



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ"

IN VIVO ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ
ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΨΩΡΙΑΣΕΩΣ
ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ
ΦΥΣΙΚΑ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΡΑΜΑΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

Στους γονείς μου

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ελένη Σκαλτσά

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

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελένη Σκαλτσά

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

Μιχαήλ Ράλλης

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

Αγγελική Κουρουνάκη

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Ράλλη Μιχαήλ για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε και για τις πολύτιμες συμβουλές και γνώσεις που μου προσέφερε όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Επίσης, την καθηγήτρια Ελένη Σκαλτσά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε , αλλά και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αγγελική Κουρουνάκη για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή.

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

Ιδιαίτερες ευχαριστίες, στην Λέκτορα Φαρμακολογίας κυρία Ήβη Αντωνιάδου για την καθοδήγηση και την ψυχολογική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος αλλά και τις φοιτήτριες Κατερίνα Δήμα και Αθηνά Γκαβανόζη για τη βοήθεια τους στην ανάλυση των συμπεριφορικών πειραμάτων.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία Pharmazac για τη χορήγηση της κρέμας Modiwart, αλλά και τον υποψήφιο διδάκτορα κύριο Ανδρέα Βίτσο για την τεχνική και ηθική στήριξή του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Μικρών Πειραματοζώνων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και του Εργαστηρίου Μεταπτυχιακών φοιτητών της κυρίας Ελένης Σκαλτσά για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, τη στήριξη και τη βοήθεια τους.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στους φίλους μου , την οικογένεια μου και ιδιαίτερα στους γονείς μου για την κατανόηση και την ψυχολογική υποστήριξη , καθώς οι συμβουλές και η βοήθεια τους ήταν πολύτιμη για την υλοποίηση της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση είναι μια συχνή χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης δερματοπάθεια που συναντάται στο 2-3% του γενικού πληθυσμού. Έχει συσχετιστεί με πολλές συνοσηρότητες όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνο, άγχος και κατάθλιψη, ασθένεια φλεγμονώδους εντέρου και ψωριασική αρθρίτιδα. Χαρακτηρίζεται κυρίως από κνησμώδεις πλάκες που αποτελούνται από παχιά, αργυρόχρωα λέπια, και η κλινική αυτή εικόνα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρόλο που η ακριβής αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί, θεωρείται ότι μακροφάγα, ουδετερόφιλα και κύτταρα Th1 / Th17 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των δερματικών βλαβών επάγοντας τη φλεγμονή.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν αρχικά η επίτευξη ενός ικανοποιητικού μοντέλου πρόκλησης ψωριάσεως σε μύες και στη συνέχεια η πραγματοποίηση μιας πρώτης θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου με τη χρήση φυσικών εκχυλισμάτων.

Στην πρώτη φάση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί μύες τύπου BalbC, C57BL6 και ApoE στους οποίους ελέγχθηκαν τρία διαφορετικά μοντέλα πρόκλησης ψωριάσεως : 1. Επάλειψη με 62,5mg κρέμα ιμικιμόδη 5%, 2.Επάλειψη με 62,5 mg κρέμα ιμικιμόδη 5% εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ και 3. Επάλειψη με 62,5 mg κρέμα ιμικιμόδη 5% και το νερό των ζώων περιείχε 200mmol/L οξικό οξύ. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν οι εξής : πάχος δέρματος, ερυθρότητα, απολέπιση, PASI score (συντελεστής έκτασης και βαρύτητας της νόσου), ενυδάτωση, άδηλη απώλεια ύδατος και ιστοπαθολογική εικόνα. Στη δεύτερη φάση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί μύες τύπου BalbC , στους οποίους προκλήθηκε ψωρίαση με επάλειψη 62,5 mg κρέμα ιμικιμόδη 5% εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ και ελέγχθηκε η αντιψωριασική δράση αλοιφής που περιείχε ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* και εκχυλισμάτων των φυτού *Melissa officinalis* L και *Cedrus brevifolia* (Hook.f.) Elwes & A.Henry.

Μεταξύ των τριών τύπων μυών καλύτερο μοντέλο ψωριάσεως επιτεύχθηκε σε μύες τύπου BalbC. Στους μύες αυτούς η χρήση του οξικού οξέος βελτίωσε σημαντικά το μοντέλο της ιμικιμόδης που επικρατεί στη βιβλιογραφία. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η καθημερινή επάλειψη με 62,5 mg κρέμα ιμικιμόδη 5% εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ αποτελεί ένα επιτυχημένο και επαναλήψιμο μοντέλο πρόκλησης ψωριάσεως. Η αλοιφή που περιείχε ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου έδειξε σημαντική αντιψωριασική δράση. Από τα εκχυλίσματα του φυτού *M.officinalis* L τα πλέον υποσχόμενα αντιψωριασικά αποτελέσματα έδειξε το υδατικό και ακολούθως το διχλωρομεθανολικό, ενώ το μεθανολικό εκχύλισμα του φυτού *C.brevifolia* φανέρωσε επίσης αξιόλογη θεραπευτική δράση. Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες σχετικά με την πιθανή αντιψωριασική δράση των παραπάνω εκχυλισμάτων .

ABSTRACT

Psoriasis is a common chronic immune-mediated inflammatory disease, which has an overall prevalence of 2% to 3% in the general population. Psoriasis has been associated with many comorbidities, including cardiovascular disease, obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, cancer, anxiety and depression, inflammatory bowel disease and psoriatic arthritis. Clinical features of psoriasis are pruritic plaques consisting of thick, silver scales, which significantly affect the quality of life of patients. Although the pathogenesis is still unclear, it has been reported that macrophages, neutrophils and Th1/Th17 cells play important roles in psoriasis-related skin lesions by provoking inflammation.

The aim of this study was to achieve a satisfactory animal mouse model of psoriasis and then to carry out a therapeutic approach, using natural extracts.

In the first phase of the study BalbC, C57BL6 and ApoE male mice were used in order to evaluate three different imiquimod induced psoriasis models: 1. Daily topical dose of 62,5 mg imiquimod cream 5%, 2. Daily topical dose of 62,5 mg imiquimod cream 5% enriched with 2% acetic acid and 3. Daily topical dose of 62,5 mg imiquimod cream 5% and mice were administered acetic acid solution (200mmol/L) in drinking water. The following parameters were evaluated: skin thickness, erythema, scaling, cumulative PASI score, skin hydration, TEWL and histopathological evaluation. In the second phase of the study, BalbC male mice were used and the induction of psoriasis was achieved with daily topical dose of 62,5 mg imiquimod cream 5% enriched with 2% acetic acid. Then an ointment containing *Ceratothoa oestroides* oil extract and extracts of *Melissa officinalis* L. and *Cedrus brevifolia* were evaluated for their antipsoriatic activity.

Among the three types of mice the best psoriasis animal model was achieved in BalbC mice. The use of acetic acid significantly improved the imiquimod induced psoriasis model that is prevalent in literature. The results showed that daily topical dose of 62,5 mg imiquimod cream 5% enriched with 2% acetic acid is a successful and repeatable psoriasis animal model. The ointment containing *Ceratothoa oestroides* oil extract presented a significant antipsoriatic activity. The aqueous and secondarily the dichloromethanolic extract of *M.officinalis* showed promising antipsoriatic results, while the methanolic extract of *C.brevifolia* revealed a remarkable therapeutic effect. Further research is necessary in order to investigate the antipsoriatic properties of these extracts.

Περιεχόμενα

I) ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ , ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ^[1]	17
Iα) Εισαγωγή.....	17
Iβ) Δομή του δέρματος.....	17
Iγ) Εξαρτήματα του δέρματος	20
II) ΨΩΡΙΑΣΗ	22
II.α. Ορισμός.....	22
II.β. Ιστορική Αναδρομή	22
II.γ. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	23
II.δ. Αιτιολογία-Παθογένεια	24
II.ε. Ιστολογική εικόνα.....	32
II.στ. Κλινική εικόνα ^[1]	35
II.ζ. Ψωρίαση και Συνωδά Νοσήματα	37
II.η. Οξειδωτικό στρες και Δέρμα ^[51]	37
II.θ. Οξειδωτικό στρες και ψωρίαση ^[52,53]	38
II.ι. Νευρικό Σύστημα και Ψωρίαση.....	38
II.κ. Θεραπείες ^[58-61]	39
II.λ. Φυτά και φυσικά προϊόντα στη θεραπεία της Ψωρίασης.....	45
II.μ. Μοντέλα Πρόκλησης ψωρίασεως in vivo	51
Κρέμα Ιμικιμόδη 5% ^[90-99]	52
Διαδερμική ένεση με IL-23 ^[100-105]	52
TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) ^[106-109]	53
Ξενομεταμόσχευση (Xenotransplatation) ^[110-111]	53
Φάρμακα ^[112-114]	53
Παχυσαρκία-Μεταβολικό σύνδρομο ^[98,115-117]	53
II.ν. Εκχυλίσματα που μελετήθηκαν.....	54
<i>Ceratohoa oestroides</i>	54
<i>Melissa officinalis</i> L. ^[124]	54
<i>Cedrus brevifolia</i> A. Henry ex Elwes & A. Henry ^[125]	55
Κεφάλαιο 1.....	61
Αξιολόγηση πειραματικού μοντέλου πρόκλησης ψωρίασεως.....	61
1.1. Υλικά και μέθοδοι.....	61
1.1.1. Πειραματόζωα.....	61
1.1.2. Πρωτόκολλα πρόκλησης ψωρίασης.....	61

1.1.3.	Πρωτόκολλο συμπεριφορικής ανάλυσης	62
1.1.4.	Συνοπτική περιγραφή πειράματος	62
1.1.5.	Αρχές μεθόδων μετρήσεων και όργανα	62
1.1.5.	Ιστοπαθολογική ανάλυση	68
1.1.6.	Στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων	68
1.2.	Αποτελέσματα	69
1.2.1.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC	69
1.2.2.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου C57BL	97
1.2.3.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου AroE.....	126
1.2.4.	Συνολική σύγκριση μοντέλων ψωριάσεως.....	156
1.2.5.	Επαναληπτική αξιολόγηση των τριών μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC.....	167
1.3.	Συζήτηση	191
1.3.1.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC	191
1.3.2.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου C57BL6.	192
1.3.3.	Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου AroE.....	192
1.3.4.	Συνολική σύγκριση μοντέλων ψωριάσεως	193
1.3.5.	Επαναληπτική αξιολόγηση των τριών μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC.....	193
1.4.	Συμπεράσματα	194
Κεφάλαιο 2	195
Αξιολόγηση σκευασμάτων και εκχυλισμάτων με πιθανή αντιψωριασική δράση		195
2.1.	Υλικά και Μέθοδοι	195
2.1.1	Πειραματόζωα.....	195
2.1.2.	Πρωτόκολλο πειράματος	195
2.1.3.	Σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν.....	195
2.1.4.	Αρχές μεθόδων μετρήσεων και όργανα	197
2.2.	Αποτελέσματα	197
2.2.1.	1 ^ο Πείραμα : Αξιολόγηση αντιψωριασικής δράσης Αλοιφής Περιέχουσας Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου <i>Ceratothoa oestroides</i>	197
2.2.2.	2 ^ο Πείραμα : Έλεγχος αντιψωριασικής δράσης εκχυλισμάτων των φυτών <i>Melissa officinalis</i> L και <i>Cedrus brevifolia</i> (Hook.f.) Elwes & A.Henry.	226
2.3.	Συζήτηση.....	251
2.3.1.	1 ^ο Πείραμα : Αξιολόγηση αντιψωριασικής δράσης Αλοιφής Περιέχουσας Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου <i>Ceratothoa oestroides</i>	251

2.3.2. 2 ^ο Πείραμα : Έλεγχος αντιψωριασικής δράσης εκχυλισμάτων των φυτών <i>Melissa officinalis</i> L και <i>Cedrus brevifolia</i> (Hook.f.) Elwes & A.Henry	252
2.4. Συμπεράσματα	252
Γενικά Συμπεράσματα.....	253
Βιβλιογραφία	254

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι) ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ , ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ^[1]

Ια) Εισαγωγή

Το δέρμα έχει έκταση περίπου 1,8 m² στον άνδρα και 1,6 m² στη γυναίκα και καλύπτει εξολοκλήρου την εξωτερική επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο και αντιπροσωπεύει περίπου το 15% του συνολικού σωματικού βάρους των ενηλίκων. Εμβρυολογικά, προέρχεται από το μεσόδερμα (χόριο και υπόδερμα) και από το εξώδερμα (επιδερμίδα και εξαρτήματα). Το δέρμα επιτελεί πολλές ζωτικές λειτουργίες :

- Αποτελεί ασπίδα προστασίας από τη θερμότητα, την υπεριώδη ακτινοβολία και τους τραυματισμούς.
- Προστατεύει το εσωτερικό του οργανισμού από την είσοδο μικροοργανισμών και τοξικών ουσιών.
- Χρησιμεύει ως αισθητήριο όργανο για την αφή, τον πόνο, την πίεση και τη θερμοκρασία
- Λειτουργεί ως αναπνευστικό όργανο (άδηλη αναπνοή).
- Έχει εκκριτικό ρόλο (παραγωγή γάλακτος)
- Αποτελεί απεκκριτικό όργανο, αφού συμβάλλει στην αποβολή με τον ιδρώτα προϊόντων ανταλλαγής της ύλης.
- Παίζει ρόλο στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, μέσω της αυξομείωσης του εύρους των αγγείων, με τη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, τις τρίχες και το υποδόριο λίπος.
- Αποθηκεύει νερό και λίπος.
- Αποτρέπει την απώλεια νερού και αφυδάτωσης.
- Συμβάλλει στην ομοιοστάση του ασβεστίου, εφόσον παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της βιταμίνης D.
- Η ποιότητα του δέρματος με τα εξαρτήματά του (τρίχες και νύχια) επηρεάζουν ψυχολογικά το άτομο και η αισθητική του έχει κοινωνικές προεκτάσεις.
- Ιατρονομική σημασία έχουν τα δακτυλικά αποτυπώματα και τα δερματογλυφικά.

Ιβ) Δομή του δέρματος

Το δέρμα αποτελείται από τα ακόλουθα στρώματα, από έξω προς τα έσω :

- Επιδερμίδα
- Χόριο
- Υπόδερμα-Υποδόρια στρώματα λίπους-Υποδόριος ιστός

1. Επιδερμίδα

Η επιδερμίδα είναι το εξωτερικό στρώμα του δέρματος. Πρόκειται για πολύστιβο, πλακώδες επιθήλιο που αποτελείται από πέντε οριζόντιες στιβάδες. Έχει μέσο πάχος 1 χιλιοστό και διαπερνάται από τα εξαρτήματα του δέρματος. Η επιδερμίδα λειτουργεί ως προστατευτική ασπίδα για το σώμα, ενώ ανανεώνεται πλήρως περίπου κάθε 15-30 ημέρες, ανάλογα με την περιοχή του σώματος.

Η επιδερμίδα χωρίζεται, αλλά και συνδέεται με το υποκείμενο χόριο, με την κυματοειδή χοριοεπιδερμική συμβολή. Βασικό χαρακτηριστικό της επιδερμίδας είναι ότι στερείται αγγείων και για τη θρέψη της και την αποβολή των προϊόντων του μεταβολισμού εξαρτάται από τη λέμφο που διακινείται μέσω της χοριοεπιδερμικής συμβολής.

Αποτελείται κυρίως από κερατινοκύτταρα, σε ποσοστό περίπου 95%, αλλά και μελανοκύτταρα του Langerhans και κύτταρα Merkel. Κάθε μια στιβάδα αντιπροσωπεύει ένα στάδιο διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων, καθώς στα τελευταία έχουν ως αφετηρία τη βασική στιβάδα και μεταναστεύουν προς την επιφάνεια κατά την πορεία της διαφοροποίησης. Η διαδικασία του κερατινοκυττάρου, η οποία ξεκινάει από τη βασική στιβάδα και τελικά καταλήγει στην κεράτινη στοιβάδα σαν απύρηνο, αποπλατυσμένο πετάλιο, λέγεται κερατινοποίηση. Η κερατινοποίηση διαρκεί 28 ημέρες. Κατ' αυτό τον τρόπο η επιδερμίδα υπόκειται σε διαρκή ανανέωση.

Οι 5 στιβάδες των κυττάρων της επιδερμίδας από έξω προς τα έσω είναι:

Κεράτινη στιβάδα: Είναι το πιο επιφανειακό στρώμα της επιδερμίδας και αποτελείται από σκληρά κερατινοκύτταρα που το κυτταρόπλασμά τους γεμίζει από μια νηματοειδή πρωτεΐνη, την κερατίνη. Στην κερατίνη οφείλεται η αντοχή και η σκληρότητα της στιβάδας αυτής που είναι απαραίτητη για την προστασία από μηχανικούς ερεθισμούς. Τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας είναι αποπλατυσμένα, απύρηννα (νεκρά) κύτταρα και αποπίπτουν συνεχώς. Η κεράτινη στιβάδα μπορεί να έχει πάχος 8-16 στρώματα κυττάρων, ενώ στις παλάμες και στα πέλματα η κεράτινη στιβάδα μπορεί να είναι έως και 10 φορές παχύτερη.

Διαυγής στιβάδα: Εμφανίζεται αποκλειστικά στις παλάμες και τα πέλματα. Τα κύτταρα της στιβάδας αυτής περιέχουν μια ουσία που ονομάζεται ελαιοειδίνη.

Κοκκιώδης στιβάδα: Σχηματίζεται από 2-3 σειρές αποπλατυσμένων ρομβοειδών κυττάρων τα οποία εμφανίζουν οριζόντια διάταξη. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων περιέχει βασεόφιλα κοκκία, τα κοκκία κερατουαλίνης ή φιλαγγρίνης. Τα κοκκία αυτά περιέχουν προφιλαγγρίνη, η οποία, καθώς τα κύτταρα μεταπίπτουν σταδιακά στα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας, μετατρέπεται σε φιλαγγρίνη. Η φιλαγγρίνη κρατάει συνδεδεμένα τα μόρια κερατινών στα κατώτερα στρώματα της κερατίνης στιβάδας. Οι κερατίνες είναι πρωτεΐνες των κερατινοκυττάρων. Η στιβάδα αυτή δεν υπάρχει στους βλενογόνους.

Ακανθωτή στιβάδα: Αποτελείται από 8-10 στρώματα κυττάρων και είναι η παχύτερη της επιδερμίδας. Σε αυτό το στρώμα, τα κερατινοκύτταρα αρχίζουν να γίνονται κάπως αποπλατυσμένα. Στα ανώτερα στρώματα εμφανίζονται τα σωματίδια Odland ή πεταλιώδη

σωμάτια (lamellar bodies) τα οποία περιέχουν λιπίδια. Τα λιπίδια αυτά εκλύονται από τα κύτταρα στο μεσοκυττάριο χώρο με τη λειτουργία της εξωκυττάρωσης.

Βασική ή μητρική στιβάδα: Είναι το βαθύτερο στρώμα της επιδερμίδας. Αποτελείται από ένα στίχο κυττάρων κυλινδρικού σχήματος. Περιέχει τα βασικά κύτταρα, τα οποία διαιρούνται συνεχώς, δημιουργώντας νέα κερατινοκύτταρα, αντικαθιστώντας τα παλιά που έχουν απομακρυνθεί από την επιφάνεια του δέρματος. Συνεπώς, η βασική στιβάδα είναι πολύ σημαντική αφού από αυτή παράγονται όλες οι άλλες στιβάδες της επιδερμίδας.

Τα κύτταρα της επιδερμίδας πιο αναλυτικά είναι :

Κερατινοκύτταρα: Τα κερατινοκύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ένα είδος πρωτεϊνών που ονομάζονται δεσμοσώματα, και δημιουργούν ένα πυκνό πλέγμα μεταξύ τους. Τα δεσμοσώματα έχουν και στα δύο του άκρα από ένα κερατινοκύτταρο και συγκρατούν τα κερατινοκύτταρα μεταξύ τους. Οι πρωτεΐνες που συνδέουν τα κερατινοκύτταρα στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας ονομάζονται ημιδεσμοσώματα. Ο λόγος για τον οποίο έχουν πάρει τα συγκεκριμένα ονόματα οι στιβάδες της επιδερμίδας είναι ο τρόπος με τον οποίο αυτές απεικονίζονται στο ηλεκτρονικό (ή συμβατικό) μικροσκόπιο. Στην ακανθωτή στιβάδα διακρίνονται πολύ έντονα τα δεσμοσώματα ως ένα είδος «άκανθας» μεταξύ των κερατινοκυττάρων, ενώ στην κοκκιώδη διακρίνονται πολύ έντονα τα κοκκία κερατίνης που έχουν ήδη αρχίσει να σχηματίζονται στο κυτταρόπλασμα των κερατινοκυττάρων.

Μελανινοκύτταρα: Τα μελανινοκύτταρα αποτελούν δενδριτικά κύτταρα, τα οποία παράγουν την ουσία μελανίνη και είναι ως ένα βαθμό , μαζί με άλλους παράγοντες , υπεύθυνα για το χρώμα του δέρματος. Είναι νευροεξωδερματικής προελεύσεως, επικάθονται στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας και στον τριχικό θύλακα και παράγουν μελανίνη ως απάντηση σε ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες . Η μελανίνη μεταφέρεται εν συνεχεία σε γειτονικά κερατινοκύτταρα , καθώς τα τελευταία φαγοκυτταρώνουν τις αποφυάδες των μελανοκυττάρων που περιέχουν τα κοκκία της μελανίνης, τα μελανοσώματα.

Κύτταρα Langerhans: Τα κύτταρα Langerhans είναι επίσης δενδριτικά κύτταρα που ανευρίσκονται κυρίως στην ακανθωτή στιβάδα της επιδερμίδας. Ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα και συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση έναντι διαφόρων παθογόνων ερεθισμάτων, με την αναγνώριση και παρουσίαση των αντιγόνων.

Κύτταρα Merkel: Τα κύτταρα Merkel προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και είναι εξειδικευμένα στην αντίληψη της αφής. Ανευρίσκονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας σε άλλοτε άλλο αριθμό , ανάλογα με τη ανατομική περιοχή. Ο αριθμός τους είναι μεγαλύτερος στις ράγες των δακτύλων, στα χείλη και στις ρίζες των τριχών. Συνέχονται στενά με ελεύθερες νευρικές απολήξεις και ευρίσκονται είτε μόνα τους είτε σε συμπλέγματα που ονομάζονται δίσκοι του Merkel ή τριχοειδείς δίσκοι.

2. Χόριο ή Δερμίδα ή κυρίως δέρμα

Το χόριο είναι ένας ινώδης ιστός με μεγάλη σταθερότητα και ελαστικότητα, ο οποίος συγκρατεί και υποστηρίζει την επιδερμίδα. Το πάχος του χορίου ποικίλλει ανάλογα με την

ανατομική περιοχή από 0,5 έως 4 mm. Η δομή του είναι πιο πολύπλοκη και αποτελείται από δύο στιβάδες, την ανώτερη ή θηλώδη στιβάδα και την κατώτερη ή δικτυωτή στιβάδα.

Το χόριο αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου και λιγότερο από ελαστικές ίνες, καθώς και από θεμέλια ή βασική ουσία. Στην ανώτερη δερμίδα οι ίνες κολλαγόνου είναι πιο χαλαρές και αραιές μεταξύ τους, σε αντίθεση με την κατώτερη στιβάδα της δερμίδας, όπου είναι πιο πυκνές. Τη δομή του χορίου συμπληρώνει μια άμορφη κολλώδης ουσία, σαν gel, που αποτελείται από ένα μίγμα κυρίως πολυσακχαριτών και πρωτεϊνών, η θεμέλια ουσία. Ο κυτταρικός πληθυσμός του χορίου απαρτίζεται κυρίως από ινοβλάστες, καθώς και από ιστοκύτταρα (μονοκύτταρα/μακροφάγα) και μαστοκύτταρα.

Το χόριο είναι πολύ πλούσιο σε αιμάτωση και περιέχει αιμοφόρα αγγεία και λεμφοκύτταρα. Περιέχει πλούσιο δίκτυο νευρικών ινών, λείες μυϊκές ίνες και μέσα σε αυτό περιέχονται τα εξαρτήματα του δέρματος όπως οι τρίχες και οι αδένες.

3. Υπόδερμα-Υποδόρια στρώματα λίπους-Υποδόριος ιστός

Το υπόδερμα είναι το βαθύτερο στρώμα του δέρματος, αμέσως κάτω από το χόριο. Ο υποδόριος ιστός αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό που στερεώνει χαλαρά το δέρμα πάνω στα υποκείμενα όργανα, επιτρέποντας του διολισθαίνει πάνω στις υποκείμενες δομές. Σε συγκεκριμένες περιοχές (π.χ. όσχεο) ο υποδόριος ιστός απουσιάζει και το δέρμα είναι σε άμεση επαφή με τους μυς. Ο υποδόριος ιστός αποτελεί τη μακροσκοπικά παρατηρούμενη επιπολής περιτονία.

Το πάχος του ποικίλλει από 2 έως 30 mm, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την περιοχή του σώματος. Είναι παχύτερος στους γλουτούς, στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών. Με την πάροδο της ηλικίας, ο υποδόριος ιστός αρχίζει να ατροφεί, ακολουθώντας τη γήρανση του δέρματος.

Αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα και ινώδη διαφράγματα και περιέχει αγγεία και νεύρα, που διέρχονται προς το υπερκείμενο χόριο και σε ορισμένες περιοχές τα κατώτερα τμήματα εξαρτημάτων του δέρματος.

Συμβάλλει στη διατήρηση της θερμότητας του σώματος, αφού μονώνει το σώμα από το κρύο και προστατεύει τον οργανισμό από τραυματισμούς, λειτουργώντας ως «αμορτισέρ» για την απορρόφηση των κραδασμών. Στα λιπώδη κύτταρα του υποδόριου ιστού αποθηκεύονται θρεπτικά συστατικά και ενέργεια.

Ιγ) Εξαρτήματα του δέρματος

1. Τρίχες

Οι τρίχες είναι επιμήκεις, κερατινοποιημένες δομές που προβάλλουν στην επιφάνεια του δέρματος. Απαντώνται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος εκτός από τα πέλματα, τις παλάμες, την πόσθη και την ονυχοφόρο φάλαγγα των δακτύλων.

Η μορφολογία και η κατανομή τους διαφέρει από άτομο σε άτομο και ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την ανατομική περιοχή του σώματος. Κάθε τρίχα εκφύεται από μια επιδερμική εγκόλπωση, το τριχοθυλάκιο, που παρουσιάζει διαλείπουσα δραστηριότητα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Το κατώτερο σημείο του τριχοθυλακίου είναι διογκωμένο και ονομάζεται βολβός.

Η τρίχα αποτελείται από δύο κύρια τμήματα, τη ρίζα και το στέλεχος. Η ρίζα είναι το μη ορατό τμήμα της τρίχας το οποίο βρίσκεται στο εσωτερικό του τριχοθυλακίου. Στέλεχος ονομάζεται το τμήμα την τρίχας υπέρθεν της εκβολής του σμηγματογόνου αδένα. Το στέλεχος της τρίχας περιβάλλεται από λεπτά και επίπεδα κύτταρα που προσομοιάζουν με λέπια.

2. Σμηγματογόνοι αδένες

Οι σμηγματογόνοι αδένες βρίσκονται στο χόριο του μεγαλύτερου μέρους του σώματος, εκτός από τις παλάμες και τα πέλματα. Πρόκειται για ολοκρινείς αδένες που αποτελούνται από το αδενικό σώμα και τον εκφορητικό πόρο. Το σμήγμα, δηλαδή το έκκριμα των σμηγματογόνων αδένων, έχει ως ρόλο την λίπανση των τριχών, ώστε να διατηρείται η ελαστικότητά τους, τη λίπανση του δέρματος για να προστατεύεται από την τριβή, καθώς και τη διαβροχοποίησή του.

3. Ιδρωτοποιοί αδένες

Το δέρμα διαθέτει δύο τύπους ιδρωτοποιών αδένων, τους εκκρινείς και τους αποκρινείς. Ο αριθμός τους υπολογίζεται σε πάνω από δυο εκατομμύρια. Ανευρίσκονται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος, εκτός από το ερυθρό των χειλέων, τον έξω ακουστικό πόρο, την κοίτη των ονύχων, τα έσω χείλη του αιδοίου, τη βάλανο και την έσω επιφάνεια της ακροποσθίας. Η φυσιολογική λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων έγκειται στην παραγωγή του ιδρώτα που ελαττώνει τη θερμοκρασία του σώματος, μέσω της εξάτμισης.

4. Νύχια

Τα νύχια είναι αποπλατυσμένες, ελαφρώς κυρτές, κερατινοποιημένες πλάκες που καλύπτουν το μεγαλύτερο τμήμα της ραχιαίας επιφάνειας της τελικής φάλαγγας των δακτύλων των χεριών και των ποδιών. Το νύχι αποτελείται από τη ρίζα, την ονυχιαία πλάκα και το ελεύθερο άκρο. Ο ρόλος του έγκειται στη προστασία των ευαίσθητων και πολύ σημαντικών άκρων των δακτύλων, ενώ συμβάλλει και στην αίσθηση της αφής, αποτελώντας το αντέρεισμα στις ράγες των δακτύλων. Σημαντικός είναι και ο αισθητικός ρόλος των νυχιών, ιδιαίτερα για τις γυναίκες.

II) ΨΩΡΙΑΣΗ

II.α. Ορισμός

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης υπερπλαστική νόσος του δέρματος, στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι τυπικές βλάβες είναι ερυθρές, λεπιδώδεις, σαφώς αφοριζόμενες διηθημένες πλάκες, που εντοπίζονται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων, στον κορμό και στην κεφαλή. Η έναρξη και η διάρκεια της νόσου ποικίλει, χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ παρατηρούνται και αρκετές μορφολογικές παραλλαγές.

II.β. Ιστορική Αναδρομή

Η ψωρίαση είναι μία δερματική νόσος με πλούσια ιστορία που ξεκινά από τα χρόνια της αρχαιότητας. Ένα σημαντικό κομμάτι της αρχαίας ιστορίας της, όμως, το «μοιράζεται» με άλλες δερματικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονταν και αυτές από απωθητική κλινική εικόνα και κοινωνικό στιγματισμό όπως παραδείγματος χάριν ήταν η λέπρα. Η σύγχυση ανάμεσα στην ψωρίαση και τη λέπρα διήρκησε για αρκετούς αιώνες. Πολλοί ψωριασικοί ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν ως λεπροί, αντιμετώπισαν την ίδια βάρβαρη μεταχείριση όπως οι λεπροί. Βίωσαν την κοινωνική απομόνωση, η εκκλησία τους θεωρούσε επισήμως νεκρούς και το 1313 ο Philip de Fair πρότεινε οι λεπροί να καίγονται στην πυρά, γεγονός που πιθανώς έστειλε και πολλούς ασθενείς με ψωρίαση στο θάνατο.

Όμως το όνομα ψωρίαση προέρχεται από την ελληνική λέξη «ψώρας», η οποία σημαίνει λέπι και για αυτό δεν πρέπει να συγχέεται με την ψώρα – η οποία οφείλεται στο ακάρι της ψώρας- και είναι μεταδοτική ασθένεια^[2].

Σημαντικοί σταθμοί στην ιστορία της ψωρίασης είναι :

- **460-377 π.Χ.** : Ο Ιπποκράτης περιγράφει, στο έργο Corpus Hippocraticum που εκδόθηκε στην Αλεξάνδρεια 100 χρόνια μετά το θάνατό του, τις λεπιδώδεις δερματοπάθειες στις οποίες μάλλον συμπεριλαμβάνει την ψωρίαση αλλά και τη λέπρα. Ο ίδιος θα χρησιμοποιήσει θειούχο αρσενικό σε μορφή πάστας για τη θεραπεία αυτών των νόσων.^[3]
- **25 π.Χ. - 45 μ.Χ.** : Γίνεται η πρώτη κλινική περιγραφή της ψωρίασης από τον Aurelius Celsus στο έργο του «De re medica” όπου την ονομάζει impetigo (κηρίο).^[4]
- **133-200 μ.Χ** : Ο Γαληνός χρησιμοποιεί για πρώτη φορά τον όρο ψωρίαση για να περιγράψει ένα κνησμώδες εξάνθημα των βλεφάρων και του οσχέου.^[5]
- **1808** : Ο Robert Willian διακρίνει τη λέπρα σε «Lepra Leprosa» και «Psora Leprosa» η οποία αντιστοιχεί στο σημερινό όρο ψωρίαση.^[6,7]
- **1860** : Ο Bazin περιγράφει την ψωριασική αρθρίτιδα.^[8]
- **1868** : Ο Ferdinand Hebra δίνει την τελική ονομασία ψωρίαση στο νόσημα.^[9,7]

- **1872** : Ο Heinrich Koebner, περιγράφει πρώτος το φαινόμενο της εμφάνισης ψωριασικής πλάκας σε σημείο όπου προϋπήρξε τραυματισμός του δέρματος (φαινόμενο Koebner).^[8]
- **1885**: Ο Heinrich Auspitz διαπιστώνει ότι στιγμοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά την απομάκρυνση των λεπίων στις ψωριασικές βλάβες (σημείο του Auspitz).^[10]
- **19^ο** : Ο Αυστραλός παθολογοανατόμος W.J Munro περιγράφει την ιστοπαθολογική εικόνα της ψωρίασης με ιδιαίτερη μνεία στα μικρο-αποστήματα που πήραν το όνομα του
- **1910** : Ο Leo von Zumbusch περιγράφει τη φλυκταινώδους μορφή ψωρίασης.^[11,12]

Σχετικά με την ιστορία της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψωρίασης σημαντικά σημεία είναι :

- **460-377 π.Χ.** : Ο Ιπποκράτης χρησιμοποιεί θειούχο αρσενικό σε μορφή πάστας.^[3]
- **1925** : Ο William Goeckerman εισάγει θεραπεία που συνδυάζει την εφαρμογή πίσσας μαζί με την έκθεση σε UV.^[13]
- **1971**: Η μεθοτρεξάτη εγκρίνεται επίσημα για τη χρησιμοποίησή της στην ψωρίαση.^[13]
- **1974** : Η πρώτη δημοσίευση της συνδυαστικής θεραπείας με ψωραλένια και UVA (PUVA)^[13]
- **2003** : Εγκρίνεται ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για την ψωρίαση.^[13]

II.γ. Επιδημιολογικά στοιχεία

Επίπτωση και Επιπολασμός

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ψωρίασης σε παγκόσμιο επίπεδο είναι δύσκολο να υπολογισθούν με ακρίβεια. Σημαντικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η γεωγραφική θέση, η ποικιλία των κλινικών μορφών, η φυσική πορεία της νόσου με την ύπαρξη εξάρσεων και υφέσεων έχουν οδηγήσει σε μεγάλες αποκλίσεις κατά τον υπολογισμό των παραπάνω επιδημιολογικών παραμέτρων.^[14] Σύμφωνα με μια πρόσφατη γενική εκτίμηση, ο επιπολασμός της ψωρίασης «αγγίζει» το 2% του πληθυσμού παγκοσμίως επηρεάζοντας περίπου 125 εκατομμύρια ανθρώπους. Στις αναπτυγμένες χώρες του «δυτικού» κόσμου ο επιπολασμός της κυμαίνεται στο 2-4%.^[15,16] Έχει παρατηρηθεί πως ο επιπολασμός γίνεται μεγαλύτερος όσο απομακρυνόμαστε από τον ισημερινό και ανερχόμαστε σε μεγαλύτερο γεωγραφικό πλάτος, ενώ είναι αρκετά υψηλότερος στους καυκάσιους σε σχέση με άλλες φυλές.^[17]

Η επίπτωση της νόσου, δηλαδή ο αριθμός των περιστατικών ανά μονάδα χρόνου, είναι σαφώς μικρότερη σε σχέση με τον επιπολασμό της. Παραδείγματος χάριν σε μία μελέτη που σχεδιάστηκε ειδικά για τον υπολογισμό της συχνότητας της ψωρίασης, οι ερευνητές βρήκαν ότι στις Η.Π.Α υπάρχουν περίπου 60 περιστατικά ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος, βασιζόμενοι σε 132 νέο- διαγνωσθέντα περιστατικά ψωρίασης σε καυκάσιους στην Μαγιο

Clinic (Rochester, Minnesota).^[18] Ταυτόχρονα ο επιπολασμός της νόσου στην ίδια χώρα κυμαίνεται από 2.5-2.6% και αφορά 7 εκατομμύρια Αμερικανούς.^[19,20] Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ψωρίαση είναι μία νόσος που συνήθως πρώτο-εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, δεν έχει οριστική θεραπεία και γι' αυτό ακόμα και με χαμηλή συχνότητα μπορεί να εμφανίσει σχετικά υψηλό επιπολασμό.

Εθνικές – Φυλετικές – Ηλικιακές Επιδημιολογικές διαφοροποιήσεις

Δραματικές αποκλίσεις χαρακτηρίζουν τον επιπολασμό της νόσου στις διάφορες εθνότητες. Το 1,3% των Άφρο-Αμερικανών πάσχει από ψωρίαση σε σύγκριση με το 2,5% των λευκών Αμερικανών, ενώ στην Αφρική μόνο το 0,8% των Νιγηριανών ιθαγενών έχει προσβληθεί από τη νόσο.^[20,21] Η νόσος φαίνεται πως δεν υπάρχει μεταξύ των ιθαγενών των νησιών Σαμόα στην Πολυνησία του νότιου Ειρηνικού, όπως και μεταξύ των ινδιάνων της Νοτίου Αμερικής.^[17] Η νόσος είναι επίσης σπάνια στους λαούς της Ασίας με προσβολή του 0,3% του πληθυσμού στην Κίνα και του 0,8% στην Ινδία.^[22,23] Το μεγαλύτερο ποσοστό προσβολής έχει περιγραφεί στην περιοχή της Αρκτικής όπου αγγίζει το 12%.^[17] Οι διαφορές αυτές μπορούν αν αποδοθούν τόσο σε γενετικούς-γονιδιακούς λόγους όσο και σε περιβαλλοντικούς-γεωγραφικούς παράγοντες.

Η ψωρίαση παρουσιάζει γενικά τον ίδιο επιπολασμό και επίπτωση ανάμεσα στα δύο φύλα (άνδρες και γυναίκες). Αυτή η παρατήρηση φαίνεται ότι ισχύει κυρίως για τους ενήλικες ασθενείς. Σύμφωνα με μία μελέτη η ηλικία εμφάνισης της νόσου στα κορίτσια είναι σαφώς μικρότερη σε σχέση με τα αγόρια (5-9 έτη και 15-19 έτη αντίστοιχα).^[24] Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η ψωρίαση είναι πιο συχνή στις γυναίκες σε ηλικίες < 18 ετών ενώ είναι λίγο πιο συχνή στους άνδρες σε ηλικίες ≥ 18 ετών.^[25,26] Η ηλικία φαίνεται πως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επιδημιολογία της ψωρίασης. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ηλικία πρώτης εμφάνισης της νόσου παρουσιάζει διπολική αιχμή: η πρώτη αιχμή αφορά περίπου το 75% των ψωριασικών ασθενών και η ηλικία έναρξης είναι πριν τα 40 έτη (Ψωρίαση Τύπου I) και η δεύτερη αιχμή παρουσιάζεται μεταξύ 55-60 έτη (Ψωρίαση Τύπου II).^[27] Σύμφωνα με μία πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των υπάρχουσών μελετών ο επιπολασμός της ψωρίασης στα παιδιά κυμαίνεται από 0% (Ταϊβάν) έως 2,1% (Ιταλία) ενώ αντίστοιχα στους ενήλικες από 0,91% (Η.Π.Α) έως 8,5% (Νορβηγία).^[28]

II.δ. Αιτιολογία-Παθογένεια

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μελέτες οικογενειών και διδύμων δείχνουν ότι η ψωρίαση έχει γενετικό υπόβαθρο, αλλά ο τύπος της κληρονομικότητας είναι δύσκολο να καθοριστεί. Η πιθανότητα εμφάνισης ψωρίασης σε μονοζυγωτικά δίδυμα αδέρφια ατόμων που πάσχουν από ψωρίαση είναι 62-70%, ενώ στην περίπτωση των ετεροζυγωτικών διδύμων το ποσοστό είναι 21-23%. Γενικά, η κληρονομικότητα της ψωρίασης εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 60% και 90%.^[29] Αυτά τα ποσοστά δεν αγγίζουν το 100% και αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η εμφάνιση της

ψωρίασης χρειάζεται συγχρόνως και την επίδραση περιβαλλοντικών-εκλυτικών παραγόντων στα γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα.

Μελέτες του γονιδιώματος ψωριασικών ασθενών δείχνουν ότι υπάρχουν τουλάχιστον 6 γονιδιακοί τόποι (PSORS1-PSORS6) ,οι οποίοι συναντώνται συχνότερα και φαίνεται ότι έχουν σχέση με την ασθένεια. Ο κυριότερος από αυτούς, ο PSORS1, βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 6p21, θεωρείται υπεύθυνος για το 30 με 50% της κληρονομικότητας της νόσου και πιθανώς αντιστοιχεί στο αλληλόμορφο HLA-Cw.0602. Αυτό το αλληλόμορφο πιθανολογείται ότι επιτρέπει την παρουσίαση ενός επιτόπου που βρίσκεται στις κερατίνες τύπου I και ειδικότερα σε αυτές που υπερεκφράζονται στην ψωρίαση. Ο επίτοπος αυτός, δρα σαν αυτοαντιγόνο με αποτέλεσμα να επάγει την αυτοάνοση απόκριση, μέσω των CD8⁺ κυττάρων τα οποία είναι ικανά να αναγνωρίσουν το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC), οδηγώντας σε χρόνιες αλλοιώσεις. Το γονίδιο αυτό φαίνεται πως επηρεάζει το φαινότυπο της ψωρίασης. Η κατά πλάκας ψωρίαση καθώς και η σταγονοειδής εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς θετικούς στο HLA-Cw602, ενώ η ψωριασική ονυχία, η φλυκταίνωση παλαμών πελμάτων και η ψωριασική αρθρίτιδα σε αρνητικούς.^[30] Ο δεύτερος γονιδιακός τόπος, PSORS2, εντοπίζεται στην περιοχή 17q24-q25, όπου έχει εντοπιστεί και ένας άλλος γονιδιακός τόπος που σχετίζεται με την ατοπική δερματίτιδα. Ο PSORS4 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1q21 στην περιοχή του συμπλέγματος επιδερμικής διαφοροποίησης.^[31] Τα γονίδια αυτού του συμπλέγματος κωδικοποιούν πρωτεΐνες (φιλαγγρίνη, λορικρίνη) οι οποίες εμπλέκονται στο τελικό στάδιο της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων, μία διαδικασία που επηρεάζεται στην περίπτωση της ψωρίασης. Ταυτόχρονα, υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στα PSORS1 και PSORS4.^[32]

Μελέτες από διάφορες γεωγραφικές περιοχές υποδεικνύουν την ύπαρξη και άλλων γονιδιακών τόπων (Πίνακας), ενώ υπάρχουν πολλοί ακόμη που βρίσκονται υπό διερεύνηση.

Locus	Region	OMIM	Candidate Genes/Function
PSORS1	6p21.3	612410	HLA-Cw6
PSORS2	17q25.5-qter	607211	CARD14
PSORS3	4q34	601454	IRF-2
PSORS4	1q21	603935	Loricrin, filaggrin, Pglyrp3,4; S100 and late cornified envelope genes (in the epidermal differentiation complex)
PSORS5	3q21	604316	SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148

PSORS6	19p13	605364	<i>JunB</i>
PSORS7	1p	605606	<i>PTPN22</i> (1p13), <i>IL23R</i> (1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	610707	<i>CX3CL1</i> , <i>CX3R1</i> , <i>NOD2/CARD15</i>
PSORS9	4q31	607857	<i>IL15</i>
PSORS10	18p11	612410	
PSORS11	5q31-q33	612599	<i>IL12B</i>
PSORS12	20q13	612950	<i>ZNF313/RNF114</i> , ubiquitin ligase
PSORS13	6q21	614070	<i>TRAF3IP2</i>

Πίνακας 1: Γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα^[33]

ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ –ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εκτός από τη γενετική προδιάθεση αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν άμεσα ή έμμεσα στο δέρμα και συνδέονται με την ψωρίαση , είτε πρόκειται για πρώτη εμφάνιση της νόσου ,είτε για επιδείνωση ή υποτροπή προϋπάρχουσας νόσου.

Ο τραυματισμός του δέρματος , από οποιοδήποτε αίτιο (φυσικό, χημικό, ηλεκτρικό, χειρουργικό κ.α.) μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση ψωριασικής βλάβης σε φαινομενικά υγιές δέρμα. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ισομορφικό ή φαινόμενο Koebner και παρατηρείται και σε άλλα δερματικά νοσήματα , όπως η λεύκη και ο ομαλός λειχήνας. Εμφανίζεται συνήθως εντός 7-14 ημερών μετά τον τραυματισμό σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 38-76% των ψωριασικών ασθενών.^[17,34]

Οι λοιμώξεις αποτελούν έναν άλλο εκλυτικό παράγοντα για την ψωρίαση. Συγκεκριμένα, οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις ,ιδίως του ανώτερου αναπνευστικού, φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση οξείας σταγονοειδούς ψωρίασης. Η λοίμωξη προϋπάρχει ή μπορεί να συνυπάρχει με την ψωρίαση . Το 1/3 των περιπτώσεων σταγονοειδούς θα εξελιχθούν σε κατά πλάκας ψωρίαση.^[35,36]

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την έναρξη ή την επιδείνωση της ψωρίασης. Μερικά από αυτά είναι τα άλατα λιθίου, τα ανθελονοσιακά ,οι β αδρενεργικοί αγωνιστές, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE), οι τετρακυκλίνες, καθώς και η διακοπή χορήγησης κορτικοστεροειδών.^[37] Τέλος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία της ψωρίασης ,όπως οι παράγοντες anti-TNFα , φαίνεται ότι οδηγούν στην εμφάνιση ψωριασιόμορφου εξανθήματος όταν χρησιμοποιούνται για άλλες ασθένειες.^[38]

Μεταβολικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ψωρίασης. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται βελτίωση της νόσου κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, επιδείνωση στη φάση της λοχείας, έξαρση όταν λαμβάνονται υψηλές δόσεις οιστρογόνων καθώς και αυξημένη επίπτωση της νόσου σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας.^[39,40] Επίσης μεταβολικές διαταραχές όπως η υποασβιαστιαμία και η παχυσαρκία φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση και την επιδείνωση σοβαρών μορφών ψωρίασης.^[41,42]

Το άγχος φαίνεται ότι συμβάλλει στην έξαρση της ψωρίασης αλλά και στην έκβαση της φαρμακευτικής αγωγής. Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα δεν έχει διευκρινιστεί επακριβώς αλλά πιστεύεται ότι αυξάνει τα μονοκύτταρα και τα T- κύτταρα και οδηγεί σε αλλαγή ορισμένων ανοσολογικών λειτουργιών σε μονοπάτια που προκαλούν την έξαρση της νόσου.^[43,44]

Τέλος το κάπνισμα και το αλκοόλ θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την έξαρση της ψωρίασης, αλλά όχι για την έναρξη της νόσου. Μάλιστα μελέτες υποδεικνύουν ότι ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση είναι περισσότερο επιρρεπείς στο κάπνισμα και το αλκοόλ και αυτό φαίνεται να συνδέεται με κάποια συνωδά νοσήματα της ψωρίασης, όπως προβλήματα του καρδιαγγειακού και κατάθλιψη.^[45,46]

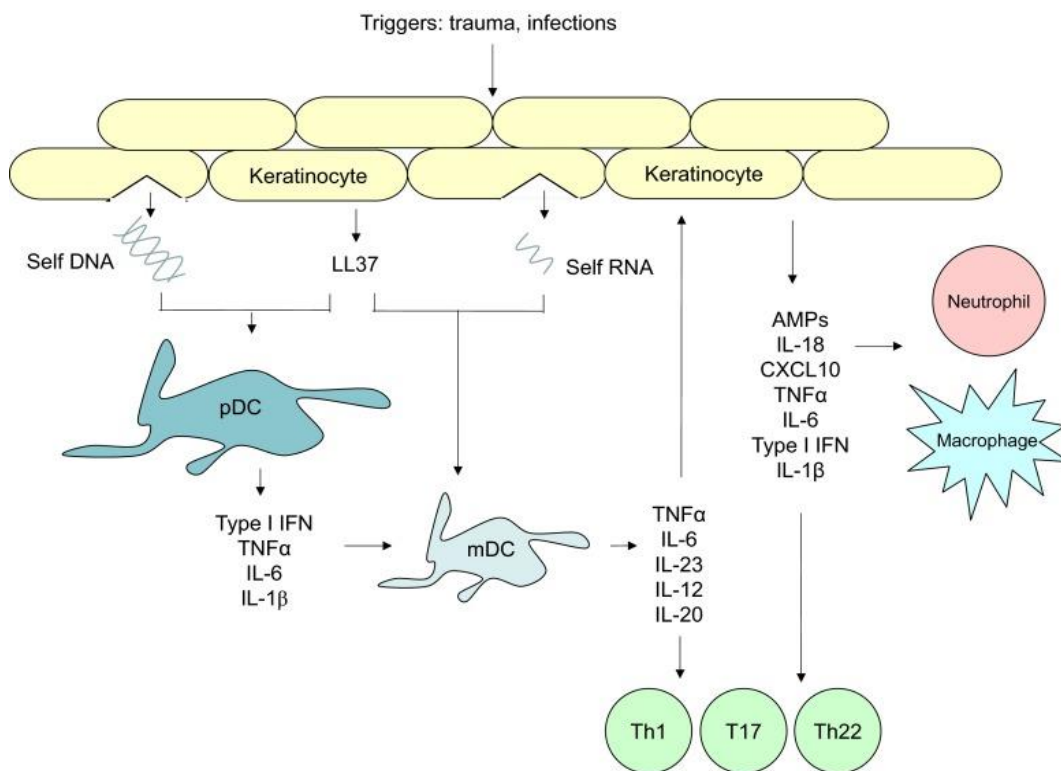
ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η επιδερμίδα ανανεώνεται συνεχώς ανά 45 περίπου ημέρες, δηλαδή ένα κύτταρο της βασικής στοιβάδας μεταμορφώνεται και φθάνει τελικά στην κεράτινη στοιβάδα, απ' όπου αποβάλλεται στο περιβάλλον, εντός του χρονικού αυτού διαστήματος. Στην ψωρίαση ο χρόνος αυτός ζωής του κυττάρου της επιδερμίδας μειώνεται δραματικά και φθάνει τις 4 ημέρες, δηλαδή τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με πολύ εντονότερο από τον φυσιολογικό ρυθμό. Το γεγονός αυτό οδήγησε μέχρι και τη δεκαετία του 1980 στην πρώτη και λανθασμένη αντίληψη περί παθογένειας της νόσου γνωστή ως «θεωρία του διαταραγμένου κερατινοκυττάρου». Σύμφωνα με αυτή η άμεση ενεργοποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων από φυσικά και χημικά αίτια, οδηγεί στην απελευθέρωση κυτοκινών και αντιγόνο- ανεξάρτητη ενεργοποίηση των T κυττάρων.

Στη συνέχεια όμως διαπιστώθηκε ότι αιτία της νόσου βρίσκεται όχι τόσο στην επιδερμίδα, αλλά βαθύτερα στον οργανισμό και συγκεκριμένα στα T- λεμφοκύτταρα. Έτσι διατυπώθηκε η «θεωρία του διαταραγμένου λεμφοκυττάρου», σύμφωνα με την οποία η διαρκής διέγερση T-κυττάρων οδηγεί σε ανώμαλη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και στην πρόκληση αυτοάνοσων αντιγονοεξαρτωμένων μηχανισμών.

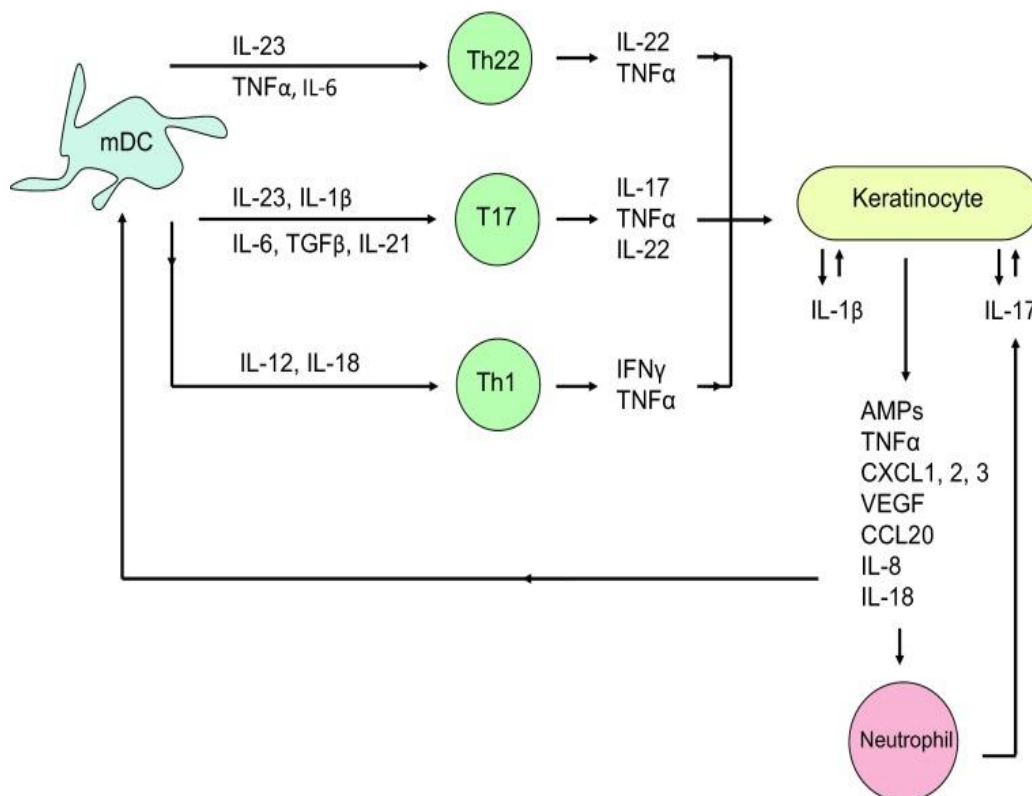
Μέχρι σήμερα οι επακριβείς διαδικασίες με τις οποίες επάγεται η εκδήλωση της ψωρίασης δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί και αποτελούν έρευνα μελέτης. Θεωρείται όμως ότι η παθογένεση της ψωρίασης περιλαμβάνει δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών τύπων κυττάρων και πολυάριθμων κυτοκινών σαν απάντηση σε ερεθίσματα, με αποκορύφωμα τη διαταραχή της ανοσοποιητικής ομοιόστασης του δέρματος σε γενετικά προδιαθεσικά άτομα.

Επιδράσεις, όπως το τραύμα ή η λοίμωξη, έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση του αντιμικροβιακού πεπτιδίου (AMP) LL37 από τα κερατινοκύτταρα, το οποίο συνδέεται με το DNA των κερατινοκυττάρων που έχουν θανατωθεί σχηματίζοντας συμπλέγματα που ενεργοποιούν τον toll-like receptor 9 (TLR9) των πλασματοκυτταρικών δενδριτικών κυττάρων (pDCs). Το γεγονός αυτό επάγει την απελευθέρωση τύπου I ιντερφερόνης (IFN1, IFN2) που μαζί με τους παράγοντες TNFα, IL-6 και IL-1β ενεργοποιούν τα τοπικά μυελοειδικά δενδριτικά κύτταρα (mDCs), τα οποία διεγείρονται και άμεσα από συμπλέγματα του LL37 και του RNA των θανατομένων κερατινοκυττάρων, μέσω υποδοχών TLR7 και TLR8. Τα mDCs βρίσκονται φυσιολογικά στο ανώτερο στρώμα της δερμίδας, ενώ τα pDCs ανευρίσκονται μόνο στις ψωριασικές βλάβες. Τα mDCs μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου με τη σειρά τους εκκρίνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFα, IL-6, IL-23, IL-12 και IL-20, κινητοποιώντας τη διαφοροποίηση των τοπικών CD4+ T-λεμφοκυττάρων προς Th1, Th17 και Th22 υποπληθυσμούς.^[47]



Εικόνα 1: Απεικόνιση της έναρξης των ψωριασικών βλαβών.^[47]

Αυτοί εισέρχονται στην κυκλοφορία και κινούνται προς τις φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες, αλληλεπιδρώντας με μόρια πρόσδεσης (P-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη) του ενδοθηλίου των αγγείων. Επιπλέον εκκρίνουν κυτταροκίνες (TNF α , IFN γ , IL-17, IL-22) διεγείροντας τα κερατινοκύτταρα προς παραγωγή επιπρόσθετων κυτταροκινών και χημειοκινών (AMPs, TNF α , CXCL 1, 2, 3, VEGF, CCL20, IL8, IL-18) που προάγουν τη μετανάστευση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων, στην επιδερμίδα των ψωριασικών πλακών. Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-17), AMPs και πρωτεάσες, προάγοντας περαιτέρω τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και επιτείνοντας την αυτοάνοση διαταραχή. Τα μακροφάγα παράγουν μεγάλες ποσότητες TNF α και VEGF ρυθμίζοντας την αγγειογένεση, αλλά ο ρόλος τους δεν έχει αποσαφηνισθεί.^[47]

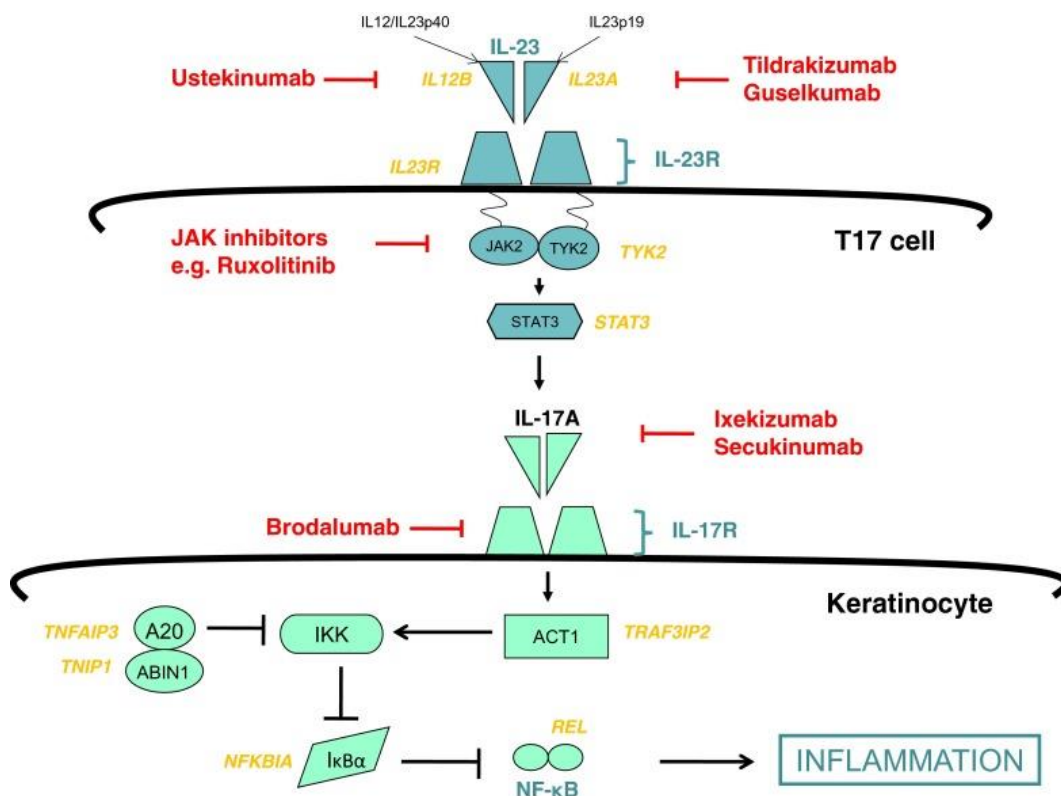


Εικόνα 2: Απεικόνιση της συμβολής των T- λεμφοκυττάρων στην παθογένεση της ψωρίασης.^[47]

Όπως προαναφέρθηκε ο ρόλος πολλών κυττάρων που συναντώνται στο δέρμα είναι πολύ σημαντικός για την παθογένεση της ψωρίασης.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στο μονοπάτι IL-23/T17, καθότι αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο για την ψωρίαση. (Ως T17 κύτταρα αναφέρονται τόσο τα CD4+T-κύτταρα όσο και τα CD8+T-κύτταρα, γιατί παράγουν τις ίδιες κυτταροκίνες.) Η IL-23, που απελευθερώνεται όπως αναφέρθηκε από τα δενδριτικά κύτταρα, συνδέεται στον υποδοχέα της (IL-23R) στα T17 κύτταρα. Ο IL-23R είναι συνδεδεμένος με τις κινάσες Jak2 και Tyk2, οι

οποίες ενεργοποιούν με φωσφορύλιωση τις ενδοκυττάριας STAT3 πρωτεΐνες, που με τη σειρά τους εισέρχονται στον πυρήνα και επάγουν τη μεταγραφή της IL-17A. Η πρόσδεση της ιντερλευκίνης αυτής στον υποδοχέα της IL-17R στα κερατινοκύτταρα επάγει την ενεργοποίηση NF-κB διμερών, που μεταναστεύουν στον πυρήνα και πυροδοτούν τη μεταγραφή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Αποτέλεσμα αυτών των παθοφυσιολογικών διαταραχών είναι η μη ομαλή κερατινοποίηση, με βράχυνση του κυτταρικού κύκλου από 28 ημέρες σε 4 ημέρες. Η ιστολογική εικόνα της ψωρίασης χαρακτηρίζεται από ακάνθωση (πάχυνση της επιδερμίδας), παρακεράτωση (διατήρηση των πυρήνων των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας) και έντονη διήθηση των βλαβών από κύτταρα του ανοσοποιητικού, κυρίως T-λεμφοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα.



Εικόνα 3: Το μονοπάτι IL-23/T17 στην παθογένεση της ψωρίασης.^[47]

Εκτός από τα T-κύτταρα, σημαντικός είναι και ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων(DCs). Τα κύρια δενδριτικά κύτταρα που έχουν βρεθεί στην ψωρίαση είναι τα μυελωειδικά (mDCs) και τα πλασματοκυτταρικά (pDCs), τα οποία εντοπίζονται στη δερμίδα. Τα pDCs αποτελούν πλούσια πηγή IFN-I, κυτταροκίνη που εμφανίζεται είδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου, και φαίνεται ότι βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ψωριασικό δέρμα σε σύγκριση με το υγιές. Αυτά συμβάλλουν στην έναρξη της ασθένειας και ενεργοποιούνται από συμπλέγματα LL37/DNA, όπως προαναφέρθηκε. Η σημασία αυτών των κυττάρων

φάνηκε με τη χρήση του μοντέλου «ξενομεταμόσχευσης» σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, όπου η αναστολή απελευθέρωσης IFN- γ ή σηματοδότησης αυτής από τα pDCs , εμπόδισε την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και κατ' επέκταση την ανάπτυξη ψωρίασης.

Τα κερατινοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων(AMPs) μετά την επίδραση πιθανού τραύματος στο δέρμα. Αυτά έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα στην ψωρίαση ενώ μειώνονται μετά από αντιψωριασική θεραπεία. Επίσης είναι υπεύθυνα για την επαγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-10) και χημειοκινών (CXCL8 και CXCL 10). Επίσης μέσω των AMPs απελευθερώνονται κυτταροκίνες της οικογένειας των IL-1, όπως η IL-1 β και η IL-18, οι οποίες επάγουν την απελευθέρωση TNF α καθώς και τη διαφοροποίηση των Th1 και Th17. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν IL-22 και IL17 οι οποίες οδηγούν στην ενεργοποίηση και τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Τέλος , τα κερατινοκύτταρα παράγουν VEGF, η αύξηση του οποίου σε μύες φαίνεται να οδηγεί στην εμφάνιση ψωριασικού φαινοτύπου.

Τα ουδετερόφιλα κύτταρα είναι σημαντικά στα αρχικά στάδια της ψωρίασης , καθώς εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των T- κυττάρων και στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Εντοπίζονται στην επιδερμίδα και αφού ενεργοποιηθούν από διάφορες κυτταροκίνες και χημειοκίνες , προάγουν την απελευθέρωση άλλων προ-φλεγμονωδών παραγόντων(πχ IL-17. AMPs).

Ο ρόλος των μακροφάγων στην ψωρίαση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί , αλλά πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου καθώς τριπλασιάζονται σε περιπτώσεις ψωριασικού δέρματος ενώ επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από επιτυχημένη θεραπεία.

Εκτός από τα κύτταρα διάφορες κυτταροκίνες είτε άμεσα είτε έμμεσα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης.

Ο TNF α παράγεται από πληθώρα κυττάρων σε περιπτώσεις δερματικών φλεγμονών , ενώ τα επίπεδά του είναι αυξημένα στην ψωρίαση και πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Συγκεκριμένα, ο παράγοντας αυτός ρυθμίζει την ικανότητα ενεργοποίησης των T- κυττάρων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και επάγει την έκφραση πολλών κυτταροκινών (IL-6, IL 23) και χημειοκινών(CCL20, IL8) ενώ παράλληλα συμβάλλει στη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στο δέρμα.

Η IFN- γ εκκρίνεται από τα Th-1, CD8 και NK κύτταρα και ενεργοποιεί τον παράγοντα STAT1 , ο οποίος ρυθμίζει πολλά γονίδια που έχει βρεθεί ότι εκφράζονται σε ψωριασικό δέρμα. Όμως μελέτες κλινικές και εργαστηριακές έχουν δείξει ότι η IFN- γ δε συμβάλλει στη διατήρηση χρόνιων ψωριασικών βλαβών. Αντίθετα φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της νόσου, καθώς προάγει την απελευθέρωση IL-1 και IL-23 από τα DCs, γεγονός που οδηγεί στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των Th17 και Th22. Παρόλο που θεωρείται ότι έχει μια άντι-πολλαπλασιαστική δράση στα κερατινοκύτταρα , αυτό καταρτεείται από το γεγονός ότι η αυξημένη συγκέντρωση IFN- γ οδηγεί στην υπερέκφραση του παράγοντα SOCS.

Οι IFN τύπου I , στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η IFN-α και η IFN-β, φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της νόσου. Μάλιστα η θεραπεία άλλων ασθενειών με IFN-I έχει δείξει ότι οδηγεί σε έξαρση της ψωρίασης αλλά και στην εμφάνιση νέων βλαβών. Η ενεργοποίηση των IFN-I από τα p-DCs έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των IFN-γ και IL-17 , γεγονός που οδηγεί στη διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε Th1 και Th17 και κατ' επέκταση στον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Τέλος , έχει αποδειχθεί ότι οι IFN-I παράγονται σε πολλά κύτταρα σαν απάντηση σε ιογενείς λοιμώξεις και εφόσον γονιδιακές μελέτες έχουν δείξει τη σημασία της ανοσολογικής απόκρισης σε αυτές τις λοιμώξεις ,γίνεται φανερός ο ρόλος των κυτταροκινών αυτών στην παθογένεση της ψωρίασης.

Η IL-23 αποτελεί ίσως έναν από τους σημαντικότερους , μαζί με τα T- κύτταρα, παράγοντες στην παθογένεση της ψωρίασης. Απελευθερώνεται από τα DCs και τα μακροφάγα και συμβάλλει στην τελική διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T-17 κυττάρων και κατ' επέκταση στην ενεργοποίηση των κερατινοκυττάρων και την αυξημένη έκφραση του TNF-α. Συνδεδεμένη στον ειδικό υποδοχέα της ενεργοποιεί το μονοπάτι STAT 3 το οποίο θεωρείται πολύ σημαντικό στην παθογένεση της ψωρίασης. Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα σε ψωριασικές βλάβες ,ενώ μετά από επιτυχημένη θεραπεία φαίνεται να επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές.

Η IL17-A διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο να διατηρείται και να ενισχύεται η επιδερμική υπερπλασία και η δερματική φλεγμονώδης απόκριση. Τα DCs μπορεί να εκκρίνουν περισσότερη IL-23, η οποία προάγει περαιτέρω ενεργοποίηση T17 κυττάρων και συνεπώς απελευθέρωση IL-17A. Αυτό επηρεάζει τα κερατινοκύτταρα, οδηγώντας στην πρόσληψη περισσότερων DCs και T κυττάρων στο φλεγμονώδες δέρμα. Η IL-17 έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι δρα σε συνεργασία με τον TNFα για να επάγει την παραγωγή προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης από τα κερατινοκύτταρα.

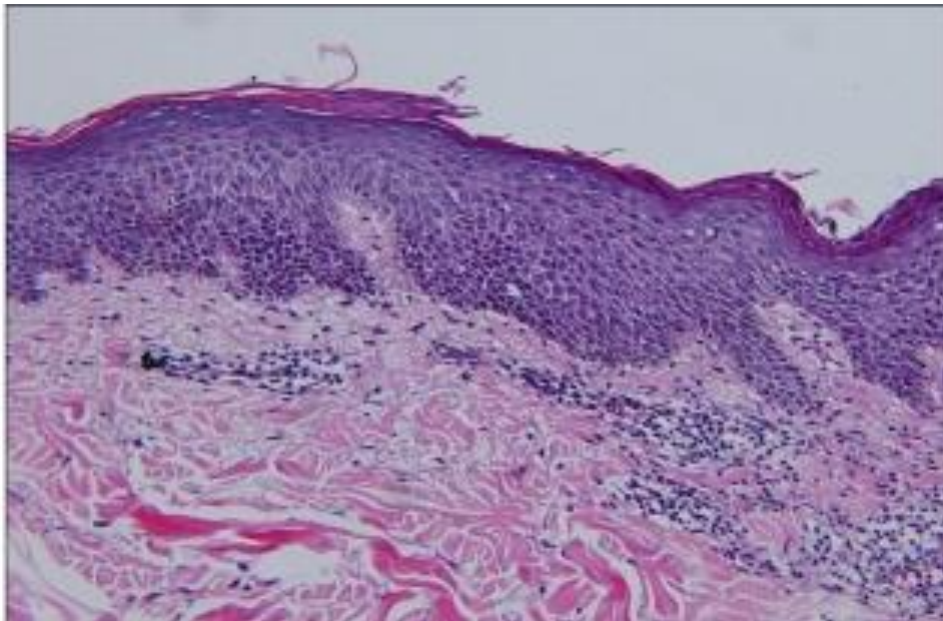
Η IL-22 έχει βρεθεί αυξημένη στο δέρμα και τον ορό ψωριασικών ασθενών. Η παραγωγή της από τα Th22 κύτταρα και Th17 κύτταρα επάγεται από την IL-23 και οδηγεί σε πολλαπλές δράσεις στα κερατινοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένου του υπερ-πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης και της παραγωγής του αντιμικροβιακού πεπτιδίου (AMP).

II.ε. Ιστολογική εικόνα

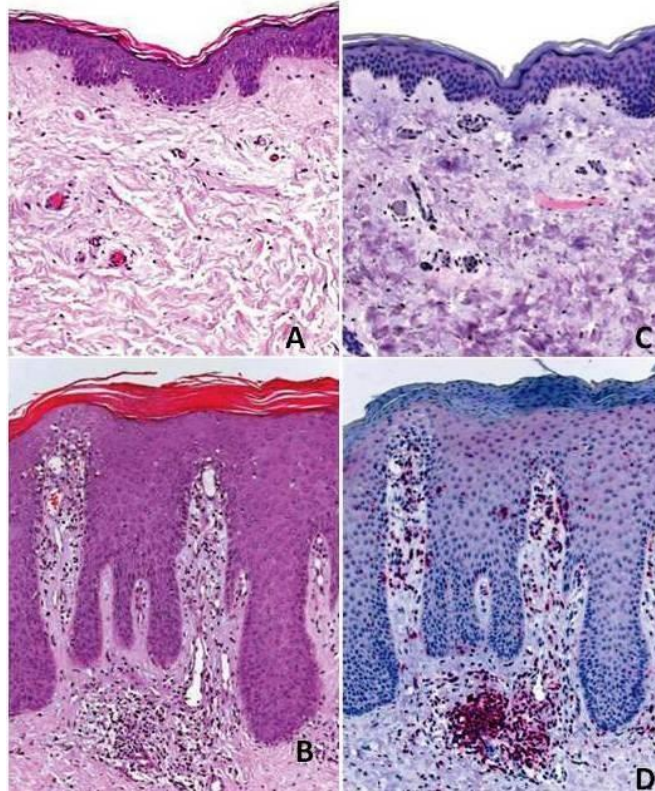
Ιστολογικά οι χρόνιες ψωριασικές βλάβες χαρακτηρίζονται από τυπικές αλλαγές τόσο στην επιδερμίδα όσο και στη δερμίδα. Τα σημαντικότερα ευρήματα είναι :

- Ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων , που οδηγεί στην πάχυνση της επιδερμίδας (ακάνθωση) και σε επιμήκεις ορθικές ράχες που σχηματίζουν δακτυλιοειδείς προεξοχές στο χόριο.
- Η κοκκώδης στιβάδα, εκεί όπου ξεκινάει η διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρων μειώνεται σημαντικά ή μπορεί ακόμα και να λείπει.

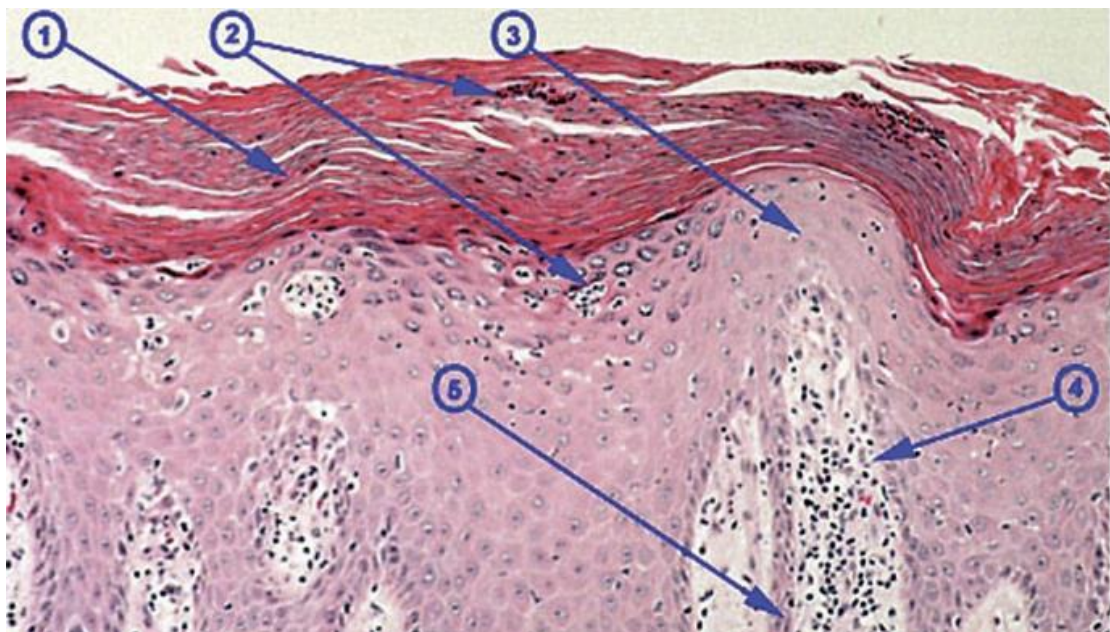
- Η ατελής διαφοροποίηση και ωρίμανση των κερατινοκυττάρων (παρακεράτωση), τα οποία αποπίπτουν ανώμαλα σε μεγάλες συστάδες.
- Η διαστολή και επιμύκηση των τριχοειδών αγγείων , τα οποία φθάνουν στην κορυφή των δερματικών θηλών και σχεδόν διεισδύουν στην επιφάνεια του δέρματος.
- Η διήθηση της δερμίδας και της επιδερμίδας από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και δενδρική αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα ουδετερόφιλα συχνά σχηματίζουν συσσωματώματα που ονομάζονται «μικροαποστήματα Munro» (στην κεράτινη στιβάδα) ή «σπογγιόμορφα αποστήματα του Kogoj» (στην άνω επιδερμίδα).



Εικόνα 4: Μικροαποστήματα Munro^[48]



Εικόνα 5: Ιστοπαθολογική εικόνα υγιούς δέρματος (A, C) και ψωριασικής πλάκας (B, D) με χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης (A,B) και ανοσοϊστοχημεία CD3 (C,D).^[49]



Εικόνα 6: Ιστοπαθολογική εικόνα ψωρίασης: 1) Υπερκεράτωση και παρακεράτωση 2) ουδετερόφιλα στην επιδερμίδα 3) λείπτυνση της επιδερμίδας που καλύπτει τις δερματικές θηλές 4) διαστολή και επιμήκυνση των τριχοειδών αγγείων κοντά στην επιδερμίδα και 5) επιμήκυνση δερματικές θηλές.^[50]

II.στ. Κλινική εικόνα ^[1]

Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Οι κύριες μορφές της νόσου είναι οι εξής:

1. Κοινή κατά πλάκας ψωρίαση
2. Σταγονοειδής ψωρίαση
3. Ερυθροδερμική ψωρίαση ή ψωριασική ερυθροδερμία
4. Φλυκταινώδης ψωρίαση,

ενώ ανάλογα με την εντόπιση της νόσου διακρίνονται οι ακόλουθες μορφές:

1. Ψωρίαση του τριχωτού
2. Ψωρίαση των πτυχών ή ανάστροφη ψωρίαση
3. Ψωριασική ονυχία
4. Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων
5. Ψωρίαση των γεννητικών οργάνων και των βλεννογόνων
6. Ψωριασική αρθρίτιδα

Κοινή κατά πλάκας ψωρίαση

Αποτελεί την πιο συχνή μορφή και αφορά το 80-90% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθματολεπιδώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά, αργυρόχροα, χαλαρά προσφυόμενα λέπια. Μπορεί να εμφανιστεί ως μονήρης πλάκα ή ως πολλαπλές, διάσπαρτες βλάβες με συμμετρική συνήθως κατανομή, εντοπιζόμενες οπουδήποτε στο σώμα, με ιδιαίτερη προτίμηση όμως σε συγκεκριμένες θέσεις, όπως οι αγκώνες, τα γόνατα, η οσφυϊκή και η περιομφαλική χώρα.

Σταγονοειδής ψωρίαση

Η σταγονοειδής ψωρίαση απαντάται σε ποσοστό μικρότερου του 10% των περιπτώσεων. Είναι συχνότερη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και εμφανίζεται συνήθως μετά από μια οξεία στρεπτοκοκκική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές, διάσπαρτες, ρόδινες «σταγονοειδείς» βλατίδες και πλάκες, με γενικευμένη κατανομή, κυρίως στο κορμό αλλά και στο εγγύς τμήμα των άκρων, αφήνοντας ελεύθερες κυρίως παλάμες και πέλματα.

Ερυθροδερμική ψωρίαση

Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή ψωρίασης και χαρακτηρίζεται από καθολική φλεγμονή του δέρματος, ερυθρότητα και ποικίλου βαθμού απολέπιση. Μπορεί να συνυπάρχουν συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, ρίγος και κακουχία, ενώ ο κνησμός σε αντίθεση με τη σταθερή κατά πλάκας μορφή, μπορεί να είναι έντονος. Αποτελεί σπάνια μορφή ψωρίασης, με ποσοστό εμφάνισης μικρότερο του 2% του συνόλου των περιστατικών.

Φλυκταινώδης ψωρίαση

Εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 5% και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλυκταινών λόγω συνάθροισης πολυμορφοπύρηνων στην επιδερμίδα. Διακρίνεται στην εντοπισμένη και στη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Στην εντοπισμένη μορφή

ανήκουν η ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων και η συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau, ενώ στη γενικευμένη μορφή ανήκουν η οξεία γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση, το ερπητοειδές κηρίο που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη, η βρεφική και νεανική φλυκταινώδης ψωρίαση.

Ψωρίαση του τριχωτού

Αποτελεί μια από τις πιο τυπικές εντοπίσεις της ψωρίασης και μπορεί να αποτελεί τη μόνη εκδήλωση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες, διηθημένες, ερυθρηματώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά λέπια. Εμφανίζεται συχνότερα στις παρυφές του τριχωτού, στην ινιακή και οπισθοωτιαία χώρα, αλλά μπορεί να υπάρχουν διάσπαρτες βλάβες σε ολόκληρο το τριχωτό.

Ψωρίαση των πτυχών ή ανάστροφη ψωρίαση

Προσβάλλει τις πτυχές του σώματος, όπως τις μηροβουβωνικές, μασχαλιαίες, υπομαζικές, οπισθοωτιαίες καθώς και τη μεσογλουτιαία πτυχή. Η υγρασία στις θέσεις αυτές, η τριβή καθώς και οι λοιμώξεις προάγουν την εμφάνιση των βλαβών πιθανώς μέσω του φαινομένου Koebner. Η ανάστροφη ψωρίαση είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες και χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες, ερυθρηματώδεις πλάκες με ελάχιστο ή καθόλου λέπι λόγω της διαβροχής.

Ψωριασική ονυχία

Παρατηρείται στο 25-50% των ασθενών και είναι συχνότερη σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Παρουσιάζει αυξημένη συσχέτιση με την ψωριασική αρθρίτιδα, μπορεί όμως να συνοδεύει οποιαδήποτε μορφή ψωρίασης ή σπανιότερα να αποτελεί τη μοναδική εντόπιση της νόσου.

Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων

Μπορεί να εμφανιστεί με μια από τις ακόλουθες μορφές: 1. Ως σαφώς αφοριζόμενες πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροο ή κιτρινωπό λέπι, 2. Ως υπερκερατωσικό έκζεμα ή δερματίτιδα, και 3. Ως φλυκταινώδης μορφή.

Ψωρίαση γεννητικών οργάνων και βλεννογόνων

Προσβάλλει το σώμα του πέους, τη βάλανο, το όσχεο και τα μεγάλα χείλη του αιδοίου και εκδηλώνεται ως μονήρεις ή πολλαπλές, σαφώς αφοριζόμενες, ερυθρηματώδεις πλάκες. Τα λέπια μπορεί να είναι παρόντα ή να απουσιάζουν εξαιτίας της αυξημένης διαβροχής.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Εμφανίζεται σε ποσοστό ως 30% των ψωριασικών ασθενών. Προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και εμφανίζεται σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Στο 10% των περιπτώσεων αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της νόσου, μπορεί όμως να προηγείται (21%), να έπεται (68%) ή να εμφανίζεται ταυτόχρονα με τις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης (11%).

II.ζ. Ψωρίαση και Συνωδά Νοσήματα

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του ανοσοποιητικού με γενετικό υπόβαθρο, η οποία επηρεάζει κυρίως το δέρμα αλλά έχει και συστηματικές παθολογικές επιδράσεις. Τα νοσήματα που έχουν θεωρηθεί κλασικές συννοσηρότητες είναι η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn, ψυχιατρικές διαταραχές και η ιριδοκυκλίτιδα ή ραγοειδίτιδα. Τα τελευταία χρόνια, έχει αναγνωριστεί μια καινούρια ομάδα συνοσσυροτήτων της ψωρίασης στην οποία περιλαμβάνονται το μεταβολικό σύνδρομο ως σύνολο ή μεμονωμένα η κάθε συνιστώσα του, η καρδιαγγειακή νόσος, η αρτηριοσκλήρυνση, η μη-αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, κακοήθειες όπως τα λεμφώματα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η στυτική δυσλειτουργία.

II.η. Οξειδωτικό στρες και Δέρμα^[51]

Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ προοξειδωτικών/αντιοξειδωτικών παραγόντων στο κύτταρο, με πλεονέκτημα των προοξειδωτικών, που οδηγεί στην καταστροφή των κυτταρικών δομών. Τα ROS καθώς και τα RNS παράγονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού και μπορούν να είναι ευεργετικά ή επιβλαβή για τον οργανισμό. Είναι θεωρητικά αποδεκτό ότι η οξειδωτική βλάβη οποιουδήποτε κυτταρικού συστατικού μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ασθενειών. Η παραγωγή ελευθέρων ριζών πιστεύεται ότι είναι ένας από τους τρεις κύριους μηχανισμούς καρκινογένεσης, ενώ επίσης συμμετέχουν στην παθογένεση πολλών δερματολογικών παθήσεων τόσο ως εκκινητές που εμπλέκονται πρωτίστως στην παθολογία τους, όσο και ως δευτερογενείς παράγοντες εκκίνησης.

Το οξειδωτικό στρες έχει ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του κολλαγόνου και την αποδιοργάνωση των ινών κολλαγόνου στη δερμίδα, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ασθενειών, όπως ερύθημα, οίδημα, πόνο, αλλεργικές αντιδράσεις, αυτοάνοσες ασθένειες, πορφυρίες, ψωρίαση, ουδετεροφιλικές διαταραχές (π.χ. Ακμή / ροδόχρου ακμής), ισχαιμία, καρκίνο και γήρανση. Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και της καρκινογένεσης του δέρματος με το οξειδωτικό στρες. Η τροποποίηση των γονιδίων που επάγονται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι το πρώτο βήμα στη μεταλλαξιογένεση και την καρκινογένεση, ενώ πιστεύεται ότι τα ROS εμπλέκονται και στα τρία στάδια της καρκινογένεσης: έναρξη, προαγωγή και πρόοδος. Η συμμετοχή των ROS στη γήρανση του δέρματος στηρίζεται στη διαπίστωση ότι η οξειδωτική βλάβη στα βιομόρια συσσωρεύεται και αυξάνεται με την ηλικία. Η βλάβη αυτή περιλαμβάνει όχι μόνο πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA, αλλά επίσης συνδέεται με αλλοίωση της κολλαγοειδούς εξωκυτταρικής μήτρας στο χόριο.

Μια άλλη σημαντική επίδραση των ROS / RNS στο δέρμα είναι η αλλοίωση της διαδικασίας κερατινοποίησης. Αυτά, μπορούν επίσης να αυξήσουν το χρωματισμό του δέρματος ή να ενισχύσουν τον αποχρωματισμό του μέσω αλληλεπίδρασης με τα μελανοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται με ακτινοβολία UV σε κερατινοκύτταρα γειτονικά των μελανοκυττάρων, επάγουν μελανογένεση με ανοδική ρύθμιση του γονιδίου τυροσίνης σε μελανοκύτταρα.

Τέλος οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου φαίνεται ότι συμμετέχουν στις αλλεργικές αντιδράσεις στο δέρμα. Έχει αναφερθεί ότι αλλεργικές αντιδράσεις που προκαλούνται από νικέλιο σε ασθενείς χαρακτηρίζονται από αυξημένο επίπεδο ελεύθερων ιόντων σιδήρου και μειωμένη αναλογία GSH / GSSG στον ιστό του δέρματος, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία οξειδωτικού στρες. Επίσης, σε ασθενείς με αλλεργική δερματίτιδα παρατηρήθηκε αυξημένο επίπεδο οξειδωμένης γλουταθειόνης.

II.θ. Οξειδωτικό στρες και ψωρίαση^[52,53]

Πολλά στοιχεία από τη βιβλιογραφία αποδεικνύουν ότι οι ελεύθερες ρίζες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης. Για παράδειγμα φαίνεται ότι ενεργοποιούν τη νόσο μέσω συντονισμού κάποιων ευαίσθητων στην οξειδοαναγωγή κυτταρικών μονοπατιών όπως MAPK / AP-1, NP-κΒ και JAK-STAT, που εμπλέκονται στην παθογένεση της ψωρίασης μέσω αυξημένης έκφρασης ενός αριθμού προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών.

Πολλές μελέτες αποδεικνύουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένης της μαλονδιαλδεΐδης πλάσματος ή ορού (MDA), λιπιδικά υδροϋπεροξειδία, ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (BARS, TBA test), πρωτεΐνες καρβονυλίου, νιτρικό οξείδιο και τελικά προϊόντα αυτού. Επίσης έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών όπως οι θειόλες και η VitE, αλλά και μειωμένη δραστηριότητα των κυριότερων αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD) των ερυθροκυττάρων, του πλάσματος και του ορού, η καταλάση των ερυθροκυττάρων και πλάσματος, η παραοξονάση-1 του ορού, και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH-px). Επίσης μελέτες έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών οξειδωτικού στρες και του δείκτη έκτασης και βαρύτητας της νόσου (PASI score) και μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των αντιοξειδωτικών δεικτών και των τιμών PASI σε ασθενείς με ψωρίαση. Μια άλλη μελέτη αποκάλυψε ότι στα λευκοκύτταρα στην ψωρίαση, η συνολική περιεκτικότητα σε ROS και τα επίπεδα λιποϋπεροξειδωσις ήταν σημαντικά υψηλότερα από τους μάρτυρες και στους τρεις πληθυσμούς των κυττάρων (κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα). Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα επίπεδα συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) στους ασθενείς με ψωρίαση είναι χαμηλότερα από τους μάρτυρες και μάλιστα, τα χαμηλότερα επίπεδα TAC σε ασθενείς με ψωρίαση συνοδεύονται από αυξημένη ολική οξειδωτική ικανότητα και δείκτη οξειδωτικού στρες. Τα παραπάνω δεδομένα παρέχουν πολλές ενδείξεις ότι η ψωρίαση βρίσκεται σε κατάσταση οξειδωτικού στρες και το οξειδωτικό στρες μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης.

II.ι. Νευρικό Σύστημα και Ψωρίαση

Οι ασθενείς με ψωρίαση συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες, όπως αρνητική αντιμετώπιση από την κοινωνία, προβλήματα με την εικόνα του σώματός τους, ντροπή και αμηχανία σχετικά με την εμφάνισή τους και αίσθημα στιγματισμού, ενώ πολύ συχνό φαινόμενο είναι και ο αυτοκτονικός ιδεασμός.^[54] Η μείωση του επιπέδου ποιότητας ζωής σε ψωριασικούς ασθενείς φαίνεται ότι είναι πιο σημαντική από άλλες σοβαρές ασθένειες όπως ο καρκίνος και πολλές μελέτες αποδεικνύουν την εμφάνιση κατάθλιψης σε ποσοστό μέχρι και 58% των ασθενών.^[55] Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τη διαφυγή των ατόμων αυτών στο αλκοόλ, σε αντικαταθλιπτικά φάρμακα αλλά και την κοινωνική απομόνωση.^[55] Η

συσχέτιση της ψωρίασης με το άγχος δε φαίνεται να έχει διευκρινιστεί, καθώς κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι το 43% των ασθενών εμφανίζουν αγχώδεις διαταραχές, ενώ άλλες δε βρίσκουν άμεση σχέση μεταξύ της νόσου και του άγχους.^[55] Επίσης οι ασθενείς με ψωρίαση αντιμετωπίζουν προβλήματα στη σεξουαλική τους ζωή, αλλά και στην ποιότητα του ύπνου, λόγω κακής ψυχολογίας, φαγούρας και πόνου, κάτι που κάνει ακόμα πιο φανερή τη συναισθηματική επιβάρυνση που προκαλεί η ασθένεια.^[56]

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να ερευνούν το μηχανισμό με τον οποίο συνδέεται η ψωρίαση με την κατάθλιψη. Ένα πιθανό σενάριο μετά από πείραμα που διεξήχθη σε μύες τύπου BalbC είναι ότι η IL-17A παίζει σημαντικό ρόλο στην συνύπαρξη της κατάθλιψης όπως επίσης και τα μονοπάτια NFκB και p38MAPK, καθώς αυξάνουν την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων στον εγκέφαλο.^[69] Επίσης ένας άλλος παράγοντας (BDNF) στον εγκέφαλο που μειώνεται σε περιπτώσεις χρόνιου άγχους, βρέθηκε μειωμένος στον ορό αίματος ψωριασικών ασθενών, πράγμα που συνδέει την ασθένεια της ψωρίασης με διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[57]

II.κ. Θεραπείες^[58-61]

Η επιλογή της θεραπείας γίνεται με βάση τη βαρύτητα της νόσου. Υπάρχουν τρεις τρόποι για τον καθορισμό της σοβαρότητας της ασθένειας οι οποίες είναι οι ακόλουθες.

Το PASI (Psoriasis Area and Severity Index) αξιολογεί την έκταση, το ερύθημα, τη διήθηση και την απολέπιση των ψωριασικών βλαβών. Οι τιμές που μπορεί να λάβει εκτείνονται από 1 έως 72 και οι περιπτώσεις ήπιας ψωρίασης έχουν τιμές κάτω από 10.

Το BSA (Body Surface Area) αντιστοιχεί στο ποσοστό της επιφάνειας σώματος που έχει προσβληθεί από ψωρίαση με μέτρο σύγκρισης τη μία παλάμη η οποία αναλογεί περίπου στο 1% της επιφάνειας του σώματος. Με βάση αυτήν την παράμετρο ήπια ψωρίαση έχουμε όταν το BSA<10%.

Το PGA (Physician's Global Assessment) αξιολογεί συνολικά το μέσο όρο του ερυθήματος, της διήθησης και της απολέπισης σε όλες τις ψωριασικές βλάβες σε ένα ασθενή. Οι τιμές που μπορεί να λάβει εκτείνονται από το 0 όταν δεν έχουμε κανένα σύμπτωμα έως το 4 όταν υπάρχουν πολύ έντονα και σοβαρά συμπτώματα.

Το DLQI (Dermatology Life Quality Index) είναι ένα ερωτηματολόγιο 10 ερωτήσεων και αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της ποιότητας ζωής σε σχέση με την κατάσταση του δέρματος των ασθενών με ψωρίαση. Παίρνει τιμές απ 0-30, με τις χαμηλότερες τιμές να αντιστοιχούν σε καλύτερη ποιότητα ζωής.

Σε περιπτώσεις νόσου περιορισμένης έκτασης και βαρύτητας η τοπική θεραπεία αποτελεί την πρώτη εκλογή. Πολλές φορές, όταν οι ψωριασικές πλάκες ξεπερνούν το 10% της συνολικής επιφάνειας του σώματος η τοπική θεραπεία δεν αρκεί και πρέπει να συνδυαστεί με συστηματική αγωγή.

Τοπικά κορτικοστεροειδή : μίγματα ή κρέμες κορτιζόνης διαφορετικής ισχύος που μειώνουν τη φλεγμονή του δέρματος. Οι ιδιότητες των τοπικών κορτικοστεροειδών είναι

αντιφλεγμονώδεις, αγγειοσυσπαστικές και αντικνησμώνδεις. Χρησιμοποιούνται συνήθως 1-2 φορές την ημέρα, με ή χωρίς κλειστή περιέδεση. Η παρατεταμένη χρήση τους συνιστάται να αποφεύγεται λόγω τοπικών και συστηματικών παρενεργειών, όπως ταχυφυλαξία, ατροφία του δέρματος, ή ευρυαγγείες.

Ανάλογα βιταμίνης D : είναι διαθέσιμα με τη μορφή κρέμας καλσιποτριόλης, ή γαλακτωμάτων (Calcipotriene, Calcitriol). Δρουν αναστέλλοντας τον ταχύτατο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Η μέγιστη δοσολογία είναι 100γρ αλοιφής την εβδομάδα για τους ενήλικες ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο ερεθισμός του δέρματος, κυρίως για τις πτυχές και το πρόσωπο ενώ σε υψηλές δόσεις ενδέχεται να προκαλέσει υπερασβεστιαμία.

Συνδυασμός καλσιποτριόλης/βηταμεθασόνης: συνδυασμός ανάλογου της βιταμίνης D με ένα ισχυρό κορτικοστεροειδές. Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από το δερματολόγο.

Τοπικά ρετινοειδή: τα τοπικά σκευάσματα ρετινοειδών είναι παράγωγα της βιταμίνης A και δρουν ρυθμίζοντας τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων. Η κυριότερη παρενέργεια είναι η ερυθρότητα και η δερματική απολέπιση. Το μόνο τοπικό ρετινοειδές που χρησιμοποιείται στην ψωρίαση είναι η ταζαροτένη (Tazarotene) και η δοσολογία είναι 0,05% ή 0,1%, τοπικά μία φορά την ημέρα πριν τον ύπνο, είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Πρόκειται για σκεύασμα που αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη καθώς είναι τερατογόνο.

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης : οι ουσίες αυτές (τακρόλιμους και πιμεκρόλιμους) χρησιμοποιήθηκαν πρώτη φορά για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά έχουν δείξει, σε σημαντικό αριθμό μελετών, καλή ανταπόκριση σε περιοχές όπως το πρόσωπο, οι παρατριμματικές και στην ψωρίαση της παιδικής ηλικίας.

Πίσσα : δίνει σχετικά καλά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB) ,αλλά και ως συστατικό σαπουνιών για τη ψωρίαση του τριχωτού. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο τοπικός ερεθισμός, η θυλακίτιδα, η δυσάρεστη οσμή και ο χρωματισμός του δέρματος.

Ανθραλίνη : Είναι αποτελεσματικό φάρμακο αλλά λόγω του δερματικού ερεθισμού και της καφέ χρώσης δέρματος και ρούχων η χρήση στην καθημερινή πράξη είναι πλέον περιορισμένη.

Τα ενυδατικά και τα μαλακτικά σκευάσματα καθώς και οι κερατολυτικοί παράγοντες (σαλικυλικό οξύ, ουρία) αποτελούν συμπληρωματική αγωγή στην ψωρίαση. Η εφαρμογή τους αντιμετωπίζει την ξηρότητα, την απολέπιση και βοηθά στην καταπολέμηση του κνησμού.

Συστηματική αγωγή

Σε περιπτώσεις όπως, η μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση, η ψωρίαση με συχνές εξάρσεις, με σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, και η ψωρίαση σε εμφανή σημεία όπως το πρόσωπο και τα χέρια είναι απαραίτητη η συστηματική θεραπεία.

Κυκλοσπορίνη: είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δρα στα Τ λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης από το 1993. Η συνιστώμενη αρχική δόση κυμαίνεται από 2.5-3.0 mg/kg/ημέρα, και δίδεται με συνταγή ιατρού. Η κυκλοσπορίνη συνήθως έχει γρήγορη έναρξη δράσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι δόσοεξαρτώμενες και περιλαμβάνουν νεφρική βλάβη, αρτηριακή υπέρταση, υπερπλασία των ούλων και υπερτρίχωση. Έτσι, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του δερματολόγου και χρειάζονται εργαστηριακές εξετάσεις κυρίως για έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Μεθοτρεξάτη : είναι φάρμακο με κυτταροστατικό μηχανισμό δράσης και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης από το 1958 και είναι επίσης αποτελεσματική για την ερυθροδερμική, την φλυκταινώδη ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Συνήθως η μεθοτρεξάτη χορηγείται από το στόμα αλλά υπάρχει και σε διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση. Χορηγείται σε εβδομαδιαίο σχήμα που καθορίζεται από το δερματολόγο. (συνήθως μια ή δυο ημέρες την εβδομάδα). Η μεθοτρεξάτη είναι ένα φάρμακο με σχετικά αργή δράση και ανταπόκριση παρατηρείται συνήθως μετά από 4-12 εβδομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μυελοκαταστολή (ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων, πανκυτταροπενία). Συστήνονται εργαστηριακές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν επιτρέπεται η υπερκατανάλωση αλκοόλ κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Πρόκειται για τερατογόνο φάρμακο και απαγορεύεται η εγκυμοσύνη και η τεκνοποίηση για γυναίκες και άνδρες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 3 μήνες μετά την διακοπή της.

Ρετινοειδή : Η ασιτρετίνη είναι ένα ρετινοειδές, παράγωγο της βιταμίνης Α, που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης από το 1992. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους συστηματικούς ή τοπικούς παράγοντες. Στη φλυκταινώδη ψωρίαση η ασιτρετίνη αποτελεί φάρμακο 1ης επιλογής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με ασιτρετίνη περιλαμβάνουν την ξηρότητα του δέρματος / βλεννογόνων, την τριχόπτωση και την αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή των τριγλυκεριδίων ορού. Δεν επιτρέπεται η υπερκατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ασιτρετίνη δεν συστήνεται (αντενδείκνυται) για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς είναι τερατογόνο φάρμακο, και απαγορεύεται για τις γυναίκες η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Κορτικοστεροειδή : τα συστηματικά κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις για τον έλεγχο εξαιρετικά ανθεκτικών ή ασταθών μορφών της νόσου και για βραχέα χρονικά διαστήματα.

Εστέρες φουμαρικού οξέος : χρησιμοποιούνται κυρίως στις γερμανόφωνες χώρες και δε διατίθενται στην Ελλάδα.

Φωτοθεραπεία

Η φωτοθεραπεία αποτελεί 1^{ης} επιλογής θεραπεία σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης. Διακρίνεται σε δύο τύπους: τη φωτοθεραπεία με UVB ακτινοβολία και τη

φωτοχημειοθεραπεία ή PUVA. Η φωτοθεραπεία δρα μέσω μεταβολής της έκφρασης των κυτταροκινών, καταστέλλοντας το μονοπάτι φλεγμονής Th1/Th17 και ενεργοποιώντας το Th2. Επίσης, επάγει την απόπτωση πολλών δερματικών κυττάρων καθώς και την ανοσοκαταστολή των κυττάρων Langerhans και άλλων κυττάρων σημαντικών για τη παθογένεση της ψωρίασης.

Η UVB διακρίνεται στην ευρέος φάσματος UVB (broad band UVB 290-320nm) και στη στενού φάσματος (narrow band UVB 311- 313 nm). Η στενού φάσματος UVB είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με τη ευρέος φάσματος γιατί οι ασθενείς παρουσιάζουν ταχύτερη ίαση των βλαβών, μεγαλύτερο διάστημα ύφεσης και λιγότερο ερύθημα κατά τη θεραπεία. Η κύρια ένδειξη της στενού φάσματος UVB είναι η σταγονοειδής ψωρίαση. Η φωτοθεραπεία γίνεται με ειδικές λυχνίες συνήθως 2-3 φορές την εβδομάδα. Το πλεονέκτημα της UVB φωτοθεραπείας είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε παιδιά και σε εγκύους με ψωρίαση ,αλλά περιλαμβάνει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ερύθημα/έγκαυμα, φωτογήρανση και φωτοκαρκινογένεση.

Η φωτοχημειοθεραπεία πραγματοποιείται με τη λήψη από του στόματος ή την τοπική εφαρμογή ψωραλενίου και ακολούθως την έκθεση σε UVA (320-400nm). Η αλληλεπίδραση των ψωραλενίων με UVA είναι γνωστή ως PUVA και χρησιμοποιείται από τα μέσα της δεκαετίας του 1970. Τα ψωραλένια είναι ισχυρές φωτοευαισθητοποιές ουσίες φυτικής προέλευσης. Με την επίδραση της UVA τα ψωραλένια αλληλεπιδρούν με το DNA, τις πρωτεΐνες και το RNA , σταματώντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Συνήθως χρησιμοποιούνται το 8-μεθοξυ-ψωραλένιο (8-MOP) και το τρι-μεθοξυ-ψωραλένιο. Η PUVA γίνεται 2-3 φορές την εβδομάδα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία, κεφαλαλγία και γαστρεντερικά ενοχλήματα από τα ψωραλένια, και κίνδυνος ερυθρήματος/εγκαύματος, φωτογήρανσης και φωτοκαρκινογένεσης. Χρειάζεται προστασία των οφθαλμών από το φως για 24 ώρες μετά τη θεραπεία με ειδικά γυαλιά.

Βιολογικοί παράγοντες^[51,54]

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι μεγάλα μόρια-όχι απλές χημικές ενώσεις-παρόμοιες με αυτές που είναι στον οργανισμό μας και διεγείρουν ή εμποδίζουν τη δράση άλλων μορίων του οργανισμού μας.

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι κυρίως πρωτεΐνες που χωρίζονται σε 3 κατηγορίες, τα αντισώματα, τις πρωτεΐνες σύντηξης και τις ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες. Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, έχουν σαν στόχο είτε τη στόχευση T κύτταρων, ή τη στόχευση κυτταροκινών, που συμμετέχουν στην παθογένεση της ψωρίασης. Η αναχαίτιση της δράσης του TNF-α αποτελεί το θεραπευτικό στόχο για τρεις βιολογικούς παράγοντες, το infliximab, το etanercept, και το adalimumab. Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν μία αρκετά ακριβή αγωγή και έτσι εξηγείται η τοποθέτησή τους ως δεύτερης επιλογής θεραπεία στην μέτρια-σοβαρή ψωρίαση όταν οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ανταπόκριση ή παρουσιάζουν δυσανεξία ή ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλες συστηματικές θεραπείες (ασιτρεινή, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη).

Το **adalimumab (ανταλιμουμάμπη)** πρόκειται για ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του διαλυτού και του συνδεδεμένου στην κυτταρική μεμβράνη TNF-α, και

μπλοκάρει την αλληλεπίδραση με τους p55, p75, TNF υποδοχείς κυτταρικής επιφανείας. Έχει έγκριση για θεραπεία σε ψωρίαση κατά πλάκας από το 2007 (EMA) και την παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας από το 2015 (EMA), ενώ έχει επίσης εγκριθεί για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα για παιδιά 2 ετών και άνω, την αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα για παιδιά 6 ετών και άνω, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, την διαφυσητική ιδρωταδενίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn σε ενήλικες και παιδιά άνω των 6 ετών. Το adalimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Χορηγείται με υποδόρια ένεση, σε μια αρχική δόση εφόδου 80mg, 40mg 1 εβδομάδα μετά τη δόση εφόδου, και στη συνέχεια 40mg κάθε 2η εβδομάδα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 12 ημέρες (2 εβδομάδες). Μετά τις 16 εβδομάδες, οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση της συχνότητας του δοσολογικού σχήματος σε 40mg κάθε εβδομάδα. Η αποτελεσματικότητα φαίνεται πως διατηρείται σε μελέτες διάρκειας της θεραπείας έως και 160 εβδομάδες.

Είναι φάρμακο FDA κατηγορίας B για την εγκυμοσύνη, και δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό. Συστήνεται αντισύλληψη για τις γυναίκες ασθενείς για 5 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Το **etarnecept (ετανερσέπτη)** πρόκειται για μια πρωτεΐνη σύντηξης, που αποτελείται από την εξωκυττάρια περιοχή του ανθρώπινου TNF-α υποδοχέα, σε σύντηξη με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. Πρόκειται για έναν διαλυτό υποδοχέα εναντίον του TNF, ο οποίος δεσμεύει αναστρέψιμα και αδρανοποιεί τον διαλυτό TNF.

Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες που δεν έχουν ανταποκριθεί ή έχουν αντένδειξη σε, ή δεν είναι ανεκτικοί σε άλλες συστηματικές θεραπείες, όπως κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή PUVA, το Σεπτέμβριο του 2004 (EMA). Έλαβε έγκριση το 2009 για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας στην παιδική ηλικία, για παιδιά άνω των 6 ετών, που δεν έχουν ανταποκριθεί ή έχουν αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία (EMA). Στις θεραπευτικές του ενδείξεις περιλαμβάνονται επίσης η ψωριασική αρθρίτιδα (για ασθενείς άνω των 12 ετών), η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (για παιδιά άνω των 2 ετών) και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία για τους ενήλικες ασθενείς είναι 25 έως 50mg δυο φορές την εβδομάδα υποδορίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 50mg εβδομαδιαίως, μέχρι συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 3 ημέρες (68 ώρες). Η αποτελεσματικότητα φαίνεται πως διατηρείται σε μελέτες διάρκειας της θεραπείας έως 144 εβδομάδες.

Είναι φάρμακο FDA κατηγορίας B για την εγκυμοσύνη, και δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό. Συστήνεται αντισύλληψη για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

Το **infliximab (ινφλιξιμάμπη)** πρόκειται για ένα χιμαιρικό ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, που προέρχεται από τον ποντικό, έναντι του TNF-α. Αδρανοποιεί τον διαλυτό TNF-α και μπλοκάρει τον συνδεδεμένο TNF-α στις κυτταρικές μεμβράνες. Εγκρίθηκε το Σεπτέμβριο του 2005 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε, ή έχουν αντένδειξη σε, ή δεν είναι ανεκτικοί σε άλλες συστηματικές θεραπείες όπως η κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή PUVA . Επίσης έχει εγκριθεί για τη θεραπεία σε ψωριασική αρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn ενηλίκων και παιδιών άνω των 6 ετών.

Το δοσολογικό του σχήμα είναι 5mg/kg, τις εβδομάδες 0,2,6 ακολουθώντας στη συνέχεια ένα σχήμα συντήρησης ανά 8 εβδομάδες. Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών.

Είναι φάρμακο FDA κατηγορίας Β για την εγκυμοσύνη, και δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό. Συστήνεται αντισύλληψη για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

Το **ustekinumab (ουστεκινουμάμπη)** είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της p40 υπομονάδας της IL-12 και IL-23, εμποδίζοντας αυτές τις κυτταροκίνες να συνδεθούν με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα τους IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Το 2009 έλαβε έγκριση για θεραπεία σε μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες που δεν έχουν ανταποκριθεί σε, ή έχουν αντένδειξη σε, ή δεν είναι ανεκτικοί σε άλλες συστηματικές θεραπείες όπως η κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή PUVA (EMA). Επίσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που δεν ανταποκριθεί επαρκώς ή δεν ανεκτικοί σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες. Τέλος, η ουστεκινουμάμπη, μόνη της ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο υπήρξε ανεπαρκής.

Η συνιστώμενη δοσολογία του ustekinumab για τους ενήλικες ασθενείς είναι 45mg (για ασθενείς με σωματικό βάρος <100 kg) ή 90mg (για σωματικό βάρος >100 kg) υποδορίως, ακολουθούμενη από μία δόση των 45mg τον πρώτο μήνα και στη συνέχεια ανά δώδεκα εβδομάδες.

Είναι φάρμακο FDA κατηγορίας Β για την εγκυμοσύνη, και δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό. Συστήνεται αντισύλληψη για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 15 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

Το **Secukinumab (σεκουκινουμάμπη)** είναι ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα εκλεκτικό έναντι της IL-17A. Πρόσφατα έλαβε έγκριση και ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Το δοσολογικό σχήμα είναι: 300mg υποδορίως τις εβδομάδες 0, 1,

2, 3, 4 και κατόπιν 1 φορά μηνιαίως (η κάθε δόση των 300mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150mg).

Είναι φάρμακο FDA κατηγορίας Β για την εγκυμοσύνη, και δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό. Συστήνεται αντισύλληψη για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

Το **Apremilast (απρεμιλάστη)** είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4. Έχει πρόσφατα λάβει ένδειξη για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας και της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν, ή έχουν κάποια αντένδειξη, ή εμφάνισαν μη ανοχή σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή του ψωραλενίου και της υπεριώδους ακτινοβολίας Α (PUVA).

Χορηγείται από το στόμα (δισκία) σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος δερματολόγου.

Συστήνεται αντισύλληψη προς αποφυγή εγκυμοσύνης για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

II.λ. Φυτά και φυσικά προϊόντα στη θεραπεία της Ψωρίασης

- *Aloe vera (L.) Burm.f (Xanthorrhoeaceae)*^[62]

Η αλόη αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά φυτά που χρησιμοποιούνται για ασθένειες του δέρματος. Αποτελείται κυρίως από μονοσακχαρίτες, αμινοξέα, πολυσακχαρίτες, ανθρακινόνες σαπωνίνες, ένζυμα, μέταλλα, βιταμίνες, στερόλες, σαλικυλικό οξύ και λιγνίνες. Το τελευταίο συστατικό είναι και αυτό στο οποίο οφείλεται η αντιψωριασική δράση του φυτού. Διάφορες μορφές αλόης είναι διαθέσιμες για τη θεραπεία της ψωρίασης, όπως φυτικά σαμπουάν, κρέμες, πηκτώματα και οργανικά εκχυλίσματα, που επιτυγχάνουν την κατακράτηση νερού στο ξηρό δέρμα, διώχνουν τα νεκρά κύτταρα και διεγείρουν την ανάπτυξη υγιούς δέρματος. Η θετική της δράση στη θεραπεία της ψωρίασης επιβεβαιώνεται από κλινικές και προκλινικές μελέτες.

- *Curcuma longa L (Zingiberaceae)*^[63,64]

Η κουρκουμίνη είναι το κύριο συστατικό του φυτού στο οποίο οφείλονται και οι περισσότερες φαρμακολογικές του δράσεις. Η κουρκουμίνη ελέγχει τη φλεγμονή αναστέλλοντας τον παράγοντα NFκΒ, ομάδα πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη φλεγμονή στο σώμα κατά τη διάρκεια της ψωρίασης. Επιταχύνει την επούλωση του δέρματος και έχει δυνατότητα αναγέννησης του δέρματος που είναι χρήσιμη κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ψωρίασης. Επιπλέον, προστατεύει το δέρμα μέσω δέσμευσης των οξειδωτικών ελευθέρων ριζών και επηρεάζει τα ένζυμα αποτοξίνωσης που προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες. Ο TNFα και οι IL είναι σημαντικές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία φλεγμονής κατά τη διάρκεια της ψωρίασης καθώς και στην εξάπλωσή της. Η κουρκουμίνη αναστέλλει αποτελεσματικά τη δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών και κατ' επέκταση την ενεργοποίηση άλλων βιοχημικών οδών. Η αντιφλεγμονώδης δράση της

κουρκουμίνης έχει αποδεχθεί και προκλινικά , καθώς σε μελέτη σε μύες η χρήση της οδήγησε σε 50% μείωση προφλεγμονοδών παραγόντων όπως TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12, IL-22 και IL-23, αλλά και σε κλινικό επίπεδο, όπου φαίνεται ότι βελτίωσε το PASI score και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

- ***Berberis aquifolium Pursh (Berberidaceae)***^[65]

Η χρήση του φυτού αυτού για τη θεραπεία της ψωρίασης προέρχεται αρχικά από την ομοιοπαθητική, όπου έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και δεκαετίες ως βάμμα 10% σε μορφή κρέμας. Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε 200 ασθενείς με ψωρίαση, μια κρέμα 10% ήταν αποτελεσματική και καλά ανεκτή.

- ***Strobilanthes cusia (Nees) Kuntze (Acanthaceae)***^[66]

Μετά από σύνθλιψη , ζύμωση του φυτού και τέλος προσθήκη ασβεστίου προκύπτει μια μπλε σκόνη που ονομάζεται indigo naturalis και αποτελεί συχνή θεραπεία στην κινεζική ιατρική. Ο κύριος δραστικός παράγοντας είναι το αλκαλοειδές ινδουβίνη. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 42 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση έγινε χρήση για 12 εβδομάδες αλοιφής που περιείχε indigo. Το 81% των ασθενών που χρησιμοποίησαν την αλοιφή είδαν βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου ,ενώ αυτό συνέβη μόνο στο 26% όσων χρησιμοποίησαν το εικονικό φάρμακο. Σε 4 μόνο ασθενείς παρατηρήθηκε κνησμός.

- ***Azadirachta indica A.Juss (Meliaceae)***^[66,67]

Το έλαιο του φυτού θεωρείται ως μια από τις ασφαλείς, πρωτογενείς και εξωτερικές θεραπείες για την ψωρίαση λόγω της παρουσίας της αζαδιραχτίνης που διεισδύει στα βαθιά στρώματα για να τα θεραπεύσει. Στην ψωρίαση, το δέρμα γίνεται εξαιρετικά ξηρό και η χρήση του ελαίου που περιέχει βιταμίνη E, ω6 και ω9 λιπαρά οξέα ασκεί ενυδατική επίδραση στο δέρμα και βοηθά στη μείωση της απολέπισης και της ξηρότητας. Το φυτό επίσης περιέχει ένα συστατικό την νιμβιδίνη στο οποίο οφείλονται οι αντιφλεγμονώδεις και αντιαρθρικές ιδιότητες του. Σε μια τυφλή κλινική μελέτη που διεξήχθη, το υδατικό εκχύλισμα φύλλων του φυτού χορηγήθηκε τοπικά και έδειξε καλή αντιψωριασική δράση βελτιώνοντας σημαντικά των δείκτη PASI.

- ***Capsicum annuum L (Solanaceae)***^[66]

Το κύριο δραστικό συστατικό του φυτού είναι η καψαϊκίνη. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, κλινική μελέτη σε 197 ασθενείς μια κρέμα που περιείχε 0,025% καψαϊκίνη χορηγήθηκε τοπικά 4 φορές την ημέρα για 6 εβδομάδες. Η κρέμα έδειξε καλύτερα αποτελέσματα από τον μάρτυρα ,καθώς οδήγησε στη μείωση της απολέπισης , του ερυθρήματος και των φλυκταινών. Η καψαϊκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του προσώπου. Αντενδείκνυται σε τραυματισμένο δέρμα και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι περιορισμένη. Κατά τη χρήση μπορεί να παρουσιαστεί παροδική αίσθηση καψίματος στο σημείο εφαρμογής.

- ***Picea mariana (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb. (Pinaceae)***^[68]

Το κλάσμα οξικού αιθυλεστέρα από το υδατικό εκχύλισμα του φλοιού, έδειξε ότι μέσω αρνητικής ρύθμισης του μονοπατιού NF-kB , αναστέλλει την δράση κυτοκινών , χημειοκινών , του νιτρικού οξειδίου και προσταγλαδινών τα οποία παράγονται από την ενεργοποίηση του TNF-α στα κερατινοκύτταρα. Η μελέτη αυτή φανερώνει ότι το εκχύλισμα θα μπορούσε να έχει θετική επίδραση στη θεραπεία της ψωρίασης.

- ***Senna tora (L.) Roxb (Leguminosae)***^[69]

Σε προκλινική μελέτη σε αρουραίους ελέγχθηκε η αντιψωριασική δράση μεθανολικού εκχυλίσματος φύλλων του φυτού το οποίο μορφοποιήθηκε σε γαλακτώματα στις εξής συγκεντρώσεις 0,05%, 0,1% και 0,2%. Οι κρέμες αυτές έδειξαν ότι μείωσαν σημαντικά και με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την πάχυνση του δέρματος των ζώων καθώς και άλλα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ψωρίασης , εκδηλώνοντας έτσι μια σημαντική αντιψωριασική δράση.

- ***Andrographis nallamalayana J.L.Ellis (Acanthaceae)***^[70]

Το ξηρό μεθανολικό εκχύλισμα του φυτού μελετήθηκε για την αντιψωριασική του δράση σε μύες με τη χρήση του μοντέλου της IMQ. Η τοπική εφαρμογή του εκχυλίσματος φάνηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου , μέσω μείωσης των επιπέδων IL-22 που εμπλέκονται στον εκτεταμένο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την παθογένεση της ψωρίασης. Η παρουσία βιοδραστικών ενώσεων όπως, α-τοκοφερόλη, β-σιτοστερόλη, τετραδεκανοϊκό οξύ, φλαβόνες/φλαβάνες και οι γλυκοσίδες τους, χρωμόνη και 6-O-ακετυλο-γλυκοσιδικές φλαβόνες, δείχνει ότι το εκχύλισμα του φυτού αυτού θα μπορούσε να αποτελέσει ένα υποψήφιο αντιψωριασικό φάρμακο.

- ***Hypericum perforatum L (Hypericaceae)***^[71]

Το υπερικό ή βάλαμο και συγκεκριμένα το συστατικό υπερφορίνη, εμφανίζει αντιφλεγμονώδη δράση στα T- κύτταρα και διεγείρει τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Επίσης οι υπερικίνες που περιέχει το φυτό δρουν σαν φωτοευαισθητοποιητές και έτσι δεδομένου ότι η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιείται για την ψωρίαση, ένας συνδυασμός με το φυτό ή με καθαρές/συνθετικές υπερικίνες θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ασθένειας.

- **Κερσετίνη**^[72,73]

Η κερσετίνη είναι ένα φλαβονοειδές που συναντάται σε πολλά φυτά όπως *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Fagopyrum tataricum*, *Houttuynia cordata* κ.α. Σε προκλινικές δοκιμές σε μύες φαίνεται ότι έχει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της ψωρίασης καθώς μειώνει το PASI score και βελτιώνει ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που είναι χαρακτηριστικές της ασθένειας. Επίσης, μειώνει σημαντικά τα επίπεδα των TNF-α, IL-6 και IL-17 στον ορό και αυξάνει τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση, υπεροξειδική δεσμουτάση ενώ παράλληλα μειώνει την συσσώρευση της μαλονδιαλδεϋδης στο δέρμα. Τέλος φαίνεται ότι το φλαβονοειδές αυτό αναστέλλει σημαντικά τη δράση των Th-17 και Th-1 κυττάρων δρώντας μέσω του μονοπατιού Jak/STAT.

- **Προανθοκυανιδίνες**^[74]

Οι προανθοκυανιδίνες είναι πολυφαινόλες από διάφορα φυτά και φρούτα και συναντώνται σε υψηλά ποσοστά στα σταφύλια, στα κράνμπερι, στο κόκκινο κρασί και στη μετασεκτοία. Πολλά στοιχεία αποδεικνύουν ότι οι προανθοκυανιδίνες προσφέρουν αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπείες για πολλές ασθένειες όπως, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη, αυτοάνοσες αρθρίτιδες και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, κυρίως μέσω της βελτίωσης του οξειδωτικού στρες, της ρύθμισης της κυτταρικής διαφοροποίησης και της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Πολλές θεωρίες υποστηρίζουν την πιθανή αντιψωριασική δράση των φαινολών αυτών καθώς δεσμεύουν τα μονοπάτια MAPK / NF-κΒ και ενεργοποιούν την έκφραση της οξυγενάσης της αίμης 1 (HO-1). Οι παράμετροι οξειδωτικού στρες, όπως τα δραστικά είδη οξυγόνου και η μαλονδιαλδεΐδη, στη συνέχεια μειώνονται με τα αυξανόμενα επίπεδα αντιοξειδωτικών(καταλάση, υπεροξειδική δεσμουτάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης). Οι προανθοκυανιδίνες επίσης, μειώνουν τον αριθμό των κυττάρων Th17 και επιβραδύνουν την απελευθέρωση των STAT3-εξαρτώμενων κυτοκινών. Επιπλέον, οι προανθοκυανιδίνες είναι αντιπολλαπλασιαστικές και μπορεί να εμποδίσουν την έκφραση του VEGF. Φαίνεται λοιπόν ότι όλες αυτές οι δράσεις είναι πιθανό να συμβάλλουν στη θεραπεία της ψωρίασης.

- **Glycyrrhiza glabra L (Leguminosae)**^[75]

Η γκλαμπριδίνη , συστατικό της ρίζας του φυτού, παρουσιάζει αντι-φλεγμονώδη δράση μέσω μείωσης των επιπέδων προ-φλεγμογών κυτοκινών καθώς και της συγκέντρωσης του μονοξειδίου του αζώτου και των ελευθέρων ριζών. Η αντι-φλεγμονώδης δράση της ουσίας έχει συνδεθεί με την αναστολή της ωρίμανσης των δενδριτικών κυττάρων μέσω παρεμπόδισης της σηματοδότησης NF-κΒ και MAPK, μονοπάτια σημαντικά στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος , ιδιαίτερα στις αυτοάνοσες ασθένειες. Οι δράσεις αυτές έχουν επιβεβαιωθεί in vitro και in vivo σε ψωριασικό μοντέλο μυών . Πιο συγκεκριμένα η χρήση της γκλαμπριδίνης οδήγησε σε μείωση των επιπέδων πολλών κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθογένεση της ψωρίασης (IL-23, IL-6, IL-1β, IL-17A, IL-22), ενώ επίσης έγινε φανερή και η αντιοξειδωτική της δράση μέσω αύξησης της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση, υπεροξειδική δεσμουτάση και μείωση της συσσώρευση της μαλονδιαλδεΐδης στο δέρμα ψωριασικών μυών.

- **Mustard seed**^[76]

Οι σπόροι των φυτών *Brassica nigra* (L.) K.Koch, *Brassica juncea* (L.) Czern και *Sinapis alba* L της οικογένειας Brassicaceae όταν προστέθηκαν σε ποσοστό 5% στη τροφή των ζώων , στα οποία είχε προκληθεί ψωρίαση, φάνηκε να δρουν θετικά στη θεραπεία της νόσου. Μείωσαν τις διηθήσεις των T- κυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων, την ποσότητα μαλονδιαλδεΐδης στο πλάσμα και του νιτρικού οξειδίου, ενώ σημαντική μείωση σημειώθηκε και στα επίπεδα των IFN-α, IL-17 και IL-22. Τέλος παρατηρήθηκε αύξηση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση, υπεροξειδική δεσμουτάση, πράγμα που επιβεβαιώνει την αντιοξειδωτική δράση των σπόρων αυτών.

- **Scutellaria baicalensis Georgi (Lamiaceae)**^[77]

Η βαϊκαλίνη είναι το κύριο φλαβονοειδές και βιοδραστικό συστατικό του φυτού και σε αυτό οφείλονται οι φαρμακολογικές ιδιότητες του. Σε μια προκλινική μελέτη όπου ελέγχθηκε η αντιψωριασική δράση κρέμας που περιείχε 1%, 3% και 5% βαϊκαλίνη φάνηκε ότι η ίδια η ουσία και όχι τα έκδοχα του σκευάσματος, είναι ικανή να επάγει τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

- ***Tripterygium wilfordii* Hook. f (Celastraceae)**^[78,79]

Τα εκχυλίσματα του φυτού περιέχουν πάνω από 70 συστατικά όπως διτερπένια, τριτερπένια, σεσκιτερπένια, β-σιτοστερόλη, δουλκικόλη και γλυκοσίδες. Η τριπτολιδίνη αποτελεί την πιο δραστική ουσία του φυτού και θεωρείται ότι έχει αντι-φλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό να ελεγχθεί η δράση της τριπτολιδίνης κατά της ψωρίασης, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με την ασφάλειά της. Οι μελέτες έδειξαν ότι η ουσία αυτή ασκεί ανασταλτική δράση στη διαφοροποίηση των δενδριτικών, των Th-1 αλλά και των Th-17 κυττάρων, ενώ επίσης μειώνει τη συγκέντρωση των IL-12, IL-23, TNF-α και IFN-γ. Ιδιαίτερα το εκχύλισμα χλωροφορμίου-μεθανόλης όταν συγκρίθηκε με καθιερωμένες αντιψωριασικές θεραπείες αλλά και με τη χρήση της υπεριώδους ακτινοβολίας για τη θεραπεία της ψωρίασης, έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από τη μεθοτρεξάτη.

- ***Phyllanthus virgatus* G.Forst. (Phyllanthaceae), *Crotolaria juncea* Linn. (Leguminosae), *Leucas aspera* (Willd.) Link. (Lamiaceae), *Vitex glabrata* R.Br. (Lamiaceae)**^[80]

Εκχυλίσματα πετρελαϊκού αιθέρα και μεθανόλης των φυτών αυτών εξετάστηκαν in vitro για την πιθανή αντιψωριασική τους δράση και έδωσαν πολύ θετικά αποτελέσματα καθώς ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Η δράση τους αυτή φαίνεται ότι οφείλεται σε αντιοξειδωτικό μηχανισμό, γιατί η εφαρμογή τους στα κύτταρα οδήγησε στην αναστολή της δράσης του μονοξειδίου του αζώτου αλλά και της λιπιδικής υπεροξειδωσης.

- ***Rhododendron fauriei* Franch. (Ericaceae)**^[81, 82]

Η ροδοδενδρίνη είναι ουσία που απομονώθηκε από το φυτό και φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Σε μελέτη in vivo σε μύες, όπου έγινε πρόκληση ψωρίασης με το μοντέλο της IMQ, η ουσία αυτή χορηγήθηκε τοπικά και έδειξε ότι αναστέλλει την επαγόμενη φλεγμονή, μειώνοντας την υπερπλασία του δέρματος και την έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-17, IL-23 και CCL-17. Επίσης ανέστειλε την ενεργοποίηση των μονοπατιών TLR-7 / NF-κΒ και MAP. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η ροδοδενδρίνη μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη και αποτελεσματική θεραπεία για την ψωρίαση.

- ***Euphorbia kansui* S.L.Liou ex S.B.Ho (Euphorbiaceae)**

Η ρίζα του φυτού αποτελείται από διτερπενοειδή (π.χ., κασσουϊνίνη Α και Β) και τριτερπενοειδή (π.χ., euphol) τα οποία είναι και τα κύρια χημικά συστατικά υπεύθυνα για τις αντιϊικές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσορυθμιστικές δράσεις του. Το κλάσμα μεθυλενοχλωριδίου του φυτού έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των Th17

κυττάρων και ανακουφίζει τα συμπτώματα της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. In vivo η χορήγηση του κλάσματος από το στόμα σε ψωριασικούς μύες οδήγησε σε σημαντική μείωση της ακάνθωσης και της διείδυσης φλεγμονωδών κυττάρων στο χόριο καθώς και στην αναστολή της έκφραση των IL-17A, IL-22, IL-23, IL-12, στον σπλήνα και στο δέρμα. Φαίνεται λοιπόν ότι το κλάσμα αυτό του φυτού βελτιώνει τα συμπτώματα της ψωρίασης μέσω της αναστολής της διαφοροποίησης των Th17 και της ενεργοποίησης των δενδριτικών κυττάρων, πράγμα που υποδηλώνει επωφελή δράση στη θεραπεία και την πρόληψη της ψωρίασης.

- ***Datura metel* L (Solanaceae)**^[83]

Μεταξύ των συστατικών του φυτού οι C₂₈ στεροειδικές λακτόνες, έχουν αναφερθεί ότι είναι οι δραστικές ενώσεις για τη θεραπεία της ψωρίασης. Πιο συγκεκριμένα από in vitro, αλλά και από in vivo δεδομένα σε ψωριασικό μοντέλο μυών, φάνηκε ότι το συστατικό αυτό καταστέλλει τη διαφοροποίηση των CD4⁺ κυττάρων μέσω αναστολής της έκφρασης διαφόρων κυτοκινών, οι οποίες παράγονται τόσο από τα T- κύτταρα όσο και από το μονοπάτι (JAK/STAT). Επίσης επηρεάζει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων πράγμα που οδηγεί σε αύξηση των ρυθμιστικών T- κυττάρων (Treg) και σε μείωση των Th-17.

- ***Citrus bergamia* Risso (Rutaceae)**^[84]

Το αιθέριο έλαιο του φυτού περιέχει διτερπένια (25-53% λιμονένιο), λιναλοόλη (2-20%) και οξικό λιναλύλιο (15-40%), ενώ επίσης σε μικρότερο ποσοστό περιέχονται χρωστικές, κηροί, κουμαρίνες και ψωραλένια. Σε κλινική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε μαζί με την UVB ακτινοβολία φάνηκε ότι ο συνδυασμός αυτός μείωσε σημαντικά τον χρόνο και τη δόση της ακτινοβολίας, γεγονός που υποδηλώνει τη σημασία του ελαίου σαν συμπληρωματική θεραπεία της ψωρίασης. Όμως παρατηρήθηκαν και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, ερύθημα, κνησμός, αίσθημα καύσου και πόνος, οι οποίες πιθανόν οφείλονται στα ψωραλένια που περιέχει το έλαιο του φυτού.

- ***Centella asiatica* (L.) Urb (Apiaceae)**^[85]

Ο μαδεκασοσίδης είναι το κυριότερο συστατικό του φυτού και θεωρείται ότι βελτιώνει τις διηθήσεις φλεγμονωδών κυττάρων αλλά και την ενισχυμένη επιθηλιοποίηση. Σε μύες στους οποίους είχε προκληθεί ψωρίαση με τη χρήση της IMQ η χορήγηση τοπικά αλοιφής που περιείχε το γλυκοσίδη οδήγησε σε μείωση των επιπέδων IL-23, IL-22, IL-17A στο mRNA, του αριθμού των Th-17 κυττάρων αλλά και του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων. Καθώς η ουσία αυτή είναι εύκολα διαθέσιμη και το κόστος της χαμηλό θα μπορούσε να αποτελέσει ένα πολλά υποσχόμενο αντιψωριασικό φάρμακο.

- ***Magnolia officinalis* Rehder & E.H.Wilson (Magnoliaceae)**^[86]

Το honokiol είναι ένα διφαινολικό λιγνάνιο που απομονώθηκε από το φυτό και έχει αντιφλεγμονώδη και αντιοαγγειογενετική δράση. Η χορήγησή του σε γονιδιακούς μύες που έπασχαν από ψωρίαση μείωσε τα κύτταρα CD4⁺, ανέστειλε την ενεργοποίηση του NF-κβ και βελτίωσε σημαντικά, κλινικά και ιστοπαθολογικά σημεία της νόσου. Τέλος

παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα TNF-α και IFN-γ καθώς και καταστολή του πυρηνικού p65, του VEGFR-2 και άλλων φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών.

- **Terminalia chebula Retz (Combretaceae)**^[87]

Πολυφαινολικές ενώσεις που απομονώθηκαν από το φυτό φαίνεται ότι έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές δράσεις. Μία από αυτές (σεμπουλανίνη) παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της ψωρίασης. In vivo και in vitro δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η ένωση αυτή μπορεί να βελτιώσει κλινικά και ιστοπαθολογικά σημεία της ασθένειας, και να μειώσει διάφορους προφλεγμονώδεις παράγοντες (IL-17A, IL-23, TNFα, MMP-9) που σχετίζονται με την παθογένεση της ψωρίασης. Οι δράσεις αυτές οφείλονται σε αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και κυρίως στην ρύθμιση της έκφρασης της αιμοξυγενάση-1 (HO-1).

- **Gynura pseudochina (L.) DC (Compositae)**^[88]

Εκχύλισμα των φύλλων του φυτού έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-kB και μειώνει την απελευθέρωση IL-1, IL-6 και του TNF-α. Οι ιδιότητες αυτές υποδηλώνουν πιθανή αντιψωριασική δράση, η οποία ελέγχθηκε και κλινικά σε 25 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Το εκχύλισμα μορφοποιήθηκε σε αλοιφή και η χορήγησή του οδήγησε σε μείωση του ερυθήματος, της απολέπισης, της πάχυνσης του δέρματος αλλά και των παραγόντων NF-kB και Ki-67.

- **Salix alba L (Salicaceae), Vataireopsis araroba (Aguilar) Ducke (Leguminosae), Ammi majus L. (Apiaceae)**^[66]

Πρόκειται για τρία φυτά από τα οποία πρωταπομονώθηκαν το σαλικυλικό οξύ, η ανθραλίνη και το ψωραλένιο, ουσίες που σήμερα παράγονται συνθετικά και χρησιμοποιούνται αρκετά στη θεραπεία της ψωρίασης. Το σαλικυλικό οξύ αποτελεί μια κερατολυτική ουσία και χάρη στις απολεπιστικές της ικανότητες χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία κατά της ψωρίασης. Η ανθραλίνη αναστέλλει την απελευθέρωση προ-φλεγμογών κυτοκινών και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Τέλος το ψωραλένιο, σε συνδυασμό με την UVA ακτινοβολία αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και αποτελεί σήμερα μια αποτελεσματική θεραπεία για την ψωρίαση (PUVA).

II.μ. Μοντέλα Πρόκλησης ψωρίασεως in vivo

Η ανάπτυξη ενός κατάλληλου μοντέλου ψωρίασεως θα διευκόλυνε σημαντικά τη διερεύνηση παθολογικών μηχανισμών της ασθένειας και θα βοηθούσε επίσης στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών αγωγών.^[89] Παρόλα αυτά μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί μοντέλο που να προσομοιάζει 100% την ασθένεια στον άνθρωπο. Το ιδανικό μοντέλο πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: 1. επιδερμικές αλλαγές βασισμένες στον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και σε αλλοιώσεις στη διαφοροποίηση (πάχυνση, ακάνθωση), 2. ανάπτυξη θηλωμάτων (Κανονική και συμμετρική επέκταση των

ραβδώσεων, χωρισμένες από επιμήκεις δερματικές θηλές), 3. παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων (T-κύτταρα, DC , ουδετερόφιλα), 4. αλλοιώσεις στο αγγειακό δίκτυο, 5. ανταπόκριση σε καλώς καθιερωμένα αντιψωριασικά φάρμακα.^[90]

Κρέμα Ιμικιμόδη 5%^[90-99]

Η ιμικιμόδη (Imiquimod) είναι ένας τροποποιητής της ανοσοποιητικής ανταπόκρισης που δρα πιθανώς με την παραγωγή κυτοκινών στα σημεία της βλάβης. Η ιμικιμόδη είναι αποτελεσματική κατά των ιογενών λοιμώξεων και ανταγωνίζεται το σχηματισμό όγκων, κυρίως με επαγωγή της άλφα-ιντερφερόνης και άλλων κυτοκινών. Ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία των εξωτερικών περιπρωκτικών οξυτενών κονδυλωμάτων, καθώς και αυτών των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, σε ενήλικες ασθενείς.

Η πρώτη αναφορά σχετικά με τη χρήση της ιμικουϊμόδης για την πρόκληση ψωρίασης έγινε από τους Van der Fits et al το 2009. Στη βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται μύες τύπου BalbC 8-12 εβδομάδων, μύες τύπου C57BL/6 ίδιας ηλικίας καθώς και μύες τύπου ApoE 28εβδομάδων. Γίνεται καθημερινή επάλειψη 62,5-80 mg κρέμας στην ράχη των ζώων σε ξυρισμένη περιοχή εμβαδού 3*2 ή 3*2,5 ή 3*4 για 5 ή 6 ή 7 ημέρες. Στην ομάδα των μαρτύρων γίνεται επάλειψη με βαζελίνη. Σε κάποιες μελέτες οι επαλείψεις γίνονται στο δεξί αυτί , ενώ στην περίπτωση αυτή το αριστερό αυτί κάθε ζώου αποτελεί τον μάρτυρα. Σε μια ακόμη μελέτη η χορήγηση 200nmol/L οξικού οξέος στο νερό των μυών ταυτόχρονα με την ιμικουϊμόδη οδήγησε στην πρόκληση πιο έντονων συμπτωμάτων ψωρίασης.

Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο και θεωρείται αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα. Είναι εύκολο, γρήγορο , οικονομικό και προσομοιάζει αρκετά την ψωρίαση στον άνθρωπο. Φαίνεται ότι πληροί τα περισσότερα κριτήρια ενός ιδανικού μοντέλου ψωρίασεως, που προαναφέρθηκαν , καθώς ενεργοποιεί τα μονοπάτια STAT1 & STAT3 , διεγείρει την έκκριση διαφόρων παραγόντων φλεγμονής (IFN- α , IL-1 α , IL-6, IL-23, IL-17, IL-22) και οδηγεί στην εμφάνιση επιδερμικών αλλαγών όπως απολέπιση, ακάνθωση, υπερκεράτωση και παρακεράτωση.

Διαδερμική ένεση με IL-23^[100-105]

Για την πρόκληση ψωρίασεως γίνεται ένεση με IL-23 είτε στο αυτί, είτε στην πλάτη μυών τύπου C57BL/6 ή BalbC . Στην πρώτη περίπτωση πραγματοποιείται διαδερμική ένεση 0,5 μ g σε 20 μ l PBS ανά 2 ημέρες για 14 ημέρες ή 1 μ g/μέρα για 6 μέρες, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η πρόκληση της ασθένειας γίνεται με 1-3 μ g/μέρα διαδερμική ένεση στην πλάτη για 3-4 ημέρες σε 100 μ l PBS. Στην ομάδα των μαρτύρων γίνεται διαδερμική ένεση με PBS.Επίσης η ταυτόχρονα χορήγηση 1 μ g IL-18 αλλά και η ταυτόχρονη επάλειψη με ιμικιμόδη φαίνεται να εντείνει ακόμα περισσότερο τα συμπτώματα ψωρίασης.

Η χρήση αυτού του μοντέλου οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων IL-6 και IL-12 στον ορό , στην αυξημένη έκφραση IL-17A, IL-17F, IL-21, IFN- γ , στην αύξηση των επιπέδων B4, LL-37, S100A4 και S100A7a (αντιμικροβιακά πεπτίδια), στον υπερπολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων, στην πάχυνση της επιδερμίδας, στην αύξηση των μονοπύρηνων και σε παρακεράτωση. Φαίνεται λοιπόν ότι αποτελεί ένα ικανοποιητικό μοντέλο για την πρόκληση ψωρίασης, αλλά είναι πιο δύσκολη και επίπονη διαδικασία για τα ζώα καθώς και πιο ακριβή από το μοντέλο της ιμικιμόδης.

TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)^[106-109]

Στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται διάλυμα TPA: ακετόνη για την πρόκληση ψωρίασης σε μύες τύπου BalbC, C57BL6, ApoE, Skh1 αλλά και σε γονιδιακά τροποποιημένους μύες όπως K5STAT3C. Η διαδικασία γίνεται κατά κύριο λόγο στα αυτιά των ζώων και πιο σπάνια στην ράχη. Στην πρώτη περίπτωση εφαρμόζεται 2 φορές την εβδομάδα για 8 εβδομάδες 20μL διάλυμα συγκέντρωσης TPA 0,1μg/mL ενώ στην πλάτη εφαρμόζονται 20 μL 100μM TPA για 3 ημέρες. Και στις δύο περιπτώσεις ως μάρτυρας χρησιμοποιείται ακετόνη.

Με τη χρήση του προτύπου αυτού, επιτυγχάνεται αυξημένο πάχος δέρματος, ερυθρότητα, λεπιδώδες δέρμα, φλεγμονή (φλεγμονώδη κύτταρα στη δερμίδα) και αυξημένα επίπεδα IL-17F, ενώ δεν παρατηρείται αύξηση άλλων παραγόντων. Είναι λοιπόν φανερό, ότι το μοντέλο αυτό δεν προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό την ψωρίαση στον άνθρωπο καθώς λείπουν πολλά ιστολογικά και ανοσολογικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ασθένεια.

Ξενομεταμόσχευση (Xenotransplantation)^[110-111]

Το μοντέλο αυτό είναι αρκετά δύσκολο, χρονοβόρο και επίπονο για τα ζώα καθώς αποτελεί ουσιαστικά μια χειρουργική επέμβαση που χρειάζεται τεχνογνωσία και συνεργασία με ψωριασικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνεται βιοψία από ασθενείς-δότες με μέτρια ή σοβαρή ψωρίαση, οι οποίοι δεν πρέπει να έχουν λάβει θεραπεία για τουλάχιστον ένα μήνα. Τα κομμάτια αυτά της βιοψίας κόβονται σε μικρότερα (περίπου 2cm²) και μεταμοσχεύονται στην πλάτη ανοσοκατεσταλμένων μυών, αφού έχει προηγηθεί ξύρισμα κατάλληλης επιφάνειας δέρματος και αφαίρεσή της. Στη συνέχεια ακολουθεί μια περίοδος επουλώσεως 10 ημερών.

Φάρμακα^[112-114]

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την έναρξη ή την επιδείνωση της ψωρίασης. Μερικά από αυτά είναι τα άλατα λιθίου, τα ανθελονοσιακά, οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE), οι τετρακυκλίνες, καθώς και η διακοπή χορήγησης κορτικοστεροειδών. Τα φάρμακα αυτά δε χρησιμοποιούνται όμως σαν μοντέλα για την πρόκληση ψωρίασεως σε προκλινικό στάδιο, με εξαίρεση την προπρανολόλη η οποία χρησιμοποιήθηκε για την πρόκληση της ασθένειας σε ινδικά χοιρίδια, τοπικά, από το στόμα αλλά και ενδοδερμικά. Το μοντέλο αυτό όμως δε φαίνεται να προσομοιάζει την ασθένεια καθώς εκτός από την πρόκληση ακάνθωσης στην επιδερμίδα, κανένα άλλο χαρακτηριστικό ιστολογικό στοιχείο ψωρίασης (παρακεράτωση, αποστημάτια Munro, θηλωμάτωση) δεν εμφανίστηκε.

Παχυσαρκία-Μεταβολικό σύνδρομο^[98,115-117]

Η παχυσαρκία φαίνεται ότι συμβάλλει τόσο στην έναρξη όσο και στην επιδείνωση της ψωρίασεως. Για αυτό το λόγο στη βιβλιογραφία έχουν γίνει προσπάθειες για την ανάπτυξη μοντέλων που να συνδυάζουν την ψωρίαση με την παχυσαρκία και τη δυσλιπιδαιμία. Πιο συγκεκριμένα εφαρμόζεται το μοντέλο της μικιμόδης σε μύες τύπου ApoE, ενώ σε άλλη μελέτη σε μύες τύπου BalbC εφαρμόζεται το ίδιο μοντέλο με ταυτόχρονη ενδοεπεριτοναϊκή ένεση της ορμόνης λιποκαλίνη-2, πράγμα που οδήγησε σε πιο έντονα σημεία ψωρίασης σε σχέση με την απλή επάλειψη με μικιμόδη.

II.v. Εκχυλίσματα που μελετήθηκαν

Ceratothoa oestroides

Το είδος *Ceratothoa oestroides* ανήκει στην ομάδα των ισοπόδων. Πρόκειται για ένα πρωτανδρικό ερμαφρόδιτο παράσιτο, ιδιαίτερα διαδεδομένο στα ψάρια ^[118]. Αποτελεί ένα από τα πιο συνηθισμένα παράσιτα της οικογένειας Cyathoidae ^[119]. Έχει ανιχνευθεί σε 6 διαφορετικές οικογένειες ψαριών: Sparidae, Carangidae, Clupeidae, Maenidae, Scorpanidea και Mugilidae, αλλά συχνότερα εντοπίζεται στην τσιπούρα (Sparidae) ^[120].

Ως πρωτανδρικό ερμαφρόδιτο, το παράσιτο περνάει από διαφορετικά αναπτυξιακά στάδια: αρσενική εφηβεία, παρατεταμένη αρσενική εφηβεία, μεταβατικό στάδιο, γυναικεία εφηβεία και τελικά παρατεταμένη γυναικεία εφηβεία. Κατά τη διάρκεια της φάσης της αρσενικής εφηβείας, το παράσιτο χάνει την ικανότητα κολύμβησης και όταν εγκατασταθεί στην στοματική κοιλότητα ενός ψαριού, δεν είναι σε θέση να μεταναστεύσει ενεργά σε άλλον ξενιστή ^[121]. Συνήθως, εγκαθίσταται στην στοματική κοιλότητα του ξενιστή, δυσχεραίνοντας έτσι την καταπολέμησή του. Στα προσβεβλημένα ψάρια παρατηρούνται απώλεια βάρους, αδράνεια, αιμορραγία στο βλέφαρο, αναπνευστική δυσχέρεια, κάψιμο στα βράγχια και εστιακή νέκρωση ^[122,123].

Η επίδρασή του *C. oestroides* στην υγεία των ψαριών και στο οικονομικό κέρδος είναι σημαντική, κυμαινόμενη από την επιβράδυνση της ανάπτυξης και τη μειωμένη ανοσολογική ικανότητα έως την άμεση απώλεια λόγω της μαζικής θνησιμότητας νεαρών ψαριών. Λόγω της προστατευμένης θέσης του παρασίτου στην στοματική κοιλότητα των ξενιστών, η χημική αντιμετώπισή του είναι αναποτελεσματική ^[118].



Εικόνα 7: Ισόποδο *Ceratothoa oestroides*.

Melissa officinalis L.^[124]

Το φυτό *M. officinalis*, επίσης γνωστό ως βάλσαμο λεμονιού, κοινό βάλσαμο ή γλυκό βάλσαμο, είναι πολυετές αρωματικό βότανο που ανήκει στην οικογένεια Lamiaceae. Σύμφωνα με το "The Plant List" το *Melissa officinalis* L. είναι το μοναδικό όνομα που έχει γίνει δεκτό για το φυτό, με εννέα συνώνυμα συμπεριλαμβανομένων των: "*Melissa officinalis* subsp. *altissima* (Sm.) Arcang., *Melissa officinalis* var. *altissima* (Sm.) K. Koch, *Melissa officinalis* var. *cordifolia* (Pers.) K. Koch, *Melissa officinalis* var. *foliosa* Briq., *Melissa officinalis* var. *graveolens* (Host) Nyman, *Melissa officinalis* var. *hirsuta* K. Koch, *Melissa officinalis* subsp. *officinalis*, *Melissa officinalis* var. *romana* (Mill.) Woodv. και *Melissa officinalis* var. *villosa* Benth".

Το φυτό φθάνει στο ύψος των 30-125 cm και αποτελείται από μαλακές μικρές τρίχες που περιβάλλουν όλα τα μέρη του. Το στέλεχος είναι όρθιο, διακλαδισμένο, συνήθως γυμνό και τετράπλευρο και τα φύλλα ωσειδή, με 6 cm μήκος και 3 cm πλάτος. Τα λουλούδια είναι λευκά ή ανοιχτό ροζ και αποτελούνται από μικρές συστάδες των 4 έως 12 ανθέων το καλοκαίρι, ενώ οι σπόροι του φυτού είναι πολύ μικροί μήκους περίπου 1 έως 1,5 mm, με σκούρο καφέ ή μαύρο χρώμα. Ευδοκίμει σε περιοχές με θερμοκρασία 15-35 °C παγκοσμίως με επικρατέστερες περιοχές προέλευσης την Ανατολική Μεσόγειο, τη Δυτική Ασία, τη Νότια Ευρώπη, τον Καύκασο και το Βόρειο Ιράν.

Η φυτοχημική ανάλυση του φυτού αποκαλύπτει την παρουσία διαφόρων προϊόντων όπως τερπένια και φαινολικές ενώσεις. Τα κύρια δραστικά συστατικά είναι πτητικές ενώσεις (π.χ. σιτρονελλάλη και γερανιόλη), τριτερπένια (π.χ. ουρσολικό οξύ και ολεανολικό οξύ) και φαινολικά παράγωγα (π.χ. παράγωγα καφεϊκού οξέος, λουτεολίνη, ναριγενίνη και εσπεριδίνη).

Κάποιες ιδιότητες του φυτού όπως η αγχολυτική, η αντική, η αντισπασμωδική του δράση, καθώς και η επίδρασή του στη διάθεση, τη γνωστική λειτουργία και τη μνήμη έχουν μελετηθεί κλινικά. Βέβαια υπάρχουν και πολλές άλλες φαρμακολογικές ιδιότητες που έχουν αποδοθεί στο φυτό όπως: αντικαταθλιπτική, αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, υπογλυκαιμική και υπολιπιδαιμική δράση, ενώ φαίνεται να δα προστατευτικά στο νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα.

***Cedrus brevifolia* A. Henry ex Elwes & A. Henry^[125]**

Ο κέδρος είναι ένα σημαντικό ενδημικό δέντρο της Κύπρου και ανήκει στην οικογένεια Pinaceae. Στην αρχαιότητα, ο Θεόφραστος (371-287 π.Χ.) ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε στην ύπαρξή του στην Κύπρο, τη Φοινίκη και τη Συρία ως ένα σημαντικό δένδρο της εποχής εκείνης. Το ξύλο του κέδρου έχει εκτιμηθεί ιδιαίτερα από την αρχαιότητα για την κατασκευή ναών, παλατιών και πλοίων.

Στη Νοτιοδυτική Τουρκία το εκχύλισμα πίσσας από το φυτό *C. libani*, χρησιμοποιείται εσωτερικά και εξωτερικά για να επούλωσει πληγές, να καταπολεμήσει τα παράσιτα και να θεραπεύσει διάφορες ασθένειες. Ο φλοιός του *C. brevifolia* είναι πλούσιος σε ενώσεις με αντιοξειδωτική δράση και ικανότητα αναστολής της 15-λιποξυγενάσης, ενώ το υδατικό εκχύλισμα φύλλων του φυτού εμφανίζει αντιβακτηριακή δράση.

Η φυτοχημική ανάλυση του *C. brevifolia* έδειξε ότι το μεθανολικό εκχύλισμα αποτελείται από φλαβονοειδή, μια υδρολυόμενη ταννίνη και φαινολικά παράγωγα, ενώ το υδατομεθανολικό εκχύλισμα μόνο από φλαβονοειδή. Και τα δύο εκχυλίσματα μετά από *in vitro* μελέτη φαίνεται να έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες αποδόθηκαν στα φαινολικά παράγωγα που περιέχουν.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση είναι μια συχνή χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης δερματοπάθεια που συναντάται στο 2-3% του γενικού πληθυσμού. Έχει συσχετιστεί με πολλές συνοσηρότητες όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνο, άγχος και κατάθλιψη, ασθένεια φλεγμονώδους εντέρου και ψωριασική αρθρίτιδα. Χαρακτηρίζεται κυρίως από κνησμώδεις πλάκες που αποτελούνται από παχιά, αργυρόχροα λέπια, και η κλινική αυτή εικόνα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρόλο που η ακριβής αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί, θεωρείται ότι μακροφάγα, ουδετερόφιλα και κύτταρα Th1 / Th17 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των δερματικών βλαβών επάγοντας τη φλεγμονή. Είναι λοιπόν φανερό πόσο σημαντική είναι η ανάπτυξη ενός ζωικού μοντέλου ψωριάσεως καθώς θα διευκόλυε σε μεγάλο βαθμό την έρευνα για τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την ψωρίαση, ενώ θα συνέβαλε σημαντικά και στον προκλινικό έλεγχο νέων αντιψωριασικών φαρμάκων. Όμως η ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόκλησης ψωριάσεως που να προσομοιάζει πλήρως την ασθένεια στον άνθρωπο, είναι αρκετά δύσκολο καθώς υπάρχουν μεγάλες διαφορές. Για παράδειγμα, σε σχέση με το ανθρώπινο δέρμα, το δέρμα των μυών έχει μια πυκνότερη κατανομή των τριχοθυλακίων, λεπτότερη επιδερμίδα και ένα υποκείμενο στρώμα δερματικών μυών που είναι γενικά απουσιάζει στους ανθρώπους. Επιπλέον, οι μύες διαθέτουν υποσύνολα φλεγμονωδών κυττάρων που απουσιάζουν από τον άνθρωπο. Το ιδανικό μοντέλο πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: 1. επιδερμικές αλλαγές βασισμένες στον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και σε αλλοιώσεις στη διαφοροποίηση(πάχυνση, ακάνθωση), 2. ανάπτυξη θηλωμάτων (Κανονική και συμμετρική επέκταση των ραβδώσεων, χωρισμένες από επιμήκεις δερματικές θηλές), 3. παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων (T-κύτταρα, DC , ουδετερόφιλα), 4. αλλοιώσεις στο αγγειακό δίκτυο, 5. ανταπόκριση σε καλώς καθιερωμένα αντιψωριασικά φάρμακα.

Για το λόγο αυτό στην παρούσα εργασία πρωταρχικός σκοπός ήταν η ανάπτυξη ενός επιτυχημένου ζωικού μοντέλου πρόκλησης ψωριάσεως που να προσομοιάζει όσο τα δυνατόν την ασθένεια στ άνθρωπο. Με βάση τη βιβλιογραφία το μοντέλο που κυριαρχεί είναι η χρήση της ιμικιμόδης σε διάφορα είδη μυών .Επίσης υπήρξε αναφορά ότι η χρήση του οξικού οξέος στο νερό των ζώων επιδεινώνει ακόμα περισσότερο τα συμπτώματα της ιμικιμόδης. Έτσι δεδομένου ότι το οξικό οξύ έχει ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες έγινε μια συγκριτική μελέτη τριών μοντέλων πρόκλησης ψωριάσεως σε τρία διαφορετικά είδη μυών. Το πρότυπο που έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα είναι και αυτό που χρησιμοποιήθηκε στη δεύτερη φάση της εργασίας ,όπου και πραγματοποιήθηκε μια αρχική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

Οι ασθενείς με ψωρίαση αντιμετωπίζουν πολλά προβλήματα που έχουν αντίκτυπο και στην κοινωνική τους ζωή και πολλοί από αυτούς δεν ανταποκρίνονται στις υπάρχουσες θεραπείες. Είναι λοιπόν φανερό η ανάγκη για νέες ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές αγωγές . Το ελαϊκό εκχύλισμα του ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* από προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου έχει δείξει σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση ,

η οποία είναι απαραίτητη για τη θεραπεία της ψωριάσεως . Επίσης τα εκχυλίσματα των φυτών *Melissa officinalis* και *Cedrus brevifolia* είναι πλούσια σε φαινολικές ενώσεις που τους προσδίδουν αξιόλογες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Για το λόγο αυτό τα παραπάνω εκχυλίσματα αξιολογήθηκαν για την πιθανή αντιψωριασική τους δράση.

Κεφάλαιο 1

Αξιολόγηση πειραματικού μοντέλου πρόκλησης ψωριάσεως

1.1. Υλικά και μέθοδοι

1.1.1. Πειραματόζωα

Χρησιμοποιήθηκαν τρεις τύποι αρσενικών εντρίχων μυών, BalbC, C57BL/6 και ApoE. Κατά την διάρκεια των πειραμάτων είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε κατάλληλη τροφή για μύες και σε νερό δικτύου. Τα πειραματόζωα ήταν 6-15 εβδομάδων και κατά την έναρξη του πειράματος και καθ' όλη τη διάρκειά του βρίσκονταν υπό ελεγχόμενες και συγκεκριμένες συνθήκες. Το επίπεδο της υγρασίας ήταν 45- 55%, η θερμοκρασία είχε ρυθμιστεί στους 22-25° C, και οι κύκλοι φωτός είχαν 12ώρες διάρκεια. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν εγκρίθηκαν από την επιτροπή έγκρισης πρωτοκόλλων (5768/30-10-2017, 5769/30-10-2017, 5770/30-10-2017)

Πριν την έναρξη του πειράματος υπήρξε μία περίοδος εγκλιματισμού στον θάλαμο πειραματισμού, των πειραματόζωων που χρησιμοποιήθηκαν, η οποία είχε διάρκεια 7 ημέρες. Στη συνέχεια, το δέρμα ελέγχθηκε οπτικά προκειμένου τα ζώα να μην φέρουν πληγές, ουλές ή άλλα σημάδια που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν το πείραμα. Τέλος, ακολούθησε παρατήρηση της γενικής υγείας τους, και των παρακάτω παραμέτρων:

- Κατανάλωση τροφής
- Συμπεριφορά

ώστε να κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα χωρίς μεγάλες αποκλίσεις.

1.1.2. Πρωτόκολλα πρόκλησης ψωρίασης

Πριν την έναρξη των πειραμάτων (ημέρα 0) προηγήθηκε ξύρισμα στο κάτω μέρος της ράχης των μυών επιφανείας 3*2,5 cm², με κατάλληλη ξυριστική μηχανή. Για το λόγο αυτό ήταν απαραίτητη η αναισθησία, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μίγματος αναισθητικών: Rompun (20 mg/mL ξυλαζίνη) 10μL/ζώο και Imalgene 1000 (100mg/mL υδροχλωρική κεταμίνη) 30 μL/ζώο. Η αναισθησία επέρχεται μετά από ενδοπεριτοναϊκή ένεση 0,03mL- 0,04mL του μίγματος ανάλογα με το βάρος του μύος.

Συνολικά έγιναν 3 πειράματα, ένα για κάθε είδος μύος. Σε κάθε ένα από αυτά χρησιμοποιήθηκαν 20 μύες οι οποίοι κάθε φορά χωρίστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες των 5 μυών. Οι ομάδες αυτές ήταν :

- α. Επάλειψη με κρέμα ιμικιμόδη 5%
- β. Επάλειψη με κρέμα ιμικιμόδη 5% εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ.
- γ. Επάλειψη με κρέμα ιμικιμόδη 5% και το νερό των ζώων περιείχε 200mmol/L οξικό οξύ.
- δ. Επάλειψη με βαζελίνη (ομάδα μαρτύρων- υγιές δέρμα)

Τέλος πραγματοποιήθηκε και ένα επαναληπτικό πείραμα σε μύες τύπου BalbC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν άλλοι 20 μύες, που χωρίστηκαν και αυτοί με τον παραπάνω τρόπο.

1.1.3. Πρωτόκολλο συμπεριφορικής ανάλυσης

Κατά τη διάρκεια του επαναληπτικού πειράματος έγινε βιντεοσκόπηση των μυών την ημέρα 0, δηλαδή πριν την έναρξη του πειράματος και το ξύρισμα, την ημέρα 3 και την ημέρα 7. Κάθε ζώο βιντεοσκοπείται 5 λεπτά σε κενό κλουβί με κάμερα που βρίσκεται στερεωμένη σε τρίποδα στο ίδιο πάντα ύψος. Κάθε φορά γίνεται καθαρισμός του κλουβιού με ισοπροπανόλη, για να φύγουν οσμές από το προηγούμενο ζώο κάτι που θα επηρέαζε τη συμπεριφορά του επόμενου. Η ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Kinovea, όπου μελετήθηκε η απόσταση που διένυσαν τα ζώα, το πόσες φορές ανασηκώθηκαν στα δύο τους πόδια (rearing) και το πόσες φορές ακινητοποιήθηκαν για 3'' (freezing). Η ανάλυση έγινε από δύο αξιολογητές.

1.1.4. Συνοπτική περιγραφή πειράματος

- Ημέρα 0 : ξύρισμα στο κάτω μέρος της ράχης των μυών επιφανείας 3*2,5 cm²
- Ημέρες 1-6: Επάλειψη με 62,5mg κρέμα ιμικιμόδη(5%) ή κρέμα ιμικιμόδη 5% εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ ή κρέμα ιμικιμόδη 5% και το νερό των ζώων περιείχε 200mmol/L οξικό οξύ.
- Ημέρες 1,3,5,7 : Πραγματοποιούνται οι μετρήσεις πάχους, ερύθημα, ενυδάτωση και άδηλη απώλεια ύδατος.
- Ημέρες 1-7: Καθημερινή λήψη φωτογραφιών.
- Ημέρα 1 & 7: Λήψη strippings.
- Ημέρα 0, 3, 6 : Βιντεοσκόπηση (μόνο στο επαναληπτικό πείραμα)
- Ημέρα 8: Ευθανασία και δειγματισμός

1.1.5. Αρχές μεθόδων μετρήσεων και όργανα

Φωτογραφικό υλικό

Για την λήψη ψηφιακών εικόνων από την περιοχή ενδιαφέροντος του δέρματος χρησιμοποιήθηκε ψηφιακή μηχανή Nikon D5100 με προσαρμοσμένο φακό Nikon Nikkor AF-S Micro 60 mm f/2.8 G ED, SWMED IF Aspherical, η οποία βρισκόταν μόνιμα στερεωμένη σε κάθετα από το αντικείμενο φωτογράφησης.

Σαν υπόστρωμα τοποθέτησης των μυών χρησιμοποιήθηκε πλαστικοποιημένο χαρτόνι μωβ απόχρωσης, οπότε και ελαχιστοποιήθηκαν οι αντανακλάσεις.

Φωτογραφίες λήφθηκαν κάθε μέρα κατά τη διάρκεια του πειράματος (ημέρα 0 έως ημέρα 7).

Άδηλη απώλεια ύδατος

Η άδηλη απώλεια ύδατος (Transepidermal water loss TWL ή TEWL) ορίζεται ως η μέτρηση της ποσότητας του νερού που περνά από μέσα από το σώμα (ζώου ή φυτού) μέσω του επιδερμικού στρώματος (δέρμα) προς την περιβάλλουσα ατμόσφαιρα μέσω των διεργασιών διάχυσης και εξάτμισης. Η μέτρηση της TWL μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό βλάβης του δέρματος που προκαλείται από ορισμένες χημικές ουσίες, φυσικής προσβολής (όπως "stripping ταινία») ή παθολογικές καταστάσεις όπως έκζεμα, καθώς τα ποσοστά της άδηλης απώλειας ύδατος αυξάνονται σε αναλογία με το επίπεδο της βλάβης. Ωστόσο, επηρεάζεται επίσης από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η υγρασία, η θερμοκρασία, η εποχή του έτους και η περιεκτικότητα σε υγρασία του δέρματος (επίπεδο ενυδάτωσης).

TEWAMETER TM 210 – Αρχή μεθόδου

Η μέτρηση της άδηλης απώλειας ύδατος στο πείραμά έγινε με τη χρήση του μηχανήματος Tewameter TM 210. Το μέσο αυτό μετρά το ποσοστό σχετικής υγρασίας στην επιφάνεια του δέρματος, χρησιμοποιώντας ένα αισθητήριο ηλεκτρόδιο. Μείωση της TEWL είναι ένας δείκτης της υψηλής ακεραιότητας του δερματικού φραγμού. Ο ανιχνευτής Tewameter μετρά την κλίση της εξάτμισης νερού από το δέρμα έμμεσα μετρώντας τη θερμοκρασία και τη σχετική υγρασία από τα δύο ζεύγη των αισθητήρων στο εσωτερικό του κοίλου κυλίνδρου. Η μέτρηση αυτή αποτελεί μέθοδο ανοιχτού θαλάμου και είναι η μόνη μέθοδος για τη συνεχή αξιολόγηση της TEWL χωρίς να επηρεάζεται το μικρόπεριβάλλον του δέρματος. Ένας μικροεπεξεργαστής αναλύει τα δεδομένα και εκφράζει το ρυθμό εξάτμισης σε $g / h / m^2$.^[126]

Η όλη διαδικασία μέτρησης της άδηλης απώλειας ύδατος στηρίζεται στο νόμο της διάχυσης ή νόμο του Fick:

$$J_s = (K_m * D * C_s) / h$$

Όπου:

J_s = h σταθερή ροή του νερού ($mg / cm^2 * s$)

K_m = ο συντελεστής κατανομής του νερού μεταξύ κεράτινης στοιβάδας και της επιδερμίδας.

D = σταθερά διάχυσης του νερού (cm^2 / s)

C_s = διαφορά συγκέντρωσης του νερού μεταξύ του κατώτερου και ανώτερου τμήματος της κεράτινης στοιβάδας (mg / cm^3)



Εικόνα 8: Tewameter TM 210

TEWAMETER TM 210 - Πρωτόκολλο Μέτρησης Άδηλης Απώλειας Νερού.

- Προετοιμασία δωματίου: Οι ιδανικές συνθήκες για τις μετρήσεις είναι 20 °C και υγρασία 40-60%. Για ακριβή αποτελέσματα να μην γίνονται οι μετρήσεις κοντά σε λάμπα ή υπό το φως του ήλιου. Να γίνονται την ίδια περίπου ώρα κάθε φορά και να κρατούνται οι συνθήκες σταθερές.
- Προετοιμασία του εθελοντή: Ξεκούραση για 10-20min ώστε να επανέλθει η κυκλοφορία στο φυσιολογικό. Στους μύες, αποφυγή πρόκλησης στρες με οποιονδήποτε τρόπο.
- Χρήση του probe heater: Σε φυσιολογικές συνθήκες δωματίου μια σταθερή μέτρηση μπορεί να ληφθεί μετά από 20 min.
- Τρόπος χειρισμού του probe: Κρατήστε την probe ανάμεσα στα δάχτυλα από το τέλος της λαβής. Να τοποθετείται η κεφαλή της probe (από την σωστή πλευρά, που έχει τον αισθητήρα) πάνω στο δέρμα.
- Να μην υφίσταται μεγάλη πίεση, υπάρχει περίπτωση έτσι να καταστραφεί ο αισθητήρας.
- Μην υπάρχει λιγότερη πίεση από όσο χρειάζεται, διότι αν ο αισθητήρας δεν εφάπτεται πλήρως πάνω στο δέρμα μπορεί να εξατμιστεί νερό από τα διάκενα μεταξύ αυτού και δέρματος και να βγουν οι μετρήσεις λανθασμένες. Ο ανιχνευτής να κρατάται εντελώς ακίνητος κατά τη διάρκεια της μέτρησης.
- Η ομιλία ή η αναπνοή κοντά στον ανιχνευτή κατά τη διάρκεια της μέτρησης δημιουργεί προβλήματα.
- Να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην κεφαλή και στο συρματάκι του αισθητήρα. Να προστατεύονται από βρωμιές, πτώσεις, ζημιές και προσοχή μην έρχεται σε επαφή το χέρι με το συρματάκι του.

Μέτρηση

- Κάθε δευτερόλεπτο εμφανίζεται μια τιμή μέτρησης.
- Συστήνεται να σταματά η λήψη των διαδοχικών τιμές μετρήσεων μετά το πέρας των 30 sec ή όταν η τυπική απόκλιση φτάσει 0,2 (σταθερές μετρήσεις).
- Στο τέλος της διαδικασίας μέτρησης, εντοπίζεται αυτόματα η τιμή με τη μικρότερη τυπική απόκλιση.
- Η αντίστοιχη μέση τιμή των διαδοχικών μετρήσεων, αντιπροσωπεύει καλύτερα την πραγματική τιμή TEWL.
- Συνιστάται η παρακολούθηση παράλληλα των μέσων τιμών των μετρήσεων καθώς και της τυπικής απόκλισης πάνω στην καμπύλη.^[126]

Ενυδάτωση

Η ενυδάτωση του δέρματος θεωρείται η πιο σπουδαία ιδιότητα των καλλυντικών και φαρμακευτικών σκευασμάτων . Αυτό απορρέει από το γεγονός ότι το νερό είναι το συστατικό εκείνο που δίνει πλαστικότητα στα νεκρά κύτταρα της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα το δέρμα να γίνεται λείο και μαλακό. Η κεράτινη στιβάδα της επιδερμίδας ενός κανονικού δέρματος περιέχει 10-20 % υγρασία. Η υγρασία αυτή προέρχεται από τη βασική ή μητρική στιβάδα , που περιέχει περίπου 70% νερό, και μεταφέρεται με μια ορισμένη ταχύτητα που καλείται ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας. Μερικά όμως μόρια νερού διαχέονται μέσα από την κεράτινη στιβάδα και απελευθερώνονται στο περιβάλλον με μια ορισμένη ταχύτητα που λέγεται ταχύτητα αφυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας. Στα κανονικά δέρματα υπάρχει πάντα μια ισορροπία μεταξύ του νερού που έρχεται στην κεράτινη στιβάδα από τη μητρική και του νερού που αποβάλλεται από την κεράτινη στην ατμόσφαιρα. Δηλαδή , σε αυτά τα δέρματα η ταχύτητα ενυδάτωσης είναι ίση με την ταχύτητα αφυδάτωσης. Αν το νερό, για οποιοδήποτε λόγο, απομακρύνεται από την κεράτινη στιβάδα πιο γρήγορα απ' ό τι προσλαμβάνεται από τις κατώτερες στιβάδες , το δέρμα αφυδατώνεται και χάνει την ελαστικότητά του. Πράγματι , αν η περιεκτικότητα της κεράτινης στιβάδας σε νερό μειωθεί, σε ποσοστό κάτω από 10 % , που θεωρείται σαν το ελάχιστο φυσιολογικό όριο, το δέρμα γίνεται τραχύ και πολλές φορές λεπιδωτό (αφυδατωμένο δέρμα).

CORNEOMETER CM820 - Αρχή μεθόδου

Η μέτρηση της ενυδάτωσης στο πείραμα έγινε με τη χρήση του οργάνου CORNEOMETER CM 820. Το όργανο αυτό εδώ και 25 χρόνια αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο παγκοσμίως για αναπαραγωγίμο και ακριβή προσδιορισμό του επιπέδου ενυδάτωσης της επιφάνειας του δέρματος (κεράτινη στιβάδα). Η ακρίβεια των άλλων οργάνων μέτρησης ενυδάτωση στην αγορά αξιολογείται πάντα κατά το πρότυπο του Corneometer®.

Η μέτρηση βασίζεται στη μέτρηση χωρητικότητας ενός διηλεκτρικού μέσου. Το Corneometer® CM 820 μέτρα την αλλαγή στην διηλεκτρική σταθερά λόγω της ενυδάτωσης της επιφάνειας του δέρματος , αλλάζοντας την χωρητικότητα ενός πυκνωτή ακριβείας. Η μέτρηση μπορεί να ανιχνεύσει ακόμη και μικρές αλλαγές στο επίπεδο ενυδάτωσης.



Εικόνα 9: Corneometer CM 820

CORNEOMETER CM 820 - Πρωτόκολλο μέτρησης της ενυδάτωσης του δέρματος.

- Προετοιμασία δωματίου: Οι ιδανικές συνθήκες για τις μετρήσεις είναι 20°C και υγρασία 40-60%. Για ακριβή αποτελέσματα, να μην γίνονται οι μετρήσεις κοντά σε λάμπα ή υπό το φως του ήλιου. Να γίνονται την ίδια περίπου ώρα κάθε φορά και να κρατούνται οι συνθήκες σταθερές.
- Προετοιμασία του εθελοντή: Ξεκούραση για 10-20min ώστε να επανέλθει η κυκλοφορία στο φυσιολογικό. Στους μύες, αποφυγή πρόκλησης στρεσογόνου κατάστασης με οποιονδήποτε τρόπο.
- Να μην γίνονται μετρήσεις αμέσως μετά την επάλειψη με σκεύασμα γιατί τότε θα μετρηθεί η περιεκτικότητα νερού του σκευάσματος και όχι η ενυδάτωση το δέρματος
- Έλεγχοι για το πόσο διαρκεί η επιπλέον ενυδάτωση λόγω του σκευάσματος πρέπει να διεξάγονται κάθε ώρα ή συχνότερα.

Ερυθρότητα

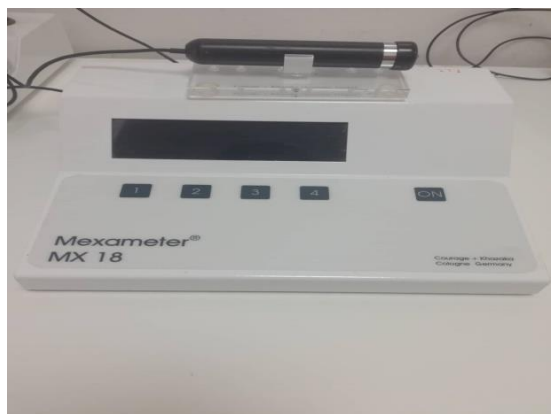
Το ερύθημα του δέρματος είναι χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας της ψωρίασης και αποτελεί ένδειξη φλεγμονής.

Mexameter® MX 18- Αρχή μεθόδου.

Για τη μέτρηση του ερυθήματος χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα Mexameter® MX 18. Αποτελεί ένα εύκολο, γρήγορο και οικονομικό εργαλείο για τη μέτρηση της μελανίνης και του ερυθήματος μέσω της αντανάκλασης. Το όργανο αυτό είναι παγκοσμίως αποδεκτό για τη χρήση τους σε διάφορες επιστημονικές μελέτες.

Η μέτρηση βασίζεται στην απορρόφηση/ αντανάκλαση. Ο ανιχνευτής εκπέμπει σε 3 ειδικά μήκη κύματος και ένας δέκτης μετράει το φως που αντανακλάται στο δέρμα. Εφόσον οριστεί η ποσότητα του εκπεμπόμενου φωτός, μπορεί να υπολογιστεί και η ποσότητα φωτός που απορροφάται από το δέρμα. Για τη μέτρηση του ερυθήματος επιλέγονται ειδικά

μήκη κύματος που αντιστοιχούν στη μέγιστη απορρόφηση της αιμοσφαιρίνης , για την αποφυγή της επίδρασης άλλων χρωμάτων.



Εικόνα 10: Mexameter MX 18

Πάχος δέρματος

Η μέτρηση του πάχους του δέρματος είναι σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου, καθώς ένα από τα συμπτώματα αυτής είναι η υπερκεράτωση. Η πάχυνση του δέρματος μαζί με την ερυθρότητα και την απολέπιση είναι απαραίτητα για τον υπολογισμό του PASI score , που είναι ο δείκτης έκτασης και σοβαρότητας της νόσου.

Στο πείραμα η μέτρηση του πάχους του δέρματος έγινε με τη χρήση του ψηφιακού παχύμετρου Powerfix Electronic digital Caliper 150 mm.



Εικόνα 11: Ψηφιακό Παχύμετρο

Δείκτης έκτασης και σοβαρότητας της νόσου (Psoriasis Area & Severity Index- PASI score)

Το PASI ,εκτός από την έκταση αξιολογεί και το ερύθημα, τη διήθηση και την απολέπιση των ψωριασικών βλαβών και μπορεί να έχει τιμές 1 έως 72. Έχει επικρατήσει, ως μέθοδος αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου, σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα φαρμάκων .^[127]

Στη βιβλιογραφία σε in vivo πειράματα που σχετίζονται με την πρόκληση ή τη θεραπεία της ψωρίασης, για τον καθορισμό του PASI αξιολογούνται οι παράμετροι : απολέπιση, πάχος

δέρματος και ερύθημα. Κάθε παράμετρος βαθμολογείται σε μια κλίμακα από 0 έως 4, όπου 0= δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα, 1=ελαφριά κλινικά συμπτώματα, 2=μέτρια κλινικά συμπτώματα, 3=σημαντικά κλινικά ευρήματα, 4= πολύ σημαντικά κλινικά σημεία. [95,97,98] Ο ίδιος τρόπος αξιολόγησης της κλινικής εικόνας χρησιμοποιήθηκε και στα πειράματα της παρούσας εργασίας.

Λήψη strippings από το δέρμα των μυών

Όργανα: χειρουργικό ψαλίδι, χειρουργική λαβίδα, κολλητική ταινία 3M, αναλυτικός ζυγός, αλουμινόχαρτο.

Με χειρουργική λαβίδα και ψαλίδι λήφθηκε τμήμα κολλητικής ταινίας 2*2,5 cm. Το κομμάτι αυτό ζυγίζεται αρχικά ,στη συνέχεια πιέζεται στη ράχη του ζώου 3 φορές και ξαναζυγίζεται. Τέλος τα strippings τοποθετούνται σε αλουμινόχαρτο και φυλάσσονται στους -80°C.

1.1.5.Ιστοπαθολογική ανάλυση

Στο τέλος κάθε πειράματος λήφθηκε δέρμα από την ξυρισμένη περιοχή της ράχης των μυών και φυλάχθηκε σε φορμόλη. Τα δείγματα αναλύθηκαν στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA) , όπου έγινε χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης καθώς και ανοσοϊστοχημική χρώση CD4⁺. Οι ακόλουθες παράμετροι βαθμολογήθηκαν ημιποσοτικά με μια κλίμακα 0-3 : φλεγμονή, πάχυνση –υπερπλασία, υπερκεράτωση, παρακεράτωση, αποστημάτια Munro. Το άθροισμα από τη βαθμολογία αυτή ορίστηκε ως η ιστοπαθολογική βαθμολογία της ψωρίασης για κάθε μυ (PHS- Psoriasis Histopathologic Score).^[128-129]

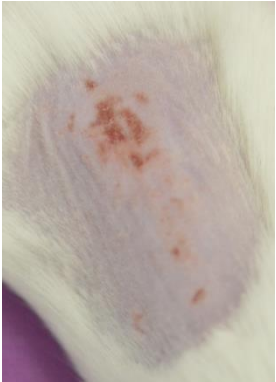
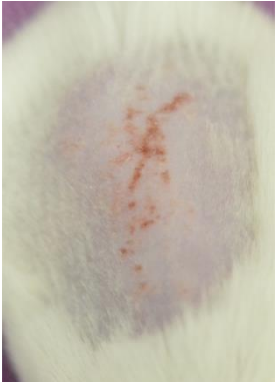
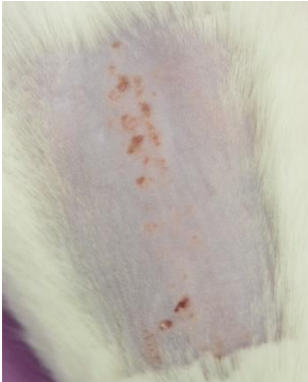
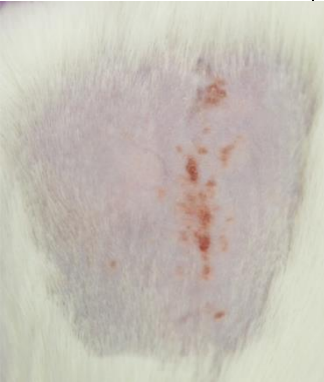
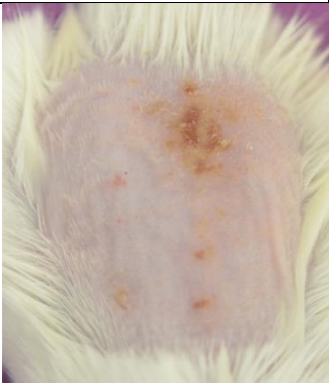
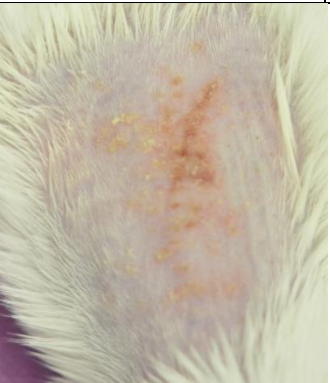


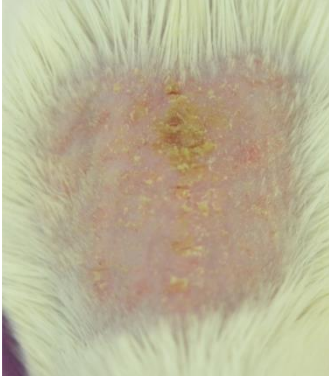
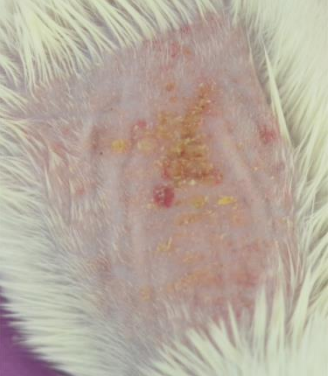
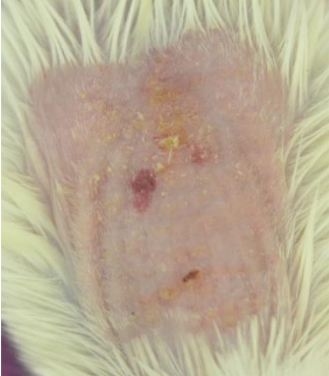

1.1.6. Στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων

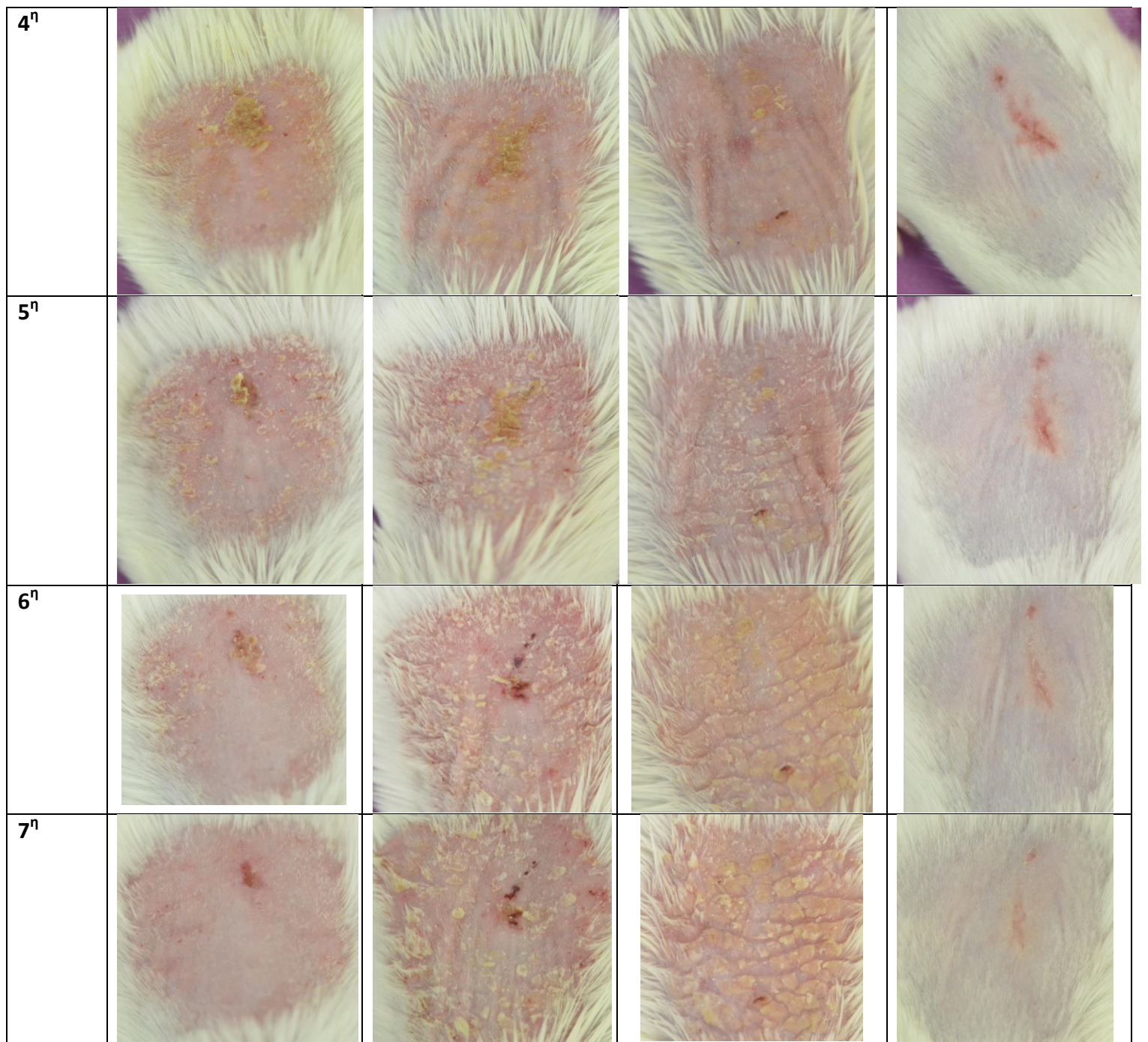
Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με ONE- WAY ANOVA και post-hoc LSD με το πρόγραμμα SPSS statistics ver 20 .

1.2. Αποτελέσματα

1.2.1. Αξιολόγηση μοντέλων ψωρίασεως σε μύες τύπου BalbC

1.2.1.1. Φωτογραφικό υλικό

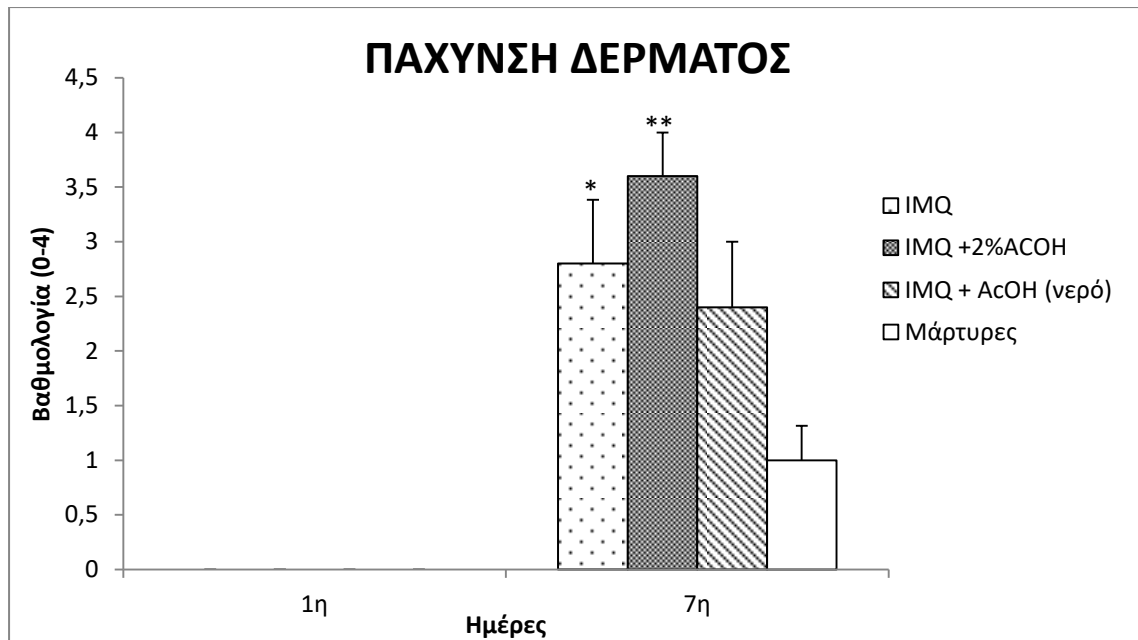
Ημέρες	IMQ	IMQ+2% Οξικό οξύ	IMQ+ Οξικό οξύ στο Νερό	Μάρτυρες
1 ^η				
2 ^η				
3 ^η				



Φωτογραφικό υλικό 1: Φωτογραφίες της πλάτης των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος

1.2.1.2. Πάχυνση Δέρματος

Ζώο	Πάχος 1 ^η ημέρα	Πάχος 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	4
2	0	4
3	0	1
4	0	3
5	0	2
AVER	0	2,8
SED	0	1,303840481
SEM	0	0,583095189
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	2
2	0	4
3	0	4
4	0	4
5	0	4
AVER	0	3,6
SED	0	0,894427191
SEM	0	0,4
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	3
2	0	1
3	0	3
4	0	1
5	0	4
AVER	0	2,4
SED	0	1,341640786
SEM	0	0,6
<u>Μάρτυρες</u>		
1	0	1
2	0	1
3	0	2
4	0	1
5	0	0
AVER	0	1
SED	0	0,707106781
SEM	0	0,316227766



Διάγραμμα 1: Η πάχυνση του δέρματος των μυών την πρώτη και την τελευταία μέρα του πειράματος. Η πάχυνση εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
Μάρτυρες	0	0	IMQ	0	1,00

Ημέρα 7	IMQ	2,8	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,265
			IMQ +AcOH (νερό)	2,4	0,572
			Μάρτυρες	1	0,019
			IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,265
	IMQ +AcOH (νερό)	2,4	IMQ	2,8	0,572
			IMQ +AcOH (νερό)	2,4	0,102
			Μάρτυρες	1	0,002
	Μάρτυρες	1	IMQ	2,8	0,265
			IMQ +AcOH (νερό)	2,4	0,102
			Μάρτυρες	1	0,060
IMQ	2,8	IMQ	2,8	0,572	
		IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,102	
		Μάρτυρες	1	0,060	
IMQ+ 2% AcOH	3,6	IMQ	2,8	0,019	
		IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,002	
		IMQ +AcOH (νερό)	2,4	0,060	

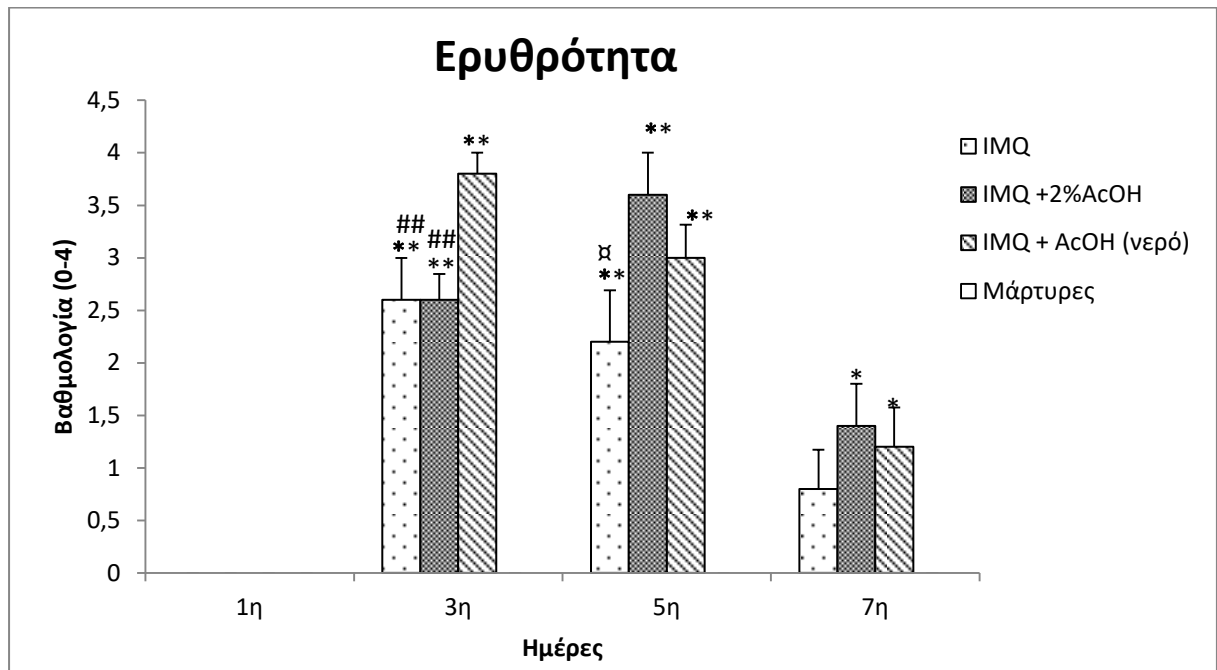
Πίνακας 2: Στατιστική σύγκριση της πάχυνσης του δέρματος μεταξύ των ομάδων, κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.1.3 Ερυθρότητα

Ζώο	Ερυθρότητα 1 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 3 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 5 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 7 ^η ημέρα
IMQ				
1	0	3	3	0
2	0	2	1	1

3	0	2	3	0
4	0	4	3	2
5	0	2	1	1
AVER	0	2,6	2,2	0,8
SED	0	0,894427191	1,095445115	0,836660027
SEM	0	0,4	0,489897949	0,374165739
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>				
1	0	3	2	1
2	0	2	4	1
3	0	3	4	3
4	0	2	4	1
5	0	3	4	1
AVER	0	2,6	3,6	1,4
SED	0	0,547722558	0,894427191	0,894427191
SEM	0	0,244948974	0,4	0,4
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>				
1	0	3	3	1
2	0	4	3	2
3	0	4	2	1
4	0	4	4	0
5	0	4	3	2
AVER	0	3,8	3	1,2
SED	0	0,447213595	0,707106781	0,836660027
SEM	0	0,2	0,316227766	0,374165739
<u>Μάρτυρες</u>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

AVER	0	0	0	0
SED	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0



Διάγραμμα 2: Η ερυθρότητα του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η ερυθρότητα εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p < 0,05$ και ##για $p < 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+ AcOH (νερό) και #για $p < 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+2% AcOH.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
			IMQ	0	1,00
IMQ+ 2% AcOH	0	0	IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
			IMQ	0	1,00
IMQ +AcOH (νερό)	0	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
Μάρτυρες	0	0	IMQ	0	1,00

Ημέρα 3	IMQ	2,6	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ+AcOH (νερό)	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	2,6	1,00
			IMQ+AcOH (νερό)	3,8	0,004
			Μάρτυρες	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	2,6	IMQ	2,6	1,00
			IMQ+AcOH (νερό)	3,8	0,004
			Μάρτυρες	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
			IMQ+AcOH (νερό)	3,8	0,004
			IMQ	2,6	0,004
IMQ+AcOH (νερό)	3,8	IMQ+ 2% AcOH	2,6	0,004	
		Μάρτυρες	0	1,00	
		Μάρτυρες	0	1,00	
		IMQ	2,6	1,00	
		IMQ+ 2% AcOH	2,6	1,00	
		IMQ+AcOH (νερό)	3,8	1,00	
Ημέρα 5	IMQ	2,2	IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,013
			IMQ+AcOH (νερό)	3	0,129
			Μάρτυρες	0	0,000
			Μάρτυρες	0	0,000
			IMQ	2,2	0,013
			IMQ+AcOH (νερό)	3	0,248
	IMQ+ 2% AcOH	3,6	IMQ	2,2	0,013
			IMQ+AcOH (νερό)	3	0,248
			Μάρτυρες	0	0,000
			Μάρτυρες	0	0,000
			IMQ	2,2	0,129
			IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,248
IMQ+AcOH (νερό)	3	IMQ+AcOH (νερό)	3	0,000	
		Μάρτυρες	0	0,000	
		Μάρτυρες	0	0,000	
		IMQ	2,2	0,000	
		IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,000	
		IMQ+AcOH (νερό)	3	0,000	
Ημέρα 7	IMQ	0,8	IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,219
			IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,406
			Μάρτυρες	0	0,107
			Μάρτυρες	0	0,107
			IMQ	0,8	0,219
			IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,675
	IMQ+ 2% AcOH	1,4	IMQ	0,8	0,219
			IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,675
			Μάρτυρες	0	0,009
			Μάρτυρες	0	0,009
			IMQ	0,8	0,406
			IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,675
IMQ+AcOH (νερό)	1,2	IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,021	
		Μάρτυρες	0	0,021	
		Μάρτυρες	0	0,021	
		IMQ	0,8	0,107	
		IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,009	
		IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,009	
Μάρτυρες	0	IMQ	0,8	0,107	
		IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,009	
		IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,009	
		IMQ	0,8	0,107	
		IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,009	
		IMQ+AcOH (νερό)	1,2	0,009	

		IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,021
--	--	---------------------	-----	-------

Πίνακας 3: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

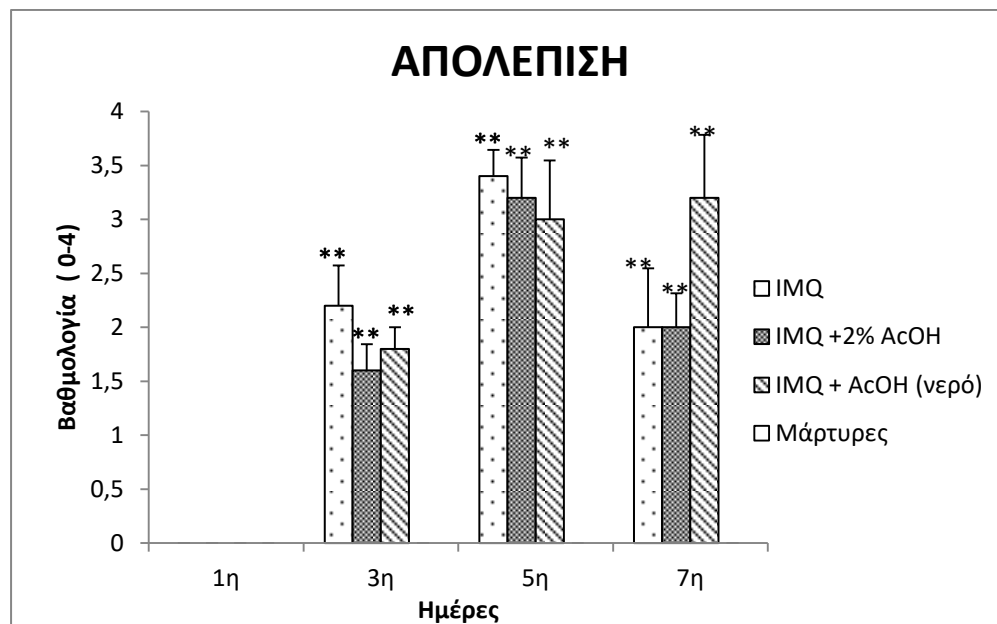
1.2.1.4 Απολέπιση

Ζώο	Απολέπιση 1 ^η ημέρα	Απολέπιση 3 ^η ημέρα	Απολέπιση 5 ^η ημέρα	Απολέπιση 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>				
1	0	3	3	2
2	0	3	3	1
3	0	1	3	1
4	0	2	4	2
5	0	2	4	4
AVER	0	2,2	3,4	2
SED	0	0,83666	0,547723	1,2247449
SEM	0	0,374166	0,244949	0,5477226
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>				
1	0	2	4	3
2	0	2	4	2
3	0	2	3	2
4	0	1	2	1
5	0	1	3	2
AVER	0	1,6	3,2	2
SED	0	0,547723	0,83666	0,7071068
SEM	0	0,244949	0,374166	0,3162278
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>				
1	0	2	1	1

2	0	2	3	3
3	0	2	3	4
4	0	1	4	4
5	0	2	4	4
AVER	0	1,8	3	3,2
SED	0	0,447214	1,224745	1,3038405
SEM	0	0,2	0,547723	0,5830952

Μάρτυρες

1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
AVER	0	0	0	0
SED	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0



Διάγραμμα 3: Η απολέπιση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
Ημέρα 3	IMQ	2,2	IMQ+ 2% AcOH	1,6	0,102
			IMQ +AcOH (νερό)	1,8	0,265
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	1,6	IMQ	2,2	0,102
			IMQ +AcOH (νερό)	1,8	0,572

			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	1,8	IMQ	2,2	0,265
			IMQ+ 2% AcOH	3,2	0,572
			Μάρτυρες	0	0,000
	Μάρτυρες	0	IMQ	2,2	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	1,6	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,8	0,000
Ημέρα 5	IMQ	3,4	IMQ+ 2% AcOH	3,2	0,694
			IMQ +AcOH (νερό)	3	0,435
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	3,2	IMQ	3,4	0,694
			IMQ +AcOH (νερό)	3	0,694
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	3	IMQ	3,4	0,435
			IMQ+ 2% AcOH	3,2	0,694
			Μάρτυρες	0	0,000
	Μάρτυρες	0	IMQ	3,4	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	3,2	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	3	0,000
Ημέρα 7	IMQ	2	IMQ+ 2% AcOH	2	1,000
			IMQ +AcOH (νερό)	3,2	0,066
			Μάρτυρες	0	0,005

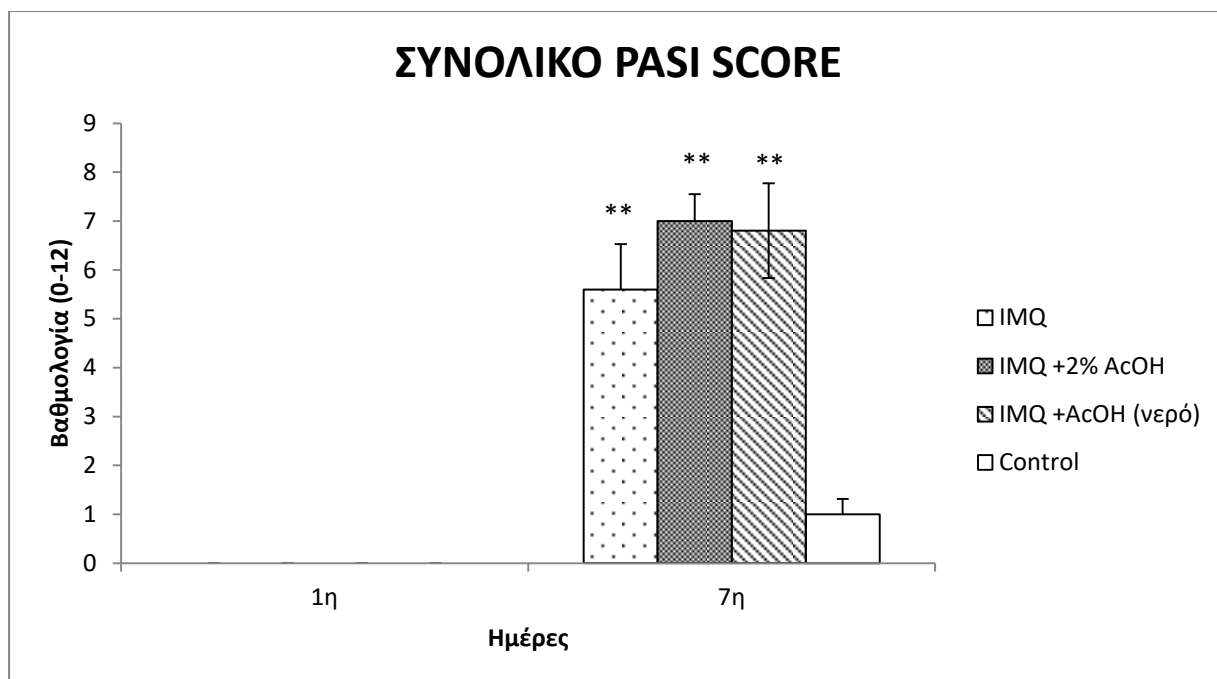
IMQ+ 2% AcOH	2	IMQ		1,000
		IMQ +AcOH (νερό)	3,2	0,066
		Μάρτυρες	0	0,005
IMQ +AcOH (νερό)	3,2	IMQ	2	0,066
		IMQ+ 2% AcOH	2	0,066
		Μάρτυρες	3,2	0,000
Μάρτυρες	0	IMQ	2	0,005
		IMQ+ 2% AcOH	2	0,005
		IMQ +AcOH (νερό)	3,2	0,000

Πίνακας 4: Στατιστική σύγκριση της απολέπισης του δέρματος μεταξύ των ομάδων, κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.1.4 Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	
	1 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	6
2	0	6
3	0	2
4	0	7
5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	2,0736441
SEM	0	0,9273618
<u>IMQ+ 2% AcOH</u>		
1	0	6

2	0	7
3	0	9
4	0	6
5	0	7
AVER	0	7
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	5
2	0	6
3	0	8
4	0	5
5	0	10
AVER	0	6,8
SED	0	2,1679483
SEM	0	0,969536
<u>Μάρτυρες</u>		
1	0	1
2	0	1
3	0	2
4	0	1
5	0	0
AVER	0	1
SED	0	0,7071068
SEM	0	0,3162278



Διάγραμμα 4: Το συνολικό PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου) των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PASI score ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PASI score	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ + AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00

Ημέρα 7	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% A _c OH	0	1,00
			IMQ + A _c OH (νερό)	0	1,00
	IMQ	5,6	IMQ+ 2% A _c OH	7	0,201
			IMQ + A _c OH (νερό)	6,8	0,269
			Μάρτυρες	1	0,000
	IMQ+ 2% A _c OH	7	IMQ	5,6	0,201
			IMQ + A _c OH (νερό)	6,8	0,851
			Μάρτυρες	1	0,000
	IMQ + A _c OH (νερό)	6,8	IMQ	5,6	0,269
			IMQ+ 2% A _c OH	7	0,851
			Μάρτυρες	1	0,000
	Μάρτυρες	1	IMQ	5,6	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	7	0,000
			IMQ + A _c OH (νερό)	6,8	0,000

Πίνακας 5: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score μεταξύ των ομάδων , την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.1.5 Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η -5 ^η ημέρα	1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	16	-20	-14

2	7	-23	-19
3	-15	-20	-7
4	-9	-19	-15
5	-11	-21	-18
AVER	-2,4	-20,6	-14,6
SED	13,25896	1,516575	4,722288
SEM	5,929587	0,678233	2,111871

IMQ+ 2% A_cOH

1	-5	-32	-28
2	2	-31	-29
3	13	-26	-23
4	-3	-23	-13
5	-5	-22	-13
AVER	0,4	-26,8	-21,2
SED	7,602631	4,549725	7,823043
SEM	3,4	2,034699	3,498571

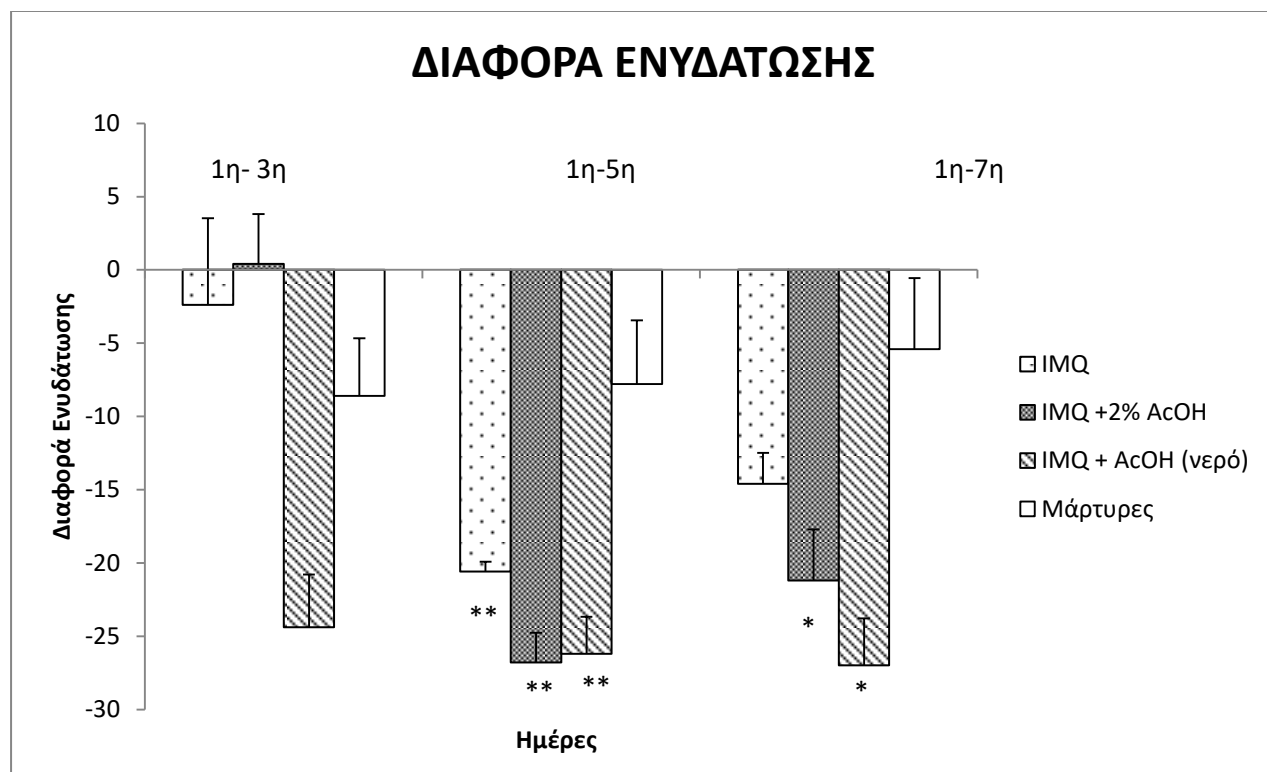
IMQ + A_cOH (νερό)

1	-34	-32	-36
2	-25	-28	-25
3	-23	-23	-21
4	-28	-30	-33
5	-12	-18	-20
AVER	-24,4	-26,2	-27
SED	8,080842	5,674504	7,17635
SEM	3,613862	2,537716	3,209361

Μάρτυρες

1	-19	-21	-18
2	4	-2	5
3	-9	-15	-15
4	-14	-3	-4

5	-5	2	5
AVER	-8,6	-7,8	-5,4
SED	8,792042	9,731393	10,83051
SEM	3,931921	4,352011	4,843552



Διάγραμμα 5: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	-2,4	IMQ+ 2% AcOH	0,4	0,651
			IMQ +AcOH	-24,4	0,651

1 ^η - 5 ^η ημέρα			(νερό)		
			Μάρτυρες	-8,6	0,322
	IMQ+ 2% AcOH	0,4	IMQ	-2,4	0,651
			IMQ +AcOH (νερό)	-24,4	1,000
			Μάρτυρες	-8,6	0,158
	IMQ +AcOH (νερό)	-24,4	IMQ	-2,4	0,651
			IMQ+ 2% AcOH	0,4	1,000
			Μάρτυρες	-8,6	0,158
	Μάρτυρες	-8,6	IMQ	-2,4	0,322
			IMQ+ 2% AcOH	0,4	0,158
			IMQ +AcOH (νερό)	-24,4	0,158
	IMQ	-20,6	IMQ+ 2% AcOH	-26,8	0,115
			IMQ +AcOH (νερό)	-26,2	0,115
			Μάρτυρες	-7,8	0,003
	IMQ+ 2% AcOH	-26,8	IMQ	-20,6	0,115
			IMQ +AcOH (νερό)	-26,2	1,000
			Μάρτυρες	-7,8	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	-26,2	IMQ	-20,6	0,115
			IMQ+ 2% AcOH	-26,8	1,000
			Μάρτυρες	-7,8	0,000
	Μάρτυρες	-7,8	IMQ	-20,6	0,003
			IMQ+ 2% AcOH	-26,8	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	-26,2	0,000

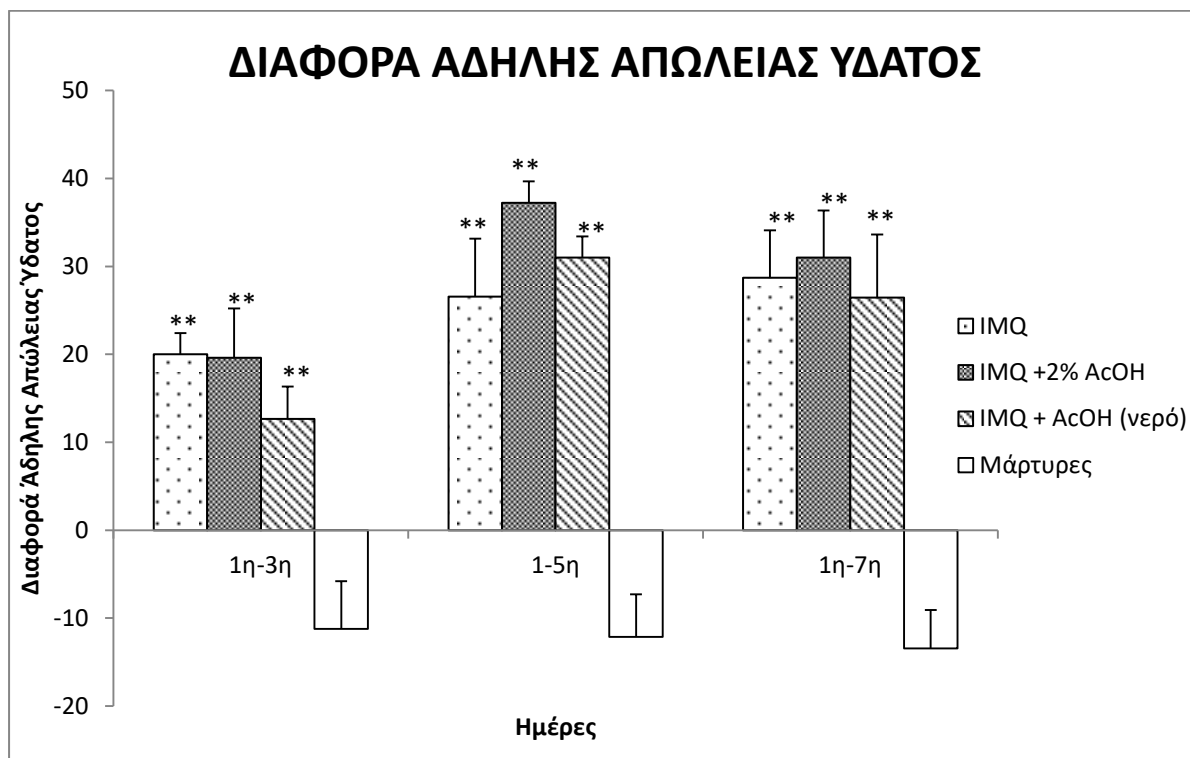
1 ^η – 7 ^η ημέρα	IMQ	-14,6	IMQ+ 2% AcOH	-21,2	0,216
			IMQ +AcOH (νερό)	-27	0,216
			Μάρτυρες	-5,4	0,091
	IMQ+ 2% AcOH	-21,2	IMQ	-14,6	0,216
			IMQ +AcOH (νερό)	-27	1,000
			Μάρτυρες	-5,4	0,007
	IMQ +AcOH (νερό)	-27	IMQ	-14,6	0,216
			IMQ+ 2% AcOH	-21,2	1,000
			Μάρτυρες	-5,4	0,007
Μάρτυρες	-5,4	IMQ	-14,6	0,091	
		IMQ+ 2% AcOH	-21,2	0,007	
		IMQ +AcOH (νερό)	-27	0,007	

Πίνακας 6: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.1.6. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL 1 ^η -3 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -5 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	13	8,7	34,2
2	21,7	13	12,3
3	20,9	41,5	39,9
4	17,2	36,8	19,7
5	27,3	32,8	37,5
AVER	20,02	26,56	28,72
SED	5,33451	14,74663	12,07361

SEM	2,385666	6,594892	5,399481
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>			
1	32,6	37,6	28,4
2	32,5	37,4	42,2
3	6,6	34,5	39,7
4	8,7	45,7	32,7
5	17,7	30,9	12,1
AVER	19,62	37,22	31,02
SED	12,51827	5,464156	11,91625
SEM	5,598339	2,443645	5,329109
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	24,1	39,8	39
2	10,9	28,9	5,7
3	16,9	26,9	44,7
4	2,3	32,2	15,9
5	9	27,2	27
AVER	12,64	31	26,46
SED	8,256391	5,351168	16,06807
SEM	3,692371	2,393115	7,185861
<u>Μάρτυρες</u>			
1	-10,4	-16,9	-16,8
2	0,9	2,4	1,2
3	-15,5	-16,6	-18,5
4	-29,5	-24,8	-23,9
5	-1,7	-4,8	-9,2
AVER	-11,24	-12,14	-13,44
SED	12,15187	10,81795	9,728977
SEM	5,434482	4,837933	4,350931



Διάγραμμα 6: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς TEWL	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	20,02	IMQ+ 2% AcOH	19,62	0,950
			IMQ +AcOH (νερό)	12,64	0,261
			Μάρτυρες	-11,24	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	19,62	IMQ	20,02	0,950
			IMQ +AcOH (νερό)	12,64	0,287
			Μάρτυρες	-11,24	0,000
	IMQ +AcOH	12,64	IMQ	20,02	0,261

1 ^η - 5 ^η ημέρα	(νερό)		IMQ+ 2% AcOH	19,64	0,287
			Μάρτυρες	-11,24	0,002
	Μάρτυρες	-11,24	IMQ	20,02	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	19,62	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	12,64	0,002
	IMQ	26,56	IMQ+ 2% AcOH	37,22	0,108
			IMQ +AcOH (νερό)	31	0,489
			Μάρτυρες	-12,14	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	37,22	IMQ	26,56	0,108
			IMQ +AcOH (νερό)	31	0,336
			Μάρτυρες	-12,14	0,000
	1 ^η - 7 ^η ημέρα	IMQ +AcOH (νερό)	31	IMQ	26,56
			IMQ+ 2% AcOH	37,22	0,336
			Μάρτυρες	-12,14	0,000
Μάρτυρες		-12,14	IMQ	26,56	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	37,22	0,000
IMQ		28,72	IMQ+ 2% AcOH	31,02	0,778
			IMQ +AcOH (νερό)	26,46	0,781
			Μάρτυρες	-13,44	0,000
IMQ+ 2% AcOH		31,02	IMQ	28,72	0,778
			IMQ +AcOH	26,46	0,577

		(νερό)		
		Μάρτυρες	-13,44	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	26,46	IMQ	28,72	0,781
		IMQ+ 2% AcOH	31,02	0,577
		Μάρτυρες	-13,44	0,000
Μάρτυρες	-13,44	IMQ	28,72	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	31,02	0,000
		IMQ +AcOH (νερό)	26,46	0,000

Πίνακας 7: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.1.7. Ιστοπαθολογική αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκεράτωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μυηγο	PHS
IMQ						
1	1	1	1	1	0	4
2	2	1	1	1	0	5
3	1	1	0	0	0	2
4	2	2	1	1	0	6
5	2	2	1	1	0	6
AVER						4,6
SED						1,673320
SEM						0,748331

IMQ+ 2% A_cOH

1	3	3	2	2	2	12
2	3	3	3	3	3	15
3	2	2	1	2	0	7
4	2	2	1	0	0	5
5	2	2	1	0	0	5
AVER						8,8
SED						4,494441
SEM						2,009975

IMQ+ A_cOH (νερό)

1	2	2	1	2	1	8
2	1	1	1	0	1	4
3	2	2	1	0	1	6
4	3	2	1	0	0	6
5	2	2	1	0	0	5
AVER						5,8
SED						1,48324
SEM						0,663325

Μάρτυρες

1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0

4	0	0	0	0	0	0
5	1	0	0	0	0	1
AVER						0,2
SED						0,447214
SEM						0,2

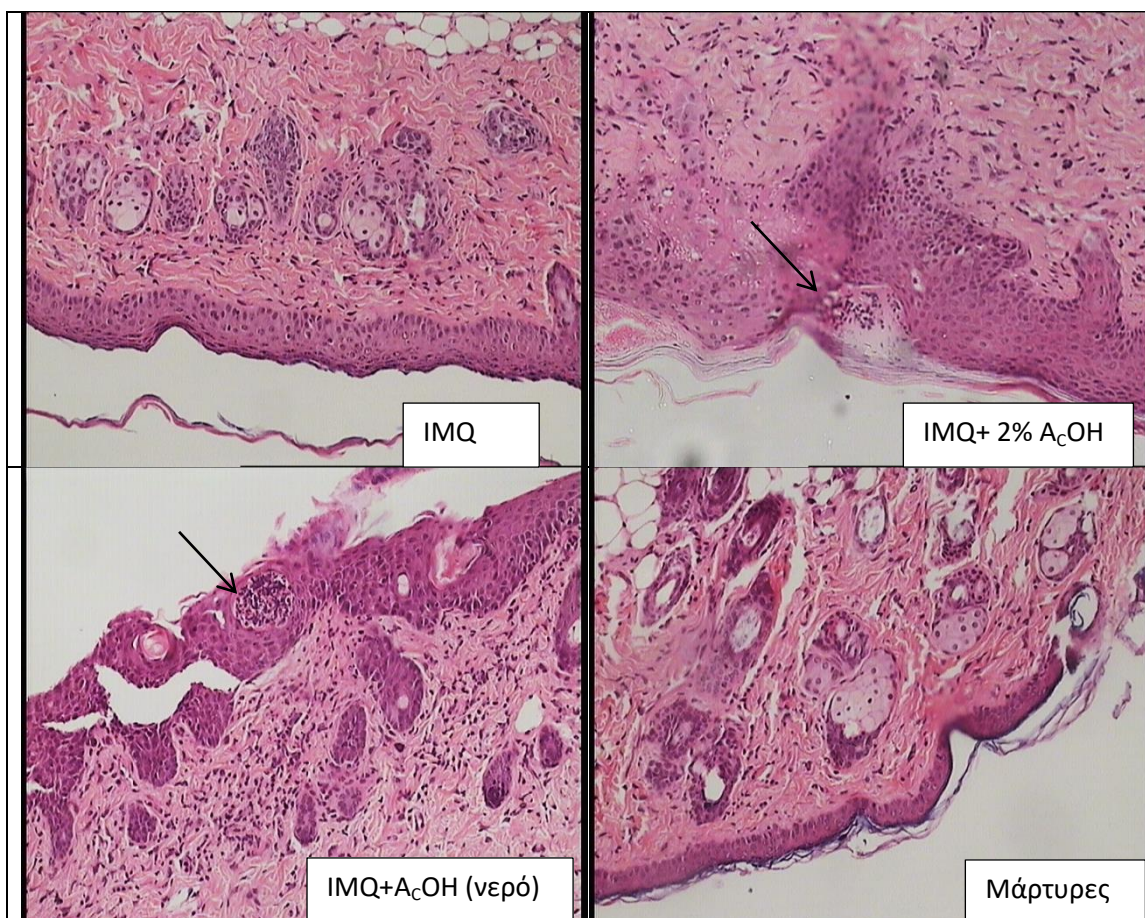


Διάγραμμα 7: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων και #για $p \leq 0,05$ και ##για $p < 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+2% AcOH.

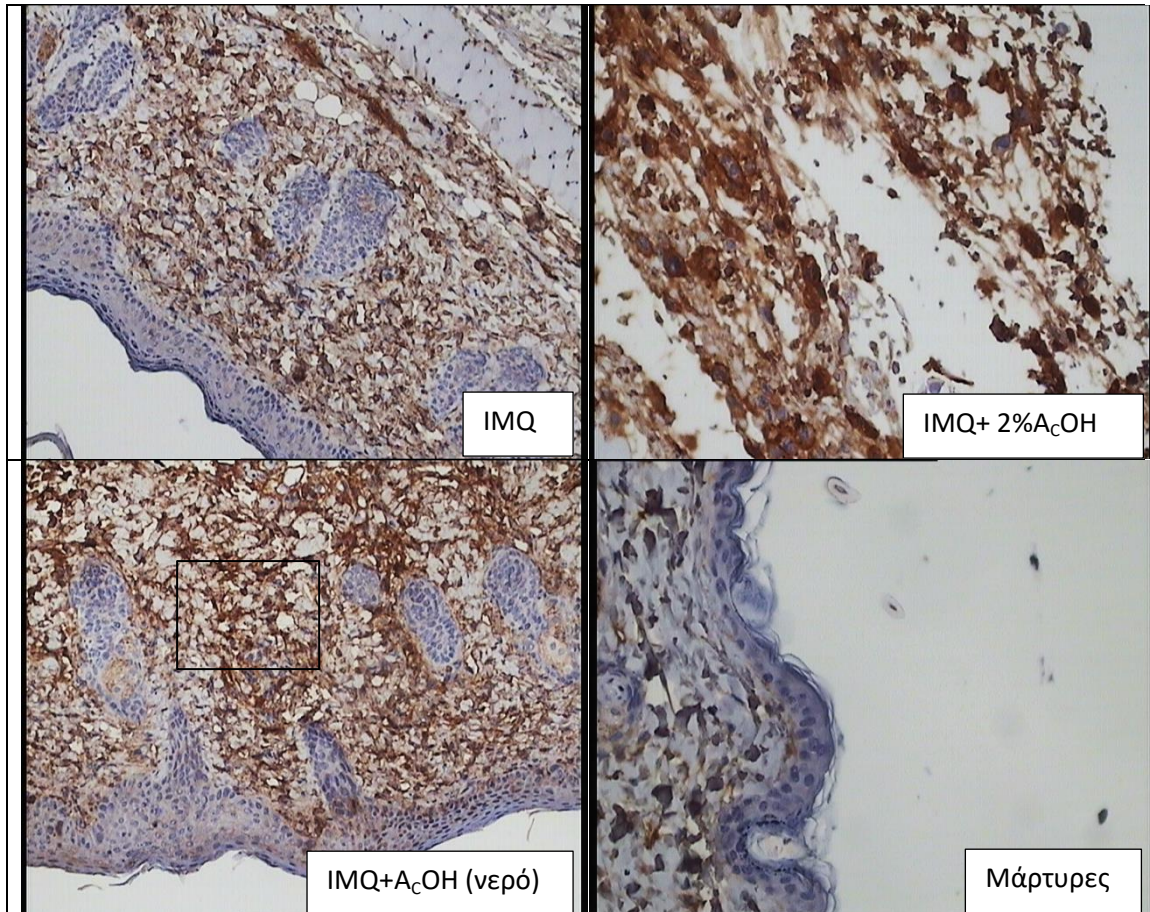
Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	IMQ	4,6	IMQ+ 2% AcOH	8,8	0,018
			IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,462
			Μάρτυρες	0,2	0,014

IMQ+ 2% AcOH	8,8	IMQ	4,6	0,018
		IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,078
		Μάρτυρες	0,2	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	5,8	IMQ	4,6	0,462
		IMQ+ 2% AcOH	8,8	0,078
		Μάρτυρες	0,4	0,003
Μάρτυρες	0,4	IMQ	4,6	0,014
		IMQ+ 2% AcOH	8,8	0,000
		IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,003

Πίνακας 8: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.






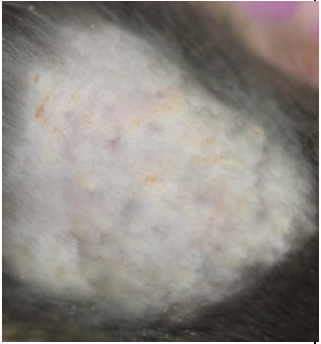
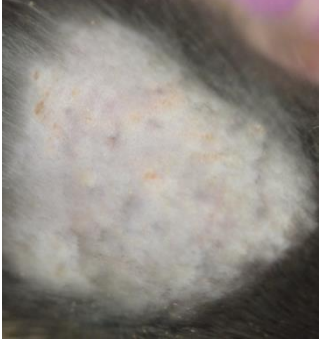
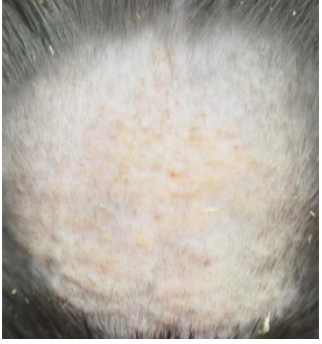
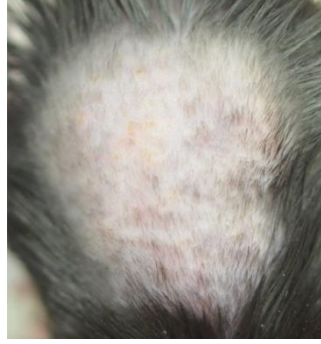

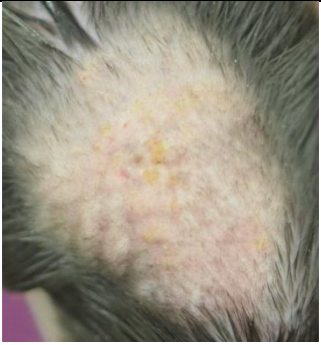


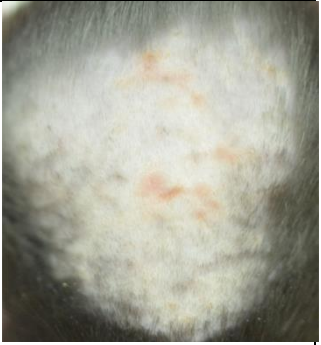
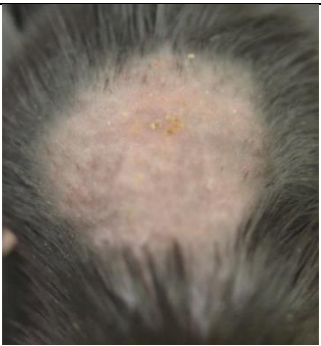



Εικόνα 12: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών(χρώση ηωσίνη αιματοξυλίνης 200x). Με βέλη υποδηλώνονται αποστημάτια Μunro, χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό εύρημα της ψωρίασης.

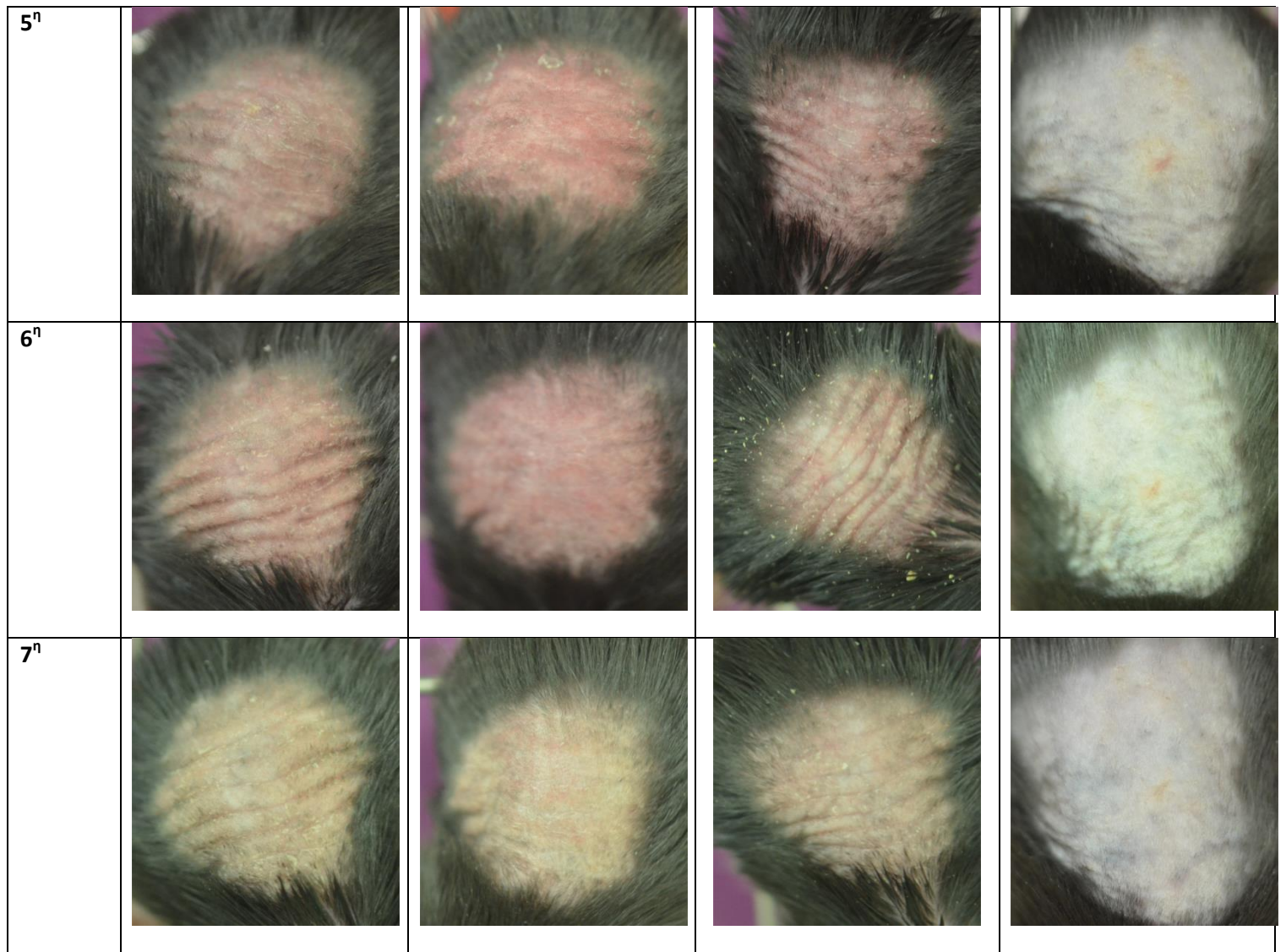


Εικόνα 13: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών με ανοσοιστοχημική χρώση CD4⁺ κυττάρων.

1.2.2. Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου C57BL

1.2.2.1. Φωτογραφικό υλικό

Ημέρες	IMQ	IMQ+2% Οξικό οξύ	IMQ+ Οξικό οξύ στο Νερό	Μάρτυρες
1 ^η				
2 ^η				
3 ^η				
4 ^η				



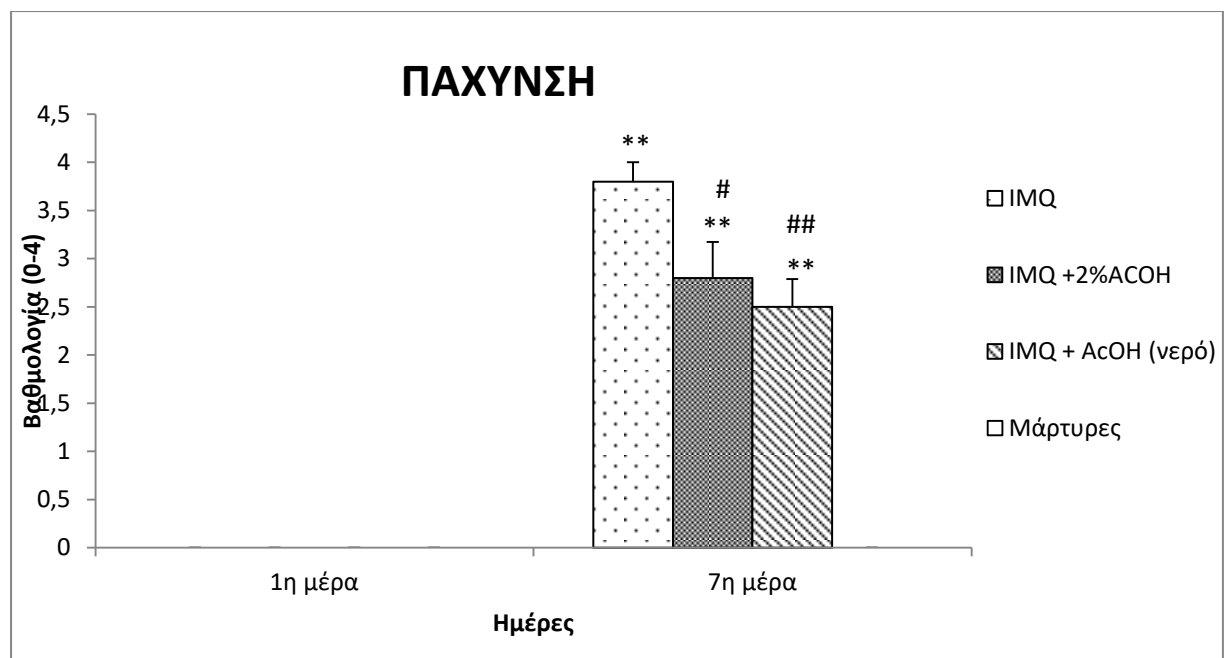
Φωτογραφικό υλικό 2: Φωτογραφίες της πλάτης των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος

1.2.2.2. Πάχυνση δέρματος

Ζώο	Πάχος 1 ^η ημέρα	Πάχος 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	4
2	0	4
3	0	3
4	0	4
5	0	4
AVER	0	3,8
SED	0	0,447214
SEM	0	0,2
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	3
2	0	3
3	0	4
4	0	2
5	0	2
AVER	0	2,8
SED	0	0,83666
SEM	0	0,374166
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	3
2	0	2
3	0	3
4	0	2
AVER	0	2,5
SED	0	0,57735
SEM	0	0,288675

Μάρτυρες

1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
AVER	0	0
SED	0	0
SEM	0	0



Διάγραμμα 8: Η πάχυνση του δέρματος των μυών την πρώτη και την τελευταία μέρα του πειράματος. Η πάχυνση εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p \leq 0,05$ και ##για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2%	0	1,00

Ημέρα 7		A ₂ O			
		IMQ + A ₂ O (νερό)	0	1,00	
		Μάρτυρες	0	1,00	
	IMQ + 2% A ₂ O	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + A ₂ O (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ + A ₂ O (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + 2% A ₂ O	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + 2% A ₂ O	0	1,00
			IMQ + A ₂ O (νερό)	0	1,00
	IMQ		IMQ + 2% A ₂ O		0,012
			IMQ + A ₂ O (νερό)		0,003
			Μάρτυρες		0,000
	IMQ + 2% A ₂ O		IMQ		0,012
			IMQ + A ₂ O (νερό)		0,432
			Μάρτυρες		0,000
	IMQ + A ₂ O (νερό)		IMQ		0,003
			IMQ + 2% A ₂ O		0,432
Μάρτυρες				0,000	
Μάρτυρες		IMQ		0,000	
		IMQ + 2% A ₂ O		0,000	

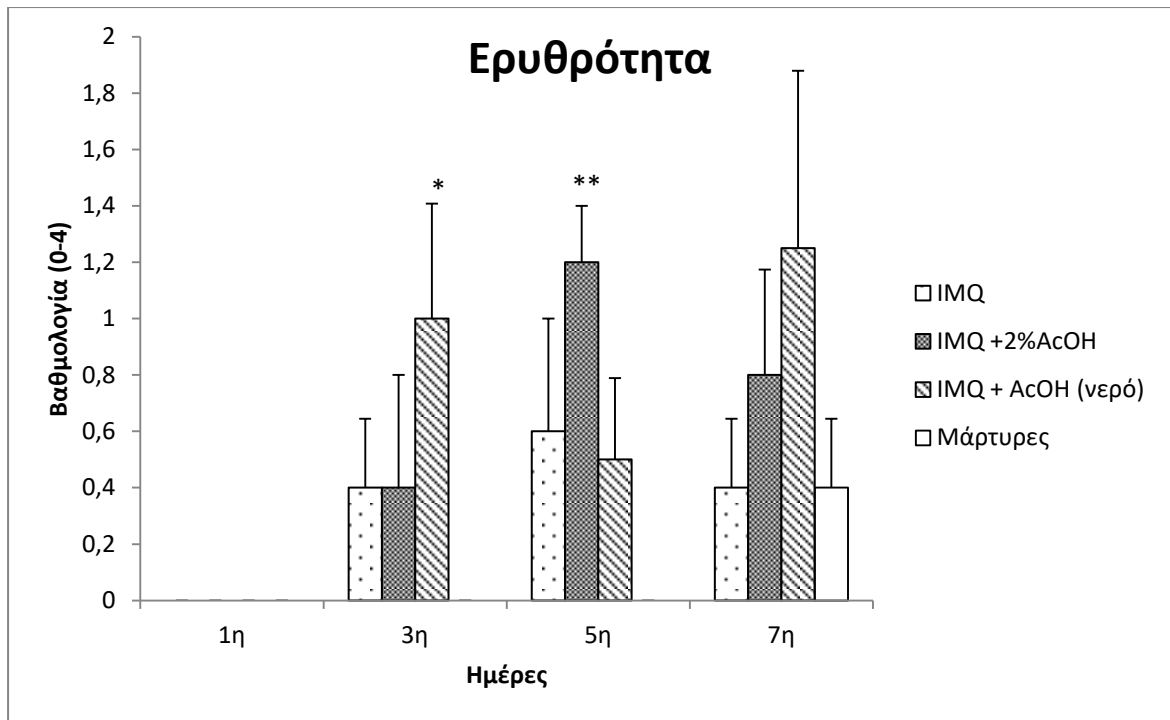
		IMQ +AcOH (νερό)		0,000
--	--	---------------------	--	-------

Πίνακας 9: Στατιστική σύγκριση της πάχυνσης του δέρματος μεταξύ των ομάδων την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.2.3. Ερυθρότητα

Ζώο	Ερυθρότητα 1 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 3 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 5 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>				
1	0	0	0	0
2	0	1	1	1
3	0	1	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	2	1
AVER	0	0,4	0,6	0,4
SED	0	0,547723	0,894427	0,547723
SEM	0	0,244949	0,4	0,244949
<u>IMQ+ 2% AcOH</u>				
1	0	0	1	0
2	0	0	2	1
3	0	0	1	0
4	0	0	1	2
5	0	2	1	1
AVER	0	0,4	1,2	0,8
SED	0	0,894427	0,447214	0,83666

SEM	0	0,4	0,2	0,374166
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>				
1	0	2	0	1
2	0	0	0	0
3	0	1	1	3
4	0	1	1	1
AVER	0	1	0,5	1,25
SED	0	0,816497	0,57735	1,258306
SEM	0	0,408248	0,288675	0,629153
<u>Μάρτυρες</u>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	1
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	1
AVER	0	0	0	0,4
SED	0	0	0	0,547723
SEM	0	0	0	0,244949



Διάγραμμα 9: Η ερυθρότητα του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η ερυθρότητα εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH	0	1,00

Ημέρα 3	IMQ	0,4	(νερό)			
			IMQ+ 2% AcOH	0,4	0,8805	
			IMQ +AcOH (νερό)	1	0,3340	
	IMQ+ 2% AcOH	0,4	IMQ	Μάρτυρες	0	1,2805
				IMQ	0,4	0,8805
				IMQ +AcOH (νερό)	1	0,3340
	IMQ +AcOH (νερό)	1	IMQ	Μάρτυρες	0	1,2805
				IMQ	0,4	0,8805
				IMQ+ 2% AcOH	0,4	0,8805
	Μάρτυρες	0	IMQ	Μάρτυρες	0	1,9340
				IMQ+ 2% AcOH	0,4	1,5340
				IMQ +AcOH (νερό)	1	1,5340
Ημέρα 5	IMQ	0,6	IMQ	0,4	0,4805	
			IMQ+ 2% AcOH	0,4	0,4805	
			IMQ +AcOH (νερό)	1	00,0660	
	IMQ+ 2% AcOH	1,2	IMQ	IMQ	0,4	0,121
				IMQ +AcOH (νερό)	0,5	0,800
				Μάρτυρες	0	0,121
	IMQ +AcOH (νερό)	0,5	IMQ	Μάρτυρες	0	0,121
				IMQ	0,6	0,121
				IMQ+ 2% AcOH	0,5	0,091
	Μάρτυρες	0	IMQ	Μάρτυρες	0	0,005
				IMQ	0,6	0,800
				IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,091
Ημέρα 7	IMQ	0,4	IMQ	0,6	0,216	
			IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,121	
			IMQ +AcOH (νερό)	0,5	0,216	
	IMQ+ 2% AcOH	0,8	IMQ	IMQ	0,6	0,450
				IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,141
				Μάρτυρες	0,4	1,000
	IMQ +AcOH (νερό)	1,25	IMQ	Μάρτυρες	0	0,450
				IMQ	0,4	0,450
				IMQ+ 2% AcOH	1,25	0,423
	Μάρτυρες	0,4	IMQ	Μάρτυρες	0	0,450
				IMQ	0,4	0,141
				IMQ+ 2% AcOH	0,8	0,423
			Μάρτυρες	0,4	0,141	
			IMQ	0,4	1,000	

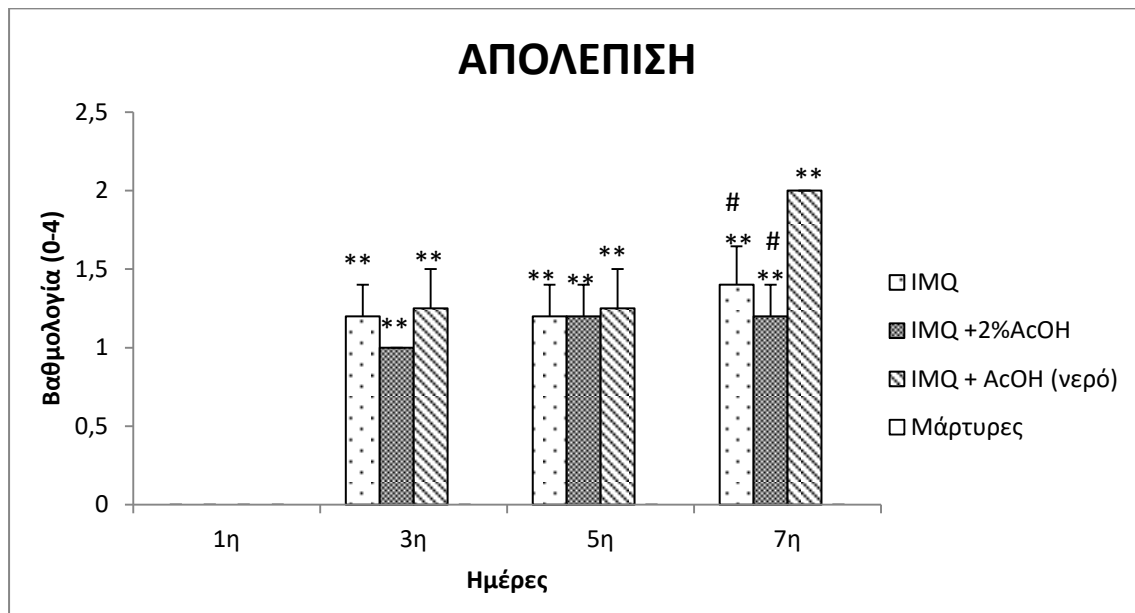
	IMQ+ 2% AcOH	0,8	0,450
	IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,141

Πίνακας 10: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.2.4. Απολέπιση

Ζώο	Απολέπιση 1 ^η ημέρα	Απολέπιση 3 ^η ημέρα	Απολέπιση 5 ^η ημέρα	Απολέπιση 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>				
1	0	1	1	1
2	0	1	1	1
3	0	1	1	1
4	0	1	1	2
5	0	2	2	2
AVER	0	1,2	1,2	1,4
SED	0	0,447214	0,447214	0,547723
SEM	0	0,2	0,2	0,244949
<u>IMQ+ 2% AcOH</u>				
1	0	1	1	1
2	0	1	2	2
3	0	1	1	1
4	0	1	1	1
5	0	1	1	1
AVER	0	1	1,2	1,2
SED	0	0	0,447214	0,447214
SEM	0	0	0,2	0,2
<u>IMQ +AcOH (νερό)</u>				
1	0	2	2	2
2	0	1	1	2

3	0	1	1	2
4	0	1	1	2
AVER	0	1,25	1,25	2
SED	0	0,5	0,5	0
SEM	0	0,25	0,25	0
<u>Μάρτυρες</u>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
AVER	0	0	0	0
SED	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0



Διάγραμμα 10: Η απολέπιση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, # για $p \leq 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ + AcOH (νερό).

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
Ημέρα 3	IMQ	1,2	IMQ+ 2% AcOH	1	0,341
			IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,820
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	1	IMQ	1,2	0,341
			IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,264
			Μάρτυρες	0	0,000

Ημέρα 5	IMQ +AcOH (νερό)	1,25	IMQ	1,2	0,820
			IMQ+ 2% AcOH	1	0,264
			Μάρτυρες	0	0,000
	Μάρτυρες	0	IMQ	1,2	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	1	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,000
	IMQ	1,2	IMQ+ 2% AcOH	1,2	1,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,853
			Μάρτυρες	0	0,000
IMQ+ 2% AcOH	1,2	IMQ	1,2	1,000	
		IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,853	
		Μάρτυρες	0	0,000	
IMQ +AcOH (νερό)	1,25	IMQ	1,2	0,853	
		IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,853	
		Μάρτυρες	0	0,000	
Μάρτυρες	0	IMQ	1,2	0,000	
		IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,000	
		IMQ +AcOH (νερό)	1,25	0,000	
Ημέρα 7	IMQ	1,4	IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,400
			IMQ +AcOH (νερό)	2	0,027
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2%	1,2	IMQ	1,4	0,400

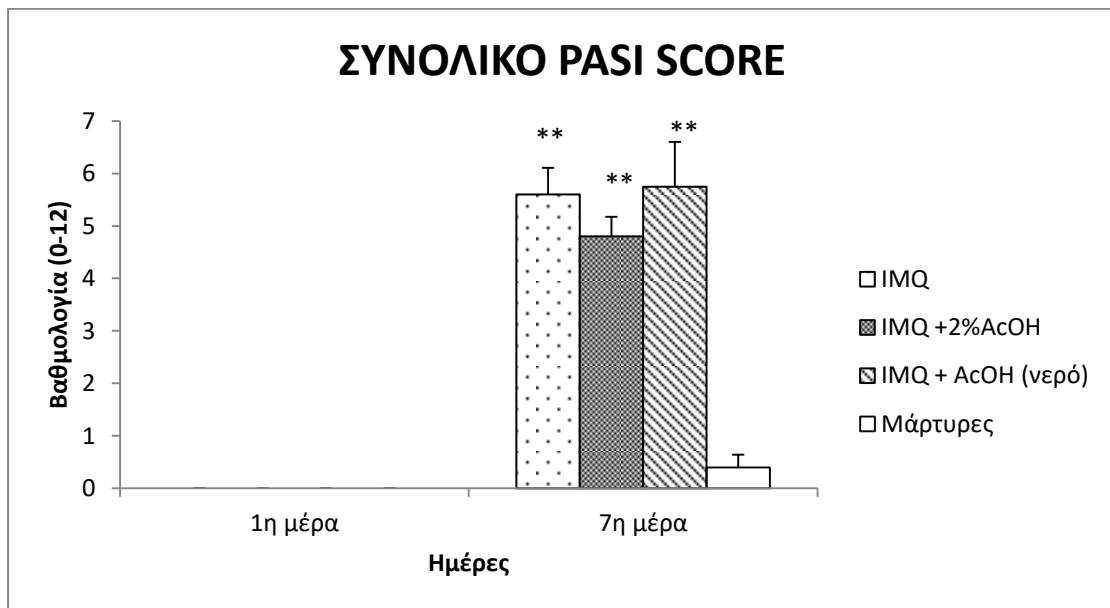
AcOH		IMQ +AcOH (νερό)	2	0,005
		Μάρτυρες	0	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	2	IMQ	1,4	0,027
		IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,005
		Μάρτυρες	0	0,000
Μάρτυρες	0	IMQ	1,4	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,000
		IMQ +AcOH (νερό)	2	0,000

Πίνακας 11: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.2.5. Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	
	1 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	5
2	0	6
3	0	4
4	0	6
5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	1,140175
SEM	0	0,509902
<u>IMQ+ 2% AcOH</u>		
1	0	4
2	0	6

3	0	5
4	0	5
5	0	4
AVER	0	4,8
SED	0	0,83666
SEM	0	0,374166
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	6
2	0	4
3	0	8
4	0	5
AVER	0	5,75
SED	0	1,707825
SEM	0	0,853913
<u>Μάρτυρες</u>		
1	0	0
2	0	1
3	0	0
4	0	0
5	0	1
AVER	0	0,4
SED	0	0,547723
SEM	0	0,244949



Διάγραμμα 11: Το συνολικό PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου) των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PASI score ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PASI score	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ + AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2%	0	1,00

Ημέρα 7	Μάρτυρες	0	A _c OH		
			Μάρτυρες	0	1,00
			IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% A _c OH	0	1,00
	IMQ	5,6	IMQ + A _c OH (νερό)	0	1,00
			IMQ+ 2% A _c OH	4,8	0,251
			IMQ + A _c OH (νερό)	5,75	0,836
	IMQ+ 2% A _c OH	4,8	Μάρτυρες	0,4	0,000
			IMQ	5,6	0,251
			IMQ + A _c OH (νερό)	5,75	0,201
	IMQ + A _c OH (νερό)	5,75	Μάρτυρες	0,4	0,000
			IMQ	5,6	0,836
			IMQ+ 2% A _c OH	4,8	0,201
	Μάρτυρες	0,4	Μάρτυρες	0,4	0,000
			IMQ	5,6	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	4,8	0,000
			IMQ + A _c OH (νερό)	5,75	0,000

Πίνακας 12: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score μεταξύ των ομάδων , την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.2.6. Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά ενυδάτωσης 1 ^η -3 ^η ημέρα	Διαφορά ενυδάτωσης 1 ^η -5 ^η ημέρα	Διαφορά ενυδάτωσης 1 ^η -7 ^η ημέρα

IMQ

1	-12	30	-28
2	19	9	-9
3	53	-14	-21
4	-17	8	-26
5	-4	-3	-10
AVER	7,8	6	-18,8
SED	28,78715	16,35543	8,871302
SEM	12,874	7,314369	3,967367

IMQ+ 2% A_cOH

1	-20	-20	-19
2	-16	-31	-30
3	-25	-33	-33
4	-23	-30	-30
5	-8	-7	0
AVER	-18,4	-24,2	-22,4
SED	6,730527	10,84896	13,61249
SEM	3,009983	4,851804	6,087693

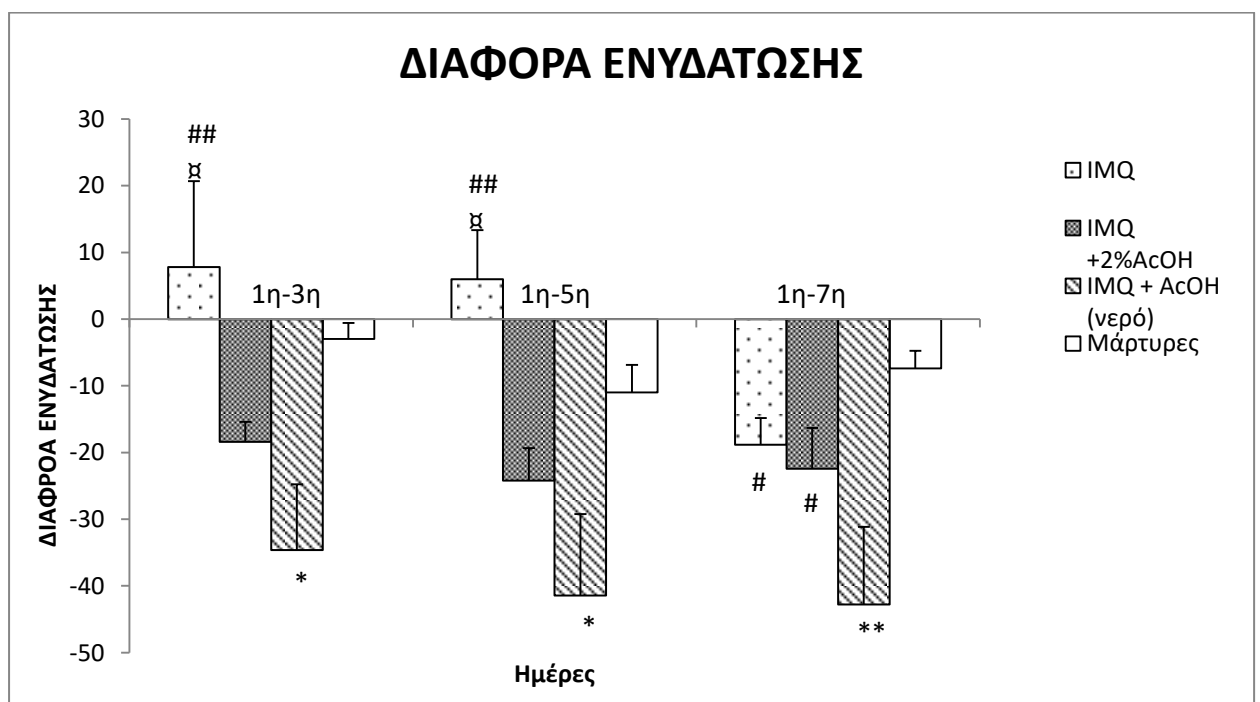
IMQ + A_cOH (νερό)

1	-68	-80	-80
2	-26	-30	-35
3	-27	-27	-28
4	-37	-45	-42
AVER	-39,5	-45,5	-46,25
SED	19,6384	24,31049	23,21458
SEM	9,819199	12,15525	11,60729

Μάρτυρες

1	4	-18	-8
2	-11	-16	-12

3	-2	-1	0
4	-2	-1	-3
5	-4	-19	-14
AVER	-3	-11	-7,4
SED	5,385165	9,192388	5,899152
SEM	2,408319	4,110961	2,638181



Διάγραμμα 12: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p \leq 0,05$ και ##για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ + ACOH (νερό) και #για $p \leq 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ + 2% ACOH.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	7,8	IMQ+ 2%	-18,4	0,035

1 ^η - 5 ^η ημέρα		A ₂ O ₂ H			
		IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-34,6	0,001	
		Μάρτυρες	-3	0,353	
	IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-18,4	IMQ	7,8	0,035
		IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-34,6	0,098	
		Μάρτυρες	-3	0,192	
	IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-34,6	IMQ	7,8	0,001
		IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-18,4	0,098	
		Μάρτυρες	-3	0,008	
	Μάρτυρες	-3	IMQ	7,8	0,353
		IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-18,4	0,192	
		IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-34,6	0,008	
	IMQ	6	IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-24,2	0,008
		IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-41,4	0,000	
		Μάρτυρες	-11	0,105	
	IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-24,2	IMQ	6	0,008
		IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-41,4	0,060	
		Μάρτυρες	-11	0,201	
	IMQ +A ₂ O ₂ H (νερό)	-41,4	IMQ	6	0,000
		IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-24,2	0,060	
	Μάρτυρες	-11	0,005		
Μάρτυρες	-11	IMQ	6	0,105	
	IMQ+ 2% A ₂ O ₂ H	-24,2	0,201		

1 ^η – 7 ^η ημέρα	IMQ	-18,8	IMQ +AcOH (νερό)	-41,4	0,005
			IMQ+ 2% AcOH	-22,4	0,683
			IMQ +AcOH (νερό)	-42,75	0,009
			Μάρτυρες	-7,4	0,208
	IMQ+ 2% AcOH	-22,4	IMQ	-18,8	0,683
			IMQ +AcOH (νερό)	-42,75	0,020
			Μάρτυρες	-7,4	0,104
	IMQ +AcOH (νερό)	-42,75	IMQ	-18,8	0,009
			IMQ+ 2% AcOH	-22,4	0,020
			Μάρτυρες	-7,4	0,001
	Μάρτυρες	-7,4	IMQ	-18,8	0,208
			IMQ+ 2% AcOH	-22,4	0,104
IMQ +AcOH (νερό)			-42,75	0,001	

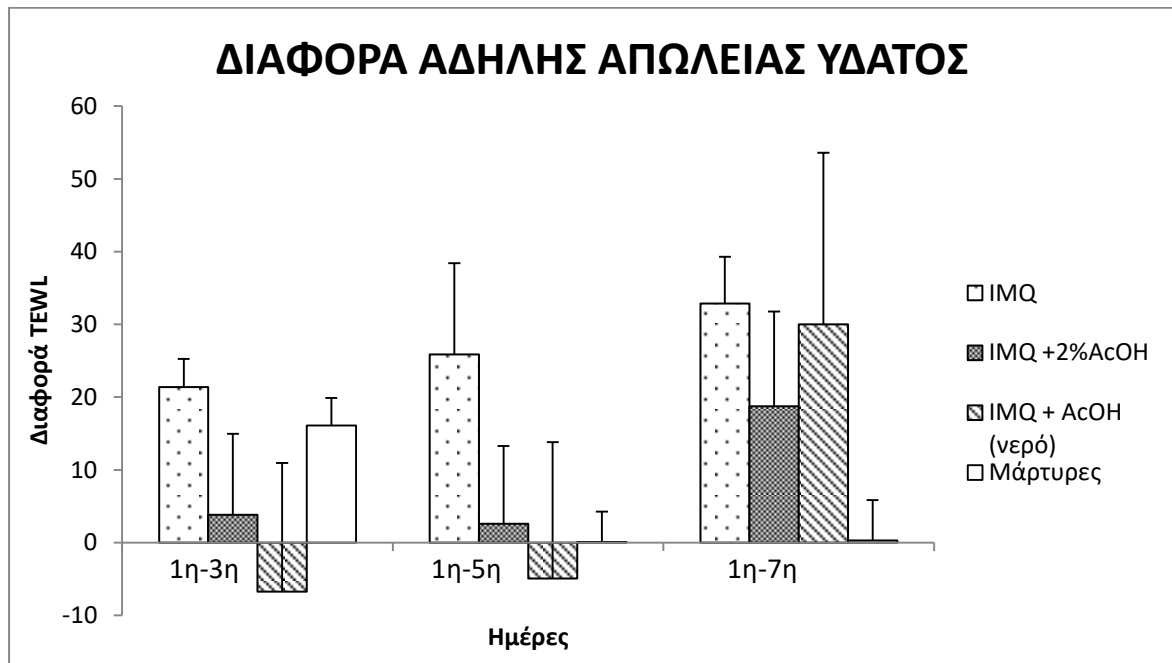
Πίνακας 13: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.2.7. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL 1 ^η -3 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -5 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	13	-0,1	23,6
2	15,2	11,4	35,8
3	17,9	5,9	17,3
4	28,1	50,8	32,6

5	32,8	61,3	55
AVER	21,4	25,86	32,86
SED	8,603778	28,10432	14,37665
SEM	3,847727	12,56864	6,429432
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>			
1	18,3	8,2	39,4
2	20,8	14	42,5
3	-38,5	-38,5	-30,3
4	17,1	23,3	20
5	1,5	5,9	22
AVER	3,84	2,58	18,72
SED	24,85313	23,92649	29,19121
SEM	11,11466	10,70025	13,05471
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	-41,7	-36,4	2,1
2	22,7	36,9	59,2
3	24,7	16,5	86,6
4	-32,7	-36,8	-27,9
AVER	-6,75	-4,95	30
SED	35,36151	37,48355	52,2399
SEM	17,68076	18,74178	26,11995
<u>Μάρτυρες</u>			
1	17,4	-13,4	-15,8
2	9,3	0	-0,3
3	15,7	-1	4,1
4	8,6	1,6	-4,4
5	29,5	13,1	18
AVER	16,1	0,06	0,32

SED	8,424666	9,4169	12,34289
SEM	3,767625	4,211366	5,519909



Διάγραμμα 13: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν mean±SEM.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς TEWL	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	21,4	IMQ+ 2% AcOH	3,84	0,212
			IMQ +AcOH (νερό)	-6,75	0,068
			Μάρτυρες	16,1	0,699
	IMQ+ 2% AcOH	3,84	IMQ	21,4	0,212
			IMQ +AcOH (νερό)	-6,75	0,470
			Μάρτυρες	16,1	0,377

1 ^η - 5 ^η ημέρα	IMQ +AcOH (νερό)	-6,75	IMQ	21,4	0,068
			IMQ+ 2% AcOH	3,84	0,470
			Μάρτυρες	16,1	0,131
	Μάρτυρες	16,1	IMQ	21,4	0,699
			IMQ+ 2% AcOH	3,84	0,377
			IMQ +AcOH (νερό)	-6,75	0,131
	IMQ	25,86	IMQ+ 2% AcOH	2,58	0,175
			IMQ +AcOH (νερό)	-4,95	0,096
			Μάρτυρες	0,06	0,135
	IMQ+ 2% AcOH	2,58	IMQ	25,86	0,175
			IMQ +AcOH (νερό)	-4,95	0,670
			Μάρτυρες	0,06	0,880
1 ^η - 7 ^η ημέρα	IMQ +AcOH (νερό)	-4,95	IMQ	25,86	0,096
			IMQ+ 2% AcOH	2,58	0,670
			Μάρτυρες	0,06	0,777
	Μάρτυρες	0,06	IMQ	25,86	0,135
			IMQ+ 2% AcOH	2,58	0,880
			IMQ +AcOH (νερό)	-4,95	0,777
	IMQ	32,86	IMQ+ 2% AcOH	18,72	0,175
			IMQ +AcOH (νερό)	30	0,096
			Μάρτυρες	0,32	0,135
	IMQ+ 2%	18,72	IMQ	32,86	0,175

A ₂ O		IMQ +A ₂ O (νερό)0	30	0,670
		Μάρτυρες	0,32	0,880
IMQ +A ₂ O (νερό)	30	IMQ	32,86	0,096
		IMQ+ 2% A ₂ O	18,72	0,670
		Μάρτυρες	0,32	0,154
Μάρτυρες	0,32	IMQ	32,86	0,101
		IMQ+ 2% A ₂ O	18,72	0,339
		IMQ +A ₂ O (νερό)	30	0,154

Πίνακας 14: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.2.8. Ιστοπαθολογική αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκεράτωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μυηγο	PHS
IMQ						
1	1	1	0	0	0	2
2	1	1	0	1	0	3
3	1	1	0	1	0	3
4	2	2	0	1	0	5
5	1	1	0	1	2	5
AVER						3,6
SED						1,341641

SEM						0,6
-----	--	--	--	--	--	-----

IMQ+ 2% A_cOH

1	0	1	0	0	0	1
2	1	1	0	0	1	3
3	1	2	1	1	0	5
4	1	1	0	0	0	2
5	1	2	1	0	0	4
AVER						3
SED						1,581139
SEM						0,707107

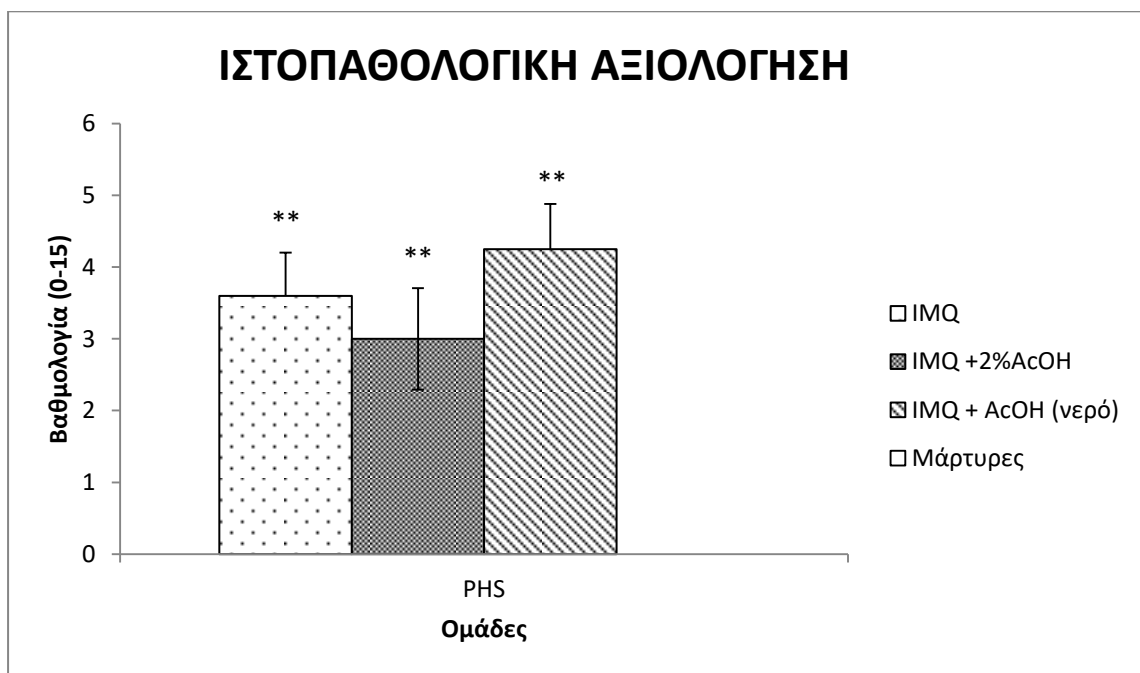
IMQ+ A_cOH (νερό)

1	1	2	0	1	0	4
2	1	1	0	1	0	3
3	1	1	0	1	3	6
4	1	1	1	1	0	4
AVER						4,25
SED						1,258306
SEM						0,629153

Μάρτυρες

1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0

4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
AVER						0
SED						0
SEM						0

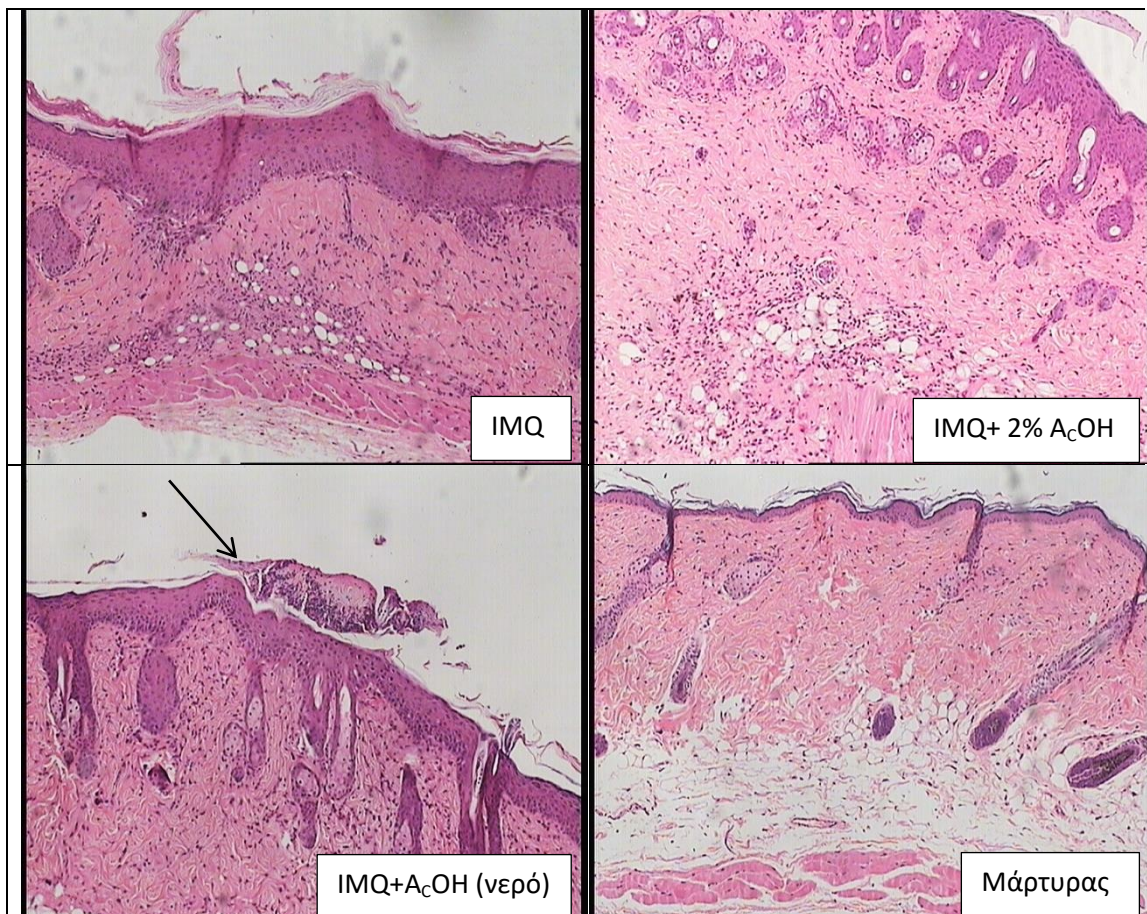


Διάγραμμα 14: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

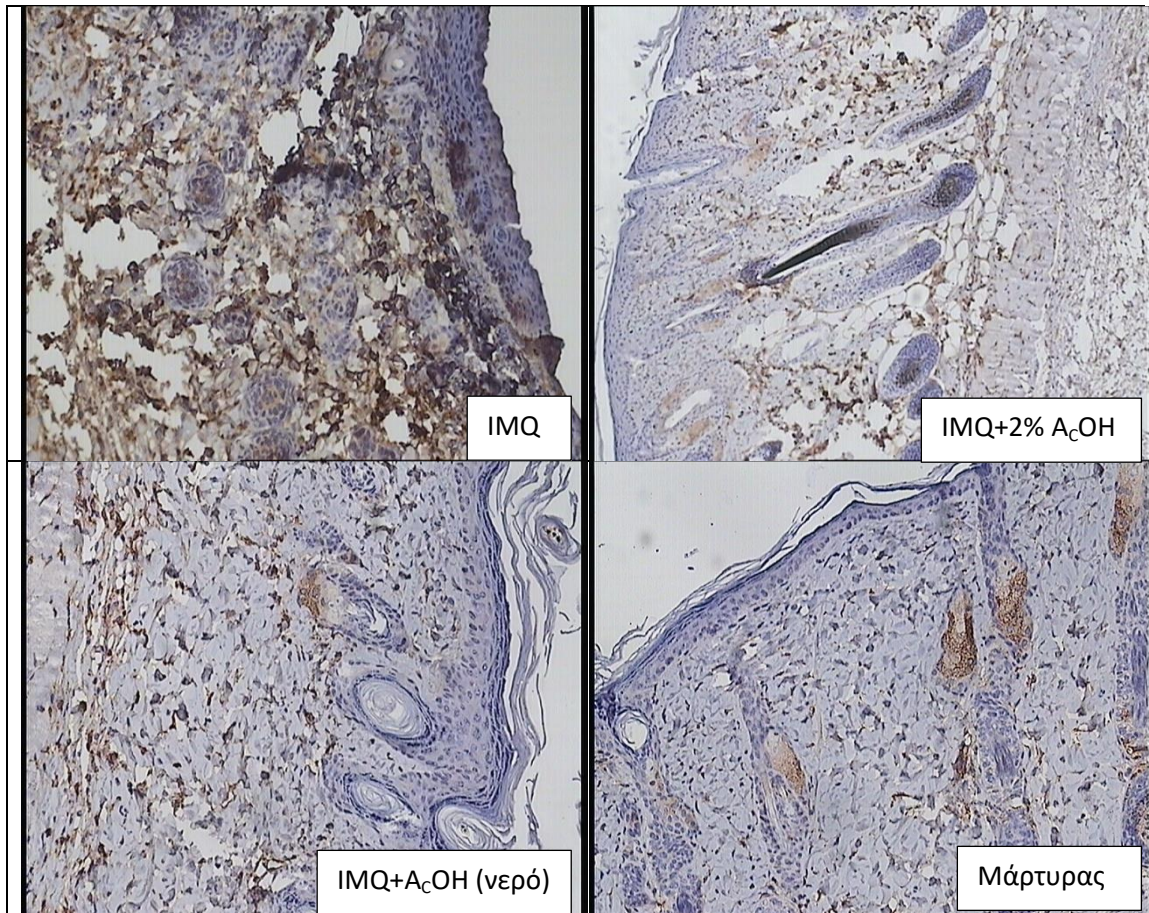
Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	IMQ	3,6	IMQ+ 2% AcOH	3	0,445
			IMQ +AcOH (νερό)	4,25	0,436

		Μάρτυρες	0	0,000
IMQ+ 2% AcOH	3	IMQ	3,6	0,445
		IMQ +AcOH (νερό)	4,25	0,144
		Μάρτυρες	0	0,001
IMQ +AcOH (νερό)	4,25	IMQ	3,6	0,436
		IMQ+ 2% AcOH	3	0,144
		Μάρτυρες	0	0,000
Μάρτυρες	0	IMQ	3,6	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	3	0,001
		IMQ +AcOH (νερό)	4,25	0,000

Πίνακας 15: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.



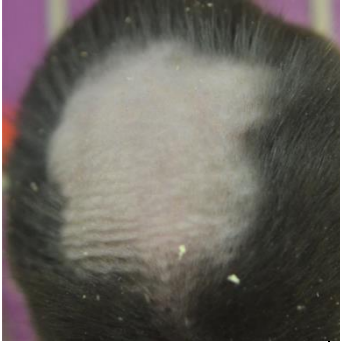



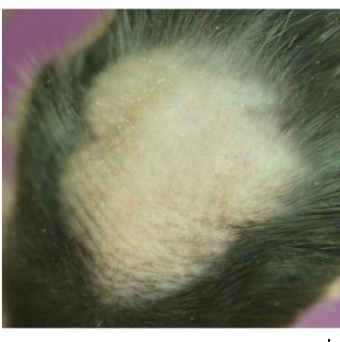



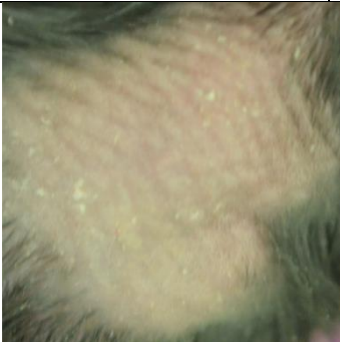


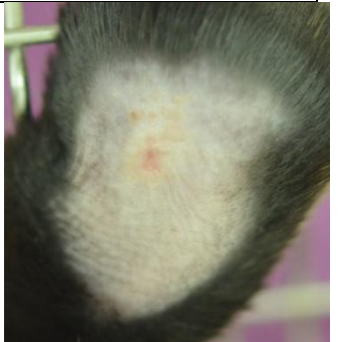




Εικόνα 14: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών(χρώση ηωσίνη αιματοξυλίνη 100x). Με βέλη υποδηλώνονται αποστημάτια Mupko, χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό εύρημα της ψωρίασης.

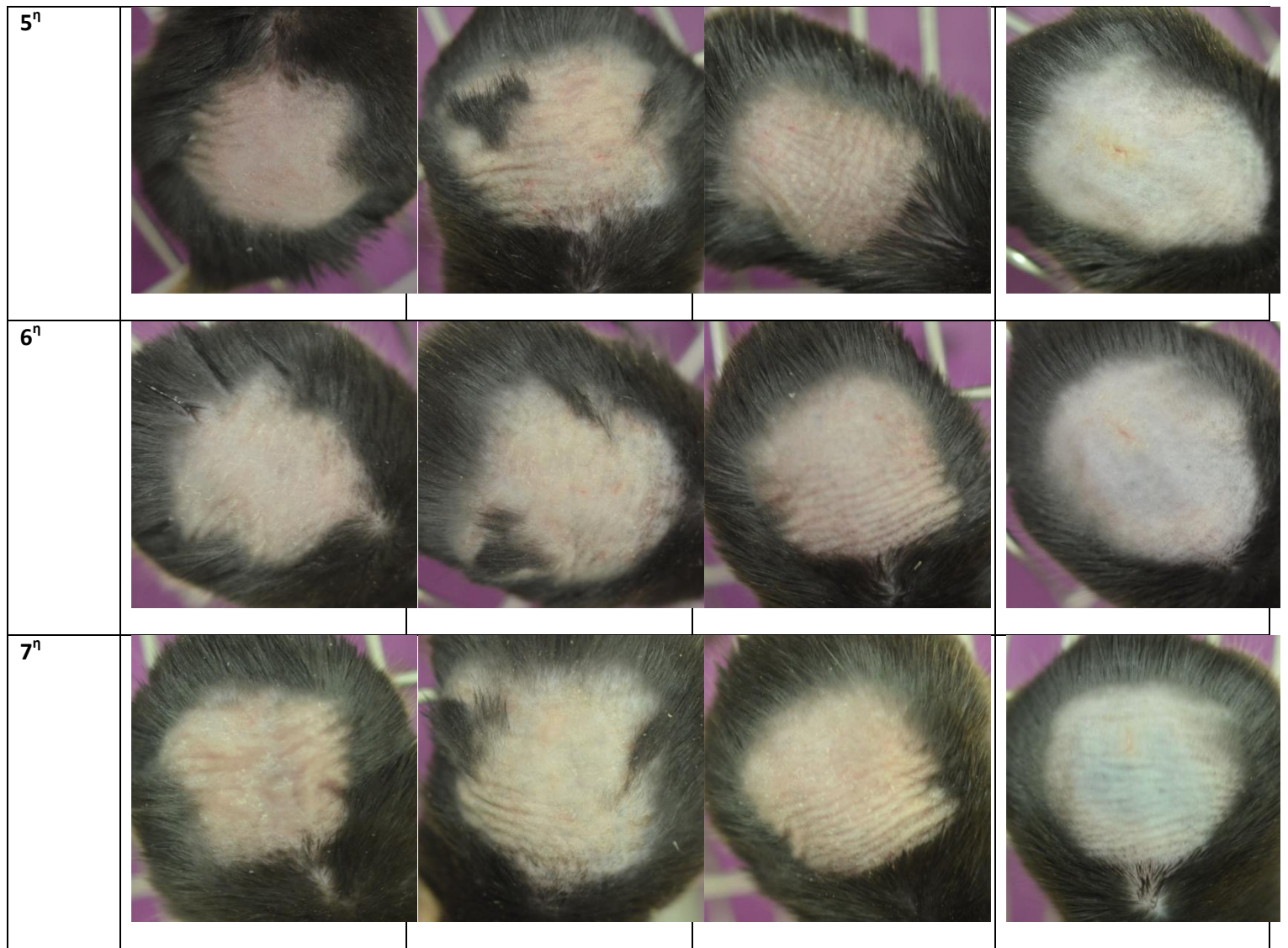


Εικόνα 15: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών με ανοσοιστοχημική χρώση CD4⁺ κυττάρων.

1.2.3 Αξιολόγηση μοντέλων ψωριασέως σε μύες τύπου ΑροΕ.

1.2.3.1. Φωτογραφικό υλικό

Ημέρες	IMQ	IMQ+2% Οξικό οξύ	IMQ+ Οξικό οξύ στο Νερό	Μάρτυρες
1 ^η				
2 ^η				
3 ^η				
4 ^η				

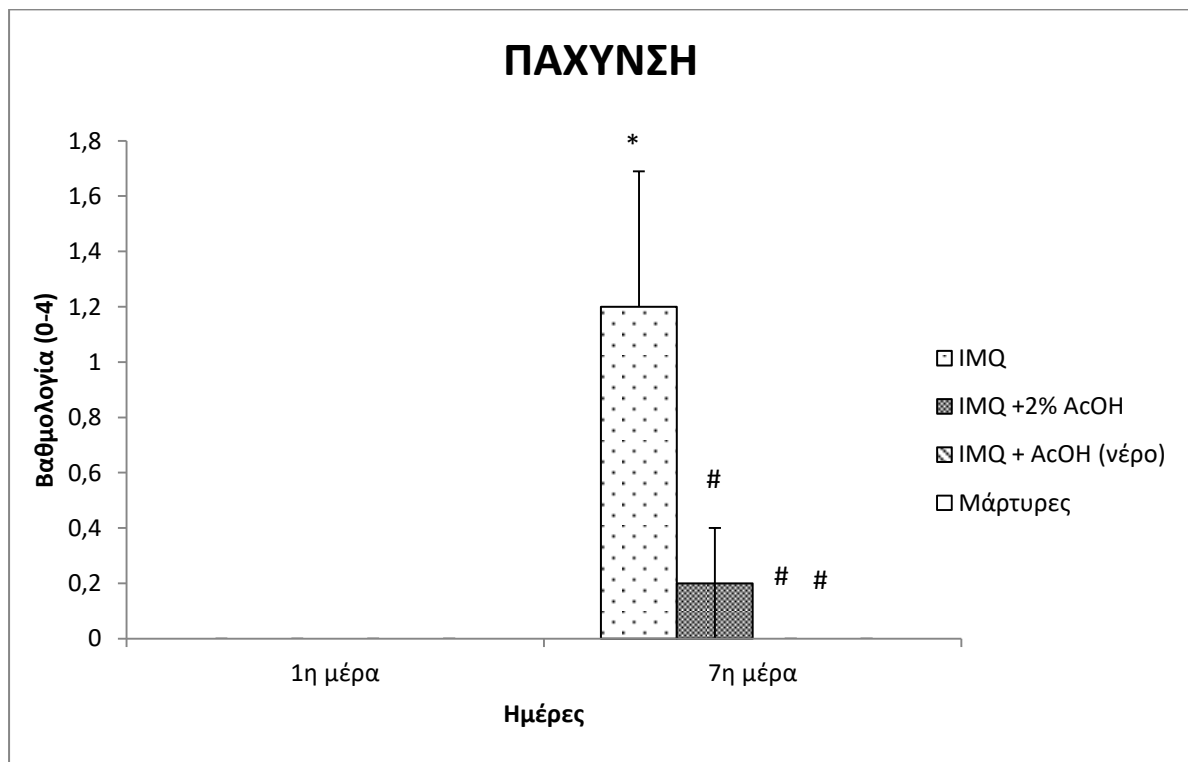


Φωτογραφικό υλικό 3: Φωτογραφίες της πλάτης των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.3.2. Πάχυνση δέρματος

Ζώο	Πάχος 1 ^η ημέρα	Πάχος 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	0
2	0	3
3	0	1
4	0	1
5	0	1
AVER	0	1,2
SED	0	1,095445115
SEM	0	0,489897949
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	0
2	0	1
3	0	0
4	0	0
5	0	0
AVER	0	0,2
SED	0	0,447213595
SEM	0	0,2
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
AVER	0	0

SED	0	0
SEM	0	0
Μάρτυρες		
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
AVER	0	0
SED	0	0
SEM	0	0



Διάγραμμα 15: Η πάχυνση του δέρματος των μυών την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος. Η πάχυνση εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p < 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
Ημέρα 7	IMQ	1,2	IMQ+ 2% AcOH	0,2	,017
			IMQ +AcOH (νερό)	0	,005
			Μάρτυρες	0	,005
	IMQ+ 2% AcOH	0,2	IMQ	1,2	,017
			IMQ +AcOH (νερό)	0	,600
			Μάρτυρες	0	,600
	IMQ +AcOH	0	IMQ	1,2	,005

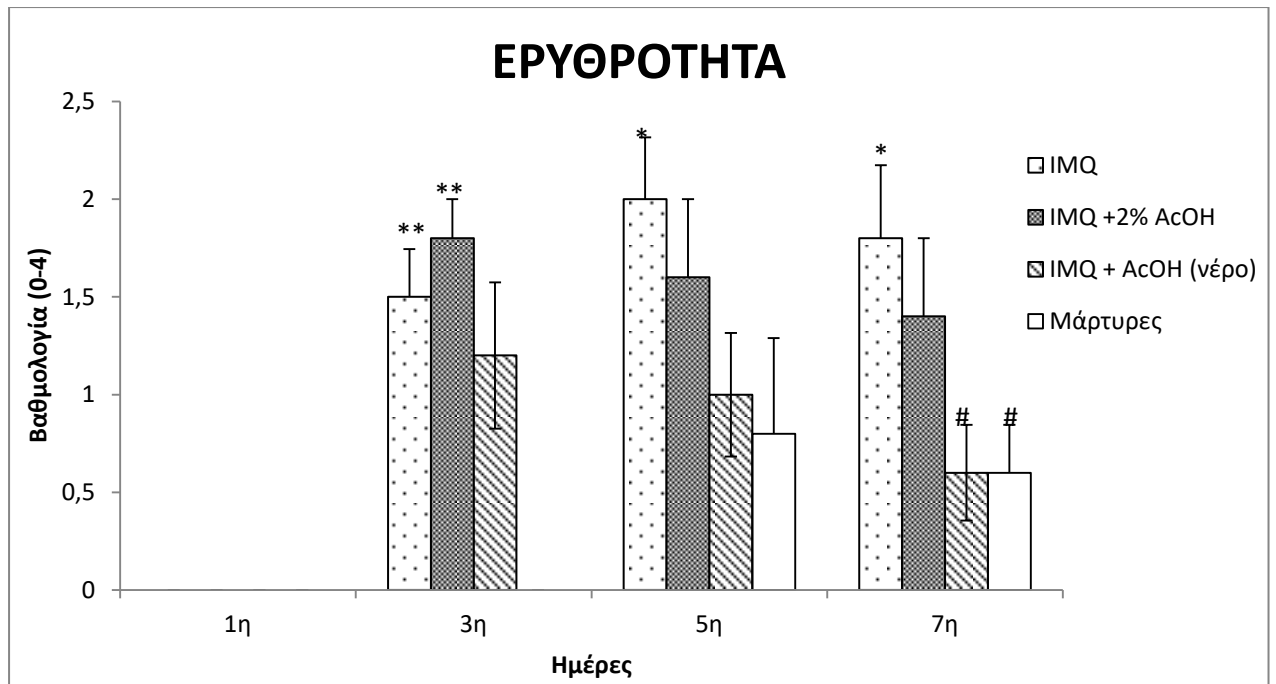
	(νερό)		IMQ+ 2% AcOH	0,2	,600
			Μάρτυρες	0	1,000
	Μάρτυρες	0	IMQ	1,2	,005
			IMQ+ 2% AcOH	0,2	,600
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,000

Πίνακας 16: Στατιστική σύγκριση της πάχυνσης του δέρματος μεταξύ των ομάδων την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.3.3. Ερυθρότητα

Ζώο	Ερυθρότητα 1 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 3 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 5 ^η ημέρα	Ερυθρότητα 7 ^η ημέρα
IMQ				
1	0	2	2	2
2	0	1	2	2
3	0	1	2	3
4	0	2	3	1
5	0	1	1	1
AVER	0	1,5	2	1,80
SED	0	0,547722558	0,707106781	0,84
SEM	0	0,244948974	0,316227766	0,37
IMQ+ 2% AcOH				
1	0	2	2	1
2	0	2	2	2
3	0	2	2	2
4	0	2	2	2
5	0	1	0	0

AVER	0	1,8	1,6	1,40
SED	0	0,447213595	0,894427191	0,89
SEM	0	0,2	0,4	0,40
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>				
1	0	1	1	1
2	0	1	1	1
3	0	2	1	0
4	0	2	2	1
5	0	0	0	0
AVER	0	1,2	1	0,60
SED	0	0,836660027	0,707106781	0,55
SEM	0	0,374165739	0,316227766	0,24
<u>Μάρτυρες</u>				
1	0	0	0	1
2	0	0	0	0
3	0	0	2	1
4	0	0	2	1
5	0	0	0	0
AVER	0	0	0,8	0,60
SED	0	0	1,095445115	0,547722558
SEM	0	0	0,489897949	0,244948974



Διάγραμμα 16: Η ερυθρότητα του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η ερυθρότητα εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, # για $p \leq 0,05$ και ## για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00	
		IMQ+ 2% AcOH	0	1,00	

		Μάρτυρες	0	1,00	
Ημέρα 3	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
	IMQ	1,5	IMQ+ 2% AcOH	1,8	0,265
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,572
			Μάρτυρες	0	0,001
	IMQ+ 2% AcOH	1,8	IMQ	1,5	0,265
			IMQ +AcOH (νερό)	1,8	0,102
			Μάρτυρες	0	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	1,2	IMQ	1,5	0,572	
		IMQ+ 2% AcOH	1,8	0,102	
		Μάρτυρες	0	0,003	
Ημέρα 5	Μάρτυρες	0	IMQ	1,5	0,001
			IMQ+ 2% AcOH	1,8	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,003
	IMQ	2	IMQ+ 2% AcOH	1,6	0,476
			IMQ +AcOH (νερό)	1	0,087
			Μάρτυρες	0,8	0,044
	IMQ+ 2% AcOH	1,6	IMQ	2	0,476
			IMQ +AcOH (νερό)	1	0,290
			Μάρτυρες	0,8	0,163

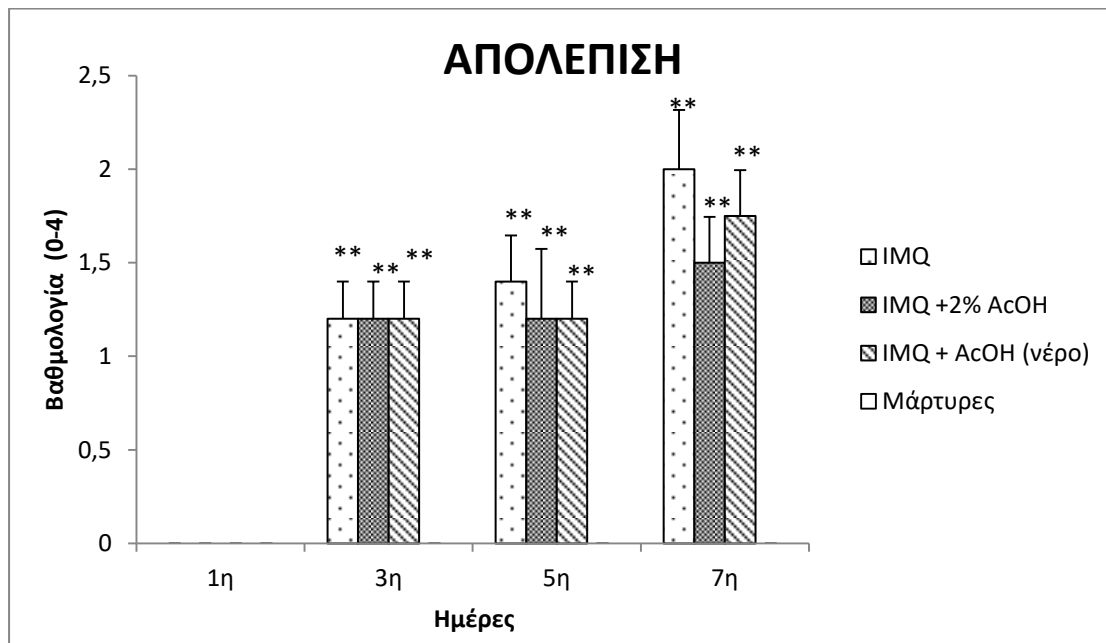
Ημέρα 7	IMQ +AcOH (νερό)	1	IMQ	2	0,087
			IMQ+ 2% AcOH	1,6	0,290
			Μάρτυρες	0,8	0,720
	Μάρτυρες	0,8	IMQ	2	0,044
			IMQ+ 2% AcOH	1,6	0,163
			IMQ +AcOH (νερό)	1	0,720
	IMQ	1,8	IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,396
			IMQ +AcOH (νερό)	0,6	0,019
			Μάρτυρες	0,6	0,019
	IMQ+ 2% AcOH	1,4	IMQ	1,8	0,396
			IMQ +AcOH (νερό)	0,6	0,100
			Μάρτυρες	0,6	0,100
	IMQ +AcOH (νερό)	0,6	IMQ	1,8	0,019
			IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,100
			Μάρτυρες	0,6	1,000
	Μάρτυρες	0,6	IMQ	1,8	0,019
			IMQ+ 2% AcOH	1,4	0,100
			IMQ +AcOH (νερό)	0,6	1,000

Πίνακας 17: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος των μυών, κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.3.4. Απολέπιση

Ζώο	Απολέπιση 1 ^η ημέρα	Απολέπιση 3 ^η ημέρα	Απολέπιση 5 ^η ημέρα	Απολέπιση 7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>				
1	0	1	1	2
2	0	1	1	2
3	0	1	1	1
4	0	2	2	2
5	0	1	2	3
ΑVER	0	1,2	1,4	2
SED	0	0,447214	0,547723	0,707106781
SEM	0	0,2	0,244949	0,316227766
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>				
1	0	1	2	1
2	0	1	1	2
3	0	1	0	1
4	0	1	1	2
5	0	2	2	2
ΑVER	0	1,2	1,2	1,6
SED	0	0,447214	0,83666	0,547722558
SEM	0	0,2	0,374166	0,244948974
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>				
1	0	1	1	2
2	0	1	1	1
3	0	1	1	1
4	0	2	2	2
5	0	1	1	2
ΑVER	0	1,2	1,2	1,6

SED	0	0,447214	0,447214	0,547722558
SEM	0	0,2	0,2	0,244948974
Μάρτυρες				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
AVER	0	0	0	0
SED	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0



Διάγραμμα 17: Η απολέπιση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθήματος ομάδας	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθήματος	p- value
-------	-----------------	------------------------------	--------	-----------------------	----------

		σύγκρισης			
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
Ημέρα 3	IMQ	1,2	IMQ+ 2% AcOH	1,2	1,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	1,000
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	1,2	IMQ	1,2	1,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	1,000
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	1,2	IMQ	1,2	1,000
			IMQ+ 2% AcOH	1,2	1,000
			Μάρτυρες	0	0,000

Ημέρα 5	Μάρτυρες	0	IMQ	1,2	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,000
	IMQ	1,4	IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,572
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,572
			Μάρτυρες	0	0,001
	IMQ+ 2% AcOH	1,2	IMQ	1,4	0,572
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	1,000
			Μάρτυρες	0	0,003
	IMQ +AcOH (νερό)	1,2	IMQ	1,4	0,572
			IMQ+ 2% AcOH	1,2	1,000
			Μάρτυρες	0	0,003
Ημέρα 7	Μάρτυρες	0	IMQ	1,4	0,001
			IMQ+ 2% AcOH	1,2	0,003
			IMQ +AcOH (νερό)	1,2	0,003
	IMQ	2	IMQ+ 2% AcOH	1,5	0,245
			IMQ +AcOH (νερό)	1,75	0,245
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	1,5	IMQ	2	0,245
			IMQ +AcOH (νερό)	1,75	1,000
			Μάρτυρες	0	0,000
IMQ +AcOH	1,75	IMQ	2	0,245	

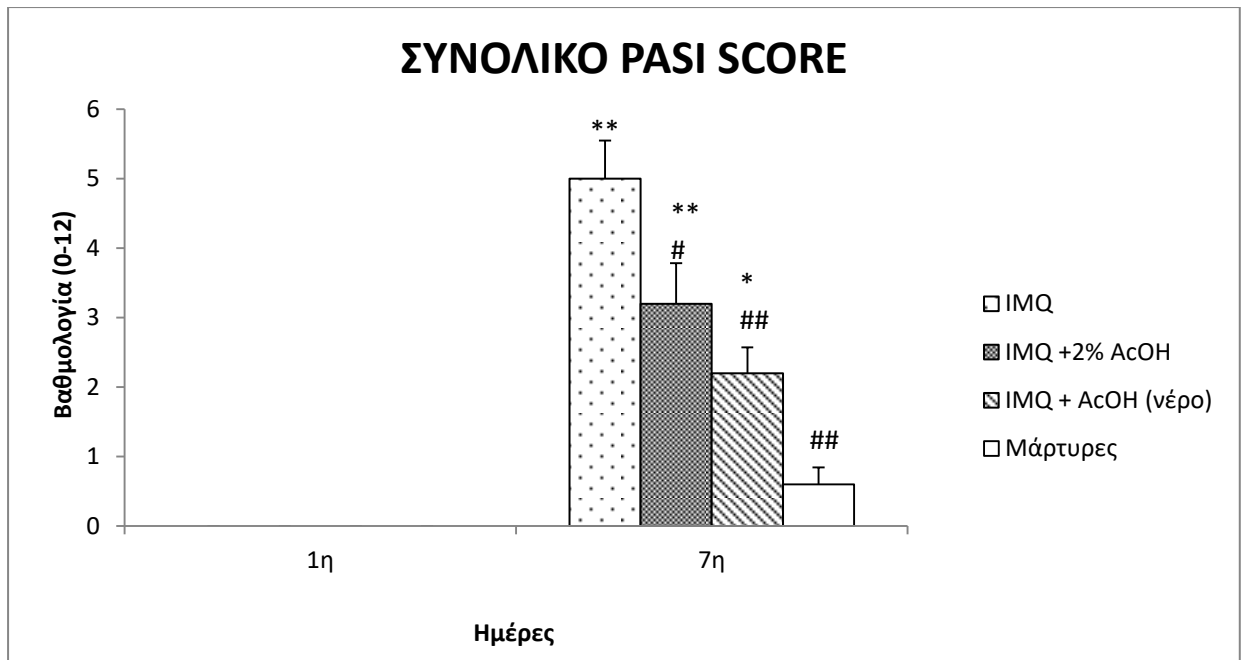
	(νερό)		IMQ+ 2% A _c OH	1,5	1,000
			Μάρτυρες	0	0,000
	Μάρτυρες	0	IMQ	2	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	1,5	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	1,75	0,000

Πίνακας 18: Στατιστική σύγκριση της απολέπισης του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.3.5. Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	
	1 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>		
1	0	4
2	0	7
3	0	5
4	0	4
5	0	5
AVER	0	5
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	2
2	0	5
3	0	3
4	0	4
5	0	2

AVER	0	3,2
SED	0	1,3038405
SEM	0	0,5830952
<u>IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	3
2	0	2
3	0	1
4	0	3
5	0	2
AVER	0	2,2
SED	0	0,83666
SEM	0	0,3741657
<u>Μάρτυρες</u>		
1	0	1
2	0	0
3	0	1
4	0	1
5	0	0
AVER	0	0,6
SED	0	0,5477226
SEM	0	0,244949



Διάγραμμα 18: Το συνολικό PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου) των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p \leq 0,05$ και ##για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PASI score ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PASI score	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% AcOH	0	IMQ	0	1,00
			IMQ + AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ + AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00

Ημέρα 7	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% A _c OH	0	1,00
			IMQ + A _c OH (νερό)	0	1,00
	IMQ	5	IMQ+ 2% A _c OH	3,2	0,013
			IMQ + A _c OH (νερό)	2,2	0,001
			Μάρτυρες	0,6	0,000
	IMQ+ 2% A _c OH	3,2	IMQ	5	0,013
			IMQ + A _c OH (νερό)	3,2	0,142
			Μάρτυρες	0,6	0,001
	IMQ + A _c OH (νερό)	2,2	IMQ	5	0,001
			IMQ+ 2% A _c OH	3,2	0,142
			Μάρτυρες	0,6	0,025
	Μάρτυρες	0,6	IMQ	5	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	3,2	0,001
			IMQ + A _c OH (νερό)	2,2	0,025

Πίνακας 19: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score μεταξύ των ομάδων , την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.3.6. Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η -5 ^η ημέρα	1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	-14	-25	-22

2	-12	-24	-22
3	-5	-25	-17
4	-22	-28	-28
5	4	-15	-9
AVER	-9,8	-23,4	-19,6
SED	9,808159868	4,929503	7,092249
SEM	4,38634244	2,204541	3,17175

IMQ+ 2% A_cOH

1	-13	-17	-17
2	-17	-10	-10
3	-34	-29	-24
4	-27	-26	-25
5	-22	-20	-15
AVER	-22,6	-20,4	-18,2
SED	8,264381405	7,503333	6,300794
SEM	3,695943723	3,355592	2,817801

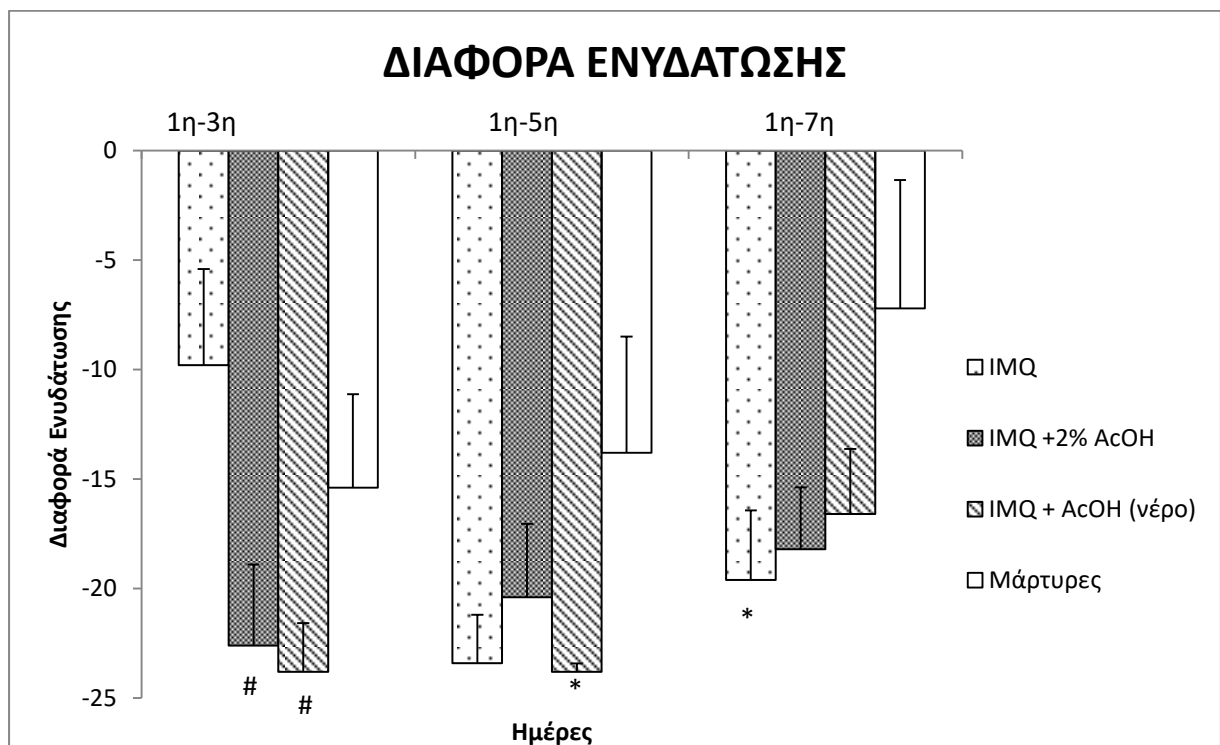
IMQ + A_cOH (νερό)

1	-20	-23	-23
2	-31	-25	-22
3	-21	-24	-10
4	-27	-23	-9
5	-20	-24	-19
AVER	-23,8	-23,8	-16,6
SED	4,969909456	0,83666	6,655825
SEM	2,222611077	0,374166	2,976575

Μάρτυρες

1	-5	-9	-1
2	-12	-8	-7
3	-31	-29	-25

4	-15	-23	-13
5	-14	0	10
AVER	-15,4	-13,8	-7,2
SED	9,555103348	11,8617	13,08434
SEM	4,273172124	5,304715	5,851496



Διάγραμμα 19: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, # για $p \leq 0,05$ και ## για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	-9,8	IMQ+ 2% AcOH	-22,6	0,028
			IMQ +AcOH	-23,8	0,018

1 ^η - 5 ^η ημέρα			(νερό)		
			Μάρτυρες	-15,4	0,306
	IMQ+ 2% AcOH	-22,6	IMQ	-9,8	0,028
			IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	0,824
			Μάρτυρες	-15,4	0,193
	IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	IMQ	-9,8	0,018
			IMQ+ 2% AcOH	-22,6	0,824
			Μάρτυρες	-15,4	0,132
	Μάρτυρες	-15,4	IMQ	-9,8	0,306
			IMQ+ 2% AcOH	-22,6	0,193
			IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	0,132
	IMQ	-23,4	IMQ+ 2% AcOH	-20,4	0,533
			IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	0,933
			Μάρτυρες	-13,8	0,058
	IMQ+ 2% AcOH	-20,4	IMQ	-23,4	0,533
			IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	0,481
			Μάρτυρες	-13,8	0,180
	IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	IMQ	-23,4	0,933
			IMQ+ 2% AcOH	-20,4	0,481
			Μάρτυρες	-13,8	0,050
	Μάρτυρες	-13,8	IMQ	-23,4	0,058
			IMQ+ 2% AcOH	-20,4	0,180
			IMQ +AcOH (νερό)	-23,8	0,050

1 ^η – 7 ^η ημέρα	IMQ	-19,6	IMQ+ 2% AcOH	-18,2	0,803
			IMQ +AcOH (νερό)	-16,6	0,595
			Μάρτυρες	-7,2	0,039
	IMQ+ 2% AcOH	-18,2	IMQ	-19,6	0,803
			IMQ +AcOH (νερό)	-16,6	0,776
			Μάρτυρες	-7,2	0,064
	IMQ +AcOH (νερό)	-16,6	IMQ	-19,6	0,595
			IMQ+ 2% AcOH	-18,2	0,776
			Μάρτυρες	-7,2	0,108
Μάρτυρες	-7,2	IMQ	-19,6	0,039	
		IMQ+ 2% AcOH	-18,2	0,064	
		IMQ +AcOH (νερό)	-16,6	0,108	

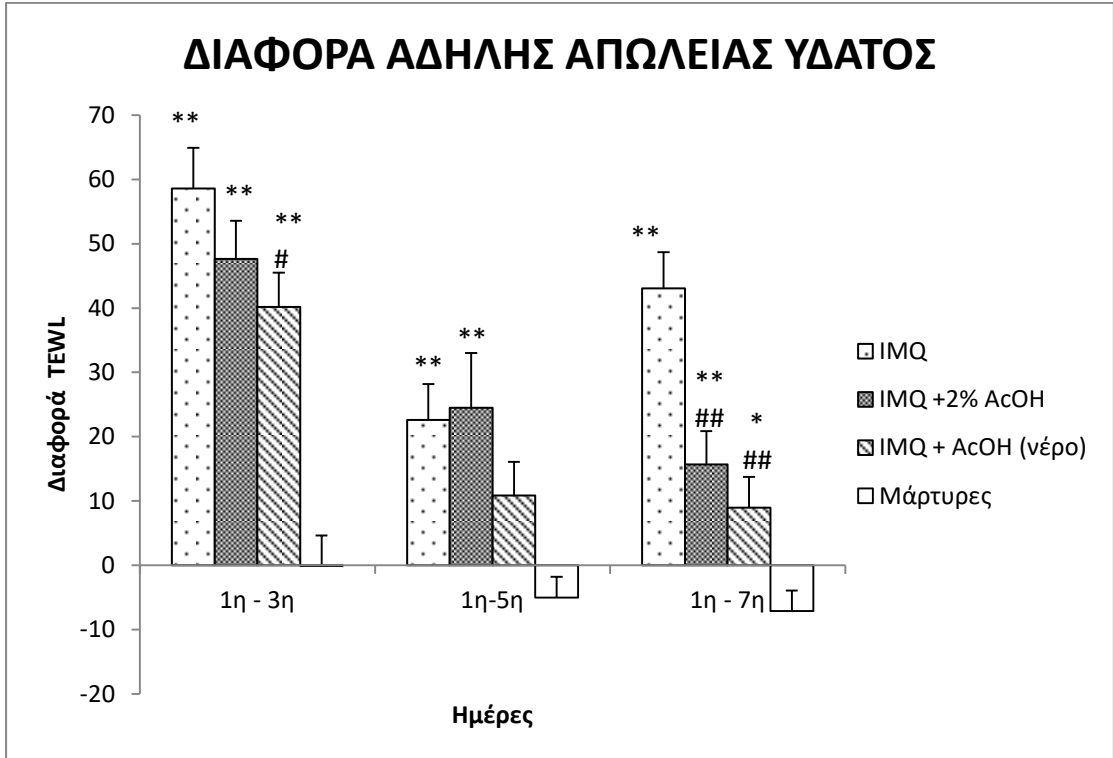
Πίνακας 20: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.3.7. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL 1 ^η -3 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -5 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	46,1	24,5	53,5
2	57	41,2	36
3	81,8	23,7	55,2
4	59,7	16,4	25,2
5	48,4	7,2	45,5

AVER	58,6	22,6	43,08
SED	14,16245035	12,513792	12,56133
SEM	6,333640343	5,5963381	5,617597
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>			
1	65,1	36,7	16,9
2	55,5	34,2	20,4
3	46,2	-3,4	0,5
4	40,6	13,4	9,6
5	30,7	41,7	31,1
AVER	47,62	24,52	15,7
SED	13,27806462	18,976222	11,49935
SEM	5,938131019	8,4864245	5,142665
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	45,2	2,6	6,6
2	51,3	15,9	11,6
3	49,3	21,8	17,2
4	30,2	-5,4	-10,1
5	24,9	19,4	13,2
AVER	40,18	10,86	7,7
SED	11,88600017	11,732775	10,65082
SEM	5,315580871	5,2470563	4,763192
<u>Μάρτυρες</u>			
1	0,2	-0,4	1,3
2	8,8	-1,8	-10,2
3	7,3	1	-2,6
4	0,9	-7,6	-6,8
5	-17,7	-16,7	-17,3
AVER	-0,1	-5,1	-7,12
SED	10,54537813	7,2629195	7,151014

SEM	4,716036471	3,2480764	3,198031
-----	-------------	-----------	----------



Διάγραμμα 20: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για p<0,05 και ** για p<0,005 σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για p<0,05 και ##για p<0,005 σε σχέση με την ομάδα I

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς TEWL	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	58,6	IMQ+ 2% AcOH	47,62	0,185
			IMQ +AcOH (νερό)	40,18	0,034

		Μάρτυρες	-0,1	0,000
1 ^η - 5 ^η ημέρα	IMQ+ 2% AcOH	IMQ	58,6	0,185
		IMQ +AcOH (νερό)	40,18	0,362
		Μάρτυρες	-0,1	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	IMQ	58,6	0,034
		IMQ+ 2% AcOH	47,62	0,362
		Μάρτυρες	-0,1	0,000
	Μάρτυρες	IMQ	58,6	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	47,62	0,000
		IMQ +AcOH (νερό)	40,18	0,000
	IMQ	IMQ+ 2% AcOH	24,52	0,822
		IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,182
		Μάρτυρες	-5,01	0,005
IMQ+ 2% AcOH	IMQ	22,6	0,822	
	IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,124	
	Μάρτυρες	-5,01	0,003	
IMQ +AcOH (νερό)	IMQ	22,6	0,182	
	IMQ+ 2% AcOH	24,52	0,124	
	Μάρτυρες	-5,01	0,076	
Μάρτυρες	IMQ	22,6	0,005	
	IMQ+ 2% AcOH	24,52	0,003	
	IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,076	
1 ^η - 7 ^η ημέρα	IMQ	43,08	15,7	0,001

		AcOH		
		IMQ +AcOH (νερό)	8,96	0,000
		Μάρτυρες	-7,12	0,000
IMQ+ 2% AcOH	15,7	IMQ	43,08	0,001
		IMQ +AcOH (νερό)	8,96	0,253
		Μάρτυρες	-7,12	0,004
IMQ +AcOH (νερό)	8,96	IMQ	43,08	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	15,7	0,253
		Μάρτυρες	-7,12	0,043
Μάρτυρες	-7,12	IMQ	43,08	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	12,7	0,004
		IMQ +AcOH (νερό)	8,96	0,043

Πίνακας 21: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.3.8. Ιστοπαθολογική Αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκερά- τωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μunro	PHS
IMQ						
1	1	1	1	0	0	3
2	2	2	1	0	1	6
3	1	1	1	0	1	4
4	2	2	1	1	0	6

5	1	0	1	1	1	4
AVER						4,6
SED						1,341641
SEM						0,6

IMQ+ 2% A_cOH

1	0	2	1	0	0	3
2	1	1	1	0	0	3
3	1	2	1	1	0	5
4	2	2	1	0	0	5
5	1	1	1	0	0	3
AVER						3,8
SED						1,095445
SEM						0,489898

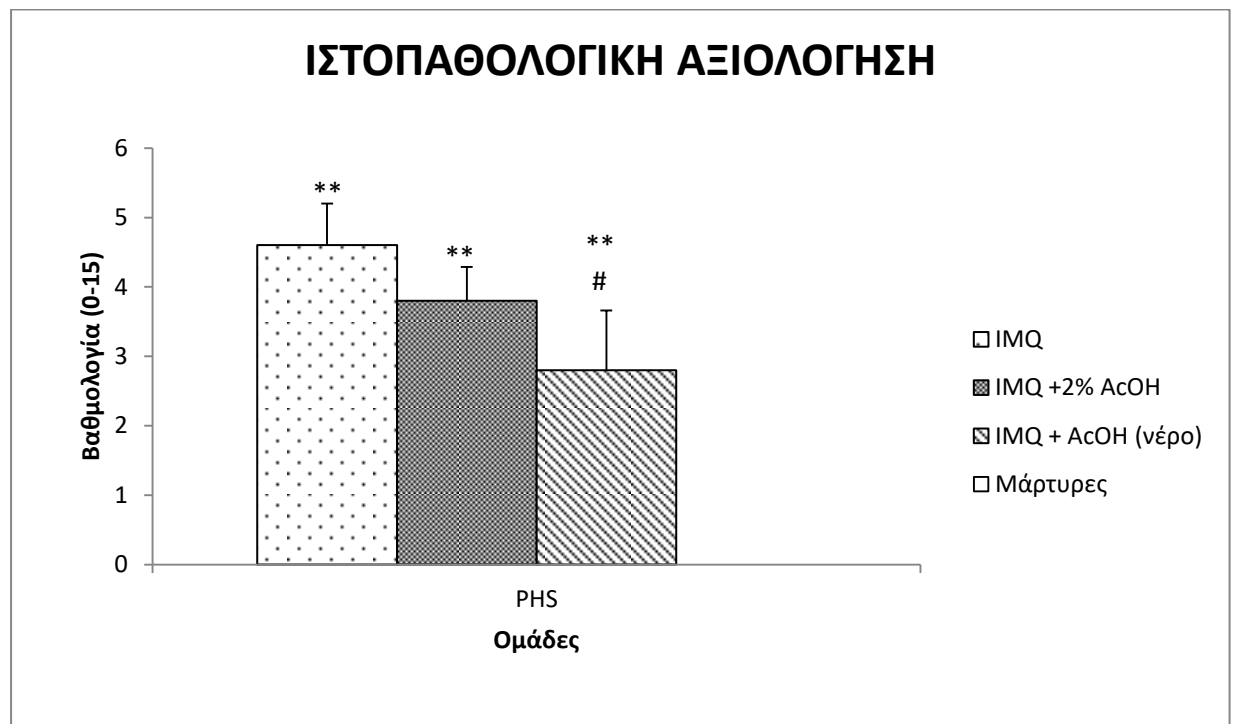
IMQ+ A_cOH (vεpó)

1	1	0	1	0	0	2
2	0	0	1	0	0	1
3	0	1	1	0	0	2
4	1	2	1	1	1	6
5	1	1	1	0	0	3
AVER						2,8
SED						1,923538

SEM						0,860233
-----	--	--	--	--	--	----------

Μάρτυρες

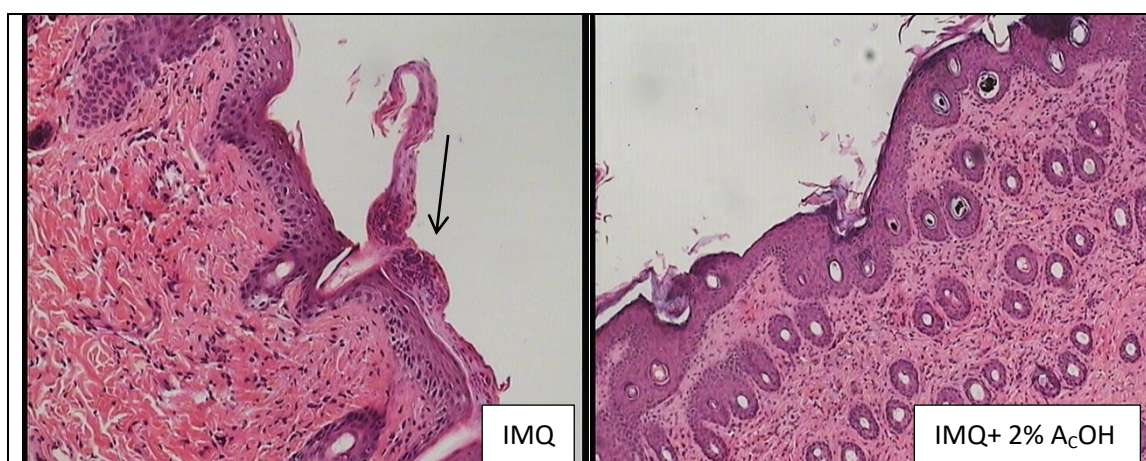
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
AVER						0
SED						0
SEM						0

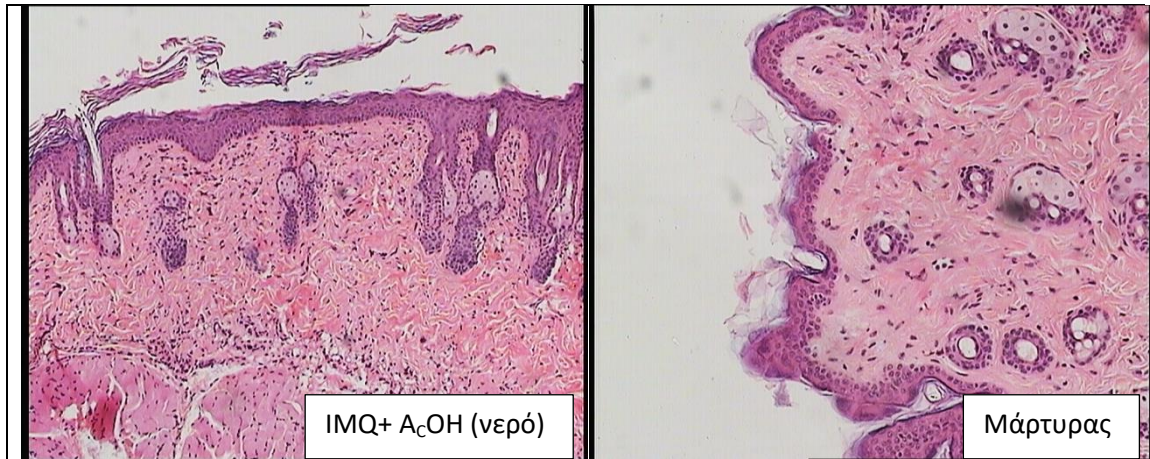


Διάγραμμα 21: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων και #για $p \leq 0,05$ και ##για $p < 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ.

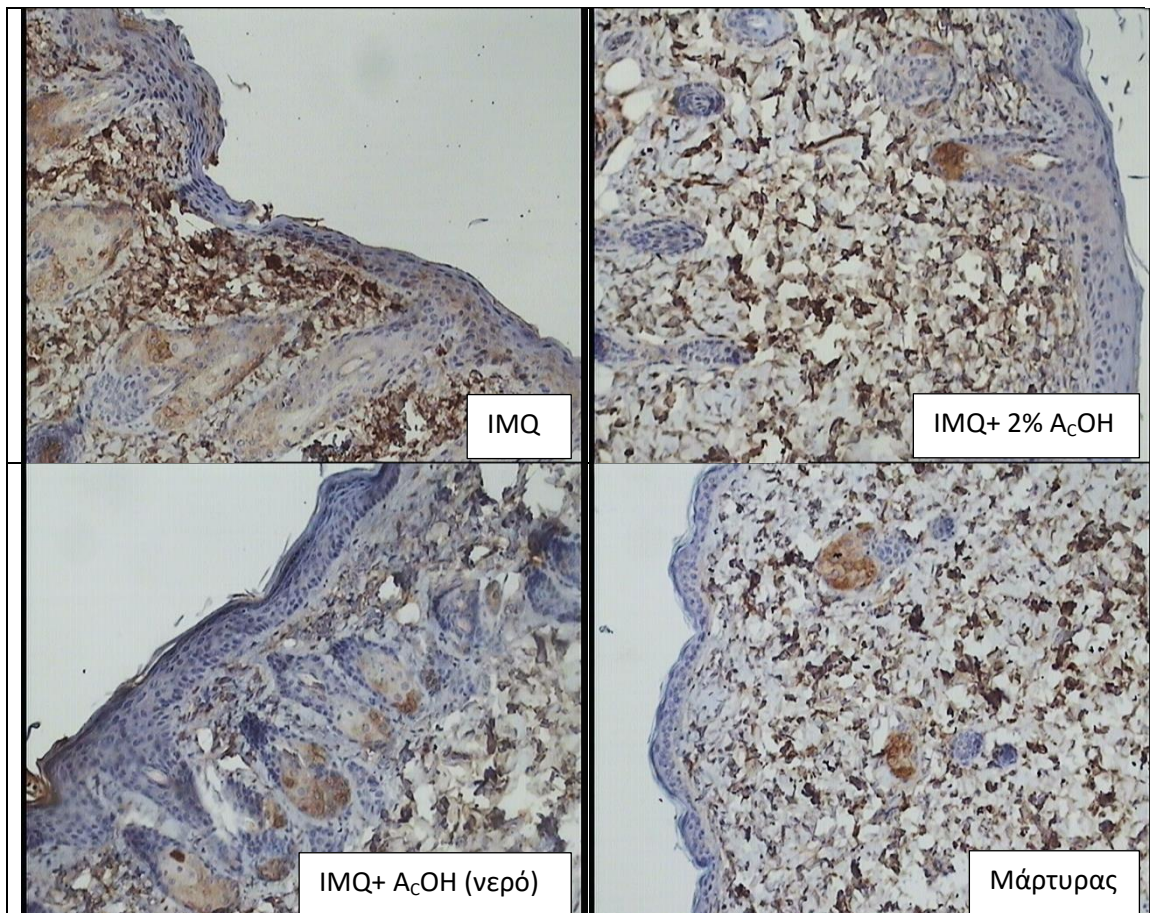
Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	IMQ	4,6	IMQ+ 2% AcOH	3,8	0,343
			IMQ +AcOH (νερό)	2,8	0,043
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	3,8	IMQ	4,6	0,343
			IMQ +AcOH (νερό)	2,8	0,240
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	2,8	IMQ	4,6	0,043
			IMQ+ 2% AcOH	3,8	0,240
			Μάρτυρες	0	0,004
	Μάρτυρες	0	IMQ	4,6	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	3,6	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	2,8	0,004

Πίνακας 22: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.





Εικόνα 16: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών(χρώση εωσίνη αιματοξυλίνης. Με βέλη υποδηλώνονται αποστημάτια Μυηγο, χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό εύρημα της ψωρίασης.



Εικόνα 17: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών με ανοσοϊστοχημική χρώση CD4⁺ κυττάρων.

1.2.4.Συνολική σύγκριση μοντέλων ψωριάσεως.

1.2.4.1. Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	
	1 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
BalbC. IMQ		
1	0	6
2	0	6
3	0	2
4	0	7
5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	2,0736441
SEM	0	0,9273618
BalbC. IMQ+ 2% A_cOH		
1	0	6
2	0	7
3	0	9
4	0	6
5	0	7
AVER	0	7
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226
BalbC. IMQ +A_cOH (νερό)		
1	0	5
2	0	6
3	0	8

4	0	5
5	0	10
AVER	0	6,8
SED	0	2,1679483
SEM	0	0,969536

BalbC. Μόρτυρες

1	0	1
2	0	1
3	0	2
4	0	1
5	0	0
AVER	0	1
SED	0	0,7071068
SEM	0	0,3162278

C57BL. IMQ

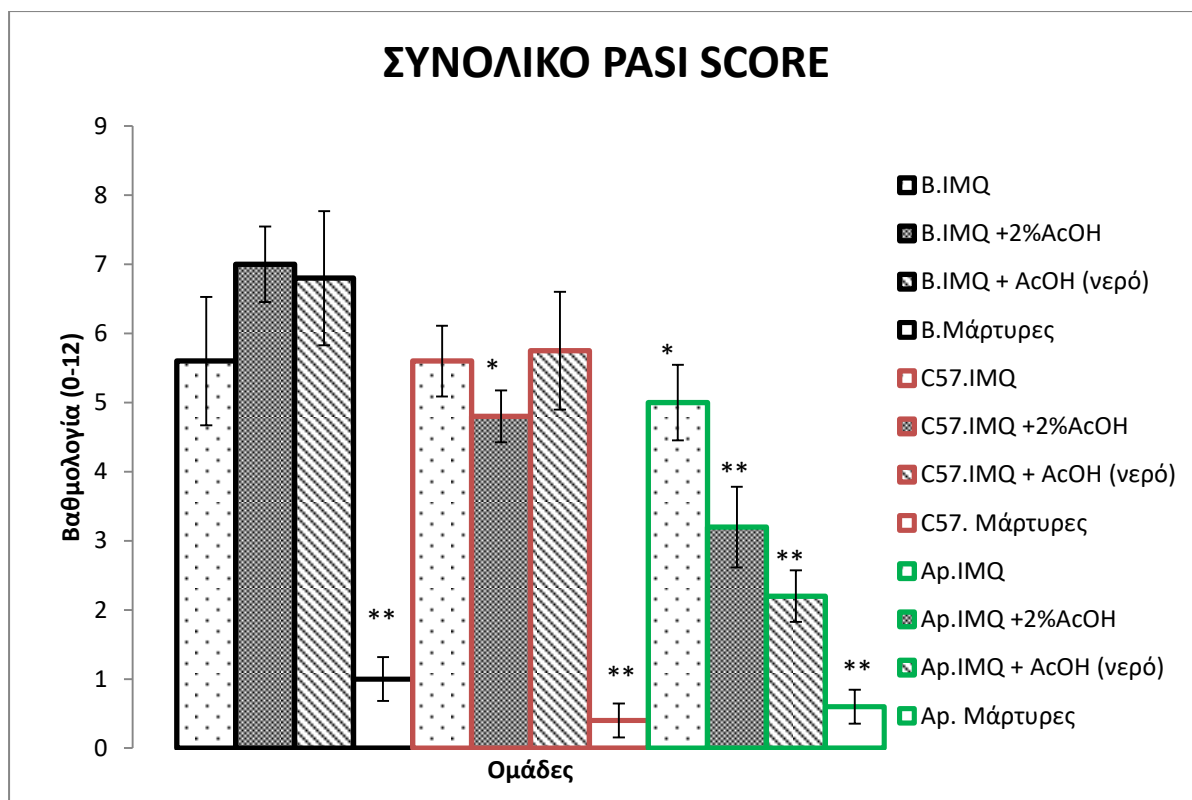
1	0	5
2	0	6
3	0	4
4	0	6
5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	1,140175
SEM	0	0,509902

C57BL. IMQ+ 2% AcOH

1	0	4
2	0	6
3	0	5
4	0	5
5	0	4

AVER	0	4,8
SED	0	0,83666
SEM	0	0,374166
<u>C57BL. IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	6
2	0	4
3	0	8
4	0	5
AVER	0	5,75
SED	0	1,707825
SEM	0	0,853913
<u>Μάρτυρες</u>		
1	0	0
2	0	1
3	0	0
4	0	0
5	0	1
AVER	0	0,4
SED	0	0,547723
SEM	0	0,244949
<u>ApoE. IMQ</u>		
1	0	4
2	0	7
3	0	5
4	0	4
5	0	5
AVER	0	5
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226
<u>ApoE. IMQ+ 2% A_cOH</u>		

1	0	2
2	0	5
3	0	3
4	0	4
5	0	2
AVER	0	3,2
SED	0	1,3038405
SEM	0	0,5830952
<u>ΑποΕ. ΙΜQ +Α,ΟΗ (νερό)</u>		
1	0	3
2	0	2
3	0	1
4	0	3
5	0	2
AVER	0	2,2
SED	0	0,83666
SEM	0	0,3741657
<u>ΑποΕ. Μάρτυρες</u>		
1	0	1
2	0	0
3	0	1
4	0	1
5	0	0
AVER	0	0,6
SED	0	0,5477226
SEM	0	0,244949



Διάγραμμα 22: Το συνολικό PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου)την τελευταία μέρα του πειράματος, μεταξύ των τριών μοντέλων ψωρίασεως και στους τρεις διαφορετικούς τύπους μυών .B=BalbC, Ap=ApoE. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με τις ομάδες B. IMQ+ 2% AcOH και B. IMQ+ AcOH (νερό).

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PASI score ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PASI score	p- value
Ημέρα 7	BalbC. IMQ+ 2% AcOH	7	C57BL. IMQ	5,6	0,094
			C57BL. IMQ + 2% AcOH	4,8	0,010
			C57BL. IMQ +AcOH (νερό)	5,75	0,157
			C57BL.Μάρτυρες	0,4	0,000
			ApoE. IMQ	5	0,018
			ApoE. IMQ + 2% AcOH	3,2	0,000
			Apo.E. IMQ +AcOH (νερό)	2,2	0,000
			ApoE. Μάρτυρες	0,6	0,000

BalbC.IMQ+ AcOH (νερό)	6,8	C57BL. IMQ	5,6	0,149
		C57BL. IMQ + 2% AcOH	4,8	0,018
		C57BL. IMQ +AcOH (νερό)	5,75	0,233
		C57BL. Μάρτυρες	0,4	0,000
		ΑροΕ. IMQ	5	0,033
		ΑροΕ. IMQ + 2% AcOH	3,2	0,000
		ΑροΕ. IMQ +AcOH (νερό)	2,2	0,000
		ΑροΕ. Μάρτυρες	0,6	0,000

Πίνακας 23: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score την τελευταία ημέρα του πειράματος.

1.2.4.2. Ιστοπαθολογική αξιολόγηση

Ζώο	Συνολικό PASI score	
	1 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
BalbC. IMQ		
1	0	6
2	0	6
3	0	2
4	0	7
5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	2,0736441
SEM	0	0,9273618
BalbC. IMQ+ 2% AcOH		
1	0	6
2	0	7

3	0	9
4	0	6
5	0	7
AVER	0	7
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226

BalbC. IMQ +A_cOH (νερό)

1	0	5
2	0	6
3	0	8
4	0	5
5	0	10
AVER	0	6,8
SED	0	2,1679483
SEM	0	0,969536

BalbC. Μάρτυρες

1	0	1
2	0	1
3	0	2
4	0	1
5	0	0
AVER	0	1
SED	0	0,7071068
SEM	0	0,3162278

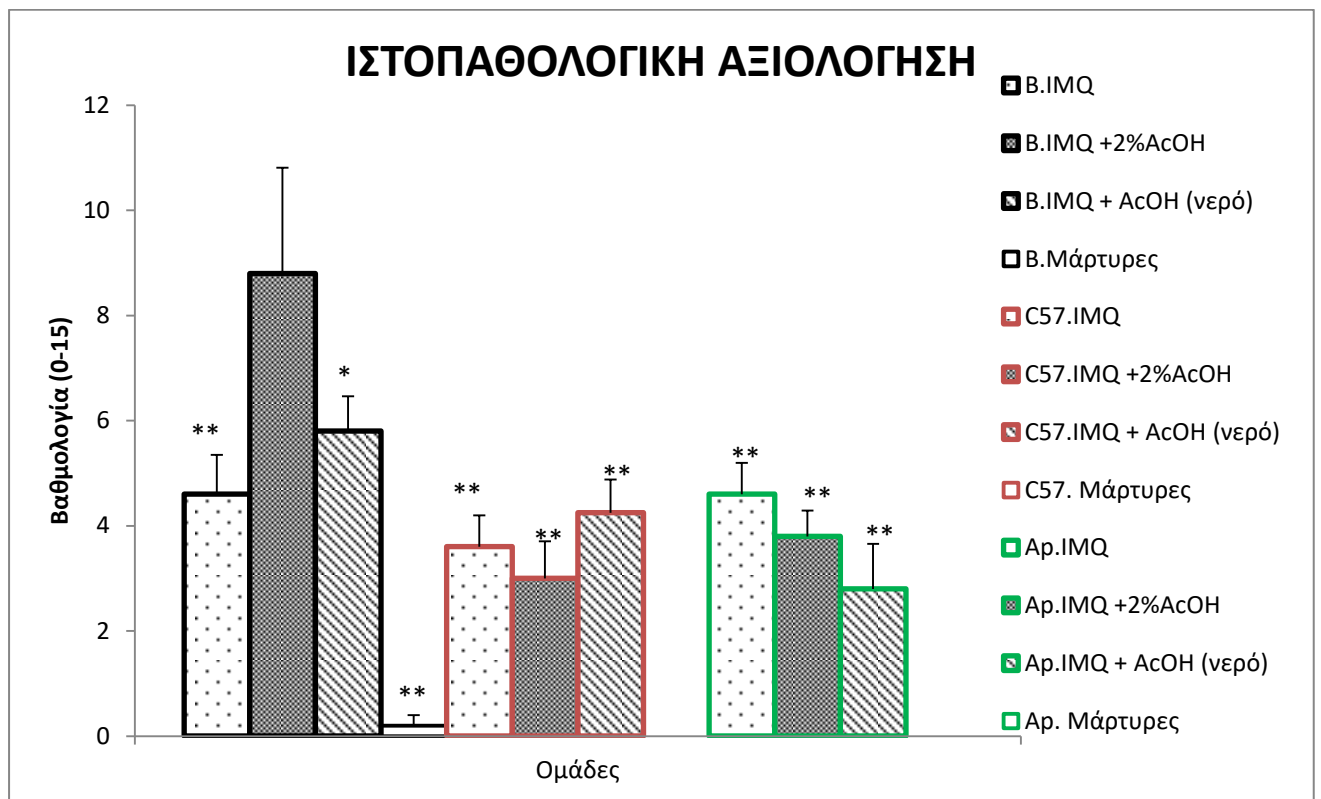
C57BL. IMQ

1	0	5
2	0	6
3	0	4
4	0	6

5	0	7
AVER	0	5,6
SED	0	1,140175
SEM	0	0,509902
<u>C57BL. IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	4
2	0	6
3	0	5
4	0	5
5	0	4
AVER	0	4,8
SED	0	0,83666
SEM	0	0,374166
<u>C57BL. IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	6
2	0	4
3	0	8
4	0	5
AVER	0	5,75
SED	0	1,707825
SEM	0	0,853913
<u>C57BL. Μάρτυρες</u>		
1	0	0
2	0	1
3	0	0
4	0	0
5	0	1
AVER	0	0,4

SED	0	0,547723
SEM	0	0,244949
<u>ApoE. IMQ</u>		
1	0	4
2	0	7
3	0	5
4	0	4
5	0	5
AVER	0	5
SED	0	1,2247449
SEM	0	0,5477226
<u>ApoE. IMQ+ 2% A_cOH</u>		
1	0	2
2	0	5
3	0	3
4	0	4
5	0	2
AVER	0	3,2
SED	0	1,3038405
SEM	0	0,5830952
<u>ApoE. IMQ +A_cOH (νερό)</u>		
1	0	3
2	0	2
3	0	1
4	0	3
5	0	2
AVER	0	2,2
SED	0	0,83666

SEM	0	0,3741657
ΑροΕ. Μάρτυρες		
1	0	1
2	0	0
3	0	1
4	0	1
5	0	0
AVER	0	0,6
SED	0	0,5477226
SEM	0	0,244949



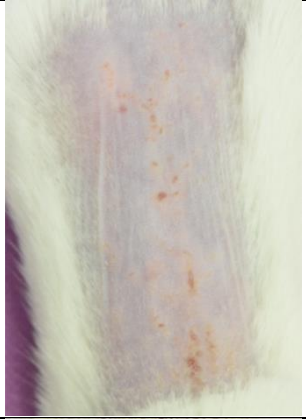
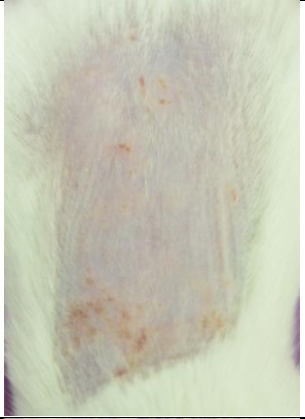
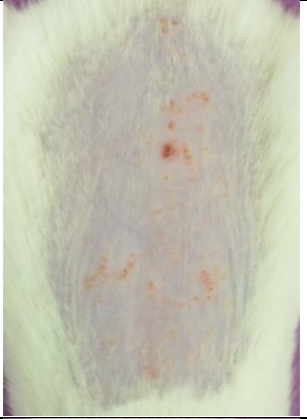




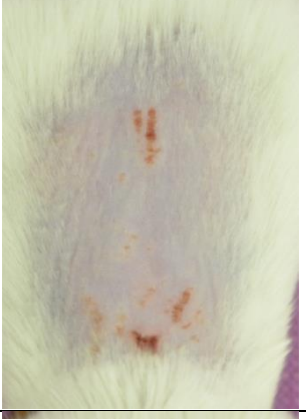

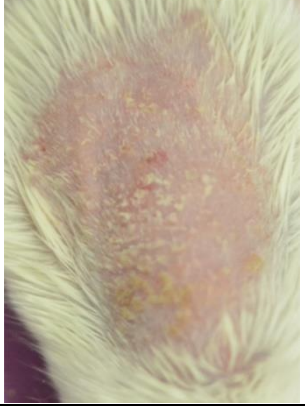
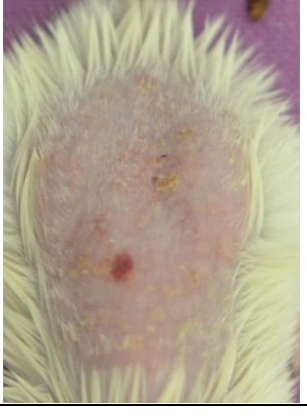
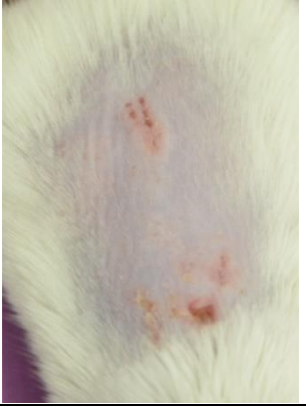
Διάγραμμα 23: Απεικόνιση της ιστοπαθολογικής αξιολόγησης των τριών μοντέλων ψωρίασεως και στους τρεις τύπους μυών. B=BalbC, C57=C58BL6, Ap=ΑροΕ. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+2%AcOH.

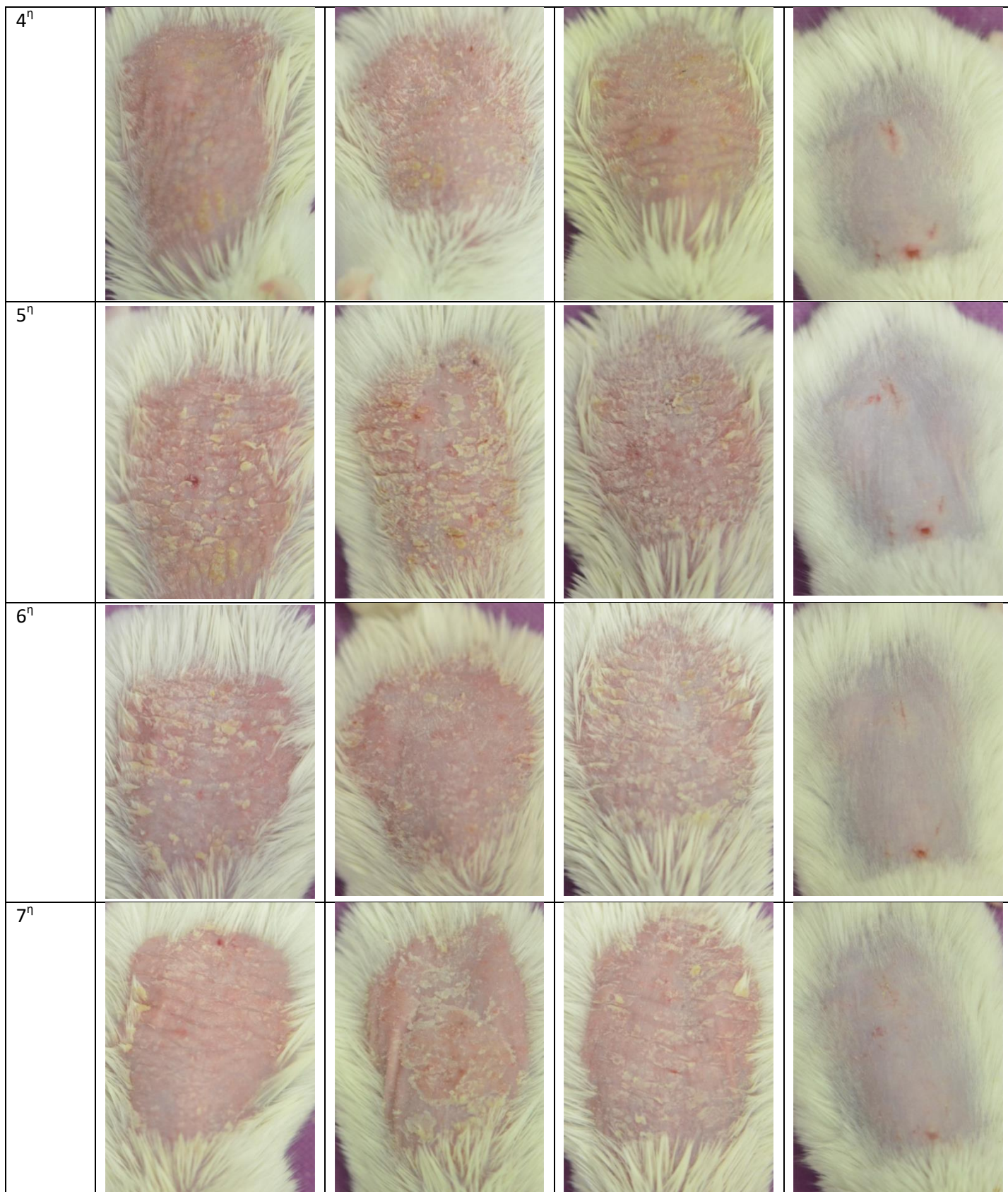
Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	BalbC. IMQ+ 2% A _c OH	8,8	B.IMQ	4,6	0,001
			B.IMQ+A _c OH (νερό)	5,8	0,011
			B.Μάρτυρες	0,2	0,000
			C57BL. IMQ	3,6	0,000
			C57BL. IMQ + 2% A _c OH	3	0,000
			C57BL. IMQ +A _c OH (νερό)	4,25	0,000
			C57BL.Μάρτυρες	0	0,000
			ΑροΕ. IMQ	4,6	0,001
			ΑροΕ. IMQ + 2% A _c OH	3,8	0,000
			ΑροΕ. IMQ +A _c OH (νερό)	2,8	0,000
			ΑροΕ. Μάρτυρες	0	0,000

Πίνακας 24: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής αξιολόγησης του δέρματος των μυών μεταξύ της ομάδας BalbC.IMQ + 2% ACOH και των υπόλοιπων ομάδων.

1.2.5. Επαναληπτική αξιολόγηση των τριών μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC.

1.2.5.1. Φωτογραφικό υλικό

Ημέρες	IMQ	IMQ+2% Οξικό οξύ	IMQ+ Οξικό οξύ στο Νερό	Μάρτυρες
1 ^η				
2 ^η				
3 ^η				

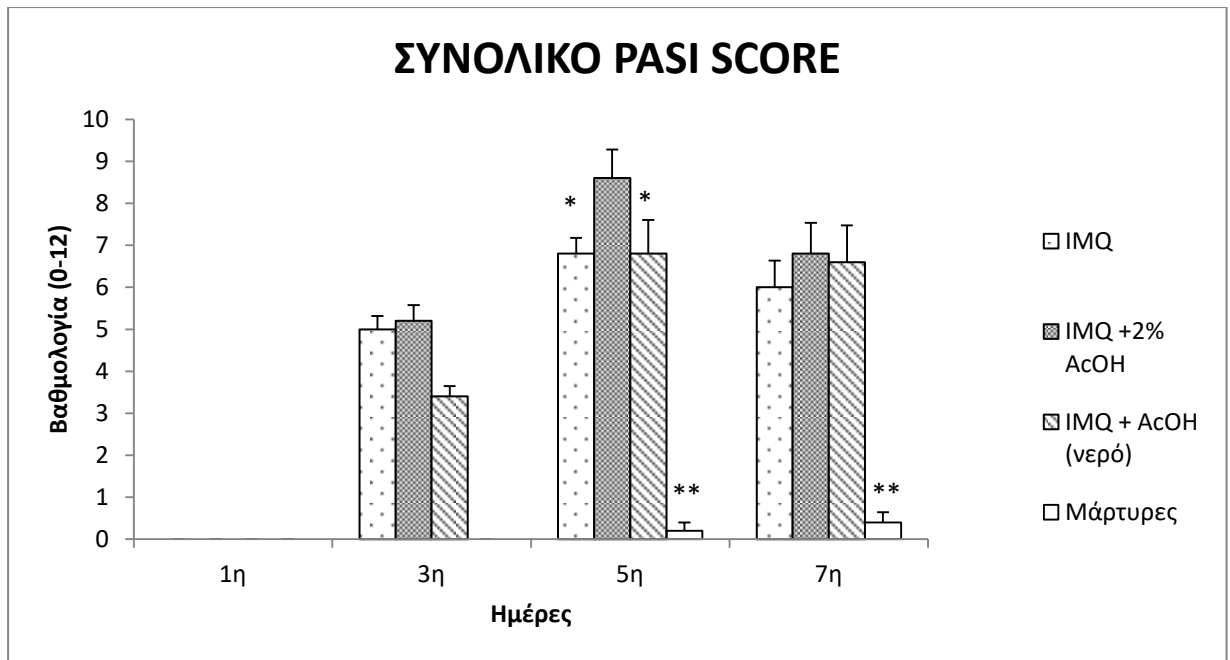


Φωτογραφικό υλικό 4: Φωτογραφίες της πλάτης των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.5.2.Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	Συνολικό PASI score	Συνολικό PASI score	Συνολικό PASI score
	1 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	5 ^η ημέρα	7 ^η ημέρα
<u>IMQ</u>				
1	0	4	6	7
2	0	5	8	4
3	0	5	6	5
4	0	6	7	7
5	0	5	7	7
AVER	0	5	6,8	6
SED	0	0,707107	0,83666	1,414214
SEM	0	0,316228	0,374166	0,632456
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>				
1	0	5	8	5
2	0	5	9	6
3	0	4	8	6
4	0	6	7	8
5	0	6	11	9
AVER	0	5,2	8,6	6,8
SED	0	0,83666	1,516575	1,643168
SEM	0	0,374166	0,678233	0,734847
<u>IMQ+A_cOH(νερό)</u>				
1	0	4	8	8
2	0	3	6	6
3	0	3	8	9
4	0	3	8	6

5	0	4	4	4
AVER	0	3,4	6,8	6,6
SED	0	0,547723	1,788854	1,949359
SEM	0	0,244949	0,8	0,87178
<u>Μάρτυρες</u>				
1	0	0	1	1
2	0	0	0	1
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
AVER	0	0	0,2	0,4
SED	0	0	0,447214	0,547723
SEM	0	0	0,2	0,244949



Διάγραμμα 24: Απεικόνιση του συνολικού PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου) κατά τη διάρκεια του πειράματος. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+ 2% ACOH.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PASI score ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PASI score	p- value
Ημέρα 0	IMQ	0	IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	IMQ	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	IMQ +AcOH (νερό)	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% A ₂ O ₄ H	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00

Ημέρα 3	Μάρτυρες	0	IMQ	0	1,00
			IMQ+ 2% AcOH	0	1,00
			IMQ +AcOH (νερό)	0	1,00
	IMQ	5	IMQ+ 2% AcOH	5,2	0,613
			IMQ +AcOH (νερό)	3,4	0,001
			Μάρτυρες	0	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	5,2	IMQ	5	0,613
			IMQ +AcOH (νερό)	3,4	0,000
			Μάρτυρες	0	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	3,4	IMQ	5	0,001	
		IMQ+ 2% AcOH	5,2	0,000	
		Μάρτυρες	0	0,000	
Ημέρα 5	Μάρτυρες	0	IMQ	5	0,000
			IMQ+ 2% AcOH	5,2	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	3,4	0,000
	IMQ	6,8	IMQ+ 2% AcOH	8,6	0,039
			IMQ +AcOH (νερό)	6,8	1,000
			Μάρτυρες	0,2	0,000
	IMQ+ 2% AcOH	8,6	IMQ	6,8	0,039
			IMQ +AcOH (νερό)	6,8	0,039
			Μάρτυρες	0,2	0,000
IMQ +AcOH	6,8	IMQ	6,8	1,000	

Ημέρα 7	(νερό)		IMQ+ 2% A _c OH	8,6	0,039
			Μάρτυρες	0,2	0,000
	Μάρτυρες	0,2	IMQ	6,8	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	8,6	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	6,8	0,000
	IMQ	6	IMQ+ 2% A _c OH	6,8	0,406
			IMQ +AcOH (νερό)	6,6	0,531
			Μάρτυρες	0,4	0,000
	IMQ+ 2% A _c OH	6,8	IMQ	6	0,406
			IMQ +AcOH (νερό)	6,6	0,834
			Μάρτυρες	0,4	0,000
	IMQ +AcOH (νερό)	6,6	IMQ	6	0,531
			IMQ+ 2% A _c OH	6,8	0,834
			Μάρτυρες	0,4	0,000
	Μάρτυρες	0,4	IMQ	6	0,000
			IMQ+ 2% A _c OH	6,8	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	6,6	0,000

Πίνακας 25: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.5.3 Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης	Διαφορά ενυδάτωσης
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η -5 ^η ημέρα	1 ^η -7 ^η ημέρα

IMQ

1	-7	-10	-10
2	-13	-15	-5
3	-7	-12	-3
4	0	-7	-5
5	-9	-16	2
AVER	-7,2	-12	-4,2
SED	4,711688	3,674235	4,32435
SEM	2,107131	1,643168	1,933908

IMQ+ 2% A_cOH

1	-9	-8	-4
2	-11	-12	-12
3	-8	-15	-6
4	-13	-15	-10
5	-8	-13	-13
AVER	-9,8	-12,6	-9
SED	2,167948	2,880972	3,872983
SEM	0,969536	1,28841	1,732051

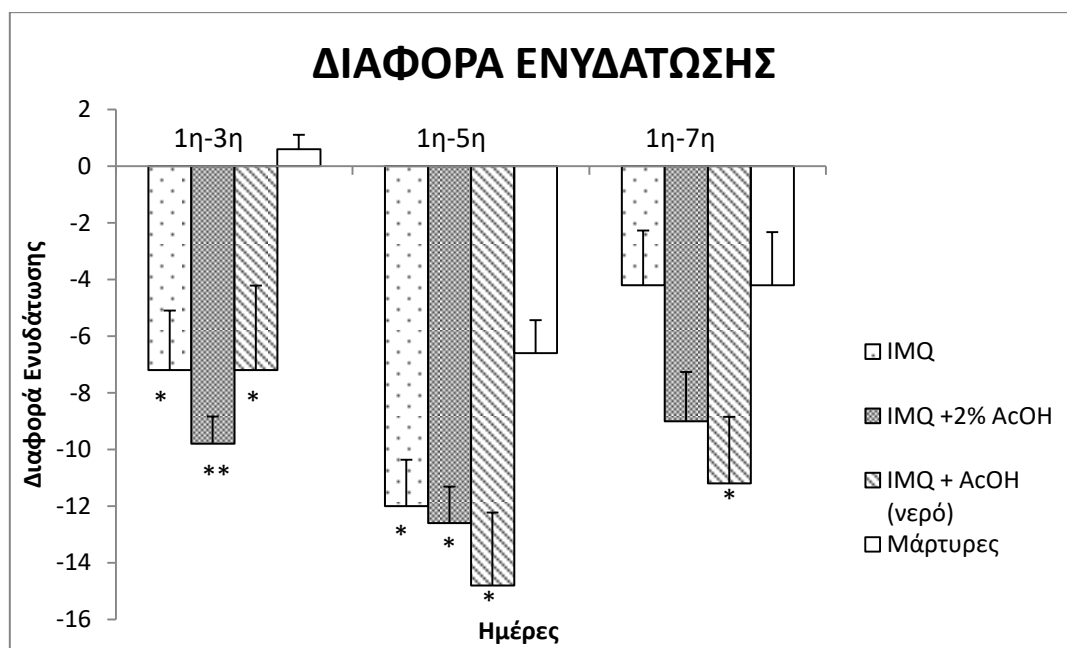
IMQ + A_cOH (νερό)

1	-15	-16	-14
2	2	-13	-6
3	-7	-15	-16
4	-12	-23	-15
5	-4	-7	-5
AVER	-7,2	-14,8	-11,2
SED	6,685806	5,761944	5,263079
SEM	2,989983	2,57682	2,35372

Μάρτυρες

1	1	-3	0
---	---	----	---

2	-1	-8	-11
3	2	-6	-3
4	1	-6	-2
5	0	-10	-5
AVER	0,6	-6,6	-4,2
SED	1,140175	2,607681	4,207137
SEM	0,509902	1,16619	1,881489



Διάγραμμα 25: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	-7,2	IMQ+ 2% AcOH	-9,8	0,350
			IMQ +AcOH (νερό)	-7,2	1,000

		Μάρτυρες	0,6	0,011	
	-9,8	IMQ+ 2% AcOH	IMQ	-7,2	0,350
		IMQ +AcOH (νερό)	-7,2	0,350	
		Μάρτυρες	0,6	0,001	
	-7,2	IMQ +AcOH (νερό)	IMQ	-7,2	1,000
		IMQ+ 2% AcOH	-9,8	0,350	
		Μάρτυρες	0,6	0,011	
	0,6	Μάρτυρες	IMQ	-7,2	0,011
		IMQ+ 2% AcOH	-9,8	0,001	
		IMQ +AcOH (νερό)	-7,2	0,011	
1 ^η - 5 ^η ημέρα	IMQ	-12	IMQ+ 2% AcOH	-12,6	0,812
			IMQ +AcOH (νερό)	-14,8	0,277
			Μάρτυρες	-6,6	0,045
	IMQ+ 2% AcOH	-12,6	IMQ	-12	0,812
			IMQ +AcOH (νερό)	-14,8	0,190
			Μάρτυρες	-6,6	0,04
IMQ +AcOH (νερό)	-14,8	IMQ	-12	0,277	
		IMQ+ 2% AcOH	-12,6	0,190	
		Μάρτυρες	-6,6	0,005	
Μάρτυρες	-6,6	IMQ	-12	0,045	
		IMQ+ 2% AcOH	-12,6	0,04	
		IMQ +AcOH (νερό)	-14,8	0,005	
1 ^η - 7 ^η ημέρα	IMQ	-4,2	IMQ+ 2%	-9	0,107

		A _c OH		
		IMQ +AcOH (νερό)	-11,2	0,024
		Μάρτυρες	-4,2	1,000
IMQ+ 2% A _c OH	-9	IMQ	-4,2	0,107
		IMQ +AcOH (νερό)	-11,2	0,446
		Μάρτυρες	-4,2	0,107
IMQ +AcOH (νερό)	-11,2	IMQ	-4,2	0,024
		IMQ+ 2% A _c OH	-9	0,446
		Μάρτυρες	-11,2	0,024
Μάρτυρες	-4,2	IMQ		1,000
		IMQ+ 2% A _c OH		0,107
		IMQ +AcOH (νερό)		0,024

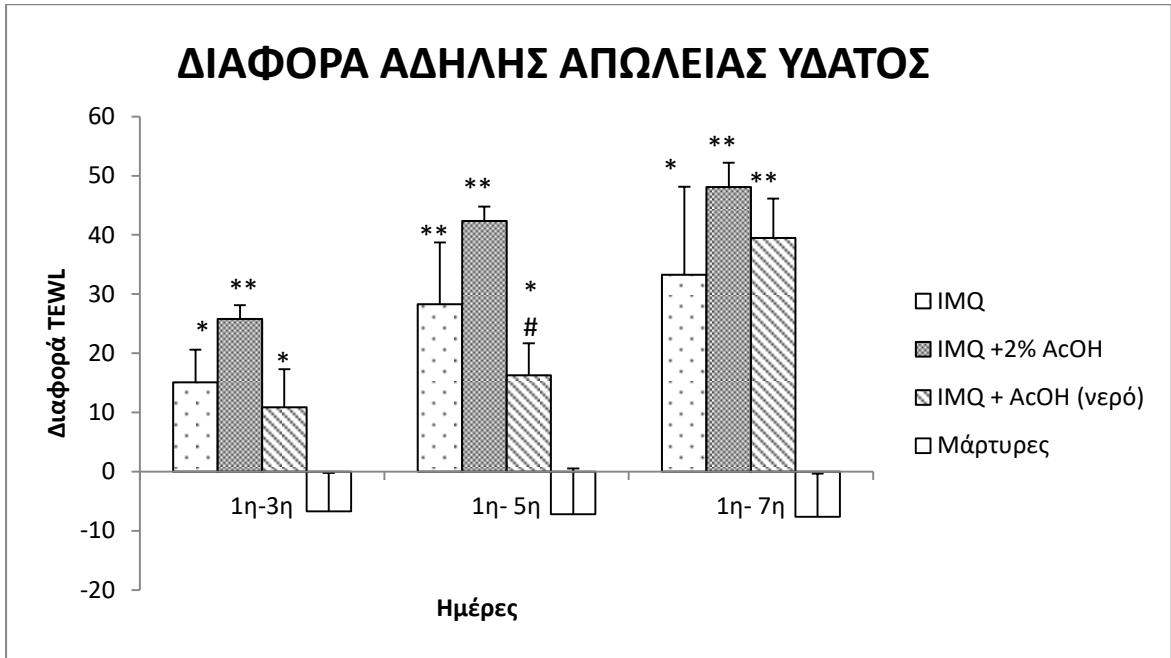
Πίνακας 26: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος

1.2.5.4. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL 1 ^η -3 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -5 ^η ημέρα	Διαφορά TEWL 1 ^η -7 ^η ημέρα
IMQ			
1	10,3	1,3	-10,2
2	7,6	9,3	17,5
3	36,4	29	38,1
4	14,7	45,3	40,8
5	6,5	56,6	80,1

AVER	15,1	28,3	33,26
SED	12,3197	23,34727	33,20923
SEM	5,509537	10,44122	14,85162
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>			
1	24	41,8	34,7
2	29,5	39,2	57,9
3	32,8	47,4	47,4
4	20	35,2	55,3
5	22,6	48	45,1
AVER	25,78	42,32	48,08
SED	5,239466	5,449037	9,177799
SEM	2,34316	2,436883	4,104437
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	-8,7	-0,4	36,7
2	9,4	12,9	48,6
3	9	16	18,2
4	12,7	33,4	57,7
5	31,9	19,4	36,2
AVER	10,86	16,26	39,48
SED	14,44171	12,1712	14,88681
SEM	6,458529	5,443124	6,657582
<u>Μάρτυρες</u>			
1	-21,9	-15,9	-34,2
2	-21,8	-24,1	-5,7
3	0,8	-8,6	2,2
4	10,6	21,6	8,3
5	-1,3	-8,9	-8,8
AVER	-6,72	-7,18	-7,64
SED	14,52367	17,28864	16,28997

SEM	6,495183	7,731714	7,285094
-----	----------	----------	----------



Διάγραμμα 26: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p \leq 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+ 2% AcOH.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς TEWL	p- value
1 ^η -3 ^η ημέρα	IMQ	15,1	IMQ+ 2% AcOH	25,78	0,186
			IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,591
			Μάρτυρες	-7,18	0,012
	IMQ+ 2% AcOH	25,78	IMQ	15,1	0,186
			IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,072
			Μάρτυρες	-6,72	0,001

1 ^η - 5 ^η ημέρα	IMQ +AcOH (νερό)	10,86	IMQ	15,1	0,591
			IMQ+ 2% AcOH	25,78	0,072
			Μάρτυρες	-6,72	0,037
	Μάρτυρες	-6,72	IMQ	15,1	0,012
			IMQ+ 2% AcOH	25,78	0,001
			IMQ +AcOH (νερό)	10,86	0,037
	IMQ	28,3	IMQ+ 2% AcOH	42,32	0,184
			IMQ +AcOH (νερό)	16,26	0,251
			Μάρτυρες	-7,18	0,003
	IMQ+ 2% AcOH	42,32	IMQ	28,3	0,184
			IMQ +AcOH (νερό)	16,26	0,020
			Μάρτυρες	-7,18	0,000
1 ^η - 7 ^η ημέρα	IMQ +AcOH (νερό)	16,26	IMQ	28,3	0,251
			IMQ+ 2% AcOH	42,32	0,020
			Μάρτυρες	-7,18	0,034
	Μάρτυρες	-7,8	IMQ	28,3	0,003
			IMQ+ 2% AcOH	42,32	0,000
			IMQ +AcOH (νερό)	16,26	0,034
	IMQ	33,26	IMQ+ 2% AcOH	48,08	0,269
			IMQ +AcOH (νερό)	39,48	0,637
			Μάρτυρες	-7,64	0,006
	IMQ+ 2%	48,08	IMQ	33,26	0,269

AcOH		IMQ +AcOH (νερό)	39,48	0,516
		Μάρτυρες	-7,64	0,001
IMQ +AcOH (νερό)	39,48	IMQ	33,26	0,637
		IMQ+ 2% AcOH	48,08	0,516
		Μάρτυρες	-7,64	0,002
Μάρτυρες	-7,64	IMQ	33,26	0,006
		IMQ+ 2% AcOH	48,08	0,001
		IMQ +AcOH (νερό)	39,48	0,002

Πίνακας 27: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

1.2.5.5. Ιστοπαθολογική Αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκεράτωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μυηρο	PHS
IMQ						
1	1	1	0	0	0	2
2	1	1	1	0	1	4
3	2	2	1	1	0	6
4	2	2	1	1	0	6
5	1	2	1	0	0	4
AVER						4,4
SED						1,6733200
SEM						0,7483315

IMQ+ 2% A_cOH

1	2	2	1	2	0	7
2	2	2	1	2	1	8
3	2	2	1	0	1	6
4	2	2	1	1	2	8
5	1	2	1	0	0	4
AVER						6,6
SED						1,6733201
SEM						0,7483315

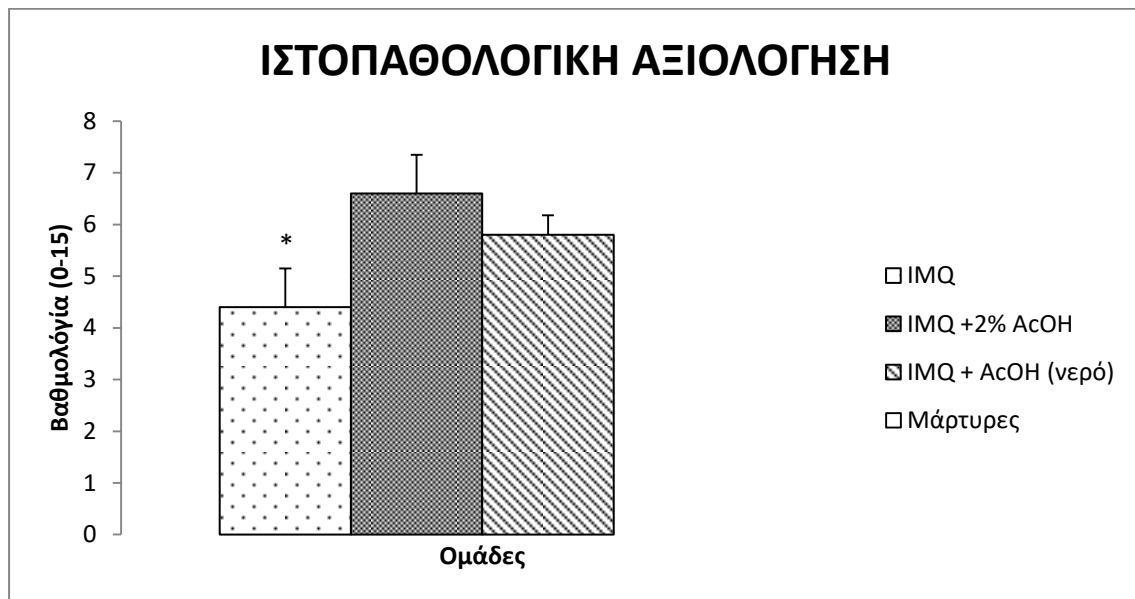
IMQ+ A_cOH (νερό)

1	2	2	1	0	1	6
2	3	2	1	0	0	6
3	2	2	1	0	2	7
4	2	2	1	0	0	5
5	2	2	1	0	0	5
AVER						5,8
SED						0,8366600
SEM						0,3741657

Μάρτυρες

1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0

4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
AVER						0
SED						0
SEM						0



Διάγραμμα 27: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $\text{mean} \pm \text{SEM}$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p < 0,05$ σε σχέση με την ομάδα IMQ+ 2% AcOH.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	IMQ	4,4	IMQ+ 2% AcOH	6,6	0,014
			IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,097
			Μάρτυρες	0	0,000

IMQ+ 2% AcOH	6,6	IMQ	4,4	0,014
		IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,329
		Μάρτυρες	0	0,000
IMQ +AcOH (νερό)	5,8	IMQ	4,4	0,097
		IMQ+ 2% AcOH	6,6	0,329
		Μάρτυρες	0	0,000
Μάρτυρες	0	IMQ	4,4	0,000
		IMQ+ 2% AcOH	6,6	0,000
		IMQ +AcOH (νερό)	5,8	0,000

Πίνακας 28: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.

1.2.5.6. Συμπεριφορική Ανάλυση

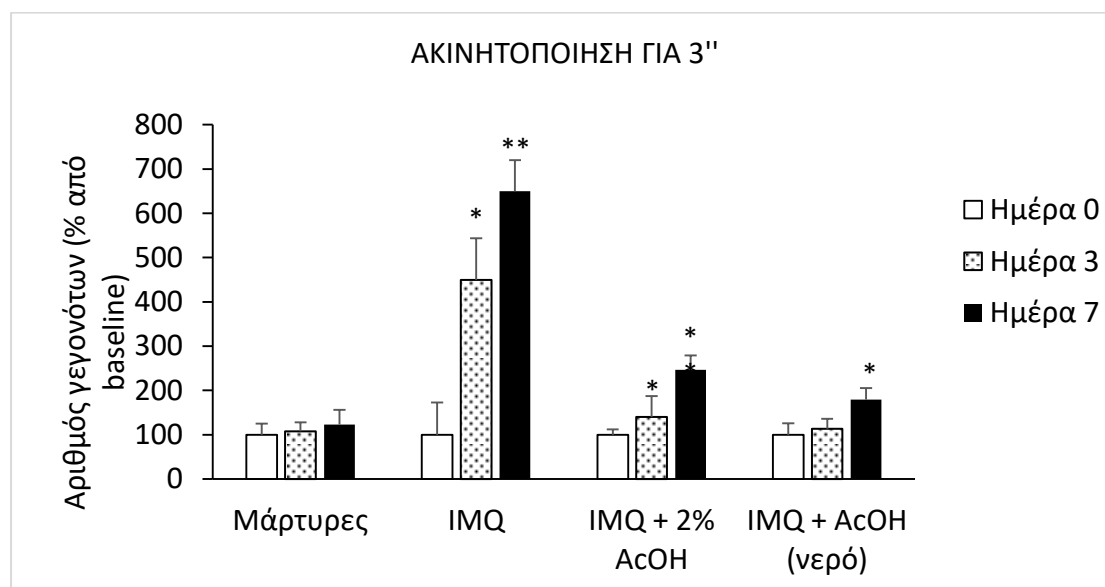
Ζώο	%Ακνητοποίηση για 3'' Ημέρα 0	%Ακνητοποίηση για 3'' Ημέρα 3	%Ακνητοποίηση για 3'' Ημέρα 7
IMQ			
1	0	125	812,5
2	0	625	812,5
3	125	500	500
4	375	625	625
5	0	375	500
AVER	100	450	650
SED	162,9801	209,17	156,87
SEM	72,8869	93,54	70,16
IMQ+ 2% AcOH			
1	83,33	150	266,67
2	100	33,33	116,67
3	133,33	216,67	283,33
4	116,67	266,67	283,33
5	66,66667	33,33	283,33
AVER	100	140	246,67
SED	26,352	105,80	73,03
SEM	11,79	47,317	32,66

IMQ + A_cOH (νερό)

1	159,10	170,45	204,55
2	45,45	56,82	261,36
3	113,64	159,10	125
4	147,73	102,27	125
5	34,10	79,55	181,82
AVER	100	113,4	179,55
SED	57,61	49,53	57,61
SEM	25,76	22,15	25,76

Μάρτυρες

1	47,17	56,60	56,60
2	122,64	150,94	84,91
3	169,81	150,94	245,28
4	37,736	66,04	84,91
5	122,64	113,21	141,51
AVER	100	107,55	122,64
SED	56,05	45,05	75,18
SEM	25,07	20,15	33,62



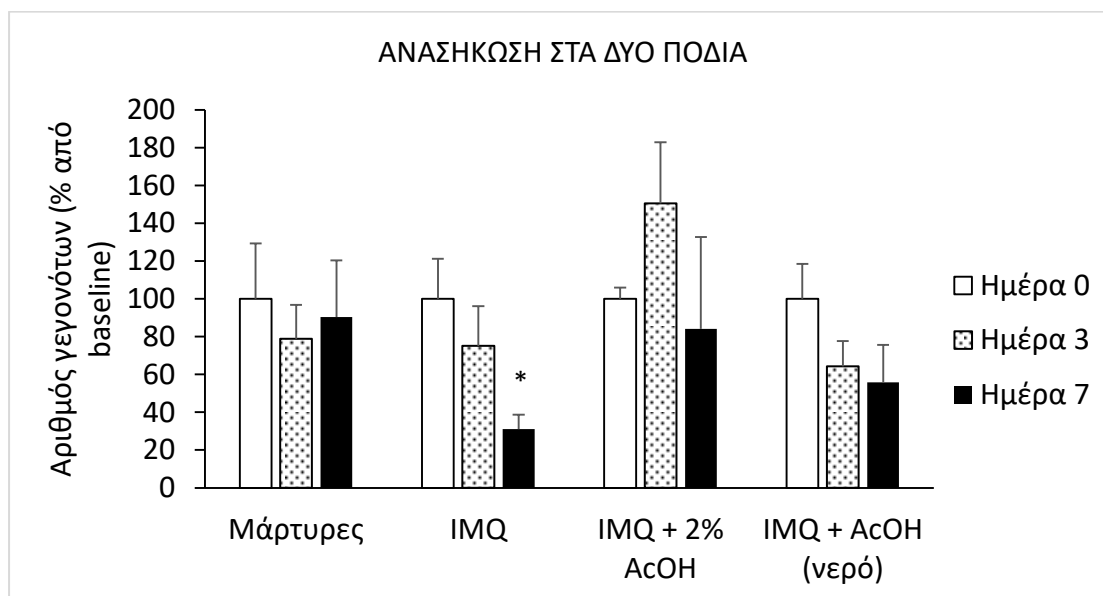
Διάγραμμα 28: Απεικόνιση του αριθμού των γεγονότων (% από τη γραμμή βάσης) σε κάθε ομάδα πριν την έναρξη του πειράματος, την ημέρα 3 και την ημέρα 7. Εκφράζεται σαν mean± SEM. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ημέρα 0.

Ομάδες	Ημέρες	Μέσος όρος % ακινητοποίησης	P value σε σχέση με την ημέρα 0
IMQ	3	450	0,009
	7	650	0,000
IMQ +2% A _c OH	3	140	0,009
	7	246,667	0,000
IMQ +A _c OH (νερό)	3	113,636	0,702
	7	179,545	0,041
Μάρτυρες	3	107,547	0,846
	7	122,642	0,562

Πίνακας 29: Στατιστική σύγκριση του %παγώματος των ζώων τις ημέρες 3 και 7 σε σχέση με την ημέρα 0.

Ζώο	% Ανασθήκωση στα 2 πόδια Ημέρα 0	% Ανασθήκωση στα 2 πόδια Ημέρα 3	% Ανασθήκωση στα 2 πόδια Ημέρα 7
<u>IMQ</u>			
1	174,6725	139,738	21,83406
2	96,06987	28,38428	39,30131
3	102,6201	80,78603	30,56769
4	45,85153	30,56769	8,733624
5	80,78603	96,06987	54,58515
AVER	100	75,10917	31,00437
SED	47,16865	46,94577	17,35774
SEM	21,09446	20,99479	7,762615
<u>IMQ+ 2% A_cOH</u>			
1	113,4454	210,084	0
2	109,2437	180,6723	273,1092
3	105,042	155,4622	67,22689
4	84,03361	25,21008	54,62185
5	88,23529	180,6723	25,21008
AVER	100	150,4202	84,03361
SED	13,08606	72,61739	108,8795
SEM	5,852264	32,47549	48,69239
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	130,303	54,54545	121,2121
2	133,3333	96,9697	9,090909
3	72,72727	93,93939	36,36364
4	51,51515	30,30303	33,33333

5	112,1212	45,45455	78,78788
AVER	100	64,24242	55,75758
SED	41,17943	29,79884	44,36057
SEM	18,416	13,32644	19,83865
Μάρτυρες			
1	186,8687	131,3131	126,2626
2	151,5152	63,13131	174,2424
3	45,45455	47,9798	12,62626
4	73,23232	111,1111	106,0606
5	42,92929	40,40404	32,82828
AVER	100	78,78788	90,40404
SED	65,47664	40,22213	66,94063
SEM	29,28204	17,98788	29,93676



Διάγραμμα 29: Απεικόνιση του αριθμού των γεγονότων (% από τη γραμμή βάσης) σε κάθε ομάδα πριν την έναρξη του πειράματος, την ημέρα 3 και την ημέρα 7. Εκφράζεται σαν mean ± SEM. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ημέρα 0.

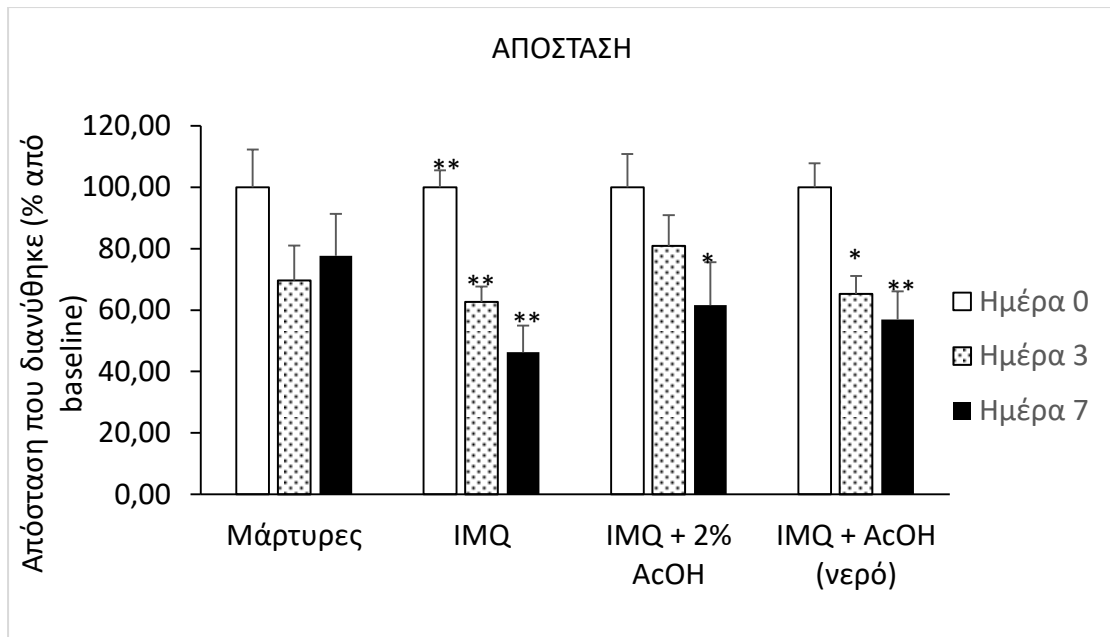
Ομάδες	Ημέρες	Μέσος όρος % ανασήκωσης στα 2	P value σε σχέση με
--------	--------	-------------------------------	---------------------

		πόδια	την ημέρα 0
IMQ	3	75,11	0,341
	7	31	0,018
IMQ +2% A _c OH	3	150,42	0,314
	7	84,03	0,745
IMQ +A _c OH (νερό)	3	64,24	0,155
	7	55,76	0,085
Μάρτυρες	3	78,79	0,579
	7	90,40	0,801

Πίνακας 30: Στατιστική σύγκριση της % ανασήκωσης στα 2 πόδια των μυών τις ημέρες 3 και 7 σε σχέση με την ημέρα 0.

Ζώο	% Απόσταση που διανύθηκε Ημέρα 0	% Απόσταση που διανύθηκε Ημέρα 3	% Απόσταση που διανύθηκε Ημέρα 7
IMQ			
1	105,94	76,62818	26,46799
2	108,32	50,55022	58,80838
3	89,72	65,5765	38,95654
4	83,22	57,88861	33,88067
5	112,81		73,5147
AVR	100,00	62,66088	46,32566
SED	12,26	11,15092	19,35569
SEM	5,48	4,986843	8,656127
IMQ+ 2% A_cOH			
1	123,44	105,83	28,61
2	116,33	91,81	111,09
3	62,29	45,07	53,55

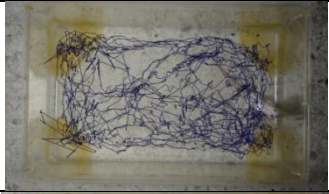




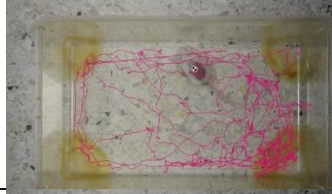
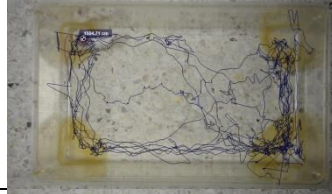

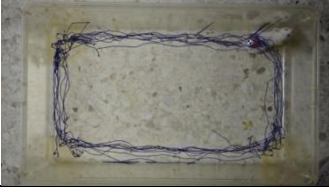
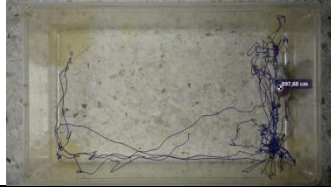

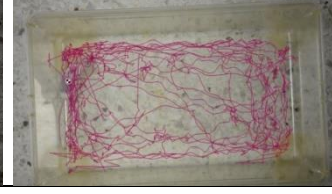
4	106,51	80,18	68,55
5	91,42	81,46	46,16
AVER	100,00	80,87	61,59
SED	24,26	22,50	31,18
SEM	10,85	10,06	13,95
<u>IMQ + A_cOH (νερό)</u>			
1	111,01	66,05	83,44
2	123,83	87,31	48,99
3	96,25	59,34	36,00
4	88,79	59,90	42,31
5	80,12	53,56	73,79
AVER	100,00	65,23	56,91
SED	17,49	13,11	20,63
SEM	7,82	5,86	9,22
<u>Μάρτυρες</u>			
1	126,65	89,90	74,12
2	106,47	59,87	115,98
3	79,96	67,43	37,89
4	123,32	97,47	97,89
5	63,61	33,38	62,66
AVER	100,00	69,61	77,71
SED	27,48	25,50	30,40
SEM	12,29	11,40	13,60



Διάγραμμα 30: Απεικόνιση της % απόστασης που διανύθηκε σε κάθε ομάδα πριν την έναρξη του πειράματος, την ημέρα 3 και την ημέρα 7. Εκφράζεται σαν mean ± SEM. *για $p \leq 0,05$ και **για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ημέρα 0.

Ομάδες	Ημέρες	Μέσος όρος % απόστασης που διανύθηκε	P value σε σχέση με την ημέρα 0
IMQ	3	62,66	0,003
	7	46,33	0,000
IMQ +2% AcOH	3	80,87	0,272
	7	61,59	0,039
IMQ +AcOH (νερό)	3	65,23	0,008
	7	56,91	0,002
Μάρτυρες	3	69,61	0,110
	7	77,71	0,230

Πίνακας 31: Στατιστική σύγκριση της % απόστασης που διένυσαν οι μύες τις ημέρες 3 και 7 σε σχέση με την ημέρα 0.

Η μ έ ρ ε ς	IMQ	IMQ+2% Οξικό οξύ	IMQ+ Οξικό οξύ στο Νερό	Μάρτυρες
0				
3				
7				

1.3.Συζήτηση

1.3.1. Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC

Οι μύες τύπου BalbC από την τρίτη κιόλας ημέρα εμφάνισαν απολέπιση, ενώ η κλινική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες ήταν εμφανής καθόλη τη διάρκεια του πειράματος. Η αύξηση του πάχους του δέρματος, που μετρήθηκε την 7^η ημέρα, φαίνεται στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους μάρτυρες μόνο στις ομάδες IMQ και IMQ + 2% οξικό οξύ (τοπικά) (Διάγραμμα 1). Επίσης σημαντική αύξηση εμφάνισε και η ερυθρότητα του δέρματος των μυών στις ομάδες ελέγχου, με τα πιο έντονα συμπτώματα να παρατηρούνται στις ομάδες IMQ και IMQ + οξικό οξύ στο νερό των ζώων (Διάγραμμα 2). Τις πρώτες ημέρες του πειράματος η απολέπιση ήταν πιο έντονη στις ομάδες IMQ και IMQ + οξικό οξύ τοπικά, πράγμα το οποίο μετριάστηκε τις επόμενες ημέρες, όπως φαίνεται και από το φωτογραφικό υλικό. Η παρατήρηση αυτή ισχύει για όλα τα κλινικά συμπτώματα καθώς φάνηκε ότι την πέμπτη ημέρα του πειράματος έχουμε τα πιο έντονα συμπτώματα τα οποία στη συνέχεια βελτιώνονται, κάτι που σχετίζεται με την ικανότητα αυτοϊασης που έχουν τα ζώα. Συγκρίνοντας τη συνολική κλινική εικόνα των μυών, μέσω του PASI score δηλαδή του συντελεστή έκτασης και βαρύτητας της νόσου (Διάγραμμα 4) φαίνεται ότι δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των τριών πρωτοκόλλων πρόκλησης ψωριάσεως, αλλά η διαφορά μεταξύ αυτών και των μαρτύρων είναι στατιστικά σημαντική. Το ίδιο ακριβώς φαίνεται να ισχύει και στην περίπτωση των παραμέτρων: ενυδάτωση και άδηλη απώλεια ύδατος, όπου αξίζει να σημειωθεί ότι και σε αυτή την περίπτωση τα πιο έντονα συμπτώματα εμφανίστηκαν την 5^η ημέρα του πειράματος. Τέλος, η ιστοπαθολογική εικόνα

είναι αυτή που ξεκαθαρίζει το πεδίο, καθώς σύμφωνα με την αξιολόγηση του ιστοπαθολόγου τα μοντέλα της IMQ με το οξικό οξύ έδειξα σαφώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ η IMQ με το οξικό οξύ τοπικά εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά και με το μοντέλο της IMQ(Διάγραμμα 7). Πιο συγκεκριμένα, στις διάφορες τομές του δέρματος που αναλύθηκαν βρέθηκαν πολλά αποστήματα Munro (εικόνα 7), τα οποία δημιουργούνται από πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα που δια μέσου των διευρυσμένων αγγείων των θηλών του χορίου εισέρχονται στην επιδερμίδα και αποτελούν χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της ασθένειας. Επίσης το μοντέλο αυτό εμφάνισε πιο έντονη υπερπλασία και φλεγμονή και στα κατώτερα και στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας, πράγμα που συμφωνεί και με την κλινική εικόνα πάχυνσης και ερυθρήματος (Διαγράμματα 1&2). Πολλά ατελώς διαφοροποιημένα κύτταρα στην κεράτινη στιβάδα και στα φυλλίδια κερατίνης (παρακεράτωση) βρέθηκαν και στα δύο μοντέλα με το οξικό οξύ. Σχετικά με την ένταση της φλεγμονής, η ανοσοϊστοχημική χρώση για την ανίχνευση των CD4⁺ κυττάρων (εικόνα 8) έδειξε σημαντικά αυξημένη και έντονη φλεγμονή στα μοντέλα πρόκλησης ψωριάσεως σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά μεταξύ των τριών δεν βρέθηκαν διαφορές.

1.3.2. Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου C57BL6.

Τα τρία μοντέλα για την πρόκληση ψωριάσεως που ελέγχθηκαν σε μύες τύπου C57BL6 δεν εμφάνισαν έντονα κλινικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια του πειράματος, ούτε ιδιαίτερα εμφανείς διαφορές μεταξύ τους. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη στατιστική επεξεργασία των παραμέτρων : πάχος , ερυθρότητα και απολέπιση (διάγραμμα 11) από όπου προκύπτει μια μικρή υπεροχή των μοντέλων IMQ και IMQ με οξικό οξύ στο νερό των ζώων, χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Η ενυδάτωση από το διάγραμμα 12 φαίνεται ότι μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα με το οξικό οξύ στο νερό ,κάτι που θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι αναμενόμενο καθώς υπάρχει πιθανότητα τα ζώα να μην πίνουν το νερό τους ,λόγω οσμής και γεύσης. Εδώ όμως έγκειται και το μειονέκτημα του μοντέλου αυτού καθώς δε διαθέτει υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας. Τα παραπάνω στοιχεία επιβεβαιώνονται και από την ιστοπαθολογική αξιολόγηση, από την οποία προκύπτει ότι όλα τα μοντέλα εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά με τους μάρτυρες, αλλά όχι μεταξύ τους (διάγραμμα 14) . Συγκεκριμένα, τα δέρματα που συλλέχτηκαν από του μύες που έγινε τοπικά εφαρμογή IMQ+2% οξικό οξύ παρουσίασαν μια ήπια φλεγμονή και πάχυνση του δέρματος , ενώ δε θα μπορούσε να χαρακτηριστεί επιτυχές μοντέλο ψωριάσεως καθώς έλλειπαν στοιχεία όπως αποστήματα Munro και παρακεράτωση (εικόνα 9). Αντίθετα τα άλλα δύο μοντέλα παρουσίασαν πιο έντονη φλεγμονή και πάχυνση της επιδερμίδας, ενώ σε ένα δείγμα δέρματος στην κάθε περίπτωση βρέθηκαν και μικροαποστήματα. Θα μπορούσαμε λοιπόν , να τη χαρακτηρίσουμε σα ψωριασιόμορφη βλάβη (εικόνα 9). Τέλος σχετικά με την ένταση της φλεγμονής, η ανοσοϊστοχημική χρώση συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων έδειξε μια ήπια φλεγμονή σε όλες τις περιπτώσεις και μόνο το μοντέλο της IMQ φάνηκε να εμφανίζει μεγαλύτερο αριθμό CD4⁺ κυττάρων (εικόνα 10).

1.3.3. Αξιολόγηση μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου ApoE.

Σε μύες τύπου ApoE , το μοντέλο της IMQ φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με τα άλλα δύο και κλινικά και ιστοπαθολογικά. Χαρακτηριστικά είναι το μόνο μοντέλο που διαφέρει σημαντικά από τους μάρτυρες σε ο,τι έχει να κάνει με την πάχυνση και την ερυθρότητα του δέρματος(διάγραμμα 15& 16), ενώ από το διάγραμμα 18 όπου απεικονίζεται το PASI score

φαίνεται ότι παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά και με τα άλλα δύο μοντέλα. Επίσης στους μύες στους οποίους εφαρμόστηκε μόνο IMQ αυξήθηκε σημαντικά η άδηλη απώλεια ύδατος σε σχέση και με την ομάδα των μαρτύρων αλλά και με τα άλλα μοντέλα, κάτι βέβαια που δε παρατηρήθηκε στην ενυδάτωση. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από την ιστοπαθολογική αξιολόγηση. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα 21 και την εικόνα 11 η εφαρμογή του μοντέλου της IMQ οδήγησε σε πάχυνση του δέρματος και φλεγμονή σε μεγαλύτερο βαθμό, ενώ βρέθηκαν λίγα αλλά χαρακτηριστικά αποστήματα Munro. Τα άλλα δύο μοντέλα με το οξικό οξύ παρουσίασαν εστιακή μόνο πάχυνση της επιδερμίδας και ήπια φλεγμονή, που στην περίπτωση της IMQ+ οξικό οξύ στο νερό των ζώων ήταν περίπου ίδια με τους μάρτυρες. Όλα τα παραπάνω σχετικά με την ένταση της φλεγμονής επιβεβαιώθηκαν και από την ανοσοϊστοχημική χρώση (εικόνα 12).

1.3.4. Συνολική σύγκριση μοντέλων ψωριάσεως.

Παρόλο που απ όλα τα παραπάνω φαίνεται η διαφορά μεταξύ των τριών τύπων μυών, στην παράγραφο 1.2.4. έγινε μια στατιστική επεξεργασία και σύγκριση των δύο κύριων παραμέτρων: συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου και ιστοπαθολογική αξιολόγηση. Από το διάγραμμα 22 τα δύο μοντέλα με το οξικό οξύ σε μύες τύπου BalbC, που παρουσίασαν και την καλύτερη εικόνα, έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά με όλες τις ομάδες των ApoE, ακόμα και με την απλή IMQ. Συγκριτικά με τους μύες τύπου C57BL6 στατιστικά σημαντική διαφορά έχουμε μόνο σε σχέση με το μοντέλο IMQ+2%οξικό οξύ τοπικά. Τα ευρήματα αυτά είναι αναμενόμενα, καθώς οι διαφορές στην κλινική εικόνα των μυών κατά τη διάρκεια των πειραμάτων ήταν ξεκάθαρες, πράγμα που φαίνεται και από το φωτογραφικό υλικό (παράγραφος 1.2.1.1, 1.2.2.1 και 1.2.3.1). Οι διαφορές λοιπόν αυτές επιβεβαιώνονται και από την ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών (διάγραμμα 23), όπου τα μοντέλα IMQ +2% οξικό οξύ τοπικά και IMQ +οξικό οξύ στο νερό σε μύες τύπου BalbC παρουσιάζουν σαφώς καλύτερη εικόνα από όλες τις υπόλοιπες ομάδες. Η πρώτη μάλιστα έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές, κάτι που δικαιολογείται από την πληθώρα ιστοπαθολογικών ευρημάτων χαρακτηριστικών της ψωριάσεως όπως: πολλά και χαρακτηριστικά μικροαποστημάτια Munro, έντονη φλεγμονή σε ανώτερα και κατώτερα στρώματα της επιδερμίδας, έντονη υπερπλασία, υπερκεράτωση και παρακεράτωση.

1.3.5. Επαναληπτική αξιολόγηση των τριών μοντέλων ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC.

Από όσα προαναφέρθηκαν θα μπορούσαμε να πούμε, ίσως με ασφάλεια, ότι καλύτερα μοντέλα ψωριάσεως επιτυγχάνονται σε μύες τύπου BalbC και συγκεκριμένα με συνδυασμό της IMQ με οξικό οξύ. Όμως για να επιβεβαιώσουμε τα ευρήματα αυτά αλλά και για να αποφασίσουμε αν τελικά το πρωτόκολλο θα τελειώνει στις εφτά (έξι εφαρμογές) ή στις έξι ημέρες (πέντε εφαρμογές), όπου παρατηρήθηκαν τα πιο έντονα κλινικά συμπτώματα, πραγματοποιήθηκε και ένα επαναληπτικό πείραμα σε μύες τύπου BalbC. Στο διάγραμμα 24 όπου απεικονίζεται ο συνολικός συντελεστής έκτασης και βαρύτητας της νόσου φαίνεται ότι η ομάδα της IMQ+2% οξικό οξύ υπερέχει σε σχέση με τις άλλες ομάδες και ιδιαίτερα την ημέρα 5, όπου φαίνεται να έχει και στατιστικά σημαντική διαφορά. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση της άδηλης απώλειας ύδατος και της ενυδάτωσης, με τη μόνη διαφορά ότι στη τελευταία παρουσιάστηκε μείωση και στην ομάδα με το οξικό οξύ στο νερό (πράγμα αναμενόμενο όπως προαναφέρθηκε) χωρίς όμως η μείωση αυτή να είναι στατιστικά

σημαντική. Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής αξιολόγησης συμφωνούν με αυτά του προηγούμενου πειράματος. Πιο συγκεκριμένα η IMQ +2% οξικό οξύ και η IMQ+ οξικό οξύ στο νερό των ζώων παρουσίασαν έντονη φλεγμονή, υπερπλασία και υπερκεράτωση, ενώ εντοπίστηκαν και αρκετά μικροαποστημάτια Munro. Και σε αυτό το πείραμα η IMQ με το οξικό οξύ τοπικά εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά με την σκέτη IMQ.

Κατά τη διάρκεια του πειράματος αυτού πραγματοποιήθηκαν τρεις βιντεοσκοπήσεις όπως περιγράφεται στην παράγραφο 1.1.3. και τα βίντεο αυτά αναλύθηκαν με σκοπό να γίνει μια αρχική πιλοτική συσχέτιση της ψωριάσεως με τη διάθεση και τη συμπεριφορά των ζώων. Αξιολογήθηκαν τρεις παράμετροι πάντα σε σχέση με την ημέρα 0 : η απόσταση που διένυσαν τα ζώα, το πόσες φορές ακινητοποιήθηκαν (για 3'') και το πόσες φορές ανασηκώθηκαν στα δυο τους πόδια. Στο διάγραμμα 28 φαίνεται ότι στα ζώα με ψωρίαση αυξήθηκαν σημαντικά οι φορές που ακινητοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της βιντεοσκόπησης (5 λεπτά) σε αντίθεση με τους μάρτυρες οι οποίοι δεν άλλαξαν συμπεριφορά. Επίσης διαφορά παρατηρείται και στην ανασήκωση των μυών ιδιαίτερα στην ομάδα της IMQ. Τέλος στο διάγραμμα 30 φαίνεται ότι τα ζώα στα οποία είχε προκληθεί ψωρίαση μείωσαν σημαντικά την απόσταση που διένυσαν σε σύγκριση με την ημέρα 0, πράγμα που σε συνδυασμό με τα παραπάνω υποδηλώνει ότι η πρόκληση της νόσου επηρέασε τη συμπεριφορά και τη διάθεση των μυών.

1.4. Συμπεράσματα

- Η χρήση της IMQ οδηγεί στην πρόκληση ψωριασιόμορφων βλαβών σε όλους τους τύπους μυών.
- Σε μύες τύπου C57BL τα τρία μοντέλα πρόκλησης ψωριάσεως δεν εμφάνισαν διαφορές μεταξύ τους και όλα οδήγησαν στην ανάπτυξη μέτριας ψωριασιόμορφης φλεγμονής.
- Σε μύες τύπου ApoE μόνο η απλή IMQ κατάφερε να προκαλέσει μια πολύ ήπια ψωριασιόμορφη βλάβη.
- Η χρήση και των τριών μοντέλων πρόκλησης ψωριάσεως σε μύες τύπου BalbC οδήγησε σε πιο έντονα κλινικά και ιστολογικά συμπτώματα σε σχέση με τους μύες C57BL6 και ApoE.
- Σε μύες τύπου BalbC, η χρήση του οξικού οξέος βελτίωσε σημαντικά το μοντέλο της IMQ που υπάρχει στη βιβλιογραφία, προσομοιάζοντας ακόμα περισσότερο την ασθένεια στον άνθρωπο.
- Σε μύες τύπου BalbC η καθημερινή επάλειψη με 62,5 mg κρέμας ιμικιμόδης (5%) εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ, αποτελεί ένα επιτυχημένο και επαναλήψιμο μοντέλο πρόκλησης ψωριάσεως, καθώς οδηγεί σε έντονη φλεγμονή, υπερπλασία υπερκεράτωση, παρακεράτωση και ανάπτυξη αποστημάτων Munro.
- Απαιτείται ο έλεγχος και άλλων διαφορετικών συγκεντρώσεων οξικού οξέος, για περαιτέρω βελτιστοποίηση του μοντέλου.
- Η ασθένεια της ψωριάσεως φαίνεται να συσχετίζεται με συμπτώματα κατάθλιψης, αλλά χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Κεφάλαιο 2

Αξιολόγηση σκευασμάτων και εκχυλισμάτων με πιθανή αντιψωριασική δράση

2.1. Υλικά και Μέθοδοι

2.1.1 Πειραματόζωα

Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί μύες τύπου BalbC (20-30 g). Οι συνθήκες διατήρησης των ζώων περιγράφονται στην παράγραφο 1.1.1. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν εγκρίθηκαν από την επιτροπή έγκρισης πρωτοκόλλων (Αριθμ. Πρωτ.: 981/1-03-2018)

2.1.2. Πρωτόκολλο πειράματος

Από τα αποτελέσματα του 1^{ου} κεφαλαίου αποφασίστηκε ότι θα χρησιμοποιηθεί το εξής πρωτόκολλο:

- Ημέρα 0 : ξύρισμα στο κάτω μέρος της ράχης των μυών επιφανείας 3*2,5 cm², με κατάλληλη ηλεκτρική συσκευή. Για το λόγο αυτό έγινε αναισθησία, με τη χρήση μίγματος αναισθητικών: Rompun (ξυλαζίνη) 10μL/ζώο και Imalgene 1000 (υδροχλωρική κεταμίνη) 30 μL/ζώο. Η αναισθησία επέρχεται μετά από ενδοπεριτοναϊκή ένεση 0,03mL- 0,04mL του μίγματος ανάλογα με το βάρος του μύος.
- Ημέρες 1-5: Επάλειψη με 62,5mg κρέμα ιμικιμόδη(5%) εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ, για την πρόκληση της ψωρίασης και μετά από έξι τουλάχιστον ώρες πραγματοποιείται η επάλειψη με τα σκευάσματα (5mg/cm²).
- Ημέρες 1,3,6 : Πραγματοποιούνται οι μετρήσεις πάχους, ερύθημα, ενυδάτωση και άδηλη απώλεια ύδατος.
- Ημέρες 1-6: Καθημερινή λήψη φωτογραφιών.
- Ημέρα 1 & 6: Λήψη strippings.
- Ημέρα 0 & 6 : Βιντεοσκόπηση.
- Ημέρα 7: Ευθανασία και δειγματισμός.

2.1.3. Σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν

2.1.3.1. 1^ο Πείραμα : Αξιολόγηση αντιψωριασικής δράσης Αλοιφής Περιέχουσας Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*.

Υπό εξέταση σκεύασμα

- 67% Vaseline

- 5% Calendula oil
- 10% ελαιώδες εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*
- 2% Vitamin E
- 5% Beeswax
- 10% Squalane
- 1% Lipoic acid

Ζυγίζονται σε ποτήρι ζέσεως η απαιτούμενη ποσότητα Vaseline και beeswax και θερμαίνονται υπό ανάδευση μέχρι τους 70° C. Στη συνέχεια ζυγίζεται η ποσότητα lipoic acid και προστίθεται στο παραπάνω μίγμα. Αναδεύεται με χρήση ομογενοποιητή για πέντε λεπτά. Προστίθεται και η ποσότητα squalane και το μίγμα ψύχεται μέχρι τους 55° C οπότε και προστίθεται το εκχύλισμα ισοπόδου. Συμπληρώνονται οι ποσότητες vitamin E και calendula που απαιτούνται και αναδεύονται με τη χρήση ομογενοποιητή για πέντε λεπτά. Τέλος, αναδεύεται με χρήση σπάτουλας μέχρι να πήξει πλήρως.

Σκεύασμα αναφοράς

Αλοιφή που περιέχει 0,005% w/w καλσιποτριόλη (Cipocal® Ointment, Pharmex S.A.)

Για την πρόκληση της ψωριάσεως

Κρέμα ιμικιμόδη 5% (MODIWART CREAM 5% W/W(12.5mg/sachet) BTx12 (SACHET x 12,5mg/sachet, Pharmazac A.E.)

Οξικό οξύ καθαρότητας ≥99,8% (Sigma-Aldrich).

2.1.3.2 2^ο Πείραμα: Έλεγχος αντιψωριασικής δράσης εκχυλισμάτων των φυτών *Melissa officinalis L* και *Cedrus brevifolia (Hook.f.) Elwes & A.Henry*

1. Παρασκευή εκχυλισμάτων

Όλα τα εκχυλίσματα παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο μεταπτυχιακών φοιτητών της κ.Ελένης Σκαλτσά με εμβροχή των φύλλων για 24 ώρες με διαλύτες διχλωρομεθάνιο, μεθανόλη και νερό, διήθηση υπό κενό και τέλος συμπύκνωση ,προς λήψη ξηρού εκχυλίσματος.

2. Παρασκευή σκευασμάτων

Όλα τα εκχυλίσματα μορφοποιήθηκαν σε γέλες με την εξής σύσταση:

- 1% ξηρό εκχύλισμα
- 72% απιονισμένο H₂O
- 20% PEG 600
- 3% Sepigel

Σε ποτήρι ζέσεως προστίθεται το PEG 600 και στη συνέχεια το εκχύλισμα. Ακολουθεί ανάδευση σε μαγνητικό αναδευτήρα μέχρι πλήρους διάλυσης και στη συνέχεια

προστίθεται το νερό. Τέλος, προστίθεται η ανάλογη ποσότητα sepigel και το μίγμα αναδεύεται μέχρι το σχηματισμό ομοιογενούς γέλης.

Η σύσταση του σκευάσματος που δεν περιέχει εκχύλισμα (vehicle) είναι η εξής:

- 73% απιονισμένο H₂O
- 20% PEG 600
- 3% Sepigel

Ακολουθείται η ίδια διαδικασία παρασκευής με παραπάνω.

2.1.4. Αρχές μεθόδων μετρήσεων και όργανα

Όμοια με παράγραφο 1.1.4.

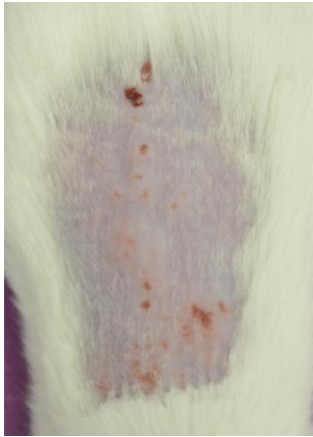
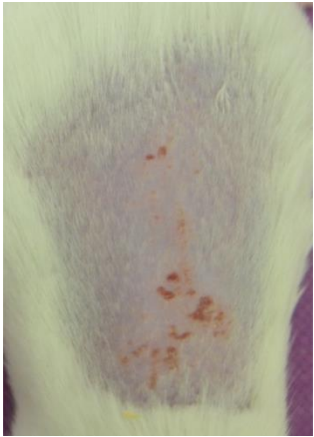
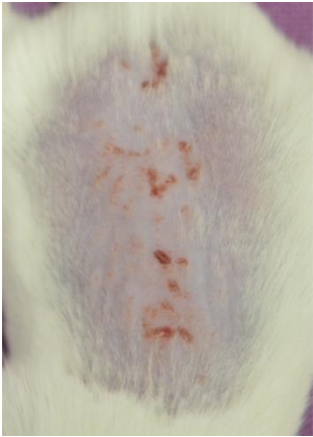


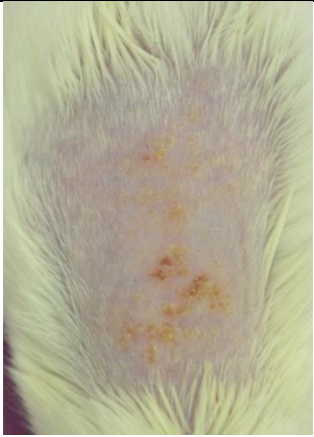
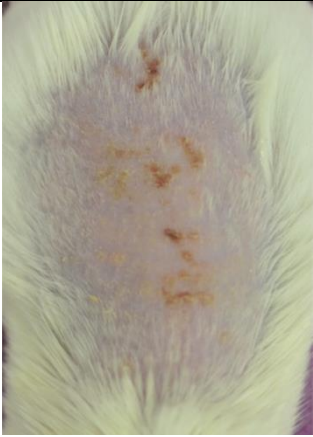
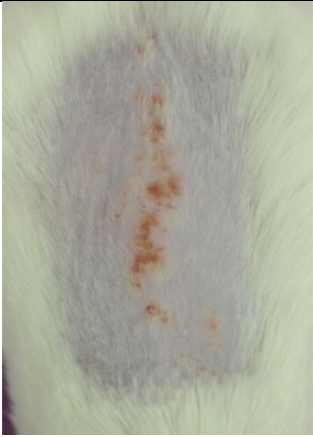
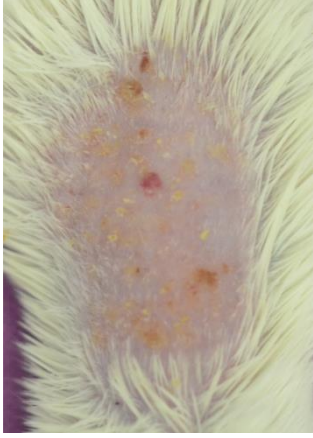
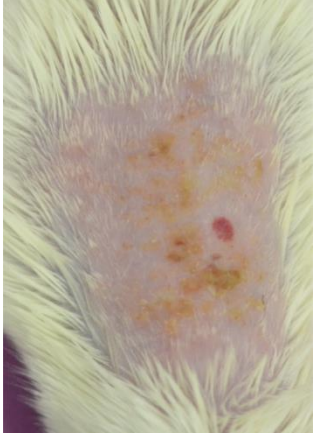
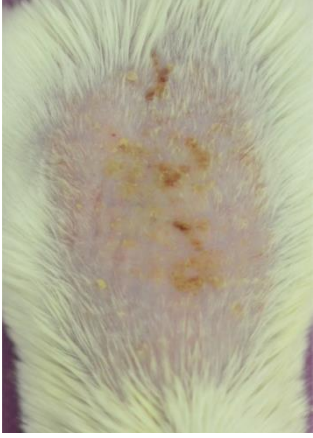
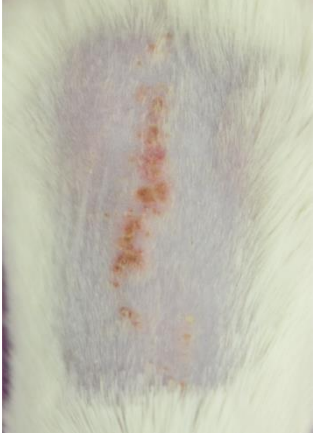
2.2. Αποτελέσματα

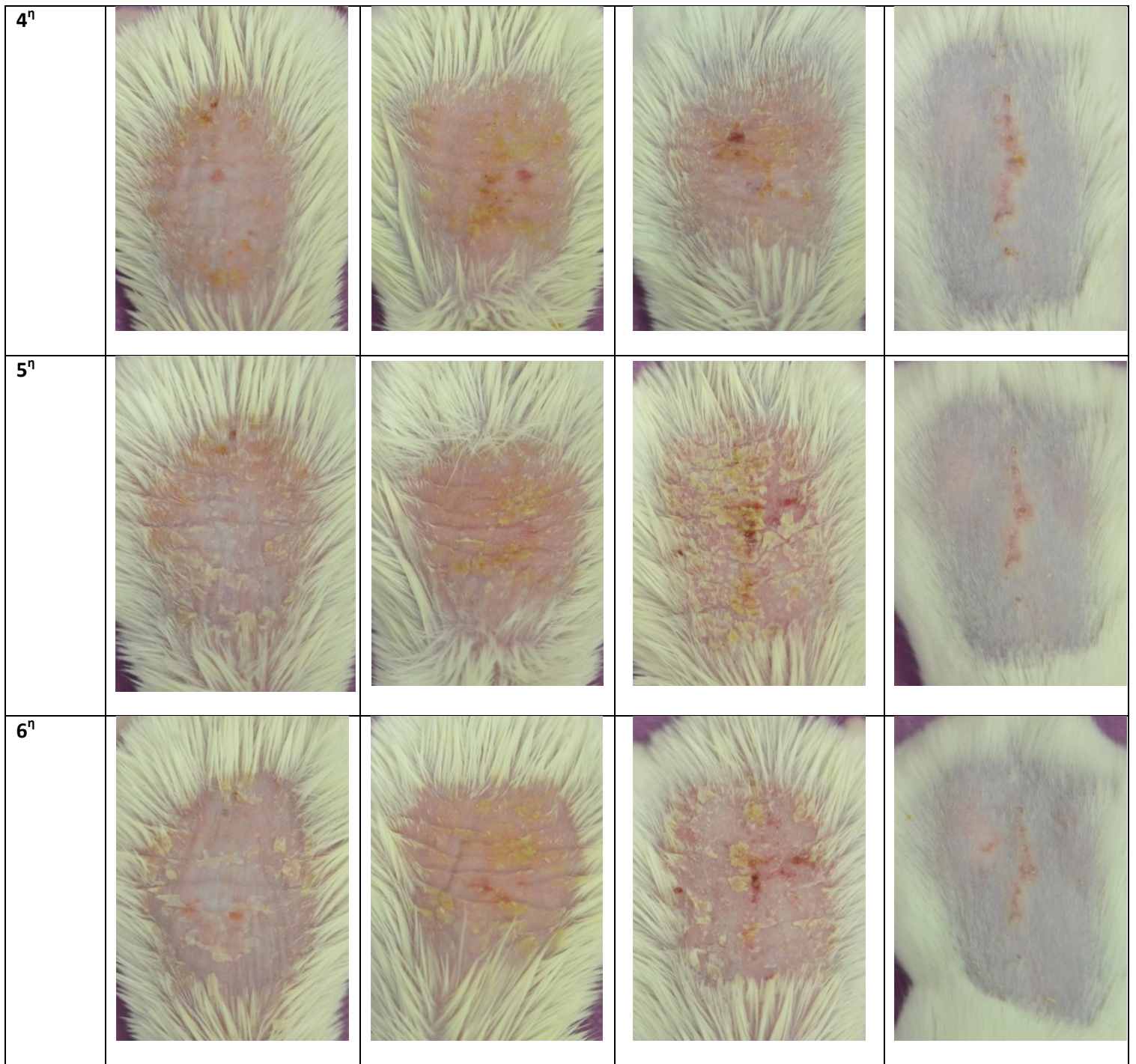
2.2.1. 1^ο Πείραμα : Αξιολόγηση αντιψωριασικής δράσης Αλοιφής Περιέχουσας Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*.

Περίληπτικά:

- Ομάδα Ισοπόδου : 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα σκευάσματος αναφοράς: 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα μάρτυρες : 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα υγιές δέρμα : 4 αρσενικοί μύες τύπου BalbC

2.2.1.1. Φωτογραφικό υλικό

Ημέρες	Αλοιφή ελαϊκού εκχυλίσματος Ισοπόδου	Σκεύασμα αναφοράς (καλσιποτριόλη)	Μάρτυρες (παθολογικό δέρμα)	Μάρτυρες (υγιές δέρμα)
1 ^η				
2 ^η				
3 ^η				

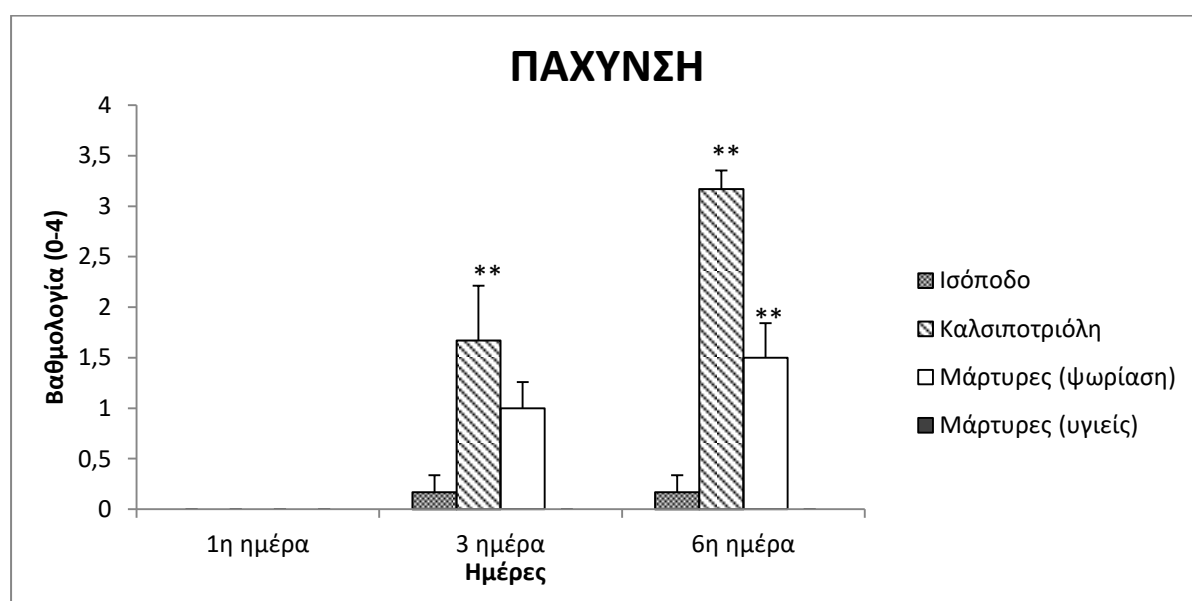


Φωτογραφικό υλικό 5: Φωτογραφίες από την πλάτη των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.2. Πάχυνση Δέρματος

Ζώο	Πάχος 1 ^η ημέρα	Πάχος 3 ^η ημέρα	Πάχος 6 ^η ημέρα
<u>Ισόποδο</u>			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	1	1
6	0	0	0
AVER	0	0,166666667	0,166666667
SED	0	0,40824829	0,40824829
SEM	0	0,166666667	0,166666667
<u>Καλιποτριόλη</u>			
1	0	1	3
2	0	4	3
3	0	1	3
4	0	1	4
5	0	1	3
6	0	2	3
AVER	0	1,666666667	3,166666667
SED	0	1,211060142	0,40824829
SEM	0	0,54160256	0,182574186
<u>Μάρτυρες (ψωρίαση)</u>			
1	0	1	1
2	0	0	0
3	0	1	2
4	0	2	2
5	0	1	2
6	0	1	2
AVER	0	1	1,5

SED	0	0,632455532	0,836660027
SEM	0	0,25819889	0,341565026
Μάρτυρες (υγιές δέρμα)			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
AVER	0	0	0
SED	0	0	0
SEM	0	0	0



Διάγραμμα 31: Η πάχυνση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η πάχυνση εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισοπόδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p- value
Ημέρα 0	Ισόποδο	0	Καλσιποτριόλη	0	1,00

Ημέρα 3

		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
Καλσιποτριόλη	0	Ισόποδο	0	1,00
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	Ισόποδο	0	1,00
		Καλσιποτριόλη	0	1,00
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
Μάρτυρες (υγιείς)	0	Ισόποδο	0	1,00
		Καλσιποτριόλη	0	1,00
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
Ισόποδο	0,17	Καλσιποτριόλη	1,67	0,003
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,071
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,735
Καλσιποτριόλη	1,67	Ισόποδο	0,17	0,003
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,142
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,003
Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	Ισόποδο	0,17	0,071
		Καλσιποτριόλη	1,67	0,142
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,054
Μάρτυρες	0	Ισόποδο	0,17	0,735

Ημέρα 6	(υγιείς)		Καλσιποτριόλη	1,67	0,003
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,054
	Ισόποδο	0,17	Καλσιποτριόλη	3,17	0,000
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,5	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,636
	Καλσιποτριόλη	3,17	Ισόποδο	0,17	0,000
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,5	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,5	Ισόποδο	0,17	0,000
			Καλσιποτριόλη	3,17	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
	Μάρτυρες (υγιείς)	0	Ισόποδο	0,17	0,636
		Καλσιποτριόλη	3,17	0,000	
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,5	0,000	

Πίνακας 32: Στατιστική σύγκριση της πάχυνσης του δέρματος των μυών μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.3. Ερυθρότητα

Ζώο	Ερυθρότητα	Ερυθρότητα	Ερυθρότητα
	1 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	6 ^η ημέρα
Ισόποδο			
1	0	1	2
2	0	2	2
3	0	2	2

4	0	1	1
5	0	1	2
6	0	1	2
AVER	0	1,333333333	1,833333333
SED	0	0,516397779	0,40824829
SEM	0	0,210818511	0,166666667

Καλιποτριόλη

1	0	2	4
2	0	2	4
3	0	2	2
4	0	2	2
5	0	1	2
6	0	1	2
AVER	0	1,666666667	2,666666667
SED	0	0,516397779	1,032795559
SEM	0	0,210818511	0,421637021

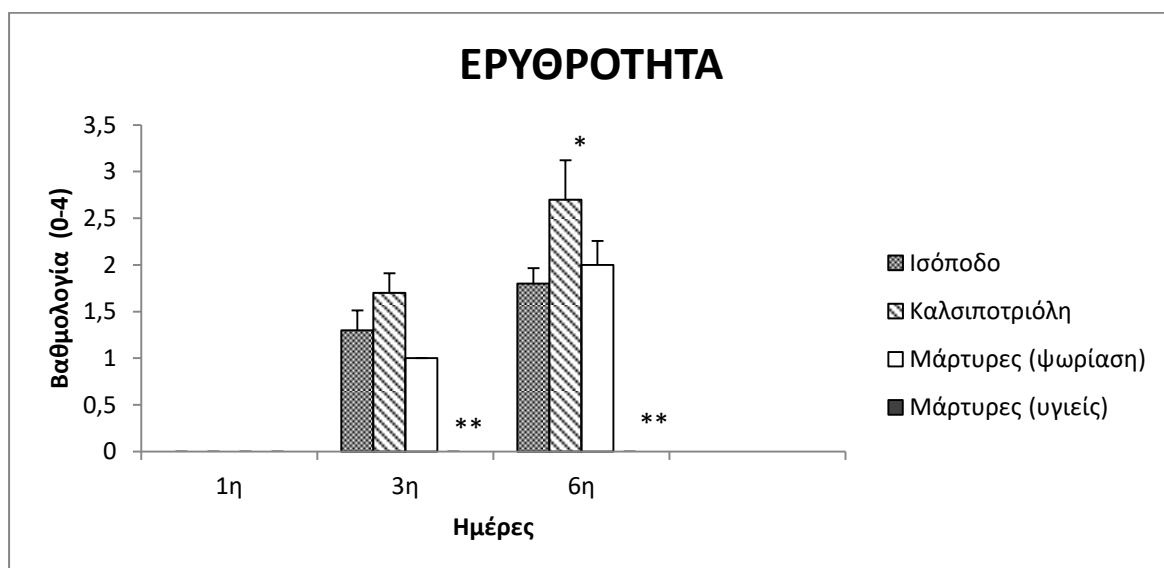
Μάρτυρες (Ψωρίαση)

1	0	1	3
2	0	1	2
3	0	1	2
4	0	1	2
5	0	1	2
6	0	1	1
AVER	0	1	2
SED	0	0	0,632455532
SEM	0	0	0,25819889

Μάρτυρες (υγιές δέρμα)

1	0	0	0
2	0	0	0

3	0	0	0
4	0	0	0
AVER	0	0	0
SED	0	0	0
SEM	0	0	0



Διάγραμμα 32: Η ερυθρότητα του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η ερυθρότητα εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος ερυθρότητας ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος ερυθρότητας	p- value
Ημέρα 0	Ισόποδο	0	Καλσιποτριόλη	0	1,00
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
	Καλσιποτριόλη	0	Ισόποδο	0	1.00

		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00	
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00	
	0	Ισόποδο	0	1,00	
		Καλσιποτριόλη	0	1,00	
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00	
	0	Ισόποδο	0	1,00	
		Καλσιποτριόλη	0	1,00	
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00	
Ημέρα 3	Ισόποδο	1,3	Καλσιποτριόλη	1,7	0,151
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,151
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
	Καλσιποτριόλη	1,7	Ισόποδο	1,3	0,151
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,008
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	Ισόποδο	1,3	0,151
			Καλσιποτριόλη	1,7	0,008
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,001
	Μάρτυρες (υγιείς)	0	Ισόποδο	1,3	0,000
			Καλσιποτριόλη	1,7	0,000
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	1	0,001
Ημέρα 6	Ισόποδο	1,8	Καλσιποτριόλη	2,7	0,046
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	2	0,673

		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,001
Καλσιποτριόλη	2,7	Ισόποδο	1,8	0,046
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	2	0,104
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
Μάρτυρες (ψωρίαση)	2	Ισόποδο	1,8	0,673
		Καλσιποτριόλη	2,7	0,104
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
Μάρτυρες (υγιείς)	0	Ισόποδο	1,8	0,001
		Καλσιποτριόλη	2,7	0,000
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	2	0,000

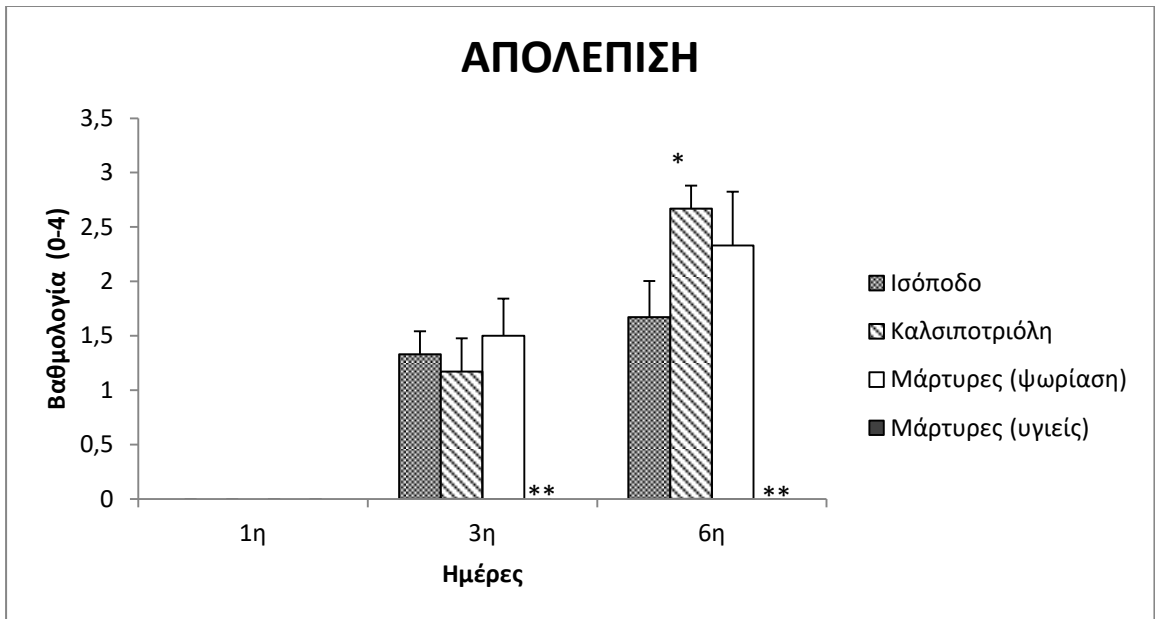
Πίνακας 33: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.4. Απολέπιση

Ζώο	Απολέπιση		
	1 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	6 ^η ημέρα
Ισόποδο			
1	0	2	1
2	0	1	1
3	0	1	1
4	0	2	2
5	0	1	3
6	0	1	2
ΑVER	0	1,333333	1,666667
SED	0	0,516398	0,816497

SEM	0	0,210819	0,333333
<u>Καλοποτριόλη</u>			
1	0	0	2
2	0	1	3
3	0	2	2
4	0	1	3
5	0	1	3
6	0	2	3
AVER	0	1,166667	2,666667
SED	0	0,752773	0,516398
SEM	0	0,307318	0,210819
<u>Μάρτυρες (ψωρίαση)</u>			
1	0	0	3
2	0	1	1
3	0	2	3
4	0	2	4
5	0	2	2
6	0	2	1
AVER	0	1,5	2,333333
SED	0	0,83666	1,21106
SEM	0	0,341565	0,494413
<u>Μάρτυρες (υγιές δέρμα)</u>			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
AVER	0	0	0
SED	0	0	0

SEM	0	0	0
-----	---	---	---



Διάγραμμα 33: Η απολέπιση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για p≤0,05 και ** για p≤0,005 σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος απολέπισης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος απολέπισης	p- value
Ημέρα 0	Ισόποδο	0	Καλσιποτριόλη	0	1,00
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
	Καλσιποτριόλη	0	Ισόποδο	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00

		(ψωρίαση)			
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00	
Ημέρα 3	Μάρτυρες (ψωρίαση)	Ισόποδο	0	1,00	
		Καλσιποτριόλη	0	1,00	
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00	
	Μάρτυρες (υγιείς)	Ισόποδο	0	0	1,00
		Καλσιποτριόλη	0	0	1,00
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	0	1,00
	Ισόποδο	Καλσιποτριόλη	1,3	1,2	0,664
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,3	1,5	0,664
		Μάρτυρες (υγιείς)	1,3	0	0,005
	Καλσιποτριόλη	Ισόποδο	1,2	1,3	0,664
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,2	1,5	0,388
		Μάρτυρες (υγιείς)	1,2	0	0,013
Μάρτυρες (ψωρίαση)	Ισόποδο	1,5	1,3	0,664	
	Καλσιποτριόλη	1,5	1,2	0,388	
	Μάρτυρες (υγιείς)	1,5	0	0,002	
Μάρτυρες (υγιείς)	Ισόποδο	0	1,3	0,005	
	Καλσιποτριόλη	0	1,2	0,013	
	Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,5	0,002	
Ημέρα 6	Ισόποδο	Καλσιποτριόλη	1,7	2,7	0,048
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	1,7	2,3	0,174
		Μάρτυρες (υγιείς)	1,7	0	0,005

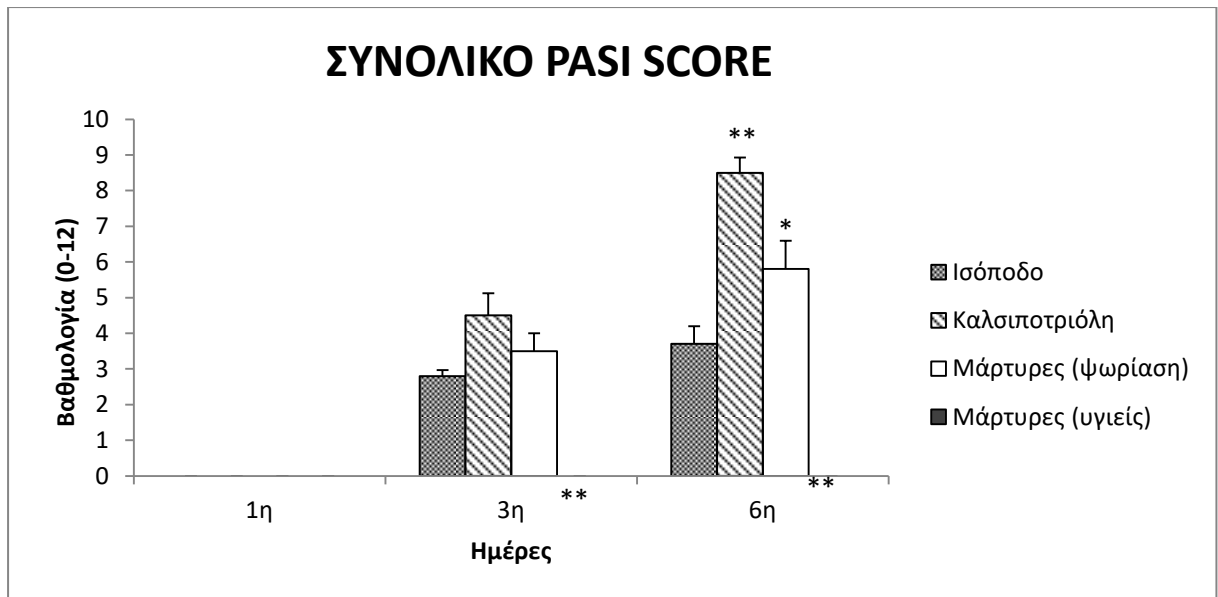
Καλσιποτριόλη	2,7	(υγιείς)		
		Ισόποδο	1,7	0,048
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	2,3	0,489
Μάρτυρες (ψωρίαση)	2,3	Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
		Ισόποδο	1,7	0,174
		Καλσιποτριόλη	2,7	0,489
Μάρτυρες (υγιείς)	0	Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
		Ισόποδο	1,7	0,005
		Καλσιποτριόλη	2,7	0,000
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	2,3	0,000

Πίνακας 34: Στατιστική σύγκριση της ερυθρότητας του δέρματος μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.5 Συνολικό PASI score

Ζώο	Συνολικό PASI score	Συνολικό PASI score	Συνολικό PASI score
	1 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	6 ^η ημέρα
<u>Ισόποδο</u>			
1	0	3	3
2	0	3	3
3	0	3	3
4	0	3	3
5	0	3	6
6	0	2	4
AVR	0	2,833333	3,666667
SED	0	0,408248	1,21106
SEM	0	0,166667	0,494413
<u>Καλσιποτριόλη</u>			

1	0	3	9
2	0	7	10
3	0	5	7
4	0	4	9
5	0	3	8
6	0	5	8
AVER	0	4,5	8,5
SED	0	1,516575	1,048809
SEM	0	0,619139	0,428174
<u>Μάρτυρες (ψωρίαση)</u>			
1	0	2	7
2	0	2	3
3	0	4	7
4	0	5	8
5	0	4	6
6	0	4	4
AVER	0	3,5	5,833333
SED	0	1,224745	1,94079
SEM	0	0,5	0,792324
<u>Μάρτυρες (υγιές δέρμα)</u>			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
AVER	0	0	0
SED	0	0	0
SEM	0	0	0



Διάγραμμα 34: Το συνολικό PASI score (συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου) των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος απολέπισης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος απολέπισης	p- value
Ημέρα 0	Ισόποδο	0	Καλσιποτριόλη	0	1,00
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
	Καλσιποτριόλη	0	Ισόποδο	0	1,00
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00
			Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00
Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	Ισόποδο	0	1,00	
		Καλσιποτριόλη	0	1,00	

		Μάρτυρες (υγιείς)	0	1,00	
Ημέρα 3	Μάρτυρες (υγιείς)	Ισόποδο	0	1,00	
		Καλσιποτριόλη	0	1,00	
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	0	1,00	
	Ισόποδο	Καλσιποτριόλη	2,8	4,5	00,013
		Μάρτυρες (ψωρίαση)		3,5	0,286
		Μάρτυρες (υγιείς)		0	0,001
	Καλσιποτριόλη	Ισόποδο	4,5	2,8	0,013
		Μάρτυρες (ψωρίαση)		3,5	0,116
		Μάρτυρες (υγιείς)		0	0,000
Μάρτυρες (ψωρίαση)	Ισόποδο	3,5	2,8	0,286	
	Καλσιποτριόλη		4,5	0,116	
	Μάρτυρες (υγιείς)		0	0,000	
Μάρτυρες (υγιείς)	Ισόποδο	0	2,8	0,001	
	Καλσιποτριόλη		4,5	0,000	
	Μάρτυρες (ψωρίαση)		3,5	0,000	
Ημέρα 6	Ισόποδο	Καλσιποτριόλη	3,7	8,5	0,000
		Μάρτυρες (ψωρίαση)		5,8	0,011
		Μάρτυρες (υγιείς)		0	0,000
	Καλσιποτριόλη	Ισόποδο	8,5	3,7	0,000
		Μάρτυρες (ψωρίαση)		5,8	0,003

		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
Μάρτυρες (ψωρίαση)	5,8	Ισόποδο	3,7	0,011
		Καλσιποτριόλη	8,5	0,003
		Μάρτυρες (υγιείς)	0	0,000
Μάρτυρες (υγιείς)	0	Ισόποδο	3,7	0,000
		Καλσιποτριόλη	8,5	0,000
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	5,8	0,000

Πίνακας 35: Στατιστική σύγκριση του συνολικού PASI score μεταξύ των ομάδων , την πρώτη και την τελευταία ημέρα του πειράματος.

2.2.1.6. Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά ενυδάτωσης	
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η -6 ^η ημέρα
<u>Ισόποδο</u>		
1	9	3
2	2	3
3	-2	3
4	-9	3
5	-1	3
6	5	2
AVER	0,666667	2,833333
SED	6,218253	0,408248
SEM	2,538591	0,166667
<u>Καλσιποτριόλη</u>		
1	7	3
2	10	7

3	12	5
4	18	4
5	11	3
6	22	5
AVER	13,33333	4,5
SED	5,573748	1,516575
SEM	2,275473	0,619139
<u>Μάρτυρες (Ψωρίαση)</u>		
1	-19	2
2	-31	2
3	-23	4
4	-13	5
5	-35	4
6	-29	4
AVER	-25	3,5
SED	8,197561	1,224745
SEM	3,34664	0,5
<u>Μάρτυρες (υγιές δέρμα)</u>		
1	-15	0
2	-13	0
3	-19	0
4	-23	0
AVER	-17,5	0
SED	4,434712	0
SEM	2,217356	0



Διάγραμμα 35: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η - 3 ^η Ημέρα	Ισόποδο	0,67	Καλσιποτριόλη	13,3	0,003
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	-25	0,000
			Μάρτυρες (υγείς)	-17,5	0,000
	Καλσιποτριόλη	13,3	Ισόποδο	0,67	0,003
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	-25	0,000
			Μάρτυρες (υγείς)	-17,5	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)-	-25	Ισόποδο	0,67	0,000
			Καλσιποτριόλη	13,3	0,000
			Μάρτυρες (υγείς)	-25	0,087

1 ^η - 6 ^η ημέρα	Μάρτυρες (υγιείς)	-17,5	Ισόποδο	0,67	0,000
			Καλσιποτριόλη	13,3	0,000
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	-25	0,087
	Ισόποδο	-3	Καλσιποτριόλη	2	0,238
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	-20,5	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,002
	Καλσιποτριόλη	2	Ισόποδο	-3	0,238
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	-20,5	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)	-20,5	Ισόποδο	-3	0,000
			Καλσιποτριόλη	2	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,914
Μάρτυρες (υγιείς)	-20	Ισόποδο	-3	0,002	
		Καλσιποτριόλη	2	0,000	
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	-20,5	0,914	

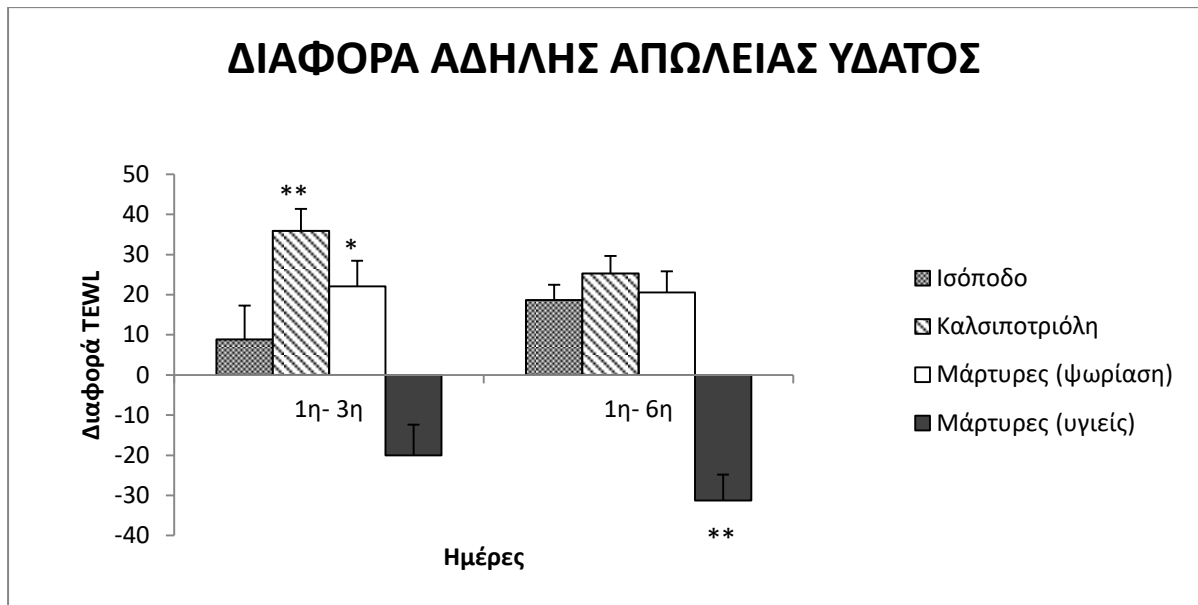
Πίνακας 36: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.7. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL	Διαφορά TEWL
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η -6 ^η ημέρα
Ισόποδο		
1	-2,9	13,4
2	-2,1	4,6

3	2,6	27,3
4	-7,9	19,7
5	15,9	16,7
6	47,5	30,2
ΑΒΕΡ	8,85	18,65
ΣΕΔ	20,59667	9,360502
ΣΕΜ	8,408557	3,821409
<u>Καλαμποτριόλη</u>		
1	28,8	24,4
2	27,1	16,8
3	42,9	16,1
4	19,6	41,4
5	40,4	35,4
6	56,6	17,3
ΑΒΕΡ	35,9	25,23333
ΣΕΔ	13,35125	10,79716
ΣΕΜ	5,450627	4,407922
<u>Μάρτυρες (Ψωρίαση)</u>		
1	-1,3	17,6
2	47,1	32,9
3	16,7	21,9
4	26,6	33,9
5	22,5	18,5
6	20,7	-1,4
ΑΒΕΡ	22,05	20,56667
ΣΕΔ	15,64657	12,86292
ΣΕΜ	6,387683	5,251264
<u>Μάρτυρες (υγιές δέρμα)</u>		

1	-16,1	-20,9
2	-5,1	-23,8
3	-17,4	-30,7
4	-41,4	-49,6
AVER	-20	-31,25
SED	15,2964	12,90543
SEM	7,648202	6,452713



Διάγραμμα 36: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος TEWL	p- value
1 ^η - 3 ^η Ημέρα	Ισόποδο	8,85	Καλσιποτριόλη	35,9	0,002
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	22,05	0,023
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,511

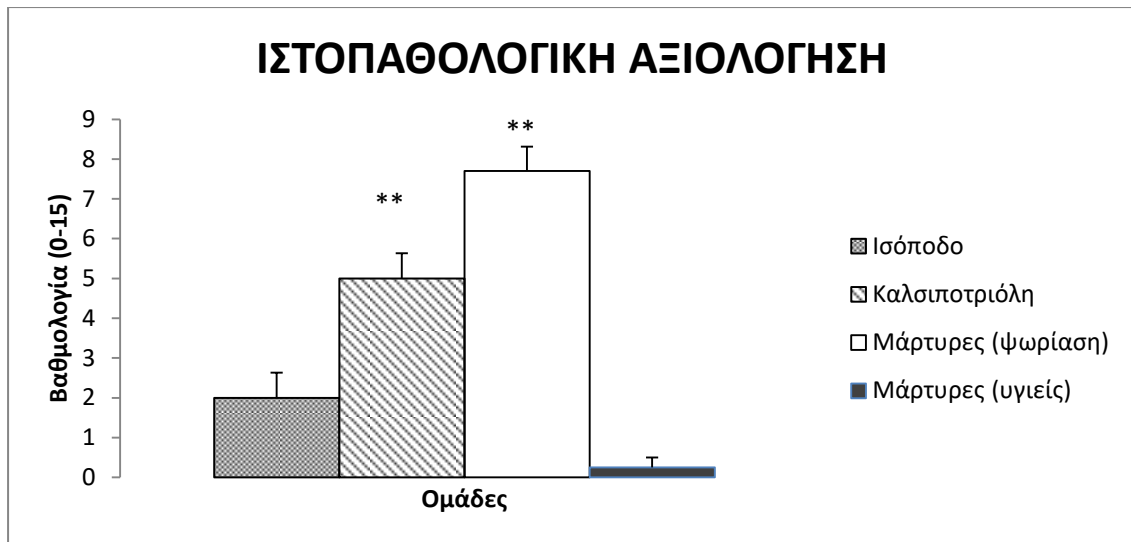
1 ^η - 6 ^η ημέρα	Καλσιποτριόλη	35,9	Ισόποδο	8,85	0,002
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	22,05	0,300
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,001
	Μάρτυρες (ψωρίαση)-	22,05	Ισόποδο	8,85	0,023
			Καλσιποτριόλη	35,9	0,300
			Μάρτυρες (υγιείς)	-20	0,010
	Μάρτυρες (υγιείς)	-20	Ισόποδο	8,85	0,511
			Καλσιποτριόλη	35,9	0,001
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	22,05	0,010
	Ισόποδο	18,65	Καλσιποτριόλη	25,23	0,331
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	20,57	0,775
			Μάρτυρες (υγιείς)	-31,25	0,000
	Καλσιποτριόλη	25,23	Ισόποδο	18,65	0,331
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	20,57	0,488
			Μάρτυρες (υγιείς)	-31,25	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)	20,57	Ισόποδο	18,65	0,775
			Καλσιποτριόλη	25,23	0,488
			Μάρτυρες (υγιείς)	-31,25	0,000
	Μάρτυρες (υγιείς)	-31,25	Ισόποδο	18,65	0,000
			Καλσιποτριόλη	25,23	0,000
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	20,57	0,000

Πίνακας 37: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.1.8. Ιστοπαθολογική αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκεράτωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μυηγο	PHS
Ισόποδο						
1	1	1	1	0	1	4
2	1	1	1	0	0	3
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	0	0	1
5	1	1	1	0	0	3
	0	1	0	0	0	1
AVER						2
SED						1,549193
SEM						0,632456
Καλιποτριόλη						
1	1	2	1	1	1	6
2	1	2	1	2	1	7
3	1	1	1	1	0	4
4	2	1	0	0	0	3
5	1	1	1	1	0	4
6	2	1	1	2	0	6
AVER						5
SED						1,549193

SEM						0,632456
Μάρτυρες (Ψωρίαση)						
1	2	2	2	2	1	9
2	1	2	1	1	1	6
3	2	2	1	0	2	7
4	2	2	2	1	0	7
5	2	2	2	1	0	7
6	2	2	2	2	2	10
AVER						7,666667
SED						1,505545
SEM						0,614636
Μάρτυρες (υγιές δέρμα)						
1	0	1	0	0	0	1
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
AVER						0,25
SED						0,5
SEM						0,25

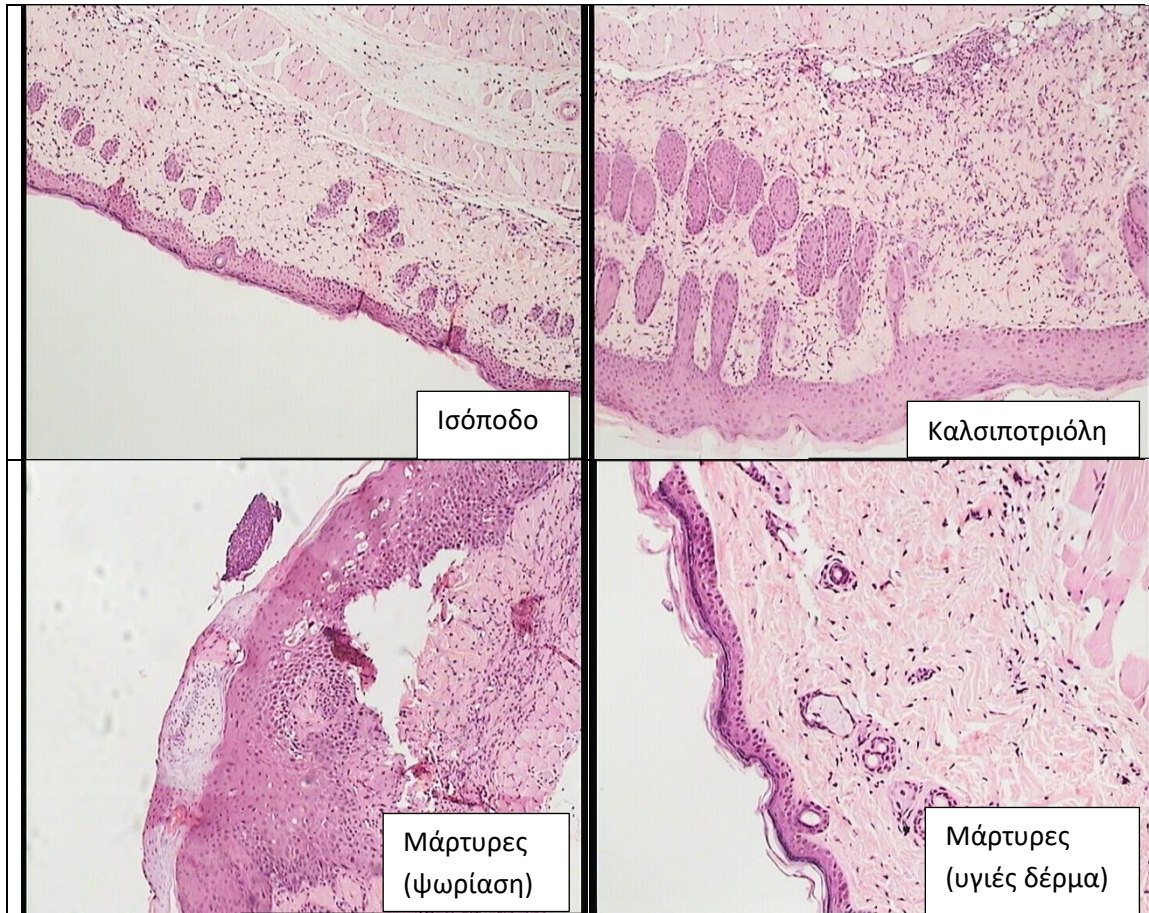


Διάγραμμα 37: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p < 0,05$ και ** για $p < 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του ισόποδου.

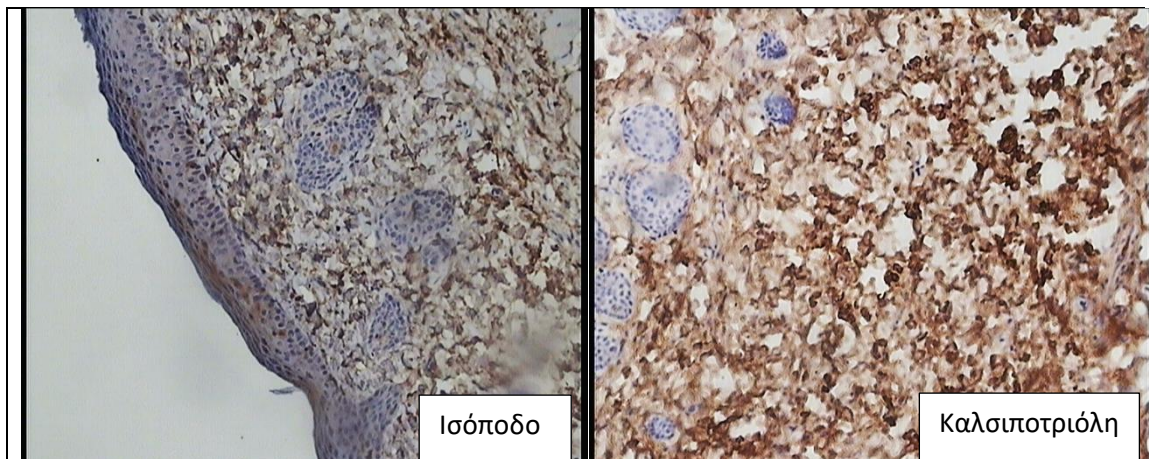
Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p- value
Ημέρα 7	Ισόποδο	2	Καλσιποτριόλη	5	0,002
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	7,7	0,000
			Μάρτυρες (υγιείς)	0,25	0,072
	Καλσιποτριόλη	5	Ισόποδο	2	0,002
			Μάρτυρες (ψωρίαση)	7,7	0,004
			Μάρτυρες (υγιείς)	0,25	0,000
	Μάρτυρες (ψωρίαση)-	7,7	Ισόποδο	2	0,000
			Καλσιποτριόλη	5	0,004
			Μάρτυρες (υγιείς)	0,25	0,000
	Μάρτυρες (υγιείς)	0,25	Ισόποδο	2	0,072
			Καλσιποτριόλη	5	0,000

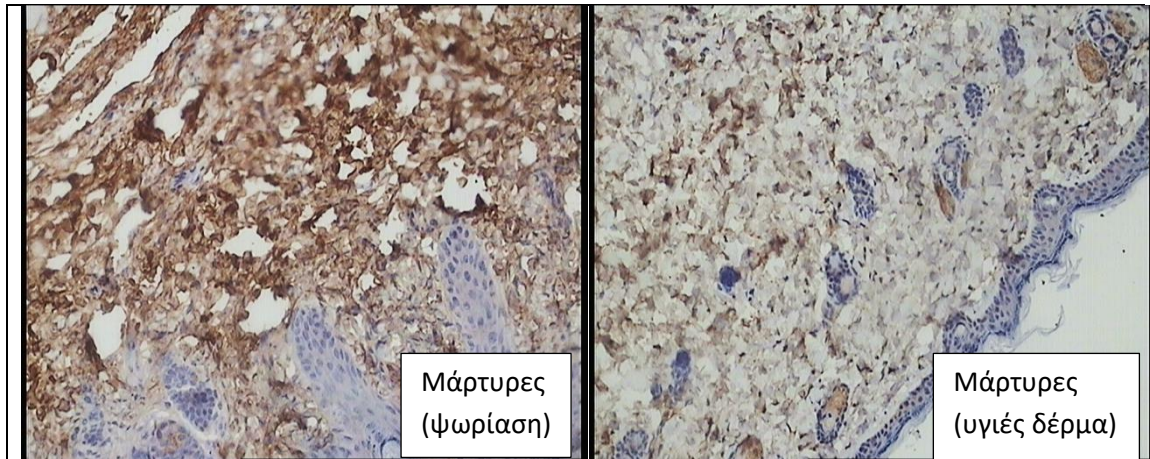
		Μάρτυρες (ψωρίαση)	7,7	0,000
--	--	-----------------------	-----	-------

Πίνακας 38: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.



Εικόνα 18: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών (χρώση ηωσίνη αιματοξυλίνη).






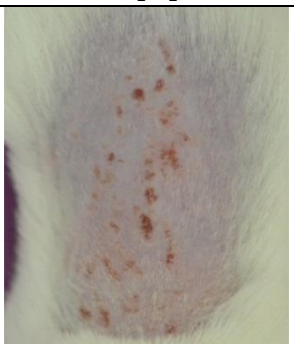
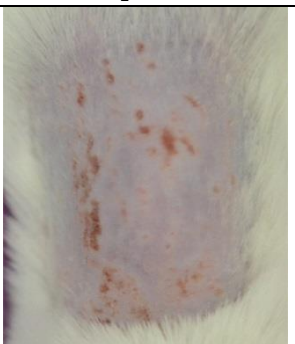
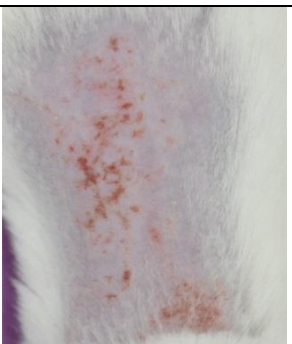






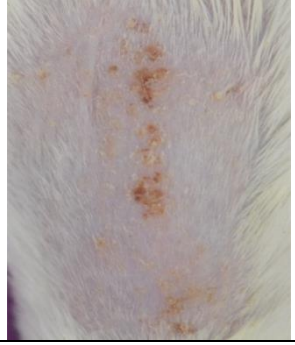
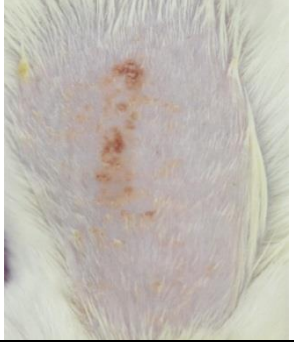
Εικόνα 19: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών με ανοσοϊστοχημική χρώση CD4⁺ κυττάρων.

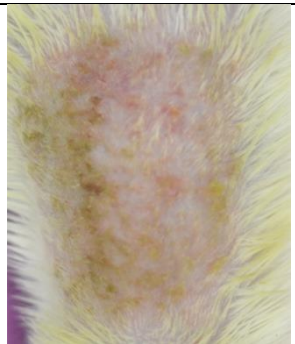
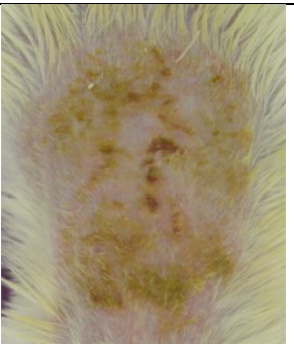
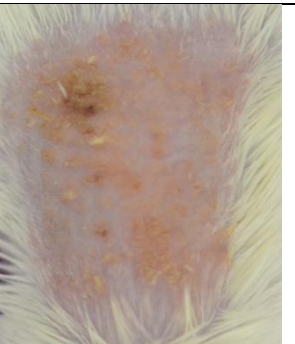
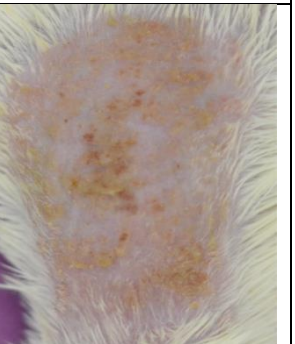
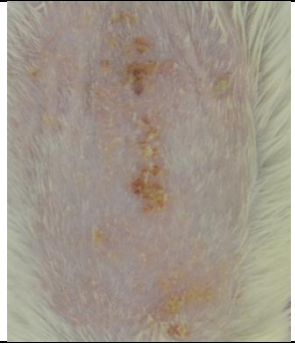
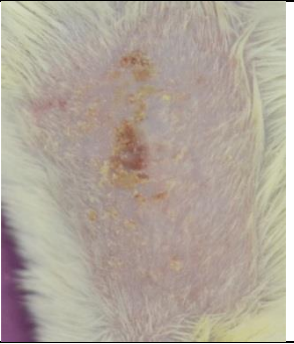
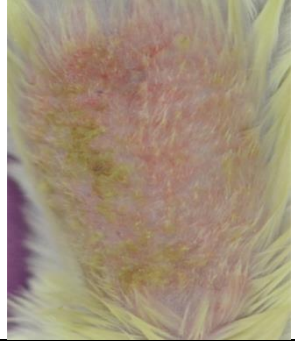
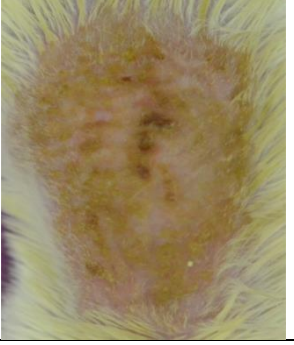
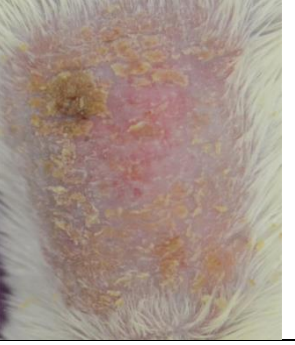
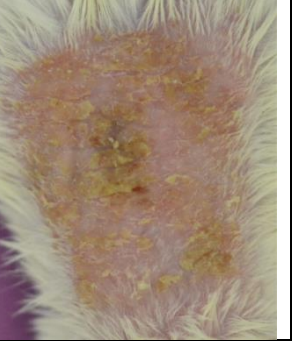
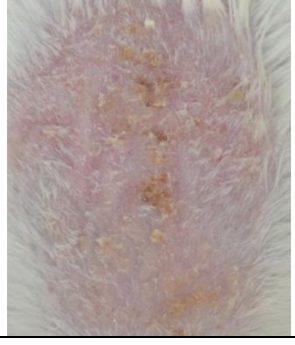
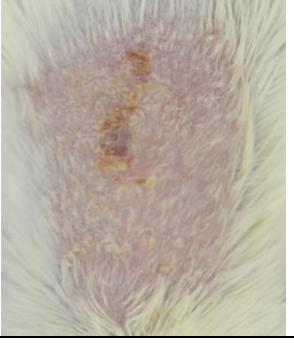
2.2.2. 2^ο Πείραμα : Έλεγχος αντιψωριασικής δράσης εκχυλισμάτων των φυτών *Melissa officinalis L* και *Cedrus brevifolia (Hook.f.) Elwes & A.Henry*.

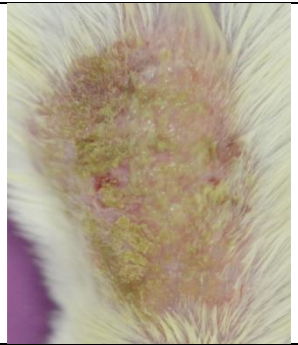
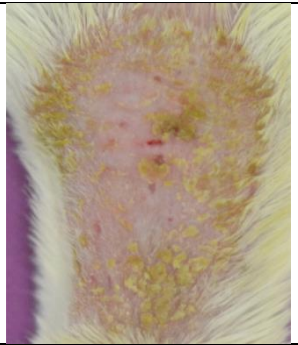
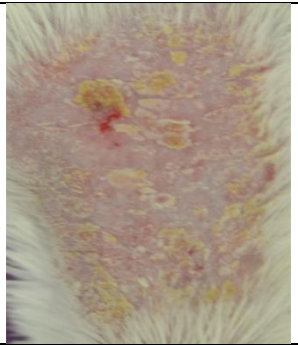
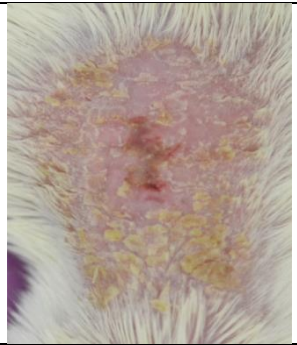
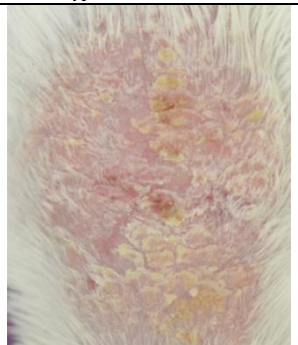
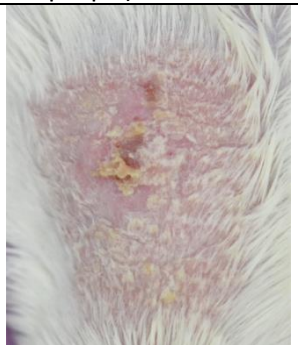
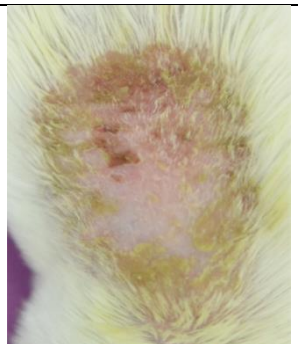
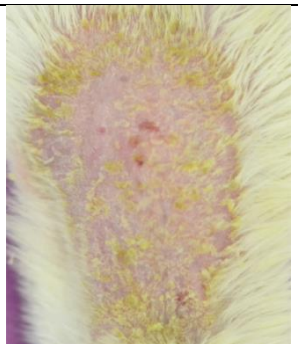
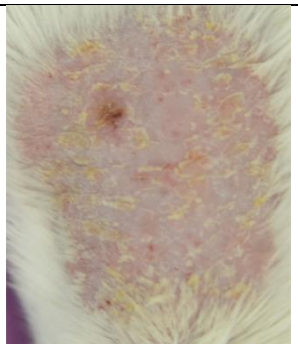
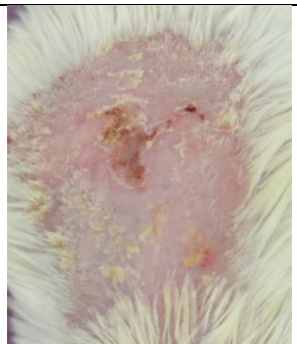
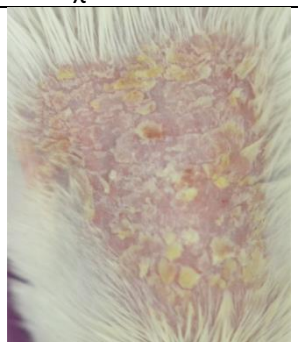
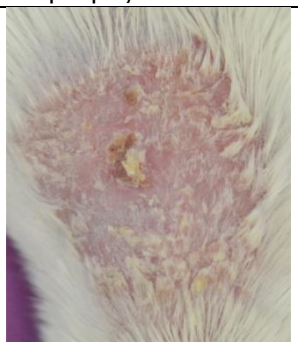
Περληπτικά:

- Ομάδα Melissa.MeOH: 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα Melissa.CH₂Cl₂: 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα Melissa.H₂O : 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα Cedrus.MeOH : 5 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα εκδόχου: 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC
- Ομάδα μάρτυρες : 6 αρσενικοί μύες τύπου BalbC

2.2.2.1. Φωτογραφικό υλικό

Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH
1 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				
Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH
2 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				

Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH
3 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				
Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH
4 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				
Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH

5 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				
Ημέρες	Melissa.MeOH	Melissa.CH ₂ Cl ₂	Melissa.H ₂ O	Cedrus.MeOH
6 ^η				
	Έκδοχο	Μάρτυρες		
				

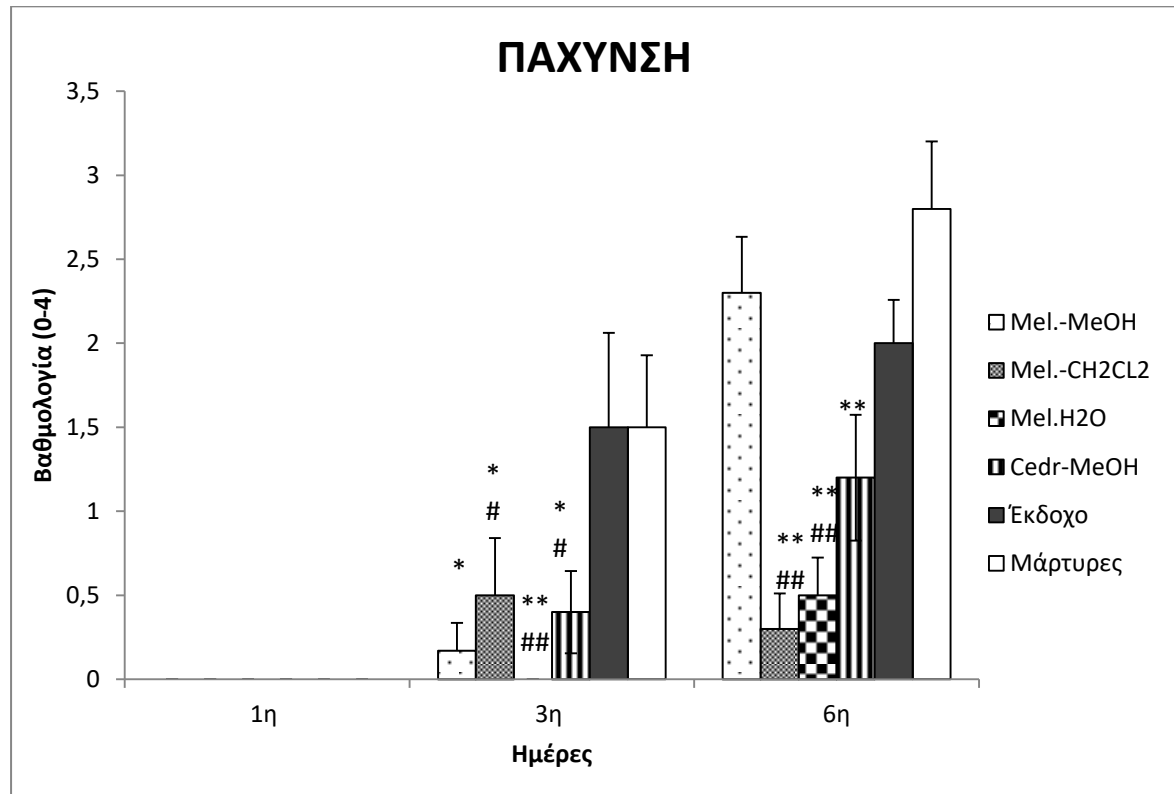
Φωτογραφικό υλικό 6: Φωτογραφίες από την πλάτη των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.2.2. Πάχυνση δέρματος

Ζώο	Πάχος 1 ^η ημέρα	Πάχος 3 ^η ημέρα	Πάχος 6 ^η ημέρα
<u>Melissa.MeOH</u>			
1	0	1	3
2	0	0	2
3	0	0	2
4	0	0	3
5	0	0	3
6	0	0	1
AVER	0	0,16666667	2,333333333
SED	0	0,40824829	0,816496581
SEM	0	0,16666667	0,333333333
<u>Melissa.CH₂Cl₂</u>			
1	0	0	0
2	0	2	0
3	0	0	1
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	1	1
AVER	0	0,5	0,333333333
SED	0	0,83666003	0,516397779
SEM	0	0,34156503	0,210818511
<u>Melissa.H₂O</u>			
1	0	0	0
2	0	0	1
3	0	0	0
4	0	0	1
5	0	0	1

6	0	0	0
AVER	0	0	0,5
SED	0	0	0,547722558
SEM	0	0	0,223606798
<u>Cedrus.MeOH</u>			
1	0	1	2
2	0	1	1
3	0	0	0
4	0	0	2
5	0	0	1
AVER	0	0,4	1,2
SED	0	0,54772256	0,836660027
SEM	0	0,24494897	0,374165739
<u>Έκδοχο</u>			
1	0	1	2
2	0	1	2
3	0	2	3
4	0	1	1
5	0	0	2
6	0	4	2
AVER	0	1,5	2
SED	0	1,37840488	0,632455532
SEM	0	0,56273143	0,25819889
<u>Μάρτυρες</u>			
1	0	2	2
2	0	0	4
3	0	2	2
4	0	1	4
5	0	3	3
6	0	1	2

AVER	0	1,5	2,833333333
SED	0	1,04880885	0,98319208
SEM	0	0,42817442	0,401386486



Διάγραμμα 38: Η πάχυνση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η πάχυνση εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, # για $p \leq 0,05$ και ## για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του εκδόχου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p-value
Ημέρα	Melissa.MeOH	0	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00

0			Melissa.H ₂ O	0	1,00	
			Cedrus.MeOH	0	1,00	
			Έκδοχο	0	1,00	
			Μάρτυρες	0	1,00	
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0		Melissa.H ₂ O	0	1,00
				Cedrus.MeOH	0	1,00
				Έκδοχο	0	1,00
				Μάρτυρες	0	1,00
	Melissa.H ₂ O	0		Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00
				Cedrus.MeOH	0	1,00
				Έκδοχο	0	1,00
				Μάρτυρες	0	1,00
Cedrus.MeOH	0		Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00	
			Cedrus.MeOH	0	1,00	
			Έκδοχο	0	1,00	
			Μάρτυρες	0	1,00	
Ημέρα 3	Melissa.MeOH	0,17	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0,5	0,498	
			Melissa.H ₂ O	0	0,734	
			Cedrus.MeOH	0,4	0,650	
			Έκδοχο	1,5	0,010	
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0,5		Μάρτυρες	1,5	0,010
				Melissa.H ₂ O	0	0,312
				Cedrus.MeOH	0,4	0,846
				Έκδοχο	1,5	0,049
	Melissa.H ₂ O	0		Μάρτυρες	1,5	0,049
				Cedrus.MeOH	0,4	0,439
				Έκδοχο	1,5	0,004
				Μάρτυρες	1,5	0,004
Cedrus.MeOH	0,4		Έκδοχο	1,5	0,039	
			Μάρτυρες	1,5	0,039	
			Melissa.CH ₂ Cl ₂	0,3	0,000	
			Melissa.H ₂ O	0,5	0,000	
Ημέρα 6	Melissa.MeOH	3,3	Cedrus.MeOH	1,2	0,017	
			Έκδοχο	2	0,440	
			Μάρτυρες	2,8	0,250	

Melissa.CH ₂ Cl ₂	0,3	Melissa.H ₂ O	0,5	0,699
		Cedrus.MeOH	1,2	0,062
		Έκδοχο	2	0,001
		Μάρτυρες	2,8	0,000
Melissa.H ₂ O	0,5	Cedrus.MeOH	1,2	0,128
		Έκδοχο	2	0,001
		Μάρτυρες	2,8	0,000
		Έκδοχο	2	0,084
Cedrus.MeOH	1,2	Μάρτυρες	2,8	0,001

Πίνακας 39: Στατιστική σύγκριση της πάχυνσης του δέρματος των μυών μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.2.3. Απολέπιση

Ζώο	Απολέπιση	Απολέπιση	Απολέπιση
	1 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	6 ^η ημέρα
Melissa.MeOH			
1	0	1	3
2	0	1	3
3	0	1	4
4	0	2	4
5	0	1	4
6	0	1	2
AVER	0	1,166667	3,3333333
SED	0	0,408248	0,8164966
SEM	0	0,166667	0,3333333
Melissa.CH₂Cl₂			
1	0	1	2
2	0	1	2
3	0	2	3

4	0	1	2
5	0	2	3
6	0	1	2
AVER	0	1,333333	2,333333
SED	0	0,516398	0,516398
SEM	0	0,210819	0,2108185

Melissa.H₂O

1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	1	3
5	0	2	3
6	0	2	2
AVER	0	1,5	2
SED	0	0,547723	0,8944272
SEM	0	0,223607	0,3651484

Cedrus.MeOH

1	0	1	3
2	0	2	2
3	0	2	2
4	0	2	2
5	0	2	3
AVER	0	1,8	2,4
SED	0	0,447214	0,5477226
SEM	0	0,2	0,244949

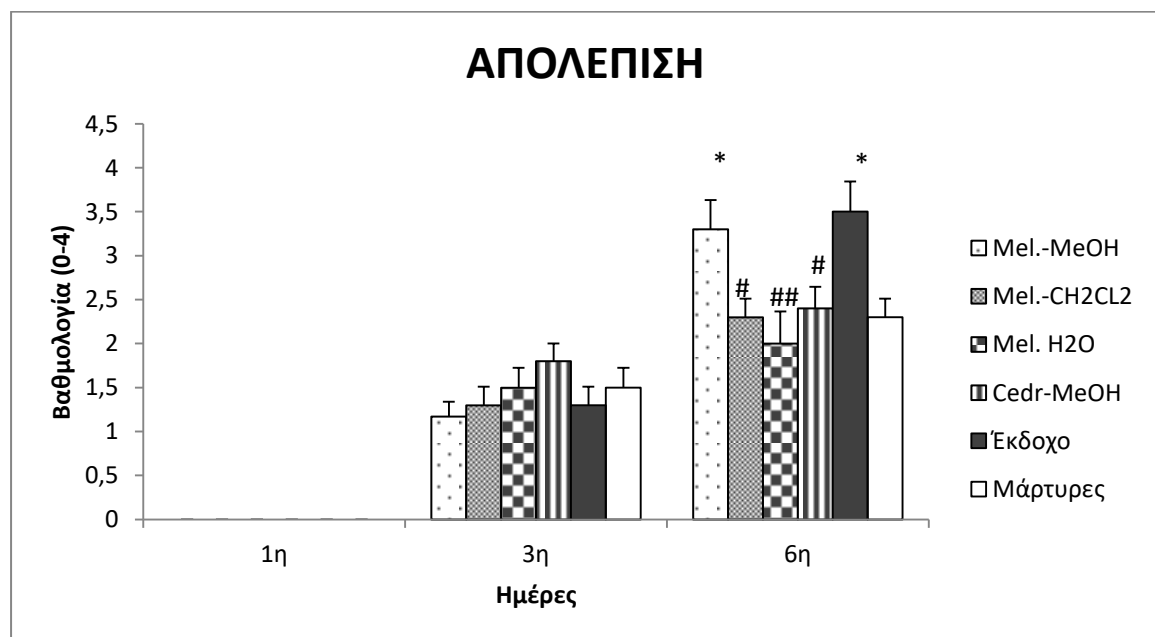
Έκδοχο

1	0	1	4
2	0	2	4
3	0	1	4

4	0	2	4
5	0	1	3
6	0	1	2
AVER	0	1,333333	3,5
SED	0	0,516398	0,83666
SEM	0	0,210819	0,341565

Μάρτυρες

1	0	1	3
2	0	1	2
3	0	2	2
4	0	2	3
5	0	2	2
6	0	1	2
AVER	0	1,5	2,3333333
SED	0	0,547723	0,5163978
SEM	0	0,223607	0,2108185



Διάγραμμα 39: Η απολέπιση του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκφράζεται σαν $\text{mean} \pm \text{SEM}$. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων και #για $p \leq 0,05$ και ##για $p \leq 0,005$ σε σχέση με των ομάδα του εκδόχου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος πάχυνσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος πάχυνσης	p- value
Ημέρα 0	Melissa.MeOH	0	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00
			Melissa.H ₂ O	0	1,00
			Cedrus.MeOH	0	1,00
			Έκδοχο	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	Melissa.H ₂ O	0	1,00
			Cedrus.MeOH	0	1,00
			Έκδοχο	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
			Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00
	Melissa.H ₂ O	0	Melissa.CH ₂ Cl ₂	0	1,00
			Cedrus.MeOH	0	1,00
			Έκδοχο	0	1,00
			Μάρτυρες	0	1,00
			Cedrus.MeOH	0	1,00
Ημέρα 3	Melissa.MeOH	1,17	Melissa.CH ₂ Cl ₂	1,3	0,569
			Melissa.H ₂ O	1,5	0,259
			Cedrus.MeOH	1,8	0,046
			Έκδοχο	1,3	0,569
			Μάρτυρες	1,5	0,259
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	1,3	0,569		
	Cedrus.MeOH	1,8	0,135		

Ημέρα 6	Melissa.H ₂ O	1,5	Έκδοχο	1,3	1,000
			Μάρτυρες	1,5	0,569
			Cedrus.MeOH	1,8	0,332
			Έκδοχο	1,3	0,569
			Μάρτυρες	1,5	1,000
			Έκδοχο	1,3	0,135
	Cedrus.MeOH	1,8	Μάρτυρες	1,5	0,332
	Melissa.MeOH	3,3	Melissa.CH ₂ Cl ₂	2,3	0,021
			Melissa.H ₂ O	2	0,003
			Cedrus.MeOH	2,4	0,039
			Έκδοχο	3,5	0,688
			Μάρτυρες	2,3	0,021
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	2,3	Melissa.H ₂ O	2	0,424
			Cedrus.MeOH	2,4	0,878
			Έκδοχο	3,5	0,008
			Μάρτυρες	2,3	1,000
	Melissa.H ₂ O	2	Cedrus.MeOH	2,4	0,361
			Έκδοχο	3,5	0,001
			Μάρτυρες	2,3	0,424
Cedrus.MeOH	2,4	Έκδοχο	3,5	0,016	
		Μάρτυρες	2,3	0,878	

Πίνακας 40: Στατιστική σύγκριση της απολέπισης του δέρματος των μυών μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.2.4. Ενυδάτωση

Ζώο	Διαφορά Ενυδάτωσης	Διαφορά Ενυδάτωσης
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η - 6 ^η ημέρα

Melissa.MeOH

1	-24	-14
2	-22	-27
3	-18	-19
4	-15	-22
5	-11	-9
6	-17	-13
AVER	-17,8333	-17,3333
SED	4,708149	6,592926
SEM	1,922094	2,691551

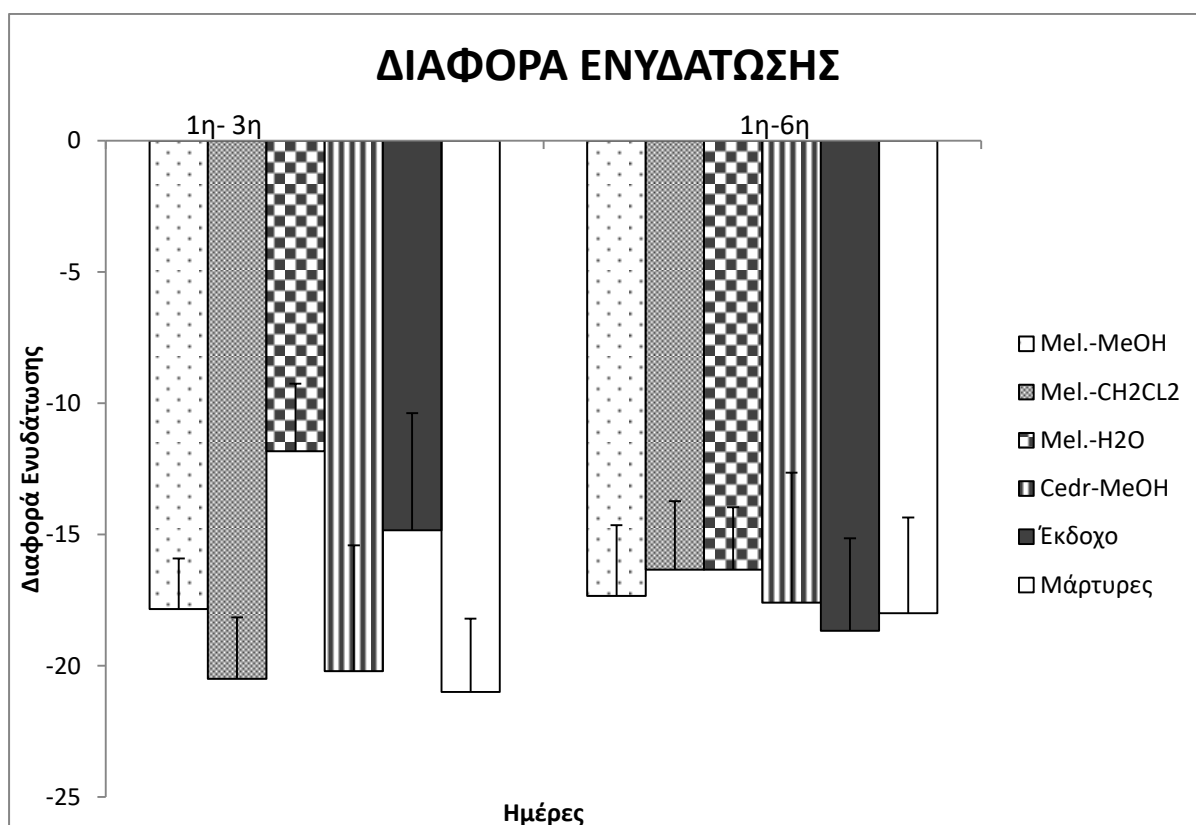
Melissa.CH₂Cl₂

1	-12	-12
2	-19	-11
3	-24	-13
4	-18	-15
5	-21	-19
6	-29	-28
AVER	-20,5	-16,3333
SED	5,75326	6,377042
SEM	2,348759	2,603417

Melissa.H₂O

1	0	-11
2	-18	-18
3	-15	-12
4	-11	-14
5	-15	-27
6	-12	-16
AVER	-11,8333	-16,3333
SED	6,306082	5,819507

SEM	2,574447	2,375804
<u>Cedrus.MeOH</u>		
1	-5	-1
2	-33	-30
3	-27	-25
4	-16	-17
5	-20	-15
AVER	-20,2	-17,6
SED	10,70981	11,08152
SEM	4,789572	4,955805
<u>Έκδοχο</u>		
1	-8	-10
2	-13	-22
3	-9	-17
4	-16	-20
5	-7	-10
6	-36	-33
AVER	-14,8333	-18,6667
SED	10,90718	8,617811
SEM	4,452839	3,518207
<u>Μάρτυρες</u>		
1	-11	-8
2	-23	-9
3	-24	-22
4	-30	-31
5	-15	-15
6	-23	-23
AVER	-21	-18
SED	6,841053	8,944272
SEM	2,792848	3,651484



Διάγραμμα 40: Διαφορά ενυδάτωσης των μυών από την πρώτη ημέρα του πειράματος. Η διαφορά εκφράζεται σαν mean±SEM.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς ενυδάτωσης	p- value
1 ^η - 3 ^η ημέρα	Melissa.MeOH	-17,8	Melissa.CH ₂ Cl ₂	-20,5	0,558
			Melissa.H ₂ O	-11,8	0,193
			Cedrus.MeOH	-20,2	0,620
			Έκδοχο	-14,8	0,510
			Μάρτυρες	-21	0,487
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	-20,5	Melissa.H ₂ O	-11,8	0,064
			Cedrus.MeOH	-20,2	0,950
			Έκδοχο	-14,8	0,218

1 ^η - 6 ^η ημέρα	Melissa.H ₂ O	-11,8	Μάρτυρες	-21,0	0,912		
			Melissa.CH ₂ Cl ₂	-20,5	0,064		
			Cedrus.MeOH	-20,2	0,087		
			Έκδοχο	-14,8	0,510		
	Cedrus.MeOH	-20,2	Μάρτυρες	-21,0	0,051		
			Έκδοχο	-14,8	0,265		
	Melissa.MeOH	-17,3	Μάρτυρες	-21,0	0,867		
			Melissa.CH ₂ Cl ₂	-16,3	0,830		
			Melissa.H ₂ O	-16,3	0,830		
			Cedrus.MeOH	-17,6	0,956		
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	-16,3	Έκδοχο	-18,7	0,775		
			Μάρτυρες	-18,0	0,886		
			Melissa.H ₂ O	-16,3	1,000		
			Cedrus.MeOH	-17,6	0,795		
			Έκδοχο	-18,7	0,617		
			Μάρτυρες	-18,0	0,721		
			Melissa.H ₂ O	-16,3	Cedrus.MeOH	-17,6	0,795
					Έκδοχο	-18,7	0,617
	Μάρτυρες	-18,0			0,721		
	Έκδοχο	-18,7			0,827		
Cedrus.MeOH		Μάρτυρες	-18,0	0,935			

Πίνακας 41: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς ενυδάτωσης των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.2.5. Άδηλη απώλεια ύδατος (TEWL)

Ζώο	Διαφορά TEWL	Διαφορά TEWL
	1 ^η -3 ^η ημέρα	1 ^η - 6 ^η ημέρα

Melissa.MeOH

1	9,5	28,8
2	25,6	13,4
3	17,5	14,4
4	28,2	22,3
5	46,8	39,7
6	52,4	25,2
AVER	30	23,96667
SED	16,6319	9,781343
SEM	6,789944	3,993216

Melissa.CH₂Cl₂

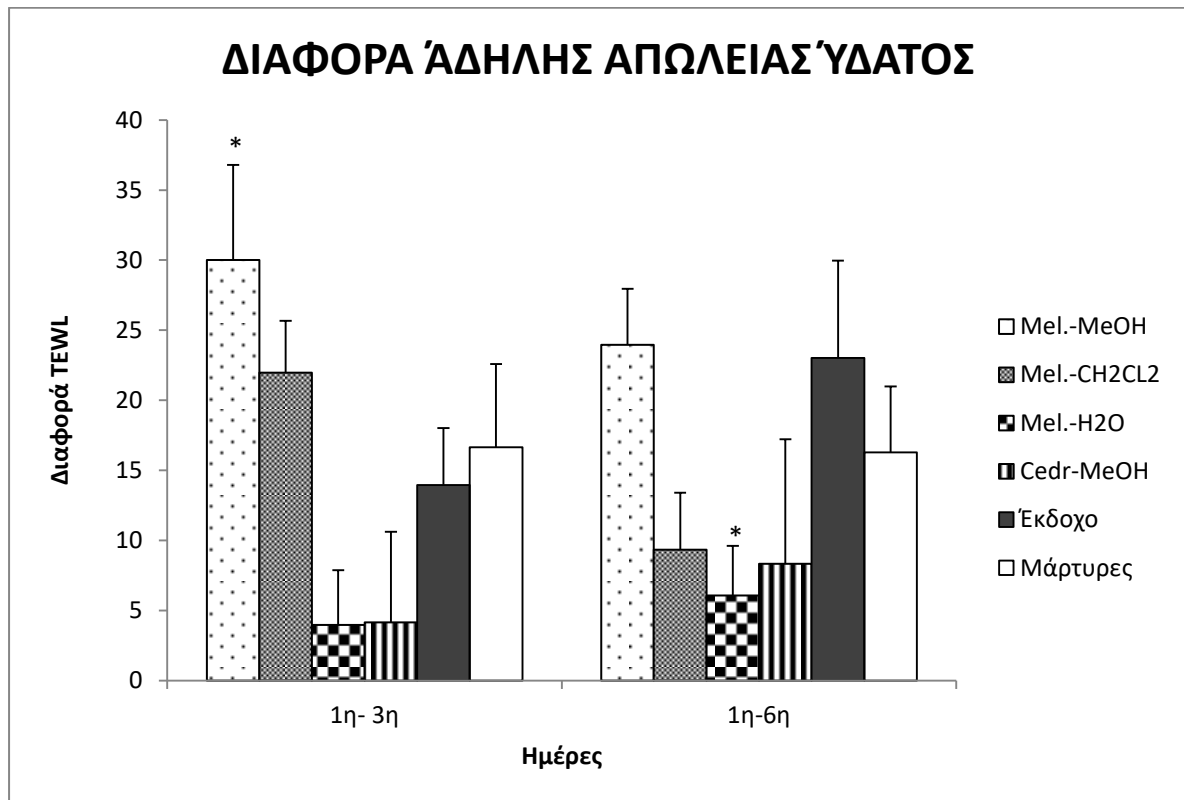
1	37,9	23,5
2	15	4,2
3	26,4	7,3
4	13,5	1,3
5	17,5	19,9
6	21,5	-0,1
AVER	21,96667	9,35
SED	9,098498	9,963483
SEM	3,714446	4,067575

Melissa.H₂O

1	16,4	12
2	-3,2	0
3	15,5	20,4
4	-2,1	5,3
5	2	1
6	-4,7	-2,2
AVER	3,983333	6,083333
SED	9,536753	8,626104

SEM	3,893363	3,521592
<u>Cedrus.MeOH</u>		
1	22,1	26,7
2	11	-5,5
3	-16,9	-7,8
4	-0,7	-4,8
5	5,3	33,1
AVER	4,16	8,34
SED	14,4661	19,8422
SEM	6,469436	8,873703
<u>Έκδοχο</u>		
1	1	33,4
2	16	4,6
3	20,9	13,6
4	27,8	41,6
5	13,1	39,3
6	5	5,6
AVER	13,96667	23,01667
SED	9,928276	17,02638
SEM	4,053202	6,950991
<u>Μάρτυρες</u>		
1	5,5	22,5
2	5	6,9
3	1	16,1
4	30,4	15,8
5	34,6	34,5
6	23,4	1,9
AVER	16,65	16,28333

SED	14,57254	11,53853
SEM	5,949216	4,710585



Διάγραμμα 41: Η διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος των μυών από την πρώτη ημέρα. Εκφράζεται σαν mean±SEM. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του εκδόχου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος διαφοράς TEWL ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος διαφοράς TEWL	p- value
1 ^η - 3 ^η ημέρα	Melissa.MeOH	30	Melissa.CH ₂ Cl ₂	22,0	0,281
			Melissa.H ₂ O	4,0	0,001
			Cedrus.MeOH	4,2	0,002
			Έκδοχο	14,0	0,036

1 ^η - 6 ^η ημέρα	Melissa.CH ₂ Cl ₂	22	Μάρτυρες	16,7	0,078
			Melissa.H ₂ O	4,0	0,020
			Cedrus.MeOH	4,2	0,027
			Έκδοχο	14,0	0,283
	Melissa.H ₂ O	4	Μάρτυρες	16,7	0,473
			Melissa.CH ₂ Cl ₂	22,0	0,020
			Cedrus.MeOH	4,2	0,982
			Έκδοχο	14,0	0,182
	Cedrus.MeOH	4,2	Μάρτυρες	16,7	0,094
			Έκδοχο	14,0	0,211
			Μάρτυρες	16,7	0,114
	Melissa.MeOH	24	Melissa.CH ₂ Cl ₂	9,4	0,065
			Melissa.H ₂ O	6,1	0,026
			Cedrus.MeOH	8,3	0,060
			Έκδοχο	23,0	0,901
			Μάρτυρες	16,3	0,321
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	9,4	Melissa.H ₂ O	6,1	0,671
			Cedrus.MeOH	8,3	0,900
			Έκδοχο	23,0	0,083
			Μάρτυρες	16,3	0,370
Melissa.H ₂ O	6,1	Cedrus.MeOH	8,3	0,779	
		Έκδοχο	23,0	0,034	
		Μάρτυρες	16,3	0,190	
		Έκδοχο	23,0	0,076	
Cedrus.MeOH	8,3	Έκδοχο	23,0	0,076	
		Μάρτυρες	16,3	0,328	

Πίνακας 42: Στατιστική σύγκριση της διαφοράς TEWL μεταξύ των ομάδων , κατά τη διάρκεια του πειράματος.

2.2.2.6. Ιστοπαθολογική Αξιολόγηση

Ζώο	Φλεγμονή	Υπερπλασία	Υπερκεράτωση	Παρακεράτωση	Αποστημάτια Μυηγο	PHS
<u>Melissa.MeOH</u>						
1	3	2	2	0	3	10
2	3	2	2	0	1	8
3	2	2	2	0	0	6
4	2	2	1	0	0	5
5	1	2	1	1	0	5
6	3	2	2	1	2	10
AVER						7,33333
SED						2,338091
SEM						0,954521
<u>Melissa.CH₂Cl₂</u>						
1	2	2	2	1	2	9
2	1	2	2	1	0	6
3	1	2	2	0	0	5
4	0	2	2	0	0	4
5	2	2	1	1	0	6
6	1	2	1	1	0	5
AVER						5,83333
SED						1,722401

SEM						0,703167
<u>Cedrus.MeOH</u>						
1	1	2	2	0	0	5
2	1	2	1	0	0	4
3	1	2	1	0	0	4
4	1	2	1	0	0	4
5	2	2	1	1	1	7
AVER						4,8
SED						1,303840
SEM						0,583095

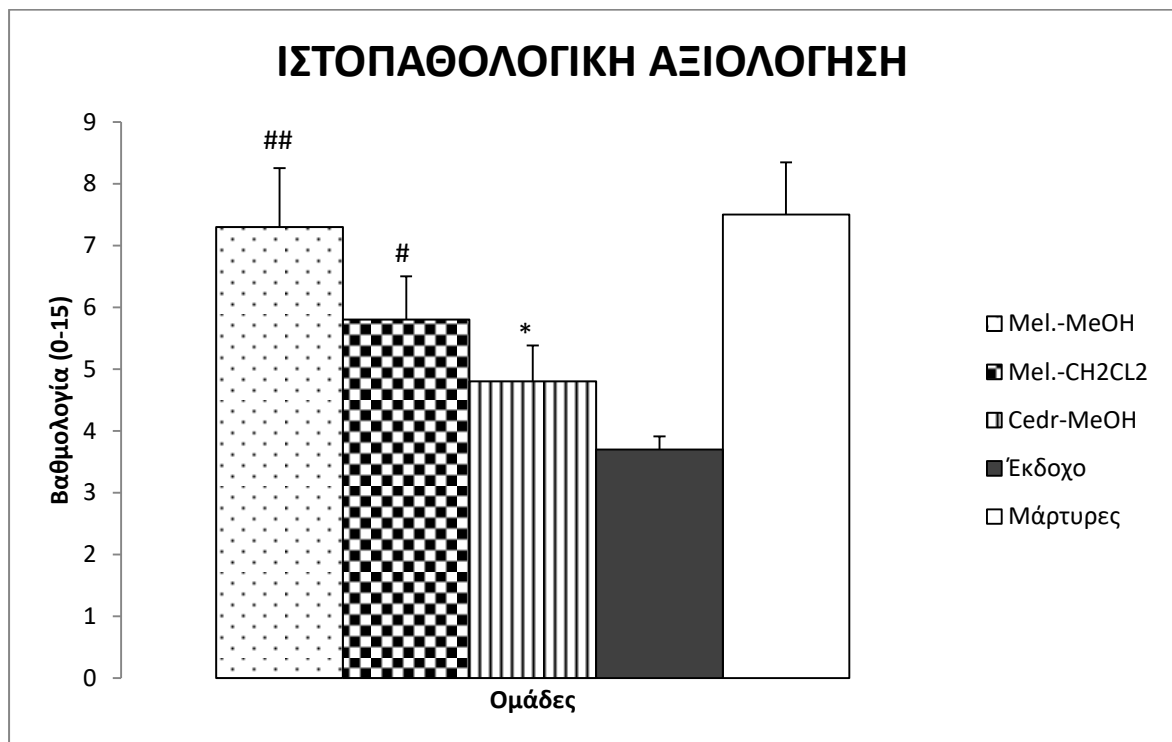
Έκδοχο

1	1	1	1	0	0	3
2	1	2	1	0	0	4
3	1	1	1	0	0	3
4	2	1	1	0	0	4
5	1	2	1	0	0	4
AVER	1	2	1	0	0	4
SED						3,666666
SEM						0,516397

Μάρτυρες

1						
2	1	2	1	0	1	5

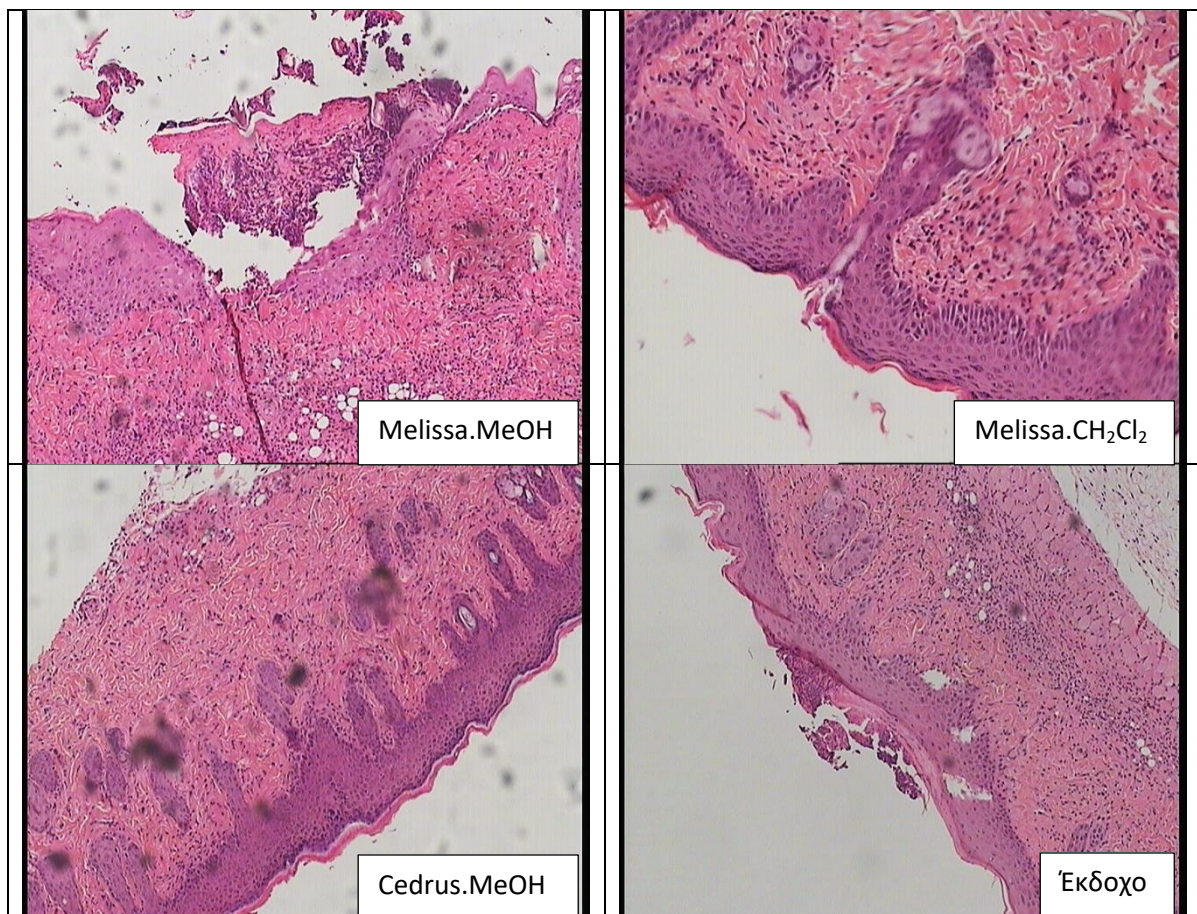
3	2	2	2	2	0	8
4	3	3	2	0	0	8
5	3	2	2	1	3	11
AVER	2	2	2	0	0	6
SED	2	2	2	0	1	7
SEM						7,5
						2,073644
						0,846562

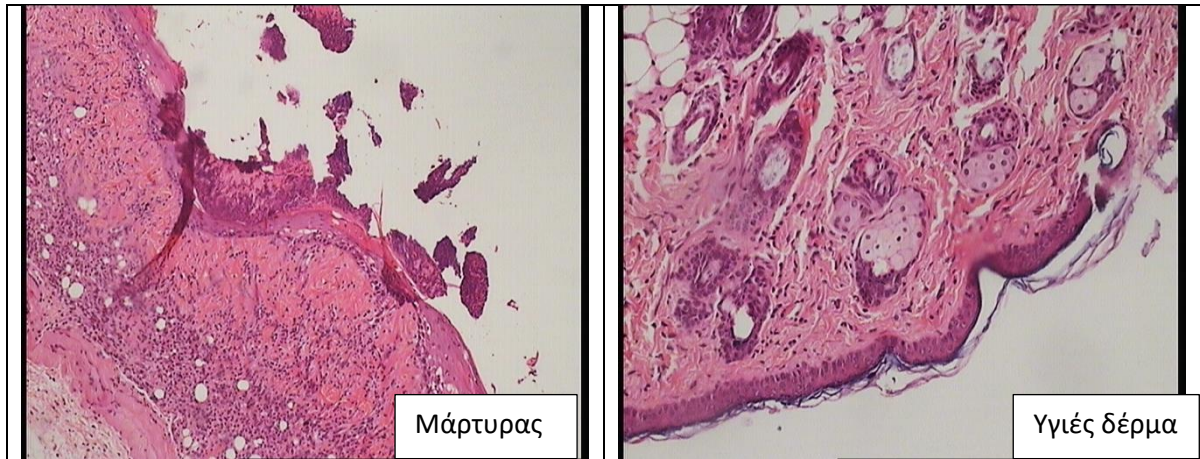


Διάγραμμα 42: Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών που συλλέχθηκε την τελευταία μέρα του πειράματος. Εκφράζεται σαν $mean \pm SEM$ του συνόλου των παραμέτρων που φαίνονται στον προηγούμενο πίνακα. * για $p \leq 0,05$ και ** για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, #για $p \leq 0,05$ και ##για $p \leq 0,005$ σε σχέση με την ομάδα του εκδόχου.

Ημέρα	Ομάδα σύγκρισης	Μέσος όρος PHS ομάδας σύγκρισης	Ομάδες	Μέσος όρος PHS	p-value
Ημέρα 7	Melissa.MeOH	7,3	Melissa.CH ₂ Cl ₂	5,8	0,146
			Cedrus.MeOH	4,8	0,024
			Έκδοχο	3,7	0,001
			Μάρτυρες	7,5	0,869
	Melissa.CH ₂ Cl ₂	5,8	Cedrus.MeOH	4,8	0,334
			Έκδοχο	3,7	0,040
			Μάρτυρες	7,5	0,108
			Cedrus.MeOH	4,8	0,290
Cedrus.MeOH	4,8	Έκδοχο	3,7	0,290	
		Μάρτυρες	7,5	0,017	

Πίνακας 43: Στατιστική σύγκριση της ιστοπαθολογικής βαθμολογίας των μυών , μετά τη λήξη του πειράματος.





Εικόνα 20: Ιστοπαθολογική αξιολόγηση του δέρματος των μυών(χρώση εωσίνη αιματοξυλίνης).

2.3. Συζήτηση

2.3.1. 1^ο Πείραμα : Αξιολόγηση αντιψωριασικής δράσης Αλοιφής Περιέχουσας Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* .

Τι πρώτες μέρες του πειράματος από την οπτική παρακολούθηση των μυών δε μπορούσαμε να διακρίνουμε διαφορές μεταξύ των ομάδων. Από την 4^η έως την 6^η όμως ημέρα, όπως φαίνεται και από το φωτογραφικό υλικό 5 η ομάδα του ισοπόδου παρουσιάζει σημαντική διαφορά με τους μάρτυρες αλλά και με το σκεύασμα αναφοράς. Αυτό φαίνεται και στο διάγραμμα 34 ,όπου απεικονίζεται το PASI score, σύμφωνα με το οποίο μόνο την 6^η ημέρα η ομάδα του ισοπόδου παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές με τους μάρτυρες και την καλσιποτριόλη. Η ενυδάτωση του δέρματος αυξήθηκε (ή παρέμεινε στα ίδια επίπεδα) στην ομάδα του ισοπόδου και της καλσιποτριόλης, κάτι λογικό και αναμενόμενο καθώς τα συστατικά που περιέχουν προσδίδουν στα σκευάσματα ενυδατικές ιδιότητες (διάγραμμα 35). Η αλοιφή του ισοπόδου φαίνεται να παρουσιάζει μικρότερη αύξηση TEWL , πράγμα που υποδηλώνει τη συμβολή του σκευάσματος στον επιδερμικό φραγμό , δεν παρατηρούνται όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η χρώση ηωσίνης- αιματοξυλίνης, έκανε πιο ξεκάθαρες τις παραπάνω διαφορές. Πιο συγκεκριμένα η χρήση του ισοπόδου οδήγησε σε μειωμένη φλεγμονή, πάχυνση και υπερκεράτωση, ενώ έλειπαν στοιχεία όπως παρακεράτωση και αποστήματα Munro. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι η εικόνα του προσομοιάζει με τους υγιείς μάρτυρες, κάτι που επιβεβαιώνεται και από τη στατιστική ανάλυση καθώς δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τέλος, από την ανοσοιστοχημική χρώση φαίνεται η έντονη φλεγμονή στην ομάδα των ψωριασικών μαρτύρων και της καλσιποτριόλης (κυρίως εν τω βάθει), σε αντίθεση με την αλοιφή όπου ο αριθμός των CD4⁺ ανιχνεύθηκε στα ίδια περίπου επίπεδα με τους υγιείς μάρτυρες.

2.3.2. 2^ο Πείραμα : Έλεγχος αντιψωριασικής δράσης εκχυλισμάτων των φυτών *Melissa officinalis* L και *Cedrus brevifolia* (Hook.f.) Elwes & A.Henry.

Στο πείραμα αυτό λόγω του χρώματος που είχαν τα σκευάσματα (σκούρο και ανοιχτό πράσινο) κυρίως το μεθανολικό και το διχλωρομεθανολικό της *Melissa officinalis* L, υπήρξε δυσκολία στην αξιολόγηση της κλινικής εικόνας. Έτσι λόγω αδυναμίας του μηχανήματος (MEXAMETER) για μέτρηση του ερυθρήματος και με σκοπό να αποφευχθεί μια υποκειμενική αξιολόγηση, δεν υπολογίστηκε ο συνολικός συντελεστής βαρύτητας και έκτασης της νόσου (PASI score). Παρόλα αυτά οι υπόλοιπες παράμετροι μας έδωσαν μια ολοκληρωμένη εικόνα. Πιο συγκεκριμένα, από την τρίτη κυρίως ημέρα και μετά το μεθανολικό εκχύλισμα της *Melissa officinalis* L παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πάχυνση και την απολέπιση του δέρματος σε σύγκριση με τα υπόλοιπα εκχυλίσματα (διάγραμμα 38 &39), ενώ την καλύτερη εικόνα παρουσιάζει το υδατικό εκχύλισμα. Στο διάγραμμα 40 όπου απεικονίζεται η διαφορά της ενυδάτωσης από την πρώτη ημέρα δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, εκτός από την τρίτη ημέρα όπου το υδατικό εκχύλισμα φαίνεται να παρουσιάζει την μικρότερη διαφορά. Την ίδια θετική εικόνα παρουσιάζει το υδατικό εκχύλισμα και στη διαφορά της άδηλης απώλειας ύδατος (διάγραμμα 41), καθώς είναι τα μόνο που έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με τους μάρτυρες. Μικρή διαφορά TEWL σε σχέση με την πρώτη ημέρα φαίνεται να παρουσιάζουν και τα εκχυλίσματα *Melissa*.CH₂Cl₂ και *Cedrus*.MeOH, σε αντίθεση με το μεθανολικό της *Melissa officinalis* L που εμφανίζει εικόνα χειρότερη και από τους μάρτυρες. Φαίνεται λοιπόν κλινικά ότι το εκχύλισμα αυτό δεν έφερε θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της ψωρίασεως, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την ιστοπαθολογική αξιολόγηση. Στο διάγραμμα 42 φαίνεται ότι μόνο το μεθανολικό εκχύλισμα του κέδρου εμφάνισε στατιστικά σημαντικά καλύτερη εικόνα από τους μάρτυρες και ακολουθεί το διχλωρομεθανολικό εκχύλισμα του φυτού *M.officinalis*. Παρόλα αυτά και τα δύο εκχυλίσματα παρουσίασαν πάχυνση της επιδερμίδας , φλεγμονή και σε μικρότερο βαθμό υπερκεράτωση και δεν κατάφεραν να πλησιάσουν την εικόνα του υγιούς δέρματος (εικόνα 20).

2.4. Συμπεράσματα

- Η αλοιφή που περιείχε Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* φαίνεται να έχει σημαντική αντιψωριασική δράση.
- Από τα εκχυλίσματα του φυτού *Melissa officinalis* L σε συγκέντρωση 1% (ξηρού εκχυλίσματος) καλύτερη δράση έχει το υδατικό και ακολούθως το διχλωρομεθανολικό.
- Άξιον αναφοράς είναι το υδατικό εκχύλισμα του φυτού *M.officinalis*, το οποίο σύμφωνα με την αξιολόγηση των παραμέτρων πάχος, απολέπιση και TEWL έδωσε υποσχόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα . Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση δεν έχει ολοκληρωθεί, αλλά αναμένεται σύντομα οπότε θα προκύψει και το σχετικό συμπέρασμα.

- Το μεθανολικό εκχύλισμα του φυτού *Cedrus brevifolia* σε συγκέντρωση 1% (ξηρού εκχυλίσματος) εμφάνισε μέτρια μείωση της φλεγμονής και της υπερκεράτωσης, υποδεικνύοντας αξιόλογη θεραπευτική δράση.
- Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες σχετικά με την πιθανή αντιψωριασική δράση των εκχυλισμάτων των φυτών *Melissa officinalis* L και *Cedrus brevifolia*.

Γενικά Συμπεράσματα

- Σε μύες τύπου BalbC, η χρήση του οξικού οξέος βελτίωσε σημαντικά το μοντέλο της IMQ που υπάρχει στη βιβλιογραφία, προσομοιάζοντας ακόμα περισσότερο την ασθένεια στον άνθρωπο.
- Σε μύες τύπου BalbC η καθημερινή επάλειψη με 62,5 mg κρέμας μικιμόδης (5%) εμπλουτισμένη με 2% οξικό οξύ, αποτελεί ένα επιτυχημένο και επαναλήψιμο μοντέλο πρόκλησης ψωριάσεως, καθώς οδηγεί σε έντονη φλεγμονή, υπερπλασία υπερκεράτωση, παρακεράτωση και ανάπτυξη αποστημάτων Munro.
- Η αλοιφή που περιείχε Ελαϊκό Εκχύλισμα Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* φαίνεται να έχει σημαντική αντιψωριασική δράση.
- Το υδατικό και το διχλωρομεθανολικό εκχύλισμα του φυτού *M.officinalis* παρουσίασε υποσχόμενες αντιψωριασικές ιδιότητες.
- Το μεθανολικό εκχύλισμα του φυτού *Cedrus brevifolia* σε συγκέντρωση 1% (ξηρού εκχυλίσματος) εμφάνισε μέτρια μείωση της φλεγμονής και της υπερκεράτωσης, υποδεικνύοντας αξιόλογη θεραπευτική δράση.

Βιβλιογραφία

1. Αντωνίου, Χ. & Κατσάμπας, Α. *Δερματολογία, Αφροδισιολογία*. (Broken Hills Publishers LTD, 2015).
2. Παναγιωτόπουλος και συν., 2006.
3. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction : History of psoriasis and psoriasis therapy. In Ed. Weinberg JM. Treatment of psoriasis . Birkhauser Verlag, Basal , Boston, Berlin 2008; 1-9. & Rook, Wilkinson, Ebling, Textbook of Dermatology, edit. Blackwell Science, 1999)
4. Celsus AC. De re medica, 3rd edn (trans James Grieve). London, E. Portwine; 1837.
5. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 863- 866
6. Christophers E. Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158:437-441.
7. Leach D. The founders of dermatology: Robert Willan and Thomas Bateman. JR Coll. Physicians Lond 1999; 33:580-592.
8. Bologna JL., Jorizzo JL., Rapini RP. Et al., Dermatology, edit. Mosby 2008)
9. Menter MA. Psoriasis: From Leprosy to Biologic Drug development. Waco, TX, Baylor University Medical Center Internal Medicine Grand Rounds. 2003.
10. Pusey WA. History of Dermatology. Springfield, IL, Charles C. Thomas 1933.
11. Munro WJ. Note sur l'histopathologie du psoriasis. Annalea de dermatologie et de Syphiligraphie; 1898: 9: 961-967.
12. Von Zumbusch L. Psoriasis und pustuloses exanthema. Archives of Dermatology and Syphilis 1920; 99: 335.
13. Menter A, Stoff B. History, epidemiology and pathogenesis. In: Psoriasis. 1st ed. London: Manson Publishing, 2011, p.7-10.
14. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007; 370: 263-271.
15. Stern RS, Nijsten T, Feldman SP et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 9: 136-139.
16. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom- a population-based study. J Am Acad Dermatol 2005; 51: 704-708.

17. Farber E, Nall M. Epidemiology: Natural history and genetics. In: Psoriasis. HH Roenigk, HI Maibach (eds). New York, Marcel Dekker, pp.107-158.)
18. Bell LM, Sedlack R, Beard MC, et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Archives of Dermatol* 1991; 127: 1184-1187.
19. Koo J. Population based epidemiology of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14:485-496.
20. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T et al. Prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 23-26.
21. Obasi OE. Psoriasis vulgaris in the Guinea Savannah region of Nigeria. *Int J Dermatol* 1986; 25: 181-183.
22. Yui Yip S. The prevalence of psoriasis in the mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 965-968.
23. Camp RDR. Psoriasis. In: *Textbook of Dermatology*, 6th edn. RH Champion, JL Burton, DA Burns (eds). London, Blackwell Sciences, pp. 1589-1590.
24. Holgate MC. The age-of-onset of psoriasis. *Br J Dermatol* 1975; 92: 443-448.
25. Icen M, Crowson CS, Mc Evoy MT et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 394-401.
26. Tollefson MM, Crowson CS, Mc Evoy MT et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 979-987.
27. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.)
28. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, Ascroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377-385.
29. Vinod Chandran, The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* April 2013, Volume 44, Issue 2, pp 149–156.
30. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients- an analysis of 1019 HLA-C and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 740-745.
31. Capon F, Siemprini S, Chimenti S, et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 728-830.
32. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun.* 2007; 8: 1-12.

33. L. Puig, A. Julià, S. Marsal . The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:535-45.
34. Eyre RW, Krueger GG. The Koebner response in psoriasis. In: Roenigk HH, Maibach HI, eds. *Psoriasis*. New York: Marcel Dekker, 1984: 105–16.
35. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39– 42
36. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case–control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 433–8.
37. Basavaraj KH1, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK, The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010 Dec;49(12):1351-61.
38. Wendling D1, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Jan;10(1):159-69
39. Ceovic R, Mance M, Mokos ZB, Svetec M, Kostovic K, Stulhofer Buzina D. Psoriasis: female skin changes in various hormonal changes throughout life: Puberty, Pregnancy and Menopause. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 571912.
40. Moward CM, Margolis DJ, Halpern AC, Suri B, Synnestvedt M, Guzzo CA. Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis* 1998; 61: 257-260.
41. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis: a review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1339–1345
42. Herédi E, Csordás A, Clemens M et al. The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Ann Epidemiol*. 2013; 23: 688-692.
43. A.Buske-Kirschbaum, S.Kern, M.Ebrecht, D.H.Hellhammer, Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain, Behavior, and Immunity* Volume 21, Issue 1, January 2007, Pages 92-99.
44. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McElhone K, Markham T, Rogers S, Main CJ, Griffiths CE, Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 2003 Jun;139(6):752-6.
45. Adamzik K, McAleer MA, Kirby B. , Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Dec;38(8):819-22. &
46. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ., Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):304-14.)

47. Mahil SK, Capon F, Barker JN., Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016 Jan;38(1):11-27.
48. Jae-Jeong Park, M.D. and Seung-Chul Lee, M.D, A Case of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors-induced Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010 May; 22(2): 212–215.
49. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 9: 70–74.
50. John Staples, Douglas Klein., Can nicotine use alleviate symptoms of psoriasis?, *Can Fam Physician.* 2012 Apr; 58(4): 404–408.
51. Joanna Kruk, Ewa Duchnik., Oxidative Stress and Skin Diseases: Possible Role of Physical Activity., *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):561-8.
52. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M., Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis., *Free Radic Biol Med.* 2009 Oct 1;47(7):891-905.
53. Lin X1, Huang T2., Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants., *Free Radic Res.* 2016 Jun;50(6):585-95.
54. Young Wook Lee, Eun Joo Park, In Ho Kwon, Kwang Ho Kim, and Kwang Joong Kim., Impact of Psoriasis on Quality of Life: Relationship between Clinical Response to Therapy and Change in Health-related Quality of Life., *Ann Dermatol.* 2010 Nov; 22(4): 389–396.
55. Do'nal G. Fortune, ClinPsyD, PhD, Helen L. Richards, ClinPsyD, PhD, Christopher E.M. Griffiths, MD., Psychologic Factors in Psoriasis: Consequences, Mechanisms, and Interventions., *Dermatol Clin* 23 (2005) 681 – 694.
56. Henry AL, Kyle SD, Bhandari S, Chisholm A, Griffiths CE, Bundy C., Measurement, Classification and Evaluation of Sleep Disturbance in Psoriasis: A Systematic Review., *PLoS One.* 2016 Jun 21;11(6):e0157843.
57. A.R. Brunoni, P.A. Lotufo, C. Sabbag, A.C. Goulart, I.S. Santos, I.M. Benseñor., Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. *Braz J Med Biol Res.* 2015 Aug; 48(8): 711–714.
58. www.psoriasis.gr
59. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. and the Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), AND THE Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(Suppl 2): S1-95.
60. B.S. Tami Wong, B.A. Leon Hsu, and M.D. Wilson Liao, Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action. *J Cutan Med Surg.* 2013 Jan-Feb; 17(1): 6–12
61. Boehncke W, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-994.

62. Gauravi Raut, Sarika Wairkar., Management of psoriasis with nutraceuticals: An update., *Complementary Therapies in Clinical Practice* Volume 31, May 2018, Pages 25-30.
63. Gauravi Raut, Sarika Wairkar., Management of psoriasis with nutraceuticals: An update., *Complementary Therapies in Clinical Practice* Volume 31, May 2018, Pages 25-30.
64. Di Kang, Bowen Li, Lei Luo, Wenbing Jiang, Qiumin Lu, Mingqing Rong, Ren Lai., Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model., *Biochimie* Volume 123, April 2016, Pages 73-80.
65. Bernstein S1, Donsky H, Gulliver W, Hamilton D, Nobel S, Norman R., Treatment of mild to moderate psoriasis with Reliéva, a Mahonia aquifolium extract--a double-blind, placebo-controlled study., *Am J Ther.* 2006 Mar-Apr;13(2):121-6.
66. Juliane Reuter, Ute Wölfle, Steffi Weckesser, Christoph Schempp., Which plant for which skin disease? Part 1: Atopic dermatitis, psoriasis, acne, condyloma and herpes simplex., *Journal compilation © Blackwell Verlag GmbH, Berlin JDDG* .
67. Gauravi Raut, Sarika Wairkar., Management of psoriasis with nutraceuticals: An update., *Complementary Therapies in Clinical Practice* Volume 31, May 2018, Pages 25-30.
68. García-Pérez ME, Allaey I, Rusu D, Pouliot R, Janezic TS, Poubelle PE., Picea mariana polyphenolic extract inhibits proinflammatory mediators produced by TNF- α -activated psoriatic keratinocytes: Impact on NF- κ B pathway., *J Ethnopharmacol.* 2014;151(1):265-78.
69. Manmohan Singhal and Niraj Kansara., Cassia tora Linn Cream Inhibits Ultraviolet-B-Induced Psoriasis in Rats., *ISRN Dermatol.* 2012; 2012: 346510.
70. Parlapally S, Cherukupalli N, Bhumireddy SR, Sripadi P, Aniseti R, Giri CC, Khareedu VR, Reddy Vudem D., Chemical profiling and anti-psoriatic activity of methanolic extract of *Andrographis nallamalayana* J.L.Ellis., *Nat Prod Res.* 2016 Jun;30(11):1256-61.
71. Ute Wölfle, Günter Seelinger, Christoph M. Schempp., Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)., *Planta Med* 2014; 80: 109–120.
72. Shanzao Chen, Hu Li, Yuanyuan Liu, Ziwei Zhu, Qun Wei., Quercitrin extracted from Tartary buckwheat alleviates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by inhibiting the Th17 cell response., *Journal of Functional Foods* Volume 38, Part A, November 2017, Pages 9-19.
73. Haiming Chena, Chuanjian Lua, Huazhen Liua, Maojie Wang, Hui Zhao, Yuhong Yan, Ling Han., Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway., *International Immunopharmacology* 48 (2017) 110–117.

74. Lai R, Xian D, Xiong X, Yang L, Song J, Zhong J. Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells., *Redox Rep.* 2018 Dec;23(1):130-135.
75. Penghui Li, Yonglian Li, Hong Jiang, Yuting Xu, Xiaoying Liu, Biao Che, Jian Tang, Guangrong Liu, Yadong Tang, Wei Zhou, Langyue Zhang, Changzhi Dong, Huixiong Chen, Kun Zhang, Zhiyun Du., Glabridin, an isoflavan from licorice root, ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice., *International Immunopharmacology* Volume 59, June 2018, Pages 243-251.
76. Yang R, Zhou Q, Wen C, Hu J, Li H, Zhao M, Zhao H., Mustard seed (*Sinapis Alba* Linn) attenuates imiquimod-induced psoriasiform inflammation of BALB/c mice., *J Dermatol.* 2013 Jul;40(7):543-52.
77. Wu J, Li H, Li M., Effects of baicalin cream in two mouse models: 2,4-dinitrofluorobenzene-induced contact hypersensitivity and mouse tail test for psoriasis., *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8(2):2128-37
78. Han R, Rostami-Yazdi M, Gerdes S, Mrowietz U., Triptolide in the treatment of psoriasis and other immune-mediated inflammatory diseases., *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;74(3):424-36.
79. Zhao J, Di T, Wang Y, Liu X, Liang D, Zhang G, Li P. Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates imiquimod-induced skin lesions through a STAT3-dependent mechanism involving the inhibition of Th17-mediated inflammatory responses., *Int J Mol Med.* 2016 Sep;38(3):747-57.
80. Singh SK, Chouhan HS, Sahu AN, Narayan G., Assessment of in vitro antipsoriatic activity of selected Indian medicinal plants., *Pharm Biol.* 2015;53(9):1295-301.
81. Kim SJ, Jang YW, Hyung KE, Lee DK, Hyun KH, Park SY, Park ES, Hwang KW. Therapeutic Effects of Methanol Extract from *Euphorbia kansui* Radix on Imiquimod-Induced Psoriasis. *J Immunol Res.* 2017;2017:7052560.
82. Jeon YJ, Sah SK, Yang HS, Lee JH, Shin J, Kim TY. Rhododendrin inhibits toll-like receptor-7-mediated psoriasis-like skin inflammation in mice., *Exp Mol Med.* 2017 Jun 30;49(6):e349.
83. Su Y, Wang Q, Yang B, Wu L, Cheng G, Kuang H. Withasteroid B from *D. metel* L. regulates immune responses by modulating the JAK/STAT pathway and the IL-17+ ROR γ t+ /IL-10+ FoxP3+ ratio. *Clin Exp Immunol.* 2017 Oct;190(1):40-53
84. Mannucci C, Navarra M, Calapai F, Squeri R, Gangemi S, Calapai G. Clinical Pharmacology of *Citrus bergamia*: A Systematic Review. *Phytother Res.* 2017 Jan;31(1):27-39.
85. OuYang Q, Pan Y, Luo H, Xuan C, Liu J, Liu J., MAD ointment ameliorates Imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by inhibiting the IL-23/IL-17 axis in mice., *Int Immunopharmacol.* 2016 Oct;39:369-376.

86. Wen J, Wang X, Pei H, Xie C, Qiu N, Li S, Wang W, Cheng X, Chen L., Anti-psoriatic effects of Honokiol through the inhibition of NF- κ B and VEGFR-2 in animal model of K14-VEGF transgenic mouse, *J Pharmacol Sci*. 2015 Jul;128(3):116-24.
87. An J, Li T, Dong Y, Li Z, Huo J., Terminalia Chebularin Attenuates Psoriatic Skin Lesion via Regulation of Heme Oxygenase-1., *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(2):531-43.
88. Rerknimitr P, Nitinawarat J, Weschawalit S, Wititsuwannakul J, Wongtrakul P, Jutiviboonsuk A, Dhorrarintra B, Asawanonda P., The Efficacy of *Gynura pseudochina* DC. var. *hispida* Thv. Ointment in Treating Chronic Plaque Psoriasis: A Randomized Controlled Trial., *J Altern Complement Med*. 2016 Aug;22(8):669-75.
89. William R. Swindell, Andrew Johnston, Steve Carbajal, Gangwen Han, Christian Wohn, Jun Lu⁶, Xianying Xing, Rajan P. Nair, John J. Voorhees, James T. Elder, Xiaojing Wang, Shigetoshi Sano, Errol P. Prems, John DiGiovanni, Mark R. Pittelkow, Nicole L. Ward, Johann E. Gudjonsson., Genome-Wide Expression Profiling of Five Mouse Models Identifies Similarities and Differences with Human Psoriasis., *PLoS ONE* 6(4): e18266.
90. Leslie van der Fits, Sabine Mourits, Jane S. A. Voerman, Marius Kant, Louis Boon, Jon D. Laman, Ferry Cornelissen, Anne-Marie Mus, Edwin Floencia, Errol P. Prems and Erik Lubberts., Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis., *J Immunol* 2009; 182:5836-5845.
91. www.galinos.gr
92. Ec.europa.eu
93. William R. Swindell, Kellie A. Michaels, Andrew J. Sutter, Doina Diaconu, Yi Fritz, Xianying Xing, Mrinal K. Sarkar, Yun Liang, Alex Tsoi, Johann E. Gudjonsson and Nicole L. Ward., Imiquimod has strain-dependent effects in mice and does not uniquely model human psoriasis., *Genome Medicine* (2017) 9:24
94. Ahmed Nadeema, Sheikh F. Ahmada, Naif O. Al-Harbia, Ali S. Fardana, Ahmed M. El-Sherbeenyb, Khalid E. Ibrahimc, Sabry M. Attiaa., IL-17A causes depression-like symptoms via NF κ B and p38MAPK signaling pathways in mice: Implications for psoriasis associated depression., *Cytokine* 97 (2017) 14–24.
95. Haiming Chena, Chuanjian Lua, Huazhen Liua, Maojie Wang, Hui Zhao, Yuhong Yan, Ling Han., Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway., *International Immunopharmacology* 48 (2017) 110–117.
96. Ahmed Nadeem, Sheikh F. Ahmad, Naif O. Al-Harbi, Ahmed M. El-Sherbeeny, Mohammed M. Al-Harbi, Talal S. Almukhlafi., GPR43 activation enhances psoriasis-like inflammation through epidermal upregulation of IL-6 and dual oxidase 2 signaling in a murine model., *Cellular Signalling* 33 (2017) 59–68.

97. Ruilian Li, Juan Wang, Xin Wang, Jun Zhou, Mei Wang, Huiqun Ma, Shengxiang Xiao., Increased β TrCP are associated with imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via NF- κ B signaling pathway., *Gene* 592 (2016) 164–171.
98. Xinran Xie, Lei Zhang, Yan Lin, Yan Wang, Weihong Liu, Xue Li, Ping Li., Imiquimod induced ApoE-deficient mice might be a composite animal model for the study of psoriasis and dyslipidemia comorbidity., *Journal of Dermatological Science* xxx (2017) xxx–xxx.
99. Barry Flutter and Frank O. Nestle., TLRs to cytokines: Mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis., *Eur. J. Immunol.* 2013. 43: 3138–3146.
100. Weiwen Jiang, Fu-Gang Zhu, Lakshmi Bhagat, Dong Yu, Jimmy X. Tang, Ekambar R. Kandimalla, Nicola La Monica and Sudhir Agrawal., A Toll-Like Receptor 7, 8, and 9 Antagonist Inhibits Th1 and Th17 Responses and Inflammasome Activation in a Model of IL-23-Induced Psoriasis., *Journal of Investigative Dermatology* (2013) 133, 1777–1784.
101. Mayte Suárez-Fariñas, Robert Arbeit, Weiwen Jiang, Francesca S. Ortenzio, Tim Sullivan, James G. Krueger., Suppression of Molecular Inflammatory Pathways by Toll-Like Receptor 7, 8, and 9 Antagonists in a Model of IL-23-Induced Skin Inflammation., *PLoS ONE* 8(12): e84634.
102. Yue Sun^{1,3}, Jie Zhang^{1,3}, Zhou Zhou¹, Pinru Wu^{1,2}, Rongfen Huo¹, Beiqing Wang², Zhengyu Shen², Huidan Li, Tianhang Zhai, Baihua Shen, Xiangdong Chen and Ningli Li., CCN1, a Pro-Inflammatory Factor, Aggravates Psoriasis Skin Lesions by Promoting Keratinocyte Activation., *Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135, 2666–2675.
103. Noriko Shimoura, Hiroshi Nagai, Susumu Fujiwara, Haruki Jimbo, Takayuki Yoshimoto, Chikako Nishigori., Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia., *Arch Dermatol Res* (2017) 309:315–321.
104. Yun Sang Lee, Shyam Kishor Sah, Ji Hyun Lee, Kwang-Won Seo, Kyung-Sun Kang, Tae-Yoon Kim., Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice., *Biochemistry and Biophysics Reports* 9 (2017) 281–288.
105. Ryutaro Yoshiki, Kenji Kabashima, Tetsuya Honda, Satoshi Nakamizo, Yu Sawada, Kazunari Sugita, Haruna Yoshioka, Shun Ohmori, Bernard Malissen, Yoshiki Tokura and Motonobu Nakamura., IL-23 from Langerhans Cells Is Required for the Development of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis by Induction of IL-17A-Producing cd T Cells., *Journal of Investigative Dermatology* (2014) 134, 1912–1921.
106. Marie Madsen, Peter Riis Hansen, Lars Bo Nielsen, Karsten Hartvigsen, Anders Elm Pedersen, Jan Pravsgaard Christensen, Annemarie Aarup and Tanja Xenia Pedersen., Effect of 12-O-tetradecanoylphorbol-13- acetate-induced psoriasis-like

skin lesions on systemic inflammation and atherosclerosis in hypercholesterolaemic apolipoprotein E deficient mice., *BMC Dermatology* (2016) 16:9.

107. Nagaraj M. Kulkarni, Milind M. Muley, Mallikarjun S. Jaji, G. Vijaykanth, J. Raghul, Neetin Kumar D. Reddy, Santosh L. Vishwakarma, Navin B. Rajesh, Jeyamurugan Mookkan, Uma Maheswari Krishnan, Shridhar Narayanan. Topical atorvastatin ameliorates 12-O-tetradecanoylphorbol-13- acetate induced skin inflammation by reducing cutaneous cytokine levels and NF- κ B activation., *Arch. Pharm. Res.* (2015) 38:1238–1247.
108. Kun Huang, Aijun Chen, Xuemei Zhang, Zhixin Song, Hongmei Xu, Ju Cao and Yibing Yin., Progranulin is preferentially expressed in patients with psoriasis vulgaris and protects mice from psoriasis-like skin inflammation., 2015 John Wiley & Sons Ltd, *Immunology*, 145, 279–287.
109. Hiroaki Sato, Yasunori Nakayama, Chizuru Yamashita and Hiroshi Uno., Anti-Inflammatory Effects of Tacalcitol (1,24(R)(OH)₂D₃, TV-02) in the Skin of TPA-Treated Hairless Mice., *The Journal of Dermatology* Vol. 31: 200–217, 2004.
110. Karin Stenderup, Cecilia Rosada, Kurt Shanebeck, William Brady, Michael P. Van Brunt, Gordon King, Marcello Marelli, Paul Slagle, Hengyu Xu, Natalie W. Nairn, Jeffrey Johnson, Aijun A. Wang, Gary Li, Kenneth C. Thornton, Tomas N. Dam, and Kenneth H. Grabstein., AZ17: a new bispecific drug targeting IL-6 and IL-23 with potential clinical use—improves psoriasis in a human xenograft transplantation model., *Protein Engineering, Design & Selection*, 2015, vol. 28 no. 10, pp. 467–479.
111. K. Stenderup, C. Rosada, A. Worsaae, F. Dagnaes-Hansen, T. Steiniche, E. Hasselager, L.F. Iversen, S. Zahn, H. Wooldike, H. Lindgreen Holmberg, J. Rømer, K. Kragballe, J.T. Clausen and T.N. Dam., Interleukin-20 plays a critical role in maintenance and development of psoriasis in the human xenograft transplantation model., *Journal Compilation _ 2008 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology* 2009 160, pp284–296.
112. Kabbur Hanumanthappa Basavaraj, MD, Navya Mysore Ashok, MSc, Ramesh Rashmi, MSc, and Thaggikuppe Krishnamurthy Praveen, MPharm., The role of drugs in the induction and/or exacerbation of Psoriasis., *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 1351–1361.
113. Ronni Wolf, M.D., Hadar Shechter, M.D., and Sarah Brenner, M.D., Induction of psoriasiform changes in guinea pig skin by propranolol., *International Journal of Dermatology*, Vol. 33, No. 11, November 1994.
114. N. Yao, J.-X. Xia, X.-M. Liu, N. Wang, X.-G. Mmi, Y.-F. Wang, L.-L. Guan, J. Yang, Y.-Y. Dong, F.-W. Wang, H.-Y. Li, X.-K. Li., Topical application of a new monoclonal antibody against fibroblast growth factor 10 (FGF 10) mitigates

- propranolol-induced psoriasis-like lesions in guinea pig., *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 1085-1091.
115. Carren S. HAU, Naoko KANDA, Yayoi TADA, Sayaka SHIBATA, Hiroshi UOZAKI, Toshio FUKUSATO, Shinichi SATO, Shinichi WATANABE., Lipocalin-2 exacerbates psoriasiform skin inflammation by augmenting T-helper 17 response., *Journal of Dermatology* 2016; 43: 785–794.
 116. Kaori Kanemaru, Ayano Matsuyuki, Yoshikazu Nakamura and Kiyoko Fukami., Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice., *Experimental Dermatology*, 2015, 24, 436–442.
 117. Theresa Stjernholm, Pernille Ommen, Ane Langkilde, Claus Johansen, Lars Iversen, Cecilia Rosada, Karin Stenderup., Leptin deficiency in mice counteracts imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like skin inflammation while leptin stimulation induces inflammation in human keratinocytes., *Experimental Dermatology*. 2017;26:338–345.
 118. Mladineo, I. Life cycle of *Ceratothoa oestroides*, a cymothoid isopod parasite from sea bass *Dicentrarchus labrax* and sea bream *Sparus aurata*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 57, (2003). pp.97-101.
 119. Vagianou S., Bitchava K. and Athanassopoulou F. Sea lice (*C. oestroides*), (Risso, 1826), infestation in Mediterranean aquaculture. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57: 223-229, 2006.
 120. Charfi-Cheikhrouha F, Zghidi W, Ould Yarba L, Trilles JP (2000) Le Cymothoidae (isopodes parasites de poissons) des côtes tunisiennes: écologie et indices parasitologiques. *Syst Parasitol* 46:143–150.
 121. Trilles J P (1969) Recherches sur les Isopodes 'Cymothoidae' des côtes françaises. Aperçu général et comparatif sur la bionomie et la sexualité de ces Crustacés. *Bull Soc Zool Fr* 94:433–445.
 122. Horton T, Okamura B (2001) Cymothoid isopod parasites in aquaculture: a review and case study of a Turkish sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and sea bream (*Sparus auratus*) farm. *Dis Aquat Org* 46:181–188.
 123. Korun, J. and Akayali, T A case of parasitic isopoda: *C. oestroides* on the cultured sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) and secondary bacterial infections. *Turkish Society for Parasitology*, 31: 123 - 132, 2004.
 124. Abolfazl Shakeri, Amirhossein Sahebkar, Behjat Javadi., *Melissa officinalis* L.– A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology., *Journal of Ethnopharmacology* (2016).
 125. Andreas Douros, Dimitra Hadjipavlou-Litina, Konstantinos Nikolaou, and Helen Skaltsa., The Occurrence of Flavonoids and Related Compounds

in *Cedrus brevifolia* A. Henry ex Elwes & A. Henry Needles. Inhibitory Potencies on Lipoxygenase, Linoleic Acid Lipid Peroxidation and Antioxidant Activity., *Plants (Basel)*. 2018 Mar; 7(1): 1.

126. www.courage-khazaka.com

127. <http://www.syggros-hosp.gr>

128. Peter H Kvist, Lars Svensson, Oskar Hagberg, Vibeke Hoffmann, Kaare Kemp and Mads A Røpke., Comparison of the effects of vitamin D products in a psoriasis plaque test and a murine psoriasis xenograft model., *Journal of Translational Medicine* 2009, 7:107.

129. Byung Yoon Kim, Jae Woo Choi, Bo Ri Kim, Sang Woong Youn., Histopathological Findings Are Associated with the Clinical Types of Psoriasis but Not with the Corresponding Lesional Psoriasis Severity Index., *Ann Dermatol* Vol. 27, No. 1, 2015.