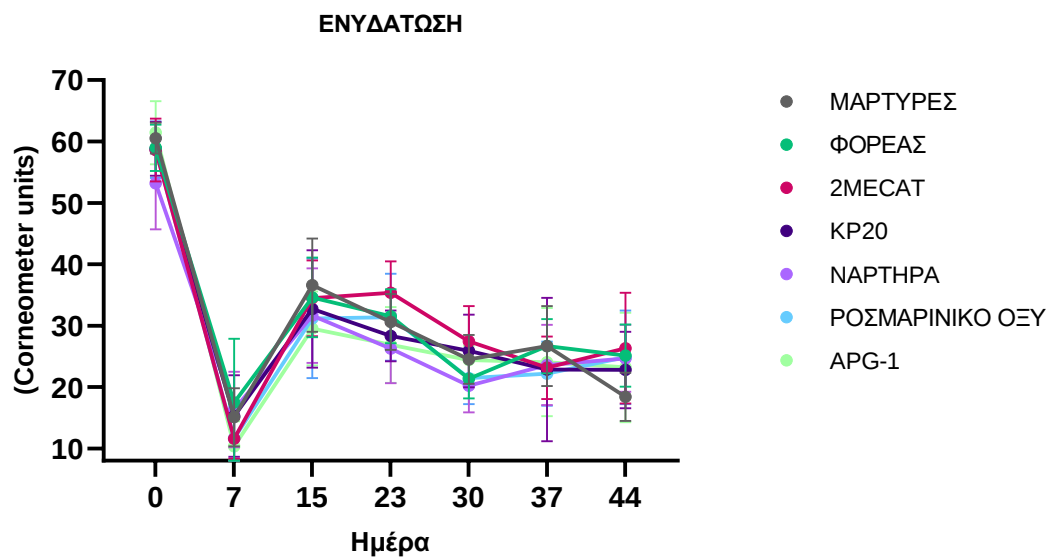
Πίνακας 26 Συγκρίσεις της παραμέτρου ερυθρότητα για την ομάδα APG-1 τις ημέρες 0, 23, 44.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-139,2	-192,0 to -86,40	0,0019
0 vs. 44	-150,8	-197,6 to -104,0	0,0009

23 vs 44	-11,58	-27,36 to 4,197	0,1112
----------	--------	-----------------	--------

Από τους παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι σε όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ημέρας 0 και 23 του πειράματος, καθώς και της ημέρας 0 και 44, που σημαίνει ότι η βλάβη που υπέστη το δέρμα ήταν σημαντική, αλλά μετά το πέρας του πειράματος δεν επανήλθε στη φυσιολογική κατάσταση.

3.3.4 Ενυδάτωση



Διάγραμμα 5 Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών της ενυδάτωσης

Από το Διάγραμμα 5 φαίνεται ότι όλες οι ομάδες ξεκίνησαν την ημέρα 0 με παρόμοιες τιμές ενυδάτωσης και υπήρξε ακαριαία πτώση στις τιμές την ημέρα 7. Την ημέρα 15 παρουσιάστηκε μία αύξηση και μέχρι την τελευταία ημέρα μια σταθερή πορεία, όπου την ημέρα 44 η ομάδα των μαρτύρων εμφανίζει τη χαμηλότερη τιμή.

3.3.4.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ενυδάτωσης

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 27 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της ενυδάτωσης σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ	ΟΜΑΔΕΣ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	,626
	ΦΟΡΕΑΣ	,338
	2MECAT	,955
	KP20	,508
	NARTHRA	,617
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	

	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,727
	ARG-1	,330
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYRES	,190
	ΦΟΡΕΑΣ	,336
	2MECAT	,698
	KP20	,087
	NARTHRA	,483
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,292
	ARG-1	,110
ΗΜΕΡΑ 15	MARTYRES	,090
	ΦΟΡΕΑΣ	,736
	2MECAT	,684
	KP20	,982
	NARTHRA	,748
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,843
	ARG-1	,803
ΗΜΕΡΑ 23	MARTYRES	,139
	ΦΟΡΕΑΣ	,084
	2MECAT	,437
	KP20	,688
	NARTHRA	,720
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,697
	ARG-1	,858
ΗΜΕΡΑ 30	MARTYRES	,666
	ΦΟΡΕΑΣ	,779
	2MECAT	,370
	KP20	,124
	NARTHRA	,201
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,978
	ARG-1	,382
ΗΜΕΡΑ 37	MARTYRES	,450
	ΦΟΡΕΑΣ	,784
	2MECAT	,433
	KP20	,606
	NARTHRA	,452
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,416
	ARG-1	,632
ΗΜΕΡΑ 44	MARTYRES	,941
	ΦΟΡΕΑΣ	,507
	2MECAT	,313
	KP20	,677
	NARTHRA	,220
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,013
	ARG-1	,375

Διάγραμμα 6			Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
Dependent Variable	(I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ			Lower Bound	Upper Bound
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 0	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	1,58000	,616	-4,8004	7,9604
		2ΜΕCΑΤ	1,94000	,538	-4,4404	8,3204
		ΚΡ20	1,74000	,581	-4,6404	8,1204
		ΝΑΡΤΗΡΑ	7,34000*	,026	,9596	13,7204
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,88000	,551	-4,5004	8,2604
		ΑΡG-1	-,90000	,775	-7,2804	5,4804
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,58000	,616	-7,9604	4,8004
		2ΜΕCΑΤ	,36000	,909	-6,0204	6,7404
		ΚΡ20	,16000	,959	-6,2204	6,5404
		ΝΑΡΤΗΡΑ	5,76000	,075	-,6204	12,1404
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,30000	,924	-6,0804	6,6804
		ΑΡG-1	-2,48000	,433	-8,8604	3,9004
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,94000	,538	-8,3204	4,4404
		ΦΟΡΕΑΣ	-,36000	,909	-6,7404	6,0204
		ΚΡ20	-,20000	,949	-6,5804	6,1804
		ΝΑΡΤΗΡΑ	5,40000	,094	-,9804	11,7804
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,06000	,985	-6,4404	6,3204
		ΑΡG-1	-2,84000	,370	-9,2204	3,5404
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,74000	,581	-8,1204	4,6404
		ΦΟΡΕΑΣ	-,16000	,959	-6,5404	6,2204
		2ΜΕCΑΤ	,20000	,949	-6,1804	6,5804
		ΝΑΡΤΗΡΑ	5,60000	,083	-,7804	11,9804
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,14000	,964	-6,2404	6,5204
		ΑΡG-1	-2,64000	,404	-9,0204	3,7404
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-7,34000*	,026	-13,7204	-,9596
		ΦΟΡΕΑΣ	-5,76000	,075	-12,1404	,6204
		2ΜΕCΑΤ	-5,40000	,094	-11,7804	,9804
		ΚΡ20	-5,60000	,083	-11,9804	,7804
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-5,46000	,091	-11,8404	,9204
		ΑΡG-1	-8,24000*	,013	-14,6204	-1,8596
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,88000	,551	-8,2604	4,5004
		ΦΟΡΕΑΣ	-,30000	,924	-6,6804	6,0804
		2ΜΕCΑΤ	,06000	,985	-6,3204	6,4404
		ΚΡ20	-,14000	,964	-6,5204	6,2404
		ΝΑΡΤΗΡΑ	5,46000	,091	-,9204	11,8404
		ΑΡG-1	-2,78000	,380	-9,1604	3,6004
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 7	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-2,40000	,544	-10,4078	5,6078
		2ΜΕCΑΤ	3,50000	,378	-4,5078	11,5078
		ΚΡ20	-,20000	,960	-8,2078	7,8078
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,24000	,753	-9,2478	6,7678
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,42000	,389	-4,5878	11,4278
		ΑΡG-1	4,74000	,235	-3,2678	12,7478
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	2,40000	,544	-5,6078	10,4078
		2ΜΕCΑΤ	5,90000	,142	-2,1078	13,9078
		ΚΡ20	2,20000	,578	-5,8078	10,2078
		ΝΑΡΤΗΡΑ	1,16000	,769	-6,8478	9,1678
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	5,82000	,148	-2,1878	13,8278
		ΑΡG-1	7,14000	,078	-,8678	15,1478
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-3,50000	,378	-11,5078	4,5078
		ΦΟΡΕΑΣ	-5,90000	,142	-13,9078	2,1078
		ΚΡ20	-3,70000	,352	-11,7078	4,3078
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-4,74000	,235	-12,7478	3,2678
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,08000	,984	-8,0878	7,9278
		ΑΡG-1	1,24000	,753	-6,7678	9,2478
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,20000	,960	-7,8078	8,2078

		ΦΟΡΕΑΣ	-2,20000	,578	-10,2078	5,8078
		2ΜΕCΑΤ	3,70000	,352	-4,3078	11,7078
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,04000	,792	-9,0478	6,9678
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,62000	,362	-4,3878	11,6278
		ΑΡG-1	4,94000	,217	-3,0678	12,9478
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	1,24000	,753	-6,7678	9,2478
		ΦΟΡΕΑΣ	-1,16000	,769	-9,1678	6,8478
		2ΜΕCΑΤ	4,74000	,235	-3,2678	12,7478
		ΚΡ20	1,04000	,792	-6,9678	9,0478
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,66000	,243	-3,3478	12,6678
		ΑΡG-1	5,98000	,137	-2,0278	13,9878
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-3,42000	,389	-11,4278	4,5878
		ΦΟΡΕΑΣ	-5,82000	,148	-13,8278	2,1878
		2ΜΕCΑΤ	,08000	,984	-7,9278	8,0878
		ΚΡ20	-3,62000	,362	-11,6278	4,3878
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-4,66000	,243	-12,6678	3,3478
		ΑΡG-1	1,32000	,738	-6,6878	9,3278
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 15	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	2,00000	,686	-8,0240	12,0240
		2ΜΕCΑΤ	2,14000	,665	-7,8840	12,1640
		ΚΡ20	3,88000	,435	-6,1440	13,9040
		ΝΑΡΤΗΡΑ	4,94000	,321	-5,0840	14,9640
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	5,42000	,277	-4,6040	15,4440
		ΑΡG-1	7,06000	,160	-2,9640	17,0840
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-2,00000	,686	-12,0240	8,0240
		2ΜΕCΑΤ	,14000	,977	-9,8840	10,1640
		ΚΡ20	1,88000	,704	-8,1440	11,9040
		ΝΑΡΤΗΡΑ	2,94000	,553	-7,0840	12,9640
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,42000	,490	-6,6040	13,4440
		ΑΡG-1	5,06000	,310	-4,9640	15,0840
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-2,14000	,665	-12,1640	7,8840
		ΦΟΡΕΑΣ	-,14000	,977	-10,1640	9,8840
		ΚΡ20	1,74000	,725	-8,2840	11,7640
		ΝΑΡΤΗΡΑ	2,80000	,572	-7,2240	12,8240
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,28000	,508	-6,7440	13,3040
		ΑΡG-1	4,92000	,323	-5,1040	14,9440
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-3,88000	,435	-13,9040	6,1440
		ΦΟΡΕΑΣ	-1,88000	,704	-11,9040	8,1440
		2ΜΕCΑΤ	-1,74000	,725	-11,7640	8,2840
		ΝΑΡΤΗΡΑ	1,06000	,830	-8,9640	11,0840
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,54000	,755	-8,4840	11,5640
		ΑΡG-1	3,18000	,521	-6,8440	13,2040
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-4,94000	,321	-14,9640	5,0840
		ΦΟΡΕΑΣ	-2,94000	,553	-12,9640	7,0840
		2ΜΕCΑΤ	-2,80000	,572	-12,8240	7,2240
		ΚΡ20	-1,06000	,830	-11,0840	8,9640
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,48000	,923	-9,5440	10,5040
		ΑΡG-1	2,12000	,668	-7,9040	12,1440
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-5,42000	,277	-15,4440	4,6040
		ΦΟΡΕΑΣ	-3,42000	,490	-13,4440	6,6040
		2ΜΕCΑΤ	-3,28000	,508	-13,3040	6,7440
		ΚΡ20	-1,54000	,755	-11,5640	8,4840
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,48000	,923	-10,5040	9,5440
		ΑΡG-1	1,64000	,740	-8,3840	11,6640
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 23	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-,92000	,789	-7,9005	6,0605
		2ΜΕCΑΤ	-4,78000	,172	-11,7605	2,2005

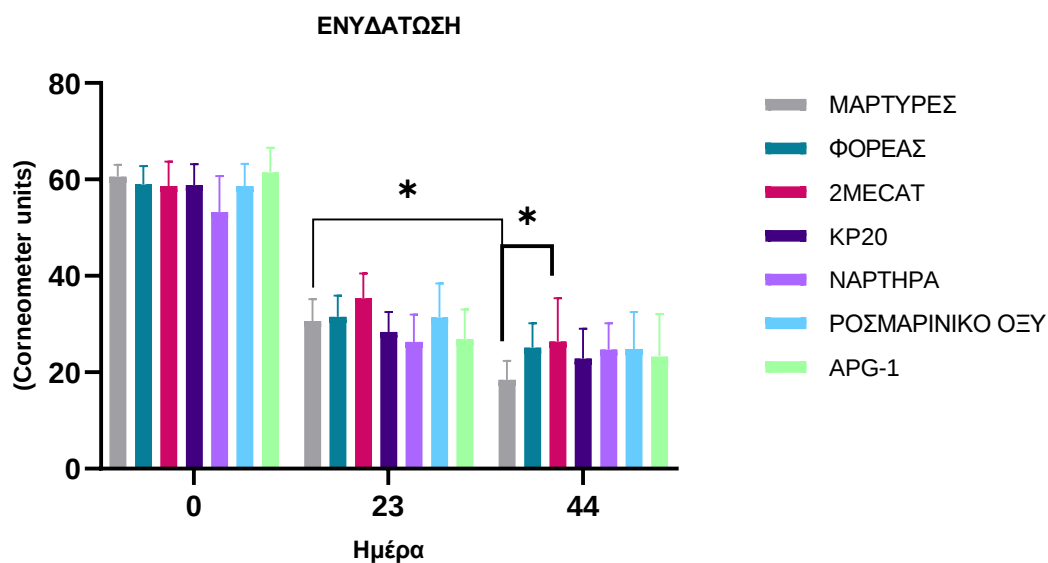
	KP20	2,26000	,513	-4,7205	9,2405	
	NΑΡΤΗΡΑ	4,32000	,215	-2,6605	11,3005	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,78000	,821	-7,7605	6,2005	
	APG-1	3,74000	,282	-3,2405	10,7205	
ΦΟΡΕΑΣ	MΑΡΤΥΡΕΣ	,92000	,789	-6,0605	7,9005	
	2MECAT	-3,86000	,267	-10,8405	3,1205	
	KP20	3,18000	,359	-3,8005	10,1605	
	NΑΡΤΗΡΑ	5,24000	,135	-1,7405	12,2205	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,14000	,968	-6,8405	7,1205	
	APG-1	4,66000	,182	-2,3205	11,6405	
2MECAT	MΑΡΤΥΡΕΣ	4,78000	,172	-2,2005	11,7605	
	ΦΟΡΕΑΣ	3,86000	,267	-3,1205	10,8405	
	KP20	7,04000*	,048	,0595	14,0205	
	NΑΡΤΗΡΑ	9,10000*	,012	2,1195	16,0805	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,00000	,250	-2,9805	10,9805	
	APG-1	8,52000*	,019	1,5395	15,5005	
KP20	MΑΡΤΥΡΕΣ	-2,26000	,513	-9,2405	4,7205	
	ΦΟΡΕΑΣ	-3,18000	,359	-10,1605	3,8005	
	2MECAT	-7,04000*	,048	-14,0205	-,0595	
	NΑΡΤΗΡΑ	2,06000	,550	-4,9205	9,0405	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-3,04000	,380	-10,0205	3,9405	
	APG-1	1,48000	,667	-5,5005	8,4605	
NΑΡΤΗΡΑ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-4,32000	,215	-11,3005	2,6605	
	ΦΟΡΕΑΣ	-5,24000	,135	-12,2205	1,7405	
	2MECAT	-9,10000*	,012	-16,0805	-2,1195	
	KP20	-2,06000	,550	-9,0405	4,9205	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-5,10000	,146	-12,0805	1,8805	
	APG-1	-,58000	,866	-7,5605	6,4005	
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MΑΡΤΥΡΕΣ	,78000	,821	-6,2005	7,7605	
	ΦΟΡΕΑΣ	-,14000	,968	-7,1205	6,8405	
	2MECAT	-4,00000	,250	-10,9805	2,9805	
	KP20	3,04000	,380	-3,9405	10,0205	
	NΑΡΤΗΡΑ	5,10000	,146	-1,8805	12,0805	
	APG-1	4,52000	,195	-2,4605	11,5005	
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 30	MΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	3,18000	,263	-2,5238	8,8838
	2MECAT	-2,94000	,300	-8,6438	2,7638	
	KP20	-1,36000	,629	-7,0638	4,3438	
	NΑΡΤΗΡΑ	4,32000	,132	-1,3838	10,0238	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	3,04000	,284	-2,6638	8,7438	
	APG-1	,10000	,972	-5,6038	5,8038	
ΦΟΡΕΑΣ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-3,18000	,263	-8,8838	2,5238	
	2MECAT	-6,12000*	,036	-11,8238	-,4162	
	KP20	-4,54000	,114	-10,2438	1,1638	
	NΑΡΤΗΡΑ	1,14000	,685	-4,5638	6,8438	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,14000	,960	-5,8438	5,5638	
	APG-1	-3,08000	,278	-8,7838	2,6238	
2MECAT	MΑΡΤΥΡΕΣ	2,94000	,300	-2,7638	8,6438	
	ΦΟΡΕΑΣ	6,12000*	,036	,4162	11,8238	
	KP20	1,58000	,575	-4,1238	7,2838	
	NΑΡΤΗΡΑ	7,26000*	,014	1,5562	12,9638	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	5,98000*	,041	,2762	11,6838	
	APG-1	3,04000	,284	-2,6638	8,7438	
KP20	MΑΡΤΥΡΕΣ	1,36000	,629	-4,3438	7,0638	
	ΦΟΡΕΑΣ	4,54000	,114	-1,1638	10,2438	
	2MECAT	-1,58000	,575	-7,2838	4,1238	

	NΑΡΤΗΡΑ	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	5,68000	,051	-,0238	11,3838
		APG-1	4,40000	,125	-1,3038	10,1038
			1,46000	,604	-4,2438	7,1638
	NΑΡΤΗΡΑ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-4,32000	,132	-10,0238	1,3838
		ΦΟΡΕΑΣ	-1,14000	,685	-6,8438	4,5638
		2ΜΕCΑΤ	-7,26000*	,014	-12,9638	-1,5562
		KP20	-5,68000	,051	-11,3838	,0238
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-1,28000	,649	-6,9838	4,4238
		APG-1	-4,22000	,141	-9,9238	1,4838
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-3,04000	,284	-8,7438	2,6638
		ΦΟΡΕΑΣ	,14000	,960	-5,5638	5,8438
		2ΜΕCΑΤ	-5,98000*	,041	-11,6838	-,2762
		KP20	-4,40000	,125	-10,1038	1,3038
		NΑΡΤΗΡΑ	1,28000	,649	-4,4238	6,9838
APG-1		-2,94000	,300	-8,6438	2,7638	
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 37	MΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,00000	1,000	-9,4387	9,4387
		2ΜΕCΑΤ	3,52000	,451	-5,9187	12,9587
		KP20	3,80000	,417	-5,6387	13,2387
		NΑΡΤΗΡΑ	3,06000	,512	-6,3787	12,4987
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,48000	,339	-4,9587	13,9187
		APG-1	2,60000	,577	-6,8387	12,0387
	ΦΟΡΕΑΣ	MΑΡΤΥΡΕΣ	,00000	1,000	-9,4387	9,4387
		2ΜΕCΑΤ	3,52000	,451	-5,9187	12,9587
		KP20	3,80000	,417	-5,6387	13,2387
		NΑΡΤΗΡΑ	3,06000	,512	-6,3787	12,4987
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,48000	,339	-4,9587	13,9187
		APG-1	2,60000	,577	-6,8387	12,0387
	2ΜΕCΑΤ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-3,52000	,451	-12,9587	5,9187
		ΦΟΡΕΑΣ	-3,52000	,451	-12,9587	5,9187
		KP20	,28000	,952	-9,1587	9,7187
		NΑΡΤΗΡΑ	-,46000	,921	-9,8987	8,9787
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,96000	,836	-8,4787	10,3987
		APG-1	-,92000	,843	-10,3587	8,5187
	KP20	MΑΡΤΥΡΕΣ	-3,80000	,417	-13,2387	5,6387
		ΦΟΡΕΑΣ	-3,80000	,417	-13,2387	5,6387
		2ΜΕCΑΤ	-,28000	,952	-9,7187	9,1587
		NΑΡΤΗΡΑ	-,74000	,874	-10,1787	8,6987
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,68000	,884	-8,7587	10,1187
		APG-1	-1,20000	,796	-10,6387	8,2387
	NΑΡΤΗΡΑ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-3,06000	,512	-12,4987	6,3787
		ΦΟΡΕΑΣ	-3,06000	,512	-12,4987	6,3787
		2ΜΕCΑΤ	,46000	,921	-8,9787	9,8987
		KP20	,74000	,874	-8,6987	10,1787
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,42000	,760	-8,0187	10,8587
		APG-1	-,46000	,921	-9,8987	8,9787
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-4,48000	,339	-13,9187	4,9587
		ΦΟΡΕΑΣ	-4,48000	,339	-13,9187	4,9587
		2ΜΕCΑΤ	-,96000	,836	-10,3987	8,4787
		KP20	-,68000	,884	-10,1187	8,7587
		NΑΡΤΗΡΑ	-1,42000	,760	-10,8587	8,0187
		APG-1	-1,88000	,686	-11,3187	7,5587
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΗΜΕΡΑ 44	MΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-6,70000	,133	-15,5720	2,1720
		2ΜΕCΑΤ	-7,92000	,078	-16,7920	,9520
		KP20	-4,38000	,321	-13,2520	4,4920
		NΑΡΤΗΡΑ	-6,26000	,159	-15,1320	2,6120

	APG-1	-4,78000	,279	-13,6520	4,0920
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	6,70000	,133	-2,1720	15,5720
	2MECAT	-1,22000	,780	-10,0920	7,6520
	KP20	2,32000	,596	-6,5520	11,1920
	NARTHPA	,44000	,920	-8,4320	9,3120
	APG-1	1,92000	,661	-6,9520	10,7920
2MECAT	MARTYPEΣ	7,92000	,078	-,9520	16,7920
	ΦΟΡΕΑΣ	1,22000	,780	-7,6520	10,0920
	KP20	3,54000	,421	-5,3320	12,4120
	NARTHPA	1,66000	,704	-7,2120	10,5320
	APG-1	3,14000	,474	-5,7320	12,0120
KP20	MARTYPEΣ	4,38000	,321	-4,4920	13,2520
	ΦΟΡΕΑΣ	-2,32000	,596	-11,1920	6,5520
	2MECAT	-3,54000	,421	-12,4120	5,3320
	NARTHPA	-1,88000	,668	-10,7520	6,9920
	APG-1	-,40000	,927	-9,2720	8,4720
NARTHPA	MARTYPEΣ	6,26000	,159	-2,6120	15,1320
	ΦΟΡΕΑΣ	-,44000	,920	-9,3120	8,4320
	2MECAT	-1,66000	,704	-10,5320	7,2120
	KP20	1,88000	,668	-6,9920	10,7520
	APG-1	1,48000	,735	-7,3920	10,3520

Πίνακας 28 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 44.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	,117
	ΦΟΡΕΑΣ	,465
	2MECAT	,834
	KP20	,675
	NARTHPA	,917
	APG-1	,917



Διάγραμμα 7 Σύγκριση μέσων τιμών ενυδάτωσης όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου της ενυδάτωσης, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυνών. Έγινε εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης και post-hoc κριτήριο Fisher's LSD. Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές χαρακτηρίζονται αυτές με $P\text{-value} < 0.05$.

Πίνακας 29 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	29,94	27,25 to 32,63	0,0001
0 vs. 44	42,12	35,16 to 49,08	0,0001
23 vs 44	12,18	3,190 to 21,17	0,019

Πίνακας 30 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	27,44	18,05 to 36,83	0,0013
0 vs. 44	33,84	25,41 to 42,27	0,0004
23 vs 44	6,400	-1,892 to 14,69	0,0988

Πίνακας 31 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
--------	------------	--------------------	------

0 vs. 23	23,22	13,66 to 32,78	0,0025
0 vs. 44	32,26	25,92 to 38,60	0,0001
23 vs 44	9,040	-4,306 to 22,39	0,1332

Πίνακας 32 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	30,46	23,07 to 37,85	0,0003
0 vs. 44	36,00	30,32 to 41,68	0,0001
23 vs 44	5,540	-1,857 to 12,94	0,1061

Πίνακας 33 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του NAPTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	26,92	19,65 to 34,19	0,0005
0 vs. 44	28,52	16,94 to 40,10	0,0024
23 vs 44	1,600	-10,17 to 13,37	0,7251

Πίνακας 34 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	27,28	15,47 to 39,09	0,0030
0 vs. 44	33,80	28,13 to 39,47	<0,0001
23 vs 44	6,520	-8,631 to 21,67	0,2982

Πίνακας 35 Συγκρίσεις της παραμέτρου ενυδάτωση για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 23, 44.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	34,58	21,86 to 47,30	0,0017
0 vs. 44	38,24	28,29 to 48,19	0,0004
23 vs 44	3,660	-7,530 to 14,85	0,4152

Από τη στατιστική ανάλυση, φαίνεται ότι την ημέρα 0 υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της ενυδάτωσης μεταξύ της ομάδας του NAPTHPA με τις ομάδες των μαρτύρων, του φορέα και του APG-1, με την πρώτη να έχει σημαντικά μικρότερες τιμές. Το

παραπάνω σημαίνει ότι η ομάδα του NARTHRA ξεκίνησε με χαμηλότερες τιμές ενυδάτωσης από τις άλλες ομάδες.

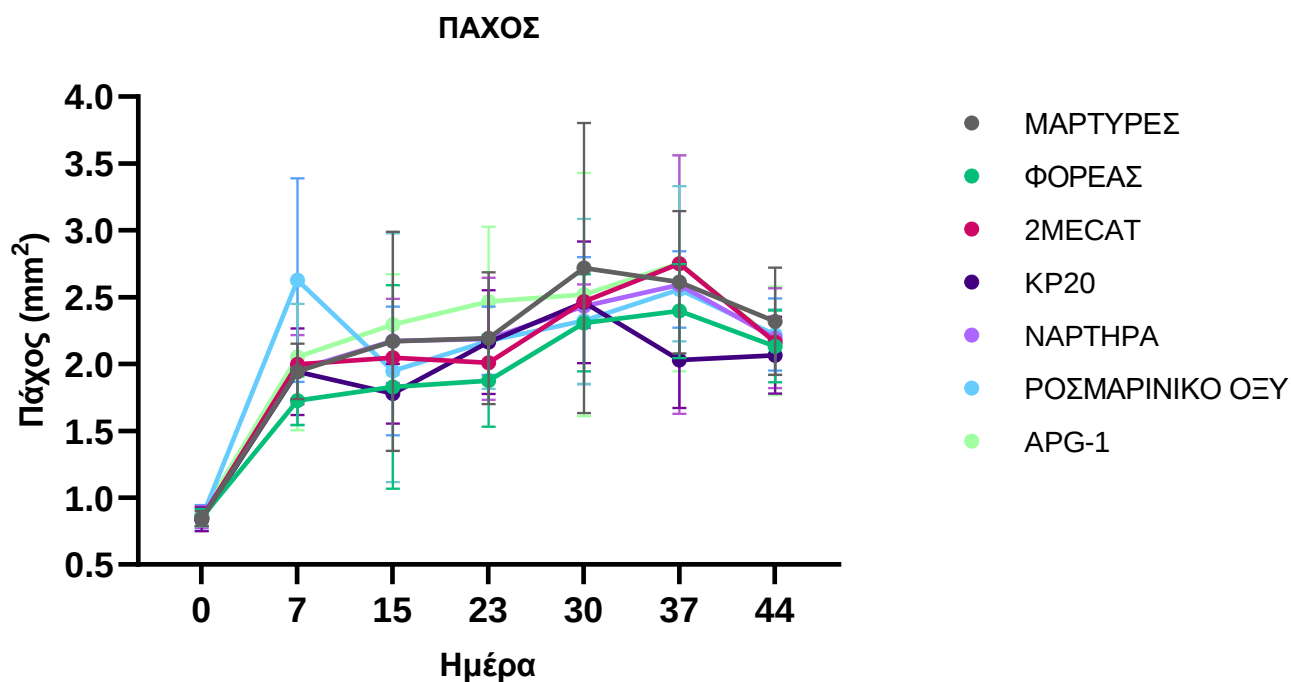
Την ημέρα 30, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενυδάτωση μεταξύ των ομάδων του φορέα και 2MECAT, με την ομάδα του 2MECAT να εμφανίζει καλύτερη ενυδάτωση. Την ίδια ημέρα, επίσης, η ομάδα 2MECAT εμφανίζει στατιστικά μεγαλύτερη τιμή ενυδάτωσης από τις ομάδες του NARTHRA και του ροσμαρινικού οξέος. Τέλος την ημέρα 30 η ομάδα του KP20 εμφανίζει σημαντικά καλύτερη ενυδάτωση από την ομάδα του NARTHRA.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος (44) υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα στη διαφορά στις τιμές ενυδάτωσης μεταξύ της ομάδας των μαρτύρων και την ομάδα του 2MECAT, με την τελευταία να παρουσιάζει καλύτερη ενυδάτωση.

Από τον Πίνακα 29 φαίνεται ότι η ενυδάτωση της ομάδας των μαρτύρων ήταν σημαντικά μικρότερη την τελευταία ημέρα του πειράματος (44) από την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων (23), το οποίο σημαίνει ότι τα επίπεδα ενυδάτωσης στο δέρμα των μαρτύρων μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

Επίσης, από τις συγκρίσεις των ομάδων μεταξύ των ημερών, φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά στις τιμές της ενυδάτωσης μεταξύ της ημέρας 0 και 23 του πειράματος, καθώς και της ημέρας 0 και 44, που σημαίνει ότι η βλάβη που υπέστη το δέρμα ήταν σημαντική, αλλά μετά το πέρας του πειράματος δεν επανήλθε στη φυσιολογική κατάσταση.

3.3.5 Πάχος



Διάγραμμα 8 Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών του πάχους του δέρματος των μυών.

Από το Διάγραμμα 8 φαίνεται μία σημαντική αύξηση στο πάχος του δέρματος των μυών σε όλες τις ομάδες, με μεγαλύτερη διαφορά στην ομάδα του ροσμαρινικού οξέος. Στη συνέχεια παρατηρείται μία σχετικά σταθερή πορεία μέχρι την ημέρα 23. Την ημέρα 30 παρουσιάζεται μία αύξηση. Η ομάδα του KP20 εμφανίζει μια πορεία πτώσης μέχρι και την τελευταία ημέρα, όπου όλες οι ομάδες φαίνεται να έχουν παρόμοιες τιμές, αλλά με μικρή διαφορά η ομάδα των μαρτύρων να έχει μεγαλύτερη πάχυνση.

3.3.5.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του πάχους

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 36 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο του πάχους σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

ΠΑΧΟΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYRES	,138
	ΦΟΡΕΑΣ	,246
	2MECAT	,064
	KP20	,413
	NARTHRA	,698
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,348
	APG-1	,613
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYRES	,084
	ΦΟΡΕΑΣ	,494
	2MECAT	,525
	KP20	,606

ΗΜΕΡΑ 15	NARTHRA	,175
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,753
	APG-1	,754
	MARTYPEΣ	,039
ΗΜΕΡΑ 23	ΦΟΡΕΑΣ	,014
	2MECAT	,121
	KP20	,279
	NARTHRA	,106
ΗΜΕΡΑ 30	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,471
	APG-1	,092
	MARTYPEΣ	,926
	ΦΟΡΕΑΣ	,848
ΗΜΕΡΑ 37	2MECAT	,965
	KP20	,265
	NARTHRA	,524
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,303
ΗΜΕΡΑ 44	APG-1	,919
	MARTYPEΣ	,621
	ΦΟΡΕΑΣ	,502
	2MECAT	,185
ΗΜΕΡΑ 30	KP20	,856
	NARTHRA	,753
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,702
	APG-1	,044
ΗΜΕΡΑ 37	MARTYPEΣ	,248
	ΦΟΡΕΑΣ	,598
	2MECAT	,385
	KP20	,417
ΗΜΕΡΑ 44	NARTHRA	,026
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,969
	APG-1	,176
	MARTYPEΣ	,720
ΗΜΕΡΑ 44	ΦΟΡΕΑΣ	,441
	2MECAT	,582
	KP20	,235
	NARTHRA	,787
ΗΜΕΡΑ 44	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,024
	APG-1	,438

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50, θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα των μαρτύρων και του φορέα την ημέρα 15, η ομάδα του APG-1 την ημέρα 30, η ομάδα του NARTHRA την ημέρα 37 και η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος την ημέρα 44 δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 37 Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά το πάχος του δέρματος κατά τη διάρκεια του πειράματος με One-Way Anova.

Dependent Variable (I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ	Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	-,00800	,861	-,1009	,0849
	ΦΟΡΕΑΣ	-,00200	,965	-,0949	,0909
	2MECAT	,00600	,896	-,0869	,0989
	KP20				

	NARTHPA	,01000	,827	-,1029	,0829
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,00400	,930	-,0969	,0889
	APG-1	,03200	,486	-,1249	,0609
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	,00800	,861	-,0849	,1009
	2MECAT	,00600	,896	-,0869	,0989
	KP20	,01400	,760	-,0789	,1069
	NARTHPA	,00200	,965	-,0949	,0909
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,00400	,930	-,0889	,0969
	APG-1	,02400	,601	-,1169	,0689
2MECAT	MARTYΡΕΣ	,00200	,965	-,0909	,0949
	ΦΟΡΕΑΣ	,00600	,896	-,0989	,0869
	KP20	,00800	,861	-,0849	,1009
	NARTHPA	,00800	,861	-,1009	,0849
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,00200	,965	-,0949	,0909
	APG-1	,03000	,514	-,1229	,0629
KP20	MARTYΡΕΣ	,00600	,896	-,0989	,0869
	ΦΟΡΕΑΣ	,01400	,760	-,1069	,0789
	2MECAT	,00800	,861	-,1009	,0849
	NARTHPA	,01600	,727	-,1089	,0769
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,01000	,827	-,1029	,0829
	APG-1	,03800	,409	-,1309	,0549
NARTHPA	MARTYΡΕΣ	,01000	,827	-,0829	,1029
	ΦΟΡΕΑΣ	,00200	,965	-,0909	,0949
	2MECAT	,00800	,861	-,0849	,1009
	KP20	,01600	,727	-,0769	,1089
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,00600	,896	-,0869	,0989
	APG-1	,02200	,632	-,1149	,0709
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	MARTYΡΕΣ	,00400	,930	-,0889	,0969
ΟΞΥ	ΦΟΡΕΑΣ	,00400	,930	-,0969	,0889
	2MECAT	,00200	,965	-,0909	,0949
	KP20	,01000	,827	-,0829	,1029
	NARTHPA	,00600	,896	-,0989	,0869
	APG-1	,02800	,542	-,1209	,0649
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ 7 MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,22000	,433	-,3461	,7861
	2MECAT	,05200	,852	-,6181	,5141
	KP20	,00400	,989	-,5621	,5701
	NARTHPA	,01000	,971	-,5761	,5561
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,68200*	,020	-1,2481	-,1159
	APG-1	,10800	,699	-,6741	,4581
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	,22000	,433	-,7861	,3461
	2MECAT	,27200	,333	-,8381	,2941
	KP20	,21600	,441	-,7821	,3501
	NARTHPA	,23000	,412	-,7961	,3361
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
	ΟΞΥ	,90200*	,003	-1,4681	-,3359
	APG-1	,32800	,245	-,8941	,2381
2MECAT	MARTYΡΕΣ	,05200	,852	-,5141	,6181

		ΦΟΡΕΑΣ	,27200	,333	-,2941	,8381
		KP20	,05600	,841	-,5101	,6221
		NARTHPA	,04200	,880	-,5241	,6081
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	-,63000*	,030	-1,1961	-,0639
		APG-1	-,05600	,841	-,6221	,5101
	KP20	MARTYPEΣ	-,00400	,989	-,5701	,5621
		ΦΟΡΕΑΣ	,21600	,441	-,3501	,7821
		2MECAT	-,05600	,841	-,6221	,5101
		NARTHPA	-,01400	,960	-,5801	,5521
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	-,68600*	,019	-1,2521	-,1199
		APG-1	-,11200	,688	-,6781	,4541
	NARTHPA	MARTYPEΣ	,01000	,971	-,5561	,5761
		ΦΟΡΕΑΣ	,23000	,412	-,3361	,7961
		2MECAT	-,04200	,880	-,6081	,5241
		KP20	,01400	,960	-,5521	,5801
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	-,67200*	,022	-1,2381	-,1059
		APG-1	-,09800	,726	-,6641	,4681
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	MARTYPEΣ	,68200*	,020	,1159	1,2481
	ΟΕΥ	ΦΟΡΕΑΣ	,90200*	,003	,3359	1,4681
		2MECAT	,63000*	,030	,0639	1,1961
		KP20	,68600*	,019	,1199	1,2521
		NARTHPA	,67200*	,022	,1059	1,2381
		APG-1	,57400*	,047	,0079	1,1401
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ	2MECAT	KP20	,27000	,493	-,5258	1,0658
15		NARTHPA	-,12400	,752	-,9198	,6718
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	,10000	,799	-,6958	,8958
		APG-1	-,24600	,532	-1,0418	,5498
	KP20	2MECAT	-,27000	,493	-1,0658	,5258
		NARTHPA	-,39400	,319	-1,1898	,4018
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	-,17000	,665	-,9658	,6258
		APG-1	-,51600	,195	-1,3118	,2798
	NARTHPA	2MECAT	,12400	,752	-,6718	,9198
		KP20	,39400	,319	-,4018	1,1898
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	,22400	,569	-,5718	1,0198
		APG-1	-,12200	,756	-,9178	,6738
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	2MECAT	-,10000	,799	-,8958	,6958
	ΟΕΥ	KP20	,17000	,665	-,6258	,9658
		NARTHPA	-,22400	,569	-1,0198	,5718
		APG-1	-,34600	,381	-1,1418	,4498
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,31800	,223	-,2047	,8407
23		2MECAT	,18400	,477	-,3387	,7067
		KP20	,03000	,907	-,4927	,5527
		NARTHPA	,00600	,981	-,5167	,5287
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ				
		ΟΕΥ	,02000	,938	-,5027	,5427
		APG-1	-,27200	,296	-,7947	,2507
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-,31800	,223	-,8407	,2047
		2MECAT	-,13400	,604	-,6567	,3887
		KP20	-,28800	,269	-,8107	,2347
		NARTHPA	-,31200	,232	-,8347	,2107

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,29800	,253	-,8207	,2247
		APG-1	-,59000*	,028	-,1,1127	-,0673
2MECAT		MARTYΡΕΣ	-,18400	,477	-,7067	,3387
		ΦΟΡΕΑΣ	,13400	,604	-,3887	,6567
		KP20	-,15400	,551	-,6767	,3687
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,17800	,491	-,7007	,3447
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,16400	,526	-,6867	,3587
		APG-1	-,45600	,085	-,9787	,0667
KP20		MARTYΡΕΣ	-,03000	,907	-,5527	,4927
		ΦΟΡΕΑΣ	,28800	,269	-,2347	,8107
		2MECAT	,15400	,551	-,3687	,6767
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,02400	,926	-,5467	,4987
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,01000	,969	-,5327	,5127
		APG-1	-,30200	,247	-,8247	,2207
ΝΑΡΤΗΡΑ		MARTYΡΕΣ	-,00600	,981	-,5287	,5167
		ΦΟΡΕΑΣ	,31200	,232	-,2107	,8347
		2MECAT	,17800	,491	-,3447	,7007
		KP20	,02400	,926	-,4987	,5467
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,01400	,957	-,5087	,5367
		APG-1	-,27800	,285	-,8007	,2447
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ		MARTYΡΕΣ	-,02000	,938	-,5427	,5027
		ΦΟΡΕΑΣ	,29800	,253	-,2247	,8207
		2MECAT	,16400	,526	-,3587	,6867
		KP20	,01000	,969	-,5127	,5327
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,01400	,957	-,5367	,5087
		APG-1	-,29200	,262	-,8147	,2307
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ 30	MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,41000	,329	-,4350	1,2550
		2MECAT	,25000	,549	-,5950	1,0950
		KP20	,25600	,540	-,5890	1,1010
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,28600	,494	-,5590	1,1310
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,39400	,348	-,4510	1,2390
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	-,41000	,329	-,1,2550	,4350
		2MECAT	-,16000	,701	-,1,0050	,6850
		KP20	-,15400	,712	-,9990	,6910
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,12400	,766	-,9690	,7210
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,01600	,969	-,8610	,8290
	2MECAT	MARTYΡΕΣ	-,25000	,549	-,1,0950	,5950
		ΦΟΡΕΑΣ	,16000	,701	-,6850	1,0050
		KP20	,00600	,988	-,8390	,8510
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,03600	,931	-,8090	,8810
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,14400	,730	-,7010	,9890
	KP20	MARTYΡΕΣ	-,25600	,540	-,1,1010	,5890
		ΦΟΡΕΑΣ	,15400	,712	-,6910	,9990
		2MECAT	-,00600	,988	-,8510	,8390
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,03000	,943	-,8150	,8750
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,13800	,740	-,7070	,9830
	ΝΑΡΤΗΡΑ	MARTYΡΕΣ	-,28600	,494	-,1,1310	,5590
		ΦΟΡΕΑΣ	,12400	,766	-,7210	,9690

		2MECAT	,03600	,931	,8810	,8090
		KP20	,03000	,943	,8750	,8150
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,10800	,795	,7370	,9530
		MARTYRES	,39400	,348	-1,2390	,4510
		ΦΟΡΕΑΣ	,01600	,969	,8290	,8610
		2MECAT	,14400	,730	,9890	,7010
		KP20	,13800	,740	,9830	,7070
		NARTHPA	,10800	,795	,9530	,7370
		ΦΟΡΕΑΣ	,21600	,575	,5648	,9968
		2MECAT	,13800	,720	,9188	,6428
		KP20	,58200	,138	,1988	1,3628
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,05400	,888	,7268	,8348
ΠΑΧΟΣ ΗΜΕΡΑ 37	MARTYRES	APG-1	,14200	,712	,9228	,6388
		MARTYRES	,21600	,575	,9968	,5648
		2MECAT	,35400	,361	-1,1348	,4268
		KP20	,36600	,345	,4148	1,1468
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,16200	,674	,9428	,6188
	ΦΟΡΕΑΣ	APG-1	,35800	,356	-1,1388	,4228
		MARTYRES	,13800	,720	,6428	,9188
		ΦΟΡΕΑΣ	,35400	,361	,4268	1,1348
		KP20	,72000	,069	,0608	1,5008
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,19200	,618	,5888	,9728
	2MECAT	APG-1	,00400	,992	,7848	,7768
		MARTYRES	,58200	,138	-1,3628	,1988
		ΦΟΡΕΑΣ	,36600	,345	-1,1468	,4148
		2MECAT	,72000	,069	-1,5008	,0608
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,52800	,177	-1,3088	,2528
	KP20	APG-1	,72400	,068	-1,5048	,0568
		MARTYRES	,05400	,888	,8348	,7268
		ΦΟΡΕΑΣ	,16200	,674	,6188	,9428
		2MECAT	,19200	,618	,9728	,5888
		KP20	,52800	,177	,2528	1,3088
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	APG-1	,19600	,611	,9768	,5848
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	,19600	,611	,5848	,9768
	MARTYRES	ΦΟΡΕΑΣ	,18800	,372	,2365	,6125
		2MECAT	,15600	,458	,2685	,5805
		KP20	,25400	,231	,1705	,6785
		NARTHPA	,12800	,542	,2965	,5525
		APG-1	,14800	,481	,2765	,5725
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYRES	,18800	,372	,6125	,2365
		2MECAT	,03200	,878	,4565	,3925
		KP20	,06600	,752	,3585	,4905
		NARTHPA	,06000	,774	,4845	,3645
		APG-1	,04000	,848	,4645	,3845
	2MECAT	MARTYRES	,15600	,458	,5805	,2685
		ΦΟΡΕΑΣ	,03200	,878	,3925	,4565
		KP20	,09800	,640	,3265	,5225
		NARTHPA	,02800	,893	,4525	,3965
		APG-1	,00800	,969	,4325	,4165

KP20	MARTYΡΕΣ	,25400	,231	-,6785	,1705
	ΦΟΡΕΑΣ	-,06600	,752	-,4905	,3585
	2MECAT	-,09800	,640	-,5225	,3265
	NARTHRA	-,12600	,548	-,5505	,2985
	APG-1	-,10600	,613	-,5305	,3185
NARTHRA	MARTYΡΕΣ	-,12800	,542	-,5525	,2965
	ΦΟΡΕΑΣ	,06000	,774	-,3645	,4845
	2MECAT	,02800	,893	-,3965	,4525
	KP20	,12600	,548	-,2985	,5505
	APG-1	,02000	,924	-,4045	,4445

Πίνακας 38 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές του πάχους μεταξύ της ομάδας του ροσμαρινικού οξέος και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 44

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	,917
	ΦΟΡΕΑΣ	,917
	2MECAT	,917
	KP20	,917
	NARTHRA	,917
	APG-1	,917

Πίνακας 39 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές του πάχους μεταξύ της ομάδας του NARTHRA και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 37

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
NARTHRA	MARTYΡΕΣ	,754
	ΦΟΡΕΑΣ	,602
	2MECAT	,602
	KP20	,347
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,602
	APG-1	,465

Πίνακας 40 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές του πάχους μεταξύ της ομάδας του APG-1 και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 30

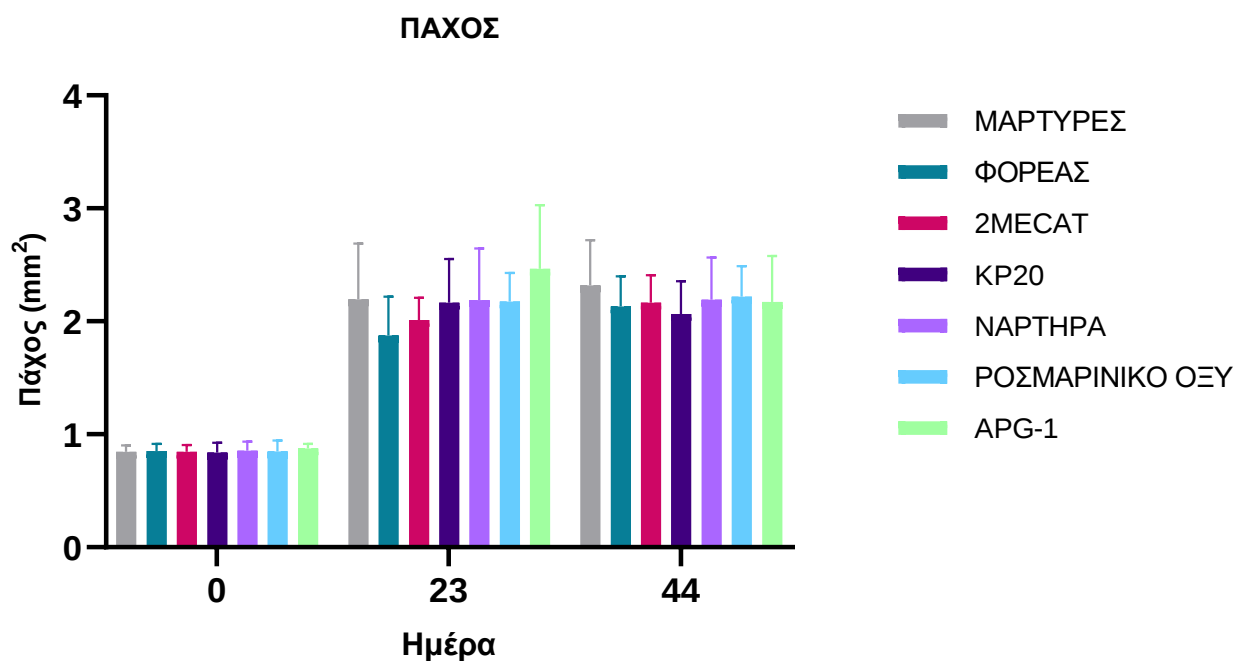
ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
APG-1	MARTYΡΕΣ	,754
	ΦΟΡΕΑΣ	,917
	2MECAT	,917
	KP20	,917
	NARTHRA	,602
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,917

Πίνακας 41 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές του πάχους μεταξύ της ομάδας των μαρτύρων και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 15

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,117
	2MECAT	,754
	KP20	,917
	NARTHRA	,528
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,754
	APG-1	,346

Πίνακας 42 Μη παραμετρικός έλεγχος στις τιμές του πάχους μεταξύ της ομάδας του φορέα και των υπόλοιπων ομάδων την ημέρα 15

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	,117
	2MECAT	,675
	KP20	,346
	NARTHRA	,141
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,465
	APG-1	,141



Διάγραμμα 9 Σύγκριση μέσων τιμών του πάχους όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου του πάχους, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυνών. (One-way Anova).

Πίνακας 43 Σύγκρισεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,350	-1,979 to -0,7214	0,0005
0 vs. 44	-1,476	-2,006 to -0,9460	0,0015

23 vs 44	-0,1260	-1,044 to 0,7922	0,7226
----------	---------	------------------	--------

Πίνακας 44 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,024	-1,438 to -0,6104	0,0023
0 vs. 44	-1,280	-1,541 to -1,019	0,0002
23 vs 44	-0,2560	-0,6484 to 0,1364	0,1443

Πίνακας 45 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,164	-1,415 to -0,9134	0,0002
0 vs. 44	-1,318	-1,633 to -1,003	0,0003
23 vs 44	-0,1540	-0,2974 to -0,01064	0,0406

Πίνακας 46 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,326	-1,782 to -0,8701	0,0013
0 vs. 44	-1,228	-1,660 to -0,7960	0,0014
23 vs 44	0,09800	-0,3285 to 0,5245	0,5582

Πίνακας 47 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του NAPTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,334	-1,881 to -0,7873	0,0025
0 vs. 44	-1,338	-1,720 to -0,9562	0,0006
23 vs 44	-0,004000	-0,5016 to 0,4936	0,9833

Πίνακας 48 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,326	-1,672 to -0,9798	0,0004
0 vs. 44	-1,372	-1,717 to -1,027	0,0625
23 vs 44	-0,04600	-0,6261 to 0,5341	>0,9999

Πίνακας 49 Συγκρίσεις της παραμέτρου πάχος για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 23, 44.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-1,590	-2,242 to -0,9377	0,0025
0 vs. 44	-1,296	-1,763 to -0,8293	0,0015
23 vs 44	0,2940	-0,1786 to 0,7666	0,1592

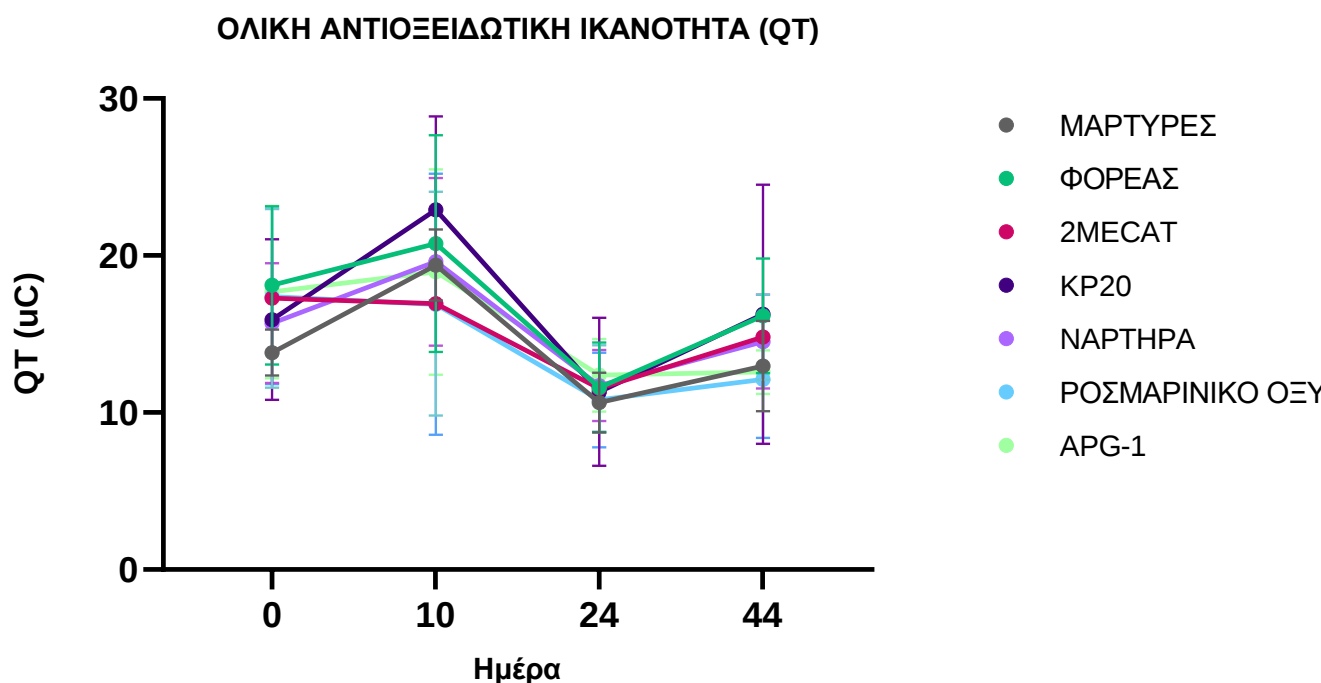
Από τον Πίνακα 37 φαίνεται ότι την ημέρα 7 η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές της μεταβλητής του πάχους σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι εφαρμογές των τοπικών σκευασμάτων ξεκίνησαν την ημέρα 24.

Επίσης την ημέρα 23 η ομάδα του APG-1 εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη πάχυνση σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι το δέρμα της ομάδας APG-1 είχε υποστεί μεγαλύτερη πάχυνση πριν ξεκινήσει η εφαρμογή των θεραπειών.

Επιπλέον, από τη στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του πάχους του δέρματος μεταξύ της ημέρας 0 και της ημέρας 23 αλλά και της ημέρας 44, το οποίο σημαίνει ότι υπήρξε σημαντική πάχυνση του δέρματος κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Αναφορικά με την ομάδα του 2MECAT, παρουσιάζεται σημαντική αύξηση του πάχους την ημέρα 44 σε σχέση με την ημέρα 23.

3.3.6 Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα



Διάγραμμα 10 Εξέλιξη της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα κατά τη διάρκεια του πειράματος για όλες τις ομάδες.

Από το Διάγραμμα 10 φαίνεται ότι υπάρχει μία αύξηση στις τιμές της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας από την ημέρα 0 στην ημέρα 10, εκτός από την ομάδα του 2MECAT και μία πτώση μέχρι την ημέρα 24. Τέλος, παρατηρείται μία αύξηση την τελευταία ημέρα του πειράματος εκτός, από τις ομάδες του ροσμαρινικού οξέος και APG-1.

Πίνακας 50 Έλεγχος κανονικότητας για τη μεταβλητή ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για όλες τις ομάδες όλες τις ημέρες.

QT	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	,169
	ΦΟΡΕΑΣ	,341
	2MECAT	,096
	KP20	,025
	NARTHRA	,137
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,115
	APG-1	,267
ΗΜΕΡΑ 10	MARTYPEΣ	,360
	ΦΟΡΕΑΣ	,207
	2MECAT	,507
	KP20	,472
	NARTHRA	,039
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,645
	APG-1	,154
ΗΜΕΡΑ 24	MARTYPEΣ	,313
	ΦΟΡΕΑΣ	,104
	2MECAT	,511
	KP20	,092
	NARTHRA	,972
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,222
	APG-1	,607
ΗΜΕΡΑ 44	MARTYPEΣ	,032
	ΦΟΡΕΑΣ	,284
	2MECAT	,066
	KP20	,036
	NARTHRA	,359
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,192
	APG-1	,213

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του KP20 την ημέρα 0 και 44, η ομάδα του NARTHRA την ημέρα 10, η ομάδα των μαρτύρων την ημέρα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 51 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ιδιότητα για όλες τις ημέρες την ημέρα 44

ΟΜΑΔΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	-3,200	-8,037 to 1,637	0,3095
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	-1,840	-5,921 to 2,241	0,3095
MARTYPEΣ vs. KP20	-3,300	-13,37 to 6,767	0,8413
MARTYPEΣ vs. NARTHPA	-1,560	-5,843 to 2,723	0,5476
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,8400	-4,080 to 5,760	0,4524
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,3800	-3,151 to 3,911	0,6905
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	1,360	-3,396 to 6,116	0,5238
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	-0,1000	-10,19 to 9,987	0,9811
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHPA	1,640	-3,258 to 6,538	0,4602
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,040	-1,346 to 9,426	0,1219
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	3,580	-0,8711 to 8,031	0,0940
2MECAT vs. KP20	-1,460	-11,53 to 8,611	0,7228
2MECAT vs. NARTHPA	0,2800	-3,893 to 4,453	0,8807
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	2,680	-2,163 to 7,523	0,2339
2MECAT vs. APG-1	2,220	-1,120 to 5,560	0,1547
KP20 vs. NARTHPA	1,740	-8,325 to 11,81	0,6758
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	4,140	-5,954 to 14,23	0,3489
KP20 vs. APG-1	3,680	-6,489 to 13,85	0,3781
NARTHPA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	2,400	-2,579 to 7,379	0,2964
NARTHPA vs. APG-1	1,940	-1,726 to 5,606	0,2393

Πίνακας 52 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 24, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	3,180	-0,1115 to 6,471	0,0551
0 vs. 44	0,8600	-2,294 to 4,014	0,4912
24 vs 44	-2,320	-5,098 to 0,4584	0,0813

Πίνακας 53 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 24, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	6,500	-0,9706 to 13,97	0,0731
0 vs. 44	1,940	-7,320 to 11,20	0,5920
24 vs 44	-4,560	-8,265 to -0,8551	0,0268

Πίνακας 54 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 24, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	5,740	1,678 to 9,802	0,0172

0 vs. 44	2,480	-5,531 to 10,49	0,4385
24 vs 44	-3,260	-7,708 to 1,188	0,1116

Πίνακας 55 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 24, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	4,600	-4,781 to 13,98	0,3125
0 vs. 44	-0,3400	-13,44 to 12,76	>0,9999
24 vs 44	-4,940	-9,458 to -0,4223	0,0625

Πίνακας 56 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του NAPTHPA τις ημέρες 0, 24, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	6,600	-2,722 to 15,92	0,1207
0 vs. 44	5,280	1,733 to 8,827	0,0145
24 vs 44	-1,320	-8,662 to 6,022	0,6439

Πίνακας 57 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 24, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	6,600	-2,722 to 15,92	0,1207
0 vs. 44	5,280	1,733 to 8,827	0,0145
24 vs 44	-1,320	-8,662 to 6,022	0,6439

Πίνακας 58 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 24, 44.

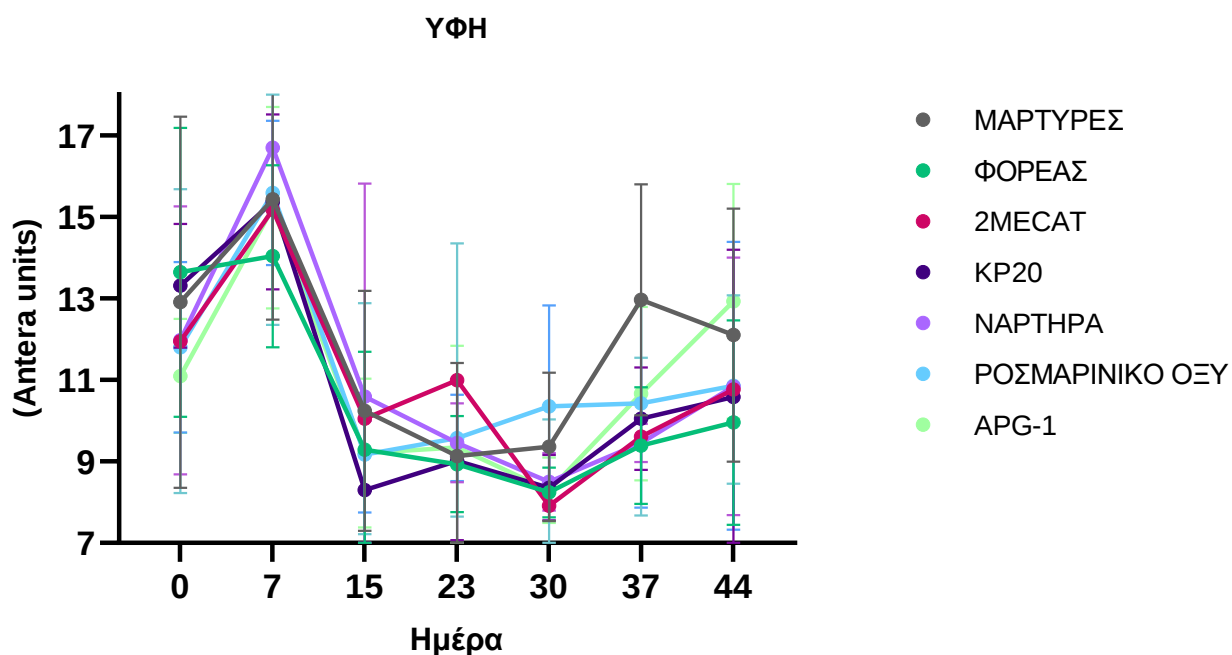
APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 24	5,300	-0,03843 to 10,64	0,0510
0 vs. 44	5,100	-2,684 to 12,88	0,1430
24 vs 44	-0,2000	-4,189 to 3,789	0,8960

Από τον Πίνακα 52 Συγκρίσεις της παραμέτρου ολική αντιοξειδωτική ικανότητα για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 24, 44. Πίνακας 52 φαίνεται ότι η ομάδα των μαρτύρων παρουσίασε σημαντική διαφορά στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα την ημέρα 24 σε σχέση με την ημέρα 0, όπως επίσης είχε στατιστικά μεγαλύτερη τιμή την τελευταία ημέρα του πειράματος (44) σε σχέση με την ημέρα 24, όπου άρχισαν οι εφαρμογές των θεραπειών.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 55 η ομάδα του KP20 εμφάνισε τάση στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη τιμή της παραμέτρου την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) σε σχέση με την πρώτη ημέρα των εφαρμογών (ημέρα 23)

3.4 Αποτελέσματα κάμερας Antera

3.4.1 Υφή



Διάγραμμα 11 Εξέλιξη της παραμέτρου της υφής στη διάρκεια του πειράματος για όλες τις ομάδες.

Για τη μέτρηση της υφής του δέρματος, χρησιμοποιείται η παράμετρος Average Roughness Ra, από το λογισμικό της Antera. Όσο πιο αυξημένη είναι η τιμή αυτής της παραμέτρου, τόσο λιγότερο λεία είναι η επιφάνεια του δέρματος, άρα τόσο χειρότερη είναι η κατάσταση του δέρματος των μυών. Από το Διάγραμμα 11 φαίνεται ότι την ημέρα 7 η τιμή της παραμέτρου αυξάνεται και μετά ακολουθεί καθοδική πορεία, λόγω της αυτοϊασης που συμβαίνει μετά την 1^η εβδομάδα. Από την ημέρα 30 αυξάνεται ξανά με την ομάδα των μαρτύρων και του APG-1 να έχουν τις υψηλότερες τιμές την τελευταία ημέρα του πειράματος.

3.4.1.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της υφής

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 59 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της υψής σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

ΥΦΗ	ΟΜΑΔΕΣ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	,267
	ΦΟΡΕΑΣ	,290
	2MECAT	,470
	KP20	,936
	NARTHPA	,989
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,009
	APG-1	,775
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYPEΣ	,254
	ΦΟΡΕΑΣ	,453
	2MECAT	,394
	KP20	,046
	NARTHPA	,147
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,304
	APG-1	,204
ΗΜΕΡΑ 15	MARTYPEΣ	,849
	ΦΟΡΕΑΣ	,628
	2MECAT	,141
	KP20	,702
	NARTHPA	,163
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,906
	APG-1	,191
ΗΜΕΡΑ 23	MARTYPEΣ	,018
	ΦΟΡΕΑΣ	,087
	2MECAT	,903
	KP20	,121
	NARTHPA	,103
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,480
	APG-1	,334
ΗΜΕΡΑ 30	MARTYPEΣ	,730
	ΦΟΡΕΑΣ	,133
	2MECAT	,973
	KP20	,674
	NARTHPA	,866
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,391
	APG-1	,733
ΗΜΕΡΑ 37	MARTYPEΣ	,403
	ΦΟΡΕΑΣ	,476
	2MECAT	,012
	KP20	,715
	NARTHPA	,266
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,710
	APG-1	,705
ΗΜΕΡΑ 44	MARTYPEΣ	,455
	ΦΟΡΕΑΣ	,216
	2MECAT	,025
	KP20	,468
	NARTHPA	,128
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,570
	APG-1	,498

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50, θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος την ημέρα 0, η ομάδα του KP20 την ημέρα 7, η ομάδα του 2MECAT την ημέρα 37 και την ημέρα 44 δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 60 Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την υφή του δέρματος κατά τη διάρκεια του πειράματος με One-Way Anova

ΥΦΗ	(I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ	Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-,73040	,711	-4,7248	3,2640
		2MECAT	,96120	,626	-3,0332	4,9556
		KP20	-,40000	,839	-4,3944	3,5944
		NARTHRA	,93700	,635	-3,0574	4,9314
		APG-1	1,81400	,360	-2,1804	5,8084
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	,73040	,711	-3,2640	4,7248
		2MECAT	1,69160	,393	-2,3028	5,6860
		KP20	,33040	,867	-3,6640	4,3248
		NARTHRA	1,66740	,400	-2,3270	5,6618
		APG-1	2,54440	,203	-1,4500	6,5388
	2MECAT	MARTYPEΣ	-,96120	,626	-4,9556	3,0332
		ΦΟΡΕΑΣ	-1,69160	,393	-5,6860	2,3028
		KP20	-1,36120	,491	-5,3556	2,6332
		NARTHRA	-,02420	,990	-4,0186	3,9702
		APG-1	,85280	,665	-3,1416	4,8472
	KP20	MARTYPEΣ	,40000	,839	-3,5944	4,3944
		ΦΟΡΕΑΣ	-,33040	,867	-4,3248	3,6640
		2MECAT	1,36120	,491	-2,6332	5,3556
		NARTHRA	1,33700	,499	-2,6574	5,3314
		APG-1	2,21400	,266	-1,7804	6,2084
	NARTHRA	MARTYPEΣ	-,93700	,635	-4,9314	3,0574
		ΦΟΡΕΑΣ	-1,66740	,400	-5,6618	2,3270
		2MECAT	,02420	,990	-3,9702	4,0186
		KP20	-1,33700	,499	-5,3314	2,6574
		APG-1	,87700	,656	-3,1174	4,8714
ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 7	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	1,39580	,379	-1,8044	4,5960
		2MECAT	,25780	,870	-2,9424	3,4580
		NARTHRA	-1,26840	,424	-4,4686	1,9318
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,15540	,921	-3,3556	3,0448
		APG-1	,20940	,894	-2,9908	3,4096
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-1,39580	,379	-4,5960	1,8044
		2MECAT	-1,13800	,472	-4,3382	2,0622
		NARTHRA	-2,66420	,099	-5,8644	,5360
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-1,55120	,329	-4,7514	1,6490
		APG-1	-1,18640	,454	-4,3866	2,0138
	2MECAT	MARTYPEΣ	-,25780	,870	-3,4580	2,9424
		ΦΟΡΕΑΣ	1,13800	,472	-2,0622	4,3382
		NARTHRA	-1,52620	,337	-4,7264	1,6740

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,41320	,793	-3,6134	2,7870	
		APG-1	-,04840	,976	-3,2486	3,1518	
ΝΑΡΤΗΡΑ		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	1,26840	,424	-1,9318	4,4686	
		ΦΟΡΕΑΣ	2,66420	,099	-,5360	5,8644	
		2ΜΕCΑΤ	1,52620	,337	-1,6740	4,7264	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,11300	,482	-2,0872	4,3132	
		APG-1	1,47780	,352	-1,7224	4,6780	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,15540	,921	-3,0448	3,3556
		ΦΟΡΕΑΣ	1,55120	,329	-1,6490	4,7514	
		2ΜΕCΑΤ	,41320	,793	-2,7870	3,6134	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,11300	,482	-4,3132	2,0872	
		APG-1	,36480	,817	-2,8354	3,5650	
ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 15	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,95300	,605	-2,7749	4,6809	
		2ΜΕCΑΤ	,19220	,917	-3,5357	3,9201	
		ΚΡ20	1,94540	,294	-1,7825	5,6733	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,34720	,850	-4,0751	3,3807	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,07360	,560	-2,6543	4,8015	
		APG-1	1,03780	,573	-2,6901	4,7657	
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,95300	,605	-4,6809	2,7749	
		2ΜΕCΑΤ	-,76080	,679	-4,4887	2,9671	
		ΚΡ20	,99240	,590	-2,7355	4,7203	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,30020	,481	-5,0281	2,4277	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,12060	,948	-3,6073	3,8485	
		APG-1	,08480	,963	-3,6431	3,8127	
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,19220	,917	-3,9201	3,5357	
		ΦΟΡΕΑΣ	,76080	,679	-2,9671	4,4887	
		ΚΡ20	1,75320	,344	-1,9747	5,4811	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,53940	,769	-4,2673	3,1885	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,88140	,632	-2,8465	4,6093	
		APG-1	,84560	,646	-2,8823	4,5735	
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,94540	,294	-5,6733	1,7825	
		ΦΟΡΕΑΣ	-,99240	,590	-4,7203	2,7355	
		2ΜΕCΑΤ	-1,75320	,344	-5,4811	1,9747	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-2,29260	,218	-6,0205	1,4353	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,87180	,636	-4,5997	2,8561	
		APG-1	-,90760	,622	-4,6355	2,8203	
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,34720	,850	-3,3807	4,0751	
		ΦΟΡΕΑΣ	1,30020	,481	-2,4277	5,0281	
		2ΜΕCΑΤ	,53940	,769	-3,1885	4,2673	
		ΚΡ20	2,29260	,218	-1,4353	6,0205	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,42080	,442	-2,3071	5,1487	
		APG-1	1,38500	,453	-2,3429	5,1129	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-1,07360	,560	-4,8015	2,6543	
		ΦΟΡΕΑΣ	-,12060	,948	-3,8485	3,6073	
		2ΜΕCΑΤ	-,88140	,632	-4,6093	2,8465	
		ΚΡ20	,87180	,636	-2,8561	4,5997	
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-1,42080	,442	-5,1487	2,3071	
		APG-1	-,03580	,984	-3,7637	3,6921	
	ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 23	ΦΟΡΕΑΣ	2ΜΕCΑΤ	-2,06020	,126	-4,7369	,6165

		KP20	,08080	,951	-2,7575	2,5959	
		NΑΡΤΗΡΑ	,52220	,692	-3,1989	2,1545	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	,63840	,629	-3,3151	2,0383	
		ΟΕΥ					
		APG-1	,40880	,757	-3,0855	2,2679	
		2MECAT	ΦΟΡΕΑΣ	2,06020	,126	-,6165	4,7369
		KP20	1,97940	,141	-,6973	4,6561	
		NΑΡΤΗΡΑ	1,53800	,249	-1,1387	4,2147	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	1,42180	,286	-1,2549	4,0985	
		ΟΕΥ					
		APG-1	1,65140	,217	-1,0253	4,3281	
		KP20	ΦΟΡΕΑΣ	,08080	,951	-2,5959	2,7575
		2MECAT	-1,97940	,141	-4,6561	,6973	
		NΑΡΤΗΡΑ	-,44140	,738	-3,1181	2,2353	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-,55760	,673	-3,2343	2,1191	
		APG-1	-,32800	,804	-3,0047	2,3487	
		NΑΡΤΗΡΑ	ΦΟΡΕΑΣ	,52220	,692	-2,1545	3,1989
		2MECAT	-1,53800	,249	-4,2147	1,1387	
		KP20	,44140	,738	-2,2353	3,1181	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-,11620	,930	-2,7929	2,5605	
		APG-1	,11340	,931	-2,5633	2,7901	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	ΦΟΡΕΑΣ	,63840	,629	-2,0383	3,3151
		ΟΕΥ	2MECAT	-1,42180	,286	-4,0985	1,2549
		KP20	,55760	,673	-2,1191	3,2343	
		NΑΡΤΗΡΑ	,11620	,930	-2,5605	2,7929	
		APG-1	,22960	,862	-2,4471	2,9063	
ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 30	MΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	1,11520	,254	-,8470	3,0774	
		2MECAT	1,44320	,143	-,5190	3,4054	
		KP20	,99980	,306	-,9624	2,9620	
		NΑΡΤΗΡΑ	,85620	,379	-1,1060	2,8184	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-,99600	,307	-2,9582	,9662	
		APG-1	1,06380	,276	-,8984	3,0260	
	ΦΟΡΕΑΣ	MΑΡΤΥΡΕΣ	-1,11520	,254	-3,0774	,8470	
		2MECAT	,32800	,735	-1,6342	2,2902	
		KP20	-,11540	,905	-2,0776	1,8468	
		NΑΡΤΗΡΑ	-,25900	,789	-2,2212	1,7032	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-2,11120*	,036	-4,0734	-,1490	
		APG-1	-,05140	,958	-2,0136	1,9108	
	2MECAT	MΑΡΤΥΡΕΣ	-1,44320	,143	-3,4054	,5190	
		ΦΟΡΕΑΣ	-,32800	,735	-2,2902	1,6342	
		KP20	-,44340	,647	-2,4056	1,5188	
		NΑΡΤΗΡΑ	-,58700	,545	-2,5492	1,3752	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-2,43920*	,017	-4,4014	-,4770	
		APG-1	-,37940	,695	-2,3416	1,5828	
	KP20	MΑΡΤΥΡΕΣ	-,99980	,306	-2,9620	,9624	
		ΦΟΡΕΑΣ	,11540	,905	-1,8468	2,0776	
		2MECAT	,44340	,647	-1,5188	2,4056	
		NΑΡΤΗΡΑ	-,14360	,882	-2,1058	1,8186	
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ					
		ΟΕΥ	-1,99580*	,046	-3,9580	-,0336	
		APG-1	,06400	,947	-1,8982	2,0262	

ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 37	NARTHPA	MARTYPEΣ	,85620	,379	-2,8184	1,1060
		ΦΟΡΕΑΣ	,25900	,789	-1,7032	2,2212
		2MECAT	,58700	,545	-1,3752	2,5492
		KP20	,14360	,882	-1,8186	2,1058
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	-1,85220	,063	-3,8144	,1100
		APG-1	,20760	,830	-1,7546	2,1698
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	MARTYPEΣ	,99600	,307	-,9662	2,9582
		ΦΟΡΕΑΣ	2,11120*	,036	,1490	4,0734
		2MECAT	2,43920*	,017	,4770	4,4014
		KP20	1,99580*	,046	,0336	3,9580
		NARTHPA	1,85220	,063	-,1100	3,8144
		APG-1	2,05980*	,040	,0976	4,0220
	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	3,58000*	,007	1,0517	6,1083
		KP20	2,92020*	,025	,3919	5,4485
		NARTHPA	3,51180*	,008	,9835	6,0401
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	2,54500*	,049	,0167	5,0733
		APG-1	2,30380	,072	-,2245	4,8321
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-3,58000*	,007	-6,1083	-1,0517
		KP20	-,65980	,597	-3,1881	1,8685
		NARTHPA	-,06820	,956	-2,5965	2,4601
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	-1,03500	,409	-3,5633	1,4933
		APG-1	-1,27620	,310	-3,8045	1,2521
	KP20	MARTYPEΣ	-2,92020*	,025	-5,4485	-,3919
		ΦΟΡΕΑΣ	,65980	,597	-1,8685	3,1881
		NARTHPA	,59160	,635	-1,9367	3,1199
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	-,37520	,763	-2,9035	2,1531
		APG-1	-,61640	,621	-3,1447	1,9119
	NARTHPA	MARTYPEΣ	-3,51180*	,008	-6,0401	-,9835
		ΦΟΡΕΑΣ	,06820	,956	-2,4601	2,5965
		KP20	-,59160	,635	-3,1199	1,9367
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	-,96680	,440	-3,4951	1,5615
		APG-1	-1,20800	,336	-3,7363	1,3203
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	MARTYPEΣ	-2,54500*	,049	-5,0733	-,0167
		ΦΟΡΕΑΣ	1,03500	,409	-1,4933	3,5633
		KP20	,37520	,763	-2,1531	2,9035
		NARTHPA	,96680	,440	-1,5615	3,4951
		APG-1	-,24120	,846	-2,7695	2,2871
ΥΦΗ ΗΜΕΡΑ 44	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	2,14560	,275	-1,8027	6,0939
		KP20	1,51520	,438	-2,4331	5,4635
		NARTHPA	1,25540	,520	-2,6929	5,2037
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	1,24100	,525	-2,7073	5,1893
		APG-1	-,82940	,670	-4,7777	3,1189
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-2,14560	,275	-6,0939	1,8027
		KP20	-,63040	,746	-4,5787	3,3179
		NARTHPA	-,89020	,648	-4,8385	3,0581
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΕΥ	-,90460	,642	-4,8529	3,0437
		APG-1	-2,97500	,134	-6,9233	,9733
	KP20	MARTYPEΣ	-1,51520	,438	-5,4635	2,4331

	ΦΟΡΕΑΣ	,63040	,746	-3,3179	4,5787
	NARTHRA	-,25980	,894	-4,2081	3,6885
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,27420	,888	-4,2225	3,6741
	APG-1	-2,34460	,234	-6,2929	1,6037
NARTHRA	MARTYΡΕΣ	-1,25540	,520	-5,2037	2,6929
	ΦΟΡΕΑΣ	,89020	,648	-3,0581	4,8385
	KP20	,25980	,894	-3,6885	4,2081
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,01440	,994	-3,9627	3,9339
	APG-1	-2,08480	,289	-6,0331	1,8635
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	-1,24100	,525	-5,1893	2,7073
	ΦΟΡΕΑΣ	,90460	,642	-3,0437	4,8529
	KP20	,27420	,888	-3,6741	4,2225
	NARTHRA	,01440	,994	-3,9339	3,9627
	APG-1	-2,07040	,292	-6,0187	1,8779

Πίνακας 61 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 0.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	,754
	ΦΟΡΕΑΣ	,754
	2MECAT	,917
	KP20	,117
	NARTHRA	,917
	APG-1	,602

Πίνακας 62 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του KP20 και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 7.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
KP20	MARTYΡΕΣ	,917
	ΦΟΡΕΑΣ	,465
	2MECAT	,754
	NARTHRA	,347
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,917
	APG-1	,917

Πίνακας 63 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα των μαρτύρων και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 23.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,602
	2MECAT	,917
	KP20	,917
	NARTHRA	,347
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,917
	APG-1	,754

Πίνακας 64 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του 2MECAT και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 37.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
2MECAT	MARTYPEΣ	,047
	ΦΟΡΕΑΣ	,917
	KP20	,467
	NARTHPA	,251
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,465
	APG-1	,251

Πίνακας 65 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του 2MECAT και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 44.

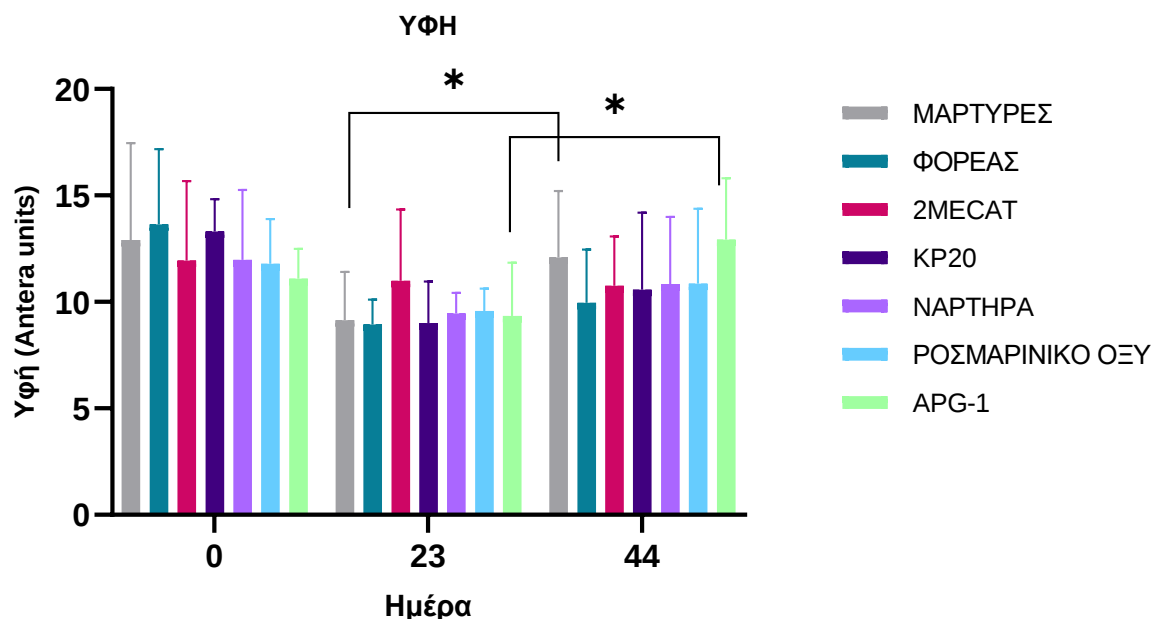
ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
2MECAT	MARTYPEΣ	,754
	ΦΟΡΕΑΣ	,465
	KP20	,754
	NARTHPA	,465
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,754
	APG-1	,175

Την πρώτη ημέρα του πειράματος δε διαφέρουν οι τιμές μεταξύ των ομάδων.

Από την στατιστική ανάλυση στους παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι την ημέρα 30 η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος εμφανίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις ομάδες του φορέα, 2MECAT, KP20, NARTHPA και APG-1 με την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος να εμφανίζει χειρότερη υφή δέρματος.

Την ημέρα 37 η ομάδα των μαρτύρων παρουσιάζει χειρότερη εικόνα σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες και οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος οι τιμές της παραμέτρου μεταξύ των ομάδων δεν έχουν σημαντικές διαφορές.



Διάγραμμα 12 Σύγκριση μέσων τιμών της υφής όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου της υφής, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυνών. Έγινε εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης και post-hoc κριτήριο Fisher's LSD. Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές χαρακτηρίζονται αυτές με P-value<0.05.

Πίνακας 66 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

ΜΑΡΤΥΡΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	3,772	-1,165 to 8,709	0,0625
0 vs. 44	0,8080	-6,324 to 7,940	0,7688
23 vs 44	-2,964	-6,956 to 1,028	0,0625

Πίνακας 67 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	4,704	-0,5105 to 9,918	0,0664
0 vs. 44	3,686	-0,2344 to 7,606	0,0594
23 vs 44	-1,018	-4,346 to 2,310	0,4436

Πίνακας 68 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	0,9500	-3,056 to 4,956	0,5463
0 vs. 44	-1,296	-1,763 to -0,8293	0,8125
23 vs 44	0,2940	-0,1786 to 0,7666	0,6250

Πίνακας 69 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	4,292	2,728 to 5,856	0,0016
0 vs. 44	2,726	-1,329 to 6,781	0,1354
23 vs 44	-1,566	-4,541 to 1,409	0,2177

Πίνακας 70 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του NAPTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	2,516	-1,565 to 6,597	0,1621
0 vs. 44	1,130	-6,276 to 8,536	0,6936
23 vs 44	-1,386	-5,669 to 2,897	0,4197

Πίνακας 71 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	2,226	-0,7523 to 5,204	0,1250
0 vs. 44	0,9440	-5,322 to 7,210	0,8125
23 vs 44	-1,282	-4,701 to 2,137	0,3566

Πίνακας 72 Συγκρίσεις της παραμέτρου υφή για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 23, 44.

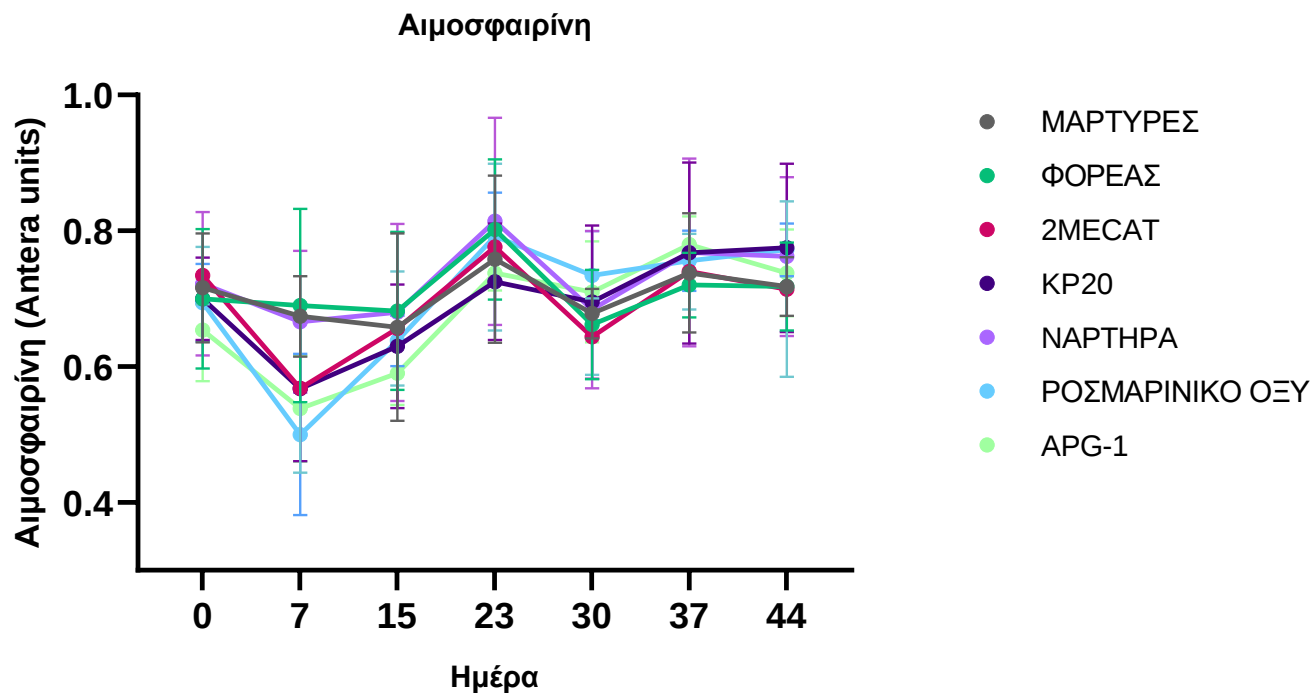
APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	1,750	-0,3834 to 3,883	0,0850
0 vs. 44	-1,832	-4,342 to 0,6784	0,1127
23 vs 44	-3,582	-7,314 to 0,1504	0,0561

Αναφορικά με την ομάδα των μαρτύρων σύμφωνα με τον Πίνακα 66 παρουσιάζεται τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών μεταξύ των ημερών 23 και 44, δηλαδή την

τελευταία ημέρα του πειράματος παρουσίασαν μεγαλύτερη τιμή στην κλίμακα της Antera 3D, δηλαδή χειρότερη υφή δέρματος σε σχέση με την ημέρα 23, μία ημέρα πριν αρχίσουν οι εφαρμογές των θεραπειών

Η ομάδα του APG-1 εμφάνισε χειρότερη υφή την ημέρα 44 σε σχέση με την ημέρα 23, σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση στον Πίνακα 72.

3.4.2 Αιμοσφαιρίνη



Διάγραμμα 13 Εξέλιξη στη διάρκεια του πειράματος των μέσων τιμών της παραμέτρου της αιμοσφαιρίνης για όλες τις ομάδες.

Από το Διάγραμμα 13 φαίνεται ότι σε όλες τις ομάδες εκτός από αυτές των μαρτύρων, του φορέα και του NARTHRA η αιμοσφαιρίνη μειώνεται κατά πολύ την ημέρα 7, και αυξάνεται πολύ την ημέρα 23, μέχρι την ημέρα 30 μειώνεται και στη συνέχεια διατηρεί μία σταθερή πορεία.

3.4.2.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της αιμοσφαιρίνης

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 73 Έλεγχος κανονικότητας για όλες τις ομάδες για όλες τις ημέρες του πειράματος.

HEMOGLOBIN	ΟΜΑΔΕΣ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	,480
	ΦΟΡΕΑΣ	,537
	2MECAT	,266
	KP20	,481
	NARTHRA	,363

	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,174
	APG-1	,625
ΗΜΕΡΑ 7	MARTYPEΣ	,532
	ΦΟΡΕΑΣ	,507
	2MECAT	,529
	KP20	,957
	NARTHPA	,333
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,956
	APG-1	,258
ΗΜΕΡΑ 15	MARTYPEΣ	,538
	ΦΟΡΕΑΣ	,495
	2MECAT	,584
	KP20	,498
	NARTHPA	,165
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,715
	APG-1	,190
ΗΜΕΡΑ 23	MARTYPEΣ	,584
	ΦΟΡΕΑΣ	,977
	2MECAT	,560
	KP20	,524
	NARTHPA	,106
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,103
	APG-1	,156
ΗΜΕΡΑ 30	MARTYPEΣ	,106
	ΦΟΡΕΑΣ	,861
	2MECAT	,045
	KP20	,636
	NARTHPA	,565
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,961
	APG-1	,330
ΗΜΕΡΑ 37	MARTYPEΣ	,413
	ΦΟΡΕΑΣ	,887
	2MECAT	,864
	KP20	,585
	NARTHPA	,901
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,315
	APG-1	,975
ΗΜΕΡΑ 44	MARTYPEΣ	,066
	ΦΟΡΕΑΣ	,675
	2MECAT	,841
	KP20	,757
	NARTHPA	,326
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,792
	APG-1	,705

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του 2MECAT την ημέρα 30 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 74 Συγκρίσεις των τιμών της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη μεταξύ των ομάδων για όλες τις ημέρες του πειράματος με One-Way Anova.

			Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
HEMOGLOBIN	(I) ΟΜΑΔΕΣ	(J) ΟΜΑΔΕΣ			Lower Bound	Upper Bound
HEMOGLOBIN D0	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,01140	,820	-,0904	,1132
		2MECAT	-,02020	,687	-,1220	,0816
		KP20	,01275	,810	-,0952	,1207
		NARTHPA	-,00660	,895	-,1084	,0952
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,01860	,711	-,0832	,1204
		APG-1	,05940	,242	-,0424	,1612
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ	-,01140	,820	-,1132	,0904
		2MECAT	-,03160	,530	-,1334	,0702
		KP20	,00135	,980	-,1066	,1093
		NARTHPA	-,01800	,720	-,1198	,0838
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,00720	,886	-,0946	,1090
		APG-1	,04800	,342	-,0538	,1498
	2MECAT	MARTYPEΣ	,02020	,687	-,0816	,1220
		ΦΟΡΕΑΣ	,03160	,530	-,0702	,1334
		KP20	,03295	,537	-,0750	,1409
		NARTHPA	,01360	,786	-,0882	,1154
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,03880	,441	-,0630	,1406
		APG-1	,07960	,120	-,0222	,1814
	KP20	MARTYPEΣ	-,01275	,810	-,1207	,0952
		ΦΟΡΕΑΣ	-,00135	,980	-,1093	,1066
		2MECAT	-,03295	,537	-,1409	,0750
		NARTHPA	-,01935	,716	-,1273	,0886
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,00585	,912	-,1021	,1138
		APG-1	,04665	,383	-,0613	,1546
	NARTHPA	MARTYPEΣ	,00660	,895	-,0952	,1084
		ΦΟΡΕΑΣ	,01800	,720	-,0838	,1198
		2MECAT	-,01360	,786	-,1154	,0882
		KP20	,01935	,716	-,0886	,1273
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,02520	,616	-,0766	,1270
		APG-1	,06600	,195	-,0358	,1678
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ	-,01860	,711	-,1204	,0832
		ΦΟΡΕΑΣ	-,00720	,886	-,1090	,0946
		2MECAT	-,03880	,441	-,1406	,0630
		KP20	-,00585	,912	-,1138	,1021
		NARTHPA	-,02520	,616	-,1270	,0766
		APG-1	,04080	,418	-,0610	,1426
	APG-1	MARTYPEΣ	-,05940	,242	-,1612	,0424
		ΦΟΡΕΑΣ	-,04800	,342	-,1498	,0538
		2MECAT	-,07960	,120	-,1814	,0222
		KP20	-,04665	,383	-,1546	,0613
		NARTHPA	-,06600	,195	-,1678	,0358

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,04080	,418	-,1426	,0610
HEMOGLOBIN ΗΜΕΡΑ 7	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,01440	,835	-,1549	,1261
		2ΜΕCΑΤ	,10520	,136	-,0353	,2457
		ΚΡ20	,10825	,148	-,0408	,2573
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,00660	,924	-,1339	,1471
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,17540*	,016	,0349	,3159
		ΑΡG-1	,13680	,056	-,0037	,2773
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,01440	,835	-,1261	,1549
		2ΜΕCΑΤ	,11960	,092	-,0209	,2601
		ΚΡ20	,12265	,103	-,0264	,2717
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,02100	,761	-,1195	,1615
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,18980*	,010	,0493	,3303
		ΑΡG-1	,15120*	,036	,0107	,2917
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,10520	,136	-,2457	,0353
		ΦΟΡΕΑΣ	-,11960	,092	-,2601	,0209
		ΚΡ20	,00305	,967	-,1460	,1521
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,09860	,161	-,2391	,0419
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,07020	,314	-,0703	,2107
		ΑΡG-1	,03160	,648	-,1089	,1721
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,10825	,148	-,2573	,0408
		ΦΟΡΕΑΣ	-,12265	,103	-,2717	,0264
		2ΜΕCΑΤ	-,00305	,967	-,1521	,1460
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,10165	,173	-,2507	,0474
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,06715	,363	-,0819	,2162
		ΑΡG-1	,02855	,697	-,1205	,1776
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,00660	,924	-,1471	,1339
		ΦΟΡΕΑΣ	-,02100	,761	-,1615	,1195
		2ΜΕCΑΤ	,09860	,161	-,0419	,2391
		ΚΡ20	,10165	,173	-,0474	,2507
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,16880*	,020	,0283	,3093
		ΑΡG-1	,13020	,068	-,0103	,2707
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,17540*	,016	-,3159	-,0349
		ΦΟΡΕΑΣ	-,18980*	,010	-,3303	-,0493
		2ΜΕCΑΤ	-,07020	,314	-,2107	,0703
		ΚΡ20	-,06715	,363	-,2162	,0819
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,16880*	,020	-,3093	-,0283
		ΑΡG-1	-,03860	,578	-,1791	,1019
	ΑΡG-1	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,13680	,056	-,2773	,0037
		ΦΟΡΕΑΣ	-,15120*	,036	-,2917	-,0107
		2ΜΕCΑΤ	-,03160	,648	-,1721	,1089
		ΚΡ20	-,02855	,697	-,1776	,1205
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,13020	,068	-,2707	,0103
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,03860	,578	-,1019	,1791
HEMOGLOBIN ΗΜΕΡΑ 15	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-,02260	,720	-,1505	,1053
		2ΜΕCΑΤ	,00280	,964	-,1251	,1307
		ΚΡ20	,03125	,640	-,1044	,1669
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,02140	,734	-,1493	,1065
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,02180	,729	-,1061	,1497

		APG-1	,06980	,273	-,0581	,1977
ΦΟΡΕΑΣ		MARTYΡΕΣ	,02260	,720	-,1053	,1505
		2ΜΕCΑΤ	,02540	,687	-,1025	,1533
		KP20	,05385	,422	-,0818	,1895
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,00120	,985	-,1267	,1291
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,04440	,482	-,0835	,1723
		APG-1	,09240	,150	-,0355	,2203
2ΜΕCΑΤ		MARTYΡΕΣ	-,00280	,964	-,1307	,1251
		ΦΟΡΕΑΣ	-,02540	,687	-,1533	,1025
		KP20	,02845	,670	-,1072	,1641
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,02420	,701	-,1521	,1037
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,01900	,763	-,1089	,1469
		APG-1	,06700	,292	-,0609	,1949
KP20		MARTYΡΕΣ	-,03125	,640	-,1669	,1044
		ΦΟΡΕΑΣ	-,05385	,422	-,1895	,0818
		2ΜΕCΑΤ	-,02845	,670	-,1641	,1072
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,05265	,433	-,1883	,0830
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,00945	,887	-,1451	,1262
		APG-1	,03855	,565	-,0971	,1742
ΝΑΡΤΗΡΑ		MARTYΡΕΣ	,02140	,734	-,1065	,1493
		ΦΟΡΕΑΣ	-,00120	,985	-,1291	,1267
		2ΜΕCΑΤ	,02420	,701	-,1037	,1521
		KP20	,05265	,433	-,0830	,1883
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,04320	,494	-,0847	,1711
		APG-1	,09120	,155	-,0367	,2191
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ		MARTYΡΕΣ	-,02180	,729	-,1497	,1061
		ΦΟΡΕΑΣ	-,04440	,482	-,1723	,0835
		2ΜΕCΑΤ	-,01900	,763	-,1469	,1089
		KP20	,00945	,887	-,1262	,1451
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,04320	,494	-,1711	,0847
		APG-1	,04800	,448	-,0799	,1759
APG-1		MARTYΡΕΣ	-,06980	,273	-,1977	,0581
		ΦΟΡΕΑΣ	-,09240	,150	-,2203	,0355
		2ΜΕCΑΤ	-,06700	,292	-,1949	,0609
		KP20	-,03855	,565	-,1742	,0971
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,09120	,155	-,2191	,0367
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,04800	,448	-,1759	,0799
HEMOGLOBIN ΗΜΕΡΑ 23	MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	-,04580	,492	-,1808	,0892
		2ΜΕCΑΤ	-,01780	,789	-,1528	,1172
		KP20	,02910	,680	-,1141	,1723
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,05920	,376	-,1942	,0758
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,03340	,616	-,1684	,1016
		APG-1	,01680	,800	-,1182	,1518
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	,04580	,492	-,0892	,1808
		2ΜΕCΑΤ	,02800	,674	-,1070	,1630
		KP20	,07490	,293	-,0683	,2181
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,01340	,840	-,1484	,1216
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,01240	,852	-,1226	,1474
		APG-1	,06260	,350	-,0724	,1976

2MECAT	MARTYΡΕΣ ΦΟΡΕΑΣ KP20 NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	MARTYΡΕΣ	,01780	,789	-,1172	,1528
		ΦΟΡΕΑΣ	-,02800	,674	-,1630	,1070
		KP20	,04690	,507	-,0963	,1901
		NARTHPA	-,04140	,535	-,1764	,0936
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,01560	,814	-,1506	,1194
		ΟΞΥ				
		APG-1	,03460	,603	-,1004	,1696
	KP20	MARTYΡΕΣ	-,02910	,680	-,1723	,1141
		ΦΟΡΕΑΣ	-,07490	,293	-,2181	,0683
		2MECAT	-,04690	,507	-,1901	,0963
		NARTHPA	-,08830	,217	-,2315	,0549
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,06250	,379	-,2057	,0807
		ΟΞΥ				
		APG-1	-,01230	,861	-,1555	,1309
	NARTHPA	MARTYΡΕΣ	,05920	,376	-,0758	,1942
		ΦΟΡΕΑΣ	,01340	,840	-,1216	,1484
		2MECAT	,04140	,535	-,0936	,1764
		KP20	,08830	,217	-,0549	,2315
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	,02580	,698	-,1092	,1608
		ΟΞΥ				
		APG-1	,07600	,258	-,0590	,2110
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYΡΕΣ	,03340	,616	-,1016	,1684
		ΦΟΡΕΑΣ	-,01240	,852	-,1474	,1226
		2MECAT	,01560	,814	-,1194	,1506
		KP20	,06250	,379	-,0807	,2057
		NARTHPA	-,02580	,698	-,1608	,1092
		APG-1	,05020	,452	-,0848	,1852
	APG-1	MARTYΡΕΣ	-,01680	,800	-,1518	,1182
		ΦΟΡΕΑΣ	-,06260	,350	-,1976	,0724
		2MECAT	-,03460	,603	-,1696	,1004
		KP20	,01230	,861	-,1309	,1555
		NARTHPA	-,07600	,258	-,2110	,0590
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,05020	,452	-,1852	,0848
		ΟΞΥ				
HEMOGLOBIN ΗΜΕΡΑ 30	MARTYΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,01720	,738	-,0871	,1215
		KP20	-,01490	,784	-,1255	,0957
		NARTHPA	-,00680	,895	-,1111	,0975
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,05500	,289	-,1593	,0493
		ΟΞΥ				
		APG-1	-,03180	,537	-,1361	,0725
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYΡΕΣ	,01720	,738	-,1215	,0871
		KP20	-,03210	,557	-,1427	,0785
		NARTHPA	-,02400	,641	-,1283	,0803
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,07220	,167	-,1765	,0321
		ΟΞΥ				
		APG-1	-,04900	,344	-,1533	,0553
	KP20	MARTYΡΕΣ	,01490	,784	-,0957	,1255
		ΦΟΡΕΑΣ	,03210	,557	-,0785	,1427
		NARTHPA	,00810	,882	-,1025	,1187
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ	-,04010	,463	-,1507	,0705
		ΟΞΥ				
		APG-1	-,01690	,756	-,1275	,0937
	NARTHPA	MARTYΡΕΣ	,00680	,895	-,0975	,1111
		ΦΟΡΕΑΣ	,02400	,641	-,0803	,1283
		KP20	-,00810	,882	-,1187	,1025

		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,04820 ,02500	,351 ,627	-,1525 ,1293	,0561 ,0793
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ KP20 NARTHPA APG-1	,05500 ,07220 ,04010 ,04820 ,02320	,289 ,167 ,463 ,351 ,652	-,0493 ,0321 ,0705 ,0561 ,0811	,1593 ,1765 ,1507 ,1525 ,1275
	APG-1	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ KP20 NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,03180 ,04900 ,01690 ,02500 ,02320	,537 ,344 ,756 ,627 ,652	-,0725 ,0553 ,0937 ,0793 ,1275	,1361 ,1533 ,1275 ,1293 ,0811
HEMOGLOBIN ΗΜΕΡΑ 37	MARTYPEΣ	ΦΟΡΕΑΣ 2MECAT KP20 NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,02160 ,00200 ,02875 ,02840 ,01720 ,03940	,690 ,971 ,617 ,601 ,751 ,469	-,0884 ,1120 ,1454 ,1384 ,1272 ,1494	,1316 ,1080 ,0879 ,0816 ,0928 ,0706
	ΦΟΡΕΑΣ	MARTYPEΣ 2MECAT KP20 NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,02160 ,02360 ,05035 ,05000 ,03880 ,06100	,690 ,663 ,384 ,359 ,475 ,265	-,1316 ,1336 ,1670 ,1600 ,1488 ,1710	,0884 ,0864 ,0663 ,0600 ,0712 ,0490
	2MECAT	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ KP20 NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,00200 ,02360 ,02675 ,02640 ,01520 ,03740	,971 ,663 ,642 ,626 ,779 ,491	-,1080 ,0864 ,1434 ,1364 ,1252 ,1474	,1120 ,1336 ,0899 ,0836 ,0948 ,0726
	KP20	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ 2MECAT NARTHPA ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,02875 ,05035 ,02675 ,00035 ,01155 ,01065	,617 ,384 ,642 ,995 ,841 ,853	-,0879 ,0663 ,0899 ,1163 ,1051 ,1273	,1454 ,1670 ,1434 ,1170 ,1282 ,1060
	NARTHPA	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ 2MECAT KP20 ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ APG-1	,02840 ,05000 ,02640 ,00035 ,01120 ,01100	,601 ,359 ,626 ,995 ,836 ,839	-,0816 ,0600 ,0836 ,1170 ,0988 ,1210	,1384 ,1600 ,1364 ,1163 ,1212 ,0990
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	MARTYPEΣ ΦΟΡΕΑΣ 2MECAT KP20 NARTHPA APG-1	,01720 ,03880 ,01520 ,01155 ,01120 ,02220	,751 ,475 ,779 ,841 ,836 ,682	-,0928 ,0712 ,0948 ,1282 ,1212 ,1322	,1272 ,1488 ,1252 ,1051 ,0988 ,0878
	APG-1	MARTYPEΣ	,03940	,469	-,0706	,1494

		ΦΟΡΕΑΣ	,06100	,265	-,0490	,1710
		2ΜΕCΑΤ	,03740	,491	-,0726	,1474
		ΚΡ20	,01065	,853	-,1060	,1273
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,01100	,839	-,0990	,1210
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,02220	,682	-,0878	,1322
HEMOGLOBIN D44	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΦΟΡΕΑΣ	,00100	,986	-,1138	,1158
		2ΜΕCΑΤ	,00220	,969	-,1126	,1170
		ΚΡ20	-,05480	,364	-,1766	,0670
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,04440	,435	-,1592	,0704
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,05480	,336	-,1696	,0600
		ΑΡG-1	-,02060	,716	-,1354	,0942
	ΦΟΡΕΑΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,00100	,986	-,1158	,1138
		2ΜΕCΑΤ	,00120	,983	-,1136	,1160
		ΚΡ20	-,05580	,356	-,1776	,0660
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,04540	,424	-,1602	,0694
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,05580	,328	-,1706	,0590
		ΑΡG-1	-,02160	,703	-,1364	,0932
	2ΜΕCΑΤ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	-,00220	,969	-,1170	,1126
		ΦΟΡΕΑΣ	-,00120	,983	-,1160	,1136
		ΚΡ20	-,05700	,345	-,1788	,0648
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,04660	,412	-,1614	,0682
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,05700	,318	-,1718	,0578
		ΑΡG-1	-,02280	,687	-,1376	,0920
	ΚΡ20	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,05480	,364	-,0670	,1766
		ΦΟΡΕΑΣ	,05580	,356	-,0660	,1776
		2ΜΕCΑΤ	,05700	,345	-,0648	,1788
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,01040	,862	-,1114	,1322
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	,00000	1,000	-,1218	,1218
		ΑΡG-1	,03420	,569	-,0876	,1560
	ΝΑΡΤΗΡΑ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,04440	,435	-,0704	,1592
		ΦΟΡΕΑΣ	,04540	,424	-,0694	,1602
		2ΜΕCΑΤ	,04660	,412	-,0682	,1614
		ΚΡ20	-,01040	,862	-,1322	,1114
		ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,01040	,854	-,1252	,1044
		ΑΡG-1	,02380	,674	-,0910	,1386
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,05480	,336	-,0600	,1696
		ΦΟΡΕΑΣ	,05580	,328	-,0590	,1706
		2ΜΕCΑΤ	,05700	,318	-,0578	,1718
		ΚΡ20	,00000	1,000	-,1218	,1218
		ΝΑΡΤΗΡΑ	,01040	,854	-,1044	,1252
		ΑΡG-1	,03420	,546	-,0806	,1490
	ΑΡG-1	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	,02060	,716	-,0942	,1354
		ΦΟΡΕΑΣ	,02160	,703	-,0932	,1364
		2ΜΕCΑΤ	,02280	,687	-,0920	,1376
		ΚΡ20	-,03420	,569	-,1560	,0876
		ΝΑΡΤΗΡΑ	-,02380	,674	-,1386	,0910

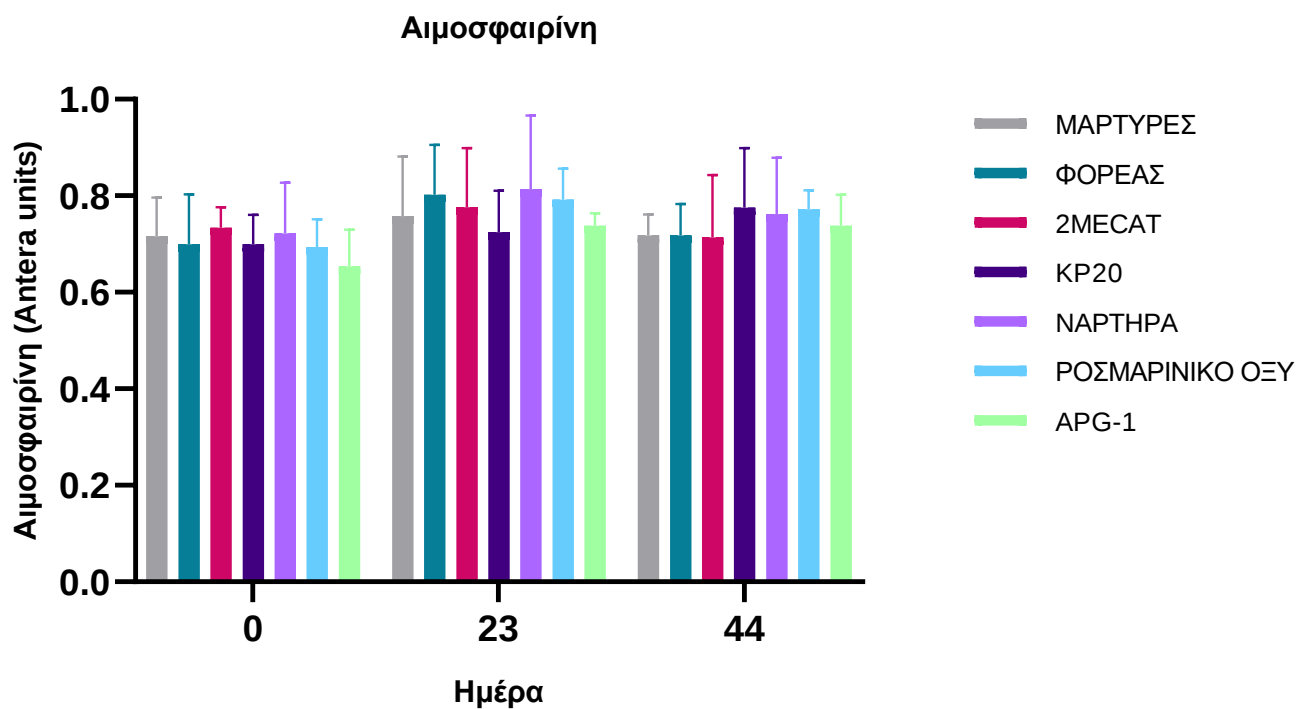
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-,03420	,546	-,1490	,0806
--------------------	---------	------	--------	-------

Πίνακας 75 Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του 2MECAT και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες την ημέρα 30.

ΟΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	Sig
2MECAT	MARTYPEΣ	0,1429
	ΦΟΡΕΑΣ	0,6825
	KP20	0,7063
	NARTHPA	>0,9999
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0556
	APG-1	0,2143

Σύμφωνα με τον Πίνακα 74 την ημέρα 23 δεν υπάρχουν διαφορές στις τιμές μεταξύ των ομάδων.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 75 την ημέρα 30 υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας 2MECAT και του ροσμαρινικού οξέος, με την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος να εμφανίζει υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, άρα πιο έντονη φλεγμονή.



Διάγραμμα 14 Σύγκριση μέσων τιμών αιμοσφαιρίνης όλων των ομάδων τις ημέρες 0, 23, 44

Συγκρίσεις της παραμέτρου της αιμοσφαιρίνης, μεταξύ των ημερών 0, 23, και 44, δηλαδή την πρώτη ημέρα του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων και την τελευταία ημέρα του πειράματος, ανά ομάδα μυών. Έγινε εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης και post-hoc κριτήριο Fisher's LSD. Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές χαρακτηρίζονται αυτές με $P\text{-value} < 0.05$.

Πίνακας 76 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 23, 44.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,04200	-0,1522 to 0,06815	0,3495
0 vs. 44	-0,002000	-0,06433 to 0,06033	0,9333
23 vs 44	0,04000	-0,08509 to 0,1651	0,4248

Πίνακας 77 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 23, 44.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,1020	-0,1426 to -0,06138	0,0022
0 vs. 44	-0,01800	-0,08510 to 0,04910	0,4977
23 vs 44	0,08400	0,01128 to 0,1567	0,0327

Πίνακας 78 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 23, 44.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,04200	-0,1994 to 0,1154	0,4999
0 vs. 44	0,02000	-0,1705 to 0,2105	0,7852
23 vs 44	0,06200	-0,05092 to 0,1749	0,2021

Πίνακας 79 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 23, 44.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,02500	-0,1200 to 0,07003	0,4639
0 vs. 44	-0,07500	-0,2446 to 0,09465	0,2541
23 vs 44	-0,05000	-0,1428 to 0,04278	0,1849

Πίνακας 80 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του NAPTHPA τις ημέρες 0, 23, 44.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,09200	-0,2128 to 0,02883	0,1020
0 vs. 44	-0,04000	-0,1389 to 0,05894	0,3245
23 vs 44	0,05200	-0,06690 to 0,1709	0,2914

Πίνακας 81 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 23, 44.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,09800	-0,2071 to 0,01110	0,0672
0 vs. 44	-0,07800	-0,1591 to 0,003137	0,0559
23 vs 44	0,02000	-0,01512 to 0,05512	0,1890

Πίνακας 82 Συγκρίσεις της παραμέτρου αιμοσφαιρίνη για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 23, 44.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 23	-0,08400	-0,1832 to 0,01518	0,0784
0 vs. 44	-0,08400	-0,2334 to 0,06541	0,1936
23 vs 44	0,000	-0,06019 to 0,06019	>0,9999

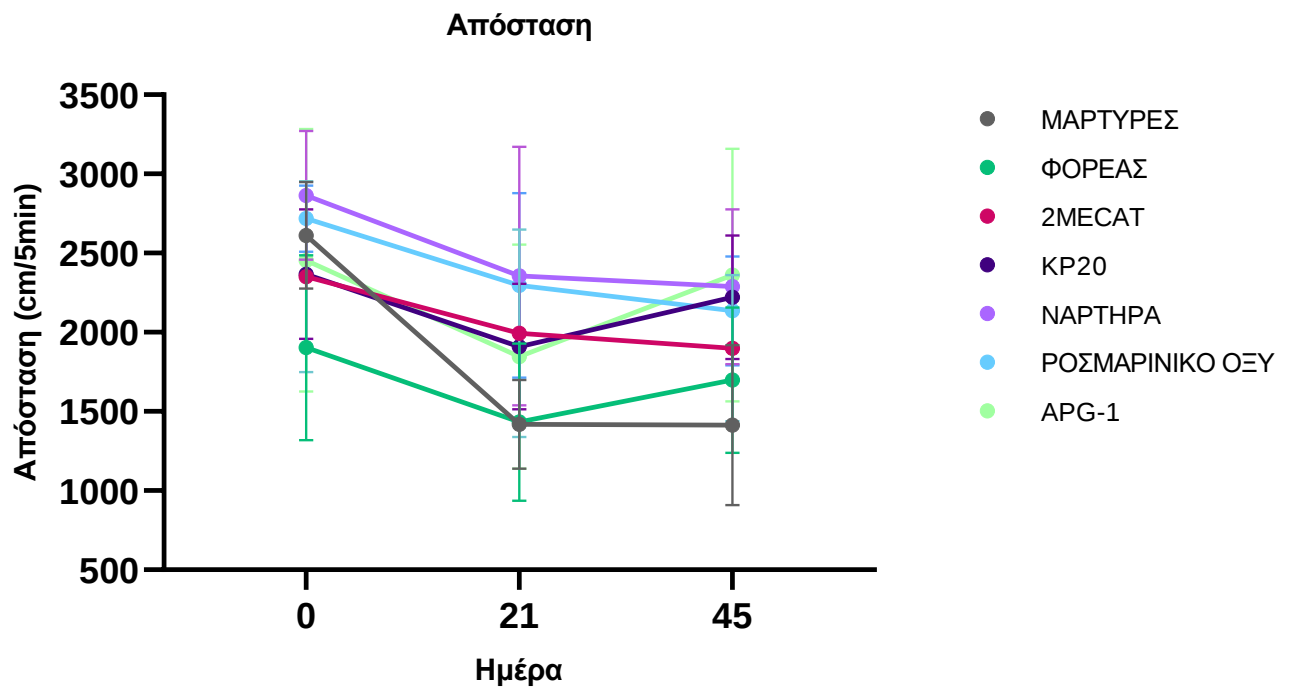
Σύμφωνα με τον Πίνακα 81 για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος, υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ημερών 0 και 23 αλλά και 44, το οποίο σημαίνει ότι αυξήθηκε σημαντικά η φλεγμονή κατά τη διάρκεια του πειράματος και πριν την έναρξη των εφαρμογών του σκευάσματος, αλλά και μετά τις εφαρμογές του σκευάσματος δεν παρουσιάστηκε μείωση στη φλεγμονή.

Το ίδιο ισχύει και για την ομάδα του φορέα, σύμφωνα με τον Πίνακα 77.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 82 για την ομάδα του APG-1 εμφανίστηκε σημαντική αύξηση στην τιμή της αιμοσφαιρίνης την ημέρα 23 σε σχέση με την ημέρα 0.

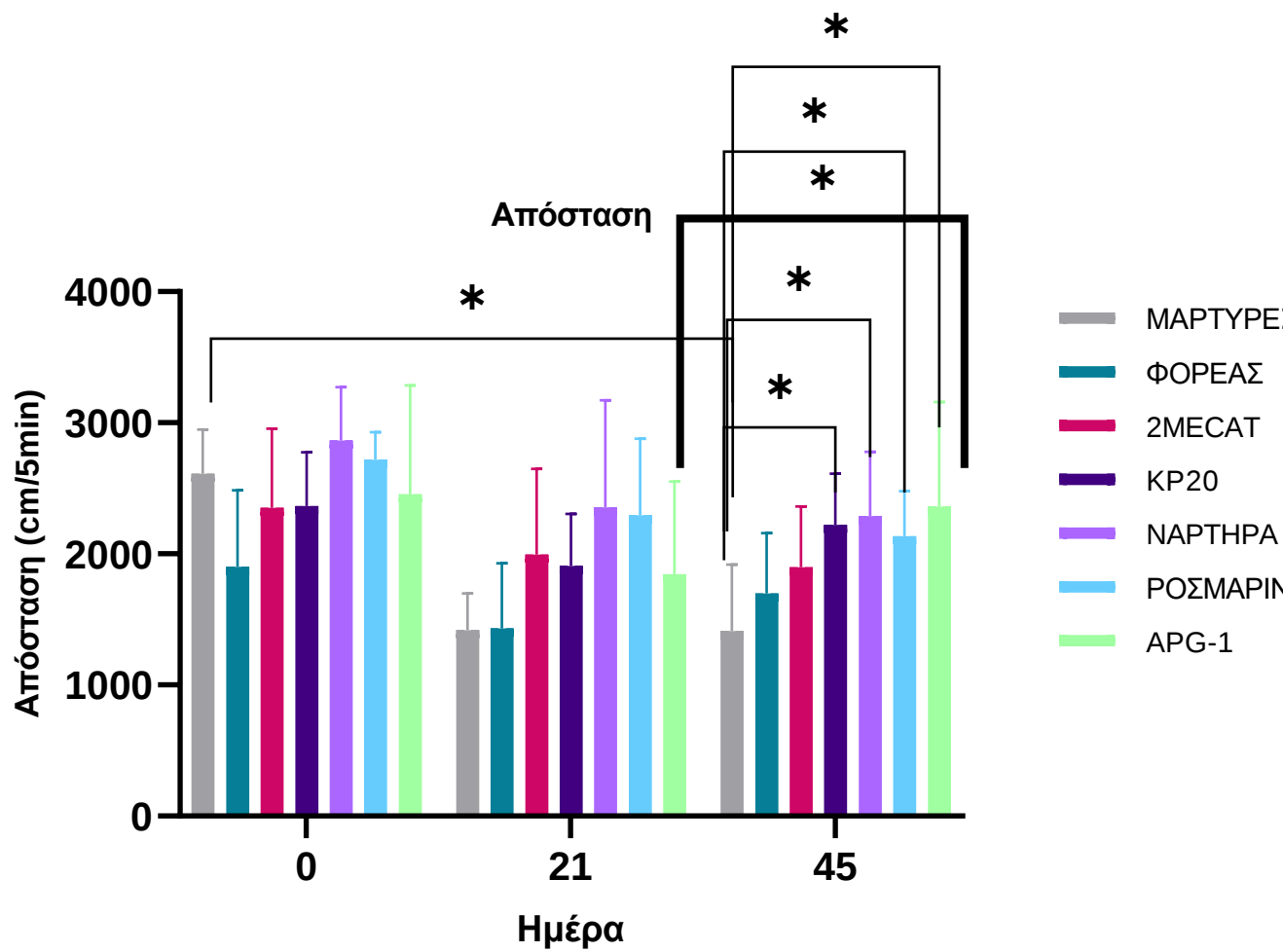
3.5 Αποτελέσματα συμπεριφορικής ανάλυσης

3.5.1 Απόσταση

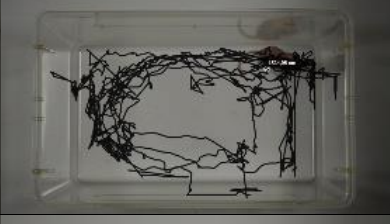
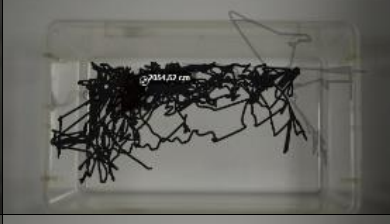


Διάγραμμα 15 Εξέλιξη στη διάρκεια του πειράματος της παραμέτρου της απόστασης που διένυσαν οι μύες.

Από το διάγραμμα φαίνεται ότι σε όλες τις ομάδες μειώνεται η απόσταση που διανύουν την ημέρα 21, με την ομάδα των μαρτύρων να παρουσιάζουν μεγαλύτερη διαφορά και στη συνέχεια έχουν σταθερή πορεία μέχρι και την τελευταία ημέρα του πειράματος, εκτός από τις ομάδες του φορέα, του KP20 και του APG-1, όπου αυξάνεται η απόσταση.



Διάγραμμα 16 Σύγκριση των τιμών της απόστασης μεταξύ των ομάδων.

ΟΜΑΔΕΣ/ΗΜΕΡΕΣ	0	21	45
MARTYRES			
ΦΟΡΕΑΣ			
2MECAT			
KP20			
ΝΑΡΤΗΡΑ			
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ			
APG-1			

Έλεγχος κανονικότητας

Πίνακας 83 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της απόστασης που διένυσαν οι μύες σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος.

Απόσταση	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	0,4362
	ΦΟΡΕΑΣ	0,2346
	2MECAT	0,3465
	KP20	0,9318
	NARTHRA	0,2500
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0197
	APG-1	0,4526
ΗΜΕΡΑ 21	MARTYPEΣ	0,4615
	ΦΟΡΕΑΣ	0,7899
	2MECAT	0,8097
	KP20	0,5127
	NARTHRA	0,1969
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,9541
	APG-1	0,4767
ΗΜΕΡΑ 45	MARTYPEΣ	0,7851
	ΦΟΡΕΑΣ	0,4846
	2MECAT	0,1529
	KP20	0,3352
	NARTHRA	0,3904
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,6100
	APG-1	0,6748

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος την ημέρα 0 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 84 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο απόσταση την ημέρα 0

ΟΜΑΔΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	709,4	-16,65 to 1435	0,0540
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	260,2	-487,5 to 1008	0,4305
MARTYPEΣ vs. KP20	245,5	-304,1 to 795,1	0,3313
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	-252,6	-799,3 to 294,2	0,3163
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-106,3	-529,6 to 317,0	0,5686
MARTYPEΣ vs. APG-1	157,7	-854,8 to 1170	0,7091
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	-449,2	-1314 to 416,0	0,2654
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	-463,9	-1214 to 285,8	0,1877
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	-961,9	-1710 to -213,6	0,0187
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-815,6	-1527 to -103,8	0,0320
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	-551,7	-1618 to 514,9	0,2621
2MECAT vs. KP20	-14,65	-784,0 to 754,7	0,9654
2MECAT vs. NARTHRA	-512,7	-1281 to 255,5	0,1585

2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-366,4	-1102 to 369,4	0,2559
2MECAT vs. APG-1	-102,5	-1178 to 972,5	0,8292
KP20 vs. NΑΡΤΗΡΑ	-498,1	-1092 to 95,58	0,0891
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-351,8	-854,9 to 151,3	0,1378
KP20 vs. APG-1	-87,85	-1106 to 930,7	0,8389
NΑΡΤΗΡΑ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	146,3	-353,1 to 645,7	0,5003
NΑΡΤΗΡΑ vs. APG-1	-73,92	-1074 to 926,0	0,8650
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ vs. APG-1	-226,1	-1200 to 748,0	0,5836

Πίνακας 85 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο απόσταση την ημέρα 21

ΟΜΑΔΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	-12,99	-628,3 to 602,3	0,9609
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	-574,0	-1374 to 226,1	0,1269
MARTYPEΣ vs. KP20	-489,5	-1083 to 104,5	0,0884
MARTYPEΣ vs. NΑΡΤΗΡΑ	-935,8	-1932 to 60,15	0,0604
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-877,0	-1591 to -162,6	0,5476
MARTYPEΣ vs. APG-1	-426,3	-1290 to 436,9	0,2633
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	-561,0	-1419 to 296,8	0,1679
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	-476,5	-1179 to 226,5	0,1530
ΦΟΡΕΑΣ vs. NΑΡΤΗΡΑ	-922,8	-1945 to 99,27	0,0698
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-864,0	-1656 to -71,99	0,0317
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	-413,3	-1322 to 495,6	0,3192
2MECAT vs. KP20	84,52	-760,6 to 929,6	0,8183
2MECAT vs. NΑΡΤΗΡΑ	-361,8	-1450 to 725,9	0,4626
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-303,0	-1209 to 602,8	0,4206
2MECAT vs. APG-1	147,7	-847,2 to 1143	0,7407
KP20 vs. NΑΡΤΗΡΑ	-446,3	-1462 to 569,2	0,3236
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-387,5	-1164 to 388,6	0,1508
KP20 vs. APG-1	63,18	-835,2 to 961,6	0,8707
NΑΡΤΗΡΑ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	58,82	-994,2 to 1112	0,4206
NΑΡΤΗΡΑ vs. APG-1	509,5	-607,9 to 1627	0,3228
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ vs. APG-1	450,7	-500,1 to 1401	>0,9999

Πίνακας 86 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο απόσταση την ημέρα 45

ΟΜΑΔΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	-284,6	-989,2 to 420,1	0,3785
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	-486,5	-1193 to 219,5	0,1505
MARTYPEΣ vs. KP20	-808,5	-1473 to -143,4	0,0234
MARTYPEΣ vs. NΑΡΤΗΡΑ	-874,8	-1600 to -150,1	0,0238
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-722,6	-1367 to -78,11	0,0328
MARTYPEΣ vs. APG-1	-948,8	-1953 to 55,86	0,0606

ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	-202,0	-873,6 to 469,7	0,5077
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	-523,9	-1149 to 100,7	0,0889
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	-590,3	-1283 to 102,4	0,0849
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-438,1	-1038 to 162,1	0,1293
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	-664,2	-1656 to 327,7	0,1545
2MECAT vs. KP20	-321,9	-948,4 to 304,5	0,2688
2MECAT vs. NARTHRA	-388,3	-1082 to 305,7	0,2329
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-236,1	-838,4 to 366,1	0,3880
2MECAT vs. APG-1	-462,2	-1455 to 530,1	0,3020
KP20 vs. NARTHRA	-66,37	-717,4 to 584,7	0,8188
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	85,81	-452,4 to 624,0	0,7221
KP20 vs. APG-1	-140,3	-1119 to 838,4	0,7362
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	152,2	-477,2 to 781,5	0,5868
NARTHRA vs. APG-1	-73,92	-1074 to 926,0	0,8650
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ vs. APG-1	-226,1	-1200 to 748,0	0,5836

Πίνακας 87 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 21, 45.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	1193	975,0 to 1410	0,0001
0 vs. 45	1199	418,7 to 1979	0,0130
21 vs 45	6,474	-800,1 to 813,0	0,9833

Πίνακας 88 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 21, 45.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	470,1	0,4776 to 939,8	0,0499
0 vs. 45	205,1	-116,7 to 526,8	0,1516
21 vs 45	-265,1	-520,8 to -9,358	0,0451

Πίνακας 89 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 21, 45.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	358,4	-988,7 to 1705	0,5011
0 vs. 45	452,3	-436,8 to 1341	0,2307
21 vs 45	93,93	-460,5 to 648,3	0,6625

Πίνακας 90 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 21, 45.

KP20	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	457,5	-209,6 to 1125	0,1171

0 vs. 45	145,0	-605,8 to 895,9	0,6202
21 vs 45	-312,5	-945,1 to 320,0	0,2139

Πίνακας 91 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του NARTHPA τις ημέρες 0, 21, 45.

NARTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	509,3	-384,7 to 1403	0,1889
0 vs. 45	576,7	-363,1 to 1517	0,1636
21 vs 45	67,45	-860,0 to 994,9	0,8498

Πίνακας 92 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 21, 45 παραμετρικά (t-test) και μη παραμετρικά (Wilcoxon test)

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	421,8	-348,1 to 1192	0,3125
0 vs. 45	582,6	197,1 to 968,2	0,0625
21 vs 45	160,8	-689,3 to 1011	0,6272

Πίνακας 93 Συγκρίσεις της παραμέτρου απόσταση για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 21, 45.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	608,6	-447,5 to 1665	0,1849
0 vs. 45	92,57	-994,0 to 1179	0,8246
21 vs 45	-516,0	-875,6 to -156,4	0,0164

Σύμφωνα με τον

Πίνακας 86 την ημέρα 45 οι μύες των ομάδων KP20, NARTHPA, APG-1 και του ροσμαρινικού οξέος διένυσαν μεγαλύτερες αποστάσεις σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ η ομάδα του φορέα και του 2MECAT δεν είχαν σημαντική διαφορά.

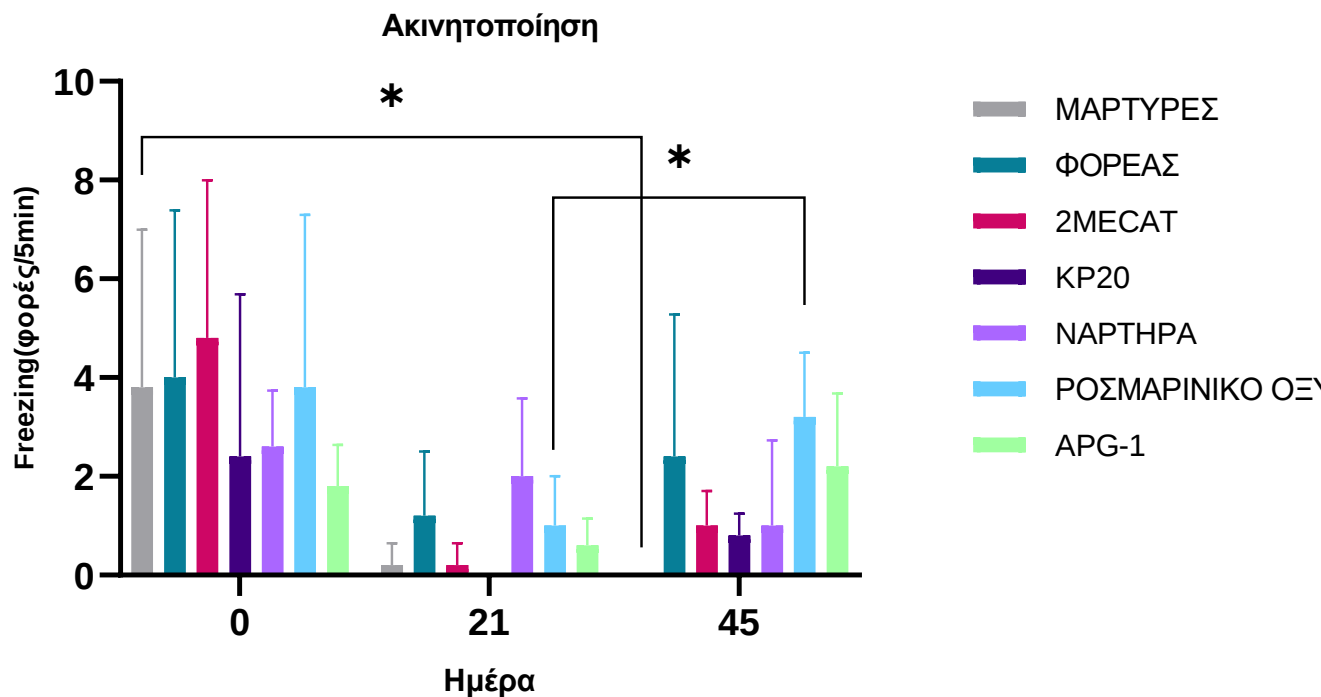
Όσον αφορά την ομάδα των μαρτύρων υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόσταση που διένυσαν την ημέρα 0 με την ημέρα 21, μετά την πρόκληση της ατοπικής δερματίτιδας δηλαδή, όπως και μεταξύ της ημέρας 0 και της τελευταίας ημέρας του πειράματος. Στην αρχή του πειράματος οι μύες της ομάδας των μαρτύρων διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με τις άλλες δύο ημέρες, όπου είχε προκληθεί ατοπική δερματίτιδα.

Για την ομάδα του φορέα φαίνεται ότι την ημέρα 21 διένυσαν μικρότερη απόσταση από την ημέρα 0 και την τελευταία ημέρα του πειράματος διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με την ημέρα 21.

Για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος φαίνεται ότι την ημέρα 45 διένυσε σημαντικά μικρότερη απόσταση από την ημέρα 0, σύμφωνα με τον Πίνακας 92.

Για την ομάδα του APG-1 φαίνεται ότι την ημέρα 45 οι μύες διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με την ημέρα 21, όπου δεν είχε αρχίσει ακόμη η θεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι η ουσία APG-1 είχε θετική επίδραση.

3.5.2 Ακίνητοποίηση



Διάγραμμα 17 Απεικόνιση του αριθμού των γεγονότων “ακίνητοποίησης ” τις ημέρες 0, 21, 45 για όλες τις ομάδες.

Από το Διάγραμμα 17 φαίνεται ότι ο αριθμός των γεγονότων ακίνητοποίησης συνολικά σε κάποιες ομάδες μειώθηκε στη διάρκεια του πειράματος. Συγκεκριμένα μειώθηκαν την ημέρα 21 και αυξήθηκαν πάλι την ημέρα 45.

Πίνακας 94 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο ακίνητοποίησης σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος.

Ακίνητοποίηση	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	0,8584
	ΦΟΡΕΑΣ	0,5644
	2MECAT	0,8584
	KP20	0,0537
	NARTHRA	0,814
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0388
	APG-1	0,314
ΗΜΕΡΑ 21	MARTYPEΣ	0,0001
	ΦΟΡΕΑΣ	0,4211
	2MECAT	0,0001
	KP20	

ΗΜΕΡΑ 45	NARTHRA	0,9672
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,1185
	APG-1	0,0065
	MARTYPEΣ	
	ΦΟΡΕΑΣ	0,2693
	2MECAT	0,3254
	KP20	0,0001
	NARTHRA	0,0098
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,4211
	APG-1	0,7773

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος την ημέρα 0, οι ομάδες των μαρτύρων του 2MECAT και του APG-1 την ημέρα 21 και οι ομάδες του KP20 και NARTHRA δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Πίνακας 95 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 21, 45.

MARTYPEΣ	Sig.
0 vs. 21	0,1250
0 vs. 45	0,0564
21 vs 45	0,9999

Πίνακας 96 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 21, 45.

ΦΟΡΕΑΣ	Sig.
0 vs. 21	0,1347
0 vs. 45	0,3375
21 vs 45	0,3046

Πίνακας 97 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 21, 45.

2MECAT	Sig.
0 vs. 21	0,1250
0 vs. 45	0,0450
21 vs 45	0,2500

Πίνακας 98 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 21, 45.

KP20	Sig.
0 vs. 21	0,273
0 vs. 45	0,5000
21 vs 45	0,1250

Πίνακας 99 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του NARTHRA τις ημέρες 0, 21, 45.

NARTHRA	Sig.
0 vs. 21	0,501
0 vs. 45	0,2500
21 vs 45	0,5000

Πίνακας 100 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 21, 45.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Sig.
0 vs. 21	0,2500
0 vs. 45	0,8750
21 vs 45	0,029

Πίνακας 101 Συγκρίσεις της παραμέτρου ακινητοποίησης για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 21, 45 παραμετρικά και μη παραμετρικά.

APG-1	Sig.
0 vs. 21	0,1250
0 vs. 45	0,670
21 vs 45	0,1250

Πίνακας 102 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ακινητοποίησης την ημέρα 0.

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,9259
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	0,6339
MARTYPEΣ vs. KP20	0,5138
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	0,4646
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	>0,9999
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,2390
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,7110
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,4704
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	0,4224
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	>0,9999
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,2244
2MECAT vs. KP20	0,2753
2MECAT vs. NARTHRA	0,2065
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,5952
2MECAT vs. APG-1	0,1035
KP20 vs. NARTHRA	0,9028
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,7778
KP20 vs. APG-1	0,7104

NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,6111
NARTHRA vs. APG-1	0,2446
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ vs. APG-1	0,6270

Πίνακας 103 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ακινητοποίησης την ημέρα 21

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,2857
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	>0,9999
MARTYPEΣ vs. KP20	>0,9999
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	0,0873
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,2857
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,5238
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,2857
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,4957
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	0,9671
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	>0,9999
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,6825
2MECAT vs. KP20	>0,9999
2MECAT vs. NARTHRA	0,0873
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,2857
2MECAT vs. APG-1	0,5238
KP20 vs. NARTHRA	0,2609
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,4291
KP20 vs. APG-1	0,1667
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,8758
NARTHRA vs. APG-1	0,2063
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,9786

Πίνακας 104 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ακινητοποίησης την ημέρα 45

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,1360
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	0,0476
MARTYPEΣ vs. KP20	0,0476
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	0,4444
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0079
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,0476
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,3448
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,5635
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	0,5238
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,5936
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,8948

2MECAT vs. KP20	>0,9999
2MECAT vs. NARTHRA	0,4921
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0154
2MECAT vs. APG-1	0,1559
KP20 vs. NARTHRA	0,5238
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0079
KP20 vs. APG-1	0,1429
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0635
NARTHRA vs. APG-1	0,3016
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ vs. APG-1	0,2908

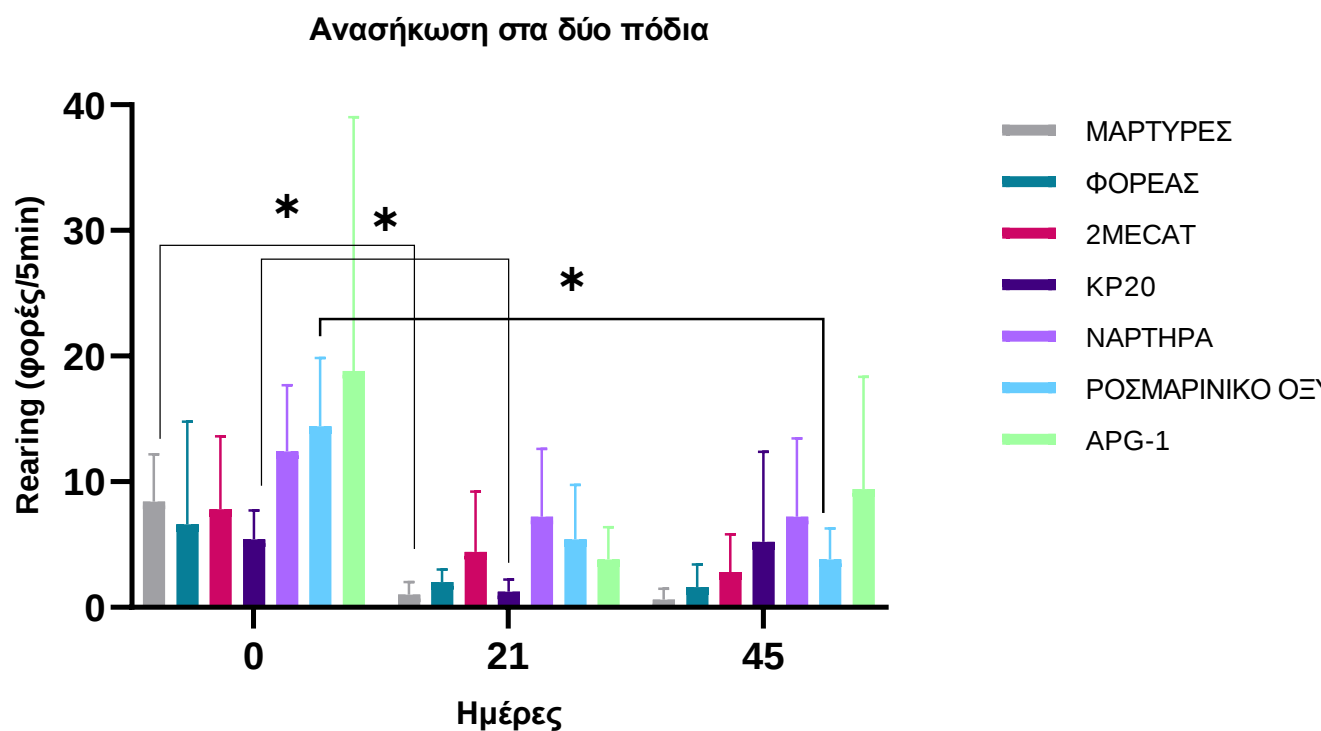
Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση, οι ομάδες των μαρτύρων και του 2MECAT παρουσίασαν σημαντική μείωση στον αριθμό των γεγονότων ακινητοποίησης την τελευταία ημέρα του πειράματος σε σχέση με την πρώτη. Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος παρουσίασε σημαντική αύξηση την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 21.

Την ημέρα 0 και την ημέρα 21 οι ομάδες δε διαφέρουν σημαντικά ως προς το αριθμό των γεγονότων ακινητοποίησης .

Την ημέρα 45 οι ομάδες του 2MECAT, του ροσμαρινικού οξέος και του APG-1 εμφανίζουν περισσότερα γεγονότα από την ομάδα των μαρτύρων.

Επιπλέον, η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος εμφανίζει περισσότερα γεγονότα από τις ομάδες του 2MECAT, KP20 και NARTHRA.

3.5.3 Ανασθήκωση στα δύο πόδια



Διάγραμμα 18 Απεικόνιση του αριθμού των γεγονότων “ανασθήκωσης” τις ημέρες 0, 21, 45 για όλες τις ομάδες.

Από το Διάγραμμα 18 φαίνεται ότι ο αριθμός των γεγονότων ανασθήκωσης μειώθηκε στη διάρκεια του πειράματος για όλες τις ομάδες και την τελευταία ημέρα η ομάδα των μαρτύρων να παρουσιάζει το μικρότερο αριθμό και την ομάδα του APG-1 να εμφανίζει μία αύξηση την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 21.

Πίνακας 105 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο ανασθήκωσης σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος.

Ανασθήκωσης	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	0,7352
	ΦΟΡΕΑΣ	0,0485
	2MECAT	0,2556
	KP20	0,6853
	NARTHRA	0,4999
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,6483
	APG-1	0,1218
ΗΜΕΡΑ 21	MARTYPEΣ	0,1185
	ΦΟΡΕΑΣ	0,1185
	2MECAT	0,2632
	KP20	0,2725
	NARTHRA	0,7089
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,1454
	APG-1	0,1185
ΗΜΕΡΑ 45	MARTYPEΣ	0,046

ΦΟΡΕΑΣ	0,2538
2MECAT	0,0857
KP20	0,0023
NARTHRA	0,046
ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0904
APG-1	0,046

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50, θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Η ομάδα του KP20 την ημέρα 45 δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney και Wilcoxon test.

Πίνακας 106 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ανασήκωσης την ημέρα 0

ΟΜΑΔΕΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	1,800	-15,38 to 18,98	0,9988
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	0,6000	-11,75 to 12,95	>0,9999
MARTYPEΣ vs. KP20	3,000	-4,990 to 10,99	0,7315
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	-4,000	-15,38 to 7,381	0,7985
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-6,000	-17,71 to 5,712	0,4745
MARTYPEΣ vs. APG-1	-10,40	-54,67 to 33,87	0,8913
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	-1,200	-18,81 to 16,41	>0,9999
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	1,200	-16,39 to 18,79	0,9998
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	-5,800	-23,17 to 11,57	0,8186
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-7,800	-25,24 to 9,641	0,5976
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	-12,20	-54,89 to 30,49	0,8501
2MECAT vs. KP20	2,400	-9,869 to 14,67	0,9656
2MECAT vs. NARTHRA	-4,600	-18,02 to 8,822	0,8300
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-6,600	-20,22 to 7,019	0,5535
2MECAT vs. APG-1	-11,00	-54,46 to 32,46	0,8792
KP20 vs. NARTHRA	-7,000	-18,10 to 4,099	0,2467
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-9,000	-20,51 to 2,507	0,1251
KP20 vs. APG-1	-13,40	-58,16 to 31,36	0,7519
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-2,000	-14,96 to 10,96	0,9954
NARTHRA vs. APG-1	-6,400	-50,08 to 37,28	0,9873
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	1,800	-15,38 to 18,98	0,9982

Πίνακας 107 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ανασήκωσης την ημέρα 21

MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	-1,000	-3,415 to 1,415	Sig..
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	-3,400	-13,93 to 7,133	0,6972
MARTYPEΣ vs. KP20	-0,2000	-2,444 to 2,044	0,7199
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	-6,200	-18,04 to 5,637	0,9998

MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-4,400	-13,82 to 5,020	0,3298
MARTYPEΣ vs. APG-1	-2,800	-8,278 to 2,678	0,4287
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	-2,400	-12,93 to 8,133	0,3978
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,8000	-1,444 to 3,044	0,9055
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	-5,200	-17,04 to 6,637	0,8022
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-3,400	-12,82 to 6,020	0,4678
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	-1,800	-7,278 to 3,678	0,6422
2MECAT vs. KP20	3,200	-7,395 to 13,79	0,7624
2MECAT vs. NARTHRA	-2,800	-15,21 to 9,612	0,7573
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-1,000	-12,11 to 10,11	0,9687
2MECAT vs. APG-1	0,6000	-9,538 to 10,74	0,9998
KP20 vs. NARTHRA	-6,000	-17,90 to 5,895	>0,9999
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-4,200	-13,68 to 5,285	0,3526
KP20 vs. APG-1	-2,600	-8,130 to 2,930	0,4631
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	1,800	-10,18 to 13,78	0,4496
NARTHRA vs. APG-1	3,400	-7,948 to 14,75	0,9956
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	-1,000	-3,415 to 1,415	0,8441
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	-3,400	-13,93 to 7,133	0,9872

Πίνακας 108 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την παράμετρο ανασήκωσης την ημέρα 45

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,9055
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	0,7131
MARTYPEΣ vs. KP20	0,0556
MARTYPEΣ vs. NARTHRA	0,3916
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,2611
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,4456
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,9820
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,3730
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHRA	0,5432
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,6899
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,5531
2MECAT vs. KP20	0,7222
2MECAT vs. NARTHRA	0,7800
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,9961
2MECAT vs. APG-1	0,7107
KP20 vs. NARTHRA	0,1984
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,5714
KP20 vs. APG-1	0,4206
NARTHRA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,8957
NARTHRA vs. APG-1	0,9989
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,8084

Πίνακας 109 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

MARTYPEΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	7,400	1,166 to 13,63	0,0288
0 vs. 45	7,800	2,586 to 13,01	0,0130
21 vs 45	0,4000	-1,026 to 1,826	0,6152

Πίνακας 110 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

ΦΟΡΕΑΣ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	4,600	-8,031 to 17,23	0,4674
0 vs. 45	5,000	-9,564 to 19,56	0,5021
21 vs 45	0,4000	-2,707 to 3,507	0,8934

Πίνακας 111 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

2MECAT	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	3,400	-9,381 to 16,18	0,6428
0 vs. 45	5,000	-3,946 to 13,95	0,2295
21 vs 45	1,600	-2,401 to 5,601	0,4121

Πίνακας 112 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

KP20	Sig.
0 vs. 21	0,0419
0 vs. 45	0,6250
21 vs 45	0,3750

Πίνακας 113 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

NAPTHPA	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	5,200	-3,189 to 13,59	0,1831
0 vs. 45	5,200	-9,207 to 19,61	0,4726
21 vs 45	0,000	-13,71 to 13,71	>0,9999

Πίνακας 114 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	9,000	-3,998 to 22,00	0,1405

0 vs. 45	10,60	-0,4771 to 21,68	0,0572
21 vs 45	1,600	-3,990 to 7,190	0,6045

Πίνακας 115 Συγκρίσεις της παραμέτρου ανασήκωσης για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 21, 45 με two-way Anova.

APG-1	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Sig.
0 vs. 21	15,00	-17,80 to 47,80	0,3346
0 vs. 45	9,400	-11,34 to 30,14	0,3396
21 vs 45	-5,600	-19,70 to 8,504	0,4163

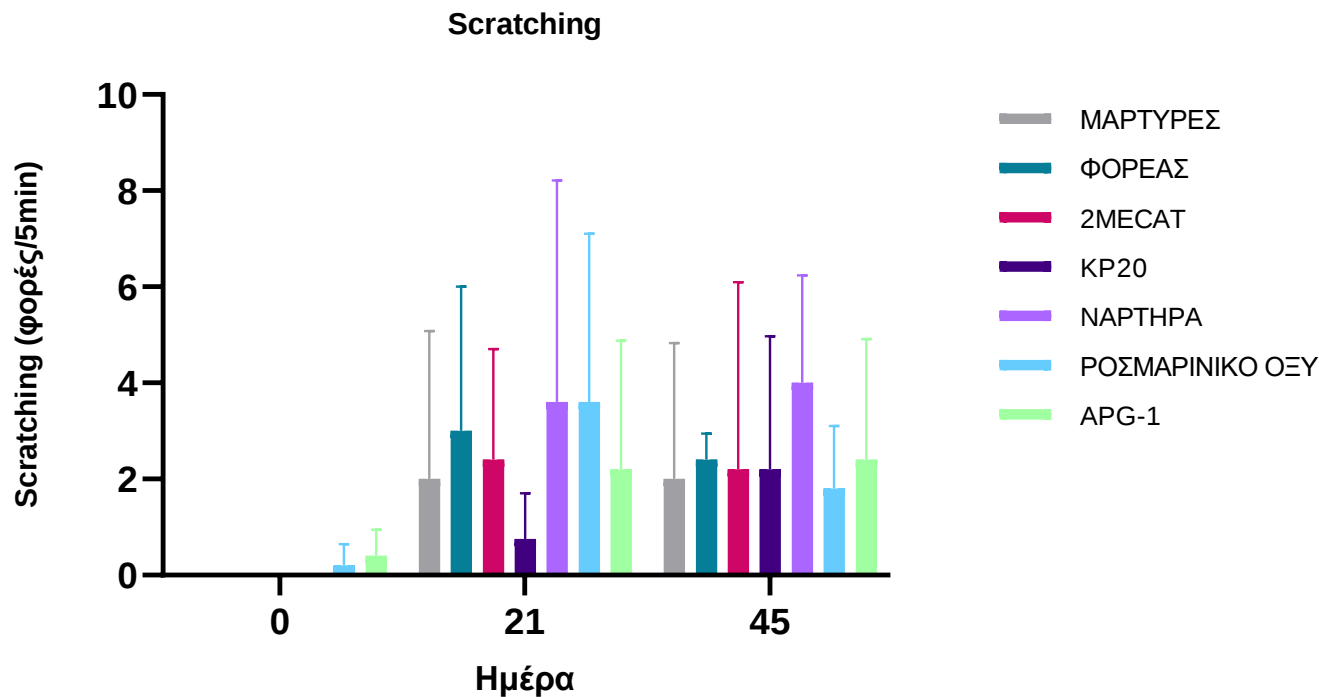
Τις ημέρες 0 και 21 δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των γεγονότων μεταξύ των ομάδων

Την ημέρα 45 υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των γεγονότων ανασήκωσης στα δύο πόδια μεταξύ της ομάδας των μαρτύρων και του KP20, με την ομάδα KP20 να παρουσιάζει μεγαλύτερο αριθμό.

Όσον αφορά την ομάδα KP20 εμφανίσε σημαντική μείωση των γεγονότων την ημέρα 21 από την ημέρα 0, αλλά την ημέρα 45 επανήλθε στα επίπεδα της ημέρας 0.

Επιπλέον, η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος παρουσίασε σημαντική μείωση από την ημέρα 0 στη ημέρα 45.

3.5.4 Ξεσμός



Διάγραμμα 19 Απεικόνιση του αριθμού των γεγονότων “ξεσμού” τις ημέρες 0, 21, 45 για όλες τις ομάδες.

Από το Διάγραμμα 19 φαίνεται ότι την ημέρα 0 δεν υπήρχαν γεγονότα ξεσμού. Τις επόμενες ημέρες εμφανίζονται σε όλες τις ομάδες, χωρίς να υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ της ημέρα 21 και 45.

Πίνακας 116 Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο ξεσμού σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος.

Ξεσμός	ΟΜΑΔΑ	Shapiro-Wilk (Sig.)
ΗΜΕΡΑ 0	MARTYPEΣ	
	ΦΟΡΕΑΣ	
	2MECAT	
	KP20	
	NARTHPA	
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0001
	APG-1	0,0065
ΗΜΕΡΑ 21	MARTYPEΣ	0,0373
	ΦΟΡΕΑΣ	0,1185
	2MECAT	0,2567
	KP20	0,2725
	NARTHPA	0,1995
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,0373
	APG-1	0,1185
ΗΜΕΡΑ 45	MARTYPEΣ	0,0422
	ΦΟΡΕΑΣ	0,0065
	2MECAT	0,007
	KP20	0,0525

	NARTHPA	0,0001
	ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,4211
	APG-1	0,314

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Την ημέρα 0 οι ομάδες των μαρτύρων, του φορέα, των 2MECAT, KP20 και NARTHPA δεν παρουσίασαν γεγονότα ξεσμού, οπότε επειδή ακολουθούν ομοιόμορφη κατανομή, η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney και Wilcoxon test. Με τον ίδιο τρόπο θα αναλυθούν τα δεδομένα για τις ομάδες, όπου φαίνονται σκιαγραφημένα στον Πίνακα 116 που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Πίνακας 117 Σύγκριση γεγονότων ξεσμού μεταξύ των ομάδων την ημέρα 21 παραμετρικά και μη παραμετρικά.

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,6172
MARTYPEΣ vs. 2MECAT	0,8225
MARTYPEΣ vs. KP20	0,3771
MARTYPEΣ vs. NARTHPA	0,5398
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,4659
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,9156
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,7325
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,1508
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHPA	0,8146
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,7788
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,6686
2MECAT vs. KP20	0,1621
2MECAT vs. NARTHPA	0,6219
2MECAT vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,5431
2MECAT vs. APG-1	0,9025
KP20 vs. NARTHPA	0,2220
KP20 vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,1292
KP20 vs. APG-1	0,2630
NARTHPA vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	>0,9999
NARTHPA vs. APG-1	0,9989
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,8084

Πίνακας 118 Σύγκριση γεγονότων ξεσμού μεταξύ των ομάδων την ημέρα 45 παραμετρικά και μη παραμετρικά

ΟΜΑΔΕΣ	Sig..
MARTYPEΣ vs. ΦΟΡΕΑΣ	0,5952

MARTYPEΣ vs. 2MECAT	>0,9999
MARTYPEΣ vs. KP20	0,5556
MARTYPEΣ vs. NARTHPA	0,3968
MARTYPEΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,9048
MARTYPEΣ vs. APG-1	0,5873
ΦΟΡΕΑΣ vs. 2MECAT	0,2381
ΦΟΡΕΑΣ vs. KP20	0,2381
ΦΟΡΕΑΣ vs. NARTHPA	0,0794
ΦΟΡΕΑΣ vs. ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	0,6825
ΦΟΡΕΑΣ vs. APG-1	0,6984

Πίνακας 119 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα των μαρτύρων τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

MARTYPEΣ	Sig.
0 vs. 21	0,5000
0 vs. 45	0,5000
21 vs 45	>0,9999

Πίνακας 120 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του φορέα τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

ΦΟΡΕΑΣ	Sig.
0 vs. 21	0,0890
0 vs. 45	0,0625
21 vs 45	0,6875

Πίνακας 121 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του 2MECAT τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

2MECAT	Sig.
0 vs. 21	0,2500
0 vs. 45	0,5000
21 vs 45	>0,999

Πίνακας 122 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του KP20 τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

KP20	Sig.
0 vs. 21	0,5000
0 vs. 45	0,1250
21 vs 45	0,1596

Πίνακας 123 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του NARTHPA τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

NARTHPA	Sig.
0 vs. 21	0,2500

0 vs. 45	0,1250
21 vs 45	>0,9999

Πίνακας 124 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

ΡΟΣΜΑΡΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Sig.
0 vs. 21	0,2500
0 vs. 45	0,1250
21 vs 45	0,2500

Πίνακας 125 Συγκρίσεις της παραμέτρου ξεσμού για την ομάδα του APG-1 τις ημέρες 0, 21, 45 με t-test.

APG-1	Sig.
0 vs. 21	0,5000
0 vs. 45	0,2500
21 vs 45	0,9264

Την ημέρα 0 και την ημέρα 21 δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Την ημέρα 45 η ομάδα του NARTHPA εμφανίζει μεγαλύτερο αριθμό γεγονότων ξεσμού σε σχέση με την ομάδα του φορέα.

Από τη στατιστική ανάλυση, προκύπτει ότι για όλες τις ομάδες δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές κατά τη διάρκεια του πειράματος σε σχέση με την ημέρα 0, εκτός από την ομάδα του φορέα, η οποία εμφάνισε μεγαλύτερο αριθμό γεγονότων την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 0.

4 Συζήτηση

4.1 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα όλων των ομάδων πριν την έναρξη χορήγησης των τριών τοπικών σκευασμάτων ήταν παρόμοια, εκτός από το μυ Θ2 (ομάδα μαρτύρων) και Θ3 (ομάδα 2MECAT). Την πρώτη περίοδο των επαλείψεων (ημέρα 1-7) παρατηρήθηκε έντονη ερυθρότητα και ξηροδερμία καθώς επίσης πάχυνση, απολέπιση και μικρές πληγές. Επιπλέον, υπήρξε μία μικρή διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων, με τους νεότερους σε ηλικία μύες να παρουσιάζουν πιο άσχημη κλινική εικόνα και να υπάρχει πιο γρήγορη αυτοϊαση. Πιο συγκεκριμένα, αμέσως μετά την πρώτη επάλειψη (ημέρα 1) παρατηρήθηκε ερύθημα στο δέρμα όλων των μυών, ενώ την ημέρα 2 οι μύες εμφάνισαν έντονη νευρική και ξεσμό. Τις ημέρες 3 και 4 παρατηρήθηκαν τα πρώτα σημάδια πάχυνσης και απολέπισης. Την ημέρα 4 εμφανίστηκαν επίσης οι πρώτες μικρές πληγές στο δέρμα ορισμένων μυών. Τις επόμενες τρεις ημέρες (ημέρα 5-7), οι μύες είχαν έντονη ξηροδερμία, πάχυνση, εκτεταμένες εξελκώσεις και απολέπιση (που χαρακτηριζόταν από ένα έντονο κίτρινο χρώμα) σε όλη την περιοχή της ράχης, ενώ παρέμειναν πολύ νευρικοί και ανήσυχοι, ιδίως μετά την επάλειψη του DNCB. Τα συμπτώματα αυτά χειροτέρεψαν μέχρι και την ημέρα 8, όπου και οι δερματικές βλάβες ήταν εκδηλωμένες στο μέγιστο βαθμό.

Την δεύτερη περίοδο επαλείψεων (ημέρα 8-23), παρατηρήθηκαν πιο έντονες διαφορές στην κλινική εικόνα των μυών μέρα με τη μέρα. Πιο συγκεκριμένα, τις μέρες όπου πραγματοποιούνταν επάλειψη με το DNCB, τα συμπτώματα των μυών ήταν ηπιότερα και σαφώς μειωμένα και η κλινική τους εικόνα καλύτερη, ενώ την ημέρα μετά την επάλειψη οι μύες εμφάνιζαν πιο έντονη ερυθρότητα, ξηροδερμία και απολέπιση αλλά τα συμπτώματα αυτά ήταν μέτριας έντασης (και σημαντικά ηπιότερα σε σχέση με τις πρώτες μέρες επάλειψης). Την ημέρα έναρξης της χορήγησης των τοπικών σκευασμάτων, οι μύες όλων των ομάδων εμφάνιζαν έντονη ξηροδερμία, απολέπιση και πάχυνση. Πιο αναλυτικά, την ημέρα 9 και 10 οι μύες εμφάνισαν βελτιωμένη κλινική εικόνα, οι απολεπίσεις είχαν απομακρυνθεί στο μεγαλύτερο βαθμό και παρατηρούνταν μόνο κατά τόπους μικρές πληγές. Ωστόσο, το δέρμα παρέμενε ερυθρό και ξηρό. Επίσης, οι μύες ήταν πολύ πιο ήρεμοι, σε σύγκριση με την αρχή του πειράματος. Γενικά από την 10^η μέχρι και την 14^η περίπου ημέρα παρατηρήθηκε, ότι την ημέρα της επάλειψης οι μύες είχαν βελτιωμένη κλινική εικόνα και αυτό ίσως να αποτελεί ένδειξη αυτοϊασης. Την ημέρα 16, τα συμπτώματα ήταν ελαφρώς ηπιότερα ενώ από την ημέρα 23 παρατηρήθηκε ξανά έντονη ξηροδερμία και λειχηνοποίηση.

Όπως προαναφέρθηκε σε κάθε κλουβί υπήρχαν μύες από την ίδια γέννα. Παρατηρήθηκε ότι οι μύες σε κάθε κλουβί παρουσίαζαν παρόμοια εικόνα, με τους μύες από τα κλουβιά Θ και Κ να εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα. Αυτό μπορεί να αποδοθεί και στην ηλικία, καθώς ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από τα υπόλοιπα αλλά και γονιδιακά.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος η ομάδα των μαρτύρων παρουσιάζει συνολικά μία κακή κλινική εικόνα, με τους 3 μύες από τους 5 να παρουσιάζουν έντονη ερυθρότητα, ξηροδερμία απολέπιση, πληγές και εξιδρωματικές πλάκες.

Η ομάδα του φορέα εμφάνισε πληγές, αποξηραμένες πλάκες και πόνο κατά την εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων.

Στην ομάδα του 2MECAT, τις τελευταίες ημέρες 3 στους 5 μύες εμφάνισαν λίγη ξηροδερμία, μέτρια ερυθρότητα, ενώ 2 μύες εμφάνισαν πιο έντονη ξηροδερμία ερυθρότητα και εφελκίδες.

Στην ομάδα του KP20, 3 μύες εμφάνισαν πολύ καλή εικόνα, χωρίς ερυθρότητα και έντονη ξηροδερμία. Οι 2 μύες εμφάνισαν μέτρια προς κακή κλινική εικόνα με ξηροδερμία, και πλάκες.

Στην ομάδα του NARTHPA 2 μύες παρουσίασαν καλή κλινική εικόνα, ενώ 2 μύες παρουσίασαν πληγές, εφελκίδες και πόνο κατά την εφαρμογή.

Στην ομάδα του ροσμαρινικού οξέος, 3 μύες εμφάνισαν έντονη ξηροδερμία και εφελκιδοποίηση. Οι 2 μύες παρουσίασαν έντονη ξηροδερμία, ερυθρότητα, πληγές, εφελκίδες και πόνο κατά την εφαρμογή του τοπικού προϊόντος.

Στην ομάδα του APG-1 3 μύες παρουσίασαν έντονη ξηροδερμία, πληγές και ο ένας από αυτούς πόνο κατά την εφαρμογή του τοπικού σκευάσματος. Οι 2 εμφάνισαν μέτρια ερυθρότητα, μέτρια ξηροδερμία και απολέπιση.

4.2 Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Σύμφωνα με την ιστοπαθολογική εξέταση η ομάδα των μαρτύρων, του φορέα και του ροσμαρινικού οξέος παρουσίασαν ιδιαίτερα κακή εικόνα. Και οι τρεις ομάδες είχαν ενεργό φλεγμονή, με παρουσία πολυμορφοπύρηνων τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο χόριο. Παρουσίασαν σημαντική υπερπλασία της επιδερμίδας με την ομάδα του φορέα να εμφανίζει επιπλέον εξέλκωση.

Η ομάδα του 2MECAT παρουσίασε εικόνα που προσομοιάζει φυσιολογικό δέρμα.

Η ομάδα του NARTHPA παρουσίασε εικόνα χωρίς στοιχεία φλεγμονής.

Η ιστοπαθολογική εξέταση του δείγματος από την ομάδα της APG-1 έδειξε μια εικόνα παρόμοια με αυτή της ομάδας του NARTHPA, αλλά παρουσιάζεται μικρή πάχυνση της επιδερμίδας και εν τω βάθει φλεγμονή πάνω από τις μυϊκές ίνες. Από το παραπάνω θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η δραστική ουσία επιφανειακά είχε κάποιο αποτέλεσμα, αλλά δεν κατάφερε να εισχωρήσει μέχρι τις κατώτερες στιβάδες του χορίου.

Η ομάδα του KP20 έδειξε μία καλή εικόνα με ήπια φλεγμονή.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα την καλύτερη εικόνα παρουσίασε η ομάδα του 2MECAT, στη συνέχεια η ομάδα του NARTHPA ακολουθούμενη από την ομάδα του KP20 και τελευταία η ομάδα του APG-1.

Σύμφωνα με την ιστοπαθολογική εξέταση, η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων με τις παραπάνω δραστικές ουσίες παρουσίασαν βελτιωμένη εικόνα σε σχέση με τις ομάδες των μαρτύρων, του φορέα και του ροσμαρινικού οξέος με σημαντικά λιγότερα στοιχεία φλεγμονής στην επιδερμίδα, αλλά με κάποιες να εμφανίζουν εν τω βάθει φλεγμονή. Το γεγονός αυτό, θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από μικρή διαπερατότητα της δραστικής ουσίας, τόσο σε σχέση με το φορέα που χρησιμοποιήθηκε αλλά και στη δόση που χρησιμοποιήθηκε.

4.3 Άδηλη απώλεια ύδατος

Για όλες τις ομάδες, φαίνεται από την στατιστική ανάλυση ότι η διαφορά στις τιμές τη άδηλης απώλειας ύδατος της ίδιας ομάδας μεταξύ της 1^{ης} ημέρας του πειράματος, όπου το δέρμα είναι φυσιολογικό, και της 23^{ης} ημέρας, την ημέρα πριν ξεκινήσει η εφαρμογή των θεραπειών είναι στατιστικά σημαντική. Το παραπάνω δείχνει ότι με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας διαταράσσεται σημαντικά ο επιδερμικός φραγμός.

Επιπλέον, φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των τιμών TEWL της ημέρας 0 και της τελευταίας ημέρας 44, γεγονός που δείχνει ότι σε καμία ομάδα ο επιδερμικός φραγμός δεν επανήλθε στην αρχική του κατάσταση.

Αναφορικά με την ομάδα του φορέα προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές TEWL μεταξύ της 23^{ης} και της 44^{ης} ημέρας, με την τιμή TEWL της τελευταίας ημέρας να είναι μεγαλύτερη, το οποίο δείχνει ότι επιδεινώθηκε η κατάσταση του δέρματος.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος, η ομάδα του 2MECAT εμφανίζει την μικρότερη τιμή TEWL, το οποίο σημαίνει ότι ο επιδερμικός φραγμός είναι σε καλύτερη κατάσταση σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά.

Συμπερασματικά, όσον αφορά την παράμετρο της άδηλης απώλειας ύδατος η ομάδα του φορέα επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια των εφαρμογών του τοπικού σκευάσματος, το οποίο σημαίνει ότι ο φορέας του σκευάσματος μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στο δερματικό φραγμό των μυών.

Η ομάδα του 2MECAT παρουσίασε την καλύτερη πορεία.

4.4 Ερυθρότητα

Όσον αφορά την παράμετρο της ερυθρότητας όλες οι ομάδες ακολουθούν παρόμοιο μοτίβο πορείας κατά τη διάρκεια του πειράματος. Αυξάνεται δραματικά μέχρι την ημέρα 7, που είναι η τελευταία ημέρα της φάσης ευαισθητοποίησης και στη συνέχεια ακολουθεί μια σταθερή πορεία μέχρι και την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44). Από τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, φαίνεται ότι σε όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά στις τιμές της ερυθρότητας μεταξύ της ημέρας 0 και 23 του πειράματος, καθώς και της ημέρας 0 και 44, που σημαίνει ότι η βλάβη που υπέστη το δέρμα ήταν σημαντική, αλλά μετά το πέρας του πειράματος δεν επανήλθε στη φυσιολογική κατάσταση.

Όσον αφορά την παράμετρο της ερυθρότητας, δεν μπορούμε να εξαγάγουμε κάποιο συμπέρασμα.

4.5 Ενυδάτωση

Από τις συγκρίσεις των ομάδων μεταξύ των ημερών, φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά στις τιμές της ενυδάτωσης μεταξύ της ημέρας 0 και 23 του πειράματος, καθώς και της ημέρας 0 και 44. Αυτό σημαίνει ότι η βλάβη που υπέστη το δέρμα ήταν σημαντική, αλλά μετά το πέρας του πειράματος και την εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων δεν επανήλθε στη φυσιολογική κατάσταση σε καμία ομάδα.

Την ημέρα 0 υπάρχουν στατιστικές διαφορές στις τιμές της ενυδάτωσης μεταξύ της ομάδας του NARTHPA με τις ομάδες των μαρτύρων, του φορέα και του APG-1, με την πρώτη να έχει σημαντικά μικρότερες τιμές. Το παραπάνω σημαίνει ότι η ομάδα του NARTHPA ξεκίνησε με χαμηλότερες τιμές ενυδάτωσης από τις άλλες ομάδες.

Την ημέρα 30, η ομάδα του 2MECAT εμφανίζει καλύτερη ενυδάτωση από τις ομάδες του φορέα, του ροσμαρινικού οξέος και του NARTHPA και η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική.

Επίσης, την ημέρα 30 η ομάδα του KP20 εμφανίζει σημαντικά καλύτερη ενυδάτωση από την ομάδα του NARTHPA.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44) η ομάδα του 2MECAT παρουσιάζει καλύτερη ενυδάτωση από την ομάδα των μαρτύρων.(τάση για στατιστική σημαντικότητα)

Όσον αφορά την ομάδα των μαρτύρων, φαίνεται ότι η τιμή της ενυδάτωσης την τελευταία ημέρα του πειράματος (44) ήταν σημαντικά μικρότερη από την ημέρα πριν αρχίσει η εφαρμογή των τοπικών σκευασμάτων (23), σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ομάδες. Αυτό, σημαίνει ότι τα επίπεδα ενυδάτωσης στο δέρμα των μαρτύρων μειώθηκαν πολύ περισσότερο σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

Συμπερασματικά, όσον αφορά την παράμετρο της ενυδάτωσης, όλες οι ομάδες είχαν καλύτερη εικόνα σε σχέση με τους μάρτυρες και ιδιαίτερα η ομάδα του 2MECAT έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα.

4.6 Πάχος

Από τη στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι για όλες τις ομάδες υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του πάχους του δέρματος μεταξύ της ημέρας 0 και της ημέρας 23 αλλά και της ημέρας 44, το οποίο σημαίνει ότι υπήρξε σημαντική πάχυνση του δέρματος κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Επίσης την ημέρα 23 η ομάδα του APG-1 εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη πάχυνση σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι το δέρμα της ομάδας APG-1 είχε υποστεί μεγαλύτερη πάχυνση πριν ξεκινήσει η εφαρμογή των θεραπειών.

Αναφορικά με την ομάδα του 2MECAT, παρουσιάζεται σημαντική αύξηση του πάχους την ημέρα 44 σε σχέση με την ημέρα 23.

4.7 Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα

Η χρόνια φλεγμονή του δέρματος σχετίζεται με την υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), όπως το υπεροξείδιο (O_2^-) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Εξωγενείς παράγοντες, όπως η ηλιακή ακτινοβολία ή ρύπανση, και / ή ψυχολογικές διεργασίες μπορεί επίσης να αυξήσουν τη συγκέντρωση ROS. Με την πάροδο του χρόνου, η συσσώρευση ROS υπερβαίνει τελικά την αμυντική ικανότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος (AOS). Αυτή η κατάσταση, που ορίζεται ως οξειδωτικό στρες, παίζει ρόλο στην παθογένεια της ΑΔ, καθώς και σε άλλες δερματικές και μη δερματικές παθήσεις.¹³⁷ Στη συγκεκριμένη μελέτη, παρουσιάστηκε μία μεγάλη αύξηση των αντιοξειδωτικών την ημέρα 9, μετά την 1^η φάση, τη φάση ευαισθητοποίησης και στη συνέχεια όλες οι ομάδες ακολούθησαν μία πορεία πτώσης, κάτι που συνάδει με το παραπάνω.

4.8 Υφή

Όσον αφορά την παράμετρο της υφής του δέρματος, φαίνεται ότι την ημέρα 0, προτού δηλαδή υποστεί οποιαδήποτε διαδικασία το δέρμα των μυών, όλες οι ομάδες παρουσιάζουν μεγάλες τιμές στην κλίμακα της Antera, το οποίο σημαίνει κακή υφή δέρματος. Αυτό σε συνδυασμό και με την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας τη στιγμή που λήφθηκε η ψηφιακή φωτογραφία, μπορεί να αιτιολογηθεί από το γεγονός ότι στο υγιές δέρμα δημιουργούνταν φυσικές “ρυτίδες” λόγω της ελαστικότητας του δέρματος, οι οποίες επηρέασαν το αποτέλεσμα της μέτρησης. Στη συνέχεια του πειράματος η τιμές της υφής παρουσιάζουν πτώση, καθώς λόγω της βλάβης και της έντονης ξηροδερμίας δεν δημιουργούνται αυτές οι ρυτίδες. Για το λόγο αυτό, τα συμπεράσματα θα διεξαχθούν σε σχέση με την ημέρα 23, την ημέρα ακριβώς πριν αρχίσουν οι εφαρμογές των τοπικών σκευασμάτων. Την ημέρα 23 η υφή του δέρματος των μυών όλων των ομάδων είναι παρόμοια.

Την ημέρα 30 η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος εμφανίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις ομάδες του φορέα, 2MECAT, KP20, NARTHPA και APG-1 με την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος να εμφανίζει χειρότερη υφή δέρματος.

Αναφορικά με την ομάδα των μαρτύρων την ημέρα 37 παρουσιάζει χειρότερη εικόνα σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες και οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, παρουσίασε χειρότερη υφή δέρματος την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44) σε σχέση με την ημέρα πριν την έναρξη των εφαρμογών των τοπικών σκευασμάτων (ημέρα 23).

Επίσης, η ομάδα του APG-1 εμφάνισε χειρότερη υφή την ημέρα 44 σε σχέση με την ημέρα 23.

Συμπερασματικά, όσον αφορά την παράμετρο της υφής του δέρματος η ομάδα των μαρτύρων παρουσίασε τα χειρότερα αποτελέσματα. Τέλος, οι ομάδες του ροσμαρινικού οξέος και του APG-1 δεν παρουσίασαν καλή εικόνα.

4.9 Αιμοσφαιρίνη

Σύμφωνα με τον Πίνακα 74 την ημέρα 23 δεν υπάρχουν διαφορές στις τιμές μεταξύ των ομάδων.

Επίσης, την τελευταία ημέρα του πειράματος όλες οι ομάδες παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές αιμοσφαιρίνης.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 75 την ημέρα 30 υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας 2MECAT και του ροσμαρινικού οξέος, με την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος να εμφανίζει υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, άρα πιο έντονη φλεγμονή. Σύμφωνα με τον Πίνακα 81 για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος, υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ημερών 0 και 23 αλλά και 44, το οποίο σημαίνει ότι αυξήθηκε σημαντικά η φλεγμονή κατά τη διάρκεια του πειράματος και πριν την έναρξη των εφαρμογών του σκευάσματος, αλλά και μετά τις εφαρμογές του σκευάσματος δεν παρουσιάστηκε μείωση στη φλεγμονή.

Το ίδιο ισχύει και για την ομάδα του φορέα, σύμφωνα με τον Πίνακα 77.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 82 για την ομάδα του APG-1 εμφανίστηκε σημαντική αύξηση στην τιμή της αιμοσφαιρίνης την ημέρα 23 σε σχέση με την ημέρα 0.

Συμπερασματικά, για την παράμετρο της αιμοσφαιρίνης, δεν μπορούν να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα, καθώς οι ομάδες παρουσίασαν παρόμοια πορεία και την τελευταία ημέρα του πειράματος εμφάνισαν παρόμοιες τιμές.

4.10 Απόσταση που διένυσαν

Την ημέρα 21, τρεις ημέρες πριν ξεκινήσουν οι εφαρμογές των τοπικών προϊόντων, οι μύες όλων των ομάδων διένυσαν παρόμοιες αποστάσεις.

Την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 45) οι μύες των ομάδων KP20, NAPTHPA, APG-1 και του ροσμαρινικού οξέος διένυσαν σημαντικά μεγαλύτερες αποστάσεις σε σχέση με τους μάρτυρες.

Οι ομάδες του φορέα και του 2MECAT διένυσαν επίσης μεγαλύτερη απόσταση από την ομάδα των μαρτύρων, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.

Όσον αφορά την ομάδα των μαρτύρων στην αρχή του πειράματος οι μύες διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με την τελευταία ημέρα.

Για την ομάδα του φορέα φαίνεται ότι την ημέρα 21 διένυσαν μικρότερη απόσταση από την ημέρα 0 και την τελευταία ημέρα του πειράματος διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με την ημέρα 21.

Για την ομάδα του ροσμαρινικού οξέος φαίνεται ότι την ημέρα 45 διένυσε μικρότερη απόσταση από την ημέρα 0 (τάση για στατιστική σημαντικότητα).

Για την ομάδα του APG-1 φαίνεται ότι την ημέρα 45 οι μύες διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με την ημέρα 21, όπου δεν είχε αρχίσει ακόμη η θεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι η ουσία APG-1 είχε θετική επίδραση.

Συμπερασματικά, αναφορικά με την παράμετρο της απόστασης που διένυσαν οι μύες, οι ομάδες KP20, NARTHRA, APG-1 έδειξαν πολύ καλή εικόνα, και φαίνεται ότι τα σκευάσματα αυτά επηρέασαν θετικά τους μύες.

Η ομάδα των μαρτύρων παρουσίασε εικόνα κατάθλιψης.

4.11 Ακίνητοποίηση

Συνολικά, ο αριθμός των γεγονότων ακίνητοποίησης μειώθηκαν στη διάρκεια του πειράματος, και αυτό ίσως μπορεί να αιτιολογηθεί από το γεγονός ότι την ημέρα 0 που πραγματοποιήθηκε η διαδικασία της βιντεοσκόπησης για πρώτη φορά, ήταν άγνωστη διαδικασία για τους μύες, ενώ τις επόμενες φορές ήταν περισσότερο γνώριμη. Συγκεκριμένα μειώθηκαν την ημέρα 21 και αυξήθηκαν πάλι την ημέρα 45.

Την ημέρα 0 και την ημέρα 21, οι ομάδες δε διαφέρουν σημαντικά ως προς το αριθμό των γεγονότων ακίνητοποίησης

Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση, η ομάδα του 2MECAT παρουσίασε σημαντική μείωση στον αριθμό των γεγονότων ακίνητοποίησης την τελευταία ημέρα του πειράματος σε σχέση με την πρώτη. Το παραπάνω σημαίνει ότι το σκεύασμα του 2MECAT δεν είχε θετική επίδραση στη συμπεριφορά των μυών.

Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος παρουσίασε σημαντική αύξηση την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 21, το οποίο σημαίνει ότι το σκεύασμα με το ροσμαρινικό οξύ είχε αρνητική επίδραση.

Την ημέρα 45 οι ομάδες του 2MECAT, του ροσμαρινικού οξέος και του APG-1 εμφανίζουν περισσότερα γεγονότα από την ομάδα των μαρτύρων. Επιπλέον, η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος εμφανίζει περισσότερα γεγονότα από τις ομάδες του 2MECAT, KP20 και NARTHRA.

Η ομάδα των μαρτύρων εμφάνισε λιγότερα γεγονότα ακίνητοποίησης, αλλά σε συνδυασμό με την παράμετρο της απόστασης που διένυσαν την ημέρα 45 ήταν σημαντικά μικρότερη, φαίνεται ότι οι μύες της ομάδας των μαρτύρων την τελευταία ημέρα ήταν περισσότερο αδρανείς. Το παραπάνω σημαίνει ότι είχε επηρεαστεί αρνητικά η ψυχολογία τους.

Συμπερασματικά, στην ομάδα των μυών μπορούμε να πούμε ότι υπήρξε επιδείνωση της ψυχολογίας τους.

Το τοπικό σκεύασμα του 2MECAT είχε θετική επίδραση στην ψυχολογία των μυών.

Το τοπικό σκεύασμα με το ροσμαρινικό οξύ φαίνεται να είχε αρνητική επίδραση στην ψυχολογία των μυών.

Για τις υπόλοιπες ομάδες οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

4.12 Ανασκήκωση στα δύο πόδια

Φαίνεται ότι ο αριθμός των γεγονότων ανασκήκωσης μειώθηκε στη διάρκεια του πειράματος για όλες τις ομάδες. Αυτό, αποδεικνύει ότι η συμπεριφορά των μυών επηρεάστηκε με την πρόκληση της ατοπικής δερματίτιδας.

Τις ημέρες 0 και 21 δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των γεγονότων μεταξύ των ομάδων.

Αναφορικά με την ομάδα των μαρτύρων, εμφάνισε σημαντική μείωση των γεγονότων την ημέρα 21 και την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 0, το οποίο σημαίνει ότι επιδεινώθηκε η ψυχολογία του. Επιπλέον, την τελευταία ημέρα εμφανίζει το μικρότερο αριθμό γεγονότων σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες.

Η ομάδα του KP20 εμφάνισε σημαντική μείωση των γεγονότων την ημέρα 21 από την ημέρα 0, αλλά την ημέρα 45 επανήλθε στα επίπεδα της ημέρας 0, το οποίο σημαίνει ότι το σκεύασμα είχε θετική επίδραση. Επιπλέον, την τελευταία ημέρα του πειράματος παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό γεγονότων από την ομάδα των μαρτύρων. Από το παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι το σκεύασμα με το KP20 είχε θετική επίδραση στη συμπεριφορά των μυών.

Η ομάδα του ροσμαρινικού οξέος παρουσίασε σημαντική μείωση την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 0, το οποίο σημαίνει ότι δεν είχε θετική επίδραση το τοπικό σκεύασμα.

Η ομάδα του APG-1 παρουσίασε μία αύξηση των γεγονότων ανασήκωσης την τελευταία ημέρα σε σχέση με την ημέρα πριν αρχίσουν οι εφαρμογές των σκευασμάτων, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.

Όσον αφορά, την ομάδα του φορέα παρατηρήθηκε μείωση την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 0 και την ημέρα 21, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.

Για τις ομάδες των 2MECAT και NARTHPA υπήρξε μείωση την ημέρα 21 σε σχέση με την ημέρα 0 και μετά παρουσιάστηκε σταθερή πορεία μέχρι την τελευταία ημέρα του πειράματος, το οποίο σημαίνει ότι τα σκευάσματα δεν είχαν κάποια επίδραση στο φαινόμενο αυτό.

4.13 Ξεσμός

Για την παράμετρο του ξεσμού δεν μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα, όσον αφορά τη δράση των μορίων, καθώς δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην αρχή του πειράματος δεν καταγράφηκαν γεγονότα ξεσμού, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ημέρες του πειράματος. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία ο χρόνος παρακολούθησης για την εκτίμηση του φαινομένου αυτού είναι 60 λεπτά (με ειδικά συστήματα) ^{135,138} σε αντίθεση με τα 5 λεπτά βιντεοσκόπησης που πραγματοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Με βάση το παραπάνω και το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν είχαν σημαντικές διαφορές, σε μελλοντικές εργασίες θα μπορούσε ο χρόνος να αυξηθεί σε 60 λεπτά.

Συνολικά ισχύει για όλες τις ομάδες ότι, την ημέρα 0 δεν υπήρχαν γεγονότα ξεσμού, ενώ τις υπόλοιπες ημέρες, μετά την πρόκληση της ατοπικής δερματίτιδας εμφανίστηκαν γεγονότα ξεσμού. Ωστόσο, σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι οι διαφορές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές, εκτός από την ομάδα του φορέα, η οποία εμφάνισε μεγαλύτερο αριθμό γεγονότων ξεσμού την ημέρα 45 σε σχέση με την ημέρα 0.

5 Συμπεράσματα

- Η πρόκληση της ατοπικής δερματίτιδας είχε σημαντική επίδραση τόσο στο δέρμα των μυών, όσο και στην συμπεριφορική κατάσταση.
- Τα μόρια 2MECAT και KP20 έδειξαν θεραπευτική συνεισφορά σε σχέση με τα υπόλοιπα μόρια και τους μάρτυρες, χωρίς να οδηγούν σε πλήρη ίαση, στη συγκεκριμένη δόση.
- Τα μόρια 2MECAT και KP20 είχαν θετική επίδραση στην συμπεριφορική κατάσταση των μυών.
- Ο παράγων αναφοράς, το ροσμαρινικό οξύ, στη συγκεκριμένη δόση παρουσίασε εικόνα παρόμοια του μάρτυρα.
- Το μόριο APG-1, στις συγκεκριμένες συνθήκες δε φαίνεται υποσχόμενο για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.
- Η ομάδα των μαρτύρων παρουσίασε χειρότερη εικόνα από όλες τις ομάδες και εμφάνισε εικόνα κατάθλιψης.
- Ο φορέας δεν είχε θετική επίδραση στην πορεία της ασθένειας, σύμφωνα με την κλινική εικόνα και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα.
- Το μόριο NARTHPA είχε μάλλον ουδέτερη δράση.

Υπενθυμίζεται ότι η μελέτη αυτή είναι πιλοτική η=5.

Επόμενα βήματα

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας, μελέτης επόμενος στόχος θα μπορούσε να είναι η εφαρμογή των μορίων σε διαφορετικές δόσεις, καθώς και σε ασθένειες με διαφορετικό μηχανισμό παθογένειας, όπως η ψωρίαση.

6 Βιβλιογραφία

1. Αντωνίου, Χ. & Κατσάμπας, Α. *Δερματολογία Αφροδισιολογία*. (Broken Hill Publishers LTD, 2015).
2. Παπαϊωάννου, Γ. *Κοσμητολογία*. (2010).
3. James, W. D., Berger, T. G. & Elston, D. M. *Νοσήματα του δέρματος*. (Πασχαλίδης, 2011).
4. Κουσκούκης, Κ. *Σύγχρονη Κλινική Δερματολογία και Αφροδισιολογία*. (Πασχαλίδης, 2005).
5. Tsakok, T., Woolf, R., Smith, C. H., Weidinger, S. & Flohr, C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *British Journal of Dermatology* **180**, 464–474 (2019).
6. Ρηγόπουλος, Δημήτρης Ιωαννίδης, Δ. *Δερματολογία*. (Παρισιάνου, 2018).
7. Ring, J. & Ring, J. *Atopic dermatitis: Eczema. Atopic Dermatitis: Eczema* (2016). doi:10.1007/978-3-319-22243-1
8. Larsen, F. S. & Hanifin, J. M. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* **22**, 1–24 (2002).
9. Ellis, C. N., Mancini, A. J., Paller, A. S., Simpson, E. L. & Eichenfield, L. F. Understanding and Managing Atopic Dermatitis in Adult Patients. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* **31**, (2012).
10. Flohr, C., Pascoe, D. & Williams, H. C. Atopic dermatitis and the ‘hygiene hypothesis’: Too clean to be true? *British Journal of Dermatology* **152**, 202–216 (2005).
11. Eichenfield, L. F. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 338–351 (2014).
12. Weidinger, S. & Novak, N. Atopic dermatitis. in *The Lancet* **387**, 1109–1122 (Lancet Publishing Group, 2016).
13. Brauweiler, A. M., Goleva, E. & Leung, D. Y. M. Th2 cytokines increase staphylococcus aureus alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J. Invest. Dermatol.* **134**, 2114–2121 (2014).
14. Rudzki, E. *et al.* Frequency and significance of the major and minor features of hanifin and rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* **189**, 41–46 (1994).
15. Hanifin, J. M. & Rajka, G. Diagnostic features of AD. *Acta Dermatovenere (Stockholm)* **Suppl 92**, 44–47 (1980).
16. Andrews’ Diseases of the Skin - 11th Edition. Available at: <https://www.elsevier.com/books/andrews-diseases-of-the-skin/james/978-1-4377-0314-6>. (Accessed: 17th September 2020)
17. Schmitt, J., Langan, S. & Williams, H. C. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**, 1389–1398 (2007).
18. Schram, M. E. *et al.* EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **67**, 99–106 (2012).
19. Rehal, B. & Armstrong, A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in

- Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. *PLoS One* **6**, e17520 (2011).
20. Beattie, P. E. & Lewis-Jones, M. S. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br. J. Dermatol.* **155**, 145–151 (2006).
 21. Auriemma, M., Vianale, G., Amerio, P. & Reale, M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *European Cytokine Network* **24**, 37–44 (2013).
 22. Malik, K., Heitmiller, K. D. & Czarnowicki, T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics* **35**, 317–326 (2017).
 23. Lande, R. *et al.* The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* **5**, (2014).
 24. Eyerich, K. & Novak, N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **68**, 974–982 (2013).
 25. Arakawa, A. *et al.* Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med.* **212**, 2203–2212 (2015).
 26. Werfel, T. *et al.* Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **138**, 336–349 (2016).
 27. Schitteck, B., Paulmann, M., Senyurek, I. & Steffen, H. The Role of Antimicrobial Peptides in Human Skin and in Skin Infectious Diseases. *Infect. Disord. - Drug Targets* **8**, 135–143 (2012).
 28. Yeaman, M. R. & Yount, N. Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacological Reviews* **55**, 27–55 (2003).
 29. Mu, Z., Zhao, Y., Liu, X., Chang, C. & Zhang, J. Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* **47**, 193–218 (2014).
 30. Ong, P. Y. *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1151–1160 (2002).
 31. Akdis, C. A. *et al.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 152–169 (2006).
 32. Akdis, C. A. *et al.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 152–169 (2006).
 33. Gittler, J. K. *et al.* Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **130**, 1344–1354 (2012).
 34. Lande, R. *et al.* The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* **5**, (2014).
 35. Brunner, P. M., Guttman-Yassky, E. & Leung, D. Y. M. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **139**, S65–S76 (2017).

36. Kasraie, S., Niebuhr, M. & Werfel, T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **65**, 712–721 (2010).
37. Milovanovic, M., Drozdenko, G., Weise, C., Babina, M. & Worm, M. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 2621–2628 (2010).
38. Czarnowicki, T. *et al.* Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J. Allergy Clin. Immunol.* **136**, 104-115.e7 (2015).
39. Nograles, K. E. *et al.* Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br. J. Dermatol.* **159**, 1092–1102 (2008).
40. Zhang, F., Huang, G., Hu, B., Song, Y. & Shi, Y. A soluble thymic stromal lymphopoietin (TSLP) antagonist, TSLPR-immunoglobulin, reduces the severity of allergic disease by regulating pulmonary dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* **164**, 256–264 (2011).
41. Brandt, E. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J. Clin. Cell. Immunol.* **02**, (2011).
42. Laske, N. & Niggemann, B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr. Allergy Immunol.* **15**, 86–88 (2004).
43. Kägi, M. K., Joller-Jemelka, H. & Wüthrich, B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology* **185**, 88–92 (1992).
44. Barnes, K. C. An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **125**, (2010).
45. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D. & McLean, W. H. I. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* **122**, 1285–1294 (2009).
46. Irvine, A. D., McLean, W. H. I. & Leung, D. Y. M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New England Journal of Medicine* **365**, 1315–1327 (2011).
47. Thyssen, J. P. & Kezic, S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **134**, 792–799 (2014).
48. Brenninkmeijer, E. E. A. *et al.* Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: A randomized controlled trial, a pilot. *Br. J. Dermatol.* **163**, 823–831 (2010).
49. Fluhr, J. W. *et al.* Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J. Invest. Dermatol.* **117**, 44–51 (2001).
50. Th2 Cytokines Increase Staphylococcus aureus Alpha Toxin–Induced Keratinocyte Death through the Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT6) | Elsevier Enhanced Reader. Available at: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022202X15369359?token=8B2AA90D294F157CF523CE80BA059614E1DAC766DF504E572DD7AE224CF10413FB6D050E06F90A990F60676591D1FF6B>. (Accessed: 17th

51. Imokawa, G. *et al.* Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J. Invest. Dermatol.* **96**, 523–526 (1991).
52. Hara, J., Higuchi, K., Okamoto, R., Kawashima, M. & Imokawa, G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* **115**, 406–413 (2000).
53. Tawada, C. *et al.* Interferon- γ decreases ceramides with long-chain fatty acids: Possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 712–718 (2014).
54. Janssens, M. *et al.* Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J. Lipid Res.* **53**, 2755–2766 (2012).
55. Jungersted, J. M. *et al.* Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **65**, 911–918 (2010).
56. Liu, Q. *et al.* A functional polymorphism in the SPINK5 gene is associated with asthma in a Chinese Han Population. *BMC Med. Genet.* **10**, 59 (2009).
57. Palmer, C. N. A. *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* **38**, 441–446 (2006).
58. Cubero, J. L. *et al.* Filaggrin gene mutations and new SNPs in asthmatic patients: A cross-sectional study in a Spanish population. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* **12**, 31 (2016).
59. Lande, R. *et al.* The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* **5**, (2014).
60. Deleuran, M. *et al.* IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chemical Immunology and Allergy* **96**, 45–49 (2012).
61. Gschwandtner, M. *et al.* Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **68**, 37–47 (2013).
62. Howell, M. D. *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**, (2009).
63. Kubo, A., Nagao, K. & Amagai, M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *Journal of Clinical Investigation* **122**, 440–447 (2012).
64. Lack, G. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **121**, 1331–1336 (2008).
65. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *Br. Med. J.* **299**, 1259–1260 (1989).
66. Ring, J., Kramer, U. & Behrendt, H. A critical approach to the hygiene hypothesis. *Clin. & Exp. Allergy Rev.* **4**, 40–44 (2004).
67. Elston, D. M. The hygiene hypothesis and atopy: Bring back the parasites? *Journal of the American Academy of Dermatology* **54**, 172–179 (2006).

68. Mori, T. *et al.* Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **162**, 83–90 (2010).
69. Egawa, G. & Weninger, W. Pathogenesis of atopic dermatitis: A short review. *Cogent Biol.* **1**, (2015).
70. Elias, P. M. & Steinhoff, M. ‘Outside-to-inside’ (and now back to ‘outside’) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* **128**, 1067–1070 (2008).
71. Simpson, E. L. & Hanifin, J. M. Atopic dermatitis. *Medical Clinics of North America* **90**, 149–167 (2006).
72. Ricci, G. *et al.* Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **143**, 379–384 (2000).
73. Korting, H. C., Schöllmann, C., Cholcha, W. & Wolff, L. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: A multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **24**, 1176–1182 (2010).
74. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19134433/>. (Accessed: 20th September 2020)
75. Grimalt, R., Mengeaud, V. & Cambazard, F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: A randomized controlled study. *Dermatology* **214**, 61–67 (2006).
76. Sidbury, R. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 327–349 (2014).
77. Chylla, R., Schnopp, C. & Volz, T. Basic skin care in atopic dermatitis – New and established treatment options. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* **16**, (2018).
78. *Atopic eczema in children management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years Clinical Guideline Atopic eczema in children.* (2007).
79. Lucky, A. W., Leach, A. D., Laskarzewski, P. & Wenck, H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr. Dermatol.* **14**, 321–324 (1997).
80. Lodén, M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *American Journal of Clinical Dermatology* **4**, 771–788 (2003).
81. Darsow, U. *et al.* Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **19**, 286–295 (2005).
82. Eichenfield, L. F., Basu, S., Calvarese, B. & Trancik, R. J. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* **24**, 289–295 (2007).
83. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21140931/>. (Accessed: 20th September 2020)

84. Ainley-Walker, P. F., Patel, L. & David, T. J. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch. Dis. Child.* **79**, 149–152 (1998).
85. Breuer, K., Werfel, T. & Kapp, A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* **6**, 65–77 (2005).
86. El-Batawy, M. M. Y., Bosseila, M. A. W., Mashaly, H. M. & Hafez, V. S. G. A. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Science* **54**, 76–87 (2009).
87. Hanifin, J. M. *et al.* Guidelines of care for atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **50**, 391–404 (2004).
88. Johansson, S. G. O. *et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **56**, 813–824 (2001).
89. Reitamo, S. *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **109**, 539–546 (2002).
90. Tennis, P., Gelfand, J. M. & Rothman, K. J. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *British Journal of Dermatology* **165**, 465–473 (2011).
91. Breuer, K., Häussler, S., Kapp, A. & Werfel, T. Staphylococcus aureus: Colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **147**, 55–61 (2002).
92. Verbist, L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* **25**, 1–5 (1990).
93. Rigopoulos, D. & Larios, G. Fusidic acid: A valuable agent for controlling Staphylococcus aureus skin infections. in *Acta Dermato-Venereologica, Supplement* 7–13 (2008). doi:10.2340/00015555-0386
94. Ravenscroft, J. C. *et al.* Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) Staphylococcus aureus in atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* **148**, 1010–1017 (2003).
95. Bartosik, J. & Back, O. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **15**, 34–38 (2001).
96. Boguniewicz, M., Schmid-Grendelmeier, P. & Leung, D. Y. M. Atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **118**, 40–43 (2006).
97. Klein, P. A. & Clark, R. A. F. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* **135**, 1522–1525 (1999).
98. Wahlgren, C. F., Hagermark, O. & Bergstrom, R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **122**, 545–551 (1990).
99. Megna, M. *et al.* Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatology and Therapy* **7**, 1 (2017).
100. Simon, D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr. Probl. Dermatol.* **41**, 156–164 (2011).

101. Wollenberg, A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **32**, 850–878 (2018).
102. Kasperkiewicz, M., Schmidt, E., Ludwig, R. J. & Zillikens, D. Targeting IgE antibodies by immunoadsorption in atopic dermatitis. *Frontiers in Immunology* **9**, (2018).
103. Thaçi, D. *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* **387**, 40–52 (2016).
104. Beck, L. A. *et al.* Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **371**, 130–139 (2014).
105. Paller, A. S. *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* **75**, 494-503.e6 (2016).
106. Haas, K. *et al.* Aryl Hydrocarbon Receptor in Keratinocytes Is Essential for Murine Skin Barrier Integrity. *J. Invest. Dermatol.* **136**, 2260–2269 (2016).
107. Van Den Bogaard, E. H. *et al.* Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* **123**, 917–927 (2013).
108. Bissonnette, R. *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br. J. Dermatol.* **175**, 902–911 (2016).
109. Ruzicka, T. *et al.* Anti-interleukin-31 receptor a antibody for atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 826–835 (2017).
110. Paller, A. S., Kabashima, K. & Bieber, T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **140**, 633–643 (2017).
111. Yin, R., Li, T., Tian, J. X., Xi, P. & Liu, R. H. Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **58**, 568–574 (2018).
112. Jang, A. H. *et al.* Rosmarinic acid attenuates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int. Immunopharmacol.* **11**, 1271–1277 (2011).
113. LEE, J., JUNG, E., KOH, J., KIM, Y. S. & PARK, D. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. *J. Dermatol.* **35**, 768–771 (2008).
114. Tambuwala, M. M., Kesharwani, P., Shukla, R., Thompson, P. D. & McCarron, P. A. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) reverses fibrosis caused by chronic colon inflammation in murine model of colitis. *Pathol. Res. Pract.* **214**, 1909–1911 (2018).
115. Πεπερίδου, Α. & Χατζηπαύλου-Λίτινα, Δ. Σχεδιασμός, σύνθεση και φαρμακοχημική μελέτη νέων υβριδικών παραγώγων κινναμωμικών οξέων με πιθανή βιολογική δράση. (ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, 2013).

116. Bridi, H., Meirelles, G. de C. & von Poser, G. L. Structural diversity and biological activities of phloroglucinol derivatives from *Hypericum* species. *Phytochemistry* **155**, 203–232 (2018).
117. Takada, H., Yonekawa, J., Matsumoto, M., Furuya, K. & Sokabe, M. Hyperforin/HP- β -Cyclodextrin Enhances Mechanosensitive Ca^{2+} Signaling in HaCaT Keratinocytes and in Atopic Skin Ex Vivo Which Accelerates Wound Healing. *Biomed Res. Int.* **2017**, 1–9 (2017).
118. Athanasas, K. *et al.* Hyperjovinols A and B : Two New Phloroglucinol Derivatives from *Hypericum jovis* with Antioxidant Activity in Cell Cultures 1. 973–977 (2004).
119. Crockett, S. L., Wenzig, E. M., Kunert, O. & Bauer, R. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. *Phytochem. Lett.* **1**, 37–43 (2008).
120. Κεσεντέ, Μ.-Χ. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ IN VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΑΤΡΙΧΩΝ ΜΥΩΝ. (ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, 2018).
121. Δρακοπούλου, Β. Συγκριτική in vivo μελέτη αποτελεσματικότητας τριών τοπικών σκευασμάτων σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών & Κλινική μελέτη του δραστικότερου τοπικού σκευάσματος με πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας σε άτομα με ιστορικό ατοπίας και υγιεί. (ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, 2019).
122. Irritant contact dermatitis from plants - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426612/>. (Accessed: 28th September 2020)
123. Cantani, A. Other Allergic Skin Disorders. in *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology* 539–594 (Springer Berlin Heidelberg, 2008). doi:10.1007/978-3-540-33395-1_8
124. Occupational dermatitis in workers exposed to detergents, disinfectants, and antiseptics - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22783559/>. (Accessed: 28th September 2020)
125. Bordel-Gómez, M. T. & Miranda-Romero, A. Fibreglass dermatitis: a report of 2 cases. *Contact Dermatitis* **59**, 120–122 (2008).
126. Oiso, N., Fukai, K. & Ishii, M. Irritant contact dermatitis from benzalkonium chloride in shampoo. *Contact Dermatitis* **52**, 54 (2005).
127. Plessis, J. du *et al.* International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. *Ski. Res. Technol.* **19**, 265–278 (2013).
128. 7 Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate. *J. Am. Coll. Toxicol.* **2**, 127–181 (1983).
129. Matias, A. R., Ferreira, M., Costa, P. & Neto, P. Skin colour, skin redness and melanin biometric measurements: Comparison study between Antera 3D, Mexameter and Colorimeter. *Ski. Res. Technol.* **21**, 346–362 (2015).
130. Park, E. S. *et al.* Application of a pigment measuring device - Mexameter® - for the differential diagnosis of vitiligo and nevus depigmentosus. *Ski. Res. Technol.* **12**, 298–302 (2006).

131. Safety Data Sheets | Seventh Generation. Available at: <https://www.seventhgeneration.com/safety-data-sheets>. (Accessed: 22nd September 2020)
132. Du Plessis, J. *et al.* International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. *Ski. Res. Technol.* **19**, 265–278 (2013).
133. Hevia, D. Fast and Accurate Electrochemical Measurement of Total Antioxidant Capacity as an Alternative to Spectrophotometrical Methods. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* **11**, 001–003 (2018).
134. Καραμάνη, Χ. IN VIVO ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΨΩΡΙΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΚΑ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ. (ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, 2018).
135. Takano, N., Arai, I., Hashimoto, Y. & Kurachi, M. Evaluation of antipruritic effects of several agents on scratching behavior by NC/Nga mice. *Eur. J. Pharmacol.* **495**, 159–165 (2004).
136. Yu, H., Li, H., Li, Y., Li, M. & Chen, G. Effect of isoliquiritigenin for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Arch. Dermatol. Res.* **309**, 805–813 (2017).
137. Bertino, L. *et al.* Oxidative stress and atopic dermatitis. *Antioxidants* **9**, (2020).
138. Kuraishi, Y., Nagasawa, T., Hayashi, K. & Satoh, M. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **275**, 229–233 (1995).

