



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ"

**ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΘΞΕΙΑΣ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ, ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΝΑΚΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

*Στην Καθηγήτριά μας
Αλεξάνδρα Κατσαρού- Κάτσαρη
που με την γνώση και την στάση της δίπλα στον άνθρωπο
μαθαίνει εμάς τους νεότερους να αγαπάμε βαθύτερα και ουσιαστικότερα
τη Δερματολογία.
Αθήνα, Ιούνιος 2018.*

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΙΧΑΗΛ ΡΑΛΛΗΣ (Επιβλέπων)

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

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΡΟΥΣΣΗΣ

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

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΡΑΛΗΣ

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατά την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας πολλοί άνθρωποι στάθηκαν δίπλα μου και με βοήθησαν ο καθένας με το δικό του ξεχωριστό τρόπο.

Από τη θέση αυτή αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αργυρώ Χατζηϊωάννου για την αμέριστη συμπαράστασή της, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την κλινική μελέτη στο εργαστήριο Εμβιομηχανικής στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών του Νοσοκομείου Α. Συγγρός και για την ενθάρρυνσή της σε κάθε στάδιο της μελέτης. Είχα την ιδιαίτερη τιμή στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών να συνεργαστώ με τους ιατρούς Άννα Τάγκα, Σταμάτη Γρηγορίου, Ηλέκτρα Ντάβου και Συμεών Κεδικόγλου, αλλά και με τις νοσηλεύτριες Μαρία Πεσλή και Τζένη Λαγιοκάππα που όλοι τους έδιναν πρόθυμοι λύση σε κάθε δυσκολία που ανέκυπτε.

Θερμά ευχαριστώ στην τριμελή επιτροπή, τον επιβλέποντα επίκουρο καθηγητή Μιχαήλ Ράλλη, τον Καθηγητή Βασίλειο Ρούσση και τον επίκουρο καθηγητή Ευάγγελο Καραλή για το συνεχές ενδιαφέρον. Στο σημείο αυτό θέλω να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον καθηγητή μας Μιχαήλ Ράλλη, καθώς σε όλη την πορεία μας στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών μας έδειχνε και ένα δρόμο συμπόρευσης ηθικής και επιστήμης και μας ενδυνάμωνε απέναντι σε κάθε αντιξοότητα. Επίσης, η αρωγή και η παρέμβαση του επίκουρου καθηγητή Ευάγγελου Καραλή ήταν πολύτιμη για την ολοκλήρωση και την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης και η ευγνωμοσύνη μου είναι πολύ μεγάλη για την ανεκτίμητη βοήθειά του.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να κάνω ιδιαίτερη αναφορά στην Ομότιμη Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Κατσαρού- Κάτσαρη, χάρη στην οποία το ταξίδι στον κόσμο της Δερματολογίας γίνεται συναρπαστικό. Με αγάπη και με πολύ διάθεση για προσφορά πρότεινε τις παραμέτρους για αυτό το ερευνητικό πρωτόκολλο και έκτοτε με κάθε αφορμή για συζήτηση και προβληματισμό ανοίγει ένα νέο τρόπο σκέψης, έναν νέο δρόμο προς επιστημονικές διαδρομές. Την ευχαριστώ για κάθε γνώση και δυνατότητα που απλόχερα μου προσέφερε.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη δύναμη που καθημερινά μου δίνει και για τη συμπαράσταση όλο αυτό το διάστημα της προσήλωσης στη μελέτη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το επιστημονικό ενδιαφέρον σύγχρονων μελετών προσελκύει η αποκατάσταση του δερματικού φραγμού στο πλαίσιο κάποιας φλεγμονώδους δερματοπάθειας, τόσο σε ότι αφορά στην αυθόρμητη αποκατάστασή του για τη διατήρηση της επιδερμικής ομοιόστασης, όσο και σε ότι αφορά στην υποβοηθούμενη αποκατάσταση με την θεραπευτική χρήση ενυδατικών και αντιφλεγμονοδών παραγόντων στοχευμένης δράσης.

Στο προτεινόμενο ερευνητικό πρωτόκολλο μελετήθηκε η αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού κατόπιν πρόκλησης οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας και η σύγκριση των δυνατοτήτων αυτό-επιδιόρθωσης του υγιούς δέρματος και του δέρματος σε ασθενείς με ΑΔ και ψωρίασης.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε μελέτη της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού στις παραπάνω ομάδες εθελοντών με την χρήση ειδικών σκευασμάτων για το σκοπό αυτό, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Με εμβιομηχανικές μεθόδους, αλλά και κλινικά, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων, αλλά και η ικανότητα του δέρματος να επανέλθει στη φυσιολογική μορφολογία με ή χωρίς την χρήση ενυδατικών και αντιφλεγμονοδών παραγόντων. Στο ερευνητικό πρωτόκολλο θα ενταχθούν 10 υγιείς μάρτυρες, 10 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και 10 ασθενείς με ψωρίαση. Η μελέτη διεξήχθη σε εθελοντές που εξεταστήκαν στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός», στην Ά Πανεπιστημιακή Κλινική, στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών και τα Εξωτερικά Ιατρεία, σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Helsinki.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει η ευεργετική δράση των ενυδατικών παραγόντων στην αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού και φαίνεται ότι το σκεύασμα ισοπόδου επωφελεί σημαντικά αυτή τη διεργασία επιδιόρθωσης μετά την οξεία ερεθιστική δερματίτιδα, τόσο στους υγιείς μάρτυρες, όσο και στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και ψωρίαση.

Συμπερασματικά, οι ενυδατικοί παράγοντες με την κατάλληλη σύνθεση και με στοχευμένη δράση μπορούν να αναδειχθούν σε αξιόλογο θεραπευτικό εργαλείο σε φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
Β. ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ	14
Γ. ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	19
Δ.ΨΩΡΙΑΣΗ	33
Ε. ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	64
ΣΤ. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	71
Ζ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	83
Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	148
Θ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	152
Ι. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	153

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα, με την πολύπλοκη δομή του και τις πολυάριθμες φυσικοχημικές του ιδιότητες, αποτελεί λειτουργικό όργανο με σύνθετες μεταβολικές λειτουργίες για την εξασφάλιση της ομοιόστασης του σώματος. Κατά συνέπεια, επιδερμικός φραγμός δεν αποτελεί απλά ανατομικό στοιχείο, αλλά πέραν του φυσικού ορίου μεταξύ σώματος και εξωτερικού περιβάλλοντος, αποτελεί και οδό απορρόφησης και σύνθετο μεταβολικό όργανο. Μεταβολές του επιδερμικού φραγμού ταυτίζονται με χημικές και μορφολογικές αλλαγές της επιδερμίδας, απαντώντας με αυτόν τον τρόπο στα εξωτερικά ερεθίσματα. Σε αυτό σημαντικό ρόλο παίζει η κεράτινη στοιβάδα (SC) ρυθμίζοντας τη μεταβολική απάντηση του δέρματος στα ερεθίσματα. Σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν την επίδραση των ενυδατικών και αντιοξειδωτικών ουσιών στην μορφολογική και λειτουργική αποκατάσταση του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού [1].

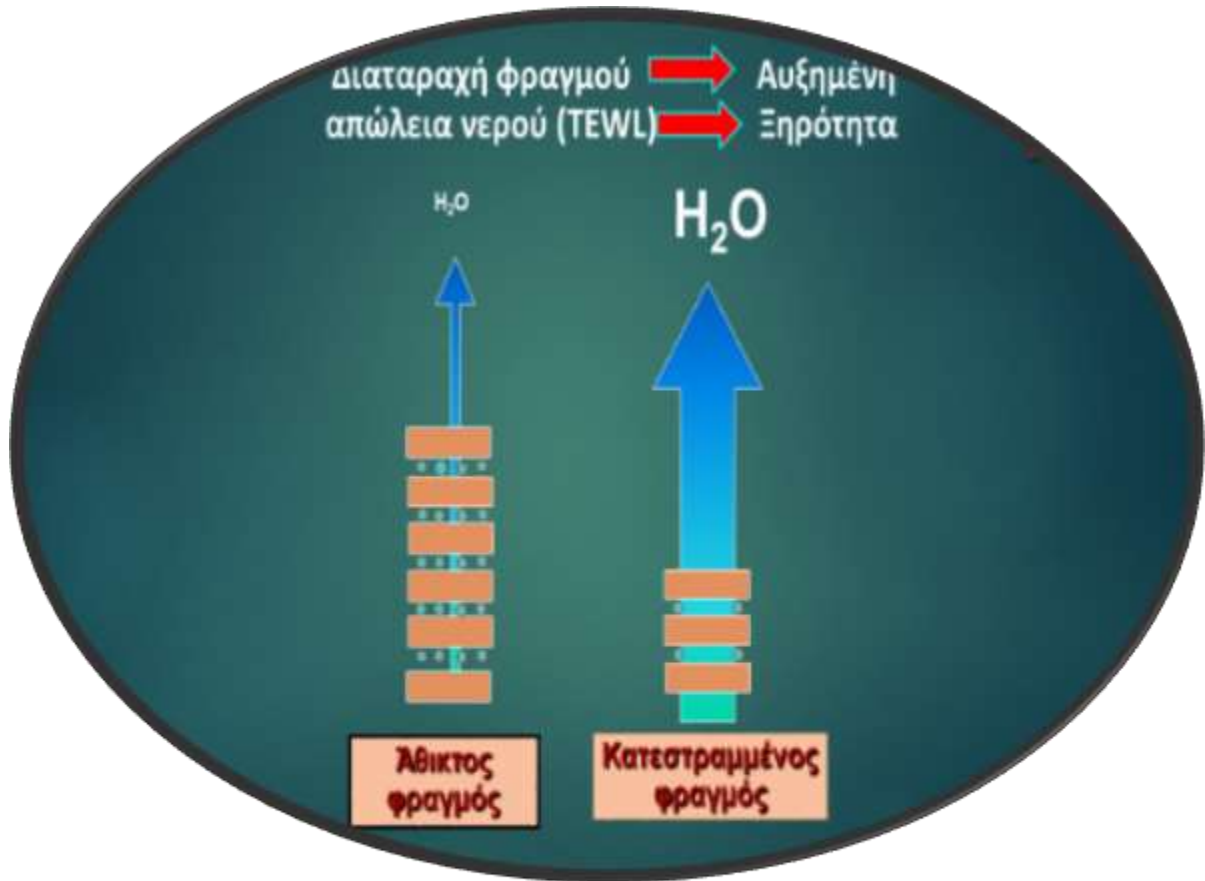
Οι διαταραχές του επιδερμικού φραγμού παρουσιάζουν ποικιλομορφία ως προς τη μορφολογική και βιοχημική έκφρασή τους, αλλά και στον τρόπο αποκατάστασής τους, ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα (ενδογενή π.χ. φλεγμονώδεις δερματοπάθειες ή εξωγενή π.χ. ερεθιστικός παράγοντας) που τις προκαλεί. Έτσι, στην περίπτωση πρόκλησης διαταραχής του επιδερμικού φραγμού υπό την επίδραση κάποιου εξωγενούς ερεθιστικού παράγοντα, η επιδερμίδα λειτουργεί ως πολύ ενεργό, αυτόνομο, σύστημα παραγωγής επανορθωτικών λιπιδίων με επακόλουθη απελευθέρωση κοκκίων (30'), σύνθεση χοληστερόλης και λιπαρών οξέων (30'-4 ώρες), παραγωγή κεραμιδίων και δραστηριοποίηση ενζύμων (6-9 ώρες), αύξηση σύνθεσης DNA και K6, K16, K17, K1, K10 (16 ώρες), αύξηση έκφρασης *involucrin* και αύξηση του αριθμού των κυττάρων του Langerhans. Αρκετές κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες (TNF, GM-CSF και IL1 α/β), που παράγονται από τα κερατινοκύτταρα αυξάνονται μετά από διαταραχή του επιδερμικού φραγμού. Τέλος, τα ιόντα Ca⁺⁺ και K⁺ σημαντικά για την αποκατάσταση του φραγμού [2].

Το επιστημονικό ενδιαφέρον σύγχρονων μελετών προσελκύει η αποκατάσταση του δερματικού φραγμού στο πλαίσιο κάποιας φλεγμονώδους δερματοπάθειας, τόσο σε ότι αφορά στην αυθόρμητη αποκατάστασή του για τη διατήρηση της επιδερμικής ομοιόστασης, όσο και σε ότι αφορά στην υποβοηθούμενη αποκατάσταση με την θεραπευτική χρήση ενυδατικών και αντιφλεγμονοδών παραγόντων στοχευμένης δράσης.

Συγκεκριμένα, στην ατοπική δερματίτιδα (AD) εμφανίζεται διαταραχή στον αριθμό των κυτταρικών στοιβάδων της SC καθώς και τη συγκόλληση μεταξύ των κυττάρων και η προσβεβλημένη SC είναι λιγότερο ενυδατωμένη με μικρότερη ικανότητα δέσμευσης μορίων ύδατος συγκριτικά με το υγιές δέρμα. Κατά συνέπεια, παρατηρείται αυξημένη

διαδερμική απώλεια ύδατος (TEWL) στο ξηρό δέρμα ατοπικών ασθενών , ενώ στον αποκατεστημένο δερματικό φραγμό ατοπικών ασθενών δεν σημειώνεται αυτή η διαταραχή [1].

Στην ψωρίαση, η επιδερμίδα εκδηλώνει διαταραχή στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, καθώς και αυξημένη διαπερατότητα. Παρατηρείται απουσία του φυσικού ενυδατικού παράγοντα (NMF), η σύνθεση των κεραμιδίων στην SC είναι τροποποιημένη και στις ψωριασικές πλάκες τα ιόντα Ca είναι απόντα και υπάρχουν αμελητέα στις επιφανειακές στοιβάδες της SC. Ασθενείς με ερυθρόδερμα και ενεργό νόσο με ψωριασικές πλάκες εμφανίζουν αυξημένη TEWL και αυξημένο αριθμό lamellar bodies. Ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας εμφανίζουν μικρότερη αύξηση TEWL και φυσιολογικό αριθμό lamellar bodies. Η παρατήρηση αυτή συνάδει με την υπόθεση ότι η αρχική εμφάνιση της ψωρίασης και οι αλλαγές στο φαινότυπο της νόσου προκύπτουν από μεταβολές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού. [1].



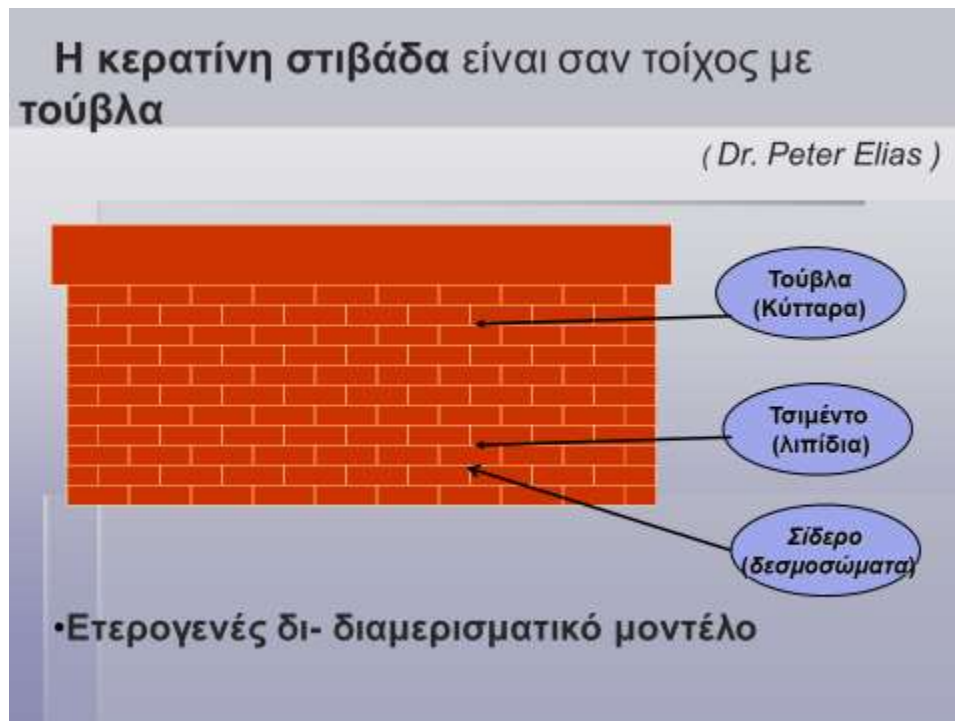
B. ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Υπάρχουν δύο είδη φραγμών στο ανθρώπινο δέρμα:

1. Ο φραγμός της κεράτινης στοιβάδας και
2. Ο φραγμός των στενοσυνδέσμων.

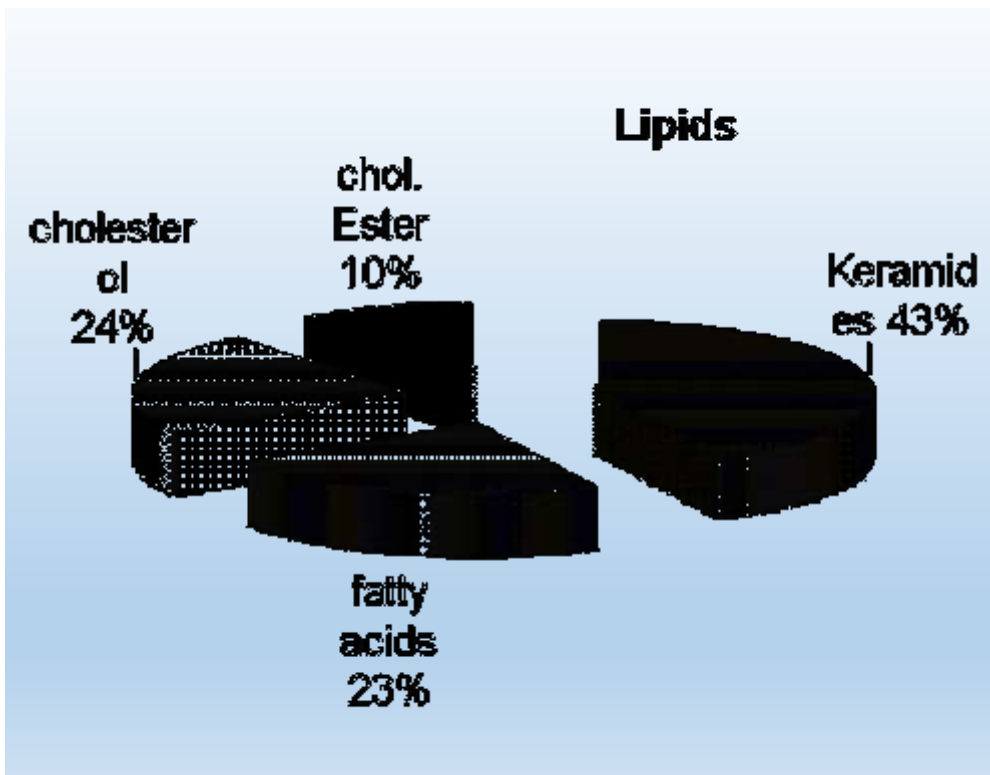
Β1. Ο ΦΡΑΓΜΟΣ ΤΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟΙΒΑΔΑΣ

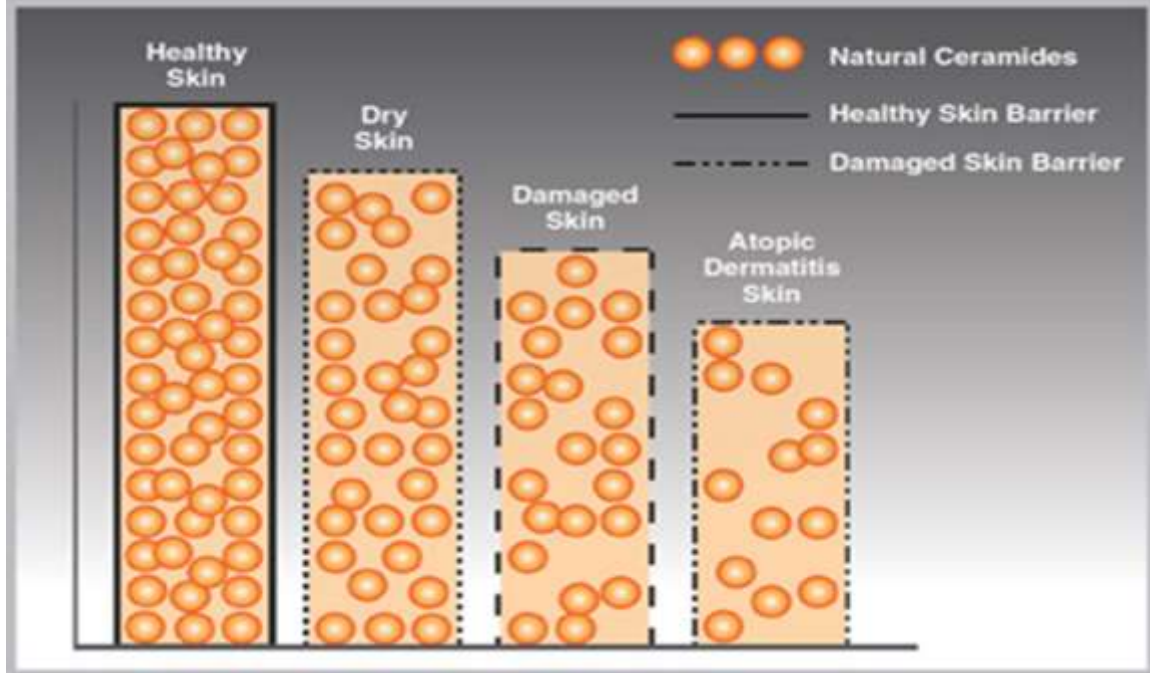
Η διαβατότητα του επιδερμικού φραγμού εξαρτάται από την κεράτινη στοιβάδα. Η κεράτινη στοιβάδα θεωρείται ένας λειτουργικός ιστός που ρυθμίζει τη διαδερμική διέλευση ουσιών. Ο P. Elias την περιγράφει σαν ένα ετερογενές δι-διαμερισματικό μοντέλο κατ' αντιστοιχία ενός τοίχου με τούβλα, όπου «τα τούβλα» (κύτταρα) πλούσια σε πρωτεΐνη, περικλείονται και συνδέονται στερεά με το «τσιμέντο», δηλαδή τα μεσοκυττάρια λιπίδια.



Τα λιπίδια του μεσοκυττάριου χώρου είναι κυρίως κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Τα **κεραμίδια (K)** είναι το 45-50% των λιπιδίων της μεσοκυττάριας ύλης. Είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση των πολλαπλών παράλληλων υμενίων του μεσοκύτταριου χώρου και λόγω της αμφιφιλικής δομής του και της ιδιαίτερα μακράς αλύσου, τα κεραμίδια είναι πολύ σημαντικά για την επίτευξη του λειτουργικού ρόλου του επιδερμικού φραγμού. Ιδιαίτερος σημαντικά είναι τα μη-πολικά K1 και K4 που περιέχουν λινολεϊκό οξύ (ω-υδροξυκεραμίδιο - απαραίτητο λιπαρό οξύ). Η έλλειψη των απαραίτων λιπαρών οξέων συνδέεται με εκσεσημασμένη ανωμαλία του επιδερμικού φραγμού και παρατηρείται σε αρκετές φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος.



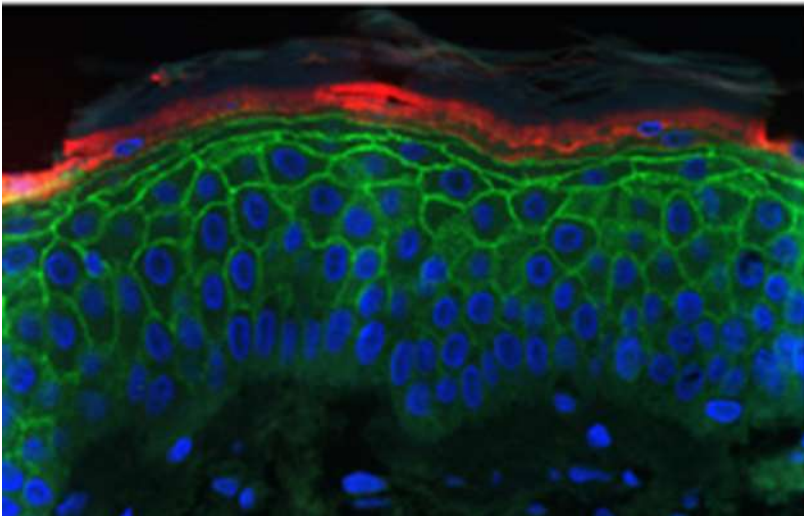


Η διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού της κεράτινης στοιβάδας είναι συνυφασμένη με τη φυσιολογική λειτουργία του δέρματος. Η λειτουργική και μορφολογική ακεραιότητα του φραγμού της κεράτινης στοιβάδας υπόκειται στην επίδραση ποικίλων παραγόντων όπως είναι η σύσταση σε λιπίδια της κερατίνης στοιβάδας (κεραμίδια), οι επίκτητες ή γενετικές διαταραχές φιλαγγρίνης ή πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση, το pH του δέρματος, οι αναστολείς των πρωτεασών, η αύξηση πρωτεασών (ενδογενών /εξωγενών), αλλά και εξωγενείς παράγοντες όπως ο φυσικός τραυματισμός.

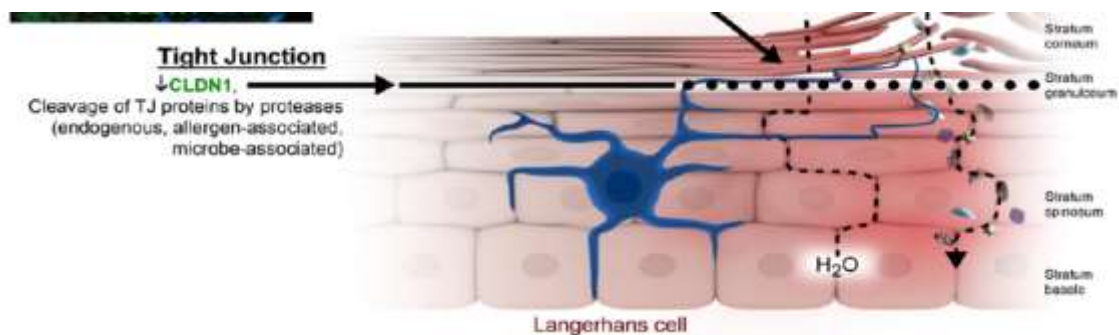
B2. Ο ΦΡΑΓΜΟΣ ΤΩΝ ΣΤΕΝΟΣΥΝΔΕΣΜΩΝ

Ο φραγμός των στενοσυνδέσμων εντοπίζεται στην κοκκώδη στιβάδα και λειτουργεί ως πύλη νερού, ιόντων και διαλυμάτων μέσω του παρακυττάριου μονοπατιού. Πιθανόν να ρυθμίζει τα λιπιδικά συστατικά της κεράτινης στοιβάδας και διασπάται από ενδογενείς και εξωγενείς πρωτεάσες. Καθώς οι έρευνες για τη δομή και το λειτουργικό ρόλο του φραγμού των στενοσυνδέσμων είναι σε εξέλιξη, έχει βρεθεί ότι αποτελείται από τις ακόλουθες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες:

- Claudin family (>24είδη), καθορίζουν αντίσταση και διαβατότητα.
- Λίγα είναι γνωστά για τον ρόλο τους σε παθήσεις δέρματος. Η Claudin-1 παίζει σημαντικό ρόλο στο φραγμό και διαφοροποίηση των κυττάρων
- Junctional adhesion molecule A
- Occludin
- Tricellulin



Φαίνεται ότι διαταραχή στο φραγμό των στενοσυνδέσμων ανακλά σε διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης. Συγκεκριμένα, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Lc), κάνουν πιο εύκολα δειγματοληψία σε αντιγόνα επιφανείας και αλλεργιογόνα όταν υπάρχει διαταραχή των στενοσυνδέσμων, άρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της ατοπικής δερματίτιδας.[2]



Βλαπτική επίδραση στην επιδερμίδα οδηγεί σε διαταραχή του επιδερμικού φραγμού με συνεπακόλουθη άμεση επανορθωτική απάντηση με απώτερο σκοπό την ομαλοποίηση και την αποκατάσταση των δομών και της λειτουργίας του σε διάστημα ωρών ή ημερών ανάλογα με την αλλοίωση. Η εγκατάσταση οξείας ή χρόνιας διαταραχής του επιδερμικού φραγμού εξαρτάται από την ισορροπία του αθροίσματος όλων των επιβλαβών εξωτερικών και ενδογενών παραγόντων που ρυθμίζουν την επανορθωτική ικανότητα της αποκατάστασης του φραγμού.

Γ. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ-ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ (ΑΔ).

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη, έντονα κνησμώδη δερματοπάθεια, με κληρονομούμενο γενετικό υπόβαθρο για διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και του ανοσολογικού συστήματος. Η ΑΔ αποτελεί τη συχνότερη δερματοπάθεια στα παιδιά, καθώς τα προσβάλλει σε ποσοστό 12-26%. Το 70-80% ξεκινά πριν από την ηλικία των 5 ετών (45% μέσα στους 6 πρώτους μήνες ζωής, 50-60% κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου). Το 50% υποχωρεί κατά την παιδική ηλικία και το 10-30% συνεχίζει να νοσεί σε όλη του τη ζωή [26]. Στις μέρες μας παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση της επίπτωσής της νόσου στους ενήλικες που κυμαίνεται σε ποσοστό 2-10% [27]. Η παρατήρηση αυτή καθώς και το γεγονός ότι η νόσος επιμένει για χρόνια ιδιαίτερα στους ενήλικες, επηρεάζει τη ποιότητα ζωής των ασθενών [28].

Αιτιοπαθογένεια

Η παλαιότερη αντίληψη ότι αιτία του εκζέματος είναι μια ανοσολογική δυσλειτουργία σε ευαίσθητα άτομα έχει πλέον αντικατασταθεί. Η αναδυόμενη εικόνα της νόσου δείχνει πλέον ότι πρόκειται για μια σύνθετη δυσλειτουργία με εμπλοκή γενετικών διαταραχών και περιβαλλοντικών παραγόντων που συντείνουν στη δυσλειτουργία των δερματικών φραγμών και σε ανοσολογικές διαταραχές έμφυτης και επίκτητης ανοσίας [29]. Έτσι, οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔ και η βαρύτητά τους καθορίζονται από την μεταξύ τους αλληλεπίδραση γονιδίων, αλλά και την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, γεγονός που αναδεικνύει την ΑΔ σε πολυσύνθετη γενετική ασθένεια [30].

Συνεπώς, πέραν των επιγενετικών παραγόντων που διαμορφώνουν το κλινικό υπόστρωμα εκδήλωσης της νόσου, έχουν καθοριστική ισχύ γενετικοί παράγοντες και συγκεκριμένα γονίδια που κωδικοποιούν τη δομή επιδερμικών ή επιθηλιακών πρωτεϊνών (διαταραχές των δερματικών φραγμών) [31] και γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του ανοσολογικού συστήματος (έμφυτη και επίκτητη ανοσία). Περισσότερα από 80 γονίδια έχουν συνδεθεί με την ΑΔ και πολλά γενετικά σύνδρομα εκδηλώνουν ως κλινικό χαρακτηριστικό την ΑΔ [29].

1. Διαταραχές δερματικών φραγμών. Η λειτουργία των δερματικών φραγμών δύναται να διαταχθεί από τη γενετική συμμετοχή πολυμορφισμών γονιδίων που κωδικοποιούν τη φιλαγγρίνη, τους αναστολείς των πρωτεασών (Lymphoepithelial Kazal- Type- related Inhibitor–LEKTI), καθώς και τα χυμοτροπτικά ένζυμα της κερατίνης στιβάδας ή πρωτεάσες (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme–SCCE), με συνεπακόλουθη εμφάνιση ΑΔ. Συνυπεύθυνα για τον διαταραγμένο φραγμό κερατίνης είναι τα γενετικώς προκαθορισμένα μειωμένα λιπίδια της κερατίνης στιβάδας (κυρίως κεραμίδια), αλλά και ο εξωγενής παράγοντας του φυσικού τραυματισμού, αποτέλεσμα του ξεσμού λόγω της κνησμώδους φύσης της νόσου[30,31,32].

Πολυάριθμες μελέτες ορίζουν τις μεταλλάξεις του γονιδίου της φιλαγγρίνης ως έναν από τους ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την πρόωμη έναρξη, τη σοβαρότητα της ΑΔ και την περαιτέρω ατοπική πορεία[33,35]. Η φιλαγγρίνη, ως δομική πρωτεΐνη της κερατίνης στιβάδας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τον σχηματισμό των κερατινοκυττάρων, αθροίζοντας τα νημάτια της κερατίνης προς σχηματισμό κερατινοποιημένου κυτταρικού περιβλήματος, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τον φραγμό[33]. Επιπρόσθετα, η φιλαγγρίνη συμμετέχει στην συγκράτηση νερού μέσα στα κύτταρα της κερατίνης. Έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 20 διαφορετικές μεταλλάξεις στην Ευρώπη, στο 30-50% των Ευρωπαίων ασθενών με Α.Δ. Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση του γονιδίου της φιλαγγρίνης αποτελούν η βακτηριακή φλεγμονή, οι Th2 κυτοκίνες και το pH. Ενδιαφέρον κλινικό χαρακτηριστικό αποτελεί ότι τα άτομα με μεταλλάξεις φιλαγγρίνης έχουν έντονες γραμμώσεις στις παλάμες[34,29].

Ο ρόλος των πρωτεασών στη παθοφυσιολογία ανάπτυξης της ΑΔ είναι πολυσύνθετος. Η αύξηση των ενδογενών πρωτεασών καλλικρεΐνης 5,7 κ.α, ως απόρροια της γενετικής διαταραχής των αναστολέων πρωτεασών, των μεταλλάξεων της φιλαγγρίνης και της μειωμένης σύνθεσης κεραμιδίων, έρχεται να συμπληρωθεί από την δράση των εξωγενών πρωτεασών. Οι εξωγενείς σταφυλοκοκκικές πρωτεάσες καθώς και οι πρωτεάσες που προέρχονται από αλλεργιογόνα, με τη σειρά τους προκαλούν επιπρόσθετη ανώμαλη απολέπιση, πρωτεολυτική αποικοδόμηση ενζύμων που παράγουν λιπίδια, αποικοδόμηση αντιμικροβιακών πεπτιδίων και ενεργοποίηση ενδογενών πρωτεασών, επιτείνοντας την διαταραχή του δερματικού φραγμού και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου[36,37].

Επιπρόσθετα ο ρόλος του pH της επιδερμίδας είναι σημαντικός. Η αύξηση του pH μειώνει την αποκοκκίωση και απελευθέρωση λιπιδίων στο μεσοκυττάριο χώρο της κερατίνης στιβάδας και επίσης μειώνει την παραγωγή κεραμιδίων και άλλων λιπιδίων, μειώνοντας έτσι την ακεραιότητα του φραγμού και απορρυθμίζοντας τους ενζυματικούς μηχανισμούς ομοιόστασης του δέρματος. Ως επίπτωση αυτού του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού παρατηρείται αφ' ενός μεν αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος αφ' ετέρου είσοδος εξωγενών παραγόντων όπως μικροβίων, ερεθιστικών και αλλεργιογόνων και κλινική εκδήλωση φλεγμονής[38].

Παράλληλα με τον φραγμό της κερατίνης στην ΑΔ είναι διαταραγμένος και ο φραγμός των στενοσυνδέσμων. Ο φραγμός των στενοσυνδέσμων, που βρίσκεται ακριβώς κάτω από την κερατίνη στιβάδα, είναι μία πύλη νερού, ιόντων, διαλυμάτων μέσω του παρακυττάριου μονοπατιού. Πιθανόν να ρυθμίζει τα λιπιδικά συστατικά της κερατίνης στιβάδας, και η διαταραχή του φαίνεται να έχει και ανοσολογικές επιπτώσεις διότι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (κύτταρα του Langerhans), κάνουν πιο εύκολα δειγματοληψία σε αντιγόνα επιφανείας και αλλεργιογόνα όταν υπάρχει διαταραχή των στενοσυνδέσμων.[39]Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι διαφορές που υπάρχουν στο επίπεδο του δερματικού φραγμού μεταξύ προσβεβλημένου και μη προσβεβλημένου δέρματος στους ασθενείς με ΑΔ[40].

Πίνακας 1. Διαφορές του δερματικού φραγμού μεταξύ προσβεβλημένου και μη προσβεβλημένου δέρματος στους ασθενείς με ΑΔ.

Διαφορές μεταξύ προσβεβλημένου και μη-προσβεβλημένου δέρματος στην ΑΔ		
Χαρακτηριστικά	Μη-προσβεβλημένου (versus normal)	Προσβεβλημένου (versus normal)
Λειτουργικότητα φραγμού	Ελλιπής	Πολύ ελλιπής
Διαδερμική απώλεια νερού	Αύξηση 2-5 φορές	Αύξηση 4-8 φορές
Λιπίδια κερατίνης στιβάδας	Σημαντικά μειωμένα τα κεραμίδια	Σημαντικά μειωμένα τα κεραμίδια phospholipids, sterol esters, Αυξημένα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και στερόλες
Κερατινοποίηση	Αύξηση	Αύξηση πολλές φορές
Εκφραση φιλαγγρίνης	Μειωμένη	Ιδιαίτερα μειωμένη
Απαλότητα δέρματος (profilometric examination)	Μειωμένη versus φυσιολογικού	Μειωμένη
Φλεγμονή	Χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διήθηση Αυξημένη IgE υποδ.(APCs) ²	Καταρράκτης φλεγμονωδών μεσολαβητών Αυξημένη IgE υποδ.(APCs) ²

Danby SG, Cork MJ. J Clin Dermatol 2010; 1(2): 33–46

2. Διαταραχές έμφυτης ανοσίας. Η φλεγμονή που μπορεί να εκλύεται από ανοσολογικούς παράγοντες αποτελεί εξίσου παράγοντα- κλειδί στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Στις διαταραχές της έμφυτης ανοσίας ενέχονται γενετικές και επιγενετικές επιδράσεις. Σημαντικό πλήγμα για την αρτιότητα της έμφυτης ανοσίας στους αποπικούς ασθενείς αποτελεί η μείωση της μικροβιακής ποικιλίας στο μικροβίωμά τους σε σχέση

τόσο με το φαινομενικά υγιές δέρμα των ιδίων όσο και συγκριτικά με υγιή άτομα [41,42]. (βλ. εικόνα)

Επίσης μειωμένα στο δέρμα των ατοπικών ασθενών ανευρίσκονται τα αντιμικροβιακά πεπτιδία (AMPs- defensins και cathelicidins), τα οποία φυσιολογικά συνιστούν το χημικό φραγμό. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι πρώτης γραμμής άμυνα στην έμφυτη ανοσία διότι είναι εξοπλισμένα με αισθητήριες δομές (υποδοχείς) όπως οι toll like receptors, οι οποίοι συνδέονται με βακτηρίδια, μύκητες, ιούς και με την σύνδεση αυτή πυροδοτείται η παραγωγή AMPs. Τα AMPs είναι ενδογενείς πρωτεΐνες με ευρύτατο φάσμα κατά βακτηριδίων, ιών και μυκήτων που δρουν ως πρώτη γραμμή μη ειδικής άμυνας, παράγονται συνεχώς στην επιφάνεια των κυττάρων, αυξάνονται στη φλεγμονή, συνεργάζονται με τον ανοσολογικό σύστημα και παράγονται και από το μικροβίωμα του δέρματος[43,44,45]. Το μικροπεριβάλλον της ατοπίας (αυξημένες ιντερλευκίνες IL-4, IL-13, IL-10) οδηγεί σε καταστολή παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Επίσης, οδηγεί σε αποικισμό από βακτήρια όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ή μύκητες όπως η *malassezia*, και τέλος προδιαθέτει για ιώσεις, εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής της cathelicidin. Παράλληλα ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος καθώς και ο στρεπτόκοκκος δρουν και σαν υπεραντιγόνα προκαλώντας μεγάλη ενεργοποίηση των T- κυττάρων και έξαρση της νόσου[41].

3. Διαταραχές της επίκτητης ανοσίας. Πέραν της δομικής ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού και της αρτιότητας της έμφυτης ανοσίας, στην ΑΔ πλήττεται και η επίκτητη ανοσία υπό την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η επίδραση εξωτερικών παραγόντων, όπως εξωγενείς πρωτεάσες, αλλεργιογόνα, ερεθιστικά, σάπωνες, αλκαλικοί παράγοντες (αύξηση PH), παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, σε ένα γενετικά προκαθορισμένο διαταραγμένο επιδερμικό φραγμο επιτρέπει την είσοδο των μεγαλομοριακών αλλεργιογόνων (τροφικών και εισπνεόμενων). Επέρχεται διαταραχή της ισορροπίας των Th της ανοσιακής απόκρισης, με στροφή προς αύξηση των Th2. Τα διεγερμένα Th2 παράγουν IL-4 και IL-13 προς διέγερση των B- λεμφοκυττάρων για παραγωγή IgE [46,47]. Έτσι στα ευαισθητοποιημένα άτομα τα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος πυροδοτούν εξάρσεις της νόσου. Σε αυτά συγκαταλέγονται τροφές (γάλα, αυγά, ξηροί καρποί, σπόροι, ψάρια), τα ακάρεα οικιακού χώρου, δημητριακά, επιθήλια ζώων, σπόρια και φυτά.

Σύγχρονες μελέτες εξετάζουν, πέραν της εμπλοκής των Th1 (οξεία και χρόνια φάση ΑΔ) και των Th 2 (οξεία φάση ΑΔ), τον παθογενετικό ρόλο των Th17 (IL-17 – producing CD4+ T helper) κύτταρα. Τα Th17 λεμφοκύτταρα παράγουν την IL-17, την IL-22 και την IL-23 και εμπλέκονται σε κυτταρικού τύπου αντιδράσεις, σε αυτοάνοσες και αλλεργικές απαντήσεις. Παράλληλα λόγω κνησμού και μηχανικού τραύματος απελευθερώνονται προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-1α, IL-1β, TNF-α, GM-CSF [48,49].

Πολύ πρόσφατα έχει βρεθεί ένα επιπρόσθετο στοιχείο στην πολύπλοκη ήδη αιτιοπαθογένεια της ΑΔ, ότι η ΑΔ παρουσιάζει μία σημαντική ανεπάρκεια των Notch υποδοχέων. Τα Notch σήματα είναι εμπλεκόμενα στη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

κυττάρων, στην κερατινοποίηση που συνδέεται με την φιλαγγρίνη και την δημιουργία των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας. Η ανεπάρκεια των Notch προκαλεί έκλυση Θυμικής λεμφοποιητίνης (TSLP) και παραγωγή Th2 κυτοκινών, έχοντας καθοριστικός ρόλος στην Th2 φλεγμονή (IL)-4 and IL-31. Το διαταραγμένο Notch σήμα επιδρά αρνητικά στο φραγμό των στενοσυνδέσμων αυξάνοντας την απώλεια νερού αυξάνοντας τον αποικισμό από *Staphylococcus aureus* και αυξάνοντας την ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις. Η ανεπάρκεια των Notch σημάτων είναι κλειδί για τα παθολογικά χαρακτηριστικά της ΑΔ [50].

Κλινικοί υπότυποι

Δύο κλινικοί υπότυποι παρατηρούνται στην ΑΔ. Ο «εξωγενής υπότυπος» ή αλλεργικός, που συνοδεύεται από πολυδύναμη IgE ευαισθητοποίηση προς εισπνεόμενα και τροφικά αλλεργιογόνα (συχνότερος στα μεγαλύτερα ηλικιακά άτομα) και ο «ενδογενής υπότυπος» με φυσιολογικά επίπεδα IgE και χωρίς αλλεργικές εκδηλώσεις. Ο εξωγενής τύπος στα παιδιά αποτελεί το 20-44% ενώ στους ενήλικες - ηλικιωμένους το 85-95% [51].

Κλινική εικόνα ΑΔ [94]

Συνήθως η νόσος παρουσιάζει συνδυασμός κλινικών χαρακτηριστικών που εξαρτώνται και από την ηλικία των ασθενών. Διακρίνεται δε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά σε βρεφικό τύπο, παιδικό και εφηβικό/ενηλίκων.

Βρεφικός τύπος ΑΔ (2 μηνών-2 ετών). Εξιδρωματικές βλάβες με βασική εντόπιση στις παρειές, γύρω από το στόμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Επίσης προσβάλλεται η ραχιαία και εξωτερική επιφάνεια της κνήμης.

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

Τύπος εφήβων-ενηλίκων. Κύρια χαρακτηριστικά είναι το ξηρό δέρμα, φλεγμονή και λειηνοποίηση καμπτικών επιφανειών των άκρων αλλά και εκτατικές επιφάνειες. Φλεγμονή γύρω από τους οφθαλμούς και τράχηλο. Τα χέρια είναι το συχνότερο σημείο προσβολής σε αυτόν τον τύπο λόγω επαγγελματικών και οικιακών ασχολιών

Διάγνωση ΑΔ

Η ποικιλομορφία και ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της νόσου καθιστά ανέφικτη την ύπαρξη ενός «χρυσού κανόνα» για τη διάγνωση της ΑΔ.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Το 1980, προτάθηκαν τα κριτήρια των Hanifin και Rajka που αντανakλούν τις συζητήσεις του Διεθνούς Συμποσίου για την Α.Δ. στο Οσλο, 7-9 Ιουνίου 1979. Η παρουσία 3 ή 4 βασικών και 3 απο τα 28 δευτερευόντων κλινικών σημείων, έθεταν τη διάγνωση [52].

Το 1994, στη Μ.Βρετανία, ομάδα εργασίας επιφανών δερματολόγων, διαμόρφωσε ένα σύνολο των συχνότερων διαγνωστικών, ρεαλιστικών κριτηρίων για την Α.Δ. που διακρίνονται στον πίνακα 2 [53].

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια Μ. Βρετανίας [53]

- Ιστορικό δερματίτιδας στις καμπτικές επιφάνειες
- Εναρξη νόσου < 2 ετων
- Παρουσία κνησμών εξανθήματος
- Προσωπικό ιστορικό άσθματος
- Ιστορικό ξηρού δέρματος
- Ορατό εξάνθημα στις καμπτικές επιφάνειες

Το 1998, στο Dpt of Dermatology, University of Amsterdam, προτάθηκαν νέα κριτήρια, τα «Millennium criteria» που εισάγουν απαραίτητως ανοσολογικά κριτήρια [54].

Αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΔ

Το SCORAD είναι ο καλύτερος τρόπος αξιολόγησης της βαρύτητας της ΑΔ. Εκτιμά την έκταση της βλάβης, τη βαρύτητα/σοβαρότητα των βλαβών και τον βαθμό κνησμού και διαταραχής ύπνου [55].

Διαφορική διάγνωση

Πρέπει να γίνει από: αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, νομισματοειδές έκζεμα, σημηματορροική δερματίτιδα, ψώρα, δερματομυκητίαση, ανοσοανεπάρκειες,

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, ψωρίαση.

Επιδερμικές δοκιμασίες στην ΑΔ

Ελέγχονται εξ επαφής αντιδράσεις από αερο-αλλεργιογόνα, τροφικά αλλεργιογόνα (atopy patch tests) και κοινά εξ επαφής αλλεργιογόνα, (νικέλιο, φάρμακα, έκδοχα) που πιθανόν να επιβαρύνουν (patch tests).

Για τη διάγνωση αλλεργικών παθήσεων IgE εξαρτώμενων (τροφική και αναπνευστική αλλεργία) εφαρμόζεται η δοκιμασία νυγμού-Skin Prick Tests (SPT) και ενδοδερμική έγχυση -Intradermal test.

Η υπόθεση της ατοπικής πορείας

Έχει παρατηρηθεί ότι η επίμονη ατοπική φλεγμονή στο δέρμα αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ατοπικής νόσου σε άλλο όργανο (atopic march). Ο έλεγχος της φλεγμονής μειώνει την πιθανότητα ευαισθητοποίησης που γίνεται μόνο από το δέρμα. Συνεπώς, είναι επιτακτική η ανάγκη θεραπείας του ατοπικού εκζέματος, προκειμένου να διακοπεί η ατοπική πορεία και να αποφευχθεί η εξέλιξη της ατοπίας σε άλλα συστήματα [56].

Διαχείριση της ΑΔ

Σύμφωνα με το European Task Force on Atopic Dermatitis « Η Ατοπική δερματίτις είναι μία χρόνια κατάσταση. Η θεραπεία πρέπει σχεδιάζεται με μακροχρόνια προοπτική». Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται σχηματικά οι παράγοντες που επηρεάζουν την βαρύτητα και εξέλιξη της νόσου [57,58,59].

Πίνακας 3. Παράγοντες που επηρεάζουν την βαρύτητα και εξέλιξη της νόσου



ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεμέλια λίθο για την αντιμετώπιση της ΑΔ αποτελεί η βασική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη θεραπευτική εκπαίδευση μέσω ειδικών προγραμμάτων ,κυρίως την ορθή ενυδάτωση του δέρματος των ατοπικών ασθενών, αλλά και την αποφυγή ερεθιστικών και αλλεργιογόνων παραγόντων.

I. Ενυδάτωση και υγιεινή

Η **ενυδάτωση** είναι απαραίτητη για τον **πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ακεραιότητα** των επιθηλιακών κυττάρων της επιδερμίδας. Ο βαθμός ενυδάτωσης της επιδερμίδας εξαρτάται τόσο από την παρουσία φυσικών υγροσκοπικών παραγόντων natural moisturizing factors στα κερατινοκύτταρα όσο και από την παρουσία ενδογενούς γλυκερόλης [60].

Τα **ενυδατικά** είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 2 φορές/24ωρο, να έχουν υδρόφιλη βάση και η σύνθεσή τους να έχει μειωμένα αλλεργιογόνα. Αποτελούν τη βασική θεραπεία στις ήπιες μορφές ΑΔ με εκτιμώμενη ποσότητα χρήσης 150-500 gr/εβδομάδα. Επιπρόσθετα, αποτελούν μόνιμη συνοδευτική αγωγή για σοβαρότερες μορφές ΑΔ και κρίνεται απαραίτητη η συνεχής χρήση και όταν δεν υπάρχει κλινική βλάβη, καθώς μειώνουν την ανάγκη για φαρμακευτικές παρεμβάσεις, συμβάλλουν στην αποφυγή εξάρσεων της νόσου, αυξάνοντας την ενυδάτωση με την δημιουργία φιλμ και μειώνοντας τη διαδερμική απώλεια ύδατος (TEWL). Τα σύγχρονα ενυδατικά περιέχουν παράγοντες που στοχεύουν στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και σε κάποια έχει γίνει προσθήκη πολιδοκανόλης, η οποία μειώνει τον κνησμό [61,62].

Όσον αφορά στα **καθαριστικά**, το ιδανικό σκεύασμα θα πρέπει να έχει **pH 5,0-5,5** να αφαιρεί τα λέπια και τις εφελκίδες, δεν θα πρέπει να περιέχει ερεθιστικές ουσίες και αλλεργιογόνα, θα πρέπει να αποφεύγεται η καθημερινή του χρήση. Η θερμοκρασία λουτρού ιδανικά συνιστάται να κυμαίνεται μεταξύ 27-30°C με χρονική διάρκεια περίπου 5 min. Πρόσθετες συστάσεις περιλαμβάνουν την περιορισμένη χρήση αντισηπτικών, την αποφυγή της χρήσης σφουγγαριού και την ελαχιστοποίηση της τριβής με ήπιο σκούπισμα ταμποναριστά. Είναι ευεργετική η εφαρμογή μαλακτικού ή ελαίου αμέσως μετά το λουτρό. Αξιοσημείωτο είναι ότι η προσθήκη sodiumhypochlorite –bleachbaths στο νερό –μειώνει αποικισμό βακτηρίων και ότι το σκληρό νερό περιέχει ιόντα Ca και Mg τα οποία δρουν ερεθιστικά [63].

II. Αποφυγή ερεθιστικών και αλλεργιογόνων παραγόντων

Το ατοπικό δέρμα έχει μειωμένη αντίσταση στα ερεθιστικά και μεγάλη τάση ανάπτυξης ερεθιστικής δερματίτιδας. Παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί ως ερεθιστικοί για τους ατοπικούς ασθενείς είναι οι ακόλουθοι [64,65,66,67,68,69]:

- Ατμοσφαιρικοί ρύποι: Συνδέονται στην κεράτινη στιβάδα, μεταβολίζονται ή εισχωρούν στην επιδερμίδα και περνούν στην συστηματική κυκλοφορία
- Καπνός τσιγάρου: Επηρεάζει χημική και κυτταρική ανοσία, οξειδωτική βλάβη

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

- Σαπούνια, καθαριστικά, αντισηπτικά : Βλάβη επιδερμικού φραγμού λόγω ουδέτερου ή αλκαλικού pH
- Μάλλινα, συνθετικά ρούχα: Σκληρές ίνες -ερεθίζουν μηχανικά το δέρμα
- Αρώματα (cinnamaldehyde): Δρουν ερεθιστικά, προκαλούν κνησμό
- Νερό: Αποτελεί από μόνο του ερεθιστικό παράγοντα (pH, σκληρότητα, ωσμωτικότητα, μηχανική αφαίρεση των φυσικών ενυδατικών επιδερμίδας, χημική σύσταση)
- Η ζέστη δρα αρνητικά, προκαλώντας εφίδρωση. Ο ιδρώτας δρα ερεθιστικά λόγω του όξινου PH, προάγοντας Th2 ανοσιακή απάντηση, αγγειοδιαστολή της επιδερμίδας και μέσω νευροανατομικού μηχανισμού με εμπλεκόμενες C νευρικές ίνες
- Η υψηλή υγρασία αντισταθμίζει την αυξημένη TEWL. Όμως υψηλότερη υγρασία μπορεί να προκαλέσει εφίδρωση και επακόλουθο κνησμό.

Το ατοπικό δέρμα είναι επιρρεπές στην ανάπτυξη αλλεργικής δερματίτιδας. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται η αποφυγή αλλεργιογόνων σε εργαστηριακά και κλινικά τεκμηριωμένη αλλεργία [67,70]

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Τοπική αντιφλεγμονώδης αγωγή

Κορτικοστεροειδή (ΤΚΣ)

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή αποτελούν την 1^η γραμμή αντι-φλεγμονώδη τοπική θεραπεία και χρησιμοποιούνται τόσο στις εξάρσεις της Α.Δ καθώς και για την διατήρηση της ύφεσης / υποκλινικής φλεγμονής με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα. Ο κνησμός είναι ένδειξη έναρξης θεραπείας με τοπικά κορτικοστεροειδή, ωστόσο θα πρέπει πάντα να γίνεται αξιολόγηση κινδύνου/όφελους. Η μηνιαία ασφαλής ποσότητα ακόμα και για ισχυρά ΤΚΣ είναι τα 15gr για τα βρέφη, τα 30gr για τα παιδιά, τα 60-90gr για τους εφήβους και τους ενήλικες. Παρόλα αυτά η κατάχρηση των τοπικών κορτικοστεροειδών επηρεάζει αρνητικά την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του επιδερμικού φραγμού. Συγκεκριμένα, η μακροχρόνια και βραχυχρόνια αγωγή επηρεάζει το φραγμό της κερατίνης, προκαλώντας μείωση λιπιδίων της στην κερατίνη στιβάδα, μείωση πάχους στιβάδων επιδερμίδας, ευνοώντας την αύξηση των πρωτεασών με συνεπακόλουθη αύξηση της απώλειας νερού από το δέρμα [71,72].

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (Tacrolimus, pimecrolimus)

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης αποτελούν σημαντικούς τοπικούς φαρμακευτικούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες με ανοσο-ρυθμιστική δράση, χωρίς να προκαλούν ατροφία του δέρματος. Συνιστώνται από την ηλικία των 2 ετών και άνω, στην υποξεία φάση, στην χρόνια φάση και για τη διατήρηση της ύφεσης στην υποκλινική φλεγμονή στην ΑΔ [78].

2. Συστηματική θεραπεία

Αντιισταμινικά

Καθώς ο κνησμός αποτελεί έντονο και σταθερό σύμπτωμα της ΑΔ, η αντιμετώπιση του αποτελεί μέρος της αντιμετώπισης της νόσου. Ο κνησμός οφείλεται στη δράση πολλών μεσολαβητών, ακόμα και άγνωστων. Πρόσφατα αναφέρονται ότι εμπλέκονται: Η4 υποδοχείς, η τρυπτάση, η ιντερλευκίνη -31 και ο Nerve Growth Factor. Η χορήγηση αντιισταμινικών σε ατοπικούς ασθενείς για τον έλεγχο του κνησμού έδειξε μικρή ανταπόκριση με αυτά της 1ης γενιάς να ανταποκρίνονται καλύτερα στο κνησμό των εξάρσεων. Τέλος, απαιτείται μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη δόση.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται συστηματικά στην ΑΔ στην οξεία φάση για σύντομο χρονικό διάστημα σε δοσολογία per os 20-60 mg prednisolone, ή στα παιδιά 1mg/Kg/ημέρα. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά για τον έλεγχο της οξείας φάσης ωστόσο οι πολυάριθμες ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών (καταστολή άξονα, Σ.Δ, οστεοπόρωση, υπέρταση, οφθαλμικές διαταραχές, και επιπλέον στα παιδιά καθυστέρηση της ανάπτυξης) περιορίζουν τα χρονικά διαστήματα χορήγησής τους.

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τις σοβαρές μορφές ΑΔ. Μηχανισμός δράσης της κυκλοσπορίνης έγκειται στη σύνδεσή της με κυκλοφυλίνη, την αναστολή δράσης καλσινευρίνης και την αναστολή ενεργοποίησης πυρηνικού παράγοντα ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων.

Εμφανίζει γρήγορη ανταπόκριση, την ίδια αποτελεσματικότητα σε ενήλικες και παιδιά, αλλά με καλύτερη ανοχή στα παιδιά. Συνιστάται σε δοσολογία 3-5mg/Kg/ημέρα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας, υπέρταση, καταβολή, υπερχοληστεριναιμία, υπερτρίχωση, τρόμος και στα παιδιά επιπλέον αραιώση οστών [79].

Φωτοθεραπεία

Η φωτο-θεραπεία αποτελεί δεύτερης γραμμής αγωγή για ενήλικες και παιδιά >10 ετών. Προτιμάται η NB UVB απο την UVB και εμφανίζει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη UVA. Συνιστάται η συγχρόνηση μαλακτικών και ΤΚΣ και κρίνεται απαραίτητος ο κλιματισμός του χώρου για αποφυγή εφίδρωσης.

Αντιβιοτικά

Η χορήγηση αντιβιοτικών είναι κομβική στην θεραπεία της ΑΔ, καθώς είναι απαραίτητα λόγω των λοιμώξεων, και του ρόλου των βακτηριδίων σαν «υπεραντιγόνα». Ωστόσο, το δέρμα σύντομα αποικίζεται εκ νέου [80,81]. Η erythromycin, clarithromycin, semisynthetic penicillins ή cephalosporins για 7- 10 ημέρες είναι αποτελεσματικά. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο *S. aureus* είναι ανθεκτικός στους ενήλικες.

Στους ενήλικες οι επιμολύνσεις με *malassezia* είναι συχνή και η χορήγηση ιτρακοναζόλης βοηθά.

Omalizumab

Η omalizumab (anti-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα) αποτελεί από πολλά χρόνια θεραπεία αποτελεσματική για το αλλεργικό βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα και πρόσφατα για την χρόνια αυθόρμητη κνίδωση. Στην ΑΔ η αποτελεσματικό τητά της αμφισβητείται Διαθέτει καλό προφίλ ασφάλειας[82,83,84] .

Mycophenolate mofetil

Πρόκειται για αναστολέας της βιοσύνθεσης της πουρίνης, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευάλωτα τα λεμφοκύτταρα. Είναι καλά ανεκτή και με πολύ καλά αποτελέσματα χορηγούμενη σε δοσολογία 1-2gr X2 για 8-12 εβδομάδες. Έχει χρησιμοποιηθεί στις μεταμοσχεύσεις. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζει πεπτικές διαταραχές και καταστολή μυελού οστών [85,86].

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ακολουθώντας το θεραπευτικό μοντέλο της ψωρίασης, η θεραπευτική προσέγγιση της ΑΔ εστιάζει στην αναγνώριση και την στόχευση ειδικών μορίων που εμπλέκονται αιτιολογικά στην παθοφυσιολογία της ΑΔ [87].

Dupilumab

Ανάμεσα στις νεότερες θεραπείες πρόσφατη έγκριση με ενθαρρυντικά αποτελέσματα πήρε το dupilumab. Πρόκειται για ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει σχεδιαστεί για να αναστέλλει την υπερενεργή σηματοδότηση των κυτοκινών IL-4 και IL-13[64]. Το dupilumab συγχρηγούμενο με τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους που σχετίζονται με τη συνολική βαρύτητα της νόσου, την κάθαρση του δέρματος, τον κνησμό καθώς και παραμέτρους που αφορούν στην αναφερόμενη από τον ασθενή ποιότητα ζωής. Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες. Το dupilumab χορηγείται άπαξ υποδορίως σε μία δόση 300 mg (υποδόρια ένεση) κάθε 2 εβδομάδες μετά από μία αρχική δόση φόρτισης (600 mg).

Πολλαπλοί βιολογικοί παράγοντες βρίσκονται τώρα στη φάση II αξιολόγησης. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται το lebrikizumab (IL-13), mepolizumab (IL-5), nemolizumab (IL-31), and fezakinumab (IL-22).

Η ΑΔ ως νόσος με πολυπαραγοντικό αιτιολογικό μηχανισμό και χρόνια χαρακτήρα απαιτεί σύνθετη και ασφαλή θεραπευτική στρατηγική. Η ανάδειξη νεότερων στοχευμένων θεραπειών έναντι των διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, αλλά και η σύνδεση της θεραπείας με το γονιδιακό προφίλ των ασθενών δύνανται να δώσουν στο άμεσο μέλλον αποτελεσματικότερη και εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΔ στους ενήλικες [91]

SFVFRF: SCORAD >50/or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: short course of oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA*, Alitretinoin*
MODERATE: SCORAD 25-50 /or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25/ or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver / AEGIS underwear*
RASFI INF Basic Therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Πίνακας 6. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΔ στα παιδιά [91]

SFVFRF: SCORAD >50/or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil*
MODERATE: SCORAD 25-50 /or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm)*, psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25/ or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver / AEGIS underwear*
RASFI INF Basic Therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Δ. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ-ΨΩΡΙΑΣΗ.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος, η οποία εκδηλώνεται υπό μορφή ερυθριματωδών πλακών, οι οποίες καλύπτονται από αργυρόχροα λευκά λέπια τα οποία αποκολλώνται από το δέρμα. Οι ψωριασικές πλάκες συχνά εντοπίζονται στους αγκώνες, το τριχωτό της κεφαλής και τα γόνατα, ωστόσο μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλα σημεία του σώματος όπως το πρόσωπο, τα κάτω άκρα και τους βλεννογόνους. Το εξάνθημα είναι αρκετές φορές συμμετρικό και αναπτύσσεται συνήθως βραδέως αλλά μπορεί να είναι και αιφνίδιο με την εμφάνιση πολυάριθμων σταγονοειδών βλαβών.[94]

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ: Προσβάλλει περίπου το 1-3% του γενικού πληθυσμού. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το ποσοστό, στην Ελλάδα κατά προσέγγιση 200.000 άτομα πάσχουν από ψωρίαση, ενώ στις ΗΠΑ οι ασθενείς ανέρχονται στα 3-5 εκατομμύρια. Η πλειοψηφία των ασθενών πάσχει από εντοπισμένη μορφή της νόσου, αλλά ένας σημαντικός αριθμητικά πληθυσμός ψωριασικών ασθενών (περίπου 300.000 άτομα) πάσχει από γενικευμένη μορφή που χρήζει συστηματικής θεραπείας . [95,96]

ΗΛΙΚΙΑ: Η έναρξη της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία , από την παιδική έως τη γεροντική.

Πρώιμη έναρξη: Μέγιστη επίπτωση στα 22,5 έτη (στα παιδιά η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 8 έτη) και συνδέεται με βαρύτερη νόσο και οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης.
Όψιμη έναρξη: Παρουσιάζεται στην ηλικία των 55 ετών και οι ασθενείς παρουσιάζουν ηπιότερη κλινική εικόνα.

Ωστόσο, στο 75% των περιπτώσεων η έναρξη της νόσου προσδιορίζεται πριν από την ηλικία των 40 ετών.[95,100]

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

ΦΥΛΟ: Η συχνότητα είναι η ίδια τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, αλλά στις γυναίκες εμφανίζεται νωρίτερα σε σχέση με τους άντρες.[94]

ΦΥΛΗ - ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ: Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ψωρίασης ποικίλλει ως αποτέλεσμα δυο παραγόντων: της γεωγραφικής θέσης και της εθνικής ομάδας. Όπως προέκυψε από μελέτες, η επίπτωση χαρακτηρίζεται από μια σημαντική γεωγραφική διακύμανση με την χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης να παρατηρείται σε περιοχές κοντά στον ισημερινό και αύξησης της όσο μετακινείται κανείς προς τους πόλους. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να συσχετιστεί με το χρόνο ή και την έκθεση σε συγκεκριμένης έντασης και μήκους κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας. Από την άλλη πλευρά, παρατηρήθηκε ότι δεν προσβάλλονται όλες οι εθνικές ομάδες με τον ίδιο τρόπο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η συχνότητα της ψωρίασης στους έγχρωμους κυμαίνεται από 0,5 έως 0,7% ενώ στους Καυκάσιους από 1,4-4,6%. Επίσης, ορισμένοι πληθυσμοί είναι πλήρως απαλλαγμένοι από την ψωρίαση όπως οι Σαμόα της Πολυνησίας, ενώ άλλες εθνικές ομάδες, όπως είναι οι Καζακστάνοι της Αρκτικής φαίνεται να προσβάλλονται περισσότερο σε ποσοστό 12%.[94,96,101]

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ: Σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν το ισχυρό γενετικό υπόβαθρο της νόσου. Όταν ένας γονέας έχει ψωρίαση, 14% των τέκνων του αναπτύσσουν ψωρίαση, ενώ όταν και οι δυο γονείς έχουν ψωρίαση, το ποσοστό ανέρχεται στο 41%. Τα HLA αντιγόνα που συνδέονται με την ψωρίαση είναι: HLA-B13, -B17, -Bw57, και κυρίως, -CW69.[94]

ΕΚΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διάφοροι εκκλυτικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την πρωταρχική εμφάνιση της νόσου, την επιδείνωση των ήδη υφιστάμενων ψωριασικών αλλοιώσεων ή την μετάπτωση της μιας μορφής ψωρίασης σε άλλη με βαρύτερη κλινική εικόνα.

1. Λοιμώξεις: Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (κυρίως αμυγδαλίτιδες) φαίνεται ότι πυροδοτούν κάποιες μορφές ψωρίασης, όπως η σταγονοειδής. Παρόμοια επενέργεια στην έκλυση της νόσου δύνανται να έχουν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και εμβολιασμοί, με υποχώρηση των αλλοιώσεων (ψωριασικών πλακών) της νόσου να ακολουθεί την υποχώρηση της κλινικής φλεγμονής που τις πυροδότησε. Αξιοσημείωτο είναι ότι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς υπό λοίμωξη (π.χ. ασθενείς που πάσχουν από τον ιό HIV) έχουν βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις της ψωρίασης (εκτεταμένο, επώδυνο ερυθρολεπιδώδες εξάνθημα, έντονα κνησμάδες) και ανταποκρίνονται δυσκολότερα στη θεραπεία.[94,106]

2. Τραυματισμοί: Ο τραυματισμός, η άσκηση πίεσης ή τριβής, η λύση της συνεχείας του δέρματος, εγκαύματα και άλλοι παράγοντες που μπορεί να δράσουν ερεθιστικά είναι δυνατό να πυροδοτήσουν την εκδήλωση της ψωριασικής πλάκας σε σημεία εντόπισης που επιδρούν (φαινόμενο Koebner)[105,106]

3. Ορμονικοί Παράγοντες: Διαταραχές στην λειτουργία της υπόφυσης, του θύμου αδένου, του θυροειδούς και των επινεφριδίων επιταχύνουν την εμφάνιση βλαβών της νόσου. Στην διάρκεια εγκυμοσύνης βελτιώνεται το 33% των ασθενών, επιδεινώνεται το 21% και παραμένει σταθερό το 65% των περιπτώσεων. Επιπρόσθετα, κατά την ορμονοθεραπεία με υψηλές δόσεις οιστρογόνων είναι δυνατό να εκδηλωθεί έξαρση της νόσου.[94]

4. Υπεριώδης Ακτινοβολία: Παρόλο που η υπεριώδης ακτινοβολία έχει κατά κανόνα ευνοϊκή επίδραση στην ύφεση της νόσου και η φωτοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τον έλεγχο της ψωρίασης, σε κάποιες περιπτώσεις (20%) μπορεί να δράσει ως εκκλυτικός παράγοντας, ίσως μέσω των ελευθέρων ριζών και του οξειδωτικού στρες που προκαλείται.[94]

5. Stress: Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις εξάρσεις της ψωρίασης μέχρι και στο 40% των ενηλίκων ή σε ακόμη υψηλότερο ποσοστό στα παιδιά. Αξιοσημείωτο είναι ότι η έξαρση της νόσου μπορεί να έπεται της έκθεσης στο στρεσογόνο ερεθίσμα από

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

εβδομάδες έως μήνες και τότε οι θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν φτωχότερη ανταπόκριση.[104]

6. Φάρμακα: Στη πυροδότηση της νόσου ενέχονται φάρμακα όπως λίθιο από του στόματος, τα ανθελονοσιακά, η συστηματική ιντερφερόνη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, αλλά και η απότομη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ή των τοπικών πολύ ισχυρών κορτικοστεροειδών. [94,107]

7. Οξειδωτικό στρες. Η διαταραχή του ισοζυγίου των ενδογενών αντιοξειδωτικών και των ελεύθερων ριζών που αναπτύσσονται υπό την επίδραση εξωγενών παραγόντων, π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ, είναι δυνητικά εκλυτικός παράγοντας και στοιχείο που συνοδεύει τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία.[120]

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ [94,100]:

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν η απολέπιση, η πάχυνση και φλεγμονή του δέρματος σε ποικίλο βαθμό.

Ανάλογα με το σχήμα των βλαβών υπάρχουν οι εξής μορφές ψωρίασης

Ψωρίαση κατά πλάκας: Η μορφή αυτή αρχίζει με ερυθματολεπιδώδεις βλατίδες, οι οποίες συρρέουν και σχηματίζουν πλάκες στρογγυλού έως ωοειδούς σχήματος. Συνήθως δεν προσβάλλει τις παλάμες, τα πέλματα και το πρόσωπο. Εντοπίζεται περισσότερο στις εκτατικές παρά στις καμπτικές επιφάνειες του σώματος. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα των βλαβών είναι το βαθύ, έντονο, ερυθρό χρώμα τους, το οποίο παραμένει σταθερό. Η αφαίρεση των στερεά προσκολλημένων, αργυρόχρωων λεπίων αποκαλύπτει μια επιφάνεια με στικτές αιμορραγίες (σημείο Auspitz). Μερικές φορές παρατηρούνται άφθονα λέπια, ειδικά στο τριχωτό της κεφαλής.

Σταγονοειδής ψωρίαση: Εκδηλώνεται 3-4 εβδομάδες μετά από μία στρεπτοκοκκική λοίμωξη του φάρυγγα (συσχετίζεται με τους στρεπτόκοκκους ομάδας A). Η μορφή αυτή χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια εμφάνιση βλατίδων με λέπια. Προσβάλλονται συνήθως οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες. Οι βλάβες εμφανίζονται κυρίως στον κορμό και τα άκρα Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών το εξάνθημα υποχωρεί πλήρως μέσα σε 4 μήνες, και δεν παρατηρείται υποτροπή της νόσου. Σε άλλους ασθενείς το εξάνθημα είτε ακολουθείται από εμφάνιση συρρέουσων βλατίδων σε πλάκες, είτε αποτελεί επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας ψωρίασης.

Εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση: (φλυκταινώδης ψωρίαση των παλαμών και των πελμάτων). Παρατηρείται μια ερυθματώδης βάση, εντοπιζόμενη συνήθως στις παλάμες και τα πέλματα, επί της οποίας αναπτύσσονται εντοπισμένες, διαδοχικές εκθύσεις,

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

στείρων φλυκταινών. Οι φλύκταινες δεν ρήγνυται αλλά αποκτούν ένα βαθύ καφέ χρώμα καθώς φτάνουν στην επιφάνεια του δέρματος. Οι βλάβες μπορεί να είναι μονόπλευρες αλλά συχνότερα αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές. Εντοπίζονται στην περιοχή του θέναρος και του υποθέναρος, και στα κεντρικά και άπω τμήματα των παλαμών και των πελμάτων.

Συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau :Εμφάνιση άσηπτων φλυκταινών σε ένα ή περισσότερα δάχτυλα με προσβολή και του αντίστοιχου όνυχος ή ονύχων, κυρίως στα δάχτυλα των χεριών. Παρατηρείται σοβαρή προσβολή στις ονυχιαίες κοίτες και οι όνυχες επιπλέον μέσα σε λίμνες πύου και σιγά σιγά αποκολλώνται με την πρόκληση ανωνυχίας. Συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως παρονυχία, αλλά οι φλύκταινες είναι στείρες μικροβίων. Η έναρξη της παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες Είναι πιο συχνή στις γυναίκες Μπορεί να παρατηρηθεί μετάπτωση της σε γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (von Zumbusch). Πρόκειται για σπάνια, αιφνίδια και βαριά μορφή ψωρίασης απειλητικής για τη ζωή. Παρατηρούνται γενικευμένες στείρες φλύκταινες που συνοδεύονται από απολέπιση καθώς ξηραίνονται. Το δέρμα είναι ερυθρό και επώδυνο ενώ συνυπάρχει έντονο το αίσθημα καύσους και κνησμού Προσβάλλεται κάθε περιοχή του σώματος και ιδιαίτερα οι καμπτικές επιφάνειες και η γεννητική περιοχή. Οι όνυχες μπορεί να παχυνθούν ή να διαχωριστούν από την βάση τους από υπονύχιες λίμνες πύου. Η απώλεια μαλλιών μέσα σε λίγες ημέρες έχει επίσης αναφερθεί. Οι βλάβες στον στοματικό βλεννογόνο είναι συχνές (γεωγραφική ή ρωγμώδης γλώσσα). Συνοδεύεται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές , λοιμώξεις και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη νοσηλεία των ασθενών.

Ερπητοειδές κηρίο. Πρόκειται για την φλυκταινώδη ψωρίαση της κύησης Εμφανίζεται κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης μέχρι τη γέννηση του παιδιού, ενώ μπορεί να συνεχίζεται και κάποιο διάστημα και μετά τη γέννηση. Εκδηλώνεται με ερύθημα στις πτυχές που καλύπτεται από φλύκταινες και ακολουθείται γενικευμένη φλυκταινώδη έκθυση Υποτροπιάζει σε κάθε ακόλουθη κύηση

Ανάστροφη ψωρίαση (ψωρίαση των παρατριμματικών περιοχών). Η ανάστροφη ψωρίαση εμφανίζεται σε καμπτικές επιφάνειες και σε παρατριμματικές περιοχές, όπως οι μηρογεννητικές πτυχές, οι μασχालιαίες πτυχές, οι οπισθοωτιαίες και οι υπομαζικές περιοχές. Οι ψωριασικές πλάκες που εντοπίζονται σε πτυχές του δέρματος είναι λείες, ερυθρές, με υγρή επιφάνεια.

Ερυθροδερμική ψωρίαση. Η ερυθροδερμική ψωρίαση χαρακτηρίζεται από έντονη ερυθρότητα του δέρματος που καταλαμβάνει όλη την έκταση του και αποτελεί βαριά μορφή ψωρίασης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό πυρετό, ρίγος και λευκοκυττάρωση.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Πέρα από την ερυθρότητα παρατηρείται απολέπιση του δέρματος, προσωρινή απώλεια τριχών και διαταραχή στην αύξηση των ονύχων (οριζόντιες γραμμώσεις).

Ψωρίαση των ονύχων. Αλλοιώσεις στους όνυχες παρατηρούνται στο 1/3 των ασθενών με ψωρίαση. Οι όνυχες μπορεί να προσβληθούν με ταυτόχρονη προσβολή του δέρματος ή ως μοναδική εντόπιση της νόσου. Μερικές φορές παρατηρούνται βοθρία (που οφείλονται σε μικρές παρακερατωσικές εστίες στην μήτρα του όνυχος), ονυχόλυση (αποχρωματισμός της πλάκας από την κοίτη του όνυχος), υπονύχια υπερκεράτωση (λόγω συσσώρευσης κερατίνης), κίτρινη χρώση (που οφείλεται σε άθροιση των γλυκοπρωτεϊνών του ορού στην κοίτη του όνυχος) και γραμμοειδείς αιμορραγίες (λόγω ευθραυστότητας των τριχοειδών). Οι αλλοιώσεις των ονύχων βοηθούν στη διάγνωση όταν οι δερματολογικές εκδηλώσεις δεν είναι χαρακτηριστικές ή είναι ανύπαρκτες. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί ολική δυστροφία του όνυχος (σημείο της κηλίδος ελαίου).

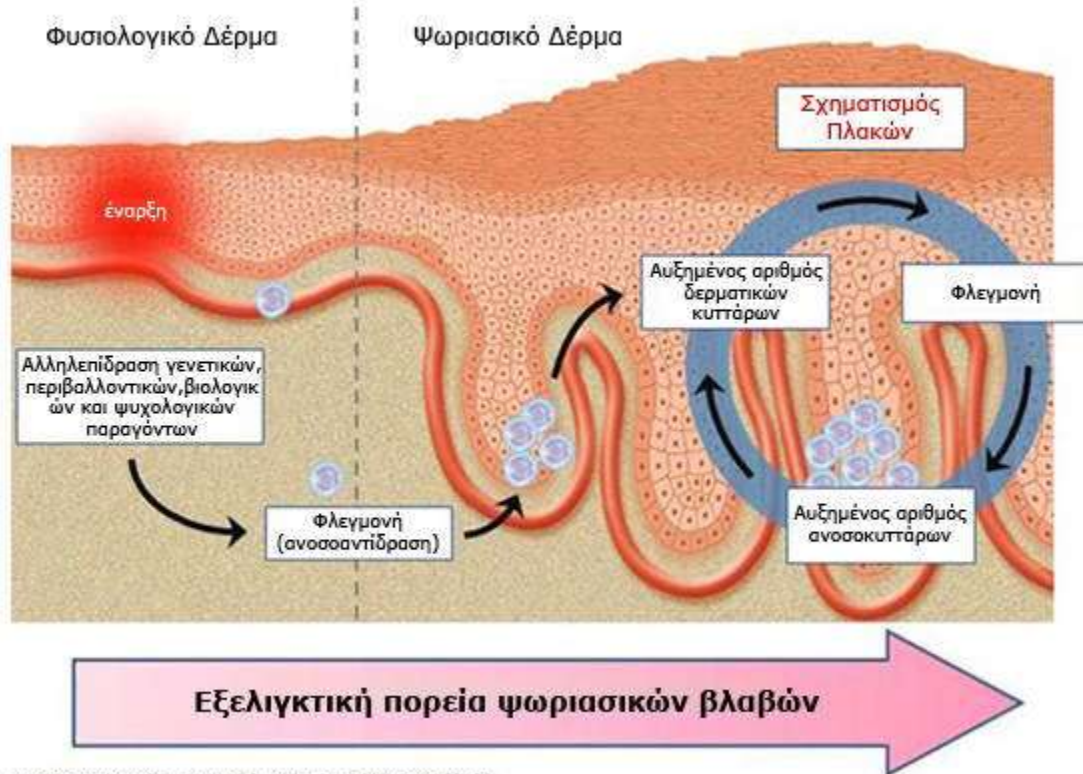
Ψωριασική αρθρίτιδα .Στο 60% των ασθενών η ψωρίαση μπορεί να προηγείται των αλλοιώσεων στις αρθρώσεις, στο 25% η νόσος στις αρθρώσεις προηγείται της ψωρίασης ενώ σε ένα ποσοστό 15% οι αλλοιώσεις στις αρθρώσεις και το δέρμα εμφανίζονται ταυτόχρονα. Δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας των δερματικών αλλοιώσεων και της επίδρασης της ενεργότητας της νόσου στις αρθρώσεις.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ	ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ
1. Ηλικία έναρξης	Ψωρίαση τύπου I- πριν την ηλικία των 40 ετών Ψωρίαση τύπου II- μετά την ηλικία των 40 ετών
2. Ο βαθμός σοβαρότητας σύμφωνα με την επιφάνεια του σώματος (BSA) που προσβάλλεται και του αριθμού των εντοπίσεων.	Ελαφριά ψωρίαση < 5% BSA Μέτρια ψωρίαση 5-10% BSA Σοβαρή ψωρίαση >10% BSA Εντοπισμένη / Γενικευμένη ψωρίαση
3. Τρόπος κατανομής	Ανάστροφη/ καμπτικών επιφανειών/ σμηγματορροϊκή
4. Μορφολογία	Κατά πλάκες, σταγονοειδής, ερυθροδερμική, φλυκταινώδης
5. Ανατομική θέση	Τριχωτού κεφαλής/ παλαμών –πελμάτων/ ονύχων/ περιγεννητικής περιοχής/ περιπρωκτικής περιοχής
6. Στάδιο εξέλιξης	Σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση Ασταθής εξανθηματική ψωρίαση

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Κατά την εμφάνιση της ψωρίασης μεταβάλλεται ο κυτταρικός κύκλος, με μείωσή του στις 36 ώρες έναντι του φυσιολογικού των 311 ωρών, με αποτέλεσμα την παραγωγή επιδερμικών κυττάρων με ρυθμό 28 φορές μεγαλύτερο από το φυσιολογικό. Κατ' αυτό τον τρόπο ο κύκλος ωρίμανσης και απόπτωσης των κερατινοκυττάρων μεταπίπτει στο ψωριασικό δέρμα στις 4 ημέρες από το φυσιολογικό των 26-28 ημερών στο υγιές δέρμα. Η επιδερμίδα και η δερμίδα αποκρίνονται ενιαία, καθώς αλλοιώσεις στη βασική ζώνη της επιδερμίδας και φλεγμονώδεις διαταραχές στο χόριο σηματοδοτούν αλλοιώσεις στην επιδερμίδα. [117,118]



Οι σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν ότι στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης ανοσολογικοί μηχανισμοί έχουν κυρίαρχο ρόλο. Συγκεκριμένα, η ψωρίαση θεωρείται η πιο συχνή T-κυτταρική διαμεσολαβούμενη φλεγμονώδης νόσος, αφού στις ψωριασικές βλάβες έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός T κυττάρων, που περιβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία του ανώτερου χορίου, ενώ το είδος των κυτοκινών που εμπλέκονται αντιστοιχεί σε TH-1 κύτταρα. Στο αίμα των ασθενών με ψωρίαση έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένων Τα- λεμφοκυττάρων και η διατήρηση των αλλοιώσεων της νόσου θεωρείται ως συνεχιζόμενη αυτό-αντιδραστική ανοσολογική απόκριση. [118,119,120]

Η ενεργοποίηση των T-κυττάρων γίνεται μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (Antigen Presenting Cells=APC.) Αρχικά έχουμε την σύνδεση του αντιγόνου με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τύπου I, II στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων του δέρματος. Κατόπιν, τα κύτταρα Langerhans, τα οποία αποτελούν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της επιδερμίδας αρχίζουν να ωριμάζουν και κατά την διαδικασία αυτή αποκτούν αυξημένη ικανότητα διέγερσης των T-κυττάρων μέσω αυξημένης σύνθεσης μορίων επιφανείας όπως τα CD40, CD80, CD86 K και ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1)⁷⁴. Στη συνέχεια τα κύτταρα Langerhans μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες που παροχετεύουν το δέρμα. Εκεί το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο αλληλεπιδρά με τα T λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους. Ακολουθεί πολλαπλασιασμός των αρχέγονων T λεμφοκυττάρων μερικά από τα οποία αποκτούν χαρακτηριστικά κυττάρων μνήμης, εισέρχονται στην κυκλοφορία και εξέρχονται στα σημεία φλεγμονής μέσω αλληλεπίδρασης με το αντιγόνο LFA-1 (lymphocyte functional antigen), το αντιγόνο VLA-4 (very late antigen 4) το μόριο προσκολλησεως ICAM-1 και το VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Στην επιδερμίδα και το χόριο των ψωριασικών βλαβών τα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν έναν μεγάλο αριθμό κυτοκινών (IFN- γ , IL-2 και TNF- α), οι οποίες είναι σε θέση να διεγείρουν τα γειτονικά κύτταρα (κερατινοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα) και να εκκρίνουν και αυτά τις δικές τους κυτοκίνες. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αύξηση της μιτωτικής δραστηριότητας, η μειωμένη ωρίμανση των κερατινοκυττάρων και η εμφάνιση αγγειακής υπερπλασίας. [121]

Επιπρόσθετα, στις ψωριασικές αλλοιώσεις ανευρέθησαν αυξημένες συγκεντρώσεις TNF- α και IL-1. Αυξημένα επίπεδα TNF- α έχουν βρεθεί στο δέρμα, τις αρθρώσεις, τον ορό ψωριασικών ασθενών και έχουν συσχετιστεί με την βαρύτητα της νόσου. Αναφέρεται και ως μια κυτοκίνη φρουρός διότι κινητοποιεί την άμυνα σε απάντηση προς την τοπική βλάβη. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς, ασκεί ευεργετικές επιπτώσεις, όπως αύξηση των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή ενάντι στις λοιμώξεις. Ο TNF- α είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιη-μένων T και B κυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer). Στο στάδιο της φλεγμονής, κατά κύριο λόγο συντίθεται από τα μακροφάγα σε απάντηση σε διάφορα προφλεγμονώδη ερεθίσματα. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική φλεγμονή και βλάβη των οργάνων, όπως για παράδειγμα, στη σηψαιμία, όπου η αυξημένη απελευθέρωση του TNF- α οδηγεί σε σηπτική καταπληξία. Σε γενικές γραμμές, ο TNF- α αυξάνεται σε παθολογικές καταστάσεις, προάγει την παραγωγή και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής και καταστροφής των ιστών, παίζοντας τον κύριο ρόλο στον φλεγμονώδη καταρράκτη στα πλαίσια της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Ωστόσο, θα πρέπει να θεωρηθεί ως μια από τις σημαντικότερες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που συμμετέχουν σε ένα περίπλοκο δίκτυο, και όχι σαν ένα απλό μέλος του φλεγμονώδους καταρράκτη.[122]

Ο TNF απελευθερώνεται από τα κύτταρα σύνθεσης του (μακροφάγα, T-κύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, κοκκιοκύτταρα, NK κύτταρα, ινοβλάστες, νευρώνες και κερατινοκύτταρα) σε διαλυτή μορφή (που σχηματίζεται από τρία 17 kDa μονομερή) (soluble TNF=sTNF), ο οποίος στη συνέχεια μετατρέπεται σε διαμεμβρανικό TNF (transmembrane TNF, tmTNF) η πρόδρομη μορφή του οποίου δεσμεύεται με την κυτταρική μεμβράνη, με την βοήθεια του TNF-α μετατροπτικού ενζύμου (TACE). Ποικίλα ερεθίσματα μπορούν να επάγουν την σύνθεση του TNF από τα κύτταρα. Τα μακροφάγα συνθέτουν TNF υπό την παρουσία βακτηριδίων, ιών, κυτοκινών (IL-1, IL-7, GM-CSF, IPN-γ), κυττάρων όγκου, ακτινοβολίας, ισχαιμίας, υποξίας και τραύματος. Ο tmTNF επάγει την σύνθεση άλλων κυτοκινών όπως IL-1, IFN-α και IL-2, οι οποίες με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή TNF84. Ο TNF είναι ικανός να επάγει την σύνθεση των παραγόντων ρύθμισης όπως IL-10, προσταγλανδίνες και κορτικοστεροειδή, οι οποίες αναστέλλουν την μεταγραφή και περαιτέρω απελευθέρωση του. Οι δυο μορφές του TNF συνδέονται με τους υποδοχείς, TNFR1 και TNFR2 που είναι γλυκοπρωτείνες και μεσολαβούν σε διάφορες αντιδράσεις. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει μια ειδικότητα τόσο για τον sTNF που συνδέεται με τον υποδοχέα TNFR1 όσο και για τον tmTNF που συνδέεται με τον TNFR2, προκαλώντας διαφορετικές αντιδράσεις ανάλογα με την μεταβολική κατάσταση του κυττάρου. Ο υποδοχέας TNFR1 εκφράζεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα με εξαίρεση τα ερυθροκύτταρα ενώ ο TNFR2 κυρίως τον συναντάμε στα ενδοθυλιακά και αιμοποιητικά κύτταρα (hematopoietic stem cells)84. Ο κύριος μηχανισμός δράσης του TNF (sTNF ή tmTNF) είναι αφού ενσωματωθεί στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου μέσω των υποδοχέων να συνθέσει τον παράγοντα kappa B1 (NF-kB1), μια οικογένεια παραγόντων μεταγραφής που ελέγχει μεγάλο αριθμό γονιδίων, προωθώντας την προγραμματισμένη απόπτωση η οποία εξαρτάται από την δράση της κασπάσης 8 και 3. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η απόπτωση μπλοκάρεται από το FADD (Fas-associated death domain) όπως είναι η IL-1β. Εν τούτοις, όταν ένα κύτταρο έχει μολυνθεί από ένα παθογόνο μικροοργανισμό, η απόπτωση δεν αναστέλλεται και η ενεργοποίηση του TNF-TNFR1 διατηρείται86. [127]

Οι λεμφοτοξίνες (LT) επίσης εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες. Είναι μέλη της οικογένειας του TNF και έχουν αρκετές ομοιότητες παρότι διαφέρουν σε μοριακό και βιολογικό επίπεδο86. Η λεμφοτοξίνη άλφα 3 (LTα3) που μέχρι πρότινος αναφερόταν και ως TNF-α, είναι δομικά όμοια με τον sTNF, αλλά σε αντίθεση με τον sTNF δεσμεύει αδιακρίτως και τους δυο υποδοχείς της μεμβράνης TNFR1 και TNFR2. Μια ακόμα λεμφοτοξίνη είναι αυτή που περιέχει και άλφα και βήτα ετεροδιμερή και γι'αυτό τον λόγο αναφέρεται ως LTαβ. Η λεμφοτοξίνη άλφα-βήτα συνδέεται με του υποδοχείς LTβR, ωστόσο μπορεί να συνδεθεί και με τους υποδοχείς TNFR1 και TNFR286. Η σύνθεση της λεμφοτοξίνης μπορεί να γίνει από σπληνικά CD4 κύτταρα ή και από άλλα κύτταρα του σπλήνα, εφόσον διεγερθούν από την IL-4, IL-7 ή ακόμα και από τις χυμοκίνες 19 και 21 (CCL-19 και CCL-21)87. Οι υποδοχείς της λεμφοτοξίνης είναι παρόντες στους ινοβλάστες,

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μαστοκύτταρα. Ωστόσο, είναι απόντες σε T και B λεμφοκύτταρα και σε κύτταρα φονέων. Η ικανότητά τους να συνδέονται με τη LTαβ εξαρτάται από την επαφή κυττάρου με κυττάρο μεταξύ των λεμφοκυττάρων⁸⁶. Έχει φανεί ότι ο TNF είναι σε θέση να κατευθύνει την διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε δενδριτικά κύτταρα αντί σε μακροφάγα και να επάγει την παραγωγή μιας σειράς χυμοκινών που διευκολύνουν την μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων και την έναρξη της ανοσολογικής απάντησης κατά την διάρκεια της ωρίμανσης τους. Στην απάντηση των T κυττάρων στα αντιγόνα, ο TNFR2 δεσμεύει τα CD28 και διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της IL-2 και στην επιβίωση των T λεμφοκυττάρων⁸⁸. Επιπλέον, ο TNF είναι ικανός να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να προωθήσει την απόπτωση τους και το τέλος της ανοσολογικής απάντησης μέσω του θάνατου αυτών των κυττάρων. Μπορεί να αυξήσει τη χημειοταξία των T κυττάρων στο σημείο της βλάβης, με τη διαμεσολάβηση της CXCL-10 μέσω ρύθμισης των μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων⁸⁹. Σε αυτοάνοσες διεργασίες, ο TNF μπορεί να απομονώσει πρόδρομα αυτοαντιδρώντα T κύτταρα στον θύμο αδένα ή ακόμη να καθιστά τα κυκλοφορούντα T κύτταρα ανενεργά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ο TNF μπορεί να ασκήσει τόσο ένα ανοσοκατασταλτικό όσο και ένα ανοσοδιεγερτικό ρόλο, ανάλογα με την γενετική προδιάθεση του ατόμου, τον χρόνο της νόσου και τα επίπεδα του κυκλοφορούντος TNF⁹⁰. Στην ψωρίαση, ο TNF συντίθεται στα μακροφάγα στα κερατινοκύτταρα και στα κύτταρα Langerhans και διανέμεται σε όλη την επιδερμίδα, κατά προτίμηση κοντά στα αιμοφόρα αγγεία στο ανώτερο χόριο. Σε τραυματισμένο δέρμα, ο TNFR1 κυριαρχεί στα κερατινοκύτταρα, στα κύτταρα Langerhans και στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, ενώ ο TNFR2 εκφράζεται κυρίως στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων δέρματος. [130,131]

Άλλες κυτοκίνες εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης είναι οι ακόλουθες:

Η **IL-1** παράγεται κυρίως από τα κερατινοκύτταρα στο δέρμα και αποτελεί σημαντικό κυτταρικό κινητοποιητή μηχανισμών φλεγμονής. Με τον όρο IL-1 αναφερόμαστε σε δυο κυτταροκίνες, την ιντερλευκίνη 1 άλφα (IL-1α) και την ιντερλευκίνη 1 βήτα (IL-1β), οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, αλλά δεσμεύονται από τους ίδιους υποδοχείς και έχουν παρόμοιες δράσεις. Έτσι, κατά την απελευθέρωσή της η IL-1 ενεργοποιεί τα Tα- λεμφοκύτταρα, τη σύνθεση άλλων κυτοκινών όπως TNF-α, IL-6, IL-8, INF-γ, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, την αγγειογένεση και αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης. Η IL-1 επηρεάζει την έκφραση 388 γονιδίων, ανάμεσα στα οποία εκείνα που σχετίζονται με την πρωτεόλυση, τα μόρια προσκόλλησης και την ανώμαλη επιδερμική διαφοροποίηση που παρατηρείται στην ψωρίαση.

Η **IL-2** δρά ως αυξητικός παράγοντας των λεμφοκυττάρων και έχει βρεθεί αυξημένη στις ψωριασικές βλάβες. Ο υποδοχέας της εκφράζεται στα 38 ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και μπορεί να μετρηθεί σαν διαλυτή πρωτεΐνη (sIL-2R). Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα sIL-2R στον ορό των ασθενών με ψωρίαση όπου υπήρχε και θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου ενώ μειωμένα επίπεδα της συσχετίστηκαν με κλινική βελτίωση.[94]

Η **IL-6** είναι μια ακόμη ιντερλευκίνη που μετέχει στην παθογένεια της ψωρίασης. Η κύρια δράση της είναι να ρυθμίζει την παραγωγή και άλλων κυττοκινών, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων, και την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης στην φλεγμονώδη αντίδραση. Η IL-6 είναι παρούσα στο υγιές δέρμα και ανοσολογικά ανιχνεύεται στα κερατινοκύτταρα, στα ενδοθυλιακά κύτταρα, στους ινοβλάστες και στα μονοκύτταρα⁹⁶. Στην ψωρίαση δρα σαν αυτοκρινής μιτογόνο παράγοντας και με την συνεργική δράση της IL-1 και του TNF-α συμβάλλει στον υπερπολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω του υποδοχέα EGF(epidermal growth factor)⁹⁶. Σε μελέτη του Goodman και συν. παρατηρήθηκε αυξημένη IL-1 στο ψωριασικό δέρμα συγκριτικά με το υγιές δέρμα μαρτύρων. Διαπίστωσαν ότι αυξημένη έκφραση της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης σημειώθηκε στις θηλές του χορίου και το επιπολής αγγειακό δίκτυο. Αυξημένες τιμές IL-1 και IL-6 έχουν βρεθεί και σε άλλες παθήσεις όπως κατάθλιψη, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και παχυσαρκία [100].

Η **IL-8** παίζει σημαντικό ρόλο στη δέσμευση των ουδετεροφίλων. Επίσης, προωθεί τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, διεγείρει την αγγειογένεση και παρατηρείται αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της στο τραυματισθέν δέρμα⁹⁸. Αυξημένες τιμές IL-8 έχουν βρεθεί τόσο στον ορό όσο και στις δερματικές αλλοιώσεις των ψωριασικών ασθενών⁹⁹. Έχει φανεί ότι η IL-8 μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία των μικροαποστημάτων Munro και των σπογγιόμορφων φλυκταίνων του Kogojí μέσω της χημειοτακτικής δράσης των ουδετεροφίλων και να συμβάλλει στην μετανάστευση των μαστοκυττάρων στο χόριο των ψωριασικών βλαβών.

Η **IL-15** ανιχνεύεται στην ψωριασική επιδερμίδα σε αυξημένα ποσά, σε σχέση με το μη προσβεβλημένο δέρμα και με το δέρμα υγιών μαρτύρων. Η συμμετοχή της στην

παθογένεια της ψωρίασεως έγκειται στο γεγονός ότι αναστέλλει την απόπτωση των κερατινοκυττάρων.

Η **IFN-γ** είναι προϊόν ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων και ανευρίσκεται σε αυξημένες τιμές στον όρο και στις δερματικές βλάβες των ψωριασικών ασθενών. Προάγει την έκφραση του ICAM-1 και των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA στα κερατινοκύτταρα, και επάγει την έκφραση των υποδοχέων του TNF και της IL-1102. Η IFN-γ προάγει την μιτωτική δραστηριότητα στα ψωριασικά κερατινοκύτταρα σε αντιδιαστολή με αυτά της φυσιολογικής επιδερμίδας τα οποία τα αναστέλλει.

Παρότι πιστεύαμε ότι μόνο Th1 κύτταρα εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης βρέθηκε ότι και τα Th17 κύτταρα διαδραματίζουν ένα σπουδαίο ρόλο. Τα Th17 κύτταρα παράγουν την **IL-17** και **IL-22**104-6. Ο ρόλος της IL-17 σαν μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη είναι η επέκταση και διατήρηση της οδού Th17. Αυτός ο νέος δρόμος αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών διότι συσχετίστηκε με την εμφάνιση και την πορεία της ψωρίασης107-8. Σε μελέτη 70 ψωριασικών ασθενών βρέθηκε ότι η IL-17 και IL-22 ήταν ιδιαίτερα αυξημένες στις ψωριασικές βλάβες ενώ η IL-22 συσχετίστηκε και με την βαρύτητα της νόσου.

Η **IL-22** αυξάνει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων καθώς και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων τα οποία οδηγούν στη παραγωγή κυτταροκινών και διαμεσολαβητών φλεγμονής. Η συγκεκριμένη κυτοκίνη παράγεται τόσο από τα Th17 λεμφοκύτταρα όσο και από μια νέα ομάδα λεμφοκυττάρων, τα Th22 λεμφοκύτταρα109. Η σημασία της στην παθογένεια τη ψωρίασης είναι μεγάλη, καθώς σε μελέτες έχει φανεί ότι είναι ικανή να αυξήσει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων 40 τόσο σε in vivo όσο και σε in vitro πειραματικά μοντέλα, ενώ τα επίπεδα της έχουν συσχετιστεί άμεσα με την βαρύτητα της νόσου. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η IL-22 αυξάνει την έκφραση των ντιφενσινών και συγκεκριμένων μεταλλοπρωτεϊνών στην επιδερμίδα με αποτέλεσμα την διατήρηση της φλεγμονής. Η ντιφενσίνη (hBD2) είναι ένα σημαντικό αντιμικροβιακό πεπτίδιο που εκφράζεται στα επιδερμικά κύτταρα και έχει προστατευτικό ρόλο έναντι σε παθογόνους μικροοργανισμούς, έχει ισχυρή χημειοτακτική αλλά και προφλεγμονώδη δράση, και βοηθά στην διατήρηση της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος[129].

Η **IL-23** είναι μία ετεροδιμερής κυτταροκίνη η οποία περιλαμβάνει την υπομονάδα p40 της IL-12 και μία δεύτερη την p19. Και οι δύο υπομονάδες της έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλουν στην διατήρηση των ψωριασικών βλαβών¹¹¹. Παρόμοια δράση στην επαγωγή Th1 ανοσολογικής απάντησης φαίνεται να παίζει και η IL-18, η οποία αυξάνεται εκτός από το δέρμα και στον ορό των ψωριασικών ασθενών.

Τα νεότερα δεδομένα για τον ανοσολογικό μηχανισμό που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης συντείνουν στη θεώρηση της ψωρίασης ως συστηματικής νόσου, αλλά και αποτελούν το εφαλτήριο για την ανεύρεση και την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών που θα ελέγχουν την εξέλιξη της φλεγμονής δρώντας σε συγκεκριμένα μόρια-κλειδιά ή σε κομβικά κυτταρικά μονοπάτια. Με τον τρόπο αυτό, μειώνουν τα συμπτώματα που προκύπτουν από την χρονιότητα της νόσου, καθιστώντας αυτές τις θεραπευτικές επιλογές εξαιρετικά ελπιδοφόρες σε σοβαρές μορφές της νόσου και σε περιπτώσεις που είναι ανθεκτική σε συμβατικές θεραπείες.

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προσβάλλει το 2-3% του γενικού πληθυσμού. Η κλινική της εκδήλωση απαιτεί την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η κλινική παρατήρηση σε συνδυασμό με την ανοσολογική έρευνα μπόρεσαν να ερμηνεύσουν πως τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως μια λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκκοκο μπορεί να δράσει ως υπεραντιγόνο να διεγείρει τα T-λεμφοκύτταρα και να εκδηλώσει την νόσο. Ωστόσο, ο λόγος για τον οποίο η διεγερση των T-λεμφοκυττάρων σε ορισμένους ασθενείς οδηγεί τελικά στην ψωρίαση παραμένει ασαφής και απαιτεί την ταυτοποίηση των γονιδίων που συμβάλλουν στον φαινότυπο της 112-15. Μελέτες επισημαίνουν την ισχυρή γενετική συνιστώσα, ωστόσο, ο τρόπος κληρονομικότητας είναι ακόμα αδιευκρίνιστος και ποικίλλει σε διαφορετικούς τύπους της νόσου. Δυο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί στα νησιά Φαρόε και στη Σουηδία το 1963 και 1967 αντίστοιχα, παρατήρησαν ότι ποσοστό 91% των ασθενών με ψωρίαση είχαν τουλάχιστον έναν πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενή με ψωρίαση, ενώ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού ψωριασικών ασθενών ανέρχεται σε 2,7. Στο 70% των μονοζυγωτικών διδύμων, η ψωρίαση αναπτύσσεται ταυτόχρονα 116,117. Η πιθανότητα εμφάνισης της αυξάνεται στο 70% όταν και οι δυο γονείς πάσχουν από ψωρίαση συγκριτικά με το 1-4% του γενικού πληθυσμού ενώ αν πάσχει μόνο ο ένας από τους γονείς σε 25% για το πρώτο και σε 31% για το δεύτερο παιδί. Ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των αντιγόνων των λευκοκυττάρων (HLA) και της ψωρίασης έχει παρατηρηθεί συμπεριλαμβανομένων των HLA τάξεως I (HLA-B13,-B17,-B39,-B57-Cw6,-Cw7) και τάξεως II (DR4, DR7, -DR55, HLA-Cw2 και HLA-B27) 118-22. Το αντιγόνο HLA-B27 είναι ιδιαίτερα συχνό σε ασθενείς που παρουσιάζουν ψωριασική αρθρίτιδα. Το HLA-B57 ανιχνεύεται πιο συχνά σε ψωριασικούς ασθενείς με εκτεταμένη μορφή της νόσου, ενώ σε ασθενείς με ψωριασική ερυθροδερμία παρατηρείται αυξημένη συχνότητα του Aw13 και του B13. Ο επίτοπος HLA-Cw*0602 εμφανίζεται στα 2/3 των ασθενών με ψωρίαση αλλά μόνο στο 10%-15% του γενικού πληθυσμού. [109]

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 20 γονιδιακοί τόποι και περισσότερα από 1300 γονίδια για την ψωρίαση. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια προκαλούν διαφοροποιήσεις τόσο σε κυτταρικό όσο και μοριακό επίπεδο και επηρεάζουν τόσο την λειτουργία και δομή του επιδερμικού κυττάρου όσο και την ανοσολογική απάντηση 126. Για τον τύπο I της ψωρίασης, (εκδήλωση της νόσου πριν από την ηλικία των 40 χρόνων) από ελέγχους του γονιδιώματος έχει φανεί ότι το γονίδιο που εμπλέκεται είναι το PSOR1 που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 πολύ κοντά στο HLA-Cw6 και ευθύνεται για το 35-50% της γενετικής προδιάθεσης για την ανάπτυξη της ψωρίασης 127-28. Ένα ιδιαίτερο αλληλόμορφο που ανευρίσκεται στην περιοχή του HLA-C, το HLACw0602 έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένους ψωριασικούς φαινοτύπους. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς αυτοί που φέρουν αυτό το αλληλόμορφο εμφανίζουν την νόσο σε μικρότερη ηλικία, παρουσιάζουν πιο εκτεταμένη νόσο και συχνότερα την σταγονοειδή μορφή, παρουσιάζουν

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

πιο συχνές εξάρσεις μετά από λοιμώξεις ή κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς αυτοί πάσχουν σπανιότερα από ψωρίαση παλαμών πελμάτων, ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, ψωριασική ονυχία και ψωριασική αρθρίτιδα.

Εκτός από το PSORS1 έχουν απομονωθεί και άλλες πιθανές γονιδιακές περιοχές που σχετίζονται με την ψωρίαση. Πιο συγκεκριμένα, με την βοήθεια μελετών ανάλυσης σύνδεσης, έχουν αναγνωρισθεί οι περιοχές από PSORS2 έως PSORS9 στις οποίες έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένες αλληλουχίες που σχετίζονται με τον φαινότυπο της ψωρίασης. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη γονιδιακής περιοχής στο άπω άκρο του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 17 (επίτοπος PSORS2), η οποία συμμετέχει στους μηχανισμούς εκδήλωσης της ψωρίασης ενώ σε έξι οικογένειες με οικογενή ψωρίαση αναγνωρίστηκε ένας άλλος επίτοπος στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 4 (PSORS3). Επίτοποι, οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την ψωρίαση σε μελέτες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων είναι οι εξής: ο PSORS4 στο χρωμόσωμα 1q, ο PSORS5 στο 3q, ο PSORS6 στο 17q ο PSORS7 στο 1q ο PSORS8 στο 16q για την ψωριασική αρθρίτιδα και ο PSORS9 στο 4q31130-35. Ο επίτοπος PSORS1 στο χρωμόσωμα 6q παρατηρείται στο 35-50% των ασθενών με ψωρίαση. Για τον λόγο αυτό θεωρείται ο σημαντικότερος και οι περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες εστιάζονται στην ανίχνευση του γονιδίου (ή των γονιδίων) της ψωρίασης στην περιοχή αυτή. Επίσης, το γονίδιο MICA έχει βρεθεί στο χρωμόσωμα 6. Το MICA017 έχει εντοπιστεί πιο συχνά στους ασθενείς με κοινή ψωρίαση ενώ το MICA002 στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Άλλο ένα γονίδιο το οποίο έχει συνδεθεί με συγκεκριμένο ψωριασικό φαινότυπο είναι το γονίδιο IL36RN. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί τον υποδοχέα του ανταγωνιστή της IL36 (IL36Ra). Η κύρια λειτουργία αυτού του διαλυτού μορίου είναι να εξουδετερώνει τη φλεγμονώδη δράση των κυτταροκινών της οικογένειας IL3618137. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι υπάρχει συσχετισμός της μετάλλαξης αυτής με μια ιδιαίτερη μορφή ψωρίασης, την γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση που φέρουν τη μετάλλαξη αυτή, έχουν κατάργηση της δράσης του υποδοχέα IL36Ra με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή των κυττοκινών IL-1, IL-6 και IL-8. Υπό αυτές τις συνθήκες τα αυξημένα επίπεδα της IL-1 είναι πιθανό να προκαλούν γενικευμένη φλεγμονή και περιφερική ουδετεροφιλία, δυο από κυριότερα χαρακτηριστικά της φλυκταινώδους ψωρίασης. Η σημασία της ταυτοποίησης των μεταλλάξεων IL36RN είναι μεγάλη καθώς έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον στη θεραπευτική χρήση ανταγωνιστών IL-1 (π.χ anakinra), με ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν από μικρές μελέτες σε σειρές περιστατικών¹³⁸. Η ψωρίαση ανήκει στην κατηγορία των πολύπλοκων γενετικών αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η νόσος του Chron. Μένει να διευκρινιστεί η αναλογία των γενετικών έναντι των περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν αυτές τις παθήσεις. Η μελλοντική ανακάλυψη μιας «φαρμακογενετικής υπογραφής» που θα περιλαμβάνει το πρόσθετο αποτέλεσμα πολλαπλών γενετικών πολυμορφισμών μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην επιλογή μελλοντικών θεραπειών^[115].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ [94,100]

Πολλές τοπικές και συστηματικές θεραπείες έχουν προταθεί για την ψωρίαση. Η εντοπισμένη νόσος θεραπεύεται κατά προτίμηση με τοπική αγωγή ή με φωτοθεραπεία. Η βαρύτερη ή πιο εκτεταμένη ψωρίαση απαιτεί θεραπεία με συνδυασμό φωτοθεραπείας και τοπικών θεραπειών ή με φωτοχημειοθεραπεία. Η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε βαριές περιπτώσεις με ενεργό ψωρίαση και με συχνές υποτροπές, που δεν μπορούν να ελεγχθούν με άλλα μέτρα.

ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΤΟΠΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ: (ομάδα I-V) δρουν άμεσα αλλά το αποτέλεσμα είναι παροδικό.

Χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση της φλεγμονής και του κνησμού και όταν ο ασθενής έχει περιορισμένο αριθμό βλαβών. Όταν οι πλάκες είναι λίγες, μικρές και επιμένουν μπορούν να αντιμετωπιστούν και με ενδοφλεβική έγχυση τριαμσινολόνης 10mg/ml (Kenalog). Όταν χρησιμοποιούνται συνεχώς, τα κορτικοστεροειδή χάνουν την αποτελεσματικότητά τους.

Στις παρενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών ανήκουν η ατροφία, η ακμή εκ στεροειδών, η ιδρώα και οι τηλεαγγειεκτασίες.

Ο καλύτερος τρόπος χορήγησης των στεροειδών είναι τα κυκλικά σχήματα (π.χ δύο φορές ημερησίως για 7 με 14 ημέρες και στη συνέχεια περίοδος διακοπής 7-14 ημερών).

ΑΝΘΡΑΛΙΝΗ: Η χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και σταγονοειδής ψωρίαση ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με ανθραλίνη.

Ασκεί άμεση δράση τόσο στα κερατινοκύτταρα όσο και στα λευκοκύτταρα μέσω καταστολής της δημιουργίας των ουδετεροφίλων και την αναστολή των προερχόμενων από τα μονοκύτταρα TNF-α, IL-6 και IL-8

Εφαρμόζεται με την μέθοδο της "σύντομης επαφής με το δέρμα", σύμφωνα με την οποία ο ασθενής εφαρμόζει το φάρμακο στις βλάβες και το ξεπλένει μετά από 20 λεπτά. Αν ο

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

ασθενής ανέχεται καλά το φάρμακο, πρέπει να το αφήνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η ανθραλίνη πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις πλάκες και όχι στο υγιές δέρμα.

Στις παρενέργειες της ανθραλίνης περιλαμβάνεται ο ερεθισμός και η χρώση του δέρματος.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D3:

ΚΑΛΣΙΠΟΤΡΙΟΛΗ: Το πρώτο ανάλογο βιταμίνης D3, η καλσιποτριόλη, έχει γίνει ευρέως χρησιμοποιούμενο τοπικό φάρμακο για την ψωρίαση κατά πλάκας. Η ταλκασιτόλη, νέο ανάλογο της βιταμίνης D3, έχει αρχίσει να κυκλοφορεί ως εναλλακτική θεραπεία σε μερικές χώρες¹⁴².

Η βιταμίνη D3 επάγει την διαφοροποίηση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων.

Εφαρμόζεται μία ή και δύο φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή κάθε ασθενούς, σε ποσότητες μέχρι και 100 γραμμαρίων την εβδομάδα.

Η καλσιποτριόλη πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις πλάκες και όχι σε υγιές δέρμα.

47

Λόγω της ιδιότητας της να απορροφά την UV ακτινοβολία, η καλσιποτριόλη, πρέπει να εφαρμόζεται μετά από έκθεση σε φως, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με UV φως.

Στις παρενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται ένας ήπιος ή παροδικός τοπικός ερεθισμός του δέρματος και ερύθημα.

Για καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά τοπικά στεροειδή ομάδας II έως V.

ΤΑΖΑΡΟΤΕΝΗ: Είναι ένα τοπικό ακετυλαϊκό ρετινοειδές που δρα σε ειδικούς υποδοχείς του πυρήνα του κυττάρου. Στη ψωρίαση δρα τροποποιώντας τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, καθώς επίσης καταστέλλει και τη φλεγμονή¹⁴³. Μειώνει κυρίως τον σχηματισμό λεπίων και το πάχος της πλάκας ενώ υπάρχει και μείωση του ερυθήματος.

Η γέλη ταζαροτενίου 0,05% ή 0,1% (Tazorac) εφαρμόζεται μια φορά κάθε βράδυ.

Το φάρμακο πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις πλάκες και όχι σε υγιές δέρμα.

Ο ερεθισμός που προκαλείται από το φάρμακο αντιμετωπίζεται με τοπικά στεροειδή της ομάδας II έως V, τα οποία εφαρμόζονται μία φορά την ημέρα. Όταν ελέγξουμε τον ερεθισμό, μειώνουμε την συχνότητα εφαρμογής των στεροειδών.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Η μόνη παρενέργεια του είναι ότι προκαλεί έντονο ερεθισμό του δέρματος.

ΠΙΣΣΑ: Τα τοπικά σκευάσματα πίσσας εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως στην θεραπεία της ψωρίασης.

Ο αντιψωριασικός μηχανισμός αυτών των εξαιρετικά σύνθετων μειγμάτων είναι άγνωστος.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, με σαλικυλικό οξύ ή με τοπικά στεροειδή.

Στις παρενέργειες είναι ότι οι πίσσες έχουν δυσάρεστη οσμή και προκαλούν λέκκιασμα του δέρματος και των ρούχων.

ΗΠΙΑ ΜΑΛΑΚΤΙΚΑ: Μεταξύ των θεραπευτικών περιόδων θα πρέπει να γίνεται γενική φροντίδα του δέρματος με ήπια μαλακτικά ώστε να αποφευχθεί η ξηρότητα του δέρματος, που οδηγεί σε σύντομη υποτροπή και να παραταθούν τα χωρίς θεραπεία διαστήματα. Τα βοηθητικά φάρμακα, όπως το σαλικυλικό οξύ ή η ουρία, μπορεί να βοηθήσουν.

ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ: Οι αλοιφές που περιέχουν σαλικυλικό οξύ (μέχρι 10%) χρησιμεύουν ως αρχική θεραπεία για την αφαίρεση των λεπιών (κερατολυτική δράση), ενώ συγχρόνως διευκολύνουν την καλύτερη διείσδυση των φαρμάκων που συνδέονται μαζί του. Για τη θεραπεία βλαβών στο σώμα, σαλικυλικό οξύ σε παραφίνη και το τριχωτό της κεφαλής ενσωματωμένο σε υδατοδιαλυτές υδρόφιλες διαλύματα ή κρέμες, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό. Το σαλικυλικό οξύ θα πρέπει να εφαρμόζεται στα παιδιά με μεγάλη προσοχή, λόγω της αυξημένης απορρόφησης μέσω του δέρματος και των επακόλουθων νευροτοξικών και νεφροτοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΥΡΙΑ: Η ουρία μέχρι 10% είναι επίσης γνωστή για την κερατολυτική της δράση. Ενσωματωμένη σε υδρόφιλες κρέμες η ουρία, είναι μία χρήσιμη τοπική θεραπεία για την πρόληψη της ξηρότητας του δέρματος, που μπορεί να προκαλέσει ψωρίαση. 49

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΠΕΡΙΩΔΕΣ ΦΩΣ

I. ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (PUVA)

Η εφαρμογή από το στόμα φωτοευαισθητοποιητικού παράγοντα (8-μεθο-ξυψωραλενίου) με επακόλουθη ακτινοβολία UVA, είναι γνωστή ως φωτοχημειοθεραπεία ή PUVA (ψωραλένιο+UVA)145-47. Η PUVA είναι εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία για την ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένων των εκτεταμένων μορφών της νόσου. Μετά την

εισαγωγή της από τους Parish και συν. το 1974, η PUVA έγινε μια σημαντική θεραπευτική επιλογή για την ψωρίαση (34,35)

Κλινική χρήση: Η PUVA χρησιμοποιείται για την θεραπεία της μέτριας έως βαριάς κοινής ψωρίασης. Είναι αποτελεσματική στη χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και στην οξεία εξανθηματική ψωρίαση. Στη φλυκταινώδη ψωρίαση, η PUVA θα πρέπει να εισάγεται στη θεραπεία με προσοχή και να αρχίζει μόνο μετά από άλλη αρχική θεραπεία για τη διακοπή του σχηματισμού νέων φλυκταινών. Σε ασθενείς με ήπιες μορφές ψωριασικής αρθρίτιδας, η PUVA ωφελεί όχι μόνο τις δερματικές βλάβες αλλά και τις αρθρώσεις. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη συστηματικών ρετινοειδών (Re-PUVA).

Μηχανισμός δράσης: Ο κύριος μηχανισμός δράσης της PUVA είναι η διασταυρούμενη σύνδεση του DNA, που οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης DNA και της αναπαραγωγής των κυττάρων. Ανοσοκατασταλτικές δράσεις κυρίως στα T-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα του Langerhans, μπορεί να εξηγήσουν την αντιυπερπλαστική και αντιφλεγμονώδη δράση της.

Δοσολογία: Για την θεραπεία PUVA, χρησιμοποιείται σταθερή δόση φωτοευαισθητοποιητικού παράγοντα, ψωραλενίου (0,6-0,8mg/kg 8-MOP) και αυξανόμενη δόση UVA φωτός. Συνήθως η UVA αυξάνεται κατά 0,5 J/cm². Όμως, όταν έχουμε τύπο δέρματος III και άνω, η δόση μπορεί να αυξηθεί γρηγορότερα. Στον τύπο I επιβάλλεται προσεκτική παρακολούθηση του αρχικού ερυθήματος και η αύξηση της δόσης της PUVA είναι πιο αργή. Για να περιοριστεί στο ελάχιστο ο κίνδυνος ηλιακού εγκαύματος, η δόση UVA αυξάνεται κάθε τρίτη μέρα. Η εξαφάνιση των βλαβών απαιτεί συνήθως 20-25 συνεδρίες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σε ευαίσθητους ασθενείς, η χορήγηση 8-MOP από το στόμα, οδηγεί σε γαστρεντερικές διαταραχές που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Η υπέρβαση της δοσολογίας 8-MOP προκαλεί ζάλη, ναυτία και πονοκέφαλο. Η ανάπτυξη αντίδρασης τύπου ηλιακού εγκαύματος, υποδηλώνει υπέρβαση της δοσολογίας UVA φωτός. Οι μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες της PUVA σχετίζονται με τη συσσωρευτική δόση UVA και συνίστανται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, μελανώματος ακτινικών υπερκερατώσεων και επίμονης υπέρχρωσης (φακίδες PUVA)¹⁴⁷. Επίσης, το ψωραλένιο που λαμβάνεται από το στόμα μπορεί να προκαλέσει καταρράκτη και γι' αυτό θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γυαλιά.

Παρακολούθηση θεραπείας PUVA: Πριν από την έναρξη της θεραπείας με PUVA οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται από οφθαλμίατρο για τον αποκλεισμό προϋπάρχουσων οφθαλμικών παθήσεων. Η θεραπεία PUVA πρέπει να εκτελείται έως ότου εξαφανιστούν οι βλάβες. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να συνεχιστεί θεραπεία συντήρησης (μια έως δυο φορές την βδομάδα) χωρίς όμως να υπερβαίνεται η αθροιστική δόση UVA.

II. ΛΟΥΤΡΟ-PUVA

Όταν χρησιμοποιείται λουτρό-PUVA, το ψωραλένιο εναποτίθεται στο δέρμα προσθέτοντας τις ενώσεις αυτές στο νερό του λουτρού. Τα πλεονεκτήματα του λουτρού-PUVA είναι η έλλειψη συστηματικών δράσεων και η συνολική μείωση της δόσης UVA, συγκριτικά με τη συμβατική PUVA. Οι ερυθρηματώδεις αντιδράσεις είναι λιγότερο συχνές στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με λουτρό-PUVA ενώ δεν απαιτείται προστασία των οφθαλμών με γυαλιά ηλίου. Η χρήση λουτρού με φύλλα πολυαιθυλενίου έχει προταθεί για την μείωση του κόστους των μεγαλύτερων ποσοτήτων υγρού 8-MOP που απαιτούνται όταν χρησιμοποιείται λουτρό-PUVA σε μπανιέρα (όγκος 150 έως 200 lt) και φάνηκε να επιτυγχάνονται παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με τα συμβατικά λουτρά σε μεγάλο όγκο νερού.

III. ΘΕΡΑΠΕΙΑ UVB

Η θεραπεία με UVB(280-320 nm), μπορεί να εφαρμοστεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή, ανάλογα βιταμίνης D3 ή ανθρα-λίνη. Η εισαγωγή πηγής UV φωτός που εκπέμπει μόνο στα 311nm, μπορεί να είναι πλεονεκτική για τον περιορισμό ανεπιθύμητων ενεργειών.

IV. ΛΟΥΤΡΟΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένας συνδυασμός λουτρού με αλατόνερο και έκθεσης σε ηλιακό φως έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία ψωρίασης. Από μελέτες φάνηκε ότι το υψηλής συγκέντρωσης αλατόνερο (>20%),μαζί με UV-B φως, είναι πιο αποτελεσματικό. Στην Ευρώπη η θεραπεία αυτή γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής, επειδή υπάρχουν πολλές φυσικές πηγές με υψηλής συγκέντρωσης αλατούχου νερού για θεραπεία της ψωρίασης, μαζί με τεχνητές πηγές UV-B

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συστηματική θεραπεία της ψωρίασης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες, σε φλυκταινώδεις μορφές ή όταν η ψωρίαση βρίσκεται σε ενεργό φάση, σε συχνές εξάρσεις, όταν χρειάζονται πολλαπλές νοσηλείες σε νοσοκομεία, όταν επηρεάζει έντονα την ποιότητα ζωής του ασθενή ή όταν δεν μπορεί να ασκήσει το επάγγελμά του. Οι περισσότερες συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (μεθο-τρεξάτη, κυκλοσπορίνη, φουμαρικά) και γι' αυτό δεν θα πρέπει να συνδυάζονται με UV φως, ώστε να αποφεύγεται η αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Η συστηματική χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από το δερματολόγο και ο ασθενής να παρακολουθείται και από γιατρούς άλλων ειδικοτήτων για τυχόν συννοσηρότητες που μπορεί να εκδηλώσει.

I. ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η μεθοτρεξάτη εισήχθη ως αντιψωριασικός παράγοντας το 1958. Έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σε βαριές μορφές ψωρίασης όπως η φλυκταινώδης ψωρίαση, ερυθροδερμική ψωρίαση, η ψωριασική αρθρίτιδα ή η εκτεταμένη προ-σβολή του δέρματος. Στην κοινή ψωρίαση, η μεθοτρεξάτη είναι λιγότερο απο-τελεσματική και θα πρέπει να συνδυάζεται με άλλες τοπικές θεραπείες.

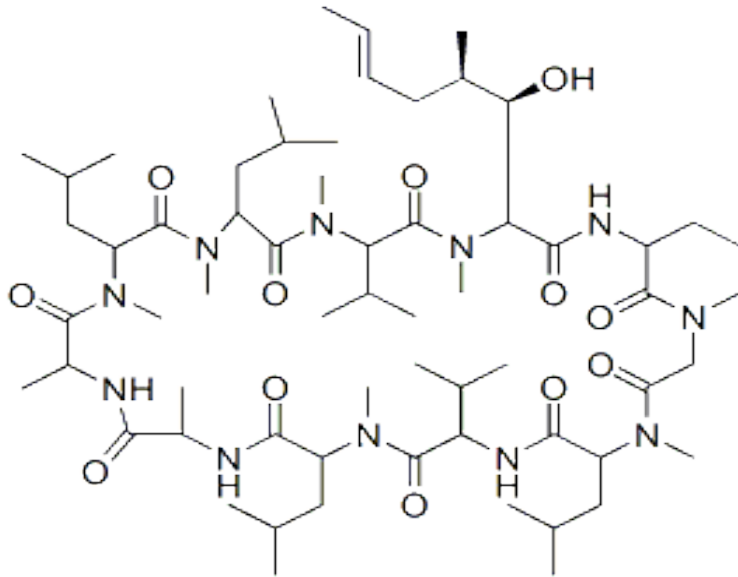
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Η δοσολογία μεθοτρεξάτης είναι μεταξύ 10 και 25mg μια φορά την εβδομάδα. Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως, ώστε να εξιδανικευθεί η βιοσιμότητα του και να ελεγχθεί η θεραπεία. Επίσης, μπορεί να δοθεί από το στόμα, με πάγιο δοσολογικό σχήμα (5mg κάθε 12 ώρες σε διάστημα 36 ωρών).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Ναυτία, ανορεξία, κεφαλαλγίες, κόπωση και αλωπεκία, μπορεί να εμφανιστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ανάπτυξη λευκοπενίας και θρομβοπενίας υποδεικνύει σοβαρή δυσλειτουργία του μυελού των οστών και μπορεί να είναι σημείο υπέρβασης της δοσολογίας. Η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και γι' αυτό οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη είναι η οξεία διάμεση πνευμονίτιδα. Η ηπατοτοξικότητα είναι κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ίνωσης ή κίρρωσης του ήπατος, αυξάνεται με τη συνολική συσσωρευτική δόση της μεθοτρεξάτης. Οι ασθενείς με ιστορικό ηπατικής ανεπάρκειας ή κατάχρησης οινόπνευματος, πρέπει να αποκλείονται από την θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Πριν την έναρξη και κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος που θα περιλαμβάνει γενική αίματος, ηπατική και νεφρική λειτουργία.

II. ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

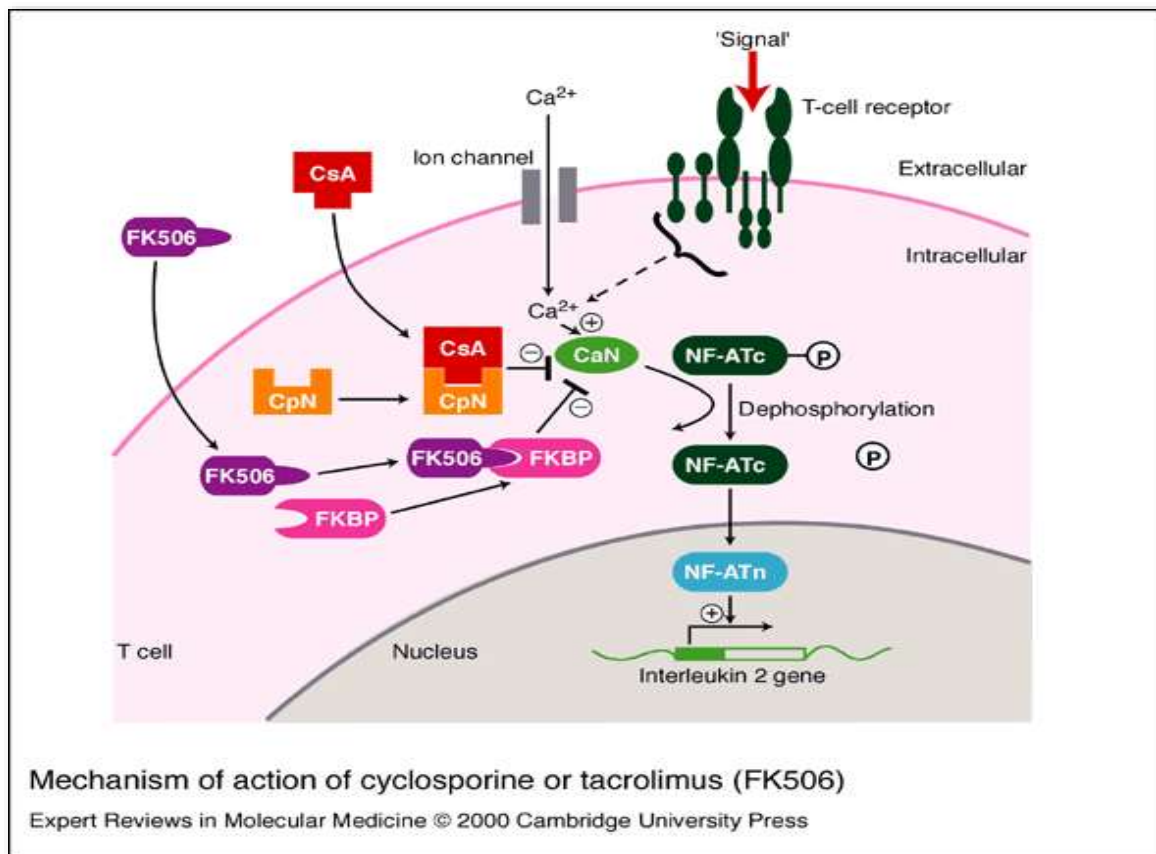
Η κυκλοσπορίνη είναι ένα κυκλικό, υδρόφοβο, μη κυτταροτοξικό εντεκαπεπτίδιο με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Απομονώθηκε τις αρχές του 1970 από το μύκητα *Tolypocladium inflatum* gams.



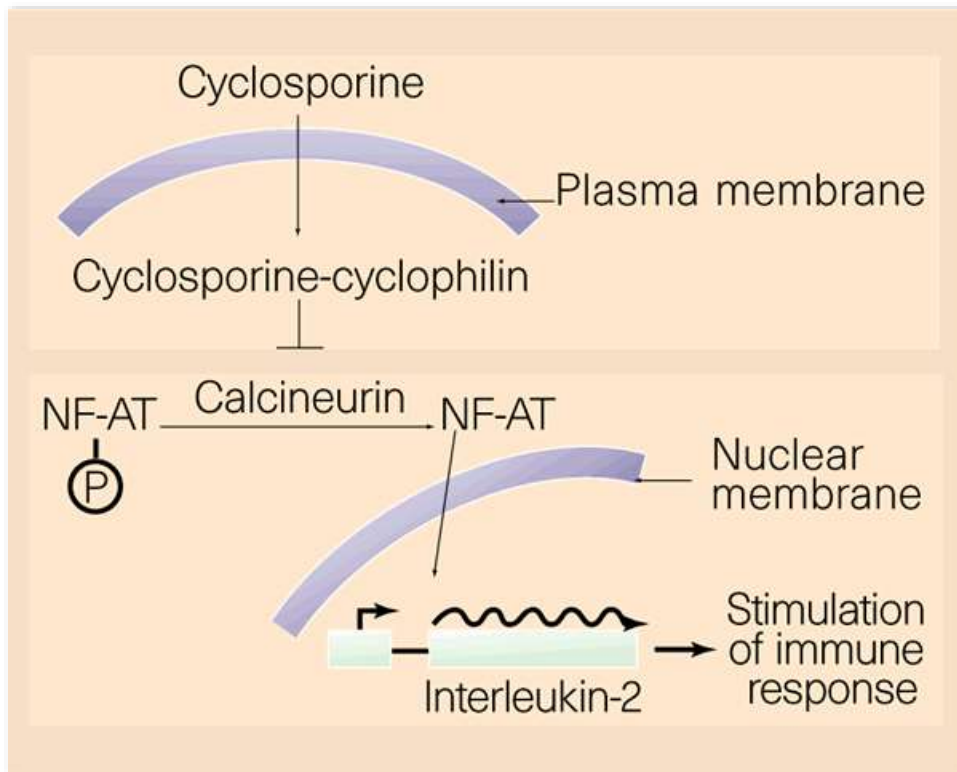
Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4 και αποβάλλεται με τη χολή και τα κόπρανα, ενώ μόλις το 6% του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι περίπου 15 ώρες.

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ- ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας της καλσινευρίνης και δρα αναστέλλοντας και δρα αναστελλοντας την ενεργοποίηση και των πολλαπλασιασμό των CD4⁺ και CD8⁺ λεμφοκυττάρων. Ο αντιγονικός ερεθισμός των Τα- λεμφοκυττάρων οδηγεί στην ενδοκυττάρια απελευθέρωση Ca⁺⁺, το οποίο συνδέεται με την καλμοδουλίνη και το σύμπλεγμα αυτό ενεργοποιεί μια κυτταροπλασματική φωσφατάση, την καλσινευρίνη.



Η καλσινευρίνη με τη σειρά της αποφωσφορυλιώνει την πρωτεΐνη NF-AT (Nuclear Factor of Activated T cells), η οποία στη συνέχεια εισέρχεται στον πυρήνα των Tα κυττάρων και επάγει τη μεταγραφή φλεγμονοδόν κυτταροκινών, όπως η IL-2. Η κυκλοσπορίνη συνδέεται με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, την κυκλοφιλίνη και το σύμπλεγμα αυτό αναστέλλει την δράση της καλσινευρίνης και συνεπώς την περαιτέρω ενεργοποίηση των Tα-λεμφοκυττάρων, ενώ μέσω της αναστολής της έκφρασης της IL-2 αναστέλλεται και ο πολλαπλασιασμός τους.



Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε βαριές περιπτώσεις κοινής ψωρίασης, στη φλυκταινώδη ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Η εξαφάνιση των ψωριασικών βλαβών απαιτεί τρίμηνη θεραπεία με κυκλοσπορίνη ενώ η μακροχρόνια χρήση της, μπορεί να βελτιώσει τις αλλοιώσεις των ονύχων και της ψωριασικής αρθρίτιδα.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Η συνιστώμενη αρχική δόση κυκλοσπορίνης είναι 2,5 έως 3mg/kg ημερησίως, διαιρεμένα σε δύο δόσεις ημερησίως. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι το ανώτατο όριο των 5 mg/kg ημερησίως μετά από 6-8 εβδομάδες. Η μη ικανοποιητική απάντηση και σε αυτήν την δόση (5 mg/kg) μετά από 4 εβδομάδες είναι ένδειξη για να διακοπεί η θεραπεία. Μετά την επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης, η δόση κυκλοσπορίνης δύναται να μειωθεί.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσο-εξαρτώμενες. Μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή των νεφρών, τόσο ανατομική με διάμεση ίνωση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων όσο και λειτουργική με μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Είναι σημαντικό να γίνει μείωση της δόσης όταν η τιμή της

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

κρεατινίνης αυξηθεί πάνω από το 30% της τιμής αναφοράς. Επίσης, έχει αναφερθεί υπέρταση, δασιτριχισμός στις γυναίκες, πονοκέφαλοι, υπερτροφία ούλων και μη-Hodgkin λέμφωμα.

Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας ενώ σε περιπτώσεις αυξημένων τιμών κρεατινίνης σε επανειλημμένες μετρήσεις, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται.

III. ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

Η **ετρετινάτη** ήταν το πρώτο ρετινοειδές που χρησιμοποιήθηκε για τη συστηματική θεραπεία της ψωρίασης. Αν και η ετρετινάτη έχει εμφανίσει κάποια δράση στην κοινή ψωρίαση, τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί στις φλυκταινώδεις μορφές ψωρίασης. Η **ασιτρετίνη**, μεταβολίτης της ετρετινάτης, έχει αντικαταστήσει σήμερα την ετρετινάτη σε πολλές χώρες. Η ασιτρετίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την ετρετινάτη στην ψωρίαση. Η ημιζωή της είναι 2-3 ημέρες, ενώ της ετρετινάτης είναι περίπου 100 ημέρες. Η σύντομη ημιζωή της ασιτρετίνης, θεωρήθηκε υπεύθυνη για τη συσσώρευση στους ιστούς, σε αντίθεση με την ετρετινάτη και γι' αυτό το λόγο η χρήση της σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας περιορίζεται λόγω της τερατογόνου δράσης της. Όμως αργότερα αποδείχθηκε ότι μέρος της ασιτρετίνης επαναστεροποιείται in vivo προς ισο-ασιτρετίνη και ετρετινάτη, και έτσι οι περιορισμοί για χρήση σε γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγική, ισχύουν τόσο για την ασιτρετίνη όσο και για την ετρετινάτη.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Στη βαριά κοινή ψωρίαση και την ερυθροδερμική ψωρίαση, η ασιτρετίνη χορηγείται αρχικά σε δόση 0,3-0,5 mg/kg ημερισίως. Η δόση αυξάνεται ανά 3-4 εβδομάδες, μέχρι 0,75mg/kg ημερισίως. Θεραπεία επί 3-4 μήνες είναι απαραίτητη για την επίτευξη της βελτίωσης. Η φλυκταινώδης ψωρίαση απαιτεί αρχική δόση 1 mg/kg ασιτρετίνης ημερισίως έως ότου παρατηρηθεί κλινική βελτίωση. Εν συνεχεία, η δόση μειώνεται βαθμιαία μέχρι την ατομική δόση συντήρησης, που μπορεί να χορηγηθεί για 3-4 μήνες.

Κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν:

Χειλίτιδα.

Συμπτώματα ξηρασίας των οφθαλμών και του στόματος.

Γενικευμένο κνησμό.

Πιθανά γαστρεντερικά προβλήματα.

Πιθανή μυαλγία.

Προσωρινή τριχόπτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Ξηρότητα του δέρματος και απώλεια της κερατίνης στιβάδας των παλαμών και των πελμάτων που οδηγεί σε ευαισθησία σ' αυτές τις περιοχές.

Αύξηση των λιπιδίων του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ιστορικό ανωμαλίας των λιπιδίων, παχυσαρκίας, διαβήτη, καπνίσματος, κατάχρηση οιοπνεύματος. Η ηπατική και νεφρική λειτουργία, η γλυκόζη του αίματος και τα λιπίδια ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία για την ξηρότητα του στόματος, του δέρματος και των οφθαλμών¹⁶³⁻⁶⁴.

Εστέρες Φουμαρικού Οξέος:

Μίγματα εστέρων φουμαρικού οξέος έχουν χρησιμοποιηθεί για την συστηματική θεραπεία της βαριάς ψωρίασης, κυρίως στη Γερμανία. Πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου 70% των ασθενών με κοινή ψωρίαση ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Η μακροχρόνια χρήση φουμαρικών φαίνεται ως μία πιθανή επιτυχής θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική ψωρίαση¹⁶⁵.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ: Οι εστέρες του φουμαρικού οξέος έχουν ανοσοκατασταλτικές και αντιυπερπλαστικές δράσεις. Φάνηκε ότι το μονομεθυλφουμαρικό οξύ διεγείρει την απελευθέρωση κυτοκινών, IL-4 και IL-5 από τα κύτταρα T του περιφερικού αίματος στον άνθρωπο, χωρίς να επηρεάζει την παραγωγή των κυτοκινών Th1 IL-2 και ιντερφερόνης-γ.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και το ερύθημα του προσώπου είναι τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμπτώματα της θεραπείας με εστέρες φουμαρικού οξέος για την ψωρίαση. Τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλλουν από ναυτία μέχρι διάρροια που περιορίζει πολλές φορές την θεραπεία. Λευκοπενία, λεμφοπενία και ηωσινοφιλία έχει παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με εστέρες φουμαρικού οξέος. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις έχει περιγραφεί βλάβη της νεφρικής λειτουργίας.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Η θεραπεία με εστέρες φουμαρικού οξέος ακολουθεί ένα δοσολογικό σχήμα που αρχίζει με σκευάσματα χαμηλής ισχύος, που αυξάνονται κάθε εβδομάδα, επί τρεις εβδομάδες μέχρι ανώτατο όριο 1,29gr ημερησίως. Η δόση συνήθως ρυθμίζεται σε ατομικό επίπεδο

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΦΟΥΜΑΡΙΚΟ: Ο αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος, νεφρική και ηπατική λειτουργία) πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες στην αρχή και κάθε 2 μήνες κατά την συνέχιση της θεραπείας.

ΕΝΑΛΛΑΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ:

Η εφαρμογή των κυκλικών θεραπειών στηρίζεται στη διακοπή ενός φαρμάκου, όταν προσεγγίζει την αθροιστική τοξική δόση και την αντικατάστασή του από ένα διαφορετικό φάρμακο, που διατηρεί καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα και έχει διαφορετικό προφίλ τοξικότητας. Όταν για παράδειγμα ένας ασθενής λαμβάνει μεθοτρεξάτη για αρκετά χρόνια και η αθροιστική δόση πλησιάσει τα 1,5gr πρέπει να αντικατασταθεί με άλλο φάρμακο. Εάν το νέο φάρμακο δεν είναι ηπατοτοξικό, όπως για παράδειγμα η κυκλοσπορίνη, η ύφεση της νόσου μπορεί να διατηρηθεί και η συνιστώμενη βιοψία ήπατος δύναται να αποφευχθεί. Αργότερα, όταν με τη θεραπεία της κυκλοσπορίνης εμφανιστούν τα πρώτα σημεία υπέρτασης ή/και νεφροτοξικότητας, η κυκλοσπορίνη μπορεί να αντικατασταθεί από φωτοθεραπεία. Αυτό πρέπει να γίνει με προσοχή, λόγω της αυξημένης επίπτωσης των βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και φωτοθεραπεία.

Ο συνδυασμός θεραπειών συχνά χρησιμοποιείται για την επίτευξη μακροχρόνιου ελέγχου της ψωρίασης. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ακόμη και το πιο ισχυρό συστηματικά χορηγούμενο φάρμακο, όπως η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη, είναι δυνατόν να μην επιτυγχάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όταν χρησιμοποιείται μόνο του. Διάφοροι συνδυασμοί τοπικών, συστηματικών φαρμάκων και φωτοθεραπείας είναι δυνατό να απαιτούνται για τη κάθαρση εντοπισμένων ανθεκτικών στη θεραπεία ψωριασικών πλακών ή για την μείωση μακροχρόνιας συστηματικής θεραπείας. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι συνδυασμοί συστηματικών φαρμάκων και φωτοθεραπείας είναι: ρετινοειδές (ασιτρετίνη) και UVB, ρετινοειδές και PUVA και μεθοτρεξάτη και UVB.

Εάν ο ασθενής λαμβάνει ένα φάρμακο (μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη), είναι δυνατόν να ελαττώσει βραδέως τη δόση και προσεκτικά να προσθέσουμε το δεύτερο σε μία θεραπευτική προσέγγιση μερικής επικάλυψης (overlap) για 3-4 μήνες¹⁶⁶. Το αρχικό φάρμακο μπορεί ακολούθως να διακοπεί, ενώ συνεχίζουμε με το δεύτερο. Έτσι, περιορίζεται η πιθανότητα υποτροπής ή έξαρσης της νόσου, η οποία παρατηρείται μερικές φορές μετά από την διακοπή του φαρμάκου και επιτυγχάνεται μακροχρόνιος έλεγχος και μακρότερης διάρκειας ύφεση. Η μεγάλη ωφέλεια από το συνδυασμό και την εναλλαγή των θεραπειών είναι η επίτευξη μακρύτερης διάρκειας υφέσεων, απ'ότι με τη χορήγηση ενός μόνο φαρμάκου, καθώς και την ελάττωση της τοξικότητας του εκάστοτε φαρμάκου (π.χ ηπατοτοξικότητα από τη μεθοτρεξάτη και νεφροτοξικότητα από την κυκλοσπορίνη).

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:

Υποψήφιοι ασθενείς για να λάβουν θεραπεία με βιολογικά φάρμακα είναι αυτοί με μέτρια ως πολύ σοβαρή νόσο (PASI>10) έναρξης τουλάχιστον προ εξαμήνου. Ασθενείς με μικρότερη βαρύτητα νόσου οι οποίοι όμως έχουν σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής τους ή στην εργασία τους (για παράδειγμα σοβαρή ψωρίαση παλαμών) μπορούν να λάβουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες 168-71. Ακόμη υποψήφιοι μπορεί να είναι ασθενείς που έχουν αντενδείξεις στο να λάβουν άλλα συστηματικά φάρμακα ή που έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτά 172-75. Όταν συνυπάρχει ψωριασική αρθρίτιδα οι αντι-TNF- α παράγοντες παρουσιάζουν εξαιρετική αποτελεσματικότητα 176-77. Οι βιολογικοί παράγοντες είναι κατά κύριο λόγο πρωτεΐνες που χωρίζονται σε 3 κατηγορίες: 1. αντισώματα, 2. πρωτεΐνες σύντηξης και 3. Ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες. Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους αποσκοπούν είτε στην στόχευση των T κυττάρων είτε στην στόχευση των κυτταροκινών.

ALEFACEPT: Ήταν ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε από τον FDA για την μέτρια-σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (31/1/2003). Πρόκειται για μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης 115kD, που αποτελείται από την εξωκυττάρια περιοχή του LFA-3 και το Fc τμήμα της IgG1. Το δοσολογικό σχήμα είναι 15mg ενδομυϊκά μια φορά την εβδομάδα ενώ έχει εγκριθεί και η ενδοφλέβια χορήγηση του, αλλά δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Χρησιμοποιείται σαν μακροχρόνια θεραπεία αλλά σε διακοπτόμενα 3μηνα σχήματα. Δεν έχει παρατηρηθεί υποτροπή της νόσου μετά το πέρας της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιώσεις, κεφαλαλγία, ρίγη, κνησμός και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης 178-79.

EFALIZUMAB: Το efalizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που δεσμεύει το CD11a, μια υπομονάδα του αντιγόνου των 60 λευκοκυττάρων LFA-1. Το LFA-1 είναι ένα μόριο της επιφάνειας των λεμφοκυττάρων που βοηθά στην ενεργοποίηση τους, στη μετανάστευσή τους στο δέρμα και στην κυτταροτοξική τους δράση. Με τη δέσμευση στο CD11a, το φάρμακο εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ ICAM-1 και LFA-1. Το ICAM-1 βρίσκεται στο ενδοθήλιο των αγγείων, επιτρέπει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων σε αυτό και την έξοδό τους από τα αγγεία. Κατά συνέπεια, το efalizumab, μπλοκάροντας τη σύνδεση με το ICAM-1, εμποδίζει τη διακίνηση των λεμφοκυττάρων στο δέρμα ή στους λεμφαδένες. Αυτός ο αποκλεισμός των λεμφοκυττάρων είναι αντιστρέψιμος και δεν προκαλεί ελάττωση στον αριθμό τους 180-2.

Συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας να γίνεται mantoux, ακτινογραφία θώρακος, μία γενική εξέταση αίματος και να μετρούνται τα ηπατικά ένζυμα. Επανάληψη της γενικής αίματος θα πρέπει να γίνεται μία φορά το μήνα για τρεις ή τέσσερις μήνες και έπειτα μία φορά στους τρεις μήνες. Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται 2 μήνες πριν και 2 εβδομάδες

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

μετά τους εμβολιασμούς(ακυτταρικούς ή με ζώντες, εξασθενημένους οργανισμούς). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν τη θεραπεία όταν εμφανίζουν σημάδια λοίμωξης (βήχα, πυρετό, έντονη εφίδρωση) μέχρι αυτά να υποχωρήσουν.

Απόλυτη αντένδειξη για τη λήψη του efalizumab αποτελούν το ιστορικό κακοήθειας, ενεργούς φυματίωσης ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, οι ανοσοανεπάρκειες, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία, η φλυκταινώδης, η σταγονοειδής ή ερυθροδερμική ψωρίαση.

ANTI-TNF-Α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Υπάρχουν τρεις βιολογικοί παράγοντες που δεσμεύουν τον TNF-α και έχουν έγκριση για θεραπεία ψωρίασης, **το etanercept, το infliximab, και το adalimumab**183-84. Και οι τρεις είναι εξίσου αποτελεσματικοί και για τον έλεγχο της ψωριασικής αρθρίτιδας. Αν και οι αντι-TNF-α παράγοντες δεν έχουν επίσημη ένδειξη για θεραπεία άλλων μορφών ψωρίασης εκτός από την ψωρίαση κατά πλάκας, παρουσιάζονται (από μη ελεγμένες μελέτες-αναφορές περιστατικών-case report) να είναι αποτελεσματικοί και σε ερυθροδερμική, φλυκταινώδη, σταγονοειδής ψωρίαση, καθώς και στην ψωρίαση ονύχων. Το etanercept είναι μια πλήρως ανθρώπινη διμερής πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει τη θέση σύνδεσης του TNF-α με τον υποδοχέα p55 και τον εξουδετερώνει. Το adalimumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίων του TNF-α, πλήρως ανθρώπινο και χορηγείται υποδόρια. Το infliximab είναι ένα άλλο αντίσωμα που δεσμεύει τον TNF-α, είναι εν μέρει χιμαιρικό και χορηγείται ενδοφλέβια.

USTEKINUMAB: Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-13 και της IL-23, το οποίο πήρε έγκριση για τη θεραπεία της ψωρίασης το 2009. Η σύνδεσή του με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των IL-12/23, με αποτέλεσμα να παρακωλύει τη σύνδεσή τους με τον υποδοχέα τους στην επιφάνεια των T- λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (NK cells), αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ενεργοποίησή τους.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Στις νεότερες θεραπείες περιλαμβάνονται θεραπευτικοί παράγοντες όπως JAK αναστολείς (Tofacitinib), PDE4 αναστολείς (Apremilast), Anti-IL-17 (sekukinumab, brodalumab, ixekizumab), anti- IL-23 (p19 subunit, MK-3222, CNTO 1969).

E. ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Είναι η κλινική απάντηση του δέρματος, μετά απο έκθεση και επαφή με εξωτερικούς παράγοντες και δημιουργία φλεγμονής χωρίς ανοσολογική ευαισθητοποίηση.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ (ΕΡ)

Η ερεθιστική δερματίτιδα εμφανίζει ιδιαίτερα ευρύ κλινικό φάσμα και προσομοιάζει με τις εκδηλώσεις της αλλεργικής δερματίτιδας. Συγκεκριμένα η εκδήλωσή της έγκειται σε

- Υποκειμενικές αντιδράσεις σε ερεθιστικές ουσίες (stinging)
- Ερεθιστική αντίδραση
- Οξεία ερεθιστική δερματίτιδα εξ'επαφής
- Αθροιστική ή χρόνια τοξική δερματίτιδα εξ'επαφής.
- Χημικά εγκαύματα
- Άλλοι τύποι

α) Φλυκταινώδης και ακμοειδής ΕΔ

β) Μηχανικά προκαλούμενη ΕΔ

Ειδικά σύνδρομα (μελάγχρωση από τριβή, φωτοτοξική δερματίτιδα, περιστομιακή δερματίτιδα, εκ σπαργάνων, χημικά εγκαύματα, αστεατωτικό έκζεμα) [94]

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Παλαιότερα στην αιτιοπαθογένεια της νόσου θεωρείτο ότι δεν εμπλέκονταν ανοσολογικοί μηχανισμοί, σήμερα είναι απόλυτα παραδεκτό ότι το ανοσολογικό σύστημα είναι το κλειδί για την δημιουργία της ΕΔ.

Στην παθογένεια της ερεθιστικής δερματίτιδας ενέχονται οι εξής μηχανισμοί [94]:

I. ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Ο νευρογενής μηχανισμός έκλυσης της ερεθιστικής δερματίτιδας συνίσταται στη νευροαισθητική δυσλειτουργία των νεύρων του δέρματος, σε μεταβολές στις ελεύθερες νευρικές απολήξεις, καθώς και στη διέγερση των νευρικών απολήξεων από μεσολαβητες ή εξωτερικούς ερεθισμούς με απελευθέρωση νευροπεπτιδίων.

II. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΦΡΑΓΜΩΝ

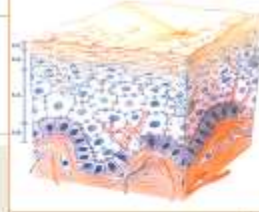
Η διαταραχή της δομής και της λειτουργίας των δερματικών φραγμών της κεράτινης στιβάδας και των στενοσυνδέσμων έχει ως επακόλουθο την αυξημένη διαπερατότητα της κερατίνης στιβάδας, την αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος και τέλος την έκλυση μεσολαβητών της φλεγμονής.

Στην οξεία φάση επικρατεί ενεργοποίηση και βλάβη κερατινοκυττάρων και απελευθέρωση πολλών προ-φλεγμονωδών και φλεγμονωδών μεσολαβητών

Πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν το ανοσολογικό σύστημα στην ανάπτυξη και διατήρηση των ερεθιστικών αντιδράσεων.

Σε αντίθεση όμως με τις αλλεργικές αντιδράσεις εδώ δεν φαίνεται να υπάρχει ανοσολογική μνήμη και η εμφάνισή της δεν χρειάζεται προηγούμενη ευαισθητοποίηση.

Κυτοκίνες προερχόμενες απο τα κερατινοκύτταρα

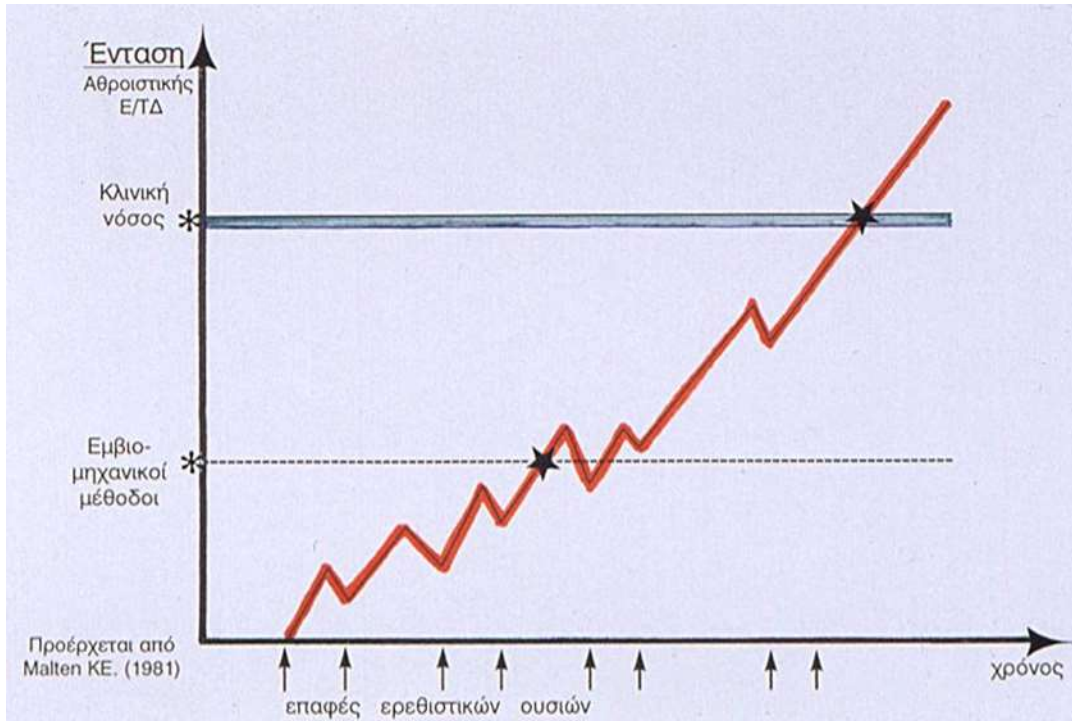


- Interleukin-1 α
- Interleukin-1 β
- Interleukin-3
- Interleukin-6
- Interleukin-7
- Interleukin-8
- Interleukin-10
- Interleukin-12
- Interleukin-15
- Interleukin-18
- Tumor necrosis factor- α
- Transforming growth factor- α
- Transforming growth factor- β .
- Granulocyte colony-stimulating factor.
- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
- Platelet-derived growth factor (PGF).
- Epidermal cell-derived lymphocyte differentiation inhibiting factor (ETAF)
- Keratinocyte lymphocyte inhibitory factor.

Steen Lisby, Ole Baadsgaard. In Contact dermatitis -4th Edition
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η ερεθιστική δερματίτιδα εμφανίζει ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από βαρεία εικόνα με ερύθημα, οίδημα, φυσαλίδες, ορορροή στο σημείο επαφής, πόνο-κνησμό έως ήπια εικόνα με συνοδευόμενη από ήπια ερυθρότητα και ξηρότητα με ήπιο κνησμό. Οι ισχυροί ερεθιστικοί παράγοντες προκαλούν ισχυρή ερεθιστική αντίδραση με μία χρήση, ενώ οι ήπιες ερεθιστικές ουσίες προκαλούν υποκλινική βλάβη και απαιτούνται επαναλαμβανόμενες χρήσεις για την εμφάνιση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας [6].



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΛ

Η αντιμετώπιση της ερεθιστικής δερματίτιδας έγκειται κυρίως στην αποφυγή του ερεθιστικού παράγοντα που την προκάλεσε. Ακολούθως, συστήνεται η αντιμετώπιση της οξείας φάσης με την χρήση φυσιολογικού ορού σε κομπρέσες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την απομάκρυνση των εκκριμάτων. Όταν η ερεθιστική δερματίτιδα έχει μεταπέσει σε χρόνια φάση , χορηγούνται βραχυπρόθεσμα τοπικά ήπια κορτικοστεροειδή και μακροπρόθεσμα ήπια μαλακτικά και ενυδατικοί παράγοντες για την αποκατάσταση και την ενίσχυση του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού. [94]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤ. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

E1. Τίτλος μελέτης

«Πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση και υγιείς μάρτυρες. Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων».

E2. Τύπος μελέτης

Ερευνητική, Συγκριτική

E3. Σκοπός

Σκοπό της συγκεκριμένης διπλωματικής διατριβής αποτελεί η μελέτη της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού κατόπιν πρόκλησης οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας και η σύγκριση των δυνατοτήτων αυτό-επιδιόρθωσης του υγιούς δέρματος και του δέρματος σε ασθενείς με ΑΔ και ψωρίασης.

Στη συνέχεια επιχειρείται μελέτη της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού στις παραπάνω ομάδες εθελοντών με την χρήση ειδικών σκευασμάτων για το σκοπό αυτό , αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Με αυτόν τον τρόπο θα αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων, αλλά και η ικανότητα του δέρματος να επανέλθει στη φυσιολογική μορφολογία με ή χωρίς την χρήση ενυδατικών και αντιφλεγμονοδών παραγόντων.

E4. Μέγεθος Δείγματος

Στο ερευνητικό πρωτόκολλο εντάχθηκαν 30 εθελοντές.

➤ Για τη μελέτη θα διακρίνουμε 3 ομάδες εθελοντών:

1. 10 άτομα χωρίς κλινική εικόνα και ιστορικό δερματοπάθειας

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

2. 10 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα
3. 10 ασθενείς με ψωρίαση

E5. Χώρος και χρόνος διεξαγωγής μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που εξετάστηκαν στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός», το χρονικό διάστημα Φεβρουάριος- Ιούνιος 2018, στα εξής τμήματα/κλινικές: α) Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική, β) Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών, σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Helsinki.[25]

E6. Σύντομη περιγραφή διαδικασιών

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ

Στο ερευνητικό πρωτοκόλλο εντάχθηκαν 30 εθελοντές (10 χωρίς δερματοπάθεια, 10 με ΑΔ και 10 με ψωρίαση), εφόσον πληρούνταν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία εθελοντών: 18 - 60 ετών
- Περιπατητικοί ασθενείς
- Συνεργάσιμοι και υπάκουοι εθελοντές στις οδηγίες για τη διεξαγωγή της μελέτης, η οποία θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις αρχές καλής κλινικής πρακτικής του Helsinki, κατόπιν ενδεδειγμένης ενημέρωσης και συναίνεσης των συμμετεχόντων.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Ως κριτήρια αποκλεισμού των εθελοντών ορίστηκαν τα ακόλουθα:

- Οι συμμετέχοντες στη μελέτη δεν θα πρέπει να έχουν λάβει τοπική αγωγή με κορτικοστεροειδή, τοπικά ανοσοτροποποιητικά ή ενυδατικούς παράγοντες για 1 εβδομάδα.
- Δεν θα πρέπει να έχουν λάβει συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά για 2 εβδομάδες
- Εγκυμοσύνη ή θηλασμός
- Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά των σκευασμάτων που θα χρησιμοποιηθούν.

Διαδικασία:

Για τον σκοπό αυτό με την χρήση εμβιομηχανικών μεθόδων μελετήθηκε η λειτουργικότητα του δερματικού φραγμού και η αποκατάστασή του μετά από την πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας σε 10 άτομα χωρίς κάποια δερματοπάθεια, σε 10 άτομα με ΑΔ και σε 10 άτομα με ψωρίαση.

Συγκεκριμένα, προκλήθηκε ερεθιστική δερματίτιδα στον βραχίονα των εθελοντών με την εφαρμογή ερεθιστικών παραγόντων (SLS 2% για 24 ώρες) κατόπιν κλειστής περιόδου με την χρήση Finn Champers των 20mm από διηθητικό χαρτί. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας σημείο παρακείμενο χωρίς την εφαρμογή ερεθιστικού παράγοντα. Οι θέσεις των ανωτέρω προκλήσεων καθορίστηκαν βάσει τυχαιοποίησης.

Ο ερεθιστικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε ήταν Sodium Lauryl Sulfate (SLS) καθαρότητας 99% (Fagron) και διαλύθηκε με απιονισμένο νερό σε συγκέντρωση 2%.

Για την αξιολόγηση της αποκατάστασης του δερματικού φραγμού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του visual scoring, καθώς και οι εμβιομηχανικές μετρήσεις: TEWL (Tewameter TM 210, Courage-Khazaka, Cologne, Germany), ενυδάτωση (Corneometer, Courage-Khazaka, Cologne, Germany,), ερύθημα (Mexameter MX16, Courage-Khazaka, Cologne, Germany).

Οι μετρήσεις έγιναν σε θερμοκρασία δωματίου 20-23°C και σε σχετική υγρασία 35-40%. Οι εθελοντές θα πρέπει να παρέμειναν στον χώρο του εργαστηρίου τουλάχιστον 20 λεπτά πριν τις μετρήσεις. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν πριν την εφαρμογή των ερεθιστικών παραγόντων (μέρα D=0), μετά την αφαίρεση του SLS (μέρα D1) καθώς και τις μέρες D2, D4, D7 και D28.

Έτσι, εξετάστηκαν οι επιπτώσεις του ερεθιστικού παράγοντα στο δερματικό φραγμό. Παράλληλα με τη φυσική αποκατάσταση, ελέγχθηκε και η επίδραση και η αποτελεσματικότητα τριών διαφορετικών σκευασμάτων στην αποκατάστασή του.

Διάγραμμα ροής μελέτης

<i>Διαδικασία</i>	<i>Διαλογή/ Πρόκληση D0</i>	<i>D1</i>	<i>D2/0- D2/20</i>	<i>D4</i>	<i>D7</i>	<i>D28</i>
<i>Έγγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση</i>	<i>x</i>					
<i>Ιατρικό ιστορικό / φυσική εξέταση</i>	<i>x</i>					
<i>Κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού</i>	<i>x</i>					
<i>Τυχαιοποίηση ασθενών</i>	<i>x</i>					
<i>Κλινική αξιολόγηση</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>
<i>Τοποθέτηση SLS 2% patch test στο βραχίονα εθελοντών</i>	<i>x</i>					
<i>Αφαίρεση SLS2% patch test</i>		<i>x</i>				
<i>Visual scoring</i>		<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>
<i>Μέτρηση ενυδάτωσης</i>		<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>
<i>Μέτρηση TEWL</i>		<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>
<i>Μέτρηση ερυθήματος</i>		<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>
<i>Tape stripping</i>	<i>x</i>	<i>x</i>				<i>x</i>

► **ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ:**

- ❖ Χρήση Sodium Lauryl Sulphate (SLS) 2% σε Finn Chambers 20mm για 24 ώρες στο δέρμα του βραχίονα των εθελοντών, σε 5 σαφώς περιγεγραμμένες περιοχές
- ❖ Δύο επιπλέον περιγεγραμμένες περιοχές, όπου δεν εφαρμόστηκε SLS, θα χρησιμοποιηθεί ως μάρτυρας
- ❖ Οι θέσεις καθορίζονται βάσει **τυχαιοποίησης**.
- ΘΕΣΗ 1: ΜΑΡΤΥΡΑΣ- τίποτε και ανοικτό
- ΘΕΣΗ 2: ΜΑΡΤΥΡΑΣ – τίποτε και κλειστό
- ΘΕΣΗ 3: SLS 2%- κανένα προϊόν
- ΘΕΣΗ 4:SLS 2%- ΣΚΕΥΑΣΜΑ Α
- ΘΕΣΗ 5: SLS 2%- ΣΚΕΥΑΣΜΑ Β
- ΘΕΣΗ 6: SLS 2%- ΣΚΕΥΑΣΜΑ Γ
- ΘΕΣΗ 7: SLS 2%- strippings

- Μετά την 24ωρη έκθεση σε SLS αφαιρούνται τα Finn Chambers και το δέρμα καθαρίζεται ήπια με νερό.
- Οι εθελοντές παραμένουν τουλάχιστον 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, πριν γίνουν οι μετρήσεις σε κάθε σημείο.
- Ακολουθεί μια μέρα ηρεμίας και στη συνέχεια
- Εφαρμογή των ειδικών σκευασμάτων για 4 εβδομάδες σε καθορισμένες τυχαιοποιημένες θέσεις φαινομενικά υγιούς δέρματος.

Ακολουθεί αξιολόγηση με :

1. Visual scoring
 2. TEWL (tewameter)
 3. Ενυδάτωση (corneometer)
 4. Ερύθημα (Mexameter)
 5. Tape stripping
- Οι μετρήσεις γίνονται σε θερμοκρασία δωματίου 20-23 βαθμούς κελσίου και σε σχετική υγρασία 35-45%.
 - Οι εθελοντές θα πρέπει να παραμείνουν στον χώρο του εργαστηρίου τουλάχιστον 20 λεπτά πριν τις μετρήσεις.
 - Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται πριν την εφαρμογή SLS(D0), μετά την αφαίρεση του SLS (D1) και τις μέρες D2/0, D2/20min, D4,D7,D28.

Τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού μετά την πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας και στις τρεις ομάδες ασθενών ήταν τα ακόλουθα:

ΣΚΕΥΑΣΜΑ Α: Παρασκευάστηκε στην Φαρμακευτική Σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΣΥΝΘΕΣΗ: Vaseline, calendula oil, εκχύλισμα *ceratohoa oestroides*, βιταμίνη E, beeswax, squalene, lipoic acid.

ΚΥΡΙΟ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ: εκχύλισμα *ceratohoa oestroides*

Το είδος *Ceratohoa oestroides* ανήκει στην ομάδα των ισοπόδων. Πρόκειται για ένα πρωτανδρικό ερμαφρόδιτο παράσιτο, ιδιαίτερα διαδεδομένο στα ψάρια. Αποτελεί ένα από τα πιο συνηθισμένα παράσιτα της οικογένειας *Cymothoidae*. Έχει ανιχνευθεί σε 6 διαφορετικές οικογένειες ψαριών: *Sparidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Maenidae*, *Scorpanidea* και *Mugilidae*, αλλά συχνότερα εντοπίζεται στην τσιπούρα (*Sparidae*). 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. 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. 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. [11,12,13,14]

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Το ισόποδο δρά μεσω του ανοσοποιητικού συστήματος, πρκαλώντας διαμεσολαβούμενη απόκριση από το μονοπάτι Th-2 και μεταγενέστερη καταστολή της IFN-γ. (J. Allen, T. Wynn, 2011).

Τέλος, έχει χρησιμοποιηθεί ως κύριο συστατικό σε σκεύασμα επούλωσης ερευνητικό πρωτόκολλο στο Τμήμα ελκών στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός 2017 με εξαιρετική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.[134]

ΣΚΕΥΑΣΜΑ Β

ΣΥΝΘΕΣΗ:

- σύμπλεγμα που αποτελείται από απλά μόρια που δεν έχουν τροποποιηθεί χημικά (κυκλοφορεί στο εμπόριο):
- => LPS (λιποπολυσακχαρίτες)
- => Αμινοξέα
- => Σάκχαρα
- κατοχυρωμένο δραστικό συστατικό με προέλευση την Aqua. dolomiae, έδειξε εξαιρετικές φαρμακολογικές δράσεις στους κυτταρικούς υποδοχείς του κνησμού, της φλεγμονής και της έμφυτης ανοσία
- Αποτελεσματικότητα στη φλεγμονή

ΣΚΕΥΑΣΜΑ Γ: (κυκλοφορεί ήδη στο εμπόριο)

ΚΥΡΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:

- Acqua rosae Filliformis, το οποίο συμβάλλει στην αποκατάσταση της ποικιλότητας του μικροβιώματος
- Βούτυρο καριτέ, έλαιο κανόλα και γλυκερίνη για την αναπλήρωση των λιπιδίων
- Νιασιναμίδη, η οποία καταπραΰνει την φλεγμονή, δρώντας απευθείας στους παράγοντες ερεθισμού

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Απώτερος σκοπός της συνολικής μελέτης

Απώτερο σκοπό της διπλωματικής εργασίας αποτελεί η διερεύνηση αν οι διαταραχές του επιδερμικού φραγμού στο πλαίσιο φλεγμονώδους δερματοπάθειας (ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση) ή κατόπιν εξωγενών παραγόντων ανακλά σε διαταραχές των λειτουργιών του δέρματος.

Επιπρόσθετα, επιχειρείται να αποδειχθεί ότι η χρήση ουσιών που προάγουν την αποκατάστασή του ισοδυναμεί όχι μόνο με αποκατάσταση της μορφολογίας της επιδερμίδας, αλλά και με χημικές και λειτουργικές μεταβολές προς το φυσιολογικό.

E7. Φόρμες συλλογής και καταγραφής δεδομένων

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε ειδικά έντυπα και θα καταχωρήθηκαν κωδικοποιημένα σε ηλεκτρονική μορφή.

Μεταβλητές που θα καταγραφηκαν

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που καταγράφηκαν είναι τα εξής:

- Δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία) ασθενών
- Ατομικό ιστορικό νόσου διαταραχής επιδερμικού φραγμού
- Ηλικία έναρξης νόσου, χρονιότητα νόσου
- Φωτότυπος
- Έκθεση στο κάπνισμα
- Συννοσηρότητες
- Συμπτωματολογία ασθενούς - κλινικά χαρακτηριστικά
- Προηγούμενη εραπευτική αγωγή
- Πορεία νόσου

Καταγράφηκαν, επιπρόσθετα, οι ακόλουθες μεταβλητές τα χρονικά σημεία (μέρες, D) D0, D1, D2/0, D2/20min, D4, D7 και D28:

- Visual scoring
- TEWL
- Ενυδάτωση (corneometer)
- Ερύθημα (Mexameter)

E8. Στατιστική ανάλυση

Γενικά

Στην παρούσα εργασία έγινε παρουσίαση των περιγραφικών μεγεθών των δεδομένων και χρησιμοποιήθηκαν μία σειρά από παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης.

Το όριο για τη σημαντικότητα σε όλες τις δοκιμές ήταν $p = 0.05$.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS για Windows (έκδοση 23.0; SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

Περιγραφική στατιστική ανάλυση

Η στατιστική διερεύνηση περιελάμβανε τον υπολογισμό κριτηρίων κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και κριτηρίων διασποράς (εύρος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας).

Γραφήματα

Δημιουργήθηκαν μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που είτε αφορούσαν δεδομένα σε ονομαστική (πχ. ραβδογράμματα, στατιστικές πίτες), είτε σε συνεχή (πχ. ιστογράμματα) κλίμακα.

Έλεγχος κανονικότητας

Για τον έλεγχο της στατιστικής κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε τόσο η μέθοδος Kolmogorov-Smirnov, όσο και η μέθοδος Shapiro-Wilk που αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε δείγματα με μικρό μέγεθος. Και οι δύο μέθοδοι ελέγχουν αν η κατανομή του πληθυσμού, από τον οποίο προήλθε το τυχαίο δείγμα, ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατανομή πιθανότητας (πχ. κανονική).

Μη παραμετρική σύγκριση πολλών δειγμάτων

Για τις ανάγκες της παρούσας διερεύνησης χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική μέθοδος Kruskal-Wallis η οποία εφαρμόζεται για τη σύγκριση τριών ή περισσότερων πληθυσμών. Αν η μηδενική υπόθεση απορριφθεί ($p < 0.05$) τότε τουλάχιστον δύο πληθυσμοί διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τη διάμεση τιμή τους.

E9. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ

Εμπιστευτικότητα

Όλες οι πληροφορίες σε αυτό το πρωτόκολλο είναι εμπιστευτικές. Τα ονόματα των εθελοντών θα κρατηθούν απόρρητα και θα παραμείνουν απόρρητα στο μέλλον και σε οποιαδήποτε αναπαραγωγή των δεδομένων (HIPAA 1996). Αμέσως μετά τη συλλογή των δεδομένων, τα ονόματα σβήστηκαν από τη φόρμα συλλογής και θα αντικαταστάθηκαν με έναν μοναδικό αριθμό. Οι αριθμοί δόθηκαν τυχαία, ώστε να μη μπορεί να γίνει ταυτοποίηση του ασθενή.

Πρόσβαση στα αρχεία και δεδομένα θα δίνεται, από τον κύριο ερευνητή της μελέτης, μόνο στις ελεγκτικές αρχές ή στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό για λόγους επιστημονικής ανάλυσης. Σε κάθε περίπτωση θα απαιτείται έγγραφη βεβαίωση από τον κύριο ερευνητή της μελέτης.

Οποιασδήποτε ερευνητής, πλην του ιατρών της οικείας ερευνητικής ομάδας, συμμετέχει άμεσα ή έμμεσα στην ανάλυση των στοιχείων της μελέτης θα πρέπει να υπογράφει δήλωση εμπιστευτικότητας προκειμένου να χειριστεί τα δεδομένα με τα ονόματα. Δήλωση εμπιστευτικότητας δε θα απαιτείται, σε όσους έχουν πρόσβαση στα κωδικοποιημένα δεδομένα.

Διατήρηση Δεδομένων

Όλα τα δεδομένα από τους εθελοντές καταγράφηκαν βάσει των αρχών της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice, GCP). Οι πληροφορίες οι οποίες θα εμφανίζονται σε αυτά τα έγγραφα θα θεωρηθούν ως πηγή πληροφοριών. Όλα τα αρχεία και τα έγγραφα θα είναι διαθέσιμα προς επιθεώρηση από τις αρχές. Θα πρέπει να φυλάσσονται για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 2 χρόνων από την περάτωση της μελέτης.

Τερματισμός της μελέτης

Οι εθελοντές διατηρούσαν το δικαίωμα να διακόψει από τη μελέτη για οποιοδήποτε λόγο και οποιαδήποτε στιγμή ο ίδιος επιθυμεί. Σε αυτήν τη μελέτη κανένας εθελοντής αποχώρησε.

ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Το παρόν πρωτόκολλο εκτελέστηκε σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP), την Οδηγία 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών των Η.Π.Α. (21 CFR Part 312), την Διεθνή Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), και τις αρχές που διέπουν την Διακήρυξη του Ελσίνκι (Directive 2001/83/EC; ICH Topic E9 1996; Directive 2001/20/EC; Directive 2002/98/EC; Directive 2003/63/EC; ICH E(6) R1; 21 CFR Part 312; WHO 2008).

ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

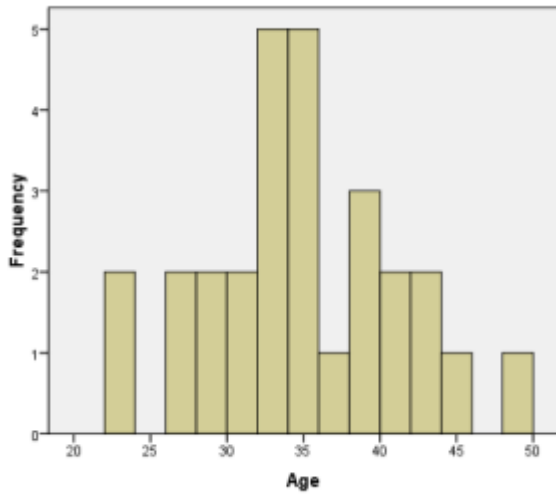
Στατιστική ανάλυση

ΣΤ1. Περιγραφική στατιστική

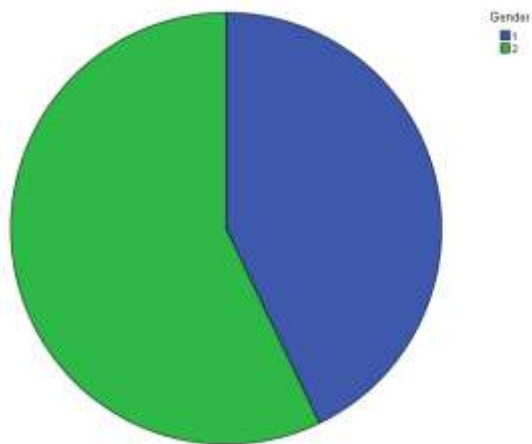
ΣΤ 1.1 Γενικά

Πίνακας 1. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για την ηλικία των ασθενών.

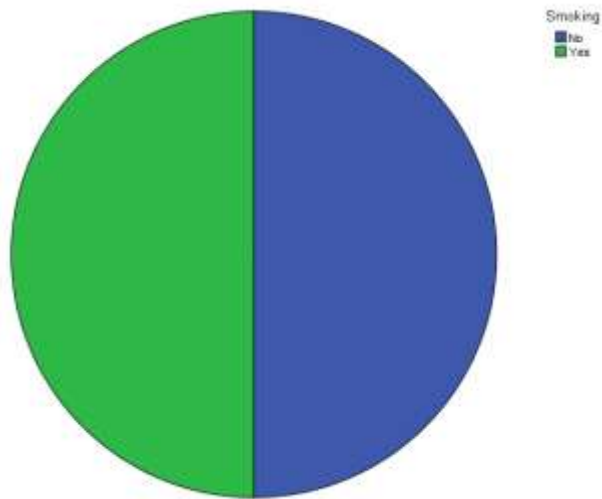
Mean		34.39
Median		34.50
Mode		35
Std. Deviation		6.356
Variance		40.396
Range		26
Minimum		23
Maximum		49
Percentiles	25	30.25
	50	34.50
	75	38.75



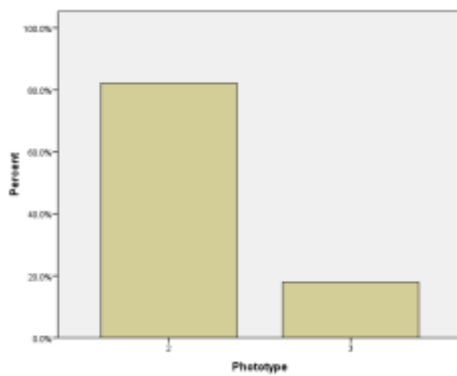
Σχήμα 1. Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών.



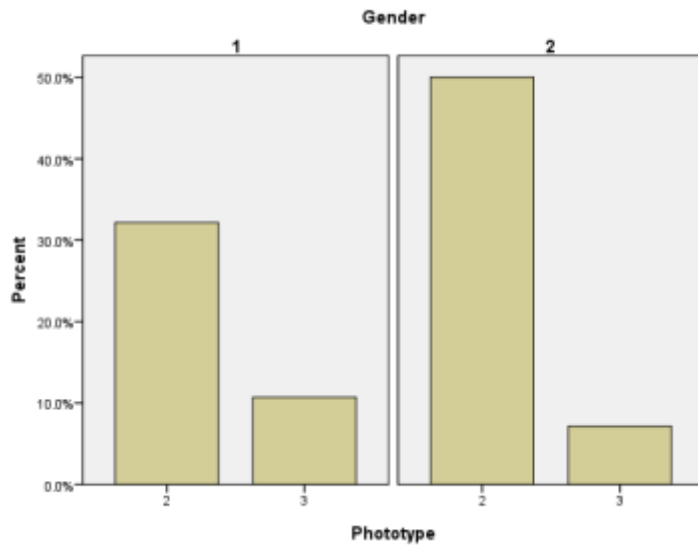
Σχήμα 2. Στατιστική πίτα για το φύλο των ασθενών.



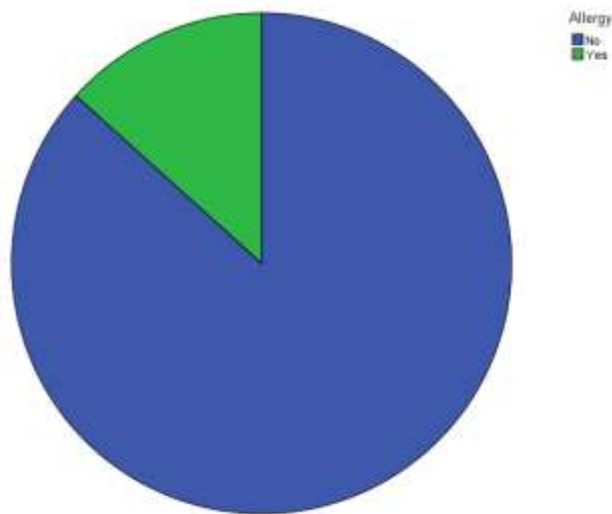
Σχήμα 3. Στατιστική πίτα για το κάπνισμα των ασθενών.



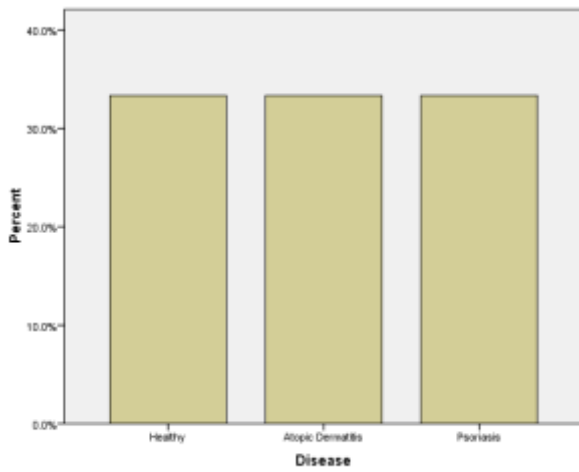
Σχήμα 4. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για το φωτότυπο των ασθενών.



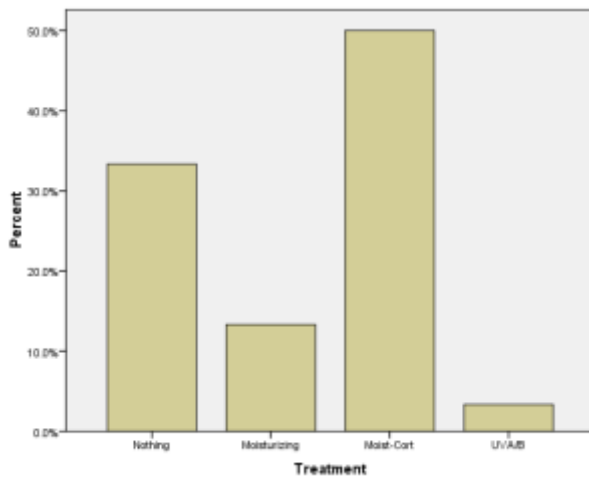
Σχήμα 5. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για το φωτότυπο, στρωματοποιημένο ως προς το φύλο των ασθενών.



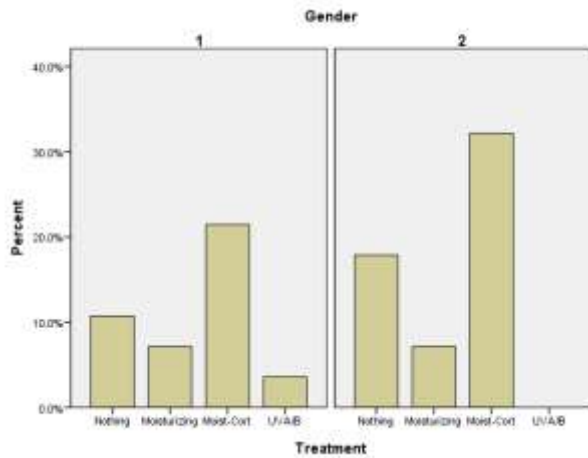
Σχήμα 6. Στατιστική πίτα για την ύπαρξη αλλεργία στους ασθενείς.



Σχήμα 7. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για το είδος της νόσου των ασθενών.



Σχήμα 8. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για το είδος της προηγούμενης αγωγής των ασθενών.



Σχήμα 9. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για το είδος της προηγούμενης αγωγής των ασθενών, στρωματοποιημένο ως προς το φύλο..

ΣΤ2. Περιγραφική στατιστική για καθεμία μέρα χωριστά

Πίνακας 2. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τα μετρούμενη μεγέθη τη day 1.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D1_Hydration	210	73.06	11.894	52	98
D1_TEWL	210	24.96	9.681	7	67
D1_Erythema	210	563.36	14.823	535	605
D1_Scoring	210	0.702	0.7342	0	2.5

Πίνακας 3. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τα μετρούμενη μεγέθη τη day 2.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D2_Hydration	210	89.02	20.86	52	143
D2_TEWL	210	26.307	12.4287	7.3	76.4
D2_Erythema	210	567.98	17.174	537	606
D2_Scoring	210	0.814	0.7695	0	2.5

Πίνακας 4. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τα μετρούμενη μεγέθη τη day 4.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D4_Hydration	210	91.04	21.677	52	147
D4_TEWL	210	21.684	10.928	7.3	62.3

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

D4_Erythema	210	566.45	25.378	537	789
D4_Scoring	210	0.683	0.7228	0	2.5

Πίνακας 5. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τα μετρούμενη μεγέθη τη day 7.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D7_Hydration	210	90.72	21.281	52	145
D7_TEWL	210	21.416	10.0762	7.3	54.3
D7_Erythema	210	565.49	24.483	537	789
D7_Scoring	210	0.481	0.5242	0	2.5

Πίνακας 6. Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τα μετρούμενη μεγέθη τη day 28.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D28_Hydration	210	98.43	13.51	72	158
D28_TEWL	210	15.545	7.8471	6.1	32.8
D28_Erythema	210	548.92	6.026	530	568
D28_Scoring	210	0	0	0	0

Β. Έλεγχος Κανονικότητας

Προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσο οι τιμές της κάθε μεταβλητής ακολουθούν κανονική κατανομή, εφαρμόστηκαν δύο μη παραμετρικοί έλεγχοι: Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 7. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 0.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D0_1_Hydration	0.263	29	0	0.695	29	0
D0_2_Hydration	0.202	29	0.004	0.765	29	0
D0_3_Hydration	0.151	29	0.09	0.904	29	0.012
D0_4_Hydration	0.147	29	0.11	0.95	29	0.18
D0_5_Hydration	0.293	29	0	0.724	29	0
D0_6_Hydration	0.278	29	0	0.598	29	0
D0_7_Hydration	0.269	29	0	0.838	29	0
D0_1_TEWL	0.189	29	0.01	0.829	29	0
D0_2_TEWL	0.326	29	0	0.73	29	0
D0_3_TEWL	0.209	29	0.002	0.816	29	0
D0_4_TEWL	0.203	29	0.003	0.824	29	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

D0_5_TEWL	0.3	29	0	0.714	29	0
D0_6_TEWL	0.209	29	0.002	0.83	29	0
D0_7_TEWL	0.206	29	0.003	0.748	29	0
D0_1_Erythema	0.334	29	0	0.724	29	0
D0_2_Erythema	0.166	29	0.04	0.971	29	0.577
D0_3_Erythema	0.236	29	0	0.557	29	0
D0_4_Erythema	0.279	29	0	0.748	29	0
D0_5_Erythema	0.295	29	0	0.785	29	0
D0_6_Erythema	0.197	29	0.006	0.906	29	0.014
D0_7_Erythema	0.259	29	0	0.775	29	0

Πίνακας 8. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 1.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D1_1_Hydration	0.156	29	0.07	0.872	29	0.002
D1_2_Hydration	0.089	29	.200*	0.971	29	0.593
D1_3_Hydration	0.156	29	0.071	0.945	29	0.135
D1_4_Hydration	0.17	29	0.032	0.787	29	0
D1_5_Hydration	0.283	29	0	0.807	29	0
D1_6_Hydration	0.298	29	0	0.806	29	0
D1_7_Hydration	0.183	29	0.014	0.905	29	0.013
D1_1_TEWL	0.208	29	0.002	0.83	29	0
D1_2_TEWL	0.229	29	0	0.79	29	0
D1_3_TEWL	0.213	29	0.002	0.787	29	0
D1_4_TEWL	0.255	29	0	0.755	29	0
D1_5_TEWL	0.134	29	0.197	0.936	29	0.08
D1_6_TEWL	0.229	29	0	0.828	29	0
D1_7_TEWL	0.228	29	0	0.815	29	0
D1_1_Erythema	0.244	29	0	0.865	29	0.002
D1_2_Erythema	0.265	29	0	0.715	29	0
D1_3_Erythema	0.187	29	0.011	0.902	29	0.011
D1_4_Erythema	0.209	29	0.002	0.874	29	0.002
D1_5_Erythema	0.266	29	0	0.841	29	0
D1_6_Erythema	0.247	29	0	0.769	29	0
D1_7_Erythema	0.221	29	0.001	0.867	29	0.002

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

D1_3_Scoring	0.236	29	0	0.858	29	0.001
D1_4_Scoring	0.179	29	0.018	0.907	29	0.015
D1_5_Scoring	0.242	29	0	0.857	29	0.001
D1_6_Scoring	0.293	29	0	0.687	29	0
D1_7_Scoring	0.293	29	0	0.783	29	0

Πίνακας 9. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 2.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D2_1_Hydration	0.331	29	0	0.746	29	0
D2_2_Hydration	0.331	29	0	0.79	29	0
D2_3_Hydration	0.196	29	0.006	0.876	29	0.003
D2_4_Hydration	0.154	29	0.079	0.901	29	0.01
D2_5_Hydration	0.31	29	0	0.791	29	0
D2_6_Hydration	0.188	29	0.01	0.843	29	0.001
D2_7_Hydration	0.236	29	0	0.89	29	0.006
D2_1_TEWL	0.228	29	0.001	0.821	29	0
D2_2_TEWL	0.248	29	0	0.763	29	0
D2_3_TEWL	0.302	29	0	0.704	29	0
D2_4_TEWL	0.306	29	0	0.733	29	0
D2_5_TEWL	0.283	29	0	0.711	29	0
D2_6_TEWL	0.231	29	0	0.8	29	0
D2_7_TEWL	0.272	29	0	0.817	29	0
D2_1_Erythema	0.224	29	0.001	0.769	29	0
D2_2_Erythema	0.324	29	0	0.726	29	0
D2_3_Erythema	0.159	29	0.06	0.915	29	0.023
D2_4_Erythema	0.176	29	0.022	0.862	29	0.001
D2_5_Erythema	0.187	29	0.011	0.889	29	0.005
D2_6_Erythema	0.236	29	0	0.892	29	0.006
D2_7_Erythema	0.168	29	0.036	0.915	29	0.023
D2_3_Scoring	0.28	29	0	0.845	29	0.001
D2_4_Scoring	0.269	29	0	0.802	29	0
D2_5_Scoring	0.31	29	0	0.762	29	0
D2_6_Scoring	0.374	29	0	0.72	29	0
D2_7_Scoring	0.342	29	0	0.741	29	0

Πίνακας 10. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 4.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D4_1_Hydration	0.286	29	0	0.721	29	0
D4_2_Hydration	0.236	29	0	0.848	29	0.001
D4_3_Hydration	0.215	29	0.001	0.849	29	0.001
D4_4_Hydration	0.194	29	0.007	0.878	29	0.003
D4_5_Hydration	0.16	29	0.056	0.878	29	0.003
D4_6_Hydration	0.17	29	0.031	0.859	29	0.001
D4_7_Hydration	0.202	29	0.004	0.898	29	0.009
D4_1_TEWL	0.337	29	0	0.7	29	0
D4_2_TEWL	0.207	29	0.003	0.856	29	0.001
D4_3_TEWL	0.377	29	0	0.684	29	0
D4_4_TEWL	0.279	29	0	0.785	29	0
D4_5_TEWL	0.133	29	.200*	0.928	29	0.048
D4_6_TEWL	0.242	29	0	0.81	29	0
D4_7_TEWL	0.295	29	0	0.813	29	0
D4_1_Erythema	0.268	29	0	0.741	29	0
D4_2_Erythema	0.376	29	0	0.587	29	0
D4_3_Erythema	0.343	29	0	0.568	29	0
D4_4_Erythema	0.397	29	0	0.395	29	0
D4_5_Erythema	0.183	29	0.014	0.744	29	0
D4_6_Erythema	0.29	29	0	0.485	29	0
D4_7_Erythema	0.214	29	0.001	0.854	29	0.001
D4_3_Scoring	0.28	29	0	0.845	29	0.001
D4_4_Scoring	0.202	29	0.004	0.894	29	0.007
D4_5_Scoring	0.346	29	0	0.726	29	0
D4_6_Scoring	0.372	29	0	0.591	29	0
D4_7_Scoring	0.316	29	0	0.823	29	0

Πίνακας 11. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 7.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D7_1_Hydration	0.286	29	0	0.726	29	0
D7_2_Hydration	0.23	29	0	0.857	29	0.001

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

D7_3_Hydration	0.215	29	0.001	0.849	29	0.001
D7_4_Hydration	0.187	29	0.011	0.881	29	0.004
D7_5_Hydration	0.159	29	0.059	0.886	29	0.005
D7_6_Hydration	0.163	29	0.047	0.865	29	0.002
D7_7_Hydration	0.191	29	0.009	0.913	29	0.021
D7_1_TEWL	0.329	29	0	0.708	29	0
D7_2_TEWL	0.205	29	0.003	0.856	29	0.001
D7_3_TEWL	0.371	29	0	0.711	29	0
D7_4_TEWL	0.276	29	0	0.792	29	0
D7_5_TEWL	0.137	29	0.176	0.926	29	0.042
D7_6_TEWL	0.243	29	0	0.814	29	0
D7_7_TEWL	0.274	29	0	0.807	29	0
D7_1_Erythema	0.297	29	0	0.704	29	0
D7_2_Erythema	0.245	29	0	0.819	29	0
D7_3_Erythema	0.341	29	0	0.568	29	0
D7_4_Erythema	0.397	29	0	0.396	29	0
D7_5_Erythema	0.182	29	0.015	0.741	29	0
D7_6_Erythema	0.298	29	0	0.507	29	0
D7_7_Erythema	0.251	29	0	0.836	29	0
D7_3_Scoring	0.463	29	0	0.549	29	0
D7_4_Scoring	0.412	29	0	0.697	29	0
D7_5_Scoring	0.522	29	0	0.355	29	0
D7_6_Scoring	0.423	29	0	0.545	29	0
D7_7_Scoring	0.463	29	0	0.549	29	0

Πίνακας 12. Στατιστικός έλεγχος κανονικής κατανομής σύμφωνα με τα κριτήρια Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τη Day 28.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D28_1_Hydration	0.105	29	.200*	0.95	29	0.186
D28_2_Hydration	0.239	29	0	0.838	29	0
D28_3_Hydration	0.126	29	.200*	0.936	29	0.077
D28_4_Hydration	0.186	29	0.012	0.869	29	0.002
D28_5_Hydration	0.142	29	0.143	0.92	29	0.031
D28_6_Hydration	0.158	29	0.063	0.878	29	0.003
D28_7_Hydration	0.169	29	0.033	0.962	29	0.358
D28_1_TEWL	0.302	29	0	0.77	29	0

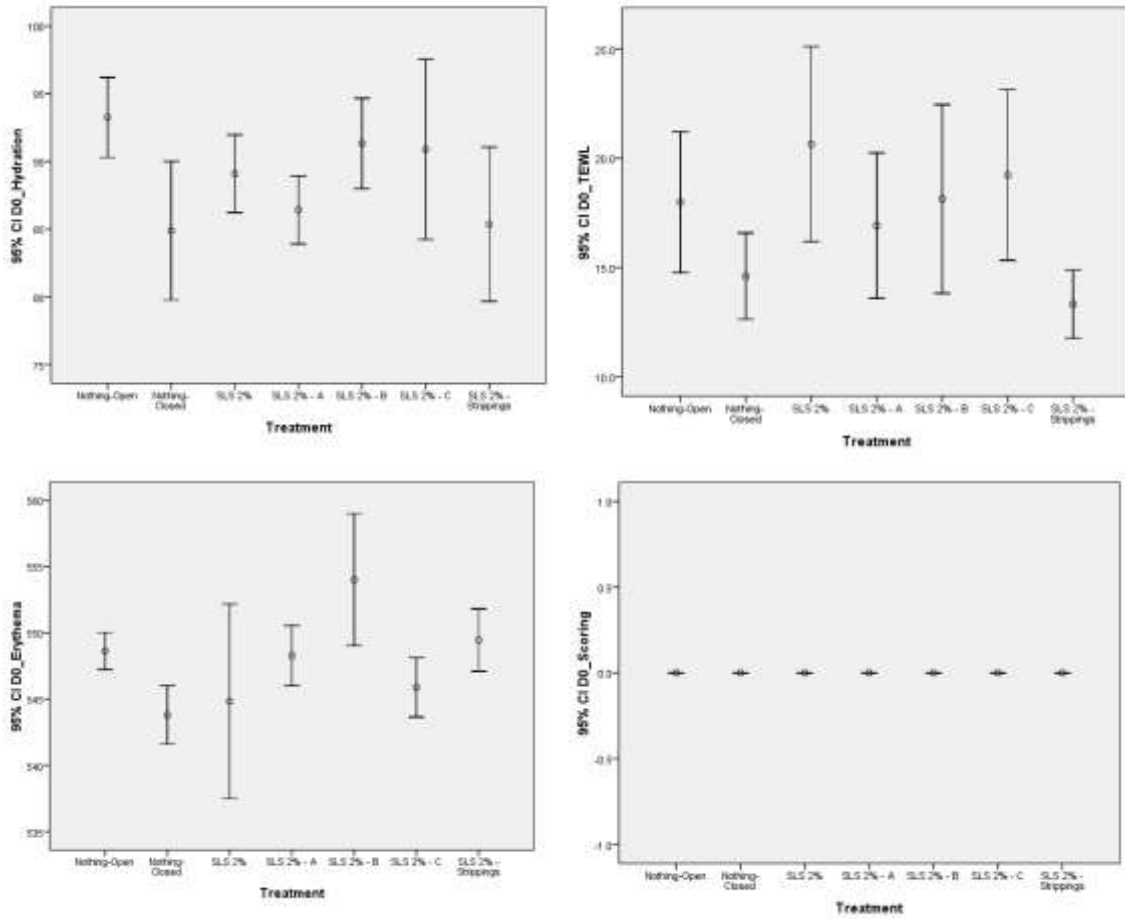
Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

D28_2_TEWL	0.246	29	0	0.792	29	0
D28_3_TEWL	0.205	29	0.003	0.846	29	0.001
D28_4_TEWL	0.201	29	0.004	0.819	29	0
D28_5_TEWL	0.229	29	0	0.798	29	0
D28_6_TEWL	0.209	29	0.002	0.816	29	0
D28_7_TEWL	0.365	29	0	0.737	29	0
D28_1_Erythema	0.221	29	0.001	0.825	29	0
D28_2_Erythema	0.112	29	.200*	0.953	29	0.22
D28_3_Erythema	0.245	29	0	0.803	29	0
D28_4_Erythema	0.106	29	.200*	0.959	29	0.31
D28_5_Erythema	0.203	29	0.004	0.889	29	0.005
D28_6_Erythema	0.284	29	0	0.726	29	0
D28_7_Erythema	0.15	29	0.093	0.916	29	0.024

Από τους παραπάνω Πίνακες παρατηρείται ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η τιμή της σημαντικότητας p βρέθηκε <0.05 γεγονός που υποδηλώνει τη μη κανονική κατανομή των δεδομένων. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εφαρμοσθούν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης (Kruskal-Wallis) για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων μεταξύ τους.

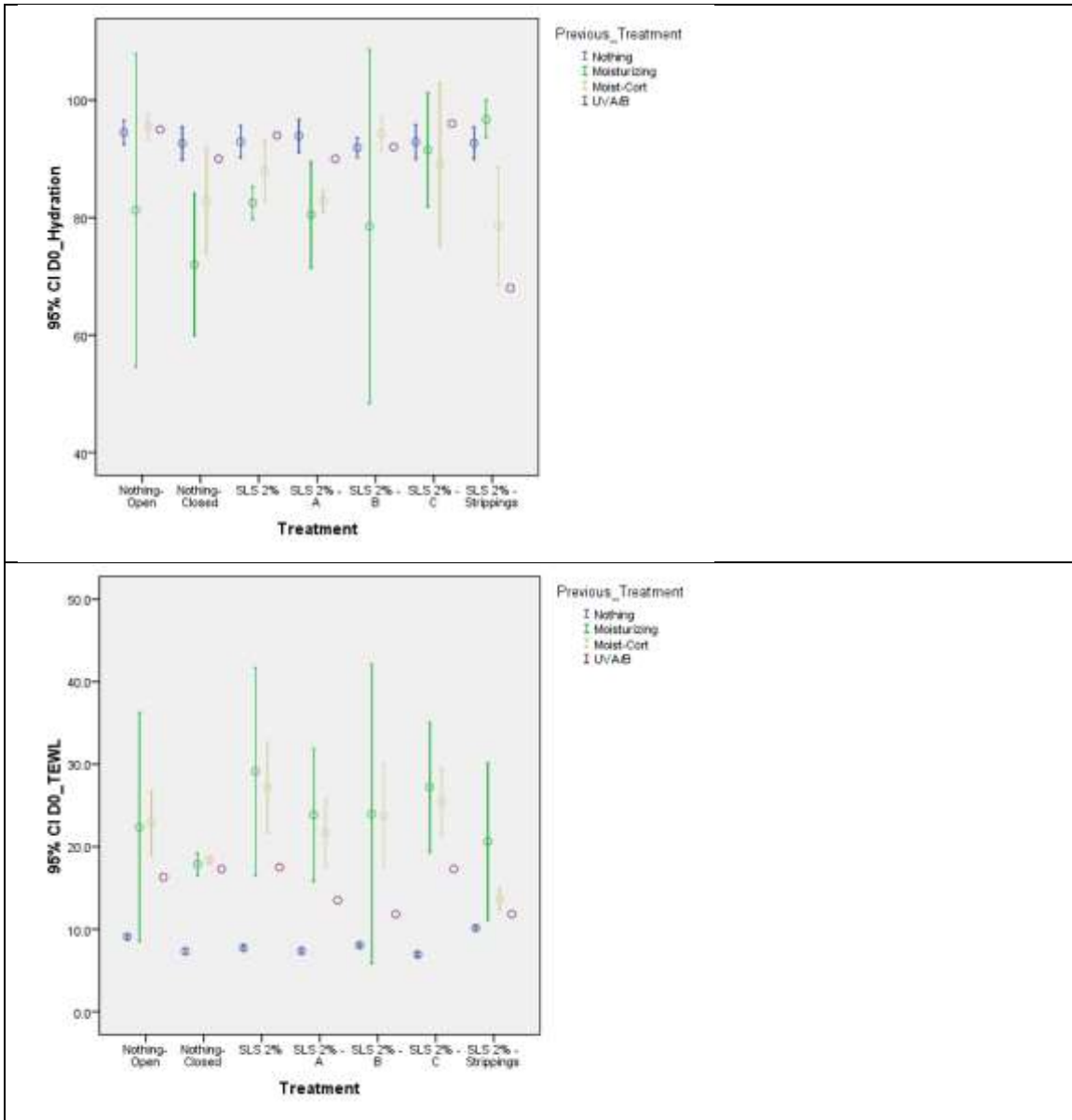
Γ. Γραφήματα για τα 7 είδη επεμβάσεων (για κάθε μέρα)

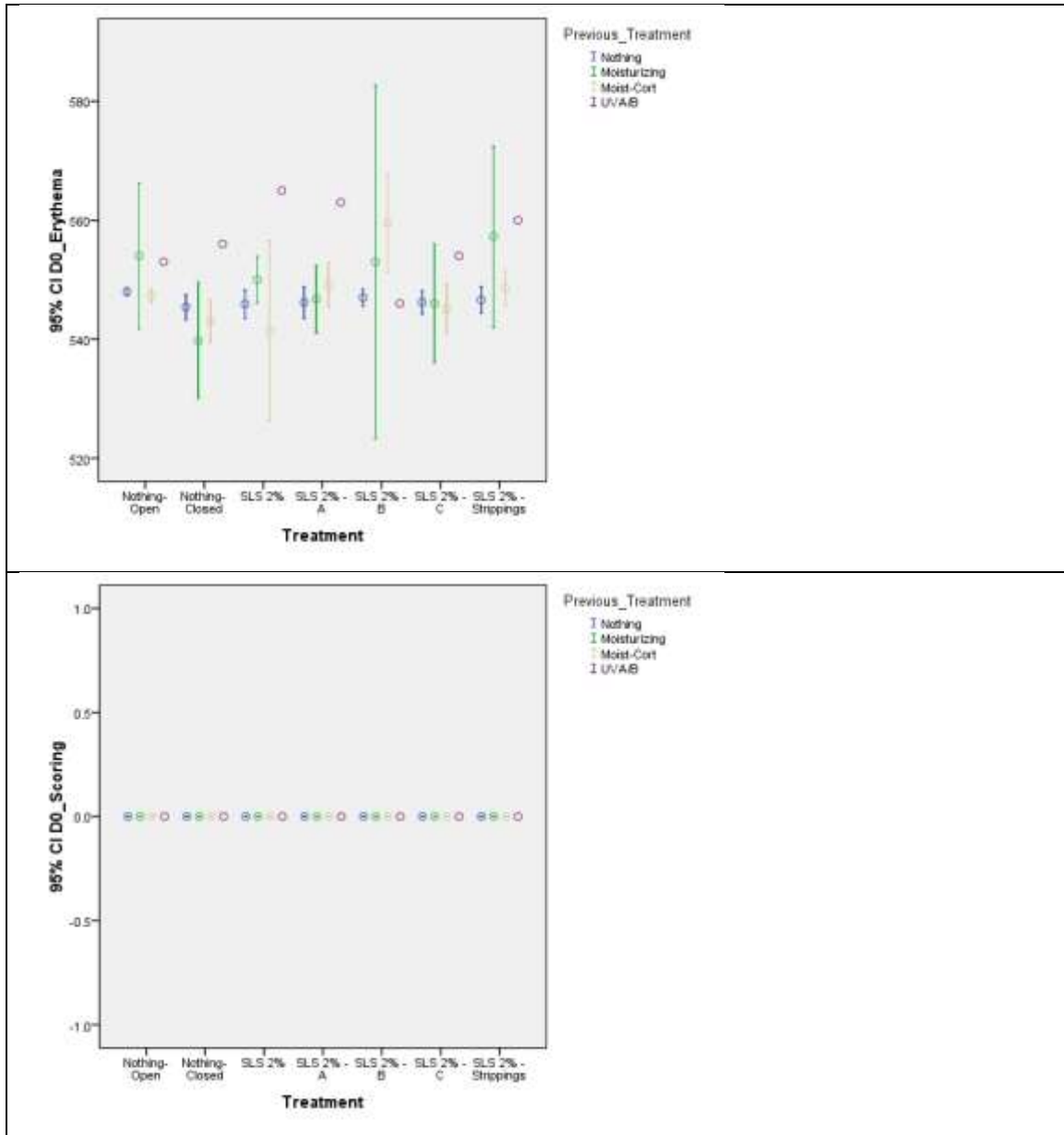
Day 0



Σχήμα 10. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 0. Οι κατακόρυφες μπάρες δηλώνουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

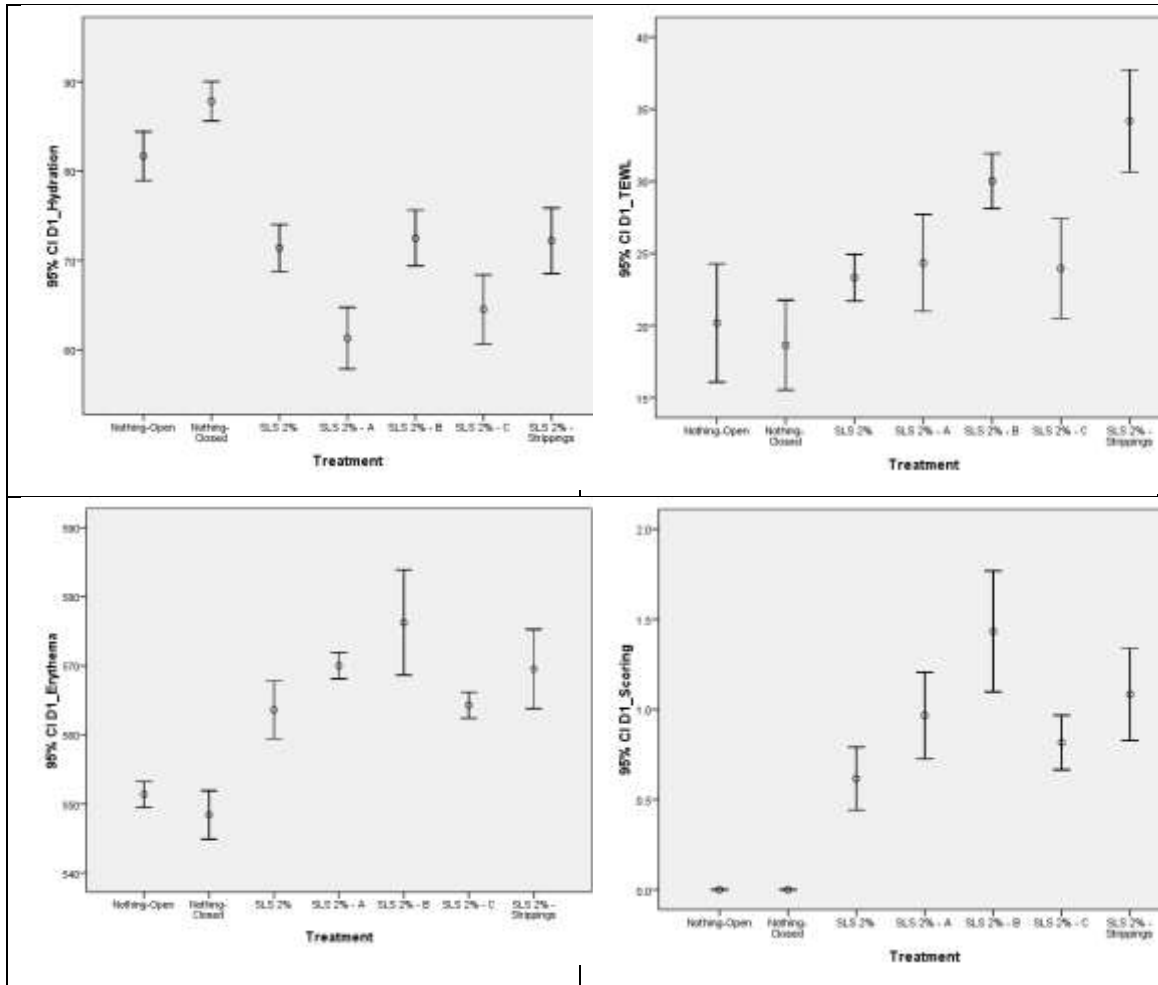




Σχήμα 11. Όπως και στο Σχήμα 10 αλλά επιπλέον στρωματοποίηση ως προς το είδος της προηγούμενης αγωγής.

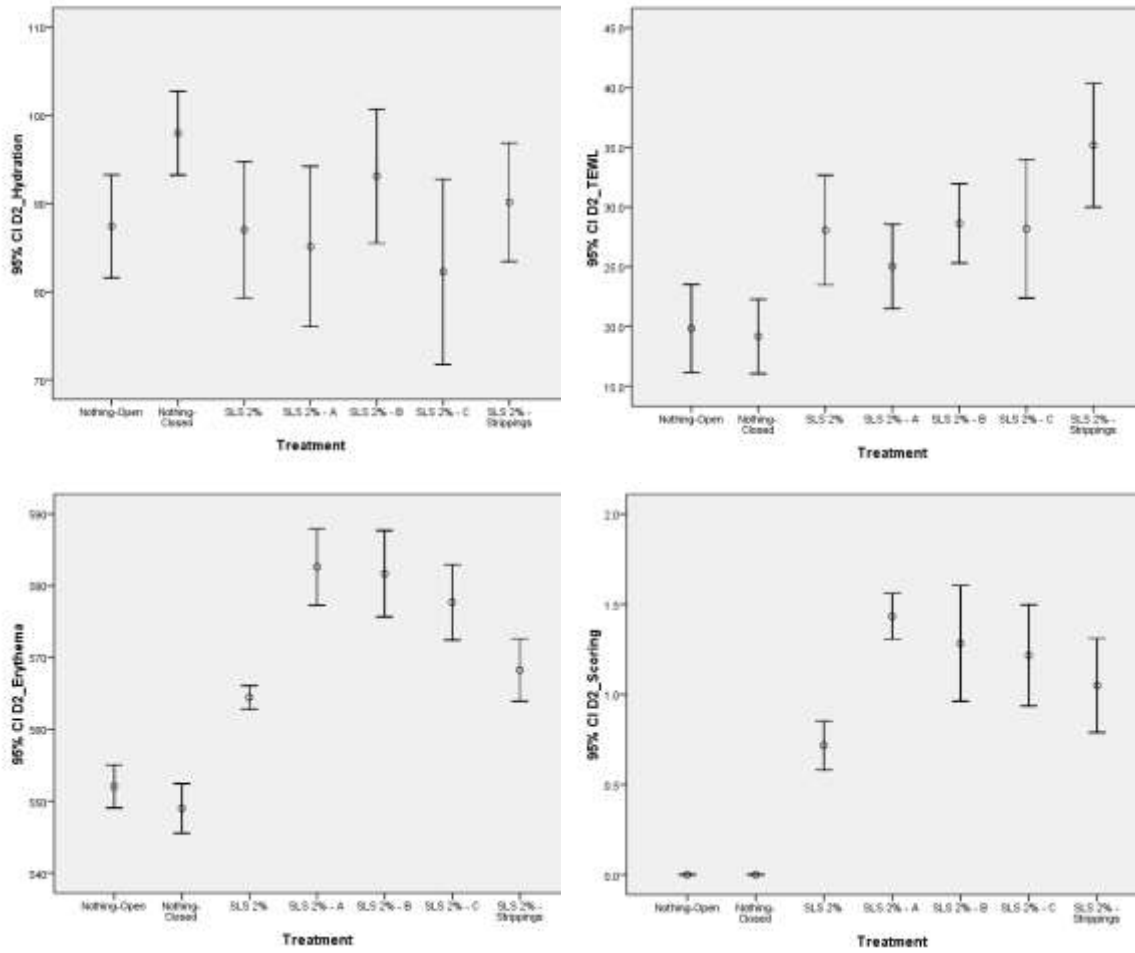
Day 1

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων



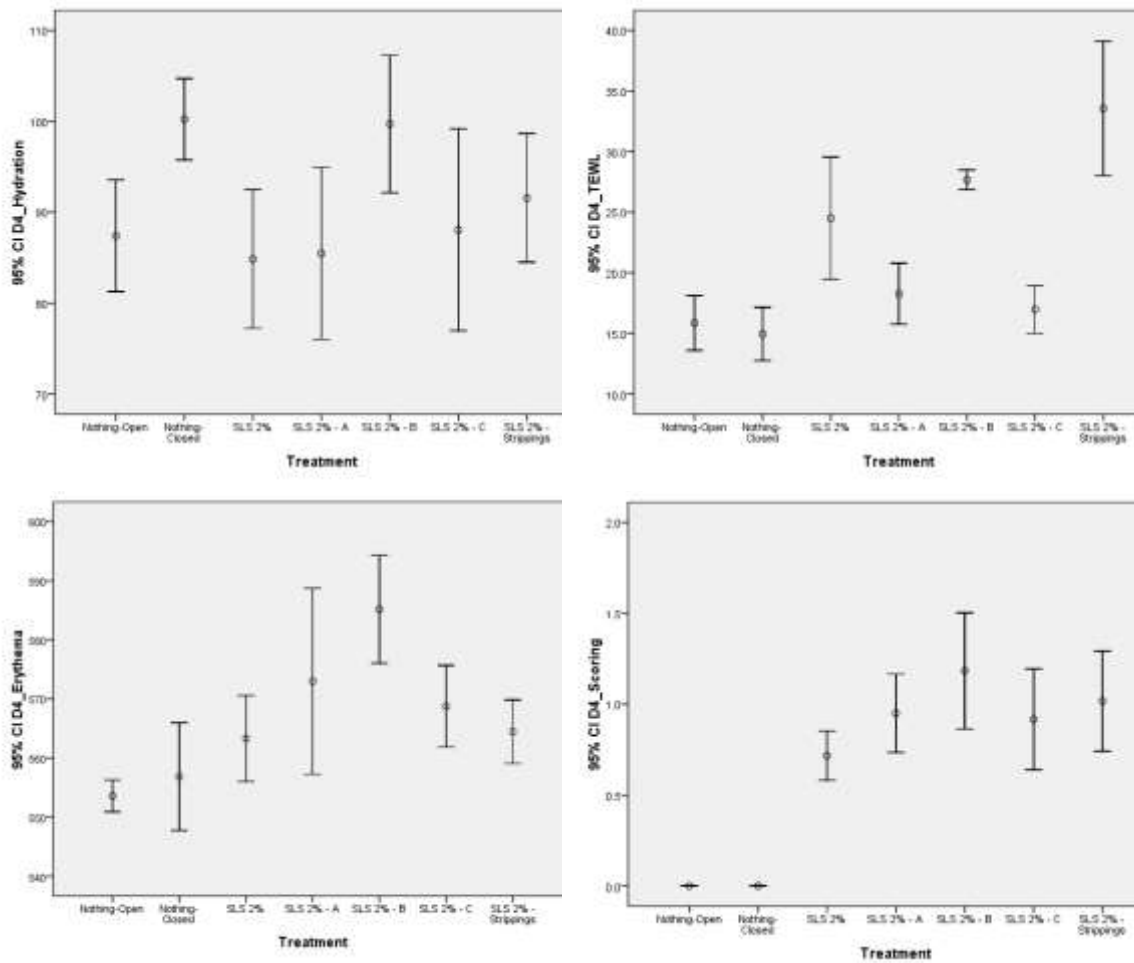
Σχήμα 12. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 1.

Day 2



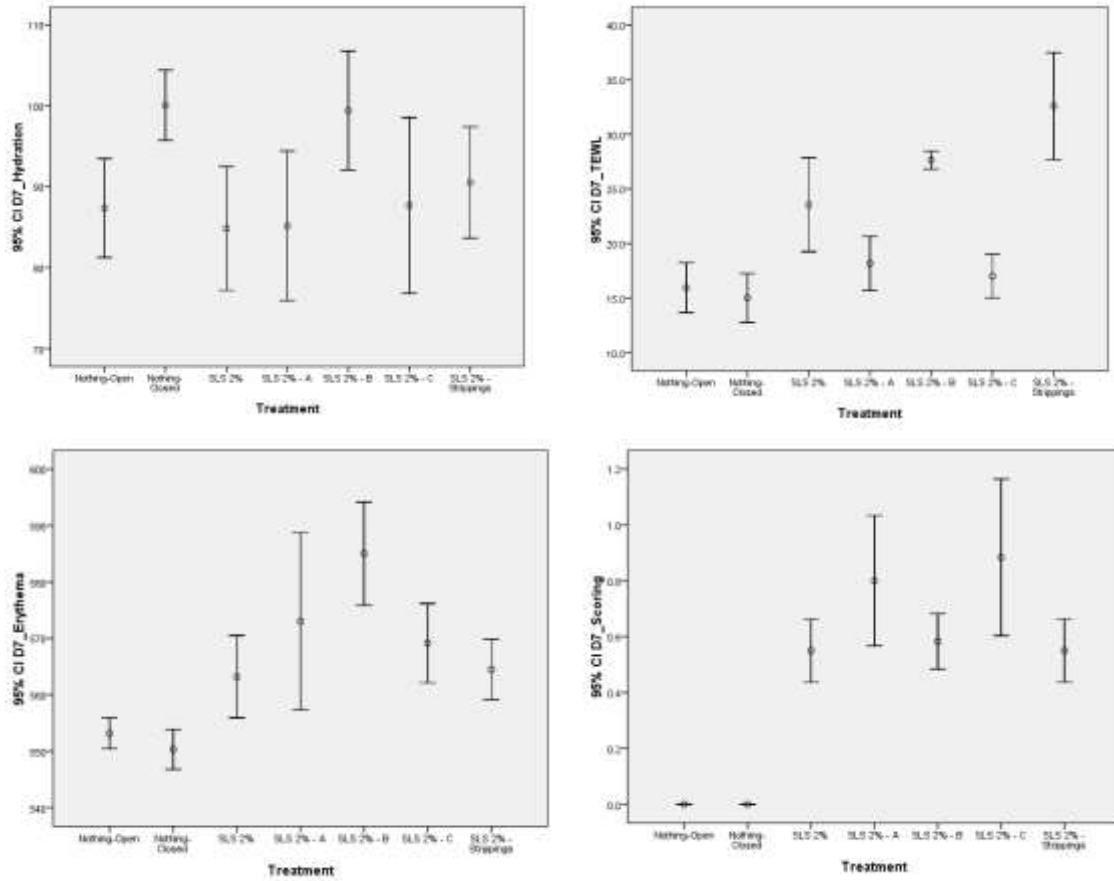
Σχήμα 13. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 2.

Day 4



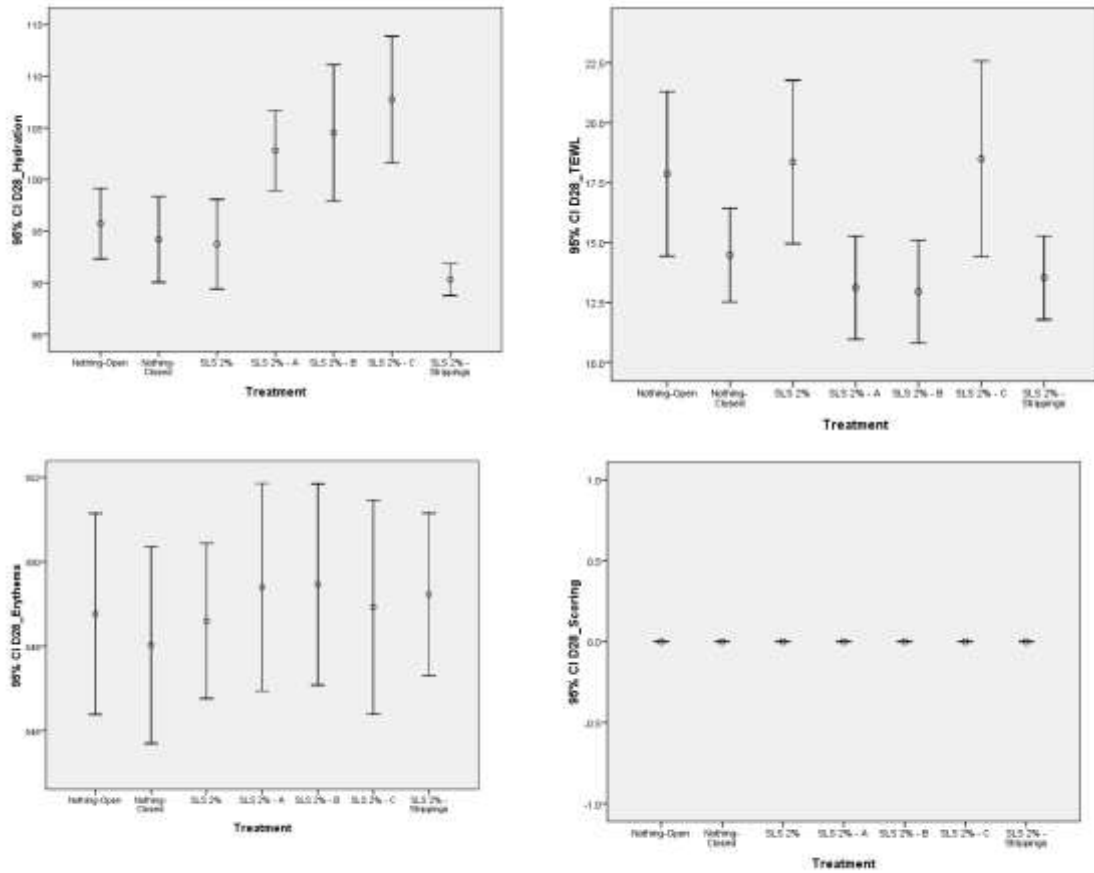
Σχήμα 14. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 4.

Day 7

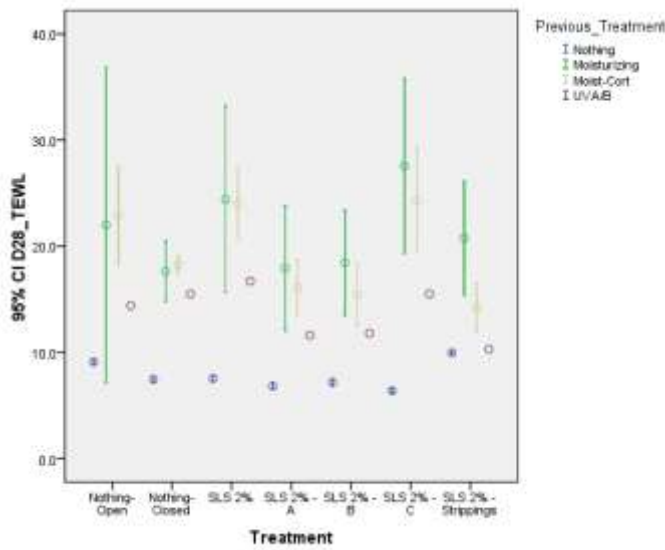
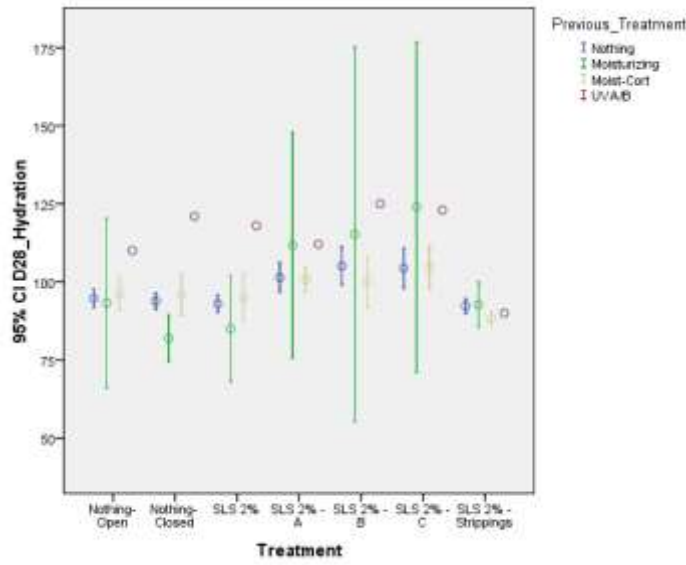


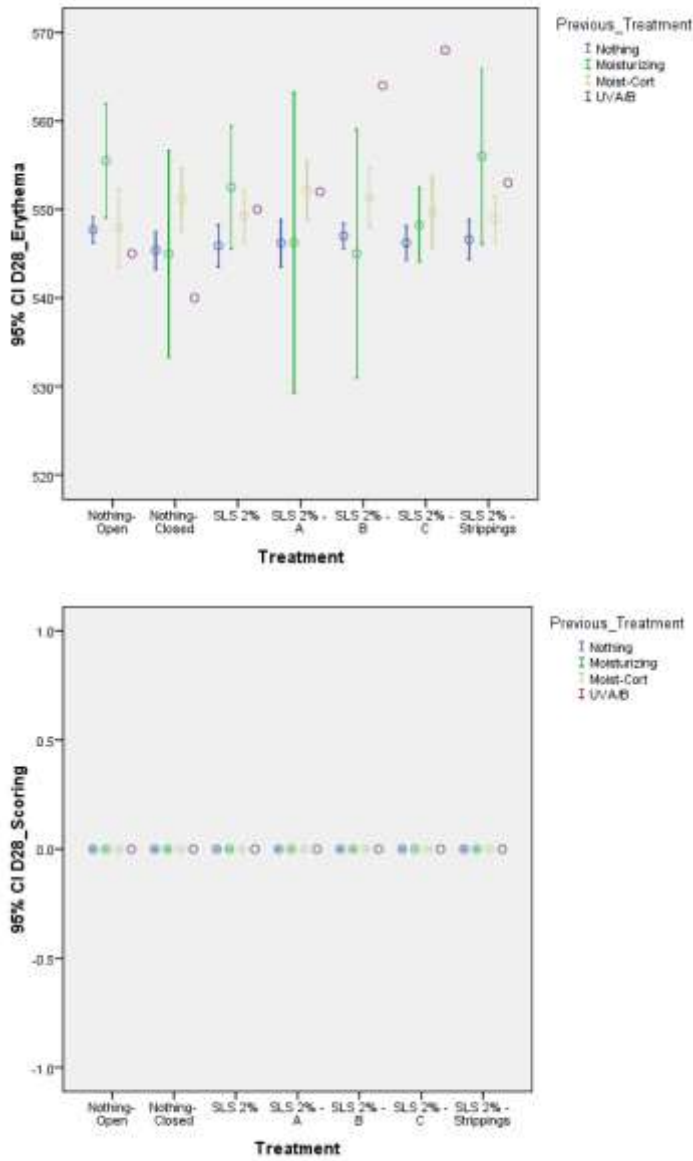
Σχήμα 15. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 7.

Day 28



Σχήμα 16. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με την καθεμία από τις 7 επεμβάσεις τη Day 28.





Σχήμα 17. Όπως και στο Σχήμα 16 αλλά επιπλέον στρωματοποίηση ως προς το είδος της προηγούμενης αγωγής.

Σύγκριση των 7 επεμβάσεων (για κάθε μέρα)

Πίνακας 13. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές στις 6 χρονικές περιόδους μέτρησης.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D0_Hydration	210	88.76	12.084	7	110
D0_TEWL	210	17.264	9.3262	6.2	36.8
D0_Erythema	209	547.86	10.564	449	575
D0_Scoring	210	.000	.0000	.0	.0
D1_Hydration	210	73.06	11.894	52	98
D1_TEWL	210	24.96	9.681	7	67
D1_Erythema	210	563.36	14.823	535	605
D1_Scoring	210	.702	.7342	.0	2.5
D2_Hydration	210	89.02	20.860	52	143
D2_TEWL	210	26.307	12.4287	7.3	76.4
D2_Erythema	210	567.98	17.174	537	606
D2_Scoring	210	.814	.7695	.0	2.5
D4_Hydration	210	91.04	21.677	52	147
D4_TEWL	210	21.684	10.9280	7.3	62.3
D4_Erythema	210	566.45	25.378	537	789
D4_Scoring	210	.683	.7228	.0	2.5
D7_Hydration	210	90.72	21.281	52	145
D7_TEWL	210	21.416	10.0762	7.3	54.3
D7_Erythema	210	565.49	24.483	537	789
D7_Scoring	210	.481	.5242	.0	2.5
D28_Hydration	210	98.43	13.510	72	158
D28_TEWL	210	15.545	7.8471	6.1	32.8
D28_Erythema	210	548.92	6.026	530	568
D28_Scoring	210	.000	.0000	.0	.0
Treatment	210	4.00	2.005	1	7

Day 0

Πίνακας 14. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 0.

	Treatment	N	Mean Rank
D0_Hydration	Nothing-Open	30	137.95
	Nothing-Closed	30	84.32
	SLS 2%	30	101.42
	SLS 2% - A	30	76.8
	SLS 2% - B	30	117.57
	SLS 2% - C	30	119.02
	SLS 2% - Strippings	30	101.43
	Total	210	
D0_TEWL	Nothing-Open	30	112.3
	Nothing-Closed	30	98.2
	SLS 2%	30	122.83
	SLS 2% - A	30	98.53
	SLS 2% - B	30	106.77
	SLS 2% - C	30	110.88
	SLS 2% - Strippings	30	88.98
	Total	210	
D0_Erythema	Nothing-Open	30	119.55
	Nothing-Closed	30	69.13
	SLS 2%	30	111.53
	SLS 2% - A	30	103.2
	SLS 2% - B	30	116.87
	SLS 2% - C	29	99.86
	SLS 2% - Strippings	30	114.68
	Total	209	
D0_Scoring	Nothing-Open	30	105.5
	Nothing-Closed	30	105.5
	SLS 2%	30	105.5
	SLS 2% - A	30	105.5
	SLS 2% - B	30	105.5
	SLS 2% - C	30	105.5
	SLS 2% - Strippings	30	105.5
	Total	210	

Πίνακας 15. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 0.

	D0_Hydration	D0_TEWL	D0_Erythema	D0_Scoring
Asymp. Sig.	0.001	0.411	0.021	1

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται στην περίπτωση της “ενυδάτωσης” και του “ερυθήματος”. Στην ενότητα ‘E’ γίνεται περαιτέρω διερεύνηση για το ποιες ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους.

Day 1

Πίνακας 16. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 1.

	Treatment	N	Mean Rank
D1_Hydration	Nothing-Open	30	152.25
	Nothing-Closed	30	181
	SLS 2%	30	96.47
	SLS 2% - A	30	47.32
	SLS 2% - B	30	99.52
	SLS 2% - C	30	62.07
	SLS 2% - Strippings	30	99.88
	Total	210	
D1_TEWL	Nothing-Open	30	81.35
	Nothing-Closed	30	62.67
	SLS 2%	30	85
	SLS 2% - A	30	108.02
	SLS 2% - B	30	140.88
	SLS 2% - C	30	101.77
	SLS 2% - Strippings	30	158.82
	Total	210	
D1_Erythema	Nothing-Open	30	49.67
	Nothing-Closed	30	35.5
	SLS 2%	30	112.03
	SLS 2% - A	30	153.75
	SLS 2% - B	30	141.38
	SLS 2% - C	30	121.45

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	SLS 2% - Strippings	30	124.72
	Total	210	
D1_Scoring	Nothing-Open	30	38.5
	Nothing-Closed	30	38.5
	SLS 2%	30	107.22
	SLS 2% - A	30	132.35
	SLS 2% - B	30	152.88
	SLS 2% - C	30	128.65
	SLS 2% - Strippings	30	140.4
	Total	210	

Πίνακας 17. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 1.

	D1_Hydration	D1_TEWL	D1_Erythema	D1_Scoring
Asymp. Sig.	0	0	0	0

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις.

Day 2

Πίνακας 18. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 2.

	Treatment	N	Mean Rank
D2_Hydration	Nothing-Open	30	97.03
	Nothing-Closed	30	142.7
	SLS 2%	30	94.13
	SLS 2% - A	30	96.97
	SLS 2% - B	30	114.35
	SLS 2% - C	30	79.92
	SLS 2% - Strippings	30	113.4
	Total	210	

D2_TEWL	Nothing-Open	30	73.03
	Nothing-Closed	30	67.53
	SLS 2%	30	102.97
	SLS 2% - A	30	113.53
	SLS 2% - B	30	116.58
	SLS 2% - C	30	124.68
	SLS 2% - Strippings	30	140.17
	Total	210	
D2_Erythema	Nothing-Open	30	44.37
	Nothing-Closed	30	35.18
	SLS 2%	30	98.52
	SLS 2% - A	30	159.17
	SLS 2% - B	30	149.27
	SLS 2% - C	30	140.9
	SLS 2% - Strippings	30	111.1
	Total	210	
D2_Scoring	Nothing-Open	30	31.5
	Nothing-Closed	30	31.5
	SLS 2%	30	108.28
	SLS 2% - A	30	161.27
	SLS 2% - B	30	138.88
	SLS 2% - C	30	139.73
	SLS 2% - Strippings	30	127.33
	Total	210	

Πίνακας 19. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 2.

	D2_Hydration	D2_TEWL	D2_Erythema	D2_Scoring
Asymp. Sig.	0.003	0	0	0

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις.

Day 4

Πίνακας 20. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 4.

	Treatment	N	Mean Rank
D4_Hydration	Nothing-Open	30	91.68
	Nothing-Closed	30	142.52
	SLS 2%	30	83.08
	SLS 2% - A	30	89.18
	SLS 2% - B	30	129.9
	SLS 2% - C	30	93.57
	SLS 2% - Strippings	30	108.57
	Total	210	
D4_TEWL	Nothing-Open	30	75.42
	Nothing-Closed	30	65.88
	SLS 2%	30	109.53
	SLS 2% - A	30	85.45
	SLS 2% - B	30	165.1
	SLS 2% - C	30	75.32
	SLS 2% - Strippings	30	161.8
	Total	210	
D4_Erythema	Nothing-Open	30	59.28
	Nothing-Closed	30	56.23
	SLS 2%	30	98.55
	SLS 2% - A	30	123.53
	SLS 2% - B	30	166.92
	SLS 2% - C	30	125.27
	SLS 2% - Strippings	30	108.72
	Total	210	
D4_Scoring	Nothing-Open	30	33.5
	Nothing-Closed	30	33.5
	SLS 2%	30	124.97
	SLS 2% - A	30	137.67
	SLS 2% - B	30	143.3
	SLS 2% - C	30	130.83
	SLS 2% - Strippings	30	134.73
	Total	210	

Πίνακας 21. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 4.

	D4_Hydration	D4_TEWL	D4_Erythema	D4_Scoring
Asymp. Sig.	0	0	0	0

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις.

Day 7

Πίνακας 22. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 7.

	Treatment	N	Mean Rank
D7_Hydration	Nothing-Open	30	91.65
	Nothing-Closed	30	143.98
	SLS 2%	30	83.58
	SLS 2% - A	30	89.23
	SLS 2% - B	30	130.17
	SLS 2% - C	30	93.6
	SLS 2% - Strippings	30	106.28
	Total	210	
D7_TEWL	Nothing-Open	30	76.02
	Nothing-Closed	30	66
	SLS 2%	30	109.03
	SLS 2% - A	30	85.25
	SLS 2% - B	30	164.97
	SLS 2% - C	30	75.52
	SLS 2% - Strippings	30	161.72
	Total	210	
D7_Erythema	Nothing-Open	30	58.58
	Nothing-Closed	30	44.7
	SLS 2%	30	100.3
	SLS 2% - A	30	125.72
	SLS 2% - B	30	168.28
	SLS 2% - C	30	129.02

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	SLS 2% - Strippings	30	111.9
	Total	210	
D7_Scoring	Nothing-Open	30	33.5
	Nothing-Closed	30	33.5
	SLS 2%	30	126.63
	SLS 2% - A	30	139.47
	SLS 2% - B	30	132.8
	SLS 2% - C	30	145.97
	SLS 2% - Strippings	30	126.63
	Total	210	

Πίνακας 23. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 7.

	D7_Hydration	D7_TEWL	D7_Erythema	D7_Scoring
Asymp. Sig.	0	0	0	0

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις.

Day 28

Πίνακας 24. Στατιστικά περιγραφικά μεγέθη για τις 4 μετρούμενες μεταβλητές αναφορικά με τις 7 επεμβάσεις την Day 28.

	Treatment	N	Mean Rank
D28_Hydration	Nothing-Open	30	101.57
	Nothing-Closed	30	84.67
	SLS 2%	30	83.72
	SLS 2% - A	30	136.2
	SLS 2% - B	30	126.17
	SLS 2% - C	30	144.27
	SLS 2% - Strippings	30	61.92
	Total	210	
D28_TEWL	Nothing-Open	30	116.97
	Nothing-Closed	30	102.85

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	SLS 2%	30	121.2
	SLS 2% - A	30	93.15
	SLS 2% - B	30	91.7
	SLS 2% - C	30	112.65
	SLS 2% - Strippings	30	99.98
	Total	210	
D28_Erythema	Nothing-Open	30	115.08
	Nothing-Closed	30	103.78
	SLS 2%	30	100.05
	SLS 2% - A	30	110.8
	SLS 2% - B	30	106.07
	SLS 2% - C	30	95.3
	SLS 2% - Strippings	30	107.42
	Total	210	
D28_Scoring	Nothing-Open	30	105.5
	Nothing-Closed	30	105.5
	SLS 2%	30	105.5
	SLS 2% - A	30	105.5
	SLS 2% - B	30	105.5
	SLS 2% - C	30	105.5
	SLS 2% - Strippings	30	105.5
	Total	210	

Πίνακας 25. Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας Kruskal Wallis για τη σύγκριση των 7 επεμβάσεων την Day 28.

	D28_Hydration	D28_TEWL	D28_Erythema	D28_Scoring
Asymp. Sig.	0	0.362	0.907	1

Από τους παραπάνω Πίνακες προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται στην περίπτωση της “ενυδάτωσης” και του “ερυθήματος”.

E. Post hoc δοκιμασίες

Day 0

Πίνακας 26. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 0.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D0_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	8.367*	0.007
		SLS 2%	4.167	0.176
		SLS 2% - A	6.833*	0.027
		SLS 2% - B	1.933	0.529
		SLS 2% - C	2.367	0.441
		SLS 2% - Strippings	7.900*	0.011
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-8.367*	0.007
		SLS 2%	-4.2	0.172
		SLS 2% - A	-1.533	0.617
		SLS 2% - B	-6.433*	0.037
		SLS 2% - C	-6	0.052
		SLS 2% - Strippings	-0.467	0.879
	SLS 2%	Nothing-Open	-4.167	0.176
		Nothing-Closed	4.2	0.172
		SLS 2% - A	2.667	0.385
		SLS 2% - B	-2.233	0.467
		SLS 2% - C	-1.8	0.558
		SLS 2% - Strippings	3.733	0.225
	SLS 2% - A	Nothing-Open	-6.833*	0.027
		Nothing-Closed	1.533	0.617
SLS 2%		-2.667	0.385	
SLS 2% - B		-4.9	0.112	
SLS 2% - C		-4.467	0.147	
SLS 2% - Strippings		1.067	0.728	
SLS 2% - B	Nothing-Open	-1.933	0.529	
	Nothing-Closed	6.433*	0.037	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2%	2.233	0.467
		SLS 2% - A	4.9	0.112
		SLS 2% - C	0.433	0.888
		SLS 2% - Strippings	5.967	0.053
	SLS 2% - C	Nothing-Open	-2.367	0.441
		Nothing-Closed	6	0.052
		SLS 2%	1.8	0.558
		SLS 2% - A	4.467	0.147
		SLS 2% - B	-0.433	0.888
		SLS 2% - Strippings	5.533	0.073
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-7.900*	0.011
		Nothing-Closed	0.467	0.879
		SLS 2%	-3.733	0.225
		SLS 2% - A	-1.067	0.728
		SLS 2% - B	-5.967	0.053
		SLS 2% - C	-5.533	0.073

Πίνακας 27. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 0.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D0_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	3.3933	0.152
		SLS 2%	-2.6567	0.262
		SLS 2% - A	1.0767	0.649
		SLS 2% - B	-0.1433	0.952
		SLS 2% - C	-1.2367	0.601
		SLS 2% - Strippings	4.6733*	0.049
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-3.3933	0.152
		SLS 2%	-6.0500*	0.011
		SLS 2% - A	-2.3167	0.328
		SLS 2% - B	-3.5367	0.136
		SLS 2% - C	-4.63	0.051
		SLS 2% - Strippings	1.28	0.589
SLS 2%	Nothing-Open	Nothing-Closed	2.6567	0.262
		SLS 2% - A	6.0500*	0.011
	Nothing-Closed	SLS 2% - A	3.7333	0.116
		SLS 2% - B	2.5133	0.289

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - C	1.42	0.548
		SLS 2% - Strippings	7.3300*	0.002
	SLS 2% - A	Nothing-Open	-1.0767	0.649
		Nothing-Closed	2.3167	0.328
		SLS 2%	-3.7333	0.116
		SLS 2% - B	-1.22	0.606
		SLS 2% - C	-2.3133	0.329
		SLS 2% - Strippings	3.5967	0.129
	SLS 2% - B	Nothing-Open	0.1433	0.952
		Nothing-Closed	3.5367	0.136
		SLS 2%	-2.5133	0.289
		SLS 2% - A	1.22	0.606
		SLS 2% - C	-1.0933	0.644
		SLS 2% - Strippings	4.8167*	0.043
	SLS 2% - C	Nothing-Open	1.2367	0.601
		Nothing-Closed	4.63	0.051
		SLS 2%	-1.42	0.548
		SLS 2% - A	2.3133	0.329
		SLS 2% - B	1.0933	0.644
		SLS 2% - Strippings	5.9100*	0.013
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-4.6733*	0.049
		Nothing-Closed	-1.28	0.589
		SLS 2%	-7.3300*	0.002
		SLS 2% - A	-3.5967	0.129
		SLS 2% - B	-4.8167*	0.043
		SLS 2% - C	-5.9100*	0.013

Πίνακας 28. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 0.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D0_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Open	8.367*	0.007
		SLS 2%	4.167	0.176
		SLS 2% - A	6.833*	0.027
		SLS 2% - B	1.933	0.529
		SLS 2% - C	2.367	0.441
		SLS 2% - Strippings	7.900*	0.011

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	Nothing-Closed	Nothing-Open	-8.367*	0.007
		SLS 2%	-4.2	0.172
		SLS 2% - A	-1.533	0.617
		SLS 2% - B	-6.433*	0.037
		SLS 2% - C	-6	0.052
		SLS 2% - Strippings	-0.467	0.879
	SLS 2%	Nothing-Open	-4.167	0.176
		Nothing-Closed	4.2	0.172
		SLS 2% - A	2.667	0.385
		SLS 2% - B	-2.233	0.467
		SLS 2% - C	-1.8	0.558
		SLS 2% - Strippings	3.733	0.225
	SLS 2% - A	Nothing-Open	-6.833*	0.027
		Nothing-Closed	1.533	0.617
		SLS 2%	-2.667	0.385
		SLS 2% - B	-4.9	0.112
		SLS 2% - C	-4.467	0.147
		SLS 2% - Strippings	1.067	0.728
	SLS 2% - B	Nothing-Open	-1.933	0.529
		Nothing-Closed	6.433*	0.037
		SLS 2%	2.233	0.467
		SLS 2% - A	4.9	0.112
		SLS 2% - C	0.433	0.888
		SLS 2% - Strippings	5.967	0.053
	SLS 2% - C	Nothing-Open	-2.367	0.441
		Nothing-Closed	6	0.052
		SLS 2%	1.8	0.558
		SLS 2% - A	4.467	0.147
		SLS 2% - B	-0.433	0.888
		SLS 2% - Strippings	5.533	0.073
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-7.900*	0.011
		Nothing-Closed	0.467	0.879
		SLS 2%	-3.733	0.225
		SLS 2% - A	-1.067	0.728
		SLS 2% - B	-5.967	0.053
		SLS 2% - C	-5.533	0.073

Day 1

Πίνακας 29. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 1.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D1_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	-6.133*	0.005
		SLS 2%	10.267*	0
		SLS 2% - A	20.367*	0
		SLS 2% - B	9.167*	0
		SLS 2% - C	17.133*	0
		SLS 2% - Strippings	9.467*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	6.133*	0.005
		SLS 2%	16.400*	0
		SLS 2% - A	26.500*	0
		SLS 2% - B	15.300*	0
		SLS 2% - C	23.267*	0
		SLS 2% - Strippings	15.600*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	-10.267*	0
		Nothing-Closed	-16.400*	0
		SLS 2% - A	10.100*	0
		SLS 2% - B	-1.1	0.613
		SLS 2% - C	6.867*	0.002
		SLS 2% - Strippings	-0.8	0.713
	SLS 2% - A	Nothing-Open	-20.367*	0
		Nothing-Closed	-26.500*	0
		SLS 2%	-10.100*	0
		SLS 2% - B	-11.200*	0
		SLS 2% - C	-3.233	0.138
		SLS 2% - Strippings	-10.900*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	-9.167*	0
		Nothing-Closed	-15.300*	0
		SLS 2%	1.1	0.613
		SLS 2% - A	11.200*	0
SLS 2% - C		7.967*	0	
SLS 2% - Strippings		0.3	0.89	
SLS 2% - C	Nothing-Open	-17.133*	0	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		Nothing-Closed	-23.267*	0
		SLS 2%	-6.867*	0.002
		SLS 2% - A	3.233	0.138
		SLS 2% - B	-7.967*	0
		SLS 2% - Strippings	-7.667*	0.001
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-9.467*	0
		Nothing-Closed	-15.600*	0
		SLS 2%	0.8	0.713
		SLS 2% - A	10.900*	0
		SLS 2% - B	-0.3	0.89
		SLS 2% - C	7.667*	0.001

Πίνακας 30. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 1.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D1_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	1.54	0.477
		SLS 2%	-3.147	0.147
		SLS 2% - A	-4.167	0.056
		SLS 2% - B	-9.843*	0
		SLS 2% - C	-3.773	0.083
	Nothing-Closed	SLS 2% - Strippings	-14.010*	0
		Nothing-Open	-1.54	0.477
		SLS 2%	-4.687*	0.031
		SLS 2% - A	-5.707*	0.009
		SLS 2% - B	-11.383*	0
	SLS 2%	SLS 2% - C	-5.313*	0.015
		SLS 2% - Strippings	-15.550*	0
		Nothing-Open	3.147	0.147
		Nothing-Closed	4.687*	0.031
		SLS 2% - A	-1.02	0.638
	SLS 2% - A	SLS 2% - B	-6.697*	0.002
		SLS 2% - C	-0.627	0.772
		SLS 2% - Strippings	-10.863*	0
		Nothing-Open	4.167	0.056
		Nothing-Closed	5.707*	0.009
		SLS 2%	1.02	0.638

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - B	-5.677*	0.009
		SLS 2% - C	0.393	0.856
		SLS 2% - Strippings	-9.843*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	9.843*	0
		Nothing-Closed	11.383*	0
		SLS 2%	6.697*	0.002
		SLS 2% - A	5.677*	0.009
		SLS 2% - C	6.070*	0.006
		SLS 2% - Strippings	-4.167	0.056
	SLS 2% - C	Nothing-Open	3.773	0.083
		Nothing-Closed	5.313*	0.015
		SLS 2%	0.627	0.772
		SLS 2% - A	-0.393	0.856
		SLS 2% - B	-6.070*	0.006
		SLS 2% - Strippings	-10.237*	0
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	14.010*	0
		Nothing-Closed	15.550*	0
		SLS 2%	10.863*	0
		SLS 2% - A	9.843*	0
		SLS 2% - B	4.167	0.056
		SLS 2% - C	10.237*	0

Πίνακας 31. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 1.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D1_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Closed	2.967	0.324
		SLS 2%	-12.233*	0
		SLS 2% - A	-18.667*	0
		SLS 2% - B	-24.900*	0
		SLS 2% - C	-12.933*	0
		SLS 2% - Strippings	-18.167*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-2.967	0.324
		SLS 2%	-15.200*	0
		SLS 2% - A	-21.633*	0
		SLS 2% - B	-27.867*	0
		SLS 2% - C	-15.900*	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - Strippings	-21.133*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	12.233*	0
		Nothing-Closed	15.200*	0
		SLS 2% - A	-6.433*	0.033
		SLS 2% - B	-12.667*	0
		SLS 2% - C	-0.7	0.816
		SLS 2% - Strippings	-5.933*	0.049
	SLS 2% - A	Nothing-Open	18.667*	0
		Nothing-Closed	21.633*	0
		SLS 2%	6.433*	0.033
		SLS 2% - B	-6.233*	0.039
		SLS 2% - C	5.733	0.057
		SLS 2% - Strippings	0.5	0.868
	SLS 2% - B	Nothing-Open	24.900*	0
		Nothing-Closed	27.867*	0
		SLS 2%	12.667*	0
		SLS 2% - A	6.233*	0.039
		SLS 2% - C	11.967*	0
		SLS 2% - Strippings	6.733*	0.026
	SLS 2% - C	Nothing-Open	12.933*	0
		Nothing-Closed	15.900*	0
		SLS 2%	0.7	0.816
		SLS 2% - A	-5.733	0.057
		SLS 2% - B	-11.967*	0
		SLS 2% - Strippings	-5.233	0.082
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	18.167*	0
		Nothing-Closed	21.133*	0
		SLS 2%	5.933*	0.049
		SLS 2% - A	-0.5	0.868
		SLS 2% - B	-6.733*	0.026
		SLS 2% - C	5.233	0.082

Πίνακας 32. Post hoc δοκιμασίες για το Scoring την Day 1.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D1_Scoring	Nothing-Open	Nothing-Closed	0	1

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2%	-.6167*	0
		SLS 2% - A	-.9667*	0
		SLS 2% - B	-1.4333*	0
		SLS 2% - C	-.8167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0833*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	0	1
		SLS 2%	-.6167*	0
		SLS 2% - A	-.9667*	0
		SLS 2% - B	-1.4333*	0
		SLS 2% - C	-.8167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0833*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	.6167*	0
		Nothing-Closed	.6167*	0
		SLS 2% - A	-.3500*	0.013
		SLS 2% - B	-.8167*	0
		SLS 2% - C	-0.2	0.156
		SLS 2% - Strippings	-.4667*	0.001
	SLS 2% - A	Nothing-Open	.9667*	0
		Nothing-Closed	.9667*	0
		SLS 2%	.3500*	0.013
		SLS 2% - B	-.4667*	0.001
		SLS 2% - C	0.15	0.286
		SLS 2% - Strippings	-0.1167	0.407
	SLS 2% - B	Nothing-Open	1.4333*	0
		Nothing-Closed	1.4333*	0
		SLS 2%	.8167*	0
		SLS 2% - A	.4667*	0.001
		SLS 2% - C	.6167*	0
		SLS 2% - Strippings	.3500*	0.013
	SLS 2% - C	Nothing-Open	.8167*	0
		Nothing-Closed	.8167*	0
		SLS 2%	0.2	0.156
		SLS 2% - A	-0.15	0.286
		SLS 2% - B	-.6167*	0
		SLS 2% - Strippings	-0.2667	0.059
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	1.0833*	0
		Nothing-Closed	1.0833*	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2%	.4667*	0.001
		SLS 2% - A	0.1167	0.407
		SLS 2% - B	-.3500*	0.013
		SLS 2% - C	0.2667	0.059

Day 2

Πίνακας 33. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 2.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D2_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	-10.567*	0.048
		SLS 2%	0.4	0.94
		SLS 2% - A	2.3	0.666
		SLS 2% - B	-5.7	0.285
		SLS 2% - C	5.167	0.332
		SLS 2% - Strippings	-2.733	0.607
	Nothing-Closed	Nothing-Open	10.567*	0.048
		SLS 2%	10.967*	0.04
		SLS 2% - A	12.867*	0.016
		SLS 2% - B	4.867	0.361
		SLS 2% - C	15.733*	0.003
		SLS 2% - Strippings	7.833	0.142
	SLS 2%	Nothing-Open	-0.4	0.94
		Nothing-Closed	-10.967*	0.04
		SLS 2% - A	1.9	0.721
		SLS 2% - B	-6.1	0.252
SLS 2% - C		4.767	0.371	
SLS 2% - Strippings		-3.133	0.556	
SLS 2% - A	Nothing-Open	-2.3	0.666	
	Nothing-Closed	-12.867*	0.016	
	SLS 2%	-1.9	0.721	
	SLS 2% - B	-8	0.134	
	SLS 2% - C	2.867	0.59	
	SLS 2% - Strippings	-5.033	0.345	
SLS 2% - B	Nothing-Open	5.7	0.285	
	Nothing-Closed	-4.867	0.361	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2%	6.1	0.252
		SLS 2% - A	8	0.134
		SLS 2% - C	10.867*	0.042
		SLS 2% - Strippings	2.967	0.577
	SLS 2% - C	Nothing-Open	-5.167	0.332
		Nothing-Closed	-15.733*	0.003
		SLS 2%	-4.767	0.371
		SLS 2% - A	-2.867	0.59
		SLS 2% - B	-10.867*	0.042
		SLS 2% - Strippings	-7.9	0.139
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	2.733	0.607
		Nothing-Closed	-7.833	0.142
		SLS 2%	3.133	0.556
		SLS 2% - A	5.033	0.345
		SLS 2% - B	-2.967	0.577
		SLS 2% - C	7.9	0.139

Πίνακας 34. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 2.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D2_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	0.6767	0.82
		SLS 2%	-8.2300*	0.006
		SLS 2% - A	-5.2	0.081
		SLS 2% - B	-8.7933*	0.003
		SLS 2% - C	-8.3500*	0.005
	Nothing-Closed	SLS 2% - Strippings	-15.3267*	0
		Nothing-Open	-0.6767	0.82
		SLS 2%	-8.9067*	0.003
		SLS 2% - A	-5.8767*	0.049
		SLS 2% - B	-9.4700*	0.002
SLS 2%	SLS 2% - C	-9.0267*	0.003	
	SLS 2% - Strippings	-16.0033*	0	
	Nothing-Open	8.2300*	0.006	
	Nothing-Closed	8.9067*	0.003	
	SLS 2% - A	3.03	0.308	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - B	-0.5633	0.849
		SLS 2% - C	-0.12	0.968
		SLS 2% - Strippings	-7.0967*	0.018
	SLS 2% - A	Nothing-Open	5.2	0.081
		Nothing-Closed	5.8767*	0.049
		SLS 2%	-3.03	0.308
		SLS 2% - B	-3.5933	0.227
		SLS 2% - C	-3.15	0.289
		SLS 2% - Strippings	-10.1267*	0.001
	SLS 2% - B	Nothing-Open	8.7933*	0.003
		Nothing-Closed	9.4700*	0.002
		SLS 2%	0.5633	0.849
		SLS 2% - A	3.5933	0.227
		SLS 2% - C	0.4433	0.881
		SLS 2% - Strippings	-6.5333*	0.029
	SLS 2% - C	Nothing-Open	8.3500*	0.005
		Nothing-Closed	9.0267*	0.003
		SLS 2%	0.12	0.968
		SLS 2% - A	3.15	0.289
		SLS 2% - B	-0.4433	0.881
		SLS 2% - Strippings	-6.9767*	0.019
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	15.3267*	0
		Nothing-Closed	16.0033*	0
		SLS 2%	7.0967*	0.018
		SLS 2% - A	10.1267*	0.001
		SLS 2% - B	6.5333*	0.029
		SLS 2% - C	6.9767*	0.019

Πίνακας 35. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 2.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D2_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Closed	3.067	0.313
		SLS 2%	-12.400*	0
		SLS 2% - A	-30.567*	0
		SLS 2% - B	-29.633*	0
		SLS 2% - C	-25.633*	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - Strippings	-16.233*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-3.067	0.313
		SLS 2%	-15.467*	0
		SLS 2% - A	-33.633*	0
		SLS 2% - B	-32.700*	0
		SLS 2% - C	-28.700*	0
		SLS 2% - Strippings	-19.300*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	12.400*	0
		Nothing-Closed	15.467*	0
		SLS 2% - A	-18.167*	0
		SLS 2% - B	-17.233*	0
		SLS 2% - C	-13.233*	0
		SLS 2% - Strippings	-3.833	0.207
	SLS 2% - A	Nothing-Open	30.567*	0
		Nothing-Closed	33.633*	0
		SLS 2%	18.167*	0
		SLS 2% - B	0.933	0.758
		SLS 2% - C	4.933	0.105
		SLS 2% - Strippings	14.333*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	29.633*	0
		Nothing-Closed	32.700*	0
		SLS 2%	17.233*	0
		SLS 2% - A	-0.933	0.758
		SLS 2% - C	4	0.188
		SLS 2% - Strippings	13.400*	0
	SLS 2% - C	Nothing-Open	25.633*	0
		Nothing-Closed	28.700*	0
		SLS 2%	13.233*	0
		SLS 2% - A	-4.933	0.105
		SLS 2% - B	-4	0.188
		SLS 2% - Strippings	9.400*	0.002
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	16.233*	0
		Nothing-Closed	19.300*	0
		SLS 2%	3.833	0.207
		SLS 2% - A	-14.333*	0
		SLS 2% - B	-13.400*	0
		SLS 2% - C	-9.400*	0.002

Πίνακας 36. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 2.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D2_Scoring	Nothing-Open	Nothing-Closed	0	1
		SLS 2%	-.7167*	0
		SLS 2% - A	-1.4333*	0
		SLS 2% - B	-1.2833*	0
		SLS 2% - C	-1.2167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0500*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	0	1
		SLS 2%	-.7167*	0
		SLS 2% - A	-1.4333*	0
		SLS 2% - B	-1.2833*	0
		SLS 2% - C	-1.2167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0500*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	.7167*	0
		Nothing-Closed	.7167*	0
		SLS 2% - A	-.7167*	0
		SLS 2% - B	-.5667*	0
		SLS 2% - C	-.5000*	0
		SLS 2% - Strippings	-.3333*	0.018
	SLS 2% - A	Nothing-Open	1.4333*	0
		Nothing-Closed	1.4333*	0
SLS 2%		.7167*	0	
SLS 2% - B		0.15	0.283	
SLS 2% - C		0.2167	0.121	
SLS 2% - Strippings		.3833*	0.006	
SLS 2% - B	Nothing-Open	1.2833*	0	
	Nothing-Closed	1.2833*	0	
	SLS 2%	.5667*	0	
	SLS 2% - A	-0.15	0.283	
	SLS 2% - C	0.0667	0.633	
	SLS 2% - Strippings	0.2333	0.095	
SLS 2% - C	Nothing-Open	1.2167*	0	
	Nothing-Closed	1.2167*	0	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2%	.5000*	0
		SLS 2% - A	-0.2167	0.121
		SLS 2% - B	-0.0667	0.633
		SLS 2% - Strippings	0.1667	0.233
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	1.0500*	0
		Nothing-Closed	1.0500*	0
		SLS 2%	.3333*	0.018
		SLS 2% - A	-.3833*	0.006
		SLS 2% - B	-0.2333	0.095
		SLS 2% - C	-0.1667	0.233

Day 4

Πίνακας 37. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 4.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D4_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	-12.833*	0.02
		SLS 2%	2.567	0.639
		SLS 2% - A	1.933	0.723
		SLS 2% - B	-12.300*	0.025
		SLS 2% - C	-0.667	0.903
		SLS 2% - Strippings	-4.167	0.446
	Nothing-Closed	Nothing-Open	12.833*	0.02
		SLS 2%	15.400*	0.005
		SLS 2% - A	14.767*	0.007
		SLS 2% - B	0.533	0.922
		SLS 2% - C	12.167*	0.027
		SLS 2% - Strippings	8.667	0.114
SLS 2%	Nothing-Open	Nothing-Closed	-2.567	0.639
		SLS 2% - A	-0.633	0.908
		SLS 2% - B	-14.867*	0.007
	Nothing-Closed	SLS 2% - C	-3.233	0.554
		SLS 2% - Strippings	-6.733	0.219
		SLS 2% - A	-1.933	0.723

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		Nothing-Closed	-14.767*	0.007
		SLS 2%	0.633	0.908
		SLS 2% - B	-14.233*	0.01
		SLS 2% - C	-2.6	0.634
		SLS 2% - Strippings	-6.1	0.265
	SLS 2% - B	Nothing-Open	12.300*	0.025
		Nothing-Closed	-0.533	0.922
		SLS 2%	14.867*	0.007
		SLS 2% - A	14.233*	0.01
		SLS 2% - C	11.633*	0.034
		SLS 2% - Strippings	8.133	0.138
	SLS 2% - C	Nothing-Open	0.667	0.903
		Nothing-Closed	-12.167*	0.027
		SLS 2%	3.233	0.554
		SLS 2% - A	2.6	0.634
		SLS 2% - B	-11.633*	0.034
		SLS 2% - Strippings	-3.5	0.522
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	4.167	0.446
		Nothing-Closed	-8.667	0.114
		SLS 2%	6.733	0.219
		SLS 2% - A	6.1	0.265
		SLS 2% - B	-8.133	0.138
		SLS 2% - C	3.5	0.522

Πίνακας 38. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 4.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.	
D4_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	0.9	0.695	
		SLS 2%	-8.6667*	0	
		SLS 2% - A	-2.4233	0.292	
		SLS 2% - B	-11.8200*	0	
		SLS 2% - C	-1.13	0.623	
			SLS 2% - Strippings	-17.7200*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-0.9	0.695	
		SLS 2%	-9.5667*	0	
		SLS 2% - A	-3.3233	0.149	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - B	-12.7200*	0
		SLS 2% - C	-2.03	0.377
		SLS 2% - Strippings	-18.6200*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	8.6667*	0
		Nothing-Closed	9.5667*	0
		SLS 2% - A	6.2433*	0.007
		SLS 2% - B	-3.1533	0.171
		SLS 2% - C	7.5367*	0.001
		SLS 2% - Strippings	-9.0533*	0
	SLS 2% - A	Nothing-Open	2.4233	0.292
		Nothing-Closed	3.3233	0.149
		SLS 2%	-6.2433*	0.007
		SLS 2% - B	-9.3967*	0
		SLS 2% - C	1.2933	0.573
		SLS 2% - Strippings	-15.2967*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	11.8200*	0
		Nothing-Closed	12.7200*	0
		SLS 2%	3.1533	0.171
		SLS 2% - A	9.3967*	0
		SLS 2% - C	10.6900*	0
		SLS 2% - Strippings	-5.9000*	0.011
	SLS 2% - C	Nothing-Open	1.13	0.623
		Nothing-Closed	2.03	0.377
		SLS 2%	-7.5367*	0.001
		SLS 2% - A	-1.2933	0.573
		SLS 2% - B	-10.6900*	0
		SLS 2% - Strippings	-16.5900*	0
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	17.7200*	0
		Nothing-Closed	18.6200*	0
		SLS 2%	9.0533*	0
		SLS 2% - A	15.2967*	0
		SLS 2% - B	5.9000*	0.011
		SLS 2% - C	16.5900*	0

Πίνακας 39. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 4.

	(I) Treatment	(J) Treatment		Sig.
--	---------------	---------------	--	------

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	
D4_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Closed	-3.267	0.595
		SLS 2%	-9.7	0.115
		SLS 2% - A	-19.400*	0.002
		SLS 2% - B	-31.567*	0
		SLS 2% - C	-15.167*	0.014
		SLS 2% - Strippings	-10.867	0.078
	Nothing-Closed	Nothing-Open	3.267	0.595
		SLS 2%	-6.433	0.295
		SLS 2% - A	-16.133*	0.009
		SLS 2% - B	-28.300*	0
		SLS 2% - C	-11.9	0.054
		SLS 2% - Strippings	-7.6	0.217
	SLS 2%	Nothing-Open	9.7	0.115
		Nothing-Closed	6.433	0.295
		SLS 2% - A	-9.7	0.115
		SLS 2% - B	-21.867*	0
		SLS 2% - C	-5.467	0.374
		SLS 2% - Strippings	-1.167	0.849
	SLS 2% - A	Nothing-Open	19.400*	0.002
		Nothing-Closed	16.133*	0.009
		SLS 2%	9.7	0.115
		SLS 2% - B	-12.167*	0.049
		SLS 2% - C	4.233	0.491
		SLS 2% - Strippings	8.533	0.166
SLS 2% - B	Nothing-Open	31.567*	0	
	Nothing-Closed	28.300*	0	
	SLS 2%	21.867*	0	
	SLS 2% - A	12.167*	0.049	
	SLS 2% - C	16.400*	0.008	
	SLS 2% - Strippings	20.700*	0.001	
SLS 2% - C	Nothing-Open	15.167*	0.014	
	Nothing-Closed	11.9	0.054	
	SLS 2%	5.467	0.374	
	SLS 2% - A	-4.233	0.491	
	SLS 2% - B	-16.400*	0.008	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - Strippings	4.3	0.484
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	10.867	0.078
		Nothing-Closed	7.6	0.217
		SLS 2%	1.167	0.849
		SLS 2% - A	-8.533	0.166
		SLS 2% - B	-20.700*	0.001
		SLS 2% - C	-4.3	0.484

Πίνακας 40. Post hoc δοκιμασίες για το Scoring την Day 4.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D4_Scoring	Nothing-Open	Nothing-Closed	0	1
		SLS 2%	-.7167*	0
		SLS 2% - A	-.9500*	0
		SLS 2% - B	-1.1833*	0
		SLS 2% - C	-.9167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0167*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	0	1
		SLS 2%	-.7167*	0
		SLS 2% - A	-.9500*	0
		SLS 2% - B	-1.1833*	0
		SLS 2% - C	-.9167*	0
		SLS 2% - Strippings	-1.0167*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	Nothing-Closed	.7167*
SLS 2% - A			-0.2333	0.116
Nothing-Closed		SLS 2% - B	-.4667*	0.002
		SLS 2% - C	-0.2	0.178
		SLS 2% - Strippings	-.3000*	0.044
SLS 2% - A		Nothing-Open	.9500*	0
		Nothing-Closed	.9500*	0
	SLS 2%	0.2333	0.116	
	SLS 2% - B	-0.2333	0.116	
	SLS 2% - C	0.0333	0.822	
SLS 2% - B	SLS 2% - Strippings	-0.0667	0.652	
	Nothing-Open	1.1833*	0	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		Nothing-Closed	1.1833*	0
		SLS 2%	.4667*	0.002
		SLS 2% - A	0.2333	0.116
		SLS 2% - C	0.2667	0.073
		SLS 2% - Strippings	0.1667	0.261
	SLS 2% - C	Nothing-Open	.9167*	0
		Nothing-Closed	.9167*	0
		SLS 2%	0.2	0.178
		SLS 2% - A	-0.0333	0.822
		SLS 2% - B	-0.2667	0.073
		SLS 2% - Strippings	-0.1	0.5
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	1.0167*	0
		Nothing-Closed	1.0167*	0
		SLS 2%	.3000*	0.044
		SLS 2% - A	0.0667	0.652
		SLS 2% - B	-0.1667	0.261
		SLS 2% - C	0.1	0.5

Day 7

Πίνακας 41. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 7.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D7_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	-12.700*	0.019
		SLS 2%	2.533	0.636
		SLS 2% - A	2.2	0.681
		SLS 2% - B	-12.033*	0.026
		SLS 2% - C	-0.333	0.95
	Nothing-Closed	SLS 2% - Strippings	-3.167	0.555
		Nothing-Open	12.700*	0.019
		SLS 2%	15.233*	0.005
		SLS 2% - A	14.900*	0.006
		SLS 2% - B	0.667	0.901
		SLS 2% - C	12.367*	0.022
		SLS 2% - Strippings	9.533	0.076

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	SLS 2%	Nothing-Open	-2.533	0.636
		Nothing-Closed	-15.233*	0.005
		SLS 2% - A	-0.333	0.95
		SLS 2% - B	-14.567*	0.007
		SLS 2% - C	-2.867	0.593
		SLS 2% - Strippings	-5.7	0.288
	SLS 2% - A	Nothing-Open	-2.2	0.681
		Nothing-Closed	-14.900*	0.006
		SLS 2%	0.333	0.95
		SLS 2% - B	-14.233*	0.008
		SLS 2% - C	-2.533	0.636
		SLS 2% - Strippings	-5.367	0.317
	SLS 2% - B	Nothing-Open	12.033*	0.026
		Nothing-Closed	-0.667	0.901
		SLS 2%	14.567*	0.007
		SLS 2% - A	14.233*	0.008
		SLS 2% - C	11.700*	0.03
		SLS 2% - Strippings	8.867	0.099
	SLS 2% - C	Nothing-Open	0.333	0.95
		Nothing-Closed	-12.367*	0.022
		SLS 2%	2.867	0.593
		SLS 2% - A	2.533	0.636
		SLS 2% - B	-11.700*	0.03
		SLS 2% - Strippings	-2.833	0.597
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	3.167	0.555
		Nothing-Closed	-9.533	0.076
		SLS 2%	5.7	0.288
		SLS 2% - A	5.367	0.317
		SLS 2% - B	-8.867	0.099
		SLS 2% - C	2.833	0.597

Πίνακας 42. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 7.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D7_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	0.9233	0.657
		SLS 2%	-7.6033*	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - A	-2.2467	0.281
		SLS 2% - B	-11.7000*	0
		SLS 2% - C	-1.0567	0.612
		SLS 2% - Strippings	-16.6500*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-0.9233	0.657
		SLS 2%	-8.5267*	0
		SLS 2% - A	-3.17	0.129
		SLS 2% - B	-12.6233*	0
		SLS 2% - C	-1.98	0.342
		SLS 2% - Strippings	-17.5733*	0
	SLS 2%	Nothing-Open	7.6033*	0
		Nothing-Closed	8.5267*	0
		SLS 2% - A	5.3567*	0.011
		SLS 2% - B	-4.0967	0.05
		SLS 2% - C	6.5467*	0.002
		SLS 2% - Strippings	-9.0467*	0
	SLS 2% - A	Nothing-Open	2.2467	0.281
		Nothing-Closed	3.17	0.129
		SLS 2%	-5.3567*	0.011
		SLS 2% - B	-9.4533*	0
		SLS 2% - C	1.19	0.568
		SLS 2% - Strippings	-14.4033*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	11.7000*	0
		Nothing-Closed	12.6233*	0
		SLS 2%	4.0967	0.05
		SLS 2% - A	9.4533*	0
		SLS 2% - C	10.6433*	0
		SLS 2% - Strippings	-4.9500*	0.018
	SLS 2% - C	Nothing-Open	1.0567	0.612
		Nothing-Closed	1.98	0.342
		SLS 2%	-6.5467*	0.002
		SLS 2% - A	-1.19	0.568
		SLS 2% - B	-10.6433*	0
		SLS 2% - Strippings	-15.5933*	0
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	16.6500*	0
		Nothing-Closed	17.5733*	0
		SLS 2%	9.0467*	0

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - A	14.4033*	0
		SLS 2% - B	4.9500*	0.018
		SLS 2% - C	15.5933*	0

Πίνακας 43. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 7.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D7_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Closed	2.833	0.622
		SLS 2%	-10.033	0.082
		SLS 2% - A	-19.867*	0.001
		SLS 2% - B	-31.867*	0
		SLS 2% - C	-16.000*	0.006
		SLS 2% - Strippings	-11.3	0.05
	Nothing-Closed	Nothing-Open	-2.833	0.622
		SLS 2%	-12.867*	0.026
		SLS 2% - A	-22.700*	0
		SLS 2% - B	-34.700*	0
		SLS 2% - C	-18.833*	0.001
		SLS 2% - Strippings	-14.133*	0.015
	SLS 2%	Nothing-Open	10.033	0.082
		Nothing-Closed	12.867*	0.026
		SLS 2% - A	-9.833	0.088
		SLS 2% - B	-21.833*	0
		SLS 2% - C	-5.967	0.299
		SLS 2% - Strippings	-1.267	0.825
	SLS 2% - A	Nothing-Open	19.867*	0.001
		Nothing-Closed	22.700*	0
SLS 2%		9.833	0.088	
SLS 2% - B		-12.000*	0.038	
SLS 2% - C		3.867	0.501	
SLS 2% - Strippings		8.567	0.137	
SLS 2% - B	Nothing-Open	31.867*	0	
	Nothing-Closed	34.700*	0	
	SLS 2%	21.833*	0	
	SLS 2% - A	12.000*	0.038	
		SLS 2% - C	15.867*	0.006

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - Strippings	20.567*	0
	SLS 2% - C	Nothing-Open	16.000*	0.006
		Nothing-Closed	18.833*	0.001
		SLS 2%	5.967	0.299
		SLS 2% - A	-3.867	0.501
		SLS 2% - B	-15.867*	0.006
		SLS 2% - Strippings	4.7	0.413
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	11.3	0.05
		Nothing-Closed	14.133*	0.015
		SLS 2%	1.267	0.825
		SLS 2% - A	-8.567	0.137
		SLS 2% - B	-20.567*	0
		SLS 2% - C	-4.7	0.413

Πίνακας 44. Post hoc δοκιμασίες για το Scoring την Day 0.7

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D7_Scoring	Nothing-Open	Nothing-Closed	0	1
		SLS 2%	-.5500*	0
		SLS 2% - A	-.8000*	0
		SLS 2% - B	-.5833*	0
		SLS 2% - C	-.8833*	0
		SLS 2% - Strippings	-.5500*	0
	Nothing-Closed	Nothing-Open	0	1
		SLS 2%	-.5500*	0
		SLS 2% - A	-.8000*	0
		SLS 2% - B	-.5833*	0
		SLS 2% - C	-.8833*	0
		SLS 2% - Strippings	-.5500*	0
SLS 2%	Nothing-Open	.5500*	0	
	Nothing-Closed	.5500*	0	
	SLS 2% - A	-.2500*	0.021	
	SLS 2% - B	-0.0333	0.756	
	SLS 2% - C	-.3333*	0.002	
	SLS 2% - Strippings	0	1	
SLS 2% - A	Nothing-Open	.8000*	0	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		Nothing-Closed	.8000*	0
		SLS 2%	.2500*	0.021
		SLS 2% - B	.2167*	0.045
		SLS 2% - C	-0.0833	0.438
		SLS 2% - Strippings	.2500*	0.021
	SLS 2% - B	Nothing-Open	.5833*	0
		Nothing-Closed	.5833*	0
		SLS 2%	0.0333	0.756
		SLS 2% - A	-.2167*	0.045
		SLS 2% - C	-.3000*	0.006
		SLS 2% - Strippings	0.0333	0.756
	SLS 2% - C	Nothing-Open	.8833*	0
		Nothing-Closed	.8833*	0
		SLS 2%	.3333*	0.002
		SLS 2% - A	0.0833	0.438
		SLS 2% - B	.3000*	0.006
		SLS 2% - Strippings	.3333*	0.002
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	.5500*	0
		Nothing-Closed	.5500*	0
		SLS 2%	0	1
		SLS 2% - A	-.2500*	0.021
		SLS 2% - B	-0.0333	0.756
		SLS 2% - C	-.3333*	0.002

Day 28

Πίνακας 45. Post hoc δοκιμασίες για την ενυδάτωση την Day 28.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D28_Hydration	Nothing-Open	Nothing-Closed	1.533	0.628
		SLS 2%	2	0.528
		SLS 2% - A	-7.067*	0.027
		SLS 2% - B	-8.800*	0.006
		SLS 2% - C	-12.000*	0
		SLS 2% - Strippings	5.433	0.087

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	Nothing-Closed	Nothing-Open	-1.533	0.628
		SLS 2%	0.467	0.883
		SLS 2% - A	-8.600*	0.007
		SLS 2% - B	-10.333*	0.001
		SLS 2% - C	-13.533*	0
		SLS 2% - Strippings	3.9	0.219
	SLS 2%	Nothing-Open	-2	0.528
		Nothing-Closed	-0.467	0.883
		SLS 2% - A	-9.067*	0.005
		SLS 2% - B	-10.800*	0.001
		SLS 2% - C	-14.000*	0
		SLS 2% - Strippings	3.433	0.279
	SLS 2% - A	Nothing-Open	7.067*	0.027
		Nothing-Closed	8.600*	0.007
		SLS 2%	9.067*	0.005
		SLS 2% - B	-1.733	0.584
		SLS 2% - C	-4.933	0.12
		SLS 2% - Strippings	12.500*	0
	SLS 2% - B	Nothing-Open	8.800*	0.006
		Nothing-Closed	10.333*	0.001
		SLS 2%	10.800*	0.001
		SLS 2% - A	1.733	0.584
		SLS 2% - C	-3.2	0.313
		SLS 2% - Strippings	14.233*	0
	SLS 2% - C	Nothing-Open	12.000*	0
		Nothing-Closed	13.533*	0
		SLS 2%	14.000*	0
		SLS 2% - A	4.933	0.12
		SLS 2% - B	3.2	0.313
		SLS 2% - Strippings	17.433*	0
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-5.433	0.087
		Nothing-Closed	-3.9	0.219
		SLS 2%	-3.433	0.279
		SLS 2% - A	-12.500*	0
		SLS 2% - B	-14.233*	0
		SLS 2% - C	-17.433*	0

Πίνακας 46. Post hoc δοκιμασίες για την TEWL την Day 28.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D28_TEWL	Nothing-Open	Nothing-Closed	3.3933	0.085
		SLS 2%	-0.4933	0.801
		SLS 2% - A	4.7500*	0.016
		SLS 2% - B	4.9133*	0.013
		SLS 2% - C	-0.6267	0.749
	Nothing-Closed	SLS 2% - Strippings	4.3367*	0.028
		Nothing-Open	-3.3933	0.085
		SLS 2%	-3.8867*	0.048
		SLS 2% - A	1.3567	0.489
		SLS 2% - B	1.52	0.438
	SLS 2%	SLS 2% - C	-4.0200*	0.041
		SLS 2% - Strippings	0.9433	0.63
		Nothing-Open	0.4933	0.801
		Nothing-Closed	3.8867*	0.048
		SLS 2% - A	5.2433*	0.008
	SLS 2% - A	SLS 2% - B	5.4067*	0.006
		SLS 2% - C	-0.1333	0.946
		SLS 2% - Strippings	4.8300*	0.014
		Nothing-Open	-4.7500*	0.016
		Nothing-Closed	-1.3567	0.489
	SLS 2% - B	SLS 2%	-5.2433*	0.008
		SLS 2% - B	0.1633	0.934
		SLS 2% - C	-5.3767*	0.007
		SLS 2% - Strippings	-0.4133	0.833
		Nothing-Open	-4.9133*	0.013
	SLS 2% - C	Nothing-Closed	-1.52	0.438
		SLS 2%	-5.4067*	0.006
		SLS 2% - A	-0.1633	0.934
		SLS 2% - C	-5.5400*	0.005
		SLS 2% - Strippings	-0.5767	0.769
SLS 2% - C	Nothing-Open	0.6267	0.749	
	Nothing-Closed	4.0200*	0.041	
	SLS 2%	0.1333	0.946	
		SLS 2% - A	5.3767*	0.007

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - B	5.5400*	0.005
		SLS 2% - Strippings	4.9633*	0.012
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	-4.3367*	0.028
		Nothing-Closed	-0.9433	0.63
		SLS 2%	-4.8300*	0.014
		SLS 2% - A	0.4133	0.833
		SLS 2% - B	0.5767	0.769
		SLS 2% - C	-4.9633*	0.012

Πίνακας 47. Post hoc δοκιμασίες για το ερώτημα την Day 28.

Dependent Variable	(I) Treatment	(J) Treatment	Mean Difference (I-J)	Sig.
D28_Erythema	Nothing-Open	Nothing-Closed	0.733	0.642
		SLS 2%	0.167	0.916
		SLS 2% - A	-0.633	0.688
		SLS 2% - B	-0.7	0.657
		SLS 2% - C	-0.167	0.916
	Nothing-Closed	SLS 2% - Strippings	-0.467	0.767
		Nothing-Open	-0.733	0.642
		SLS 2%	-0.567	0.719
		SLS 2% - A	-1.367	0.386
		SLS 2% - B	-1.433	0.364
SLS 2%	Nothing-Open	SLS 2% - C	-0.9	0.568
		SLS 2% - Strippings	-1.2	0.447
		Nothing-Closed	-0.167	0.916
		Nothing-Closed	0.567	0.719
		SLS 2% - A	-0.8	0.612
	Nothing-Closed	SLS 2% - B	-0.867	0.582
		SLS 2% - C	-0.333	0.832
		SLS 2% - Strippings	-0.633	0.688
		SLS 2% - A	0.633	0.688
		Nothing-Open	1.367	0.386
SLS 2% - A	Nothing-Closed	0.8	0.612	
	SLS 2%	-0.067	0.966	
	SLS 2% - B	0.467	0.767	
	SLS 2% - C	0.467	0.767	
	SLS 2% - Strippings	0.167	0.916	

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

	SLS 2% - B	Nothing-Open	0.7	0.657
		Nothing-Closed	1.433	0.364
		SLS 2%	0.867	0.582
		SLS 2% - A	0.067	0.966
		SLS 2% - C	0.533	0.735
		SLS 2% - Strippings	0.233	0.882
	SLS 2% - C	Nothing-Open	0.167	0.916
		Nothing-Closed	0.9	0.568
		SLS 2%	0.333	0.832
		SLS 2% - A	-0.467	0.767
		SLS 2% - B	-0.533	0.735
		SLS 2% - Strippings	-0.3	0.849
	SLS 2% - Strippings	Nothing-Open	0.467	0.767
		Nothing-Closed	1.2	0.447
		SLS 2%	0.633	0.688
		SLS 2% - A	-0.167	0.916
		SLS 2% - B	-0.233	0.882
		SLS 2% - C	0.3	0.849

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των επεμβάσεων

Πίνακας 48. Επεμβάσεις που παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά για την Day 0.

Day	Μεταβλητή	Εύρημα	
0	Ενυδάτωση	Nothing-Open > Nothing-Closed	
		Nothing-Open > SLS 2% - A	
		Nothing-Open > SLS 2% - Strippings	
		Nothing-Closed < SLS 2% - B	
		TEWL	Nothing-Open > SLS 2% - Strippings
			Nothing-Closed > SLS 2%
			SLS 2% > SLS 2% - Strippings
	Ερύθημα	SLS 2% - B > SLS 2% - Strippings	
		SLS 2% - C > SLS 2% - Strippings	
		Nothing-Open > Nothing-Open	
		Nothing-Open > SLS 2% - A	
		Nothing-Open > SLS 2% - Strippings	
		Nothing-Closed < SLS 2% - B	
		SLS 2% - Strippings < Nothing-Open	

Πίνακας 49. Επεμβάσεις που παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά για την Day 1.

Day	Μεταβλητή	Εύρημα
1	Ενυδάτωση	Nothing-Open < Nothing-Closed
		Nothing-Open > SLS 2%
		Nothing-Open > SLS 2% - A
		Nothing-Open > SLS 2% - B
		Nothing-Open > SLS 2% - C
		Nothing-Open > SLS 2% - Strippings
		Nothing-Closed > SLS 2%
		Nothing-Closed > SLS 2% - A
		Nothing-Closed > SLS 2% - B
		Nothing-Closed > SLS 2% - C
		Nothing-Closed > SLS 2% - Strippings
		SLS 2% > SLS 2% - C
		SLS 2% - A < SLS 2% - B
		SLS 2% - A < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - B > SLS 2% - C

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		SLS 2% - C < SLS 2% - Strippings
	TEWL	Nothing-Open < SLS 2% - B
		Nothing-Open < SLS 2% - Strippings
		Nothing-Closed < SLS 2% - A
		Nothing-Closed < SLS 2% - B
		Nothing-Closed < SLS 2% - C
		Nothing-Closed < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% < SLS 2% - B
		SLS 2% < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - A < SLS 2% - B
		SLS 2% - A < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - B > SLS 2% - A
		SLS 2% - B > SLS 2% - C
		SLS 2% - C < SLS 2% - Strippings
	Ερύθημα	Nothing-Open < SLS 2%
		Nothing-Open < SLS 2% - A
		Nothing-Open < SLS 2% - B
		Nothing-Open < SLS 2% - C
		Nothing-Open < SLS 2% - Strippings
		Nothing-Closed < SLS 2%
		Nothing-Closed < SLS 2% - A
		Nothing-Closed < SLS 2% - B
		Nothing-Closed < SLS 2% - C
		Nothing-Closed < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% < SLS 2% - A
		SLS 2% < SLS 2% - B
		SLS 2% < SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - A < SLS 2% - B
		SLS 2% - B > SLS 2% - C
		SLS 2% - B > SLS 2% - Strippings

Πίνακας 50. Επεμβάσεις που παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά για την Day 28.

Day	Μεταβλητή	Εύρημα
28	Ενυδάτωση	Nothing-Open < SLS 2% - A
		Nothing-Open < SLS 2% - B
		Nothing-Open < SLS 2% - C

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

		Nothing-Closed < SLS 2% - A
		Nothing-Closed < SLS 2% - B
		Nothing-Closed < SLS 2% - C
		SLS 2% < SLS 2% - A
		SLS 2% < SLS 2% - B
		SLS 2% < SLS 2% - C
		SLS 2% - A > SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - B > SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - C > SLS 2% - Strippings
	TEWL	Nothing-Open > SLS 2% - A
		Nothing-Open > SLS 2% - B
		Nothing-Open > SLS 2% - Strippings
		Nothing-Closed < SLS 2%
		Nothing-Closed < SLS 2% - C
		SLS 2% > SLS 2% - A
		SLS 2% > SLS 2% - B
		SLS 2% > SLS 2% - Strippings
		SLS 2% - A < SLS 2% - C
		SLS 2% - B < SLS 2% - C
		SLS 2% - C > SLS 2% - Strippings
	Ερύθημα	-

Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη οι 30 εθελοντές που συμμετείχαν είχαν ηλικία 23-49 ετών με μέσο όρο ηλικίας τα 34 έτη. Ποσοστό περίπου 82% είχε φωτότυπο II. Το 50% των συμμετεχόντων ήταν καπνιστές, γεγονός που σημαίνει ότι υπόκεινταν σε οξειδωτικό στρες.

Αν και η πλειονότητα των συμμετεχόντων δεν εμφάνιζε κάποια αλλεργία, το ποσοστό αυτό αυξάνεται στους ατοπικούς ασθενείς.

Οι μετρήσεις την αρχική ημέρα ένταξης D0 δείχνουν ότι η TEWL είναι 3-5 φορές υψηλότερη στους ατοπικούς και ψωριασικούς ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Συνεπώς, ακόμη και το φαινομενικά υγιές δέρμα των εθελοντών με ΑΔ και ψωρίαση έχει διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό.

Ποσοστό περίπου 50% των εθελοντών είχε χρησιμοποιήσει στο παρελθόν συνδυασμό τοπικού κορτικοστεροειδούς και ενυδατικών παραγόντων για τον έλεγχο της φλεγμονής και την επαναφορά της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού.

Πολυάριθμοι ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες εμπλέκονται στην αποκατάσταση και την αναγέννηση του επιδερμικού φραγμού. Σε μοριακό επίπεδο η φλεγμονώδης διεργασία περιλαμβάνει τη συμμετοχή κυτταρικού καταρράκτη διαμεσολαβητών ακόμη και σε υποκλινικό επίπεδο εκδήλωσής της. Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται κατά την πρόκληση ερεθιστικής δερματίτιδας σε υγιείς μάρτυρες, αλλά πολύ περισσότερο σε άτομα με φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος, όπως η ατοπική δερματίτιδα και η ψωρίαση.

Το Sodium lauryl sulfate (SLS) πρόκειται για παράγοντα με ερεθιστική δράση που προκαλεί αλλοιώσεις στο δέρμα μέσω άμεσης κυτταροτοξικής δράσης, χωρίς ωστόσο συστηματική τοξικότητα ή προηγούμενη ευαισθητοποίηση, χωρίς ακραίες τιμές PH ή ιδιότητες καρκινογένεσης . Το γεγονός αυτό το καθιστά δημοφιλές μοντέλο πρόκλησης για τη μελέτη της ερεθιστικής δερματίτιδας και την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού, με ταυτόχρονη πάντα αξιολόγηση του ερυθήματος και της διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL). Στη μελέτη μας οι τιμές της TEWL και του ερυθήματος καταδεικνύουν ότι η ερεθιστική δράση του SLS σε συγκέντρωση 2% ήταν αρκετά ισχυρή και στις 3 ομάδες εθελοντών που μελετήθηκαν. Η συγκέντρωση αυτή χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να προκαλέσει ορατή φλεγμονώδη αντίδραση.

Η μελέτη μας έδειξε ότι η οξεία ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής με SLS 2% προκλήθηκε κατόπιν κλειστής περιόδου για 24ώρες. Στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου είχαν δοκιμαστεί χαμηλότερες συγκεντρώσεις SLS (0,5% και 1%) και μικρότερα χρονικά διαστήματα παραμονής του στο δέρμα (4 ώρες), με παρατηρούμενες διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού (διαταραχές στην TEWL), αλλά χωρίς ορατή την κλινική εμφάνιση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας.

Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλου της μελέτης, 7 ημέρες μετά την πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας και στις 3 ομάδες εθελοντών η TEWL και το ερυθήμα δεν επανήλθε στις αρχικές τιμές αναφοράς ούτε στις περιοχές που εφαρμόστηκε κάποιο σκεύασμα, ούτε στην περιοχή που δεν εφαρμόστηκε κάποιο σκεύασμα. Η παρατήρηση αυτή συνάδει με τα ευρήματα και άλλων μελετών και καταδεικνύει την παρατεταμένη δράση του SLS μετά την επαφή του με το δέρμα.

Έλεγχος της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού με την χρήση ειδικών σκευασμάτων

Κατά την πρόκληση ερεθιστικής δερματίτιδας, οι υγιείς μάρτυρες εμφάνισαν πιο οξείες δερματικές αντιδράσεις, όπως αυτές αξιολογήθηκαν με βάση το ερύθημα και το visual scoring, συγκριτικά με τους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και ψωρίαση. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος, ακόμη και στο φαινομενικά υγιές δέρμα συνοδεύονται από τα χαρακτηριστικά της υποκλινικής φλεγμονής και η απόκρισή τους στα ερεθίσματα δεν είναι τόσο οξεία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, αφού είναι σε διαρκή κυτταρική «αυτε-ενεργοποίηση».

Αυτή ακριβώς η «αυτε-ενεργοποίηση», καθώς και ο ήδη κινητοποιημένος κυτταρικός μηχανισμός διαρκούς επιδιόρθωσης του επιδερμικού φραγμού που διαθέτουν οι ατοπικοί και ψωριασικοί ασθενείς θα μπορούσε να εξηγήσει το γεγονός ότι οι εθελοντές με ατοπική δερματίτιδα και οι εθελοντές με ψωρίαση στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσίασαν γρηγορότερη αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι υγιείς μάρτυρες είχαν σχεδόν αμετάβλητα τα στοιχεία αξιολόγησης της οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας έως και την έβδομη ημέρα αξιολόγησης (D7), ενώ και οι ατοπικοί και οι ψωριασικοί είχαν τόσο τις κλινικές, όσο και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους αξιολόγησης σε σημαντική βελτίωση.

Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η βελτίωση των καταγραφόμενων μεταβλητών (ενυδάτωση, TEWL, ερύθημα και visual scoring) την τελευταία μέρα των μετρήσεων (D28) σε σχέση με τις μετρήσεις μετά την πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (D1). Συγκεκριμένα, η μέση ενυδάτωση D1 είναι 73,06, ενώ η μέση ενυδάτωση D28 είναι 98,43. Η μέση TEWL D1 από 24,96 μειώνεται σε 15,545 την D28. Επιπρόσθετα, βελτίωση παρουσιάζει και η παράμετρος του ερυθήματος, η οποία από 563,36 επανέρχεται στη φυσιολογική τιμή των 548,92. Οι παράμετροι αυτοί συνάδουν με την κλινική αξιολόγηση.

Την ημέρα μετά την πρόκληση οξείας ερεθιστικής D1 το σημείο που χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας με κλειστή περίδεση χωρίς εφαρμογή SLS εμφάνισε αύξηση της ενυδάτωσης, λόγω προφανώς του εγκλεισμού. Τα υπόλοιπα σημεία που εφαρμόστηκε SLS εμφάνισαν δραματική μείωση της ενυδάτωσης.

Την ημέρα D1 στα σημεία που είχαν προηγηθεί strippings σημειώθηκε η μεγαλύτερη αύξηση της TEWL, γεγονός που παραπέμπει στη σπουδαιότητα της SC για τη λειτουργική αρτιότητα του επιδερμικού φραγμού.

Την τελική ημέρα αξιολόγησης D28 και τα τρία υπό μελέτη σκευάσματα είχαν καλύτερες τιμές ενυδάτωσης συγκριτικά με τα σημεία που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, γεγονός που αναδεικνύει την χρησιμότητα των ενυδατικών παραγόντων στην ενίσχυση των φυσικών μηχανισμών αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού.

Το σκεύασμα A και B παρουσιάζουν την ημέρα D28 παρόμοιες τιμές βελτίωσης της ενυδάτωσης και της TEWL και αυτό δίνει ελπιδοφόρα μηνύματα και την χρήση του ισοπόδου μελλοντικά τόσο στην πρόληψη των εξάρσεων των φλεγμονοδών παθήσεων του δέρματος, όσο και για την ταχύτερη ύφεση των κλινικών τους συμπτωμάτων.

Θ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καθώς οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας και της ψωρίασης εστιάζουν ολοένα και περισσότερο στην αναγκαιότητα της χρήσης ενυδατικών παραγόντων για την ενίσχυση και την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού, με στόχο την πρόληψη και την ταχύτερη ύφεση της συμπτωματολογίας της νόσου, αναδύεται σύγκαιρα η αναγκαιότητα ασφαλών, αποτελεσματικών και εξειδικευμένων για τις παθήσεις αυτές ενυδατικών σκευασμάτων.

Στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη προέκυψαν αξιόλογα αποτελέσματα από την χρήση του σκευάσματος του ισοπόδου, τα οποία θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν μελλοντικά σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος, όπως η ατοπική δερματίτιδα και η ψωρίαση. Αντικείμενο μελλοντικής έρευνας θα μπορούσε να είναι η χορήγησή του αρκετό διάστημα πριν την πρόκληση ερεθιστικής δερματίτιδας και σε μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών για να ελεγχθεί και η προληπτική του δράση, πέραν της αποτελεσματικής δράσης του στην λειτουργική και μορφολογική αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού.

Συμπερασματικά, μεταβολές του επιδερμικού φραγμού ταυτίζονται με χημικές και μορφολογικές αλλαγές της επιδερμίδας, απαντώντας με αυτόν τον τρόπο στα εξωτερικά ερεθίσματα. Σε αυτό σημαντικό ρόλο παίζει η SC ρυθμίζοντας τη μεταβολική απάντηση του δέρματος στα ερεθίσματα. Η επίδραση των ενυδατικών και αντιφλεγμονοδών ουσιών στην μορφολογική και λειτουργική αποκατάσταση του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού και το χρονικό διάστημα που την επιτελούν αναδύεται ως αντικείμενο σύγχρονης έρευνας, αλλά και ως εξειδικευμένο σύγχρονο θεραπευτικό μέσο.

I. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loden Marie. Role of topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Disorders. *Am Clin Dermatol* 2003; 4(11): 771-778.
2. Katja Basler, Johanna M. Brandner. Tight junctions in skin inflammation. *Pflugers Arch- Eur J Physiol* 2016. DOI 10.1007/s00424-016-1903-9
3. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994, 131(3):383-96.
4. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. 2013, 70(1):3-11.
5. Eichenfield LF et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014, 70(2):338-51.
6. Fluhr et al. Skin irritation and Sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. *Skin Pharmacol Psysiol* 2008; 21:124-135.
7. Bandier J, Carlsen BC, Rasmussen MA, Petersen LJ, Johansen JD. Skin reaction and regeneration after single sodium lauryl sulfate exposure stratified by filaggrin genotype and atopic dermatitis phenotype. *Br J Dermatol*. 2015, 172(6):1519-29.
8. Bandier J, Johansen JD, Petersen LJ, Carlsen BC. Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations. *Dermatitis*. 2014, 25(3):127-9.
9. Bandier J, Ross-Hansen K, Carlsen BC, Menné T, Linneberg A, Stender S, Szecsi PB, Meldgaard M, Thyssen JP, Johansen JD. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood. *Contact Dermatitis*. 2013, 69(6):355-62.
10. Rundle CW, Bergman D, Goldenberg A, Jacob SE. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017, 35(4):367-374.
11. Vagianou S, Bitchava C, Yagnisi M, Athanassopoulou F. Study of the biological cycle of the isopod *Ceratothoa oestroides*, Risso, 1836 in sea bream (*Sparus Aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *JHVMS* 2009;60(1):26-38.

12. Giallousis N, Volitaki C, Kyriazi M, et al. *In vivo* evaluation of wound healing properties of different preparations containing *Ceratothoa oestroides* extract. Proceeding of the 7th International Conference of Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine; 2016 Sep 1-4; Andros, Greece.
13. Sofrona E, Harizani M, Kyriazi M, et al. Isolation, structure elucidation and *in vivo* wound healing evaluation of bioactive substances from the marine isopod *Ceratothoa oestroides*. Proceeding of the 7th International Conference of Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine; 2016 Sep 1-4; Andros, Greece.
14. Vitsos A, Tsagarousianos C, Zouni P, et al. Wound healing potential of *Ceratothoa oestroides* olive oil extract preparation on unresolved chronic ulcers: case studies. Proceeding of the 7th International Conference of Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine; 2016 Sep 1-4; Andros, Greece.
15. Cancer chemopreventive effects of Pinus Maritima bark extract on ultraviolet radiation and ultraviolet radiation-7,12,dimethylbenz(a)anthracene induced skin carcinogenesis of hairless mice. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019129>.
16. J.H. Rim et al. Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration and barrier function in psoriasis patients. *Clinical and Experimental Dermatology* 2005; 30:409-413.
17. HIPAA 1996. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (Public Law 104-191, 104th Congress).
18. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001. On the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
19. CFR (Code of Federal Regulations) Title 21, Food and Drugs Chapter I. FDA, Department of Health and Human Services Subchapter D. Drugs for Human Use, Part 312 Investigational New Drug Application.
20. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001. On the Community code relating to medicinal products for human use.
21. ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, E6(R1).
22. ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96).

23. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.
24. Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
25. World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964 and as amended up to 2008).
26. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017, 278(1):246-262.
27. Eichenfield LF et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014, 70(2):338-51.
28. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Szecsi PB, Stender S, Johansen JD. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis.* 2017, 76(3):167-177.
29. McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016;61(6):649-655
30. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483–1494.
31. C.Bussmann et al: *JDDG* 2010
32. Palmer CAN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38:441–446
33. H.Kawasaki et al: Loss-of-function mutations within the filaggrin gene and atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011
34. Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892–1908
35. O'Regan GM, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:689–693
36. Cork MJ, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:3–21

37. Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:233–244.
38. Hachem JP et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):510-520
39. Katja Basler, Johanna M. Brandner. Tight junctions in skin inflammation. *Pflugers Arch- Eur J Physiol* 2016. DOI 10.1007/s00424-016-1903-9
40. Danby SG, Cork MJ. *J Clin Dermatol* 2010;1(2):33–46
41. Gambichler T et al: *Int Arch All Immun* 2008
42. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. (2012) *Genome Res* 22:850–859
43. Laura Y et al: *JACI* 2006
44. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 99-109.
45. Nizet V et al. *Nature* 2001; 414: 257-262
46. Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. In: Rawlings AV, Leyden JJ. *Skin Moisturization. Informa Healthcare, 2009 [in press]*
47. Leung DY, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651–657.
48. Kai-Ting Chang et al. Tacrolimus suppresses atopic dermatitis-associated cytokines and chemokines in monocytes. *J Microb Immun Infection* 2016;49,409-416
49. Asarch A, et al. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *Journal of Dermatological Treatment* 2008; 19:318–326.
50. Melnik BC. The potential role of impaired Notch signalling in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*.2015 Jan;95(1): 5-11.
51. Brenninkmeijer E et al. *J AM ACAD DERMATOL* 2008;58: 3407-414
52. Hanifin JM, Rajka G. *Acta Derm Venereol (Suppl)*1980;92:44-47
53. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994, 131(3):383-96.

54. Bos JD, Van Leent EJM, Smitt Sillevis. *The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. Exp Dermatol* 1998;7:132-138
55. Ridhima Lakhan et al. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 15, Issue 7 Ver. IX (July. 2016), PP 89-99
56. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138(2):350-358.
57. Darsow U et al. *Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:286–295.
58. Hoare C & Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1–191.
59. Boguniewicz M et al. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6 Suppl):S140–150.
60. *J Daelos J Clin Aesth Derm* 2012 Jul;5: 53-56
61. Rawlings AV et al. *Moisturizer technology versus clinical performance. Dermatol Ther* 2004;17:49-56
62. Draelos ZD et al *An evaluation of prescription device moisturizers. JV J Cosmet Dermatol* 2009;8:40-3
63. Thomas KS. *A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. Plos Med* 2011;8:e10000395
64. Diepgmen TL. *In Ring J Ed. Handbook of Atopic eczema Berlin Spr* 2006;p166-77
65. Solodkin G et al *.Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. Cutis* 2006;317-24 .
66. Ahn K . *The role of air pollutants in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:993-00
67. Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K. *Environmental factors and allergic diseases. Ann Agric Environ Med.* 2012; 19(3)475-81
68. Denda M et al. *Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. J Invest Dermatol.* 2007;127:654-659l
69. Sargen MR, et al. *Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. J Invest Dermatol.* 2014;134:51-57

70. Correa da Rosa J et al J . Patients with atopic dermatitis have attenuated and distinct contact hypersensitivity responses to common allergens in skin. *J Allergy Clin Immunol*.2015;135:712-20
71. Luger et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004;15:169-178
72. H.M. Sheu et al. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol*.1997;136:884-890.
73. Grassberger et,al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999,141:264-73
74. Zuberbier et al, *J Allergy Clin Immunol* 2001 Aug, 108 (2 Pt 1): 275-80
75. Meingassner et al, A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997, 137: 568-76
76. Cheer et al. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001, 2 (6): 389-406
77. Goodwin et al. Mechanism of action of glucocorticosteroids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B4. *J Clin Invest* 1986, 77:1244
78. Joris et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience.
79. Broeders JA1, Ahmed Ali U2, Fischer G3. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75: 410-19
80. van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):824-31
81. Ramirez de Knott HM, McCormick TS, Kalka K et al. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atopic dermatitis with a textile pattern. *Contact Derm* 2006; 54: 92-99.
82. Gilani SJK, Gonzalez M, Hussain I et al. Staphylococcus aureus re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 10-13.

83. Belloni et al. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:423
84. Vigo et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:168
85. Lane et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:68
86. Heller M, et al. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):127-32.
87. Murray ML, Cohen JB. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jan;32(1):23-7
88. Katarzyna Osinka et al. Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* DOI 10.1007/s00005-017-0487-1
89. Batista DI, Perez L, Orfali RL et al (2015) Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:1091–1095
90. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD et al (2014) Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 371:130–139
91. Bieber T, Straeter B (2015) Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 70:6–11.
92. Wollenberg et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* DOI: 10.1111/jdv.13599
93. Κατσαρού- Κάτσαρη Α., Κατσάμπας Α. Παιδοδερματολογία, 2^η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε. 2016.
94. Αντωνίου Χρ., Κατσάμπας Α., Δερματολογία- Αφροδισιολογία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2015.
95. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20
96. Gelfand JM, Glandman DD, Mease PJ, Smith N, et al. Epidemiology of psoriasis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573.
97. Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, et al. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:422-29
98. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleiser AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.

99. Krueger GM, Koo JM, Lebwohl M, et.al. The impact of psoriasis in quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient membership survey. Arch Dermatol 2001;137:280-4.
100. Αλέξανδρος Στρατηγός. Ψωρίαση. Δερματολογία-Αφροδισιολογία.Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2001.σελ.108-13.
101. Χατζής Δ. Βλατιδολεπιδώδεις δερματοπάθειες. Στην Βασική Δερματολογία-Αφροδισιολογία,Εκδόσεις Λίτσας 1994,σελ.285-305.
102. HH, Maibach HI, eds. Psoriasis, New York: Marcel Dekker, 1998:107-58
103. Barker JN. The pathophysiology of psoriasis. Lancet 1999;338:227-30
104. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of a acute guttate psoriasis: results of a case –control study. J Am Acad Dermatol 2001;44:433-8
105. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16:241-8.
106. Van de Kerkhof PCM. Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science, 1999:3-29.
107. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1996;15:1007-22.
108. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of Dermatology. London: Blackwell Science,1998:1597-1607.
109. Nair RP, Henseler T, Jenisch S et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genomewide scan. Hum Mol Genet 1997; 6:1349-56.
110. Binus AM, Han J, Qanar AA, et al. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:644-50
111. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol 2009; 51:758-64.
112. Miele L, Vallone S, Cafalo C et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol 2009; 51:778-86.
113. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25:383-91

114. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008;40: 23-5.
115. Zeeuwen PL, de Jongh GJ, Rodijk-Olthuis D, et al. Genetically programmed differences in epidermal host defense between psoriasis and atopic dermatitis patients. *PLoS One*.2008;3: 2301.
116. Wakee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of 65. Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Kim CE, et al. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, non pregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem Immunol Allergy* 2005; 88:64-79.
117. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis. *Br J Dermatol* 1999;140:1-7
118. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. *Immuno; Today*.1999;20:40-6
119. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:1-23
120. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:30-6.
121. Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2009;54:7-12.
122. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: Immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; US experiences *Br J Dermatol* 2004;151:3-15
123. Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
124. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. Chapter 9, Psoriasis; p.115-35.
125. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50
126. Elliott M, Maini R, Feldmann M, Kalden J, Antoni C, Smolen J, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1105-10.

127. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:769-73.
128. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Therap.* 2008;117:244-79.
129. Smookler S, Mohammed FF, Kassiri Z, Duncan GS, Mak Tw, Khokha R. Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation. *J Immunol.* 2006;176:721-5.
130. Ware CF. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:787-819.
131. Voon DC, Subrata LS, Karimi M, Ulgiati D, Abraham LJ. TNF and phorbol esters induce lymphotoxin-beta expression through distinct pathways involving Ets and NF-kappaB family members. *J Immunol.* 2004;172:4332-41.
132. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005: 273-9.
133. Ferran M, Galvan AB, Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Santamaria-Babi LF. Production of interleukin 8 by circulating CLA⁺ T cells with skin tropism in patients with psoriasis and in healthy controls. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:151-5
134. Γρηγορόπουλος Α., Κλινική Συγκριτική Μελέτη Επουλώσεως Χρόνιων Ελκών με Ελαϊκό Εκχύλισμα του Ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*. Διπλωματική εργασία, 2017. Νοσοκομείο «Α. Συγγρός».