



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τμήμα Φαρμακευτικής
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης
«Βιομηχανική Φαρμακευτική»

**IN VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ
ΚΑΠΝΟΥ ΤΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ
ΔΕΡΜΑ
ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ
ΤΑΥΒΕΡΥ**



Ιωάννα Σιμάτη
Φαρμακοποιός
Αθήνα 2011

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3

Περίληψη

4

Abstract

1. Εισαγωγή

1.1 Το δέρμα

6

1.1.1 Κεντρική περιγραφή

6

1.1.2 Τα κύτταρα της επιδερμίδας

9

1.1.3 Κερατινοποίηση-Απολέπιση

11

1.1.4 Χόριο

12

1.1.5 Χόριο- Επιδερμική ένωση

12

1.1.6 Υποδόριος ιστός

13

1.1.7 Αγγεία και νεύρα του δέρματος

13

1.1.8 Εξαρτήματα του δέρματος

13

1.2 Υπεριώδης ακτινοβολία

14

1.2.1 Επίδραση της ακτινοβολίας στο δέρμα

16

1.2.2 Ηλιακό μαύρισμα

20

1.2.3 Κακοήθεις βλάβες του δέρματος

21

1.3 Καπνός του τσιγάρου

22

1.3.1 Χημική σύσταση του καπνού του τσιγάρου

23

1.3.2 Επίδραση του καπνού του τσιγάρου στην ανθρώπινη υγεία

26

1.3.3 Επίδραση του καπνού του τσιγάρου στο δέρμα

27

1.3.4 Συνέργεια καπνού τσιγάρου και ηλιακής ακτινοβολίας

29

1.4 Οξειδωτικό στρες

30

1.4.1 Τι είναι οι ελεύθερες ρίζες

30

1.4.2 Γενικά περί οξειδωτικών

32

1.4.3 Επιπτώσεις και ευεργετικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών
στον οργανισμό

36

1.4.4 Καπνός του τσιγάρου, ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες

37

1.5 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

39

1.5.1 Κάπνισμα και αντιοξειδωτικά

42

1.5.2 Ηλιακή ακτινοβολία και αντιοξειδωτικά

43

II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός μελέτης	46
2. Υλικά και μέθοδοι	46
2.1 Υλικά	46
2.2 Μέθοδοι	48
2.2.1 Παρασκευή αντιδραστηρίων	48
2.2.1.1. Παρασκευή διαλύματος κρυστάλλων από τον φλοιό του μούρου Tayberry	48
2.3πρωτόκολλα	48
2.3.1 Πρωτόκολλο μέτρησης άδηλης απώλειας νερού και κλινικής παρατήρησης	48
2.3.2 Πρωτόκολλο καπνίσματος μυών	48
2.3.3 Πρωτόκολλο ακτινοβολήσης εν παραλλήλω με κάπνισμα μυών	49
2.3.4 Πρωτόκολλο μέτρησης οξειδωτικού στρες	49
2.4 Μεθοδολογία	50
3. Αποτελέσματα	52
3.1 Κλινική παρατήρηση	52
3.2 Μετρήσεις και παρατηρήσεις Άδηλης απώλειας νερού	58
3.3 Μετρήσεις και παρατηρήσεις φθορισμομετρίας	76
4. Ανάλυση αποτελεσμάτων	86
4.1 Κλινική παρατήρηση	86
4.2 Παρατηρήσεις μετρήσεων Άδηλης απώλειας νερού	87
4.3 Παρατηρήσεις μετρήσεων φθορισμού	90
5. Συμπεράσματα-συζήτηση	92

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εισπνεόμενος καπνός του τσιγάρου (ΚΠ) έρχεται σε άμεση επαφή με όργανα όπως το στόμα, οι πνεύμονες και το στομάχι. Ο καπνός του τσιγάρου στους πνεύμονες έχει μελετηθεί εκτενώς. Εντούτοις, όσον αφορά την επίδρασή του στο δέρμα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία. Ακόμα κι αν πλέον είναι ευρέως γνωστό ότι ο ΚΠ αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες της γήρανσης του δέρματος, ο αριθμός πειραματικών μελετών που παρουσιάζουν αυτήν την επίδραση γήρανσης είναι μικρός. Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκε η επίδραση της έκθεσης στον ΚΠ στο δέρμα σε άτριχα ποντίκια σε συνδυασμό με ή χωρίς την ακτινοβολία με υπεριώδες (UV) φως επί 22 ημέρες. Επιπλέον, ερευνήθηκε η πιθανή προστασία του δέρματος από ένα πλούσιο σε φαινολικά αντιοξειδωτικά μόρια και σε ασκορβικό οξύ λυοφιλοποιημένο εκχύλισμα φλοιού του βατόμουρου Tayberry. Αρσενικά και θηλυκά άτριχα skh-2 ποντίκια εκτέθηκαν για 22 ημέρες στον καπνό τσιγάρου ή/και την UV ακτινοβολία, και ερευνήθηκε η επίδραση τους στο δέρμα. Μετρήθηκαν ορισμένες βιοφυσικές παράμετροι όπως το ερύθημα και η άδηλη απώλεια νερού (TEWL). Επίσης το οξειδωτικό στρες υπολογίστηκε με φθορισμομετρική μέθοδο. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η UV και το ΚΠ δρουν συνεργικά, όπως παρουσιάζεται από τις υψηλές τιμές των μετρήσεων της TEWL, του ερυθήματος και της μετρήσεως του φθορισμού. Αξιοσημείωτο είναι ότι το εκχύλισμα του Tayberry φαίνεται να προστατεύει αποτελεσματικά το δέρμα από το ΚΠ και την UV ακτινοβολία.

ABSTRACT

INFLUENCE OF CIGARETTE SMOKE AND UV LIGHT ON SKIN

- IN VIVO STUDY AND PROTECTION BY TAYBERRY

EXTRACT

Inhaled cigarette smoke (CS) comes in direct contact with organs such as mouth, lungs and stomach. Cigarette smoke in lungs has been extensively studied. However, limited data exist on its effect on skin. Even though, it is generally accepted that CS is among the main factors of skin aging, the number of experimental studies showing this aging effect is very limited. It was hereby studied the effect of twenty two days exposure to CS on the skin of hairless mice in combination with or without ultraviolet (UV) light. In addition, it was investigated the potential skin protection by a rich in phenolic antioxidant compounds and ascorbic acid berry extract namely Tayberry. Male and female hairless SKH-2 mice were exposed for 22 days to tobacco smoke and/or UV light *in vivo*, and their effects on skin were investigated. Some biophysical parameters such as development of erythema, transepidermal water loss (TEWL) were measured. Oxidative stress was estimated by fluorescence evaluation. The results show that UV and CS act synergistically, as shown by the enhanced TEWL, erythema and fluorescence values. Tayberry seems to protect efficiently of the toxic effects of CS and UV light on skin.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

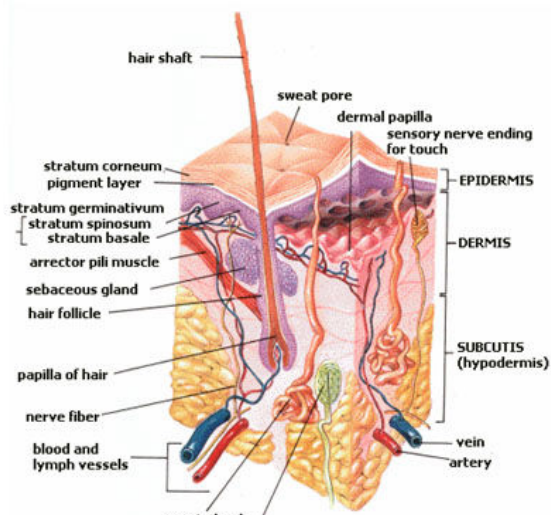
1.1 Το δέρμα

1.1.1 Κεντρική περιγραφή

Το δέρμα είναι ένα όργανο το οποίο ανήκει στα μεγαλύτερα του οργανισμού μας καθώς καλύπτει όλο το ανθρώπινο σώμα και αποτελεί το 16% του συνολικού σωματικού βάρους. Το δέρμα μαζί με τα νύχια, τις τρίχες και τους αδένες επιτελεί διάφορες λειτουργίες ζωτικής σημασίας όπως η προστασία από τη θερμική, τη φωτεινή ενέργεια, τις διάφορες μηχανικές πιέσεις και από διάφορους άλλους βιολογικούς και χημικούς παράγοντες. Άλλες λειτουργίες στις οποίες το δέρμα συμβάλλει ενεργά είναι η θερμορύθμιση, η έκκριση και η απορρόφηση ουσιών και ο καθορισμός της αίσθησης της αφής.

Το δέρμα είναι ελαστικό και ανθεκτικό και το πάχος του μεταβάλλεται στα διάφορα σημεία του σώματος. Έτσι το πάχος του μεγιστοποιείται στην περιοχή της πτέρνας, στην πλάτη και στις παλάμες, ενώ ελαχιστοποιείται στα βλέφαρα, στο σωλήνα του εξωτερικού αυτιού και στην πύσθη.

Το δέρμα αποτελείται από τρία κύρια στρώματα: την επιδερμίδα, η οποία έρχεται σε απ' ευθείας επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον, το χόριο, που υπόκειται της πρώτης και τον υποδόριο ιστό, ο οποίος βρίσκεται σε ακόμα χαμηλότερο επίπεδο¹. (εικόνα 1)



Εικόνα 1. Δομή δέρματος

1. Επιδερμίδα

Η επιδερμίδα είναι ένα είδος διαφοροποιημένου επιθηλίου και το πάχος της κυμαίνεται μεταξύ των 50 μm και του 1,5mm. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στη σταδιακή μετατροπή της σύστασης των κυττάρων που αποτελούν την επιδερμίδα, με άμεσο αποτέλεσμα την σκλήρυνση της υφής και μείωση της διαπερατότητάς της. Τα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας είναι τα κερατινοκύτταρα τα οποία προέρχονται από κερατινοποίηση.

Κερατινοποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα της βασικής μεμβράνης μετατρέπονται σε κερατινοκύτταρα.

Η επιδερμίδα μπορεί να χωριστεί σε πέντε επιμέρους στιβάδες. Αν και δεν μπορούν να διαχωριστούν επακριβώς, ξεκινώντας από το εσωτερικό προς την επιφάνεια μπορούμε να αναφέρουμε:

A. τη βασική στιβάδα (stratum germinativum)

Η βασική στιβάδα βρίσκεται σε επαφή με το χόριο. Τα κύτταρά της είναι πολυεδρικά ή επιμήκη, κάθετα στην επιφάνεια που σχηματίζουν. Οι λειτουργίες αυτής της στιβάδας είναι ζωτικής σημασίας αφού είναι υπεύθυνη για την ανταλλαγή ουσιών και τη μεταβολική ισορροπία μεταξύ του χορίου και της επιδερμίδας. Στο κυτταρόπλασμα των βασικών κυττάρων υπάρχουν λεπτές ίνες α-κερατίνης καθώς επίσης και ίνες μελανίνης. Η μελανίνη είναι μία πρωτεΐνη υψίστης ζωτικής σημασίας. Τέλος η βασική στιβάδα αντιπροσωπεύει τη θέση στην οποία πραγματοποιείται η παραγωγή των κερατινοκυττάρων μέσω μίτωσης από τα εμβρυϊκά κύτταρα.

B. την ακανθωτή στιβάδα (stratum spinosum)

Η ακανθωτή στιβάδα αποτελείται από πέντε ή περισσότερα επίπεδα ιδιόμορφων σε σχήμα κυττάρων, που περιλαμβάνουν πολλές και μικρές αποφυάδες, μέσω των οποίων έρχονται σε επαφή μεταξύ τους. Τα δε κερατινοκύτταρα που βρίσκονται σε αυτή τη στιβάδα είναι πολυεδρικά και συμπιεσμένα στις υπερκείμενες περιοχές.

Γ. την κοκκιώδη στιβάδα (stratum granulosum)

Η στιβάδα αυτή περιλαμβάνει συμπιεσμένα κύτταρα, τοποθετημένα κατά τέτοιο τρόπο έτσι ώστε ο μεγαλύτερος άξονας τους να είναι παράλληλος στην επιφάνεια. Οι κυτταρικοί πυρήνες παρουσιάζουν μία σχετική πύκνωση ενώ στο κυτταρόπλασμα αφθονούν κοκκιώδεις σχηματισμοί, αποτελούμενοι από ένα βασεόφιλο υλικό, πλούσιο σε μεταλλικά ιόντα ,όπως είναι το ασβέστιο και το μαγνήσιο, το οποίο είναι ευαίσθητο στη δράση των λιπασών. Άλλες δομές που παρατηρούνται είναι οι κόκκοι κερατοϋαλίνης, οι οποίοι πιθανώς να προέρχονται από τη λύση των κυτταρικών οργανιδίων.

Δ. τη διαυγή στιβάδα (stratum lucidum)

Η διαυγής στιβάδα είναι συνήθως πολύ λεπτού πάχους και δεν είναι πάντα παρούσα σε όλες τις ζώνες του δέρματος. Αποτελείται από επιμήκη κύτταρα τα οποία είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους με δεσμοσώματα. Τα κύτταρα αυτά

περιέχουν στο κυτταρόπλασμά τους μεγάλες ποσότητες ενός προϊόντος της ενζυματικής λύσης των οργανιδίων τους, την ελεϊδίνη, η οποία εντοπίζεται στο κέντρο των κυττάρων και είναι πλούσια σε θείο (S) και λιπίδια και αδιάλυτη στο νερό και στην αλκοόλη.

Ε. την κεράτινη στιβάδα (stratum corneum)

Στη στιβάδα αυτή η διαδικασία της κερατινοποίησης έχει πλέον τελειώσει. Τα κυτταρικά υπολείμματα βρίσκονται με τη μορφή λεπτών κεράτινων μεμβρανών, πολύ κοντά τοποθετημένες η μία με την άλλη. Οι κεράτινες μεμβράνες έχουν ακανόνιστο σχήμα και ονομάζονται και φολιδοκύτταρα ή φολίδες. Όσο πλησιάζουμε προς την επιφάνεια, οι φολίδες παρουσιάζουν όλο και μικρότερη επικόλληση, μέχρι την πλήρη αποκόλλησή τους από το σώμα. Η ελεϊδενίνη της στιβάδας αυτής, μαζί με το σμήγμα και τον ιδρώτα, δημιουργούν στη επιφάνειά της ένα υδρολιπιδικό φιλμ όξινης υφής το οποίο συμμετέχει στην αδιαπερατότητα του δέρματος και εμποδίζει την επικόλληση και ανάπτυξη μικροοργανισμών που τείνουν συνεχώς να το μολύνουν. Η κεράτινη στιβάδα είναι λεπτή στις ζώνες που το δέρμα είναι πιο λεπτό, όπως στις καμπτικές περιοχές των άκρων και στα γεννητικά όργανα, ενώ καθίσταται πολύ παχιά και σκληρή στις περιοχές που ασκούνται μεγαλύτερες μηχανικές πιέσεις, για παράδειγμα στο πέλμα του ποδιού, του χεριού, στους κάλους κ.αⁱⁱ.

2. το χόριο ή κυρίως δέρμα

Το κυρίως δέρμα είναι η στιβάδα του δέρματος που βρίσκεται κάτω από την επιδερμίδα. Ο ρόλος του είναι να στηρίζει, να θρέφει και να προστατεύει την επιδερμίδα καθότι έχει πλούσια αιμάτωση, ενώ είναι ανθεκτικό και ελαστικό. Η επιφάνεια του χορίου εξωτερικά παρουσιάζει προεκβολές ανάλογες με τις αναδιπλώσεις της επιδερμίδας οι οποίες μπορεί να είναι λιγότερες ή περισσότερες αναλόγως του stress το οποίο έχει υποστεί το δέρμα.

Το χόριο διακρίνεται σε δύο στοιβάδες:

A. τη θηλώδη

Είναι λεπτότερη και αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό. Στο εσωτερικό του συνδετικού ιστού υπάρχουν ιστοκύτταρα και ίνες κολλαγόνου ακανόνιστης δομής.

B. τη δικτυωτή στοιβάδα

Αποτελείται από ακανόνιστα διατεταγμένο συνδετικό ιστό. Στο εσωτερικό αυτού του δικτύου η πυκνότητα των κυττάρων είναι μικρότερη απ' ό τι στο θηλώδες χόριο ενώ οι ινώδεις πρωτεΐνες βρίσκονται σε περίσσεια.

Το δέρμα έχει μία πλούσια αιμάτωση από ένα εκτεταμένο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων. Επίσης παρατηρείται έντονη νεύρωση ενώ οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι σμηγματογόνοι και οι θύλακες των τριχών βρίσκονται διάσπαρτοι. Τέλος να προστεθεί ότι εδώ συναντώνται και λείες μυϊκές ίνες των οπείων η λειτουργία είναι σημαντικότερη.

3. ο υποδόριος ιστός

Βρίσκεται ακριβώς κάτω από το κυρίως δέρμα και αποτελείται από μεγάλα και πολλές φορές διογκωμένα λιποκύτταρα. Η λειτουργία του υποδόριου ιστού είναι η αποθήκευση του περιττού για τον οργανισμό λίπους και δεν αφορά την παθοφυσιολογία του δέρματος αν και εξετάζεται μαζί με αυτό λόγω της θέσης του.

1.1.2 Τα κύτταρα της επιδερμίδας

Η επιδερμίδα αποτελείται από τέσσερα είδη κυττάρων: τα κερατινοκύτταρα, τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα του Langerhans και τα κύτταρα του Merckel.

1.Κερατινοκύτταρα

Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν τον πλέον σημαντικό αριθμητικά κυτταρικό πληθυσμό της επιδερμίδας. Ξεκινάνε από την βασική στιβάδα, όπου παρουσιάζουν τη μ μέγιστη μιτωτική δραστηριότητα. Έχουν ένα μεγάλο βαθυχρωματικό πυρήνα με ένα ή περισσότερα πυρήνια. Το κυτταρόπλασμα των κερατινοκυττάρων περιέχει ριβοσώματα, μιτοχόνδρια και τονοϊνίδια, δηλαδή πολυπεπτίδια που συμμετέχουν στην κατασκευή των δεσμοσωμάτων, τα οποία συνδέουν τα κύτταρα της επιδερμίδας μεταξύ τους. Το κάθε κερατινοκύτταρο ταξιδεύει προς τις εξωτερικές στιβάδες για να φτάσει τελικά

στην κεράτινη στιβάδα. Η πορεία του κερατινοκυττάρου από τη βασική στην κεράτινη στιβάδα κατά την οποία υφίσταται μεγάλο αριθμό μεταβολών καταλήγοντας στην κεράτινη στιβάδα ως απύρρηνο, απολαυσμένο πετάλιο λέγεται κερατινοποίηση. Η κερτινοποίηση διαρκεί περίπου 15-30 ημέρες ανάλογα με την ηλικία, την περιοχή του σώματος και άλλους παράγοντες.^{3,5}

2.Μελανοκύτταρα

Τα μελενοκύτταρα βρίσκονται μεταξύ και κάτω από τα κύτταρα της βασικήστιβάδας. Η ποσοτική τους σχέση με τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι 1:5. Είναι κύτταρα νευρογενούς προέλευσης και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης.³ Έχουν στρογγυλά κυτταρικά σώματα και φέρουν μακριές ακανόνιστες αποφυάδες που διακλαδίζονται μεταξύ των κυττάρων της βασικής και της ακανθωτής στιβάδας. Οι αποφυάδες αυτές είναι γεμάτες από μελανοσώματα, δηλαδή από κοκκία που περιέχουν μελανίνη. Τα μελανοσώματα που βρίσκονται στις αποφυάδες των μελανοκυττάρων φαγοκυτταρώνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα, περιβάλλουν τον πυρήνα τους και τα προστατεύουν από την υπεριώδη ακτινοβολία. Κάθε μελανοκύτταρο «αρδεύει» αρκετά επιθηλιακά κύτταρα.⁴

Το φύλο και η φυλή δεν επηρεάζουν τον αριθμό των μελανοκυττάρων ανά μονάδα επιφανείας. Η διαφορά στο χρώμα του δέρματος οφείλεται κυρίως σε διαφορές στον αριθμό και το μέγεθος των μελανοσωμάτων και το είδος της μελανίνης. (φαίομελανίνη, ευμελανίνη).³

3.Κύτταρα του Langerhans

Τα κύτταρα του Langerhans είναι αστεροειδή κύτταρα που συναντώνται κυρίως στην ακανθωτή στιβάδα της επιδερμίδας και αντιπροσωπεύουν το

2-8% των επιδερμικών κυττάρων. Παράγονται στο μυελό των οστών, φέρονται στο δέρμα με την κυκλοφορία του αίματος και παίζουν σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικές αντιδράσεις του δέρματος με την δέσμευση, επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνων στα λεμφοκύτταρα T.³

4. Κύτταρα του Merckel

Τα κύτταρα του Merckel είναι κύτταρα νεύρο-ενδοκρινή, των οποίων η λειτουργία είναι ακόμα ελάχιστα γνωστή. Διαθέτουν νευρο-εκκρινή κοκκία,

δεσμοσώματα και ίνες κερατίνης. Παράγουν ουσίες οι οποίες δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Η πυκνότητα τους διαφέρει εξαρτώμενη από το ανατομικό μέρος. Η μεγάλη πυκνότητα αυτών στα χείλη, τις παλάμες και τις άκρες των δακτύλων ενισχύει την υπόθεση της λειτουργίας τους ως αισθητικών υποδοχέων. Απαντώνται στην βασική στιβάδα της επιδερμίδας και στα εξαρτήματα του δέρματος. Είναι διεσπαρμένα ή συγκροτημένα σε συσσωματώματα, οπότε και καλούνται σωματίδια του Merckel. Κατ'εξαιρέση, κύτταρα του Merckel έχουν βρεθεί και στο χόριο, όπου δημιουργούν σύμπλοκα με τις νευρικές ίνες.⁴

1.1.3 Κερατινοποίηση-Απολέπιση

Κερατινοποίηση ή απολέπιση είναι το φαινόμενο κατά το οποίο τα κύτταρα της βασικής στιβάδας μετατρέπονται σε κλυτταρα της κερατινικής στιβάδας και αποτιπουν. Η κερατινοποίηση περιλαμβάνει τρία ταυτόχρονα βήματα, την εξαφάνιση των πυρήνων, την εξαφάνιση των των ενδοκυτταροπλασματικών οργανιδίων και την δημιουργία του άμμορφου ενδοπλασματικού συμπλόκου-κερατίνης.⁴

Όλα τα κύτταρα στην βασική στιβάδα περιέχουν ενδιάμεσα νημάτια κερατίνης με διάμετρο περίπου 10nm. Καθώς τα κύτταρα προωθούνται προς την επιφάνεια, ο αριθμός των νηματων αυξάνεται μέχρι του σημείου που αντιπροσωπεύουν το ήμισυ της ολικής πρωτεΐνης στην κερατίνη στιβάδα. Κατά την πορεία της κερατινοποίησης, τα λυσοσωμικά υδρολυτικά ένζυμα συμμετέχουν στην εξαφάνιση των κυτταροπλασματικών οργανιδίων. Όταν ολοκληρωθεί η κερατινοποίηση, τα κύτταρα αποτελούνται μόνο από ινώδεις ή άμμορφες πρωτεΐνες και παχιά κυτταρική μεμβράνη. Τότε χαρακτηρίζονται ως κερατινοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα αποφολιδώνονται συνεχώς στην επιφάνεια της κερατίνης στιβάδας. Η επιδερμίδα του ανθρώπου ανανεώνεται κάθε 15-30 ημέρες περίπου, ανάλογα με την ηλικία, την περιοχή του σώματος και άλλους παράγοντες.³

Το φαινόμενο της κερατινοποίησης είναι συνεχές και έχει σαν σκοπό την ανανέωση της επιφάνειας του δέρματος με την ανανέωση της κερατίνης στιβάδας, η οποία αποτελεί την προστατευτική στιβάδα του δέρματος. Τα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας συνενώνονται σταθερά μεταξύ τους και

δημιουργούν φραγμό προς το περιβάλλον εξασφαλίζοντας την σχετική αδιαπερατότητα του δέρματος.⁴

1.1.4 Χόριο

Το χόριο ή δερμίδα είναι μια στιβάδα του συνδετικού ιστού μεσοδερμικής προέλευσης. Ο ρόλος του είναι να τρέφει και να υποστηρίζει μηχανικά την επιδερμίδα. Χωρίζεται σε δύο μέρη, στο θηλώδες χόριο που βρίσκεται ακριβώς κάτω από την επιδερμίδα και το δικτυωτό χόριο κάτω από το θηλώδες.

Στο χόριο υπάρχουν αυτόχθονα και ετερόχθονα κύτταρα. Τα περισσότερα από τα αυτόχθονα κύτταρα είναι οι ινοβλάστες, οι οποίοι αποτελούν τον κύριο κυτταρικό πληθυσμό του χορίου. Οι ινοβλάστες θεωρούνται σαν το μικρό εργοστάσιο του χορίου αφού παράγουν πρόδρομες ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης. Συμβάλλουν συνολικά στην σύνθεση 3 ειδών ειδών ινών, των ελαστικών, των κολλαγόνων και των δικτυωτών ινών. Οι βασικότερες είναι οι κολλαγόνες ίνες οι οποίες εξασφαλίζουν την δομική υποστήριξη του δέρματος. Υπάρχουν πολλοί υποτύποι κολλαγόνων ινών. Οι κολλαγόνες ίνες είναι παχύτερες και τραχύτερες στα στα βαθύτερα στρώματα του χορίου σε σχέση με τα επιφανειακά όπου είναι λεπτότερες και πιο χαλαρές. Οι ελαστικές ίνες εξασφαλίζουν την ελαστικότητα του δέρματος. Τα ετερόχθονα κύτταρα του χορίου είναι τα μαστοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα.⁵

1.1.5 Χόριο-επιδερμική ένωση

Χόριο-επιδερμική ή δερμο-επιδερμική ένωση (ή σύνδεσμος) ονομάζεται η ένωση επιδερμίδας και χορίου και γίνεται με καταδύσεις της επιδερμίδας στο χόριο (επιδερμικές ακρολοφίες) και αντίστοιχες αναδύσεις του χορίου στην επιδερμίδα (θηλές) η βασική μεμβράνη χωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο, ινίδια όμως κολλαγόνου «δένουν» την επιδερμίδα με το χόριο. Η χοριο-επιδερμική ένωση εξασφαλίζει την μηχανική υποστήριξη της επιδερμίδας και λειτουργεί σαν ημιδιαπερατό φίλτρο που ρυθμίζει την δίοδο ουσιών από έξω προς τα μέσα και αντίστροφα. Οι θηλές και οι επιδερμικές ακρολοφίες συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση της επιφανείας της χοριο-επιδερμικής ένωσης και συνεπώς των τροφικών και μεταβολικών ανταλλαγών μεταξύ των δυο ιστών.⁴

1.1.6 Υποδόριος ιστός

Το στρώμα του υποδόριου ιστού αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό που συνδέει χαλαρά το δέρμα με τα υποκείμενα όργανα και επιτρέπει την διολίσθηση του δέρματος πάνω σ'αυτά. Συχνά περιέχει λιποκύτταρα που ποικίλλουν σε αριθμό, ανάλογα με την περιοχή του σώματος και το μέγεθος, ανάλογα με την διατροφική κατάσταση του ατόμου. Αυτό το στρώμα αναφέρεται επίσης ως επιπολής περιτονία και όταν είναι αρκετά παχύ αποκαλείται στιβάδα υποδόριου λίπους.³

1.1.7 Αγγεία και νεύρα του δέρματος

Τα αγγεία του δέρματος (αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή) δημιουργούν 2 κύρια οριζόντια πλέγματα, το εν τω βάθει και το επιπολής αγγειακό πλέγμα. Το εν τω βάθει αγγειακό πλέγμα εντοπίζεται μεταξύ του κατώτερου χορίου και του υποδόριου ιστού και τροφοδοτεί τους ιδρωτοποιούς αδένες και τους θύλακες των τριχών. Το επιπολής αγγειακό πλέγμα εντοπίζεται μεταξύ του θηλώδους και του δικτυωτού χορίου και αιματώνει τις ανώτερες στιβάδες του χορίου και την επιδερμίδα. Στο χόριο υπάρχουν επίσης λεμφαγγεία, όπως επίσης και πλήθος αισθητικών νεύρων και νευρικών απολήξεων που εξασφαλίζουν την αίσθηση της αφής και τις πολλαπλές παραλλαγές της (πόνος, αίσθηση θερμού-ψυχρού, πίεσης κ.λ.π.)^{3,5}

1.1.8 Εξαρτήματα του δέρματος

Τα εξαρτήματα του δέρματος προέρχονται από επιθηλιακές βλάστες κατά την εμβρυογένεση και εκτός από τα νύχια, βρίσκονται στο χόριο και το υπόδερμα. Τα εξαρτήματα του δέρματος είναι οι τρίχες, τα νύχια και οι αδένες, ιδρωτοποιοί και σμηγματογόνοι.

Οι τρίχες είναι επιμήκεις κερατινοποιημένες δομές που παράγονται από εγκολπώσεις της επιδερμίδας. Το χρώμα, το μέγεθος και η κατανομή τους ποικίλλουν ανάλογα με την φυλή, το φύλο και την περιοχή του σώματος. Τρίχες βρίσκονται παντού στο σώμα εκτός από τις παλάμες και τα πέλματα.

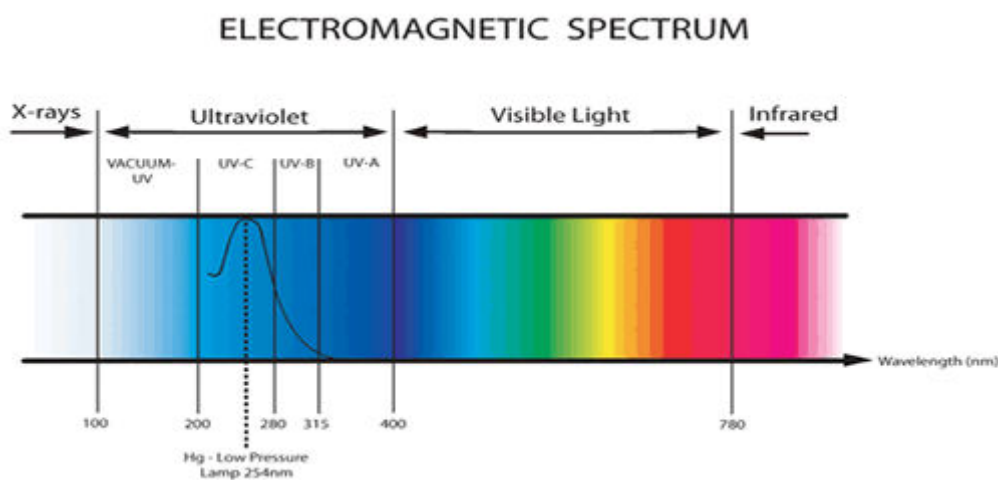
Τα νύχια είναι πλάκες από τα κερατινοποιημένα επιθηλιακά κύτταρα στη ραχιαία επιφάνεια του άκρου κάθε δακτυλικής φάλαγγας.

Οι σμηγματογόνοι αδένες απαντώνται στο μεγαλύτερο μέρος του δέρματος και είναι βυθισμένοι στο χόριο. Απουσιάζουν από το δέρμα των παλαμών και

των πελμάτων. Είναι κυψελοειδείς αδένες. Το έκκριμα των σηματογόνων αδένων ονομάζεται σμήγμα, αποτελείται από ένα σύνθετο μίγμα λιπιδίων που περιλαμβάνει τριγλυκερίδια, σκουαλένιο, χοληστερόλη και εστέρες γλυκερόλης και βαθμιαία κινείται προς την επιφάνεια του δέρματος.

Οι ιδρωτοποιοί αδένες παρουσιάζουν ευρεία κατανομή στο δέρμα. Διακρίνονται σε μεσοκρινείς και αποκρινείς. Οι μεσοκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες εκκρίνουν τον ιδρώτα που δεν είναι ιξώδης και αποτελείται από ύδωρ, χλωριούχο νάτριο, ουρία, αμμωνία και ουρικό οξύ. Μετά την απελευθέρωση του στην επιφάνεια του δέρματος, ο ιδρώτας εξατμίζεται προκαλώντας απόψυξη της επιφανείας. Εκτός από τον πολύ σημαντικό αυτό ρόλο της απόψυξης, οι ιδρωτοποιοί αδένες λειτουργούν επίσης ως ένα επικουρικό απεκκριτικό όργανο για την απομάκρυνση διαφόρων ουσιών που είναι άχρηστες για τον οργανισμό. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες παράγουν ένα ιξώδες έκκριμα.^{3,5}

1.2 Υπεριώδης ακτινοβολία



Εικόνα 2. Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα υπεριώδους ακτινοβολίας

Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί ένα συνεχές φάσμα με μήκη κύματος που κυμαίνονται από την υπέρυθη περιοχή (δηλαδή σε μήκη κύματος μεγαλύτερα των 700nm) και περνώντας μέσω της ορατής φτάνουν στην υπεριώδη περιοχή (σε μήκη κύματος μικρότερα των 400nm). Το ηλιακό φως καθώς διέρχεται μέσα από την ατμόσφαιρα (όζον, σωματίδια σκόνης, καπνός, υδρατμοί) φιλτράρεται και έτσι παρεμποδίζεται η διέλευση των επικίνδυνων μηκών κύματος (κοσμική ακτινοβολία, ακτίνες γ, ακτίνες X και ακτινοβολία UVC). Η εναπομείνασα ακτινοβολία διεισδύει στο δέρμα, όπου και προκαλεί

διάφορες βιολογικές και μεταβολικές αντιδράσεις. Από το σύνολο της ηλιακής ενέργειας που φτάνει στην επιδερμίδα μόνο το 10% αποτελείται από UV ακτινοβολία, αλλά τα βραχέα αυτά μήκη κύματος είναι πολύ ενεργά και πολύ δραστικά από βιολογικής άποψης.

Η υπεριώδης ακτινοβολία διαιρείται σε τρία μέρη:

- Την UV-A ή υπεριώδη ακτινοβολία μεγάλων μηκών κύματος που περιλαμβάνει μήκη κύματος από 320-400nm. Η περιοχή αυτή είναι υπεύθυνη για το μαύρισμα του δέρματος χωρίς να προκαλεί όμως προηγουμένως φλεγμονή. Δημιουργώντας μόνο ένα απλό ερύθημα, γεγονός το οποίο οφείλεται στη φωτο-οξειδωση της λευκομορφής της μελανίνης που υπάρχει στην επιφάνεια του δέρματος. Σε περίπτωση, όμως έκθεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα, η UVA ακτινοβολία είναι υπεύθυνη για καταστροφές στο δέρμα όπως ρυτίδες και μερικούς τύπους καρκίνου του δέρματος. Παρότι υπάρχει η πεποίθηση ότι η UVB ακτινοβολία ευθύνεται για τις καταστροφές του δέρματος από την έκθεση στον ήλιο, στην πραγματικότητα το 80% των καταστροφών του δέρματος, όπως η καταστροφή του γονιδιώματος και ο καρκίνος του δέρματος, είναι αποτέλεσμα της επίδρασης της UVA ακτινοβολίας.

- Την UV-B περιοχή ή υπεριώδη ακτινοβολία μεσαίων μηκών κύματος (290-320nm) η οποία είναι υπεύθυνη για τη πρόκληση αντιδράσεων ερεθισμού με σκοπό το σχηματισμό μελανίνης και την ανάπτυξη χρώματος. Η ένταση της UVB εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η εποχή του χρόνου, η ώρα της ημέρας, το γεωγραφικό πλάτος, το υψόμετρο, η αντανάκλαση του ηλιακού φωτός στην επιφάνεια της γης, η διάχυση στην ατμόσφαιρα και τα σύννεφα.

Έτσι:

- Είναι μεγαλύτερη το μεσημέρι σε σχέση με το πρωί ή το απόγευμα
- Είναι μεγαλύτερη το καλοκαίρι απ' ότι τον χειμώνα
- Είναι μεγαλύτερη στον ισημερινό απ' ότι στην Ευρώπη
- Σε υψόμετρο 1500μ. αυξάνει κατά 20%
- Μειώνεται κατά 30-80% λόγω απορρόφησης από τα σύννεφα

- Αντανακλάται κατά 5% από το νερό της θάλασσας
- Αντανακλάται κατά 17% από την άμμο
- Αντανακλάται κατά 85% από το φρέσκο χιόνι
- Την UV-C περιοχή που περιλαμβάνει μήκη κύματος από 200-290nm και αποτελεί την υπεριώδη ακτινοβολία μικρών μηκών κύματος. Η ζώνη αυτή έχει το μικρότερο μήκος κύματος και τη μεγαλύτερη ενέργεια. Είναι επικίνδυνη γιατί δεν προκαλεί το σχηματισμό μελανίνης και παράλληλα είναι βλαβερή για τους ιστούς. Μπορεί να προκαλέσει από ερύθημα μέχρι έγκαυμα. Το όζον της ατμόσφαιρας αποτελεί φυσικό φίλτρο για την υπεριώδη ακτινοβολία. Με την καταστροφή όμως του περιβάλλοντος και την ανάπτυξη φαινομένων ρύπανσης όπως η τρύπα του όζοντος η υπεριώδης ακτινοβολία περνάει αφιλτράριστη διαμέσου των στρωμάτων της ατμόσφαιρας, γεγονός που την καθιστά άκρως βλαβερή.

Η UVA σε σχέση με την UVB:

- Προσλαμβάνεται 18 φορές περισσότερο από τις επιφανειακές στιβάδες του δέρματος
- Παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του μαυρίσματος
- Είναι 1.000 φορές λιγότερο ερυθματογόνος από την UVB
- Προσλαμβάνεται το 48% της ετήσιας δόσης της το καλοκαίρι και το 52% κατά τον υπόλοιπο χρόνο σε αντίθεση με την UVB όπου το 72% της ετήσιας δόσης της προσλαμβάνεται κατά το καλοκαίρι και το 28% κατά τον υπόλοιπο χρόνο
- Δεν φιλτράρεται από τα τζάμια των παραθύρων
 - Είναι σχετικά ανεπηρέαστη από το υψόμετρο και τις ατμοσφαιρικές συνθήκες.

1.2.1 Η επίδραση της ακτινοβολίας στο δέρμα

Η έκθεση στον ήλιο δεν έχει μόνο βλαβερά αποτελέσματα. Ο βαθμός της επικινδυνότητας ορίζεται από την ποσότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας που απορροφάται από το δέρμα. Έτσι λοιπόν υπάρχουν ωφέλιμα και βλαβερά αποτελέσματα.

Η ηλιακή ακτινοβολία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση της 7-δεϋδροχοληστερόλης που βρίσκεται στην επιδερμίδα και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της βιταμίνης D. Επίσης διεγείρει την κυκλοφορία του αίματος και αυξάνει το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης. Όπως προαναφέρθηκε η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί παράγοντα ενεργοποίησης του σχηματισμού μελανίνης καθώς και πάχυνσης της επιδερμίδας που αποτελούν αμυντικό μηχανισμό απέναντι στα εγκαύματα. Τέλος βοηθάει στη θεραπεία ορισμένων ασθενειών όπως η ψωριασική παθήσεως του δέρματος, ενισχύει το ανοσοποιητικό και λειτουργεί ευεργετικά για το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η θετική επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας βέβαια εξαρτάται από χρονικά και ποιοτικά όρια τα οποία όταν ξεπεραστούν αντιστρέφουν τη δράση της σε βλαβερή.

Έτσι, παρότι η ηλιακή ακτινοβολία είναι απαραίτητη και ευεργετική, μετά από παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο παρατηρούνται εκφυλιστικές βλάβες ή καταστροφή των κυττάρων της ακανθώδους στιβάδας της επιδερμίδας πιθανώς μέσω μετουσίωσης των συστατικών των πρωτεϊνών της, του ινώδους ιστού και των αγγείων του δέρματος οι οποίες ποικίλουν σε σοβαρότητα, από ένα απλό ερύθημα μέχρι επίπονα εγκαύματα, πρόωρη γήρανση, ηλιοδερμία, φωτοευαισθησία και εμφάνιση φωτοδερματίτιδας, σχηματισμό φλυκταινών, καρκίνο του δέρματος, που σε βαριές περιπτώσεις συνοδεύονται από ρίγη, πυρετό, ναυτία και κνησμό.

Η βλαπτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα μπορεί να έχει τις εξής κλινικές εκδηλώσεις:

1.Φωτοευαισθησία και εμφάνιση φωτοδερματίτιδας

2.Επιδείνωση δερματικών νοσημάτων

Ασθένειες όπως η ροδόχρους νόσος, ο απλός έρπητας, η ανεμοβλογιά-έρπητας ζωστήρας, ο δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος κ.α.

3.Αλλεργικές αντιδράσεις

Αυτές μπορεί να οφείλονται σε:

- Αλλεργία στο ηλιακό φως (ηλιακή κνίδωση)
- Αλληλεπίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας με άλλες χημικές ουσίες όπως φάρμακα, καλλυντικά, αρώματα, φυτά, τοπικές κρέμες και αντηλιακά

4.Επιβραδυνόμενα αποτελέσματα

Οφείλονται κυρίως στην UVB ακτινοβολία και είναι:

Το ηλιακό ερύθημα (το κλασσικό «έγκαυμα»). Ποικίλλει από μια ήπια ερυθρότητα μέχρι την εμφάνιση φουσαλίδων ή πομφολύγων. Η βαρύτητα του εξαρτάται από την ένταση και τον χρόνο έκθεσης στον ήλιο καθώς και από τον φωτότυπο του δέρματος. Η UVA επιδεινώνει το έγκαυμα.

Η επιβραδυνόμενη μελάγχρωση «μαύρισμα». Εμφανίζεται 2 ημέρες μετά την έκθεση στον ήλιο, έχει τη μέγιστη ένταση την 20^η περίπου ημέρα και μετά υποχωρεί σταδιακά. Προκαλείται από την UVB. Η UVA ακτινοβολία διεγείρει επίσης την παραγωγή μελανίνης, αλλά για τον σκοπό αυτό απαιτείται 1.000 φορές περισσότερη ενέργεια ακτινοβολίας.

5.Χρόνια αποτελέσματα

Οφείλονται και στην UVA και στην UVB ακτινοβολία και είναι:

- Γήρανση του δέρματος (φωτογήρανση). Η ηλιακή ακτινοβολία αναστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου και παράλληλα ενεργοποιεί τα καταστρεπτικά για το κολλαγόνο ένζυμα. Επιπλέον, ελαττώνεται το πάχος και η ελαστικότητα του δέρματος, μειώνεται το υποδόριο λίπος και εμφανίζονται μελαγχρώσεις, ρυτίδες και πτυχώσεις.
- Η φωτογήρανση φαίνεται ότι αποτελεί ένα αθροιστικό φαινόμενο στο οποίο σημαντικός παράγοντας είναι ο ρόλος της UVA. Η συσσώρευση στο δέρμα της δράσης της ηλιακής ακτινοβολίας αρχίζει από την βρεφική ηλικία και φτάνει μέχρι τον θάνατο. Το 60-80% της συνολικής δράσης της ακτινοβολίας θεωρείται ότι έχει προσληφθεί μέσα στα 18 πρώτα χρόνια της ζωής μας.
- Προκακοήθεις και κακοήθεις βλάβες σχετιζόμενες με την υπεριώδη ακτινοβολία. Οι κυριότερες εξ αυτών είναι:

A. Προκακοήθεις

- Ακτινικές υπερκερατώσεις
- Δερματικό κέρας
- Δυσπλαστικοί σπίλοι
- Κακοήθης φακί
- Συγγενείς μελαγχρωματικοί σπίλοι

B. Κακοήθεις βλάβες (νεοπλάσματα του δέρματος)

- Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (Basal cell carcinoma, BBC)
- Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Squamous cell carcinoma, SCC)
- Μελάνωμα

Οι βλάβες του δέρματος οφείλονται κυρίως σε αλλοιώσεις της ακανθώδους στιβάδας. Η καταστροφή της ακανθώδους στιβάδας προκαλείται λόγω μετουσίωσης των συστατικών των πρωτεϊνών της. Εν συνεχεία από τα κατεστραμμένα κύτταρα απελευθερώνονται ουσίες ανάλογες της ισταμίνης και είναι υπεύθυνες για τη διαστολή των αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ερυθρήματος, ενώ ταυτόχρονα προκαλούν οίδημα με αποτέλεσμα τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του δέρματος να διεγείρονται και να πολλαπλασιάζονται.

Ένα ελαφρύ έγκαυμα, που παύει να εκτίθεται στον ήλιο εξαφανίζεται μέσα σε 24-32 ώρες. Στην περίπτωση πιο σοβαρών εγκαυμάτων παρατηρείται αρχικά υποχώρηση της φλεγμονής και ακολουθεί ξεφλούδισμα του δέρματος, ενώ θεραπεύεται συνήθως μέσα σε 4-8 ημέρες και δεν αφήνει ουλές.

Η χρόνια έκθεση στον ήλιο αποτελεί ένα από τους σπουδαιότερους παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Έχει παρατηρηθεί ότι τα ερυθρομογενή και τα καρκινογόνα όρια, στο μήκος κύματος της υπεριώδους ακτινοβολίας, συμπίπτουν. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα ότι σε περιοχές με ηλιακή ακτινοβολία πλούσια σε υπεριώδεις ακτινοβολίες με μικρά μήκη κύματος η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται. Είναι γνωστό επίσης ότι άνθρωποι με ανοιχτό χρώμα δέρματος, είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος απ'ότι άτομα με σκούρο χρώμα δέρματος.

Τέλος, η ηλιακή ακτινοβολία, μπορεί να προκαλέσει εκφυλιστικές μεταβολές στο συνεκτικό ιστό του κυρίως δέρματος που προκαλείται από πάχυνση του δέρματος. Επίσης μπορεί να προκληθούν αρνητικές επιδράσεις στη λειτουργία των ινοβλαστών, όπως στη σύνθεση της ελαστίνης, εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ιστών της ελαστίνης (ελάστοση) αλλά και του κολλαγόνου, απώλεια της φυσικής ελαστικότητας και εμφάνιση ρυτίδων. Επίσης παρατηρείται αρνητική επίδραση στη λειτουργία των κυττάρων του Largerhans με αποτέλεσμα την μείωση της ανοσοποιητικής ικανότητας του δέρματος. Καταστροφή της μικροκυκλοφορίας. Πρόκληση ελευθέρων ριζών

που έχουν σαν αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιπιδίων του δέρματος και τη δημιουργία διμερών θυμίνης-θυμίνης στο DNA των κυττάρων της επιδερμίδας (κερατινοκύτταρα), την απελευθέρωση ουσιών δεικτών φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως προσταγλανδινών και αραχιδονικού οξέος. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε πρόωρη γήρανση του δέρματος λόγω της απώλειας της ικανότητας του δέρματος να συγκρατεί νερό.^{6,7}

1.2.2 Ηλιακό μαύρισμα

Η ικανότητα μαυρίσματος ενός ατόμου είναι γενετικά καθορισμένη και εξαρτάται από τον αριθμό των μελανοκυττάρων και την ικανότητα παραγωγής μελανίνης. Η απόκριση στο μαύρισμα διεγείρεται από ερυθρομόνα μήκη κύματος της υπεριώδους και της ορατής ακτινοβολίας. Το αποτέλεσμα όμως εξαρτάται από την εποχή του έτους και την ώρα της ημέρας και εμφανίζεται μέγιστο τους καλοκαιρινούς μήνες και κυρίως τις πρωινές ώρες αυτών (10-2π.μ.). Αυτό συμβαίνει, γιατί ανάλογα με την εποχή και την ώρα, μικραίνει η γωνία πρόσπτωσης της ηλιακής ακτινοβολίας και αυξάνεται η ενέργεια της υπεριώδους ακτινοβολίας με αποτέλεσμα να πέφτει στο δέρμα το μεγαλύτερο μέρος της UV-B ακτινοβολίας.

Έτσι υπάρχουν τρία είδη αποκρίσεων στο μαύρισμα:

- Το άμεσο μαύρισμα, το οποίο διεγείρεται από ενέργεια μεταξύ 300nm και 600nm με κορυφή από 340-360nm. Συνέπεια αυτού, είναι τα ευοξειδωτα κοκκία της μελανίνης που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος, να αποκτούν ένα σκούρο χρώμα, που φτάνει σε ένα μέγιστο, μια ώρα μετά την έκθεση στην ακτινοβολία και μετά από 2-3 ώρες από την έκθεση αρχίζει να εξαφανίζεται.
- Το επιβραδυνόμενο μαύρισμα, που περιλαμβάνει την οξειδωση των κοκκίων της μελανίνης, που βρίσκονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας και τη μετακίνηση τους προς την επιφάνεια του δέρματος. Το μαύρισμα στην περίπτωση αυτή, συνήθως, ξεκινάει μία ώρα μετά την έκθεση, φτάνει σε ένα μέγιστο μετά από δέκα ώρες περίπου και μετά εξαφανίζεται σε 4-8 ημέρες μετά την έκθεση.
- Το πραγματικό μαύρισμα, το οποίο, αρχίζει δύο ημέρες μετά την έκθεση στον ήλιο και φτάνει στο μέγιστο του μετά από 2-3 εβδομάδες.

Το επιβραδυνόμενο και το πραγματικού τύπου μαύρισμα διεγείρονται αρχικά από την ερυθρομογόνου ακτινοβολία που αντιστοιχεί σε ένα φάσμα από 295-320nm.^{5, 7, 8}

1.2.3 Κακοίθεις βλάβες του δέρματος

1.Ακτινικές υπερκερατώσεις

Εμφανίζονται πολύ συχνά σε σημεία του δέρματος που εκτίθενται στην υπεριώδη ακτινοβολία και σε πληθυσμιακές ομάδες με συχνή ενασχόληση στον ήλιο (αγρότες, ναυτικοί κ.α.). Κλινικά εκδηλώνονται σαν μια ερυθρή ή καφέ βλάβη με σκληρή, λευκή εφεκλίδα στην επιφάνεια της.

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις δεν είναι νεοπλάσματα του δέρματος αλλά μπορεί να εξαλλαγούν σε ποσοστό περίπου 5-10% σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα ή σε βασικοκυτταρικά καρκινώματα σε ορισμένους ασθενείς.

2.Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Πρόκειται για τη συχνότερη μορφή καρκίνου του δέρματος (>75%). Εκδηλώνεται κλινικά σαν ένα ογκίδιο που εξαπλώνεται ή σαν μια πληγή που δεν κλείνει και εμφανίζεται συχνότερα στο πρόσωπο (ιδίως στη μύτη), αλλά και σε πλάτη, ώμους, δηλαδή σε αρκετά εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του σώματος.

Η εξέλιξη του είναι αργή. Είναι κυρίως ένας τοπικά καταστρεπτικός όγκος που δίνει σπάνια μεταστάσεις (4%) και γενικά δεν θεωρείται θανατηφόρος.

3.Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Είναι το δεύτερο πιο βασικό νεόπλασμα του δέρματος (20%). Εμφανίζεται κυρίως και αυτό σε υπερ-εκτεθειμένες περιοχές του δέρματος όπως πρόσωπο (στο 70% των περιπτώσεων), ιδίως στη μύτη, στο κάτω χείλος, στο πτερύγιο του αυτιού, στο μέτωπο και στα χέρια (15%).

Εμφανίζει πολλές διαφορετικές κλινικές μορφές όμως στην πλειονότητα των περιπτώσεων εκδηλώνεται κλινικά σαν μια επηρμένη βλάβη με πληγή ή με υπερκεράτωση σε ηλιοεκτεθειμένα σημεία. Αναπτύσσεται συνήθως πάνω σε μια ακτινική υπερκεράτωση.

Εξελίσσεται πιο γρήγορα και είναι σαφώς πιο επικίνδυνο από το βασικοκυτταρικό δεδομένου ότι μεθίσταται στους επιχώριους λεμφαδένες.

Με την έγκαιρη προσέλευση στο δερματολόγο το ποσοστό πλήρους ίασης των παραπάνω καρκινωμάτων ξεπερνά το 95% με τη σωστή θεραπεία.

4.Μελάνωμα

Αποτελεί το 4% όλων των νεοπλασμάτων του δέρματος, με το υψηλότερο όμως ποσοστό θνησιμότητας, και αφορά κυρίως του Καυκάσιους. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του θεωρούνται ο «ανοικτός» φαινότυπος, η παραμονή στον ήλιο και η εμφάνιση εγκαυμάτων με φυσαλίδες κατά την παιδική ηλικία, η παρουσία πολυάριθμων σπύλων, το οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, η παρουσία σπίλου που μεταβάλλεται και η ηλικία.

Η συχνότητα του συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως με 37,7 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες και 29,4/100.000 γυναίκες σε Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία αντίστοιχα, έναντι 6,4/100.000 άνδρες και 11,7/100.000 γυναίκες στη Βόρεια Αμερική. Το μελάνωμα μπορεί να εμφανιστεί είτε χωρίς την ύπαρξη προϋπάρχουσας βλάβης ή επάνω σε έναν προϋπάρχοντα σπίλο.

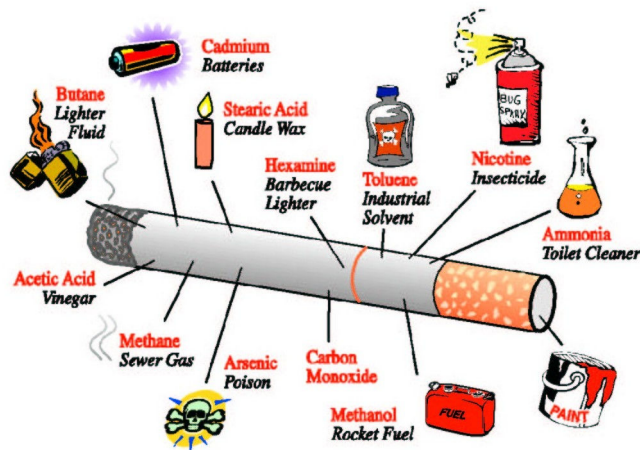
Διαγνωστικά τα πρώιμα στάδια του μελανώματος κατά την κλινική εξέταση είναι ο κανόνας ABCDE:

- A (Asymmetry)-Ασυμμετρία
- B (Border irregularity)-Ανώμαλα και μη σαφή όρια
- C (Color Variegation)- Ποικίλα χρώματα
- D (Diameter>6mm)-Διάμετρος πάνω από 6 χιλιοστά
- E (Evolving)-Ταχεία εξέλιξη της βλάβης

1.3 Καπνός τσιγάρου

Ο καπνός του τσιγάρου είναι γνωστό ότι έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι έρευνες για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος μετρούν περισσότερα από 50 χρόνια ιστορίας. Την τελευταία όμως δεκαετία έχει τεκμηριωθεί από χημικές, βιολογικές, τοξικολογικές και επιδημιολογικές έρευνες η πλήρης κλίμακα των βλαβών στην υγεία, των χημικών και άλλων παραγόντων που προκαλούν τις βλάβες αυτές, των πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών τοξικής δράσης, ενώ έχει γίνει ποσοτική εκτίμηση των κινδύνων για διάφορα είδη ασθενειών και καρκίνων για καπνιστές και παθητικούς καπνιστές.

1.3.1 Χημική σύσταση του καπνού του τσιγάρου



Εικόνα 3. Χημική σύσταση καπνού τσιγάρου

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελείται από 2 ρεύματα: το κύριο ρεύμα (mainstream smoke), που εισπνέει ο καπνιστής κατά την διάρκεια του καπνίσματος και το δευτερεύον ή παράπλευρο ρεύμα (sidestream smoke), που είναι ο καπνός που αναδύεται κατά τα διαλείμματα εισρόφησης από το φλεγόμενο άκρο του τσιγάρου.

Το **κύριο ρεύμα** του καπνού του τσιγάρου χωρίζεται σε:

Στερεά φάση, που περιέχει πίσσα και διάφορα αιωρούμενα σωματίδια καμένων υλικών, βαρέα μέταλλα και ραδιενεργά στοιχεία.

Αέρια φάση, που αποτελείται από αερολύματα πτητικών χημικών ουσιών, τοξικά αέρια και πολυάριθμες ελεύθερες ρίζες.

Στην στερεά σωματιδιακή φάση (πίσσα), η διάμετρος των σωματιδίων είναι εξαιρετικά μικρή (0,1-1,0μm), σε ποσότητα 10-20mg ανάλογα με τον τύπο του τσιγάρου, ώστε να μπορούν τα σωματίδια να εισχωρήσουν στις κυψελίδες των πνευμόνων. Μέσα στο πορώδες-πολυμερισμένο (απανθρακωμένο) υλικό της πίσσας είναι εγκλωβισμένες πολυάριθμες σταθερές οργανικές ελεύθερες ρίζες και σημαντικός αριθμός καρκινογόνων και μεταλλαξιογόνων ουσιών, ⁹ιδιαίτερα πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, πυρένια, χλωριωμένες ενώσεις, N-αλκυλοκαρβαζόλες, φλουορανθένια, νιτροενώσεις κ.λ.π.

Η αέρια φάση (υπολογίζεται σε 400-500mg/τσιγάρο) αποτελείται κατά 70% από 400-500 πτητικές οργανικές ενώσεις (58% αζωτούχες, 12% οξυγονούχες), 13% διοξείδιο του άνθρακα και 3,5% μονοξείδιο του άνθρακα και το υπόλοιπο από άλλα αέρια συστατικά σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες.

Στην αέρια φάση παράγονται συνεχώς ασταθείς ελεύθερες ρίζες που εξουδετερώνονται και ανακυκλώνονται με τη «γήρανση» του καπνού.

Το **δευτερεύον ή παράπλευρο ρεύμα** του καπνού του τσιγάρου αποτελείται επίσης από στερεά και αέρια φάση και έχει παρόμοια σύσταση με το κύριο ρεύμα, η περιεκτικότητά του όμως σε ορισμένα συστατικά (π.χ. καρκινογόνες ουσίες) είναι υψηλότερη. Αυτό συμβαίνει λόγω έλλειψης οξυγόνου στο φλεγόμενο άκρο του τσιγάρου, καθώς και η θερμοκρασία μειώνεται στους 450-600°C και αναπτύσσονται συνθήκες τέτοιες που αυξάνουν τις αναγωγικές και μειώνουν τις οξειδωτικές αντιδράσεις. Κατά την εισρόφιση καπνού από τον καπνιστή, η θερμοκρασία του φλεγόμενου άκρου ανέρχεται λόγω εισροής του οξυγόνου του αέρα σε υψηλότερες θερμοκρασίες κατά 200-300°C και οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα σε χαμηλότερο Ph (6,0-6,2).

Οι χημικές ουσίες, τα βαρέα μέταλλα και τα ραδιενεργά ιχνοστοιχεία στον καπνό του τσιγάρου έχουν προσδιοριστεί, οι ποσοτικές εκτιμήσεις όμως διαφέρουν για το είδος του καπνού, τσιγάρα με φίλτρα, τον τρόπο του καπνίσματος και την περιεκτικότητά του καπνού σε πίσσα και νικοτίνη. Μια αναφορά των συστατικών στα δύο ρεύματα και οι ποσότητες ανά τσιγάρο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.^{9, 10}

Πίνακας 1. Χημική σύσταση καπνού τσιγάρου

Χημική ένωση	Ικανότητα Τοξικής δράσης	Κύριο ρεύμα (mainstream smoke)	Δευτερεύον ρεύμα (sidestream smoke)
Μονοξείδιο του Άνθρακα	Τοξικό	10-23mg	2,5-4,7mg
Οξείδια αζώτου	Τοξικό	100-600mg	4-10mg
Ακεταλδεΐδη	Καρκινογόνο	0,5-1,2mg	
Βενζόλιο	Καρκινογόνο	20-50μg	10-15μg
Φορμαλδεΐδη	Καρκινογόνο	70-100mg	0,1-50μg
2-Νιτροπάνιο	Καρκινογόνο	0,2-2,2mg	
Βινυλοχλωρίδιο	Καρκινογόνο	1,3-16ng	
Βενζοαπυρένιο	Καρκινογόνο	20-40ng	2,5-3,5ng
2-Ναφθυλαμίνη	Ισχυρό καρκινογόνο	4,3-27ng	30ng
Νικέλιο	Καρκινογόνο	0,5μg	
Κάδμιο	Καρκινογόνο	0,007-0,35μg	13-30ng
Ράδιο	Καρκινογόνο	0,01pCi	7,2ng
Θόριο, Πλουτώνιο	Καρκινογόνο	0,1pCi	
Πολώνιο	Καρκινογόνο	0,03-1,0pCi	1,4pCi
Υδροκυάνιο	Τοξικό	1,3-1,6pCi	
Βενζοανθρακένιο	Καρκινογόνο	40-70ng	2-4ng
Νιτροδοαμίνες	Καρκινογόνα	90-700ng	5-50ng
Κατεχόλες	Μεταλλαξιγόνα	21-500mg	88-212μg
φλουορανθένια	Καρκινογόνα	30-50μg	

Όπου: mg= 10^{-3} , μg= 10^{-6} , ng= 10^{-9} , pCi= [0,1Bq] ακτινοβολία

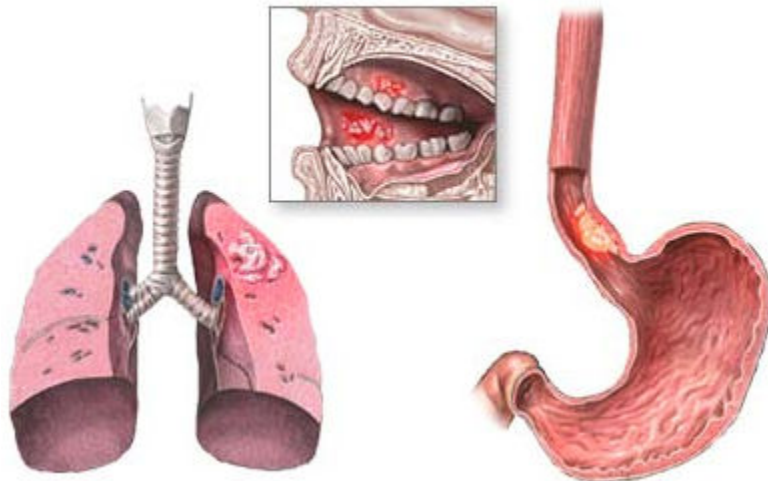
1.3.2 επίδραση του καπνού του τσιγάρου στην ανθρώπινη υγεία

ο καπνός του τσιγάρου είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Είναι ισχυρά συνδεδεμένος με πάρα πολλές ασθένειες και παθολογικές καταστάσεις, όπως με το εμφύσημα, την χρόνια βρογχίτιδα,

καρδιοαγγειακές ασθένειες, δερματικές παθήσεις κ.α.^{11, 12}

Η ετήσια πρόωρη θνησιμότητα από το κάπνισμα σε διεθνή κλίμακα υπολογίζεται σε 3,1 εκατομμύρια

Η χρήση του καπνού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, του στόματος και του οισοφάγου



(1995), λόγω των **Εικόνα 3. Επίδραση καπνού τσιγάρου στην υγεία** βλαβερών συνεπειών του καπνού του τσιγάρου στους πνεύμονες, το κυκλοφορικό σύστημα και άλλα όργανα. Σύμφωνα μάλιστα με τα στατιστικά στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας, κατά την τελευταία δεκαετία 1,9 εκατομμύρια άνθρωποι στις ανεπτυγμένες χώρες και 1,2 εκατομμύρια στις αναπτυσσόμενες πεθαίνουν ετησίως πρόωρα λόγω του καπνίσματος. Οι αριθμοί δε των πρόωρων θανάτων, κατά τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, πρόκειται να αυξηθούν δραματικά τις επόμενες δεκαετίες λόγω της αύξησης των καπνιστών σε αυτές ιδιαίτερα σε Κίνα, Ινδία, Ινδονησία, Βραζιλία κ.λ.π.).^{13, 14}

Οι καπνιστές παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν και να πεθάνουν πρόωρα από καρκίνο του πνεύμονα καθώς και άλλα είδη καρκίνου. Ο καρκίνος του πνεύμονα έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες έρευνες ότι οφείλεται κατά 85-90% στο κάπνισμα. Σε παγκόσμια κλίμακα, 1 εκατομμύριο άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από το θανατηφόρο αυτό είδος καρκίνου (1-5 χρόνια μετά την διάγνωση).^{15, 16} Άλλοι τύποι καρκίνου που έχουν ως πρωταρχική αιτία τον καπνό του τσιγάρου είναι οι καρκίνοι των οργάνων του

αναπνευστικού συστήματος, της ουροδόχου κύστης, του παγκρέατος, του ήπατος, του αιμοποιητικού συστήματος, του οισοφάγου κτλ.¹⁷

Υπολογίζεται ότι το 25% όλων των καρκίνων στους άνδρες και το 4% στις γυναίκες οφείλεται στο κάπνισμα.¹⁸ Πολυετής έρευνα με 35,000 γιατρούς στην Μ.Βρετανία έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για τους καπνιστές, σε σχέση με τους μη καπνιστές, ήταν 15 φορές μεγαλύτερος για καρκίνο του πνεύμονα, 24 για άλλους καρκίνους του αναπνευστικού συστήματος, 13 για χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, ενώ αυξημένος κίνδυνος παρουσιάστηκε και για άλλες 20 θανατηφόρες ασθένειες. Το κάπνισμα είναι επίσης υπεύθυνο για σημαντικό ποσοστό καρδιαγγειακών ασθενειών.^{14, 17}

Το παθητικό κάπνισμα έχει επίσης αποδειχθεί από πολλές έρευνες ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα ασθενειών και κακοήθων νεοπλασιών για άτομα που δεν είναι καπνιστές.^{19, 20} Οι έρευνες αυτές δείχνουν ότι ένας παθητικός καπνιστής, που ζει σε σπίτι ή γραφείο με καπνιστές, μπορεί να «καπνίζει» παθητικά τον καπνό από 1-4 τσιγάρα ημερησίως.^{21, 22}

Τα τελευταία χρόνια, το παθητικό κάπνισμα έχει αναγνωσθεί ως πρωτογενής αιτία ασθενειών και θανάτων.²³ Ιδιαίτερα βλαβερό είναι για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας και για τα νήπια. Αν και οι ποσότητες καπνού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των παθητικών καπνιστών, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι με αναπνευστικά προβλήματα, τα νήπια των οποίων η μητέρα καπνίζει κλπ. Μπορούν να νοσήσουν και να αναπτύξουν άσθμα και διάφορα αναπνευστικά νοσήματα, ενώ για μακροχρόνια έκθεση ενδέχεται να παρουσιάσουν καρκίνο των αναπνευστικών οργάνων.^{24, 25}

Είναι προφανές λοιπόν ότι ο καπνός του τσιγάρου, τόσο για τον ενεργό όσο και για τον παθητικό καπνιστή, είναι εξαιρετικά επιβλαβής και μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις, σοβαρές ασθένειες και σε θάνατο.

1.3.3 Επίδραση του καπνού του τσιγάρου στο δέρμα

Όπως έχει αναφερθεί ο καπνός του τσιγάρου είναι ισχυρά συνδεδεμένος με πάρα πολλές ασθένειες και παθολογικές καταστάσεις. Εκτός από την σύνδεση του με διάφορους τύπους καρκίνου, αναπνευστικές δυσλειτουργίες, καρδιαγγειακές βλάβες και άλλες σοβαρές εσωτερικές ασθένειες, συνδέεται ισχυρά και με πολλές δερματολογικές καταστάσεις, όπως με τη μειωμένη επούλωση των πληγών, την πρόωρη γήρανση του δέρματος, το καρκίνωμα

του πλακώδους επιθηλίου, το μελάνωμα, τον στοματικό καρκίνο, την ακμή, την ψωρίαση και την απώλεια των μαλλιών.

Ο μηχανισμός επίδρασης του καπνού του τσιγάρου στο δέρμα περιλαμβάνει σύμφωνα με έρευνες, τη συμμετοχή των μεταλλοπρωτεϊνών MMPs (matrix metalloproteinases). Πιο συγκεκριμένα, *in vitro* στοιχεία δείχνουν ότι ο καπνός του τσιγάρου αυξάνει τα επίπεδα των MMPs, οι οποίες οδηγούν στην υποβάθμιση του κολλαγόνου, των ελαστικών ινών και των πρωτεογλυκανών προκαλώντας τελικά μια ανώμαλη παραγωγή της ελαστίνης και γήρανση του δέρματος. Στην γήρανση του δέρματος εμπλέκονται βέβαια και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου που παράγονται από τον καπνό. Υποστηρίζεται δε ότι τα αποτελέσματα του καπνού του τσιγάρου είναι παρόμοια με αυτά της φωτογήρανσης, αφού μοιράζονται παρόμοια μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού stress και άλλων παραγόντων.

Μελέτες *in vivo* και *in vitro* τονίζουν την εμφάνιση της πρόωρης γήρανσης του δέρματος στους καπνιστές, το πρόσωπο των οποίων χαρακτηρίζεται από περισσότερες ρυτίδες, βαθιές ή πολυάριθμες ρηχές γραμμές στα μάγουλα και ασθενική εμφάνιση δέρματος.

Επίσης αρκετές μελέτες συνδέουν τον καπνό του τσιγάρου με την απώλεια των μαλλιών και την αλωπεκία. Ο τρόπος που δρα στην απώλεια των μαλλιών είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος, ενώ ορισμένες έρευνες αποδεικνύουν ότι σχετίζεται με το πρόωρο γκριζάρισμα των μαλλιών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σχέση του με την ψωρίαση. Η ψωρίαση είναι μια κοινή, χρόνια, φλεγμονώδης δερματική διαταραχή που οφείλεται στον συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένας ιδιαίτερα σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας είναι το κάπνισμα. Σύμφωνα με μελέτες είναι δυνατό να αυξήσει τον κίνδυνο ψωρίασης ή στην περίπτωση ψωριασικών ατόμων που έχουν ήδη να επιδεινώσει τα συμπτώματα της. Σύμφωνα μάλιστα με μια έρευνα, για να μειωθεί για έναν πρώην καπνιστή ο κίνδυνος ψωρίασης τόσο ώστε να φτάσει αυτόν των μη καπνιζόντων απαιτούνται είκοσι έτη μετά την διακοπή του καπνίσματος. Επίσης, η προγενέθλια και παιδική έκθεση στον παθητικό καπνό έχει συνδεθεί με ένα αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης ψωρίασης.

Συμπερασματικά, ο καπνός του τσιγάρου έχει συνδεθεί με πολλές δερματολογικές καταστάσεις. Δρα αυξάνοντας το οξειδωτικό stress στα κύτταρα και προκαλεί βλάβες που οδηγούν σε διαταραχές και παθήσεις του δέρματος ή επιδείνωση των ήδη υπαρχόντων δερματολογικών προβλημάτων.^{14, 26, 27}

1.3.4 Συνέργεια καπνού τσιγάρου και ηλιακής ακτινοβολίας

Η έκθεση σε καπνό του τσιγάρου και UV ακτινοβολία, μακροπρόθεσμα ευθύνεται για εκφυλιστικές αλλαγές στο δέρμα που μπορεί να οδηγήσουν στην πρόωρη γήρανση του. Οι επιδράσεις αυτές συνδέονται με την φωτοτοξική δράση του καπνού του τσιγάρου και εκφράζονται ως ερύθημα, άδηλη απώλεια νερού και μείωση της ελαστικότητας του δέρματος.

Σε *in vitro* πειράματα, ανθρώπινα ερυθροκύτταρα εκτέθηκαν σε υποκατάστατα καπνού του τσιγάρου και UV ακτινοβολία προκειμένου να αποδώσουν μετρήσιμες εξαρτώμενης αιμόλυσης από την έκθεση τους. Ο καπνός του τσιγάρου αποδείχθηκε καθαρά φωτοτοξικός και η φωτοαιμόλυση εξαρτήθηκε από την συγκέντρωση των υποκατάστατων καπνού και της UV δόσης.

Τα αποτελέσματα εξαρτήθηκαν κυρίως από την έκθεση σε UVA ακτινοβολία παρά σε UVB. Η φωτοξικότητα μπορεί να θεωρηθεί ως ένας μηχανισμός έμμεσης επίδρασης στην φωτοκαρκινογένεση.

Η δράση του καπνού του τσιγάρου σε συνδυασμό με την έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία υπολογίστηκε ότι ευθύνεται για το σαράντα τις εκατό της εκδήλωσης καρκινικών παθήσεων στον ανθρώπινο πληθυσμό ως αποτέλεσμα της φωτοτοξικότητας του.

Συγκεκριμένα, έκθεση σε καπνό τσιγάρου φαίνεται να έχει επίδραση στο ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης, έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία και κυρίως UVB φαίνεται να προκαλεί σε αυτό εκφυλιστικές βλάβες.

Η ηλιακή ακτινοβολία δρα ως καταλύτης στην μετατροπή των ελευθέρων ριζών του καπνού του τσιγάρου, τα οποία επικάθονται στην επιδερμίδα, σε ενεργούς καρκινικούς παράγοντες.

Σε *in vitro* έκθεση λεμφοκυττάρων σε ηλιακή ακτινοβολία που έχουν εκτεθεί σε καπνό παρατηρείται παρεμπόδιση της αντιγραφής του DNA σε σχέση με λεμφοκύτταρα που δεν έχουν εκτεθεί σε καπνό τσιγάρου.

Παράλληλα έκθεση σε UVA και καπνό τσιγάρου λειτουργεί αθροιστικά με αποτέλεσμα να προκαλέσει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνάσης στους ανθρώπινους ινοβλάστες.

Σε In vitro πειράματα το βενζοπυρένιο, ουσία που προέρχεται από την καύση καπνού τσιγάρου με την έκθεση σε UV ακτινοβολία προκαλεί βλάβες του DNA.

Συμπερασματικά αμφότεροι παράγοντες είναι γεννοτοξικοί και καρκινογόνοι μέσω πολλαπλών μηχανισμών που μπορεί να αποτελέσει επιχείρημα για την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ τους. (systemic genotoxic)^{28,29, 30,31}

1.4 Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες ενοχοποιείται για ένα μεγάλο αριθμό παθήσεων του οργανισμού και δυσλειτουργιών των κυττάρων. Για το λόγο αυτό είναι πολύ βασικό να ταυτοποιηθούν και να χαρακτηριστούν οι παράγοντες που εμπλέκονται στην γέννηση αλλά και την αποτοξίνωση των ελεύθερων ριζών και κυρίως των “δραστικών μορφών οξυγόνου” (ROS : reactive oxygen species) που θεωρούνται οι πιο επικίνδυνες κι επιθετικές για τον οργανισμό ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Το οξειδωτικό στρες εκφράζει μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και της ικανότητας του βιολογικού συστήματος του οργανισμού να αδρανοποιήσει και απομακρύνει τα δραστικά παράγωγα ή να επιδιορθώσει την βλάβη που προήλθε από αυτά.

Διαταραχές στην φυσιολογική οξειδοαναγωγική κατάσταση των ιστών μπορούν να προκαλέσουν τοξικά φαινόμενα μέσω παραγωγής υπεροξειδίων και ελεύθερων ριζών που μπορούν να βλάψουν όλα τα συστατικά του κυττάρου (πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA).

1.4.1 Τι είναι οι ελεύθερες ρίζες

Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα, μόρια ή ιόντα που έχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Οι ρίζες μπορεί να έχουν θετικό, αρνητικό ή μηδενικό φορτίο. Κατά συνθήκη, τα μέταλλα και τα ιόντα τους ή τα σύμπλοκά με ασύζευκτα ηλεκτρόνια δεν είναι ρίζες. Τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια κάνουν τις ελεύθερες ρίζες να είναι χημικώς δραστικές.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (οξύριζες) χαρακτηρίζονται από την παρουσία, ενός τουλάχιστον, αζευγάρωτου ηλεκτρονίου στο μόριο του οξυγόνου. Η έννοια του αζευγάρωτου ηλεκτρονίου υποδηλώνει ότι ένα ηλεκτρόνιο κινείται μόνο του σε μια τροχιά, γύρω από τον πυρήνα του ατόμου του οξυγόνου, σε αντίθεση με το σύνηθες φαινόμενο της ύπαρξης δύο ηλεκτρονίων, σε κάθε τροχιά, τα οποία παρουσιάζουν αντίθετη στροφορμή (spin).

Υπό την έννοια αυτή το ίδιο το μόριό του οξυγόνου αποτελεί οξύριζα. Η ιδιότητα αυτή του οξυγόνου είναι αποτέλεσμα της ατομικής του δομής, η οποία και του προσδίδει τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο που κατέχει στην διατήρηση του φαινομένου της ζωής.

Συγκεκριμένα ο ατομικός αριθμός (Z) του οξυγόνου είναι οκτώ (8), γεγονός που σημαίνει ότι διαθέτει οκτώ πρωτόνια και οκτώ ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια είναι κατανεμημένα, γύρω από τον πυρήνα, σε δύο στιβάδες, την στιβάδα K και την στιβάδα L. Η στιβάδα K περιέχει δύο (2) ηλεκτρόνια και η στιβάδα L έξι (6) ηλεκτρόνια.

Τα ηλεκτρόνια της κάθε στιβάδας κινούνται σε συγκεκριμένες τροχιές (τροχιακά ή υποφλοιούς) οι οποίες υπόκεινται σε ορισμένες βασικές αρχές που διέπουν όλα τα στοιχεία του περιοδικού πίνακα. Μια βασική αρχή, σύμφωνα με την οποία καθορίζεται ο αριθμός των ηλεκτρονίων ανά τροχιά, είναι η **απαγορευτική αρχή του Pauli** η οποία ορίζει ότι “δεν είναι δυνατόν να υπάρχουν, στο ίδιο άτομο, δύο ηλεκτρόνια με την αυτή κατάσταση”, δηλ. να έχουν και τους τέσσερις κβαντικούς αριθμούς ίδιους.

Με βάση την αρχή αυτή κάθε τροχιακό μπορεί να συμπεριλάβει δύο μόνον ηλεκτρόνια τα οποία θα διαφέρουν μεταξύ τους τουλάχιστον ως προς τον τέταρτο κβαντικό αριθμό (m_s), δηλαδή την μαγνητική ροπή που δημιουργείται από την περιστροφή του ηλεκτρονίου γύρω από τον άξονά του (στροφορμή η spin). Μ' άλλα λόγια δύο ηλεκτρόνια μπορούν να συνυπάρχουν στο ίδιο τροχιακό αρκεί η περιστροφή του ενός, γύρω από τον άξονα του, να είναι αντιθέτου φοράς από το άλλο.

Κατόπιν των ανωτέρω τα έξι ηλεκτρόνια της στιβάδας L του ατόμου του οξυγόνου διατάσσονται ως εξής: Τα δύο από αυτά σε τροχιά που χαρακτηρίζεται 2s, το σχήμα της οποίας τείνει να είναι σφαιρικό. Τα υπόλοιπα τέσσερα διατάσσονται σε τρεις τροχιές οι οποίες χαρακτηρίζονται 2p και το

σχήμα τους παρίσταται με δύο σφαίρες ενωμένες σε ένα σημείο, ο επιμήκης άξονας των οποίων προσανατολίζεται προς τις τρεις διαστάσεις του χώρου. Τα δύο από τα τέσσερα αυτά ηλεκτρόνια παρουσιάζουν αντίθετη στροφορμή και καταλαμβάνουν το πρώτο τροχιακό, τα υπόλοιπα δύο παρουσιάζουν την ίδια στροφορμή και καταλαμβάνουν από ένα τροχιακό το καθένα.

Είναι εμφανές ότι με την παραπάνω διάταξη δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για την πρόσληψη δύο ακόμη ηλεκτρονίων, από την εξωτερική στιβάδα του οξυγόνου, τα οποία θα παρουσιάζουν αντίρροπα spin, σε σχέση με τα ήδη υπάρχοντα. Η ιδιότητα αυτή είναι εκείνη ακριβώς που του προσδίδει την ικανότητα να συμπεριφέρεται ως οξυρίζα, αλλά, συγχρόνως, και την θεμελιώδη ιδιότητα να αποτελεί τον τελικό αποδέκτη ηλεκτρονίων της αναπνευστικής αλυσού του κυττάρου καθώς και άλλων, εξέχουσας σημασίας μεταβολικών διεργασιών οι οποίες είναι συνυφασμένες με την ίδια την ύπαρξη και διατήρηση του φαινομένου της ζωής.

1.4.2 Γενικά περί οξειδωτικών

Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από το οξυγόνο αποτελούν την πιο σημαντική ομάδα ελευθέρων ριζών που υπάρχει στους ζώντες οργανισμούς. Υπάρχουν κι άλλες ενώσεις οξυγόνου που δεν είναι ελεύθερες ρίζες, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και το μοριακό οξυγόνο (O_2), οι οποίες όμως διαθέτουν την ίδια χημική συμπεριφορά και μπορούν να οδηγήσουν στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που σχηματίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι: Η ρίζα υπεροξειδίου ($ROO\cdot$), η ρίζα υδροξυλίου ($OH\cdot$), η ρίζα αλκοξειδίου ($RO\cdot$), το ανιόν σουπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδρουπεροξειδίου ($HO_2\cdot$) και η ρίζα του υποχλωριώδους οξέος (OCl). Οι παραπάνω συμπεριφέρονται ως ισχυρά οξειδωτικά και αναφέρονται ως δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS). Ενώσεις που περιέχουν άζωτο συμπεριφέρονται επίσης ως ελεύθερες ρίζες. Ονομάζονται δραστικές μορφές αζώτου (Reactive Nitrogen Species – RNS) και είναι η ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου ($NO\cdot$), η ρίζα του διοξειδίου του αζώτου ($NO_2\cdot$) και το υπεροξυνιτρώδες ανιόν ($ONOO^-$).

Οι πηγές παραγωγής οξειδωτικών μπορεί να είναι ενδογενείς ή εξωγενείς. Στις ενδογενείς πηγές συγκαταλέγονται η αλυσος μεταφοράς ηλεκτρονίων των μιτοχονδρίων, των μικροσωμίων και των χλωροπλαστών. Οξειδωτικά

ενζυμικά συστήματα του κυττάρου όπως η ξανθινοξειδάση, η διοξυγενάση της τρυπτοφάνης, η οξειδάση της γαλακτόζης, η κυκλοξειγενάση, η λιποξειγενάση και η μονοαμινοξειδάση (ΜΑΟ). Επίσης η φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων, των ηωσινόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής οξειδίων. Εξωγενείς πηγές είναι το παρακουάτ, δικουάτ, η αλοξάνη, η δοξορουμπικίνη, η παρακεταμόλη, το κάπνισμα, η ιονίζουσα ακτινοβολία, το υπεριώδες φως, οι ατμοσφαιρικοί και περιβαλλοντικοί ρύποι κ.α.

Πίνακας 2. Ελεύθερες ρίζες

Οξειδωτικό μέσο	Περιγραφή
$\cdot\text{O}_2^-$, ανιόν σουπεροξειδίου	Είναι η ανηγμένη μορφή του O_2 κατά ένα ηλεκτρόνιο, παράγεται διαμέσου αυτοοξειδώσεων και από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτό καθ' αυτό δεν είναι επικίνδυνο αλλά μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση Fe^{+2} από θειούχες μεταλλοπρωτεΐνες και τη φερρίνη κι εν συνεχεία να σχηματισθεί η πολύ επικίνδυνη ρίζα $\text{OH}\cdot$
H_2O_2 , υπεροξείδιο του υδρογόνου	Είναι η ανηγμένη μορφή του O_2 κατά δύο ηλεκτρόνια. Είναι λιποδιαλυτό και άρα ικανό να διαχέεται με ευκολία δια των μεμβρανών.
$\cdot\text{OH}$, ρίζα υδροξυλίου	Είναι η κατά τρία ηλεκτρόνια ανηγμένη μορφή του O_2 . εξαιρετικά αντιδραστική και επικίνδυνη. Επιτίθεται στα περισσότερα συστατικά του κυττάρου.

ROOH	Παράγεται από αντιδράσεις ριζών με κυτταρικά συστατικά όπως είναι τα λιπίδια και τα βασεωνουκλεοτίδια(nucleobases)
RO· ρίζα αλκοξειδίου	Είναι οργανικές οξυριζες δομημένες γύρω από το οξυγόνο. Παράγονται με την προσθήκη οξυγόνου είτε με μορφή διπλών δεσμών είτε με αφυδρογόνωση.
ROO· ρίζα υπεροξειδίου	
HOCl, υποχλωρικό οξύ	Παράγεται από το H ₂ O ₂ με δράση της μυελουπεροξειδάσης. Είναι λιποδιαλυτό και αρκετά επικίνδυνο. Οξειδώνει εύκολα τα συστατικά των πρωτεϊνών, συμπεριλαμβάνοντας τις ομάδεςθειόλης, της μεθειονίνης και τις αμινομάδες.
ONOO ⁻ , υπεροξυνιτρώδες ανιόν	Παράγεται από μια γρήγορη αντίδραση μεταξύ $\cdot\text{O}_2^-$ και NO \cdot . Είναι λιποδιαλυτό και παρόμοιο στην συμπεριφορά με το HOCl

Οι χημικές αντιδράσεις παραγωγής των οξυριζών, σε κυτταρικό επίπεδο είναι οι εξής:

Πίνακας 3. Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS)

Αντιδράσεις παραγωγής οξυριζών
$\text{O}_2 + 1\text{e}^- \rightarrow \cdot\text{O}_2^-$
$\text{Fe}^{3+} + \cdot\text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{OH}^-$ (Haber – Weiss reaction)
$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$ (Fenton reaction)
$\text{Quinone} + \cdot\text{O}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{SQ}\cdot + \text{O}_2$ (SQ= Semiquinone)
$\text{Catecholamine} + \cdot\text{O}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{SQ}\cdot + \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{L-Arginine} + \text{NOS} + \text{NADPH (BH}_4\text{+FMN+FAD)} \rightarrow \text{L-citruline} + \text{NO}\cdot + \cdot\text{O}_2^-$
$\text{Xanthine} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Xanthine Oxidase}} \text{Uric acid} + \text{H}_2\text{O}_2 + \cdot\text{O}_2^-$

Στις αντιδράσεις παραγωγής οξειδωτικών παίρνουν μέρος δύο είδη καταλυτών: α) οι μεταλλικοί και β) οι μη μεταλλικοί οξειδοαναγωγικοί καταλύτες.

α) Μέταλλα όπως ο σίδηρος, ο χαλκός, το χρώμιο, το βανάδιο, το κοβάλτιο είναι ικανά οξειδοαναγωγικά μέσα είτε δίνοντας είτε παίρνοντας ένα ηλεκτρόνιο. Αυτή η δράση καταλύει τις αντιδράσεις που παράγουν δραστικές ρίζες και εν συνεχεία μπορεί να παραχθούν δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Οι πιο σημαντικές τέτοιες αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις Fenton και Haber – Weiss, στις οποίες η ρίζα υδροξυλίου παράγεται από ανηγμένο σίδηρο και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Τα περισσότερα ένζυμα που παράγουν ROS περιέχουν ένα απ' αυτά τα μέταλλα. Η παρουσία τέτοιων μετάλλων στα βιολογικά συστήματα σε ελεύθερη μορφή (όχι σε μια πρωτεΐνη ή σε μια άλλη προστατευτική μορφή) μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Μερικές ασθένειες που συνδέονται με συγκεντρώσεις μετάλλων είναι η αιμοχρωμάτωση που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα σιδήρου στους ιστούς και το σύνδρομο Wilson's που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα χαλκού.

β) Κάποια οργανικά συστήματα μπορούν επίσης να παράγουν ROS. Μια από της σημαντικότερες ομάδες τέτοιων συστημάτων είναι οι κινόνες. Το οξειδωτικό στρες που προέρχεται από το αναγωγικό μέσο ουρικό οξύ, μπορεί να εμπλέκεται στο σύνδρομο Lesch-Nyhan, στο μεταβολικό σύνδρομο καθώς και σε εγκεφαλικά επεισόδια.^{32, 33}

1.4.3 Επιπτώσεις και ευεργετικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών στον οργανισμό.

Το οξειδωτικό στρες είναι ιδιαίτερα καταστρεπτικό κυρίως λόγω της δημιουργίας των δραστικών μορφών οξυγόνου που περιλαμβάνουν τις ελεύθερες ρίζες και τα υπεροξείδια. Ακόμα και λιγότερο δραστικές μορφές όπως είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) μπορούν να μετατραπούν με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις σε πιο επιθετικές μορφές, οι οποίες μπορούν να βλάψουν το κύτταρο (με μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστεί βλάβες το DNA). Τα περισσότερα απ' αυτά τα οξυγόνο-παράγωγα, παράγονται φυσιολογικά σε χαμηλά επίπεδα κατά τον αερόβιο μεταβολισμό αλλά οι

βλάβες που προκαλούνται στα κύτταρα επιδιορθώνονται συνεχώς. Ωστόσο όταν το οξειδωτικό στρες είναι πολύ μεγάλο παρατηρείται υπεροξείδωση των λιπών και των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των πρωτεϊνικών ένζυμων του κυττάρου. Αυτό έχει σα συνέπεια, ανάλογα με την ένταση του οξειδωτικού στρες, απόπτωση ή και νέκρωση του κυττάρου. Παρατηρείται επίσης αρνητική επίδραση στις χιαστές συνδέσεις που συναντώνται στο κολλαγόνο καθώς και τεμαχισμός του DNA.

Παρ'όλα αυτά οι ελεύθερες ρίζες έχουν και ευεργετικές επιδράσεις στον οργανισμό μας. Παίζουν ρόλο μεταβιβαστή μηνυμάτων τροποποιώντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου. Έτσι καθορίζεται αντιστρεπτά η δραστηριότητα πολλών ενζύμων, η γονιδιακή έκφραση, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και ο διπλασιασμός των κυττάρων, ο γενετικά προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση), ο μεταβολισμός κ.α. Επίσης οι ελεύθερες ρίζες είναι απαραίτητες στο μεταβολισμό ενδογενών και εξωγενών λιπιδίων, στην κυτταρική αναπνοή, στην παραγωγή προσταγλανδινών και λευκοτριενίων από το αραχιδονικό οξύ, στη φαγοκυττάρωση, στην καταπολέμηση των μικροοργανισμών που προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό και στην ανοσολογική απάντηση. Τέλος, οι ίδιες οι ελεύθερες ρίζες παίζουν ρόλο εκκαθαριστή για άλλες ελεύθερες ρίζες.

Για τον λόγο αυτό είναι δύσκολο να χαρακτηρίσει κανείς τις ελεύθερες ρίζες ως επικίνδυνες ή μη επικίνδυνες για τον οργανισμό και τα αντιοξειδωτικά ως πανάκια. Για παράδειγμα παθολογίες που συνδέονται με την παραγωγή ROS ήταν αδύνατο να θεραπευτούν με αντιοξειδωτικά. Επίσης σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές που προήλθαν από αντιοξειδωτική θεραπεία. Πιστεύεται ότι οι μεγάλες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών έχουν την ακριβώς αντίθετη δράση, προκαλώντας οξειδωτικό στρες.

Ο Feinendegen συμπέρανε ότι όταν η απόπτωση οφείλεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις ROS, τα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη εξαλείφονται. Ενώ μειωμένες συγκεντρώσεις ROS κατά την διάρκεια θεραπείας με αντιοξειδωτικά μπορεί να εμποδίζει την κυτταρική απόπτωση και να παρατείνει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, ακόμα

και αν αυτό είναι νεοπλαστικό. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να προκαλεί τον καρκίνο, αντί να προστατεύει απ' αυτόν³⁴.

1.4.4 Καπνός του τσιγάρου, ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες

Κατά την καύση του τσιγάρου παράγονται μεγάλες ποσότητες ελευθέρων ριζών και δραστικών οξειδωτικών ουσιών, τόσο στην πίσσα όσο και στην αέρια φάση των δύο ρευμάτων του καπνού. Η δραστικότητα των ελευθέρων ριζών του καπνού και η ισχυρή τοξική και καρκινογόνος δράση τους τις καθιστά ιδιαίτερα επιβλαβείς για τον άνθρωπο που είναι ενεργός ή παθητικός καπνιστής. Η συστηματική μελέτη των ελευθέρων ριζών του καπνού, ιδιαίτερα για την πίσσα, έχει γίνει τα τελευταία είκοσι χρόνια.

Στην **πίσσα**, σύμφωνα με μελέτες, υπάρχουν ρίζες που διασπώνται βραδέως, παραμένουν δηλαδή στον οργανισμό για μερικές ημέρες. Οι ελεύθερες ρίζες στην πίσσα του καπνού είναι πιθανόν πέντε: ελεύθερη ρίζα με το μονήρες ηλεκτρόνιο σε ανόργανο φώσφορο, ελεύθερη ρίζα άγνωστης δομής, μάλλον ανθρακικού σκελετού, ελεύθερη ρίζα με μονήρες ηλεκτρόνιο σε άτομο θείου, ελεύθερη ρίζα άγνωστης δομής (πιθανόν αζωτούχο υλικό φύλλων καπνού) και η ελεύθερη ρίζα, μίγμα κινόνης-ημικινόνης-υδροκινόνης. Η τελευταία μάλιστα είναι η κύρια ρίζα μακράς διάρκειας ζωής και είναι εγκλωβισμένη μέσα στους πόρους του απανθρακωμένου πολυμερούς της πίσσας.

Οι κινόνες σχηματίζονται εύκολα κατά την καύση του καπνού του τσιγάρου. Μπορούν να αντιδράσουν με το οξυγόνο και να το μετατρέψουν σε υπεροξειδικό ανιόν (O^{2-}) και στην συνέχεια σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Το H_2O_2 με την επίδραση μεταλλικών ιόντων, π.χ. του σιδήρου, παράγει ρίζες υδροξυλίου (HO^\cdot), οι οποίες είναι ιδιαίτερα τοξικές και μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε διάφορα βιομόρια (DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες).^{35, 36}

Η τοξική δράση της πίσσας σε ευαίσθητες κυψελιδικές περιοχές των πνευμόνων ξεκινάει με την έντονη οξειδωτική της δράση λόγω της παραγωγής H_2O_2 και άλλων οξυγονούχων ελευθέρων ριζών και έχει ως αποτέλεσμα να καταστρέφονται αντιοξειδωτικές βιταμίνες (π.χ. C και E) και

ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες. Το γεγονός αυτό σημαίνει δραστική μείωση των ενδογενών αμυντικών μηχανισμών που προστατεύουν βιομόρια, ενζυμικές λειτουργίες και ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, η προστασία του DNA είναι μειωμένη και μπορούν εύκολα να συμβούν οξειδωτικές βλάβες στις νουκλεοβάσεις, ενώ οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί δεν μπορούν να λειτουργήσουν αποτελεσματικά.^{37, 38}

Η οξειδωτική-αναγωγική δράση του καπνού του τσιγάρου στους πνεύμονες προκαλεί ακόμη μια σημαντική βλαβερή αντίδραση, την απελευθέρωση σιδήρου από την φερριτίνη (πρωτεΐνη που κυκλοφορεί συμπλοκοποιημένο δισθενή σίδηρο σε φυσιολογικά κυτταρικά διαμερίσματα) στα υγρά των πνευμόνων. Η απελευθέρωση σιδήρου με το H_2O_2 της πίσσας δημιουργεί ιδανικές συνθήκες για την παραγωγή τοξικών ριζών υδροξυλίου. Η συκέντρωση σιδήρου στον πνεύμονα των καπνιστών έχει προσδιορισθεί κατά τις εγχειρήσεις του θώρακα και των πνευμόνων, όπου συγκεντρώνονται υδαρή άλατα σιδήρου. Παρόμοια, οι εγχειρήσεις των πνευμόνων δείχνουν ένα απανθρακωμένο στρώμα πίσσας που καλύπτει τους πνεύμονες. Οι ελεύθερες ρίζες της πίσσας παραμένουν ενεργές στον πνεύμονα του καπνιστή προκαλώντας βλαβερές επιπτώσεις στο ευαίσθητο αυτό όργανο.³⁹

Στην **αέρια φάση** του καπνού του τσιγάρου, οι ελεύθερες ρίζες βρίσκονται σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με την πίσσα και οι περισσότερες είναι αρκετά ασταθείς. Στην φάση αυτή έχει διαπιστωθεί, εκτός των άλλων και η παρουσία υπεροξυνιτρώδους σιόντος ($O=NOO^-$), το οποίο πιθανόν σχηματίζεται από την ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου ($NO\cdot$) και του υπεροξειδικού ανιόντος (O_2^-). Το υπεροξυνιτρώδες ανιόν είναι γνωστό για την ισχυρή τοξική του δράση και έχει, όπως και η πίσσα, την ικανότητα να προκαλεί χρωμοσωμικές βλάβες στο DNA των κυττάρων, να υπεροξειδώνει τα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών στους πνεύμονες και να επαυξάνει το οξειδωτικό stress.^{40, 41}

Συμπερασματικά, οι ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται από την καύση του καπνού του τσιγάρου είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς και προκαλούν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε καπνιστές και παθητικούς. Οι κυριότερες βλάβες από τον καπνό του τσιγάρου προκαλούνται στο αναπνευστικό

σύστημα. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο των βλαβών στα όργανα του αναπνευστικού συστήματος και ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα και άλλων ειδών καρκίνου, ενώ μαζί με την διατροφή αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας από τις ασθένειες του κυκλοφορικού συστήματος (καρδιαγγειακές ασθένειες), μέσω μηχανισμών υπεροξειδωσής λιποπρωτεϊνών και πρόκληση αθηροματικών πλακών.^{42, 43}

1.5 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Γενικά σαν μόρια με αντιοξειδωτική δράση χαρακτηρίζονται οι ουσίες που όταν βρεθούν έστω και σε μικρή συγκέντρωση μαζί με το κατάλληλο υπόστρωμα έχουν την ικανότητα να παρεμποδίζουν ή τουλάχιστον να επιβραδύνουν την οξειδωση βιολογικών μορίων. Επιπλέον, το μόριο που δημιουργείται μετά την αντίδραση του αντιοξειδωτικού με το υπόστρωμα θα πρέπει να είναι σταθερό ή να σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου ή με περαιτέρω οξειδωση. Άλλος παράγοντας που επίσης παίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά την εκδήλωση της αντιοξειδωτικής δράσης είναι και η βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας στον τόπο της βιολογικής δράσης που σχετίζεται με την λιποφιλία ή την υδροφιλία του μορίου.

Γενικά οι ενώσεις που διαθέτουν αντιοξειδωτική δράση κατατάσσονται σε τρεις κύριες κατηγορίες ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους:

1. Μόρια που δρουν προφυλακτικά αποτρέποντας τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών, είτε αναστέλλοντας τη δράση ενζύμων που παράγουν ελεύθερες ρίζες (όπως είναι η οξειδάση της ξανθίνης και η πρωτεϊνική κινάση C), είτε σχηματίζοντας χηλικά σύμπλοκα με τα στοιχεία μετάπτωσης (όπως με τον σίδηρο ή το χαλκό).

2. Μόρια με αποτελεσματικά εκκαθαριστική δράση πάνω στις ελεύθερες ρίζες που διακόπτουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις της υπεροξειδωσής των βιολογικών μορίων είτε κατά την έναρξη είτε κατά την παραγωγή.

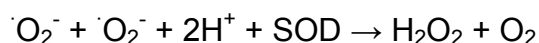
3. Αντιοξειδωτικά που σχετίζονται με τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου.

Η βλαπτική δράση των ελευθέρων ριζών και των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου ελέγχεται από αντιοξειδωτικούς αμυντικούς

ενζυματικούς και μη ενζυματικούς μηχανισμούς. Οι ROS παράγονται συνέχεια σε μικρές ποσότητες κατά τον φυσιολογικό μεταβολισμό των κυττάρων του οργανισμού. Όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για να εξουδετερώνουν τις βλαπτικές επιδράσεις των ROS.

Εκτός από την προστασία που προσφέρει στο κύτταρο η δομή του, αυτό έχει τις εξής τρεις βασικές γραμμές άμυνας:

1. Η πρώτη γραμμή άμυνας αποτελείται από ένζυμα όπως δισμουτάση του υπεροξειδίου, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση και ορισμένες μεταλλοπρωτεΐνες που “εκκαθαρίζουν” καταλυτικά τις ROS. Πιο αναλυτικά η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase-SOD) μετατρέπει την ρίζα οξυγόνου σε υπεροξειδίο του υδρογόνου, το οποίο εν συνεχεία με την δράση του ενζύμου καταλάση (catalase) μετατρέπεται σε νερό και μοριακό οξυγόνο ως εξής:



Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase) η οποία οξειδώνει την γλουταθειόνη και μετατρέπει το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε νερό κατά την αντίδραση:



2. Η δεύτερη γραμμή άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού στη βλαπτική δράση των ROS αποτελείται από σειρά μη ενζυματικών συστημάτων που περιλαμβάνουν λιπόφιλες και υδρόφιλες αντιοξειδωτικές ουσίες οι οποίες είναι είτε ενδογενείς είτε εξωγενείς. Τέτοιες είναι η βιταμίνη Ε, το ασκορβικό οξύ, η αλβουμίνη, η τρανσφερρίνη, η απποσφαιρίνη, η αιμοπηξίνη, διάφορες θειόλες, όπως η GSH, η ουμπικινόλη και η χολερυθρίνη. Πιο αναλυτικά το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) θεωρείται αντιοξειδωτική ουσία και ασκεί προστατευτική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες. Συμμετέχει και σε άλλες ενζυματικές αντιδράσεις όπως υδροξυλιώσεις (υδροξυλίωση λυσίνης και προλίνης, βιοσύνθεση των κορτικοστεροειδων κ.α). Η ύπαρξή της έχει βασική σημασία για τον σχηματισμό του κολλαγόνου, των τοιχωμάτων των αγγείων, των χόνδρων, της οστεΐνης και της οδοντίνης. Δίνεται σαν αντιοξειδωτικό για να

αυξήσει την αντίσταση του οργανισμού, σε ασθένειες του κολλαγόνου, στην επούλωση των πληγών κ.α.

Η βιταμίνη Ε με μητρική ένωση την τοκόλη συνίσταται από δύο σειρές ενώσεων τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες. Οι τοκοφερόλες είναι τέσσερις οι α,β,γ και δ, αντίστοιχα και οι τοκοτριενόλες χωρίζονται στις α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλη. Η α-τοκοφερόλη είναι η πιο δραστική τοκοφερόλη της βιταμίνης Ε και σ' αυτήν οφείλεται η βιολογική δράση της βιταμίνης. Η βιταμίνη Ε παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες και τις μετατρέπει σε τοκοφερολόξυ ρίζες που είναι σχετικά σταθερές, σταματάει με τον τρόπο αυτό την αλυσιδωτή αντίδραση που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό δραστικών ελευθέρων ριζών και προστατεύει την κυτταρική μεμβράνη εμποδίζοντας την υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Συμβάλει έτσι στη διατήρηση της καλής κατάστασης του οργανισμού και την επιβράδυνση του γήρατος. Τέλος βοηθά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστεριναιμίας.

3. Η τρίτη γραμμή άμυνας του οργανισμού στη βλαπτική επίδραση των ROS θεωρούνται οι μηχανισμοί αποκατάστασης ή πλήρους αποικοδόμησης των προσβληθέντων πρωτεϊνών, νουκλειικών οξέων και λιπιδίων⁴⁴.

1.5.1 Κάπνισμα και αντιοξειδωτικά

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο καπνός του τσιγάρου αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών στα κύτταρα ή αλλιώς αυξάνει το επίπεδο του οξειδωτικού stress σ' αυτά. Για την αντιμετώπιση και την αποτροπή παραγωγής ελευθέρων ριζών αναζητούνται συνεχώς από τους επιστήμονες ουσίες ή εκχυλίσματα που παρέχουν προστασία.

Ιδιαίτερα έχει μελετηθεί η προστατευτική δράση ορισμένων βιταμινών, κυρίως των C και E, τόσο απέναντι στο οξειδωτικό stress γενικά, όσο και συγκεκριμένα απέναντι σ' αυτό που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου. Οι C και E, καθώς και συνδυασμοί τους, φαίνεται να ασκούν μια σημαντική προστατευτική δράση στα κύτταρα, με το συνδυασμό δε των δύο να έχει καλύτερα αποτελέσματα έναντι των αντίστοιχων μεμονωμένων. Επίσης, το ασκορβικό οξύ και η α-τοκοφερόλη μειώνουν πολύ τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στους πνεύμονες μετά από έκθεση σε καπνό τσιγάρου και μάλιστα πιο αποτελεσματικά παρουσία και των δυο βιταμινών.⁴⁵

Τα καροτενοειδή είναι γνωστά για τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες το β-καροτένιο και άλλα καροτενοειδή δεν πρέπει να λαμβάνονται από καπνιστές. Έχει διαπιστωθεί ότι σε μεγάλες δόσεις β-καροτένιου έχουν επιβλαβή αποτελέσματα στον καρκίνο του πνεύμονα και σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε γενικές γραμμές, τα καροτενοειδή αποτελούν ουσίες που προάγουν την υγεία όταν λαμβάνονται σε φυσιολογικές και όχι μεγάλες δόσεις όπως και όλες οι αντιοξειδωτικές ουσίες αλλά εν προκειμένω μόνο ορισμένο μέρος του ανθρώπινου πληθυσμού μπορεί να επωφεληθεί από αυτά (οι μη καπνιστές).^{46, 47} Τα επιβλαβή αποτελέσματα της των καροτενοειδών με τον καπνό του τσιγάρου εξαρτώνται από τον τύπο του καροτενοειδούς, την δόση του, την κυτταρική περιοχή που δρα και την αλληλεπίδραση του με άλλα αντιοξειδωτικά.^{48,49}

Η αναζήτηση ουσιών και εκχυλισμάτων από την φύση και η έρευνα της προστατευτικής τους δράσης είναι αρκετά διαδεδομένες. Ιδιαίτερα σύνηθες είναι να ελέγχονται για την προστατευτική τους δράση εκχυλίσματα πλούσια σε βιοφλαβονοειδή.

Στο συγκεκριμένο εργαστήριο έχουν μελετηθεί σε *in vivo* και *in vitro* επίπεδο ουσίες όπως *P.halepensis*, *P.brutia*, *P.radiatta*, *P.attenuata*, *P.nigra* που έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και οδηγούν στο συμπέρασμα πως όσον αφορά το δέρμα παρατηρείται μεγαλύτερη προστασία σε τοπικές εφαρμογές παρά σε *per os*.

1.6.2. Ηλιακή ακτινοβολία και αντιοξειδωτικά

Η έκθεση στην UV ακτινοβολία όπως προαναφέρθηκε έχει πολλές βιολογικές επιπτώσεις στο δέρμα. Η UVB ακτινοβολία απορροφάται από το DNA προκαλώντας εγκαύματα και χρωμοσωμική καταστροφή τα οποία μερικές φορές οδηγούν σε ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος. Η UVA ακτινοβολία λειτουργεί κυρίως μέσω της δημιουργίας ενεργών μορίων του οξυγόνου (ROS) που είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για την γήρανση του δέρματος και την καρκινογένεση.

Σήμερα για την προστασία από την UV ακτινοβολία χρησιμοποιείται πληθώρα αντηλιακών και αντιοξειδωτικών ουσιών.

Τα αντηλιακά παρέχουν προστασία κυρίως ενάντια στην UVB ακτινοβολία και στην οποία αναφέρεται και ο δείκτης προστασίας. Ταυτόχρονα όμως παρέχουν προστασία και στην UVA ακτινοβολία.

Τα ενεργά συστατικά των αντηλιακών ενάντια στην UVB ακτινοβολία ανήκουν σε δύο κατηγορίες: τα UV φίλτρα και τις ουσίες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Τα αντηλιακά φίλτρα χωρίζονται σε οργανικά και ανόργανα και συνήθως χρησιμοποιούνται υπό την μορφή μιγμάτων γιατί κανένα από μόνο του δεν προσφέρει την ιδανική αντηλιακή προστασία ή προστασία στο μεγαλύτερο μέρος του φάσματος της ηλιακής ακτινοβολίας.⁵⁰

Όσον αφορά, τις ουσίες με αντιοξειδωτική δράση που συμβάλλουν στην προστασία του δέρματος από την ηλιακή ακτινοβολία ο ίδιος ο οργανισμός για την προστασία του το επιτυγχάνει με την ύπαρξη πολυάριθμων ενζύμων και συνεργικών δράσεων μεταξύ αντιοξειδωτικών ουσιών.

Παράλληλα όμως πολλές είναι οι αντιοξειδωτικές ουσίες που εισέρχονται στον οργανισμό με την διατροφή. Μερικά διαιτητικά προϊόντα μπορούν να προμηθεύσουν το δέρμα με συμπληρωματικά αντιοξειδωτικά. Οι κατεχίνες του τσαγιού και κυρίως η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (EGCG) αναστέλλει την απελευθέρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου που προκαλείται από την UVB ακτινοβολία και την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης AP -1, έχοντας έτσι προστατευτικές ιδιότητες ενάντια στην καρκινογένεση και τον ερεθισμό. Η Σιλιβίνη είναι δραστικό αντιοξειδωτικό το οποίο παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες, αναστέλλει την έναρξη της καρκινογένεσης και τις κυτταροκίνες που είναι υπεύθυνες για τον ερεθισμό και την παραγωγή επιθηλιακών κυττάρων που προκαλείται από την UVB ακτινοβολία.

Οι βιταμίνες E και C και η καφεΐνη είναι συμπληρωματικά αντιοξειδωτικά. Καθότι, βρέθηκε ότι η βιταμίνη C έχει πολύ μικρή δράση στα ερυθήματα που προκαλούνται από την ηλιακή ακτινοβολία αλλά είναι αναγκαία για τον επανασχηματισμό της βιταμίνης E όταν αυτή μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα. Ενώ η βιταμίνη E δρα προλαμβάνοντας την λιπιδική υπεροξειδωση.

Η βιοδιαθεσιμότητα και η ικανότητα διείσδυσης των ουσιών αυτών από καλλυντικοτεχνικές μορφές έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ μικρές σε σύγκριση με την *per os* τους χορήγηση.⁵¹

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η επίδραση του τσιγάρου και της ηλιακής ακτινοβολίας στην υγεία αποτελούν αντικείμενα μείζονος σημασίας και ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες.

Τόσο λόγω της αύξησης, παγκοσμίως, του αριθμού των καπνιστών όσον αφορά το κάπνισμα όσο και της αύξησης της βλαβερής επίδρασης της ηλιακής ακτινοβολίας λόγω της περιβαλλοντικής καταστροφής.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να εξετάσει την επίδραση του καπνού του τσιγάρου και της ηλιακής ακτινοβολίας μεμονωμένα και σε συνδυασμό σε αρσενικούς και θηλυκούς μύες τύπου SKH-HR2.

Οι επιδράσεις τους εξετάστηκαν με την εκτίμηση του οξειδωτικού stress, την μέτρηση άδηλης απώλειας νερού της επιδερμίδας και την κλινική παρακολούθηση.

Επιπλέον, εξετάστηκε η πιθανή προστατευτική δράση διαλύματος του λυοφιλοποιημένου εκχυλίσματος του φυτού Tayberry.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Υλικά

Πειραματόζωα

Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη μας ήταν θηλυκοί και αρσενικοί μύες τύπου SKH-HR2 (άτριχοι με μελανίνη), νεαρής ηλικίας και σωματικού βάρους μεταξύ 25-30 gr. Ήταν σε ad libitum διατροφή και διατηρούντο σε αυστηρές συνθήκες θερμοκρασίας δωματίου (~25°C) και σε ξηρή ατμόσφαιρα.

Καπνός τσιγάρου

Χρησιμοποιήθηκαν τσιγάρα της ελληνικής καπνοβιομηχανίας ASSOS Παπαστράτος χωρίς φίλτρο, με συγκέντρωση σε πίσσα 10mg και νικοτίνη 0,7mg, τα οποία διατηρούντο στους 4°C.

Ηλιακή ακτινοβολία

Η έκθεση των πειραματοζώων έγινε με λάμπα τύπου Astralux, type UVAMED, Hartford, US ισχύος αντίστοιχα $1337\mu\text{W}/\text{cm}^2$ για την UVA και $143\mu\text{W}/\text{cm}^2$ για την UVB ακτινοβολία και συνολικής ενέργειας $86\text{mJ}/\text{cm}^2$.

Tayberry

Προέρχεται από το φυτό *Rubus longanobaccus* και αποτελεί διασταύρωση δύο ειδών βατόμουρου του raspberry και του blackberry. Ο καρπός του έχει κόκκινο χρώμα που οφείλεται στις ανθοκυανίδες που αυτό περιέχει. Έχουν εντοπισθεί πέντε κυανιδικά παράγωγα. Και τέλος περιέχονται ασκορβικό οξύ και φαινόλες.^{52, 53}

Υλικά και αντιδραστήρια

- Φυσιολογικός ορός
- Διάλυμα ισοπροπανόλης: απιονισμένο νερό (70:30) για απούμανση
- Kit για την μέτρηση των ελευθέρων ριζών με την μέθοδο φθορισμού του Ακετυλεστέρα 5-6- χλώρομέθυλο 2'-7'-δίχλωρο δίδρο-οξικής φλουορεσκεΐνης (CM-H₂DCFDA)(Molecular Probes)
- Καρβόξυμέθυλοκυτταρίνη (CMC)

Όργανα

- Φυγόκεντρος Hettich Roto Silenta 3 (Αυστρία) για την φυγοκέντρωση των διαλυμάτων
- Fluostar BMG (Γερμανία) για την μέτρηση της έντασης φθορισμού και την μέτρηση απορρόφησης
- Ψηφιακή φωτογραφική μηχανή SONY DSC-W570 για την κλινική παρατήρηση
- Θάλαμος με προσαρμοσμένη συσκευή καπνίσματος Ismatec SA, model CH8152, type MCF(Glattburg-Zurich)
- Θάλαμος με προσαρμοσμένη συσκευή καπνίσματος και ακτινοβολήσης με λάμπα τύπου Astralux, type UVAMED, Hartford, US με ισχύ συνολικής ακτινοβολίας $86\text{mJ}/\text{cm}^2$ και αντίστοιχα $1337\mu\text{W}/\text{cm}^2$ για την UVA και $143\mu\text{W}/\text{cm}^2$ για την UVB ακτινοβολία.
- Tewameter, Coyrage and khazaka, Germany .

2.2 Μέθοδοι

2.2.1 Παρασκευή αντιδραστηρίων

2.2.1.1 Παρασκευή διαλύματος κρυστάλλων από τον φλοιό του μούρου Tayberry

Μετά από λυοφιλοποίηση του φυτού Tayberry λαμβάνεται ο φλοιός σε μορφή κρυστάλλων.

Στην συνέχεια παρασκευάζεται το διάλυμα με την διάλυση της ουσίας σε απιονισμένο νερό όπου και αφήνεται σε σκοτάδι για τρεις ημέρες.

Ακολουθεί, προσθήκη CMC, (υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου, για μια ημέρα), για την μετατροπή του διαλύματος σε γέλη σε ποσοστό τρία τοις εκατό.

2.3 Πρωτόκολλα

2.3.1 Πρωτόκολλο μέτρησης άδηλης απώλειας νερού και κλινικής παρατήρησης

Πριν την εφαρμογή του σκευάσματος, εκτελείτο μέτρηση της άδηλης απώλειας νερού της επιδερμίδας σε όλες τις ομάδες μυών με το tewameter, courage and khazaka, germany , κλινική παρατήρηση και λήψη φωτογραφιών των μυών με περιοδικότητα μετρήσεων και φωτογραφιών μια φορά την εβδομάδα και κλινική παρατήρηση τριών ημερών.

2.3.2 Πρωτόκολλο καπνίσματος μυών

Τοποθετούμε τους μύες σε κλουβιά ανά τέσσερις αφού πρώτα έχει εφαρμοσθεί η προς μελέτη γέλη που αντιστοιχεί σε δόση 5mg/cm².

Εντός του θαλάμου έχει προσαρμοσθεί ειδική συσκευή καπνίσματος (Ismatec SA, model CH8152, type MCF, Glattburgg-Zurich), η οποία είναι ρυθμισμένη σε όγκο 35ml, διάρκεια puff 2sec, και συχνότητα puff 1ανά 3sec. Καπνίζονται 8 τσιγάρα και μετά το κάπνισμα αυτών τα ζώα παραμένουν στον θάλαμο. Την επομένη ακολουθεί εξαερισμός των θαλάμων για χρόνο δέκα λεπτών. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται πέντε φορές την εβδομάδα.

2.3.3 Πρωτόκολλο ακτινοβολήσης εν παραλλήλω με κάπνισμα μυών

Όσον αφορά το κάπνισμα των μυών ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία σε άλλο θάλαμο. Επιπλέον, όμως, ταυτόχρονα εφαρμόσθηκε προσομοιωμένη ηλιακή ακτινοβολία επί δεκάλεπτο.

2.3.4 Πρωτόκολλο μέτρησης οξειδωτικού στρες

Όργανα και υλικά: 1. Ζυγός (College B154, Mettler-Toledo, Switzerland), 2. χειρουργικό ψαλιδάκι, 3. Το προς εξέταση τμήμα του δέρματος, 4. Υάλινος υποδοχέας ομογενοποίησης, 5. Αυτοσχέδιος ηλεκτρικός ομογενοποιητής, 6. Μη ηπαρινισμένα erpendorf, 7. Καλάθι με πάγο, 8. φυγόκεντρος (SIGMA 202 MK), 9. Αυτόματες μικροπιπέτες (Costar), 10. Φιαλίδιο που περιέχει 50μg CM-H₂DCFDA (μη φθορίζον χλωρομέθυλο παράγωγο της φλουοροσκεΐνης) (Molecular Probes) 11. Vortex (MS1 Minishaker IKA®), 12. Πλακίδιο 96 πηγαδιών (96 wells, Costar), 13. Fluostar BMG (Γερμανία).

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η ακόλουθη:

Ομογενοποίηση δέρματος

Για κάθε τμήμα δέρματος έγιναν τα παρακάτω:

Ζυγίστηκε τμήμα του δέρματος 120-130 mg. Στη συνέχεια αυτό τεμαχίστηκε σε μικρά κομμάτια με το ψαλίδι, τα οποία προστέθηκαν στον υποδοχέα της ομογενοποίησης μαζί με 1ml φυσιολογικού ορού. Ακολούθησε ομογενοποίηση στον αυτοσχέδιο ομογενοποιητή για 3 λεπτά, ενώ παράλληλα έγιναν και 3 chilling βυθίζοντας τον υποδοχέα της ομογενοποίησης στο καλάθι με τον πάγο. Το διάλυμα της ομογενοποίησης συλλέχθηκε σε μη ηπαρινισμένο erpendorf, φροντίζοντας όσο το δυνατόν να μην περιέχει τυχόν υπολείμματα δέρματος και αποθηκεύτηκε στον υπερκαταψύκτη στους -80°C.

Φυγοκέντρηση

Όλα τα διαλύματα ομογενοποίησης δέρματος φυγοκεντρήθηκαν στις 10600 στροφές, στους 4°C, για 30 λεπτά. Πριν ξεκινήσει η φυγοκέντρηση, τα διαλύματα ήταν σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

Μέτρηση οξειδωτικού στρες στο δέρμα

A) Παρασκευάσθηκε διάλυμα CM-H₂DCFDA 2μM ως εξής:

Στο φιαλίδιο που περιείχε 50μg CM-H₂DCFDA σε μορφή σκόνης, προστέθηκαν 150μl αιθανόλης με μικροπιπέτα, κλείστηκε γρήγορα το καπάκι του φιαλιδίου και έγινε ανάδευση στο Vortex στις 1800 στροφές για 10 sec.

Β) Έγινε λήψη 100μl με μικροπιπέτα από το υπερκείμενο υγρό του διαλύματος ομογενοποίησης, εν συνεχεία αυτό μεταφέρθηκε σε πηγάδι του πλακιδίου και προστέθηκαν 100μl φυσιολογικού ορού με μικροπιπέτα. Έγινε επανάληψη της διαδικασίας αυτής για κάθε ένα διάλυμα ομογενοποίησης. Στο αρχικό και στο τελικό πηγάδι (ανάμεσα σε αυτά που έχουν ήδη τοποθετηθεί τα δείγματα) τοποθετήθηκαν 200μl φυσιολογικού ορού με μικροπιπέτα.

Γ) Σε κάθε ένα πηγάδι (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με φυσιολογικό ορό) προστέθηκαν 5μl από το διάλυμα CM-H₂DCFDA με μικροπιπέτα.

Δ) Έγινε ανάδευση του πλακιδίου στο Vortex στις 300 στροφές για 10 min.

Ε) Τοποθετήθηκε το πλακίδιο (χωρίς καπάκι) στο Fluostar BMG στις εξής ρυθμίσεις:

Φίλτρο διέγερσης 485 nm, φίλτρο εκπομπής 520 nm, Gain 20, Flashes 200, delay possessing 1 sec, shaking 15 sec, 3 min before each cycle, 170 rounds per min. Έγινε επώαση για 50 λεπτά στους 37°C.

ΣΤ) Μετά το πέρας των 50 λεπτών πήραμε την μέτρηση της έντασης του φθορισμού.

2.4 Μεθοδολογία

Τα πειράματα εκτελέστηκαν σε άτριχους μύες αρσενικού και θηλυκού γένους τύπου SKH-HR2.

Κατά την παραλαβή τους από την αποικία του εργαστηρίου και την ομαδοποίηση τους αφέθηκαν για μια εβδομάδα στον χώρο όπου θα γίνονταν τα πειράματα προς εγκλειματισμό τους.

Η ομαδοποίηση έγινε σύμφωνα με το φύλο, την χρήση ή όχι σκευάσματος και το κάπνισμα σε συνδυασμό με ακτινοβολήση ή χωρίς. Τέλος υπήρξε και ομάδα μαρτύρων.

Έτσι, οι ομάδες που προέκυψαν με βάση την ικανότητα διεξαγωγής αποτελεσμάτων με στατιστική ασφάλεια αποτελούνταν η κάθε μια από επτά μύες και ήταν οι εξής:

1.αρσενικά:

- Φυσιολογικά

- Με έκθεση σε καπνό
- Με έκθεση σε καπνό και εφαρμογή σκευάσματος
- Με έκθεση σε καπνό και ακτινοβολία
- Με έκθεση σε καπνό και ακτινοβολία και εφαρμογή σκευάσματος

2.θηλυκά:

Χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες ομάδες.

Το σκεύασμα εφαρμοζόταν δύο φορές την ημέρα, κάθε μέρα σε δόση $5\text{mg}/\text{cm}^2$ επιφάνειας δέρματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 κλινική παρατήρηση

1^η ημέρα



Εικόνα 1. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 2. Θηλυκοί μύες

8^η ημέρα
καπνός



Εικόνα 3. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 4. Θηλυκοί μύες

Καπνός με σκεύασμα



Εικόνα 5. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 6. Θηλυκοί μύες

Καπνός- UV

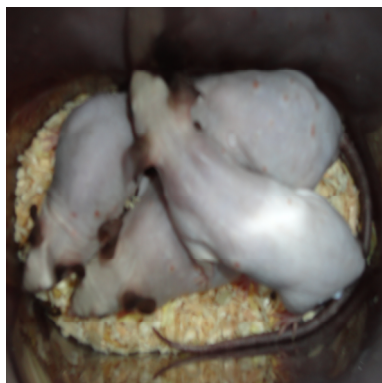


Εικόνα 7. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 8. Θηλυκοί μύες

Καπνός-UV με σκεύασμα



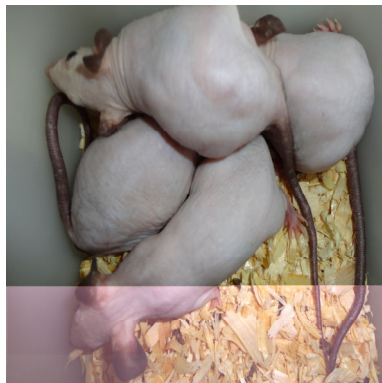
Εικόνα 9. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 10. Θηλυκοί μύες

15^η ημέρα

Καπνός

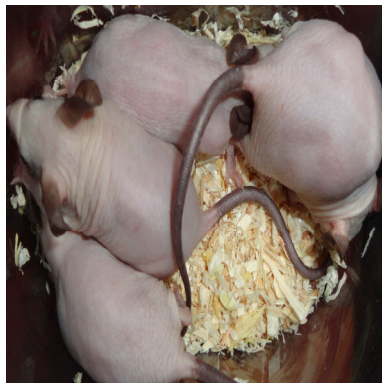


Εικόνα 11. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 12. Θηλυκοί μύες

Καπνός με σκεύασμα



Εικόνα 13. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 14. Θηλυκοί μύες

Καπνός- UV

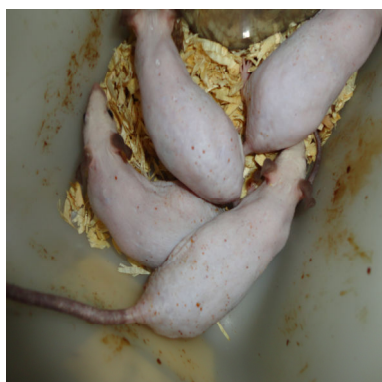


Εικόνα 15. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 16. Θηλυκοί μύες

Καπνός-UV με σκεύασμα

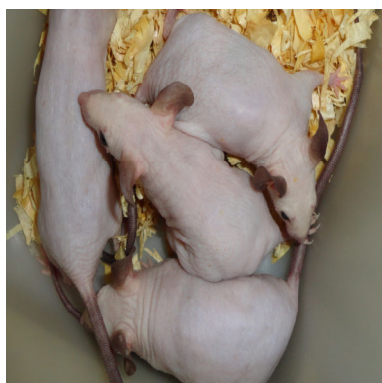


Εικόνα 17. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 18. Θηλυκοί μύες

**22^η ημέρα
καπνός**



Εικόνα 19. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 20. Θηλυκοί μύες

Καπνός με σκεύασμα



Εικόνα 21. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 22. Θηλυκοί μύες

Καπνός-UV



Εικόνα 23. Αρσενικοί μύες



Εικόνα 24. Θηλυκοί μύες

Καπνός- UV με σκεύασμα



Εικόνα 25. Αρσενικοί μύες



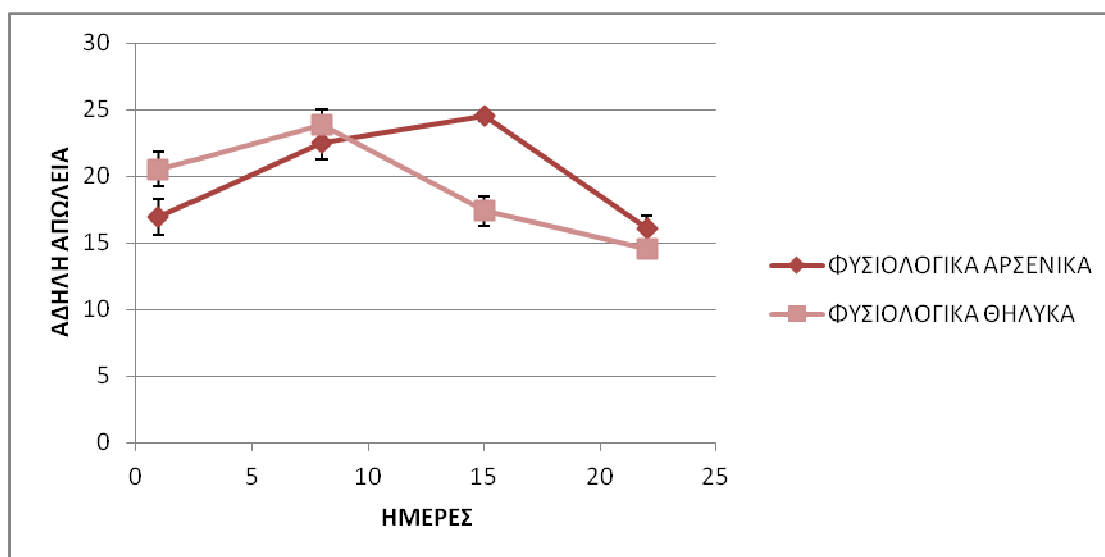
Εικόνα 26. Θηλυκοί μύες

3.2 Μετρήσεις και παρατηρήσεις Άδηλης απώλειας νερού

Πίνακας 4. Μετρήσεις άδηλης απώλειες σε φυσιολογικούς αρσενικούς και θηλυκούς μύες

ΟΜΑΔΑ 1 ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΑΡΣΕΝΙΚΟΙ ΜΥΕΣ								
	1	2	3	4	5	6	7		
1	12,7	15,4	18,1	20,8	16,2	15,9	19,2	16,9	2,7
8	18,8	25,8	23,5	22	19,6	24,4	23,2	22,5	2,5
15	23,4	24,9	25,2	24,6	23,5	25,2	24,5	24,5	0,7
22	14,3	16,9	16,5	16,8	13,8	19,3	15,3	16,1	1,9

ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΘΥΛΗΚΟΙ ΜΥΕΣ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	1	2	3	4	5	6	7		
1	15,7	23	22,7	18,6	21,2	22,4	20,2	20,5	2,6
8	22,2	20,8	25,8	26,7	21,4	24,7	25,4	23,9	2,3
15	14,8	21,3	18,3	17,2	15,1	17,3	17,6	17,4	2,2
22	12,7	14	15	16,2	13,9	15,8	14,2	14,5	1,2



Διάγραμμα 1. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου σε φυσιολογικούς αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών αρσενικών και των φυσιολογικών θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,3088.

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με -1,386 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -4,227 έως 1,455

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$$t = 1,0627 \quad df = 12$$

τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,304

22^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0826

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι δεν είναι αρκετά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας ομάδας των θηλυκών ισούται με 1,586 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -0,239 έως 3,410

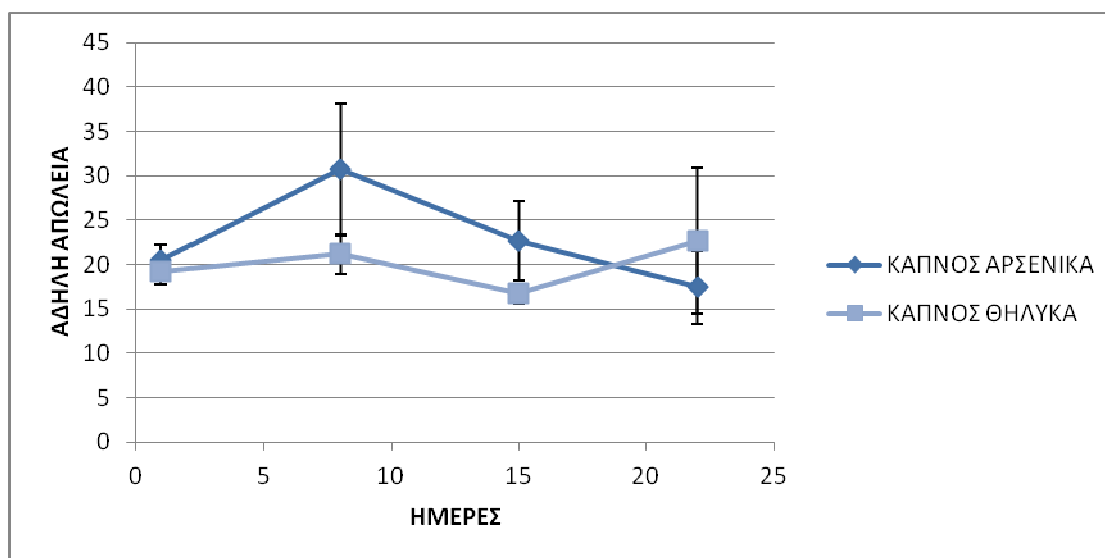
ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$$t = 1,8936 \quad df = 12 \quad \text{τυπικό σφάλμα της διαφοράς} = 0,837$$

Πίνακας 5. Μετρήσεις άδηλης απώλειας σε «καπνίζοντες» αρσενικούς και θηλυκούς μύες

ΟΜΑΔΑ 2	ΟΜΑΔΑ ΚΑΠΝΟΥ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΠΟΝΤΙΚΙΑ							
	1	2	3	4	5	6	7		
1	17,2	19,6	15,3	21,2	23,2	22,1	25,1	20,5	3,4
8	18,7	60,5	23,3	20,2	26,1	25,6	40,4	30,7	14,9
15	14,1	32,4	14,2	16,2	23,1	22,3	36,4	22,7	8,9
22	9,2	12,7	10,6	12,7	24,1	21,5	31,2	17,4	8,3

ΟΜΑΔΑ 2	ΟΜΑΔΑ ΚΑΠΝΟΥ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΘΥΛΗΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ							
	1	2	3	4	5	6	7		
1	18,2	14,8	20,4	23,2	18,6	17,4	21,5	19,2	2,8
8	29,3	15,8	18,3	21,3	22,5	17,9	23,6	21,2	4,5
15	15,2	13,1	16,4	18,2	19,4	16,5	17,8	16,7	2,1
22	10,5	10,8	13,1	56,5	18,8	17,8	31,2	22,7	16,5



Διάγραμμα 2. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου σε «καπνίζοντες» αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,1352

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με 9,443 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -3,402 με 22,288

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,6017$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 5,896

22^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4671

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδα των θηλυκών ισούται με -5,243 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -20,451 έως 9,965

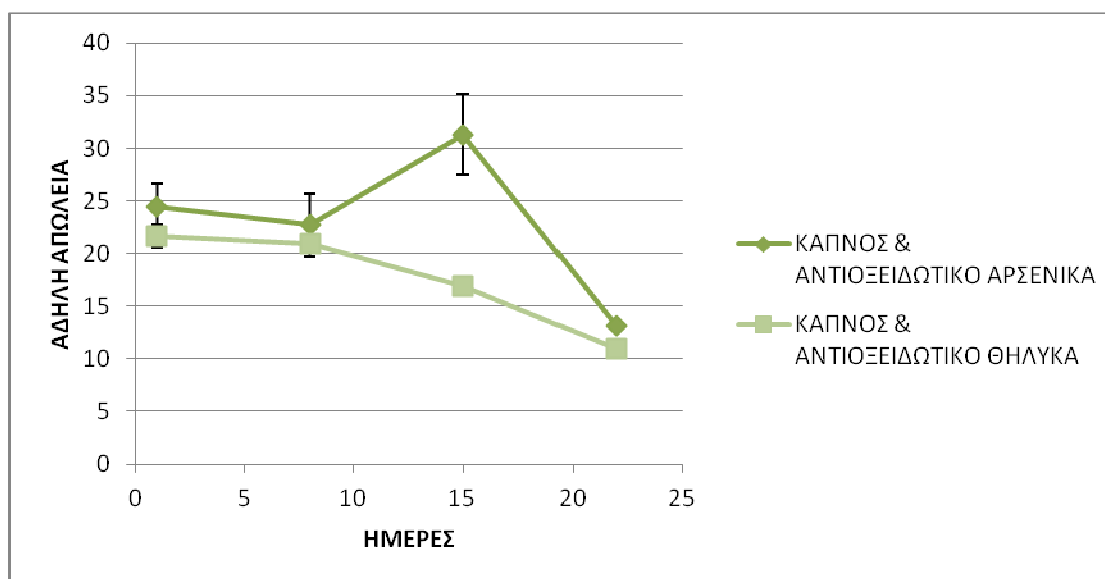
ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,7511$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 6,980

Πίνακας 6. Μετρήσεις άδηλης απώλειας σε προστατευμένους «καπνίζοντες» αρσενικούς και θηλυκούς μύες

ΟΜΑΔΑ 3 ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΑΡΣΕΝΙΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ								
	1	2	3	4	5	6	7		
1	19,6	28,2	17,3	24,2	27,6	26,5	28,2	24,5	4,4
8	15,9	27,1	14,1	19,5	27,5	26,1	28,4	22,7	6,0
15	26,5	26,5	29,4	20	39	38,2	39,6	31,3	7,7
22	12,1	13,3	13,8	13,4	14	13,2	12,7	13,2	0,6

ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΘΥΛΗΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΘΥΛΗΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ								
	1	2	3	4	5	6	7		
1	21,3	22,5	23,7	24,6	21,4	19,6	18,4	21,6	2,2
8	19,2	21	21,2	22	22,8	19,3	20,7	20,9	1,3
15	16,4	15,7	18,4	18,2	18,4	15,3	15,6	16,9	1,4
22	11,8	8,3	12,2	11,5	11,7	10,3	11,2	11,0	1,3



Διάγραμμα 3. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου Σε «καπνίζοντες» και προστατευμένους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των προστατευμένων «καπνιζόντων» αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4611
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με 1,771 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -3,297 έως 6,840

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,7615$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 2,326

22^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0019
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ότι είναι πολύ σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με 2,214 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από 0,995 - 3,433

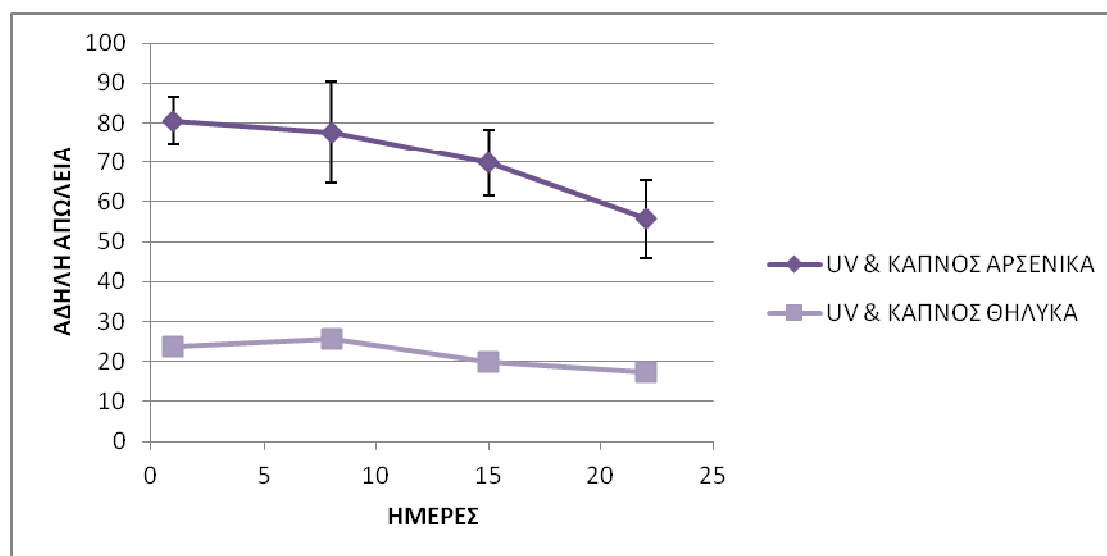
ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 3,9575$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 0,560

Πίνακας 7. Μετρήσεις άδηλης απώλειας σε «καπνίζοντες» ακτινοβολημένους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

ΟΜΑΔΑ 4 ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΟΜΑΔΑ UV ΚΑΙ ΚΑΠΝΟΣ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΑΡΣΕΝΙΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ								
	1	2	3	4	5	6	7		
1	95,7	88,9	91,2	73,1	66,5	81,2	67,3	80,6	11,8
8	105,6	109,1	95,8	54,7	51,3	74,6	52	77,6	25,8
15	79,3	95,1	80,8	55,8	50,5	74,1	53,7	69,9	16,8
22	23,9	85,9	63,2	52,9	49,2	73,1	55,9	57,7	19,6

ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΘΥΛΗΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	1	2	3	4	5	6	7		
1	24,2	26,4	27,8	21,4	20,5	23,7	22,9	23,8	2,6
8	13,1	21,5	25,4	19,5	18,6	21,2	19,8	19,9	3,7
15	14,4	20,8	24,3	18,9	17,9	23,2	19,9	19,9	3,3
22	14	16,6	19,7	18,3	16,4	18,2	17,4	17,2	1,8



Διάγραμμα 4. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου Σε ακτινοβολημένους, «καπνίζοντες» αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των ακτινοβολημένων με UV ακτινοβολία και «καπνιζόντων» αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P είναι μικρότερη από 0,0001

Από τα συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ότι είναι εξαιρετικά σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με 57.714 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: από 36,265-79,164

Ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 5,8625$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 9,845

22^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισοδυναμεί με 0.0001 από τα συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ότι είναι εξαιρετικά σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδα των θηλυκών ισούται με 40.500 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από 24,295 - 56,705

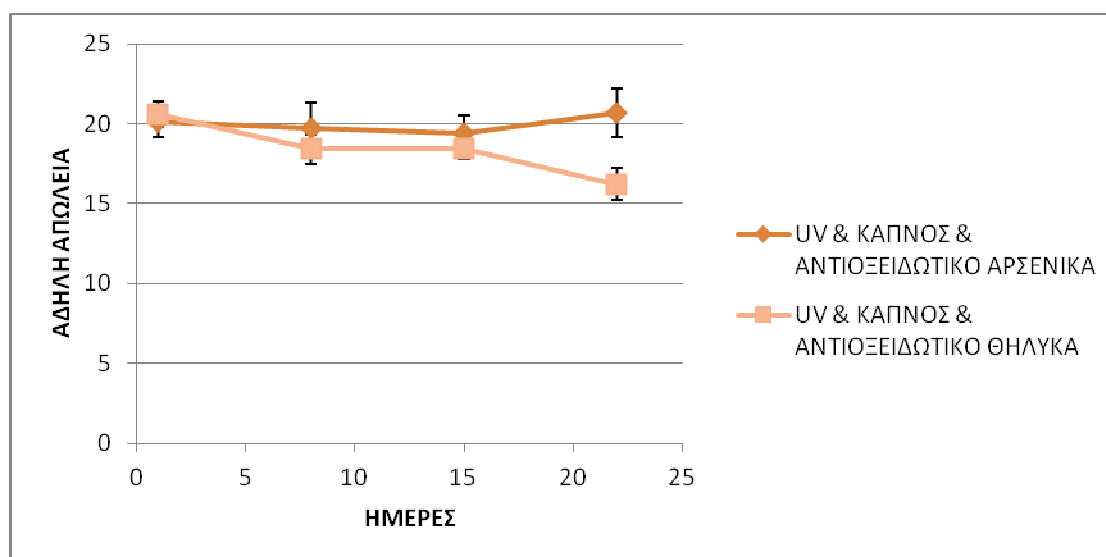
ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 5,4453$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 7,438

Πίνακας 8. Μετρήσεις άδηλης απώλειας σε προστατευμένους «καπνίζοντες», ακτινοβολημένους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

ΟΜΑΔΑ 5 ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΟΜΑΔΑ UV ΚΑΙ ΚΑΠΝΟΣ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	ΑΡΣΕΝΙΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ								
	1	2	3	4	5	6	7		
1	21	18,5	19,3	22,4	18,9	17,8	22,5	20,1	1,9
8	9,8	17,8	17,5	20	15,4	16,7	17,2	16,3	3,2
15	16,3	19	21	18,6	17,3	22,5	20,9	19,4	2,2
22	15,9	22,6	24,3	19,8	18,1	23,1	21,4	20,7	3,0

ΧΡΟΝΟΣ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΘΥΛΗΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ							ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
	1	2	3	4	5	6	7		
1	23,4	19,8	20,2	19,2	18,7	21	21,9	20,6	1,6
8	22,3	19,4	18,8	18	17,5	19,8	22	19,7	1,9
15	19,4	18,5	17,9	17,6	16,8	18,4	20,5	18,4	1,2
22	13,9	14,5	20	16,5	15,2	16,9	16,1	16,2	2,0



Διάγραμμα 5. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου Σε ακτινοβολημένους, «καπνίζοντες» και προστατευμένους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των ακτινοβολημένων με UV, «καπνιζόντων» και προστατευμένων αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0341

Με συμβατικά κριτήρια, αυτή η διαφορά θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με -3,343 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -6,389 έως -0,297

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 2,3912$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,398

22η ημέρα

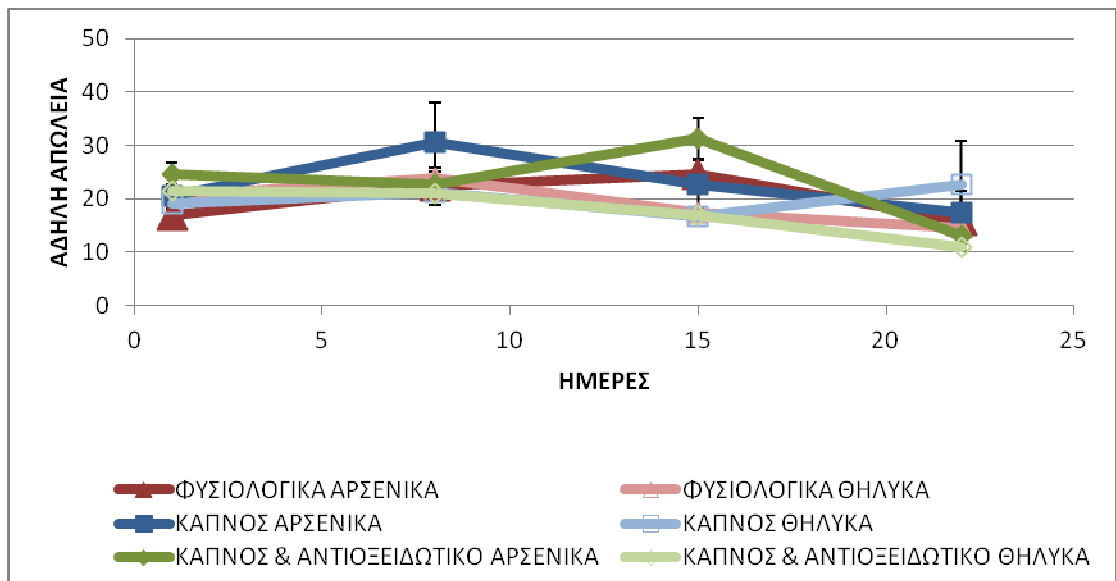
H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0055

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ότι είναι πολύ σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας των αρσενικών μείον της ομάδας των θηλυκών ισούται με 4,586 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από 1,624 - 7,548

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 3,3733$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,359



Διάγραμμα 6. Αποτελέσματα μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου Σε φυσιολογικούς, «καπνίζοντες» και προστατευμένους και μη αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών αρσενικών και των «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,5407
 Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός ισούται με 1,229 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από -3.022 σε 5.479

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,6297$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,951

22^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,5407

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός ισούται με 1,229 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από -3.022 σε 5.479

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$$t = 0,6297 \quad df = 12 \quad \text{τυπικό σφάλμα της διαφοράς} = 1,951$$

χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» αρσενικών και των προστατευμένων «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,6273

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & σκεύασμα ισούται με -1,414 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -7,599 έως 4,770

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$$t = 0,4983 \quad df = 12 \quad \text{τυπικό σφάλμα της διαφοράς} = 2,838$$

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών θηλυκών και των «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,1980

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός ισούται με 2,614 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από -1.566 σε 6.794

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,3626$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,919

22η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,2184

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός ισούται με -8,129 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από - 21,765 με 5,508

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,2987$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 6,259

χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» θηλυκών και των προστατευμένων «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,8437

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & σκεύασμα ισούται με 0,357 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -3,504 έως 4,219

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,2015$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,772

22^η ημέρα

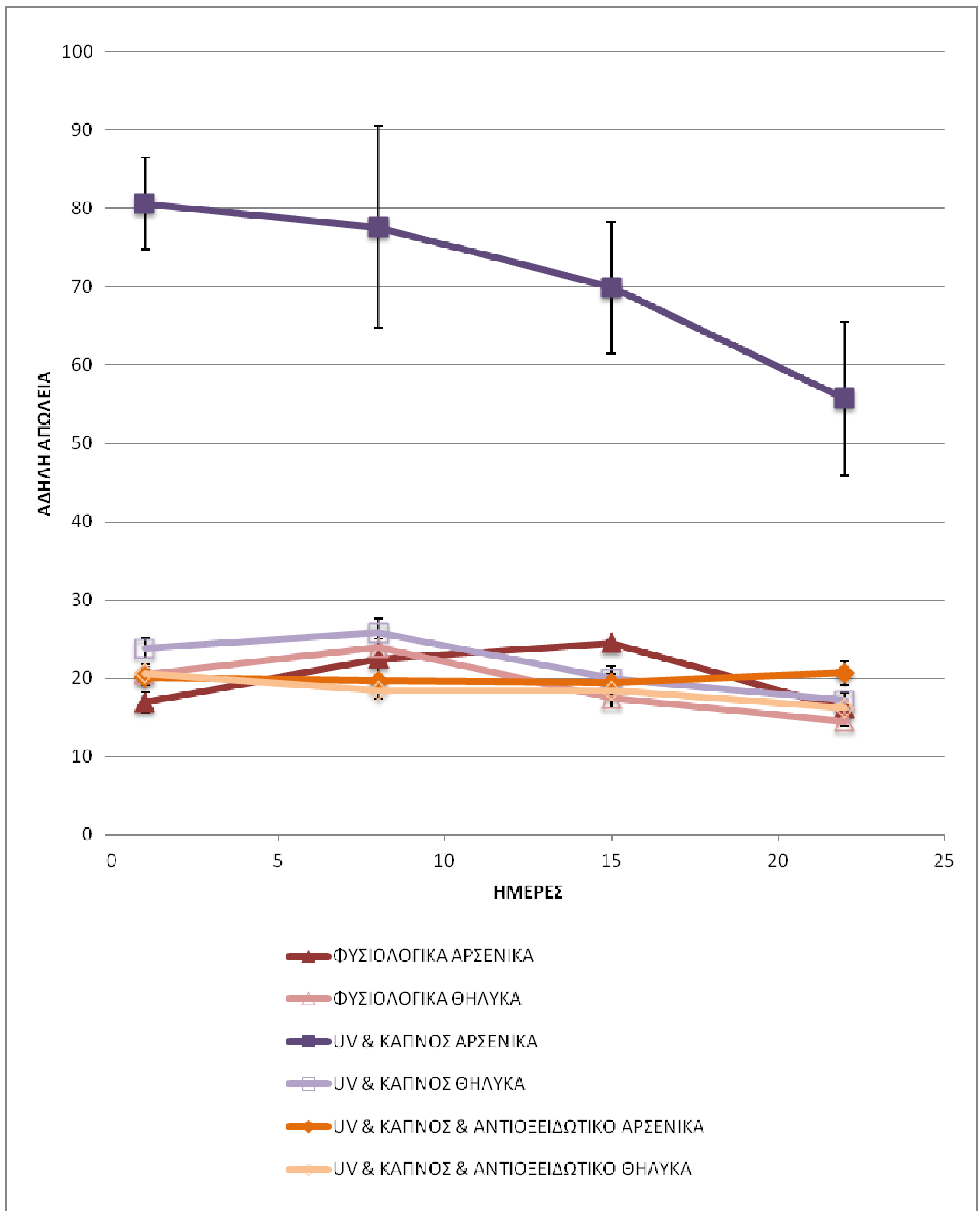
Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0870

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι δεν είναι αρκετά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & σκεύασμα ισούται με 11.671 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -1,973 με 25,316

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,8637$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 6,262



Διάγραμμα 7. Συνολικά Αποτελέσματα των μετρήσεων άδηλης απώλειας νερού συναρτήσει του χρόνου Σε «καπνίζοντες» και προστατευμένους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» αρσενικών και των «καπνιζόντων» με ακτινοβολήση UV:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P είναι μικρότερη από το 0,0001 από τα συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV ισούται -56.343 95% διάστημα εμπιστοσύνης του διαφορά: Από -77,895 έως -34,791

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 5,6960$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 9,892

22^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P είναι μικρότερη από το 0,0001 από τα συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV ισούται -56.343 95% διάστημα εμπιστοσύνης του διαφορά: Από -77,895 έως -34,791

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 5,6960$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 9,892

Χρήση t-test μεταξύ των «καπνιζόντων» με ακτινοβολήση UV αρσενικών και των «καπνιζόντων» με ακτινοβολήση UV και προστασία:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P είναι μικρότερη από το 0,0001

από τα συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 61.243 επίπεδο εμπιστοσύνης 95% διάστημα αυτή η διαφορά: Από 39,849 - 82,637

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 6,2372$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 9,819

22^η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0003
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 36.986 95% διάστημα εμπιστοσύνης του αυτή η διαφορά: Από 20,664 - 53,308

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 4,9371$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 7,491

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» θηλυκών και των «καπνιζόντων» με ακτινοβολία UV:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8η ημέρα

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,5455
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV ισούται με 1,371 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -3,432 έως 6,175

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,6221$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 2,204

22^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4031
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV ισούται με 5,443 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -8,239 με 19,125

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,8667$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 6,280

Χρήση t-test μεταξύ των «καπνιζόντων» με ακτινοβολία UV θηλυκών και των «καπνιζόντων» με ακτινοβολία UV και προστασία:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

8^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,9077
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 0,186 95% διάστημα εμπιστοσύνης του αυτή η διαφορά: Από -3,231 έως 3,602

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,1184$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,568

22^η ημέρα

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,3155
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 1,071 95% διάστημα εμπιστοσύνης του αυτή η διαφορά: Από -1,157 έως 3,300

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,0476$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 1,023

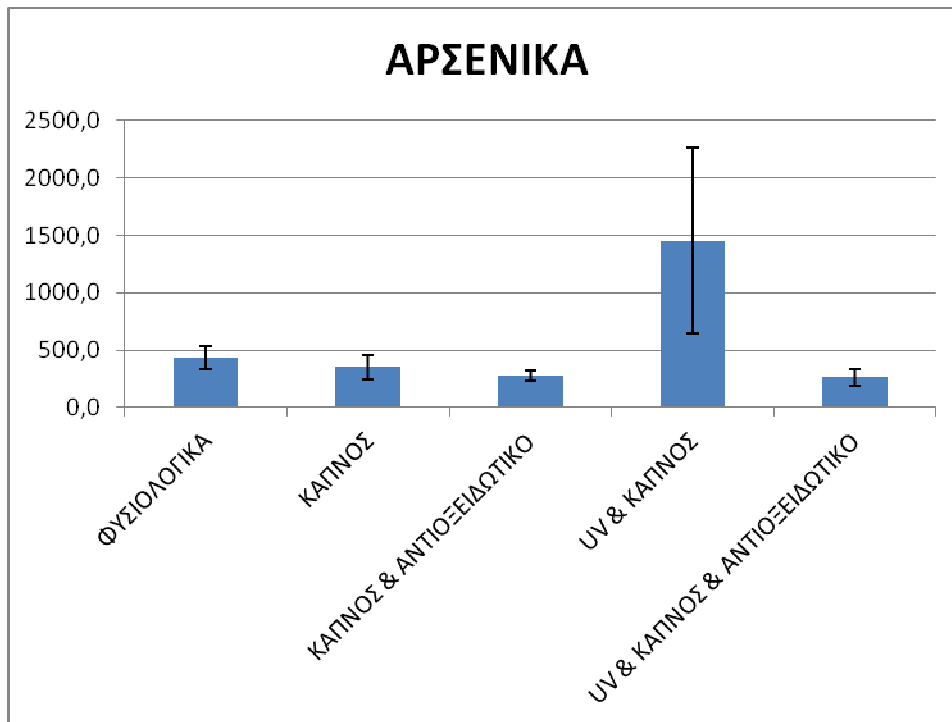
3.3 Μετρήσεις και παρατηρήσεις φθορισμομετρίας

Πίνακας 9. Ποσότητες των δειγμάτων για την μέτρηση φθορισμού

		ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΜΟΓΕΝΟΠΟΙΗΣΗ (gr)						
		1	2	3	4	5	6	7
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	117	123	118	117	127	115	121
	ΘΥΛΗΚΑ	117	116	115	120	113	123	108
ΚΑΠΝΟΣ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	119	115	116	120	120	117	116
	ΘΥΛΗΚΑ	113	114	119	113	120	118	117
ΚΑΠΝΟΣ & ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	120	119	120	120	116	113	118
	ΘΥΛΗΚΑ	119	120	117	119	117	116	115
ΥΝ & ΚΑΠΝΟΣ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	121	113	121	114	121	120	114
	ΘΥΛΗΚΑ	117	114	125	120	121	116	125
ΥΝ & ΚΑΠΝΟΣ & ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	119	117	120	116	118	117	120
	ΘΥΛΗΚΑ	120	119	119	120	121	120	114

Πίνακας 10. Αποτελέσματα της μέτρησης φθορισμού

		ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ							AVERAGE	SD
		1	2	3	4	5	6	7		
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	804	420	164	362	537	353	423	437,6	196,8
	ΘΗΛΥΚΑ	189	164	203	220	167	175	147	180,7	25,0
ΚΑΠΝΟΣ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	190	122	688	295	337	621	210	351,9	219,1
	ΘΗΛΥΚΑ	60	202	145	656	555	147	328	299,0	226,3
ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	419	248	394	188	267	193	236	277,9	92,6
	ΘΗΛΥΚΑ	242	228	264	217	238	245	229	237,6	15,1
ΥΝ & ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	344	279	338	305	186	204	175	261,6	72,3
	ΘΗΛΥΚΑ	203	251	188	2157	46	577	219	520,1	739,5
ΥΝ & ΚΑΠΝΟΣ	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	1534	1804	2314	324	2371	1337	491	1453,6	809,0
	ΘΗΛΥΚΑ	55	227	1497	372	3001	247	196	799,3	1085,3
ΤΥΦΛΟ		62	52	45					53,0	8,5



Διάγραμμα 8. Αποτελέσματα μετρήσεων φθορισμού συναρτήσει του χρόνου Σε αρσενικούς μύες

ΑΡΣΕΝΙΚΑ		
	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	437,6	98,4
ΚΑΠΝΟΣ	351,9	109,6
ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	277,9	46,3
UV & ΚΑΠΝΟΣ	1453,6	809,0
UV & ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	261,6	72,3

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών και των «καπνιζόντων» αρσενικών:

P αξία και **στατιστική** σημαντικότητα:
 Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4562
 Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός ισούται με 85,71 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από -156,82 σε 328,25

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,770$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 111.315

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» αρσενικών και των προστατευμένων «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4265

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & σκεύασμα ισούται με 74,00 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -121,89 - 269,89

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,8231$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 89,905

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» και των ακτινοβολημένων με UV και «καπνιζόντων» αρσενικών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0123

Με συμβατικά κριτήρια, αυτή η διαφορά θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV ισούται -1.038,57 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -1.807,70 - -269,44

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 2,9421$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 353.006

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» και ακτινοβολημένων με UV και των «καπνιζόντων», ακτινοβολημένων με UV και προστατευμένων αρσενικών:

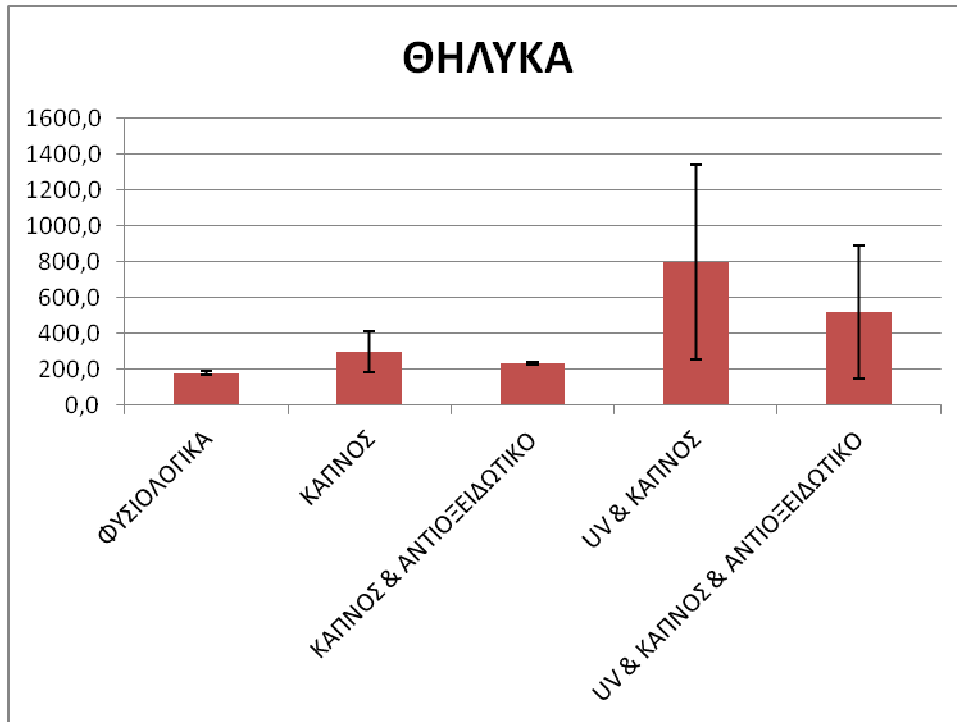
P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0022
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι είναι πολύ σημαντική στατιστικά.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 1.192,00 95% διάστημα εμπιστοσύνης του αυτή η διαφορά: Από 523,09 έως 1.860,91

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 3,8826$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 307.00



Διάγραμμα 9. Αποτελέσματα μετρήσεων φθορισμού συναρτήσει του χρόνου Σε θηλυκούς μύες

	ΘΗΛΥΚΑ	
	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	SD
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	180,7	12,5
ΚΑΠΝΟΣ	299,0	113,15
ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	237,6	7,55
UV & ΚΑΠΝΟΣ	799,3	542,65
UV & ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	520,1	369,75

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών και των «καπνιζόντων» θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,1925
 Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας φυσιολογικά μείον της ομάδας καπνός -118,86 ισούται με 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς αυτής: Από - 306,41 - 68,69

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,3808$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 86,079

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» θηλυκών και των προστατευμένων «καπνιζόντων»:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,4873
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & σκεύασμα ισούται με 61,43 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -125,32 - 248,17

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,7167$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 85,710

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» και των ακτινοβολημένων με UV και «καπνιζόντων» θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,2475
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός μείον της ομάδας καπνός & UV -507,43 ισούται με 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -1.417,00 - 402,14

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,2155$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 417.460

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» και ακτινοβολημένων με UV και των «καπνιζόντων», ακτινοβολημένων με UV και προστατευμένων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

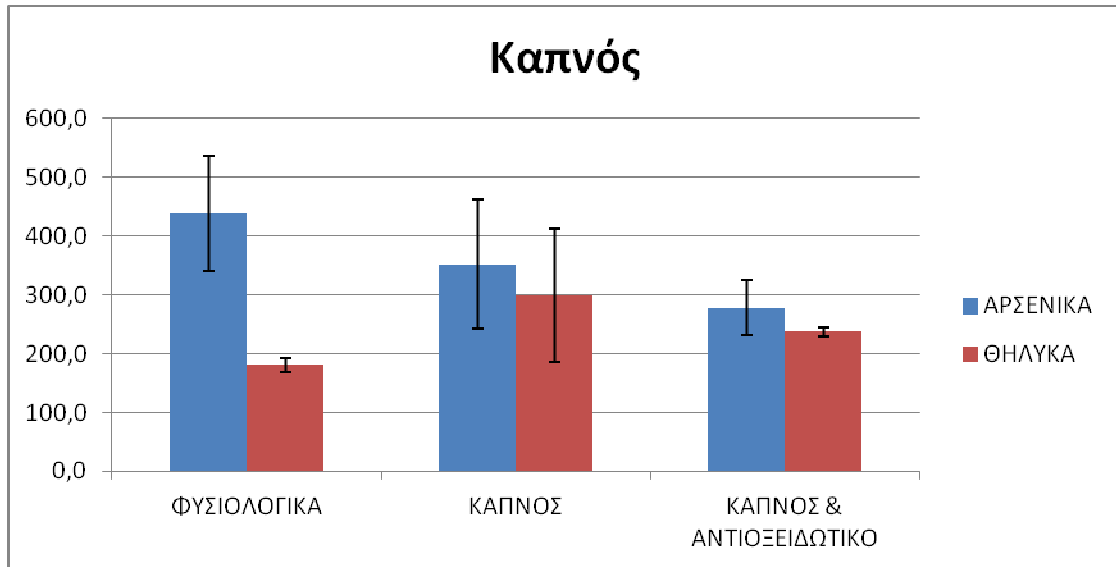
Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,5738

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας καπνός & UV μείον της ομάδας καπνός & UV & σκεύασμα ισούται με 286,29 95% διάστημα εμπιστοσύνης του αυτή η διαφορά: Από -792,36 - 1.364,93

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,5783$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 495.063



Διάγραμμα 10. Αποτελέσματα μετρήσεων φθορισμού συναρτήσει του χρόνου
Σε αρσενικούς και θηλυκούς φυσιολογικούς, «καπνίζοντες» και προστατευμένους μύες

	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	
	ΑΡΣΕΝΙΚΑ	ΘΗΛΥΚΑ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	437,6	180,7
ΚΑΠΝΟΣ	351,9	299,0
ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	277,9	237,6

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των φυσιολογικών αρσενικών και των φυσιολογικών θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,0050
Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται ότι στατιστικά είναι πολύ σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας αρσενικά φυσιολογικά μείον της ομάδας θηλυκά φυσιολογικά ισούται με 257,43 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από 93,96 έως 420,89
ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$$t = 3,4312, df = 12 \text{ τυπικό σφάλμα της διαφοράς} = 75,025$$

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,6649

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας αρσενικά καπνός μείον της ομάδας θηλυκά καπνός ισούται με 52,86 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς: Από -206,52 - 312,23

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,4440$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 119.045

Χρήση t-test μεταξύ των ομάδων των «καπνιζόντων» προστατευμένων αρσενικών και των αντίστοιχων θηλυκών:

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

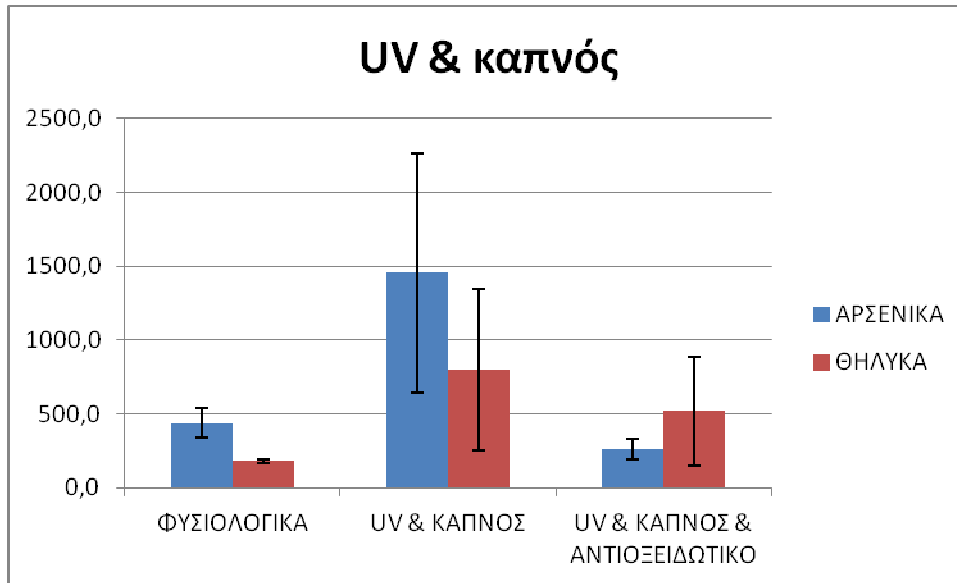
H δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,2781

Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας αρσενικά-καπνός-σκεύασμα μείον της ομάδας θηλυκά-καπνός-σκεύασμα ισούται με 40,29 εμπιστοσύνης 95% διάστημα αυτή η διαφορά: Από -36,97 - 117,54

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 1,1361$ $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 35,459



Διάγραμμα 11. Αποτελέσματα μετρήσεων φθορισμού συναρτήσει του χρόνου
 Σε αρσενικούς και θηλυκούς ακτινοβολημένους, «καπνίζοντες και προστατευμένους μύες

	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	
	ARΣENIKA	ΘΗΛΥΚΑ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	437,6	180,7
UV & ΚΑΠΝΟΣ	1453,6	799,3
UV & ΚΑΠΝΟΣ & ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	261,6	520,1

P αξία και στατιστική σημαντικότητα:

Η δίπλευρη τιμή P ισούται με 0,3754
 Με συμβατικά κριτήρια, η διαφορά αυτή θεωρείται στατιστικά ως μη σημαντική.

Διάστημα εμπιστοσύνης: Η μέση τιμή της ομάδας αρσενικά-καπνός-UV-σκεύασμα μείον της ομάδας θηλυκά-καπνός-UV-σκεύασμα ισούται - 258,57 διάστημα εμπιστοσύνης 95% αυτής της διαφοράς: Από -870,48 - 353,34

ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς:

$t = 0,9207$, $df = 12$ τυπικό σφάλμα της διαφοράς = 280.845

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

4.1 κλινική παρατήρηση

Την 1^η ημέρα η εικόνα της κλινικής παρατήρησης ήταν υγιή δέρματα τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά. (εικόνες 1,2)

Την 8^η ημέρα οι παρατηρήσεις ήταν οι εξής:

Ομάδα καπνού:

Τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά παρουσίασαν ασθενική κίτρινης χροιάς όψη η οποία οφείλετο στην επικάθηση του καπνού του τσιγάρου στο δέρμα.

(εικόνα 3, 4)

Τα αρσενικά και τα θηλυκά όπου προηγουμένως τους είχε εφαρμοσθεί τοπικά το προς μελέτη σκεύασμα παρουσίασαν τα ίδια συμπτώματα με μειωμένη ισχύ. (εικόνα 5, 6)

Ομάδα καπνού- UV ακτινοβολία:

Οι αρσενικοί μύες παρουσίασαν μια έντονα φλεγμονώδη εικόνα με οιδήματα ερύθημα και πληγές πιθανόν λόγω του κνησμού που προκάλεσαν τα ανωτέρω. (εικόνα 7)

Οι θηλυκοί μύες εμφάνισαν έντονο ερύθημα. (εικόνα 8)

Τα αρσενικά και θηλυκά όπου τους είχε εφαρμοσθεί σκεύασμα παρουσίασαν ελαφρύ ερύθημα. (εικόνα 9, 10)

15^η ημέρα:

Τόσο οι αρσενικοί όσο και οι θηλυκοί μύες παρουσίασαν την ίδια εικόνα με την 8^η ημέρα με μικρότερου βαθμού ένταση όπου πιθανότατα οφείλεται στην ανοχή και αντοχή του οργανισμού στις νέες συνθήκες . (εικόνα 11, 12)

Ομάδα καπνού- UV ακτινοβολία

Στους αρσενικούς μύες παρατηρήθηκε εξάλειψη των πληγών, ταυτόχρονα όμως παρατηρήθηκε εντονότατη λέπτυνση του δέρματος και έντονη κίτρινη χρώση γεγονός που οφείλεται στην τόσο έντονη καταστροφή του με αποτέλεσμα την ικανότητα επικάθησης πολύ μεγαλύτερου αριθμού αυτών. (εικόνα 15)

Οι θηλυκοί μύες συνέχιζαν να παρουσιάζουν έντονο ερύθημα. (εικόνα 16)

Οι προστατευμένοι από το σκεύασμα μύες παρουσίασαν ελαφρύ ερύθημα. (εικόνα 17, 18)

22^η ημέρα:

Καπνός:

Πρακτικά ίδια εικόνα με τις προηγούμενες όσον αφορά την παρατήρηση με γυμνό οφθαλμό τόσο για τα αρσενικά όσο και για τα θηλυκά. (εικόνα 19, 20, 21, 22) .

Καπνός-UV ακτινοβολία:

Η λέπτυνση του δέρματος στους αρσενικούς μύες και η εικόνα της 15^{ης} ημέρας παραμένουν στο ίδιο επίπεδο. (εικόνα 23)

Οι θηλυκοί παρουσιάζουν ερύθημα με μικρότερη ένταση από τις προηγούμενες ημέρες. (εικόνα 24)

Τα ζώα που είχαν προστατευθεί από το προς μελέτη σκεύασμα παρουσίασαν εικόνα σχεδόν φυσιολογικού δέρματος τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά. (εικόνα 25, 26)

Τα αποτελέσματα είναι σε απόλυτη συμφωνία με αντίστοιχα πειράματα που έχουν διενεργηθεί στο παρελθόν και παρότι η χρονική διάρκεια του πειράματος ήταν πολύ μικρότερη η εμφάνιση των φαινομένων ήταν άμεση και εντονότατη κυρίως στην ταυτόχρονη έκθεση σε καπνό τσιγάρου και ηλιακή ακτινοβολία. Μέσω του πειράματος καταδεικνύεται λοιπόν, ότι ο τρόπος έκθεσης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο και ότι η ταυτόχρονη έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και την UV ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει πιο έντονα και σε πολύ πιο σύντομο χρονικό διάστημα τοξικά φαινόμενα σε σχέση με έκθεση σε ακτινοβολία και στην συνέχεια έκθεση σε καπνό τσιγάρου⁵⁴

4.2 Παρατηρήσεις μετρήσεων Άδηλης απώλειας νερού

Οι φυσιολογικοί αρσενικοί και θηλυκοί μύες που χρησιμοποιήθηκαν παρουσίασαν ουσιαστικά μια σταθερή καμπύλη άδηλης απώλειας νερού που σημαίνει ότι σύμφωνα και με τις τιμές των μετρήσεων το δέρμα ήταν και παρέμεινε φυσιολογικό και υγιές. (Διάγραμμα 1)

Για τον στατιστικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε unpaired Student T-test και προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

Στην σύγκριση φυσιολογικών αρσενικών, θηλυκών την 8^η και την 22^η ημέρα το δέρμα ήταν σε σχεδόν ίδια κατάσταση.

Οι μύες που τους χορηγήθηκε καπνός τσιγάρου, ουσιαστικά παρουσίασαν την ίδια σχεδόν κλινική εικόνα με υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους φυσιολογικούς και μια έξαρση των αρσενικών την 8^η ημέρα.

(Διάγραμμα 2.)

Στον στατιστικό έλεγχο, την 8^η ημέρα, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια ενδεικτικά στατιστική σημαντικότητα, ενώ η 22^η δεν έδωσε καμία που σημαίνει πως η κατάσταση του δέρματος και στα δύο φύλα ήταν παρόμοια.

Οι μύες που τους χορηγήθηκε καπνός τσιγάρου αλλά ήταν προστατευμένοι παρουσίασαν ίδια σχεδόν κλινική εικόνα με τους φυσιολογικούς με εξαίρεση τους αρσενικούς την 15^η ημέρα. (Διάγραμμα 3.)

Στον στατιστικό έλεγχο τα αποτελέσματα έδειξαν ότι την 8^η ημέρα, το δέρμα και των δύο φύλων βρισκόταν σε παρόμοια κατάσταση ενώ την 22^η δεν συνέβαινε το ίδιο. Η κατάσταση του δέρματος των αρσενικών δεν ομοιάζε με αυτή των θηλυκών και είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι μύες που τους εφαρμόστηκε καπνός τσιγάρου και UV ακτινοβολία παρουσίασαν τεράστια διαφορά μεταξύ των φύλων. Οι θηλυκοί μύες παρουσίασαν εικόνα η οποία ήταν ίδια με αυτή των φυσιολογικών. Οι τιμές μέτρησης των αρσενικών ήταν σημαντικά πιο υψηλές και από τους αντίστοιχους θηλυκούς αλλά και από όλες τις άλλες ομάδες των αρσενικών. Οι τόσο υψηλές τιμές υποδηλώνουν καταστροφή της επιδερμίδας. (διάγραμμα 4.)

Επαλήθευση ακολούθησε και από τα αποτελέσματα του στατιστικού ελέγχου και την 8^η αλλά και την 22^η ημέρα όπου εξήχθη το συμπέρασμα

εξαιρετικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της κατάστασης του δέρματος των δύο φύλων.

Οι μύες που τους εφαρμόσθηκε καπνός τσιγάρου και UV ακτινοβολία και τους είχε εφαρμοσθεί το υπό μελέτη σκεύασμα αντίθετα παρουσίασαν σχεδόν ίδια κατάσταση δέρματος και μάλιστα τιμές οι οποίες ήταν ίδιες με αυτές του φυσιολογικού δέρματος. (διάγραμμα 5.)

Τα αποτελέσματα όμως του στατιστικού ελέγχου και την 8^η αλλά και την 22^η ημέρα, έδειξαν σημαντική στατιστική διαφορά γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην μεγάλη διασπορά των αποτελεσμάτων.

Στην σύγκριση μεταξύ των φυσιολογικών αρσενικών μυών και αυτών που είχαν καπνισθεί, και την 8^η αλλά και την 22^η ημέρα, η διαφορά δεν θεωρήθηκε σημαντική γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατάσταση του δέρματος και στις δυο ομάδες ήταν παρόμοια.

Τα ίδια συμπεράσματα εξήχθησαν και στην σύγκριση μεταξύ των ομάδων των αρσενικών μυών που είχαν καπνισθεί και αυτών που ήταν προστατευμένοι.

Στους θηλυκούς μύες, τα αποτελέσματα ήταν τα ίδια. Η κατάσταση του δέρματος των ομάδων των φυσιολογικών, των καπνισμένων και των προστατευμένων που καπνίσθηκαν ήταν παρόμοιες σε όλη την διάρκεια του πειράματος.

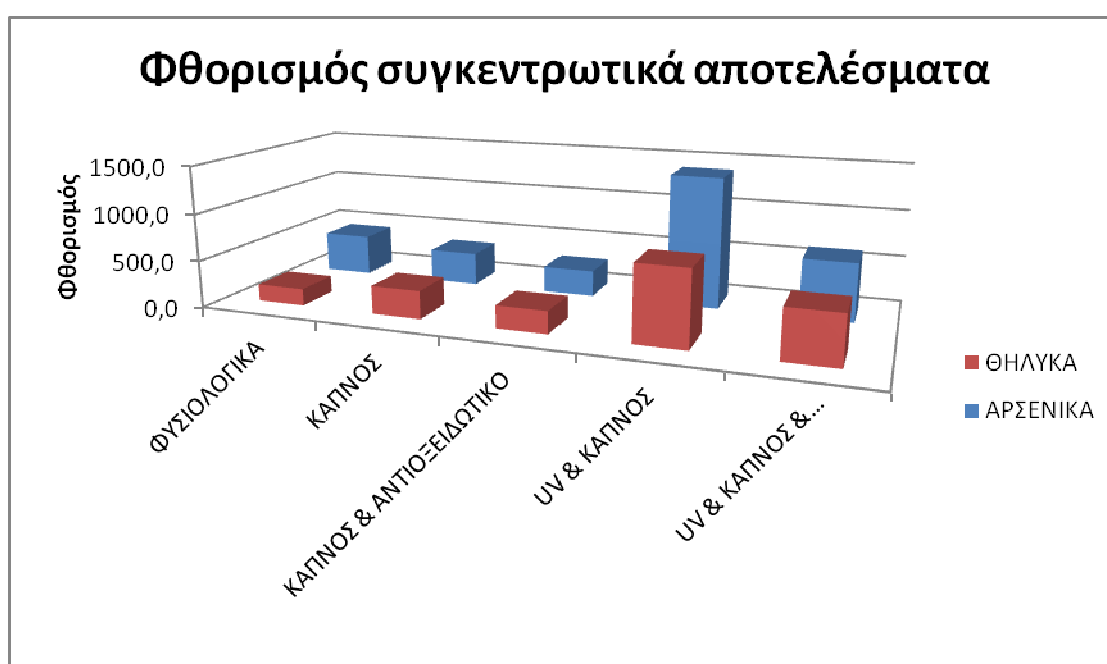
Στην σύγκριση μεταξύ των αρσενικών που καπνίσθηκαν και αυτών που καπνίσθηκαν και ακτινοβολήθηκαν η διαφορά ήταν εξαιρετικά σημαντική, δηλαδή, η κατάσταση του δέρματος μεταξύ των δύο ομάδων ήταν πολύ μεγάλη σε όλη την διάρκεια του πειράματος.

Στην σύγκριση των αρσενικών που καπνίσθηκαν και ακτινοβολήθηκαν και αυτών που καπνίσθηκαν, ακτινοβολήθηκαν και τους εφαρμόσθηκε το προς μελέτη σκεύασμα παρουσίασαν επίσης σημαντική διαφορά. Γεγονός που υποδηλώνει την προστασία που προσέφερε το προς μελέτη σκεύασμα.

Στους θηλυκούς μύες που καπνίσθηκαν και σε αυτούς που καπνίσθηκαν και ακτινοβολήθηκαν, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε όλη την διάρκεια του πειράματος. Καθώς επίσης και σε αυτούς που καπνίσθηκαν-ακτινοβολήθηκαν και καπνίσθηκαν-ακτινοβολήθηκαν και ήταν προστατευμένοι.

Τα αποτελέσματα ήρθαν σε απόλυτη συμφωνία με αντίστοιχα πειράματα που έχουν διενεργηθεί στο παρελθόν ⁵⁴

4.3 Παρατηρήσεις μετρήσεων φθορισμού



Διάγραμμα 12. Συγκεντρωτικά Αποτελέσματα μετρήσεων φθορισμού συναρτήσει του χρόνου

Στην σύγκριση μεταξύ των φυσιολογικών και των καπνισμένων αρσενικών δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κατάσταση του δέρματος σε όλη την διάρκεια του πειράματος. Καθώς, επίσης, και μεταξύ των καπνισμένων και των καπνισμένων με προστασία αρσενικών.

Αντίθετα, μεταξύ των καπνισμένων αρσενικών και των καπνισμένων-ακτινοβολημένων αρσενικών παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά γεγονός που υποδηλώνει την συνεργική σε πρώτο βαθμό δράση.

Επίσης, μεταξύ των καπνισμένων και ακτινοβολημένων αρσενικών και των καπνισμένων-ακτινοβολημένων και προστατευμένων αρσενικών παρατηρήθηκε εξαιρετικά σημαντική διαφορά. Γεγονός που επαληθεύει για άλλη μια φορά την πολύ μεγάλη διαφορά κατάστασης δέρματος μεταξύ των δύο ομάδων καθώς και την προστασία που προσέφερε το σκεύασμα.

Στην σύγκριση μεταξύ των φυσιολογικών και των καπνισμένων θηλυκών μυών δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά, γεγονός που υποδηλώνει την παρόμοια κατάσταση δέρματος.

Τα ίδια συμπεράσματα εξήχθησαν και στις ομάδες των καπνισμένων και αυτών που καπνίσθηκαν και ήταν προστατευμένα, των καπνισμένων και καπνισμένων και ακτινοβολημένων, των καπνισμένων και ακτινοβολημένων και καπνισμένων-ακτινοβολημένων και προστατευμένων θηλυκών.

Τέλος, στην σύγκριση καπνισμένων, καπνισμένων και προστατευμένων θηλυκών και καπνισμένων-ακτινοβολημένων και προστατευμένων αρσενικών και θηλυκών, επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κατάσταση του δέρματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Ο καπνός του τσιγάρου και UV ακτινοβολία είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς για την υγεία του δέρματος.
- Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες.
- Από τις μετρήσεις της άδηλης απώλειας νερού, παρατηρήθηκε κυρίως στους αρσενικούς μύες, εκτεταμένη καταστροφή του δερματικού ιστού.
- Τα αποτελέσματα από την παρούσα διατριβή σίγουρα αποτελούν επιβεβαίωση της επιβλαβούς δράσης του καπνού του τσιγάρου και της UV ακτινοβολίας ξεχωριστά αλλά και ένδειξη της μεταξύ τους συνέργειας και κυρίως στα αρσενικά πειραματόζωα που παρατηρήθηκε πολύ μεγάλη ευαισθησία στο συνδυασμό έκθεσης και στους δύο.
- Με την τοπική εφαρμογή εκχυλίσματος Tayberry παρατηρήθηκε ότι αυτό εμφανίζει πολύ ισχυρή προστατευτική αντιοξειδωτική δράση.
- Ως προς την προστασία του δέρματος φαίνεται ότι η τοπική εφαρμογή του Tayberry είναι πιο αποτελεσματική από την per os χορήγηση του.

Βιβλιογραφία

- ⁱⁱ Γεώργιος Θ. Παπαιωάννου. Κοσμητολογία. Μέρος πρώτο. Το δέρμα, σελίδες 1-8. Δ' Έκδοση. Αθήνα 2006. εκδόσεις Γ. Γκελεμπέσης
- ² Γεώργιος Θ. Παπαιωάννου. Κοσμητολογία. Μέρος πρώτο. Το δέρμα, σελίδες 1-8. Δ' Έκδοση. Αθήνα 2006. εκδόσεις Γ. Γκελεμπέσης
- ³ Louis Carlos Junqueira, Jose Carneiro, γενική επιμέλεια-πρόλογος Κίττας Χρήστος, βασική ιστολογία (Τόμος 2), 2004. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 5^η ελληνική έκδοση
- ⁴ Ράλλης Μ. Σημειώσεις Προχωρημένης Κοσμητολογίας
- ⁵ Κατσάμπας Δ. Ανδρέας, Μαθήματα Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, 2001. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης
- ⁶ Γ.Θ Παπαϊωάννου-Μ.Ράλλης, έλεγχος καλλυντικών προϊόντων
- ⁷ C. Lenaers, D.Boudier, V. Barruche, B.Closs, modeling UVB-included formation of photoproducts in human keratinocytes, in: cosmetics and toiletries, Vol:122 No 9/2007
- ⁸ Ευστάθιος Ράλλης, Κων/νος Βέρρος, υπεριώδης ακτινοβολία, η επίδραση της στο δέρμα και οδηγίες αντηλιακής ακτινοβολίας, Περιοδικό: Φαρμακευτικά Χρονικά, Νο 17 Μάιος-Ιούνιος 2007
- ⁹ Βαλαβανίδης Α. Ελεύθερες ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης, Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις, 2003
- ¹⁰ Norman V. An overview of the vapour phase, semivolative and non-volatile components of cigarette smoke Recent Adv Tob Sci 1977, 3:28-58
- ¹¹ Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. Lung cancer 1997, 17 (1):1-60
- ¹² Akimichi Morita. Tobacco smoke causes premature skin aging. Journal of dermatological Science 2007, 48:169-175
- ¹³ International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 38, IARC Publications, Lyon, 1986
- ¹⁴ Peto R, Lopez AD, Boreham J., Thun M, Heath C. Mortality from tobacco smoke in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet 1992, 339:1268-1278
- ¹⁵ Doll R., Peto R, Wheatkey K., Gray R., Sutherland I. mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. Br Med J 1994, 309:901-911
- ¹⁶ Landis SH, Murray T, Bolden S., Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999, 49:8-31
- ¹⁷ World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global Perspective. Inst Cancer Res, Washington DC, 1997
- ¹⁸ Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the Adult population. Int J Cancer 2002, 97:72-81
- ¹⁹ Βαλαβανίδης Α. Ρύπανση των εσωτερικών χώρων από τον καπνό του τσιγάρου και παθητικό κάπνισμα. Αρχ Ελλην Ιατρ 1991, 8: 569-575
- ²⁰ Τριχόπουλος Δ., Καλαντίδου Α., Κατσουγιάννη Κ., Χατζάκης Α., Πετρίδου Ε., Σπάρος Ε. Παθητικό κάπνισμα και υγεία. Αρχαι Ελλην Ιατρ 1987, 4:123- 126
- ²¹ Jarvis MJ, application of biochemical intake markers to passive smoking measurement and risk estimation. Mutat Res 1989, 222: 101-110
- ²² Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, Shore DL. Death from all cause in non-smokers who lived with smokers. Am J Public Health 1989, 79:163-167
- ²³ Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. Br Med Bull 1996, 52:22-34
- ²⁴ Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other disorders. US EPA Publications, Washington DC, 1992
- ²⁵ Sommerville SM, Rona RJ, Chinn S. Passive smoking and respiratory conditions in primary school children. J Epidemiol Commun Health 1988, 42:559-568
- ²⁶ David Bernard, Christina Moser, Aleksandar Backovic, Georg Wick. Cigarette smoke- an aging accelerator? Experimental Gerontology 2007, 42:160-165
- ²⁷ K. Torikau, Y.U.wano, T. Nakamori, W. Tarora, H. Takahashi. Study on tobacco and Chemical Toxicology 2005, 43:559-568
- ²⁸ Alan S. Boyd, MD,^{a,b} Thomas Stasko, MD,^a Lloyd E. King, Jr, MD, PhD,^a Gregory S. Cameron, PhD,^c Anthony D. Pearse, MSc, FIST,^d and Stephen A. Gaskell^d Nashville, Tennessee; Muncie, Indiana; and Heath Park, Cardiff, United Kingdom. Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin
- ²⁹ Gaston n. King, b.d.s., m.d.sc., Claire M. Healy, B.Dent.sc., Mary t. Glover, M.B.,B.S., Jonathan T.C. Kwan, M.b., B.s., m.d., David m. Williams, b.d.s., ph.d., irene m. Leigh, m.b., b.s., m.d., helen v.

Worthington, ph.d., and martin h. Thornhill, increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renaltransplant

Recipients

³⁰M. Placzek, U. Kerkmann, S. Bell, P. Koepke* and B. Przybilla

Klinik und Poliklinik für Dermatologie and Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstraße 9–11, 80337 Munich, Germany

*Meteorologisches Institut der Universität München, Munich, Germany

Correspondence to Marianne Placzek, Tobacco smoke is phototoxic

³¹P Pavlou, M Rallis, G Deliconstantinos, G Papaioannou, SA Grando, In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin

³² Ν.Καλλιακμάνης, Επ.Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, “Το οξειδωτικό στρες και η κλινική του σημασία”/ www.newnews.gr

³³ Κ.Μαυροματίδης, Διευθυντής Νεφρολογικού τμήματος Κομοτηνής, “ΤΟ ξέρατε ότι ΧΠ(ελεύθερες ρίζες οξυγόνου)/ www.renalkomotini.gr

³⁴ Οξειδωτικό στρες. Η σημασία του στην παθογένεια των επιπλοκών του Σακχαρώδη διαβήτη.

Ε.Κουλουρίδης, Δ/ντης Νεφρολογικού τμήματος Γ.Ν.Ν.Κέρκυρας

³⁵Βαλαβανίδης α. Ελεύθερες ρίζες στον καπνό του τσιγάρου και ο ρόλος τους στην πρόκληση του καρκίνου του πνεύμονα. Ελλην Ιατρ 1992, 57:255-262

³⁶Pryor WA. Cigarette smoke and its involvement of free radical reactions in chemical carcinogenesis. Br J Cancer 1987, 55 (Suppl 8): 19-23

³⁷Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. Free Rad Biol Med 1996, 21:669-681

³⁸Cerutti P, Ghosh R, Oya Y, Amstad P. the role of the cellular antioxidant defense in oxidant carcinogenesis. Environ Health Perspect 1994, 102 (suppl 10):123-130

³⁹ohta Y, Shiraishi H, Tabata Y. An electron spin resonance study of the free radicals in blanch dust deposited in human lungs. Arch Environ Health 1985, 40:279-282

⁴⁰Pryor WA, Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. Environ Health Perspect 1997, 105 (suppl 4):875-882

⁴¹Muller T, Haussmann HJ, Schepers G. evidence of peroxy nitrite as oxidative stress-including compound of aqueous cigarette smoke fractions. Carcinogenesis 1997, 18:295-301

⁴²Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbots J, Laszlo J. smoking and lung cancer: an overview. Cancer res 1984, 44:5940-5958

⁴³Jamrozik K, Colditz GA. Passive smoking and coronary heart disease. N Engl J Med 1999, 341:698-700

⁴⁴ Controversy of Free Radical Hypothesis: Reactive Oxygen Speciew-Cause or consequence of Tissue Injury? JURANEK AND S.BEZEK

⁴⁵Frank Silva Bezerra, Samuel Santos Valenca, Manuella Lannzettia, Wagner Alves Pimentaa, Paulo Castro, Vera Lucia, Goncalves Koatz, Luis Cristovao Porto. Basic nutritional investigation- Tocopherol and ascorbic acid supplementation reduced acute lung inflammatory response by cigarette smoke in mouse. Nutrition 2006, 22:1192-1201

⁴⁶paiva SA, Russel RM. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. J Am Coll Nutr Rev 1999, 18 (5):426-433

⁴⁷Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. Mol Aspects Med. 2005, 26 (6):459-516

⁴⁸Palozza P, Simone R, Mele MC. Interplay of carotenoids with cigarette smoking: implications in lung cancer. Curr Med Chem 2008, 15(9):844-854

⁴⁹Song Y, Lu C, Chen J. Factors of antioxidant and prooxidant activities of carotenoids. Wei Yan Jiu 2003, 32(4): 417-419

⁵⁰G. Wakefield, J Stott, A.Duggan, UVA skin protection: issues and new developments, Cosmetics and toiletries, 2007, (2): 122

⁵¹ Sirui Jiang, Danyi Quan, Howard Maibach, chemoprevention of skin cancer, Cosmetics and toiletries, 2007, (1):122

⁵²P Winterhalter, application of countercurrent chromatography to the analysis of natural pigments, trends in food science and technology, 2007, 18 (10): 507-513

⁵³GE Pantelidis, M Vasilakis, GA M anganaris, Gr Diamantidis, Antioxidant capacity, phenol, anthocyanin and ascorbic acid contents in raspberries, blackberries, red currants, gooseberries and Cornelian cherries, 2007, 102 (3):777-783

⁵⁴P Pavlou, M Rallis, G Delikonstantinos, G Papaioannou, SA Grando, In-vivo data on influence of tobacco smoke and UV light on murine skin, *Toxicology and industrial health*, 2009, (25): 231-239