



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συγκριτική in vivo μελέτη αποτελεσματικότητας τριών τοπικών σκευασμάτων σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών

&

Κλινική μελέτη του δραστικότερου τοπικού σκευάσματος με πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας σε άτομα με ιστορικό ατοπίας και υγιείς μάρτυρες με ταυτόχρονη αξιολόγηση της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού

Βασιλική Δρακοπούλου, Φαρμακοποιός

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Μιχαήλ Ράλλης

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

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αργυρώ Χατζηϊωάννου

Αναπληρώτρια καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Ευάγγελος Καραλής

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

Μιχαήλ Ράλλης

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

Περίληψη

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης και έντονα κνησμώδης δερματοπάθεια με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση. Αποτελεί τη συχνότερη δερματική νόσο της παιδικής ηλικίας, καθώς προσβάλλει άνω του 25% των παιδιών και το 2-3 % των ενηλίκων. Η νόσος αυτή έχει πολύπλοκη παθογένεια, συμπεριλαμβανομένων γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρουσιάζει επίσης μία ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών -ερύθημα, οίδημα, ξηροδερμία, βλατιδώδεις ή εξιδρωματικές βλάβες, λειχνοποίηση- που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία του ασθενή. Από τα παραπάνω, μπορεί να γίνει κατανοητό ότι η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, με επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και τη δημόσια υγεία.

Στη παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συγκριτική *in vivo* μελέτη δραστηριότητας τριών τοπικών σκευασμάτων σε μοντέλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών. Η ατοπική δερματίτιδα προκλήθηκε με επιδερμικές επαλείψεις του απτενίου DNCB (2,4-δινιτροχλωροβενζόλιο) και η συγκεκριμένη μέθοδος πρόκλησης παρουσιάζει παρόμοια ιστοπαθολογική, ανοσολογική και κλινική εικόνα με την ατοπική δερματίτιδα των ανθρώπων.

Τα υπό εξέταση τοπικά σκευάσματα ήταν τα εξής:

- i. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%)
- ii. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%) και χλωροκρεσόλη (0,1%)
- iii. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%), χλωροκρεσόλη (0,1%) και εκχύλισμα ελαιολάδου (0,1%), που περιέχει τα δραστικά συστατικά ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη, σε αναλογία 2:1.

Η επάλειψη των τοπικών σκευασμάτων πραγματοποιούνταν σε όλη τη ραχιαία περιοχή των μυών (με δόση 5mg/cm²), μία φορά την ημέρα και για διάστημα 20 ημερών. Από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, προέκυψε ότι η αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*, χλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου (ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη) έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα, καθώς ιστοπαθολογικά παρουσίασε σχεδόν πλήρως εξυγιασμένες περιοχές (ελάχιστη έως καθόλου φλεγμονή) και είχε την καλύτερη κλινική εικόνα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες θεραπείας.

Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε κλινική μελέτη, η οποία διεξήχθη στην Α΄ Πανεπιστημιακή κλινική, στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών του Νοσοκομείου Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», σύμφωνα με τις αρχές της καλής κλινικής πρακτικής της διακήρυξης του Helsinki. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η εξέταση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ανωτέρου σκευάσματος (αλοιφή που περιέχει ελαϊκό εκχύλισμα του ισόποδου *Ceratothoa oestroides*, χλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου), με στόχο τη μελέτη

της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού κατόπιν πρόκλησης οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (ελεγχόμενη αντίδραση και σε μικρή κλίμακα), σε ασθενείς με ιστορικό ατοπίας και σε υγιείς μάρτυρες. Η οξεία ερεθιστική δερματίτιδα προκλήθηκε στο βραχίονα των εθελοντών, με εφαρμογή του ερεθιστικού παράγοντα SLS 4% για 24 ώρες. Η δράση του υπό εξέταση σκευάσματος συγκρίθηκε με σκεύασμα του εμπορίου το οποίο έχει αποδεδειγμένα δράση. Η μελέτη βρίσκεται υπό εξέλιξη, οπότε δεν είναι δυνατή η εξαγωγή αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων.

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic, recurrent, inflammatory and highly pruritic skin disease. It is one of the most common skin disorders, affecting approximately 25% of children and 2-3% of adults. This disease has a complicated pathogenesis, including genetic, immunological and environmental factors, leading to impairment of the epidermal barrier and the immune system. It also presents a variety of clinical features (redness, oedema, dry skin, papillary or exudative lesions, lechenification) that are highly affected by the age of the patient. From the above, it is clear that atopic dermatitis is a major health problem, affecting the quality of life of the patients and public health.

In the present survey, a comparative in vivo study of the activity of three topical preparations was conducted in a hapten-induced atopic dermatitis mouse model. Atopic dermatitis was induced by epidermal applications of the hapten DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene), and this method presents similar histopathological, immunological and clinical features compared to human atopic dermatitis.

The following topical preparations were tested:

- i. ointment containing *Ceratothoa oestroides* Oil Extract (10%)
- ii. ointment containing *Ceratothoa oestroides* Oil Extract (10%) and Chlorocresol (0,1%)
- iii. ointment containing *Ceratothoa oestroides* Oil Extract (10%), Chlorocresol (0,1%) and Olea Europaea Oil Extract, containing the active ingredients oleicanthal and oleasin (2:1 ratio)

The local preparations were applied throughout the dorsal area of the mice (dose 5mg/cm²), once daily for 20 days. The analysis of the results showed that the ointment containing *Ceratothoa oestroides* Oil Extract, Chlorocresol and Olea Europaea Oil Extract (oleicanthal and oleasin) had the best results, as histopathologically showed almost completely healthy skin regions and the best clinical features compared to the other treatment groups.

A clinical study was then conducted in the Patch Testing Unit of Andreas Syggros Hospital of Cutaneous & Venereal Diseases, in accordance with the principles of good clinical practice of the Helsinki Declaration. The purpose of this survey was to examine the efficacy and safety of the superior topical preparation (ointment containing *Ceratothoa oestroides* Oil Extract, Chlorocresol and Olea Europaea Oil Extract) in order to study the repair of impaired epidermal barrier function. The epidermal barrier was impaired by induced acute irritant dermatitis (controlled reaction), in patients with a history of atopy and in healthy controls. Acute irritant dermatitis was induced by applying 4% Sodium Lauryl Sulfate (SLS) solution for 24 hours in the volunteer's arm. The efficacy of the test topical preparation was compared with a commercial formulation which has proven efficacy. The study is underway, so no results and conclusions can be drawn.

Ευχαριστίες

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

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Ράλλη Μιχαήλ του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Χατζηϊωάννου Αργυρώ του Τμήματος Ιατρικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την ανάθεση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, για τη στήριξη, τη βοήθεια και για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή. Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Ευάγγελο Καραλή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή για την ανάγνωση και αξιολόγηση της εργασίας μου και τις πολύτιμες συμβουλές που μου έδωσε.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την δερματολόγο ιατρό, Επιμελήτρια Α΄, Δρ. Τάγκα Άννα. Η στήριξη, η καθοδήγηση, η βοήθεια και οι γνώσεις που μου προσέφερε ήταν πολύτιμες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης ευχαριστώ θερμά το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του Τμήματος Επιδερμικών Δοκιμασιών του νοσοκομείου «Α. Συγγρός» για την προθυμία και την κατανόηση που υπέδειξαν.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Επίκουρο Καθηγητή Δρακούλη Νικόλαο του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Μαγιάτη Προκόπιο του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών προϊόντων, του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την προσφορά ορισμένων πρώτων υλών, απαραίτητων για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Τέλος θερμά ευχαριστήσω στους ανθρώπους που είναι δίπλα μου σε κάθε μου βήμα, την οικογένειά μου δηλαδή, καθώς επίσης και τους φίλους μου και τις συμφοιτήτριες μου για την συνεχή συμπαράσταση και τη δύναμη που μου έδιναν όλο αυτό το διάστημα.

Πίνακας περιεχομένων

1. Θεωρητικό μέρος	1
1.1 Δέρμα: βασική δομή και λειτουργία	1
1.2 Βασικά στοιχεία της ατοπικής δερματίτιδας	4
1.2.1 Ορισμός	4
1.2.2 Ιστορικά στοιχεία	4
1.2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία	5
1.2.4 Τρόπος κληρονομικότητας	5
1.2.5 Κλινική εικόνα	5
1.2.6 Διάγνωση	7
1.2.7 Διαφορική διάγνωση	8
1.2.8 Διάκριση ατοπικής δερματίτιδας/ φαινότυποι	9
1.2.9 Κλίμακες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας	12
1.2.9.1 Δείκτης SCORAD	13
1.2.10 Επίδραση στη ποιότητα ζωής	14
1.2.11 Συννοσηρότητες	15
1.2.12 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας	16
1.2.13 Ευπάθεια στις λοιμώξεις	16
1.2.14 Ιστοπαθολογικά ευρήματα	17
1.3 Παθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας	17
1.3.1 Διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος	19
1.3.1.1 Φυσική ανοσία	19
1.3.1.2 Επίκτητη ανοσία	20
1.3.1.2A Κυτταρική ανοσία	20

1.3.1.2B Χυμική ανοσία	25
1.3.2 Διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού του δέρματος	27
1.3.2.1 Φυλαγγρίνη (FLG)	28
1.3.2.2 Λιπίδια της επιδερμίδας	29
1.3.2.3 Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5 (SPINK5) & Lymphoepithelial Kazal-type-Related Inhibitor (LEKTI)	30
1.3.3 Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας	31
1.4 Θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας	32
1.4.1 Γενική αντιμετώπιση	32
1.4.1.1 Βασική φροντίδα του δέρματος	32
1.4.1.2 Αποφυγή περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας	32
1.4.2 Τοπική θεραπεία	33
1.4.2.1 Τοπικά κορτικοστεροειδή.....	33
1.4.2.2 Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης.....	35
1.4.2.3 Τοπικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες και αντισηπτικά	35
1.4.2.4 Τοπικά αντισταμινικά	36
1.4.2.5 Άλλοι τοπικοί παράγοντες	36
1.4.2.6 Ενυδατικοί παράγοντες	36
1.4.3 Συστηματική θεραπεία	38
1.4.3.1 Κορτικοστεροειδή	38
1.4.3.2 Κυκλοσπορίνη	38
1.4.3.3 Αζαθειοπρίνη, μυκοφеноλάτη mofetil & μεθοτρεξάτη	38
1.4.3.4 Αντιβιοτικά	38
1.4.4 Βιολογική θεραπεία	38
1.4.5 Φωτοθεραπεία	40

1.5 Ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής	41
1.5.1 Ορισμός	42
1.5.2 Κλινική εικόνα	42
1.5.3 Παθογένεια	43
1.5.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες	44
1.5.5 Ερεθιστικές ουσίες (irritants)	44
1.5.6 Sodium Lauryl Sulfate (SLS)	44
1.6 Σκοπός εργασίας	45
2. Υλικά και μέθοδοι	47
2.1 Υλικά και μέθοδοι του πειράματος των μυών	47
2.1.1 Μύες	47
2.1.2 Υλικά	47
2.1.2.1 Τοπικά σκευάσματα	47
2.2.1.1A Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)	47
2.2.1.1B Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & χλωροκρεσόλης)	48
2.2.1.1Γ Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης& ελαιασίνης)	48
2.1.2.2 2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB)	49
2.1.3 Μέθοδοι	50
2.1.3.1 Μοντέλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας	50
2.1.3.2 Συγκριτική μελέτη τοπικών σκευασμάτων	51
2.1.3.3 Όργανα μετρήσεων	53
2.1.3.3A Tewameter TM 210 (Courage & Khazaka)- Άδηλη απώλεια νερού	53
2.1.3.3B Corneometer CM 820 (Courage & Khazaka) – Ενυδάτωση	54
2.1.3.3Γ Mexameter MX18 (Courage & Khazaka) – Ερυθρότητα	54

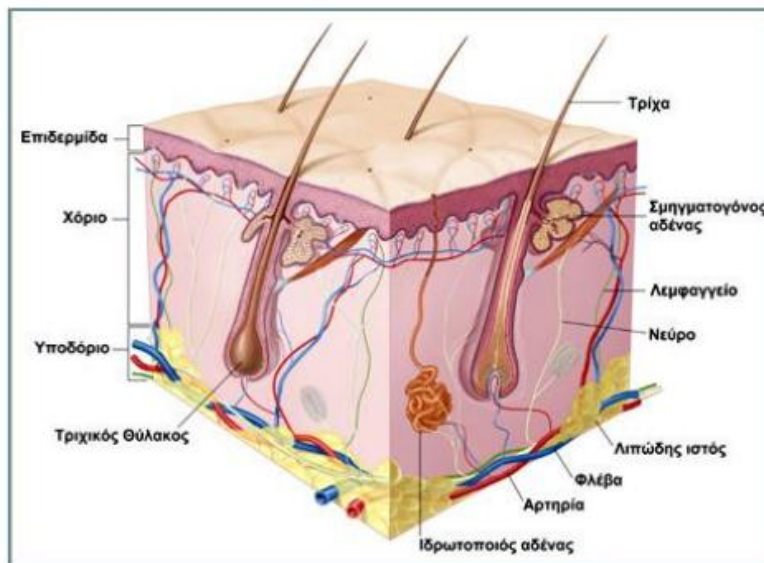
2.1.3.3Δ ANTERA 3D® CS (Miravex)	55
2.2 Πειραματικό μέρος για την κλινική μελέτη	56
2.2.1 Σχεδιασμός μελέτης	56
2.2.2 Σκευάσματα	56
2.2.2.1 Υπό μελέτη σκεύασμα	56
2.2.2.2 Σκεύασμα εμπορίου	56
2.2.3 Χώρος διεξαγωγής της μελέτης	57
2.2.4 Μέγεθος δείγματος	57
2.2.5 Επιλογή ασθενών	57
2.2.5.1 Κριτήρια εισόδου	57
2.2.5.2 Κριτήρια αποκλεισμού	57
2.2.6 Αξιολόγηση σκευάσματος	58
2.2.7 Πειραματική διαδικασία	58
2.2.8 Οργανολογία-πρωτόκολλα μετρήσεων	60
2.2.8.1 Visual scoring	60
2.2.8.2 Όργανα εμβιομηχανικών μετρήσεων	60
2.2.9 Ηθικά θέματα	60
2.3 Διαχείριση δεδομένων- Στατιστική ανάλυση	61
3. Αποτελέσματα	62
3.1 Κλινική εικόνα	62
3.1.1 Γενικές παρατηρήσεις πριν την έναρξη της τοπικής θεραπείας (ημέρα 1-23)	62
3.1.2 Παρατηρήσεις για κάθε ομάδα μετά την έναρξη της τοπικής θεραπείας (ημέρα 24-43)	63
3.1.2.1 Μάρτυρες	63
3.1.2.2 Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)	64

3.1.2.3 Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)	66
3.1.2.4 Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, γλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)	68
3.2 Ιστοπαθολογικά αποτελέσματα	73
3.2.1 Μάρτυρες	73
3.2.2 Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)	75
3.2.3 Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)	76
3.2.4 Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, γλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)	77
3.3 Εμβιομηχανικές μετρήσεις	78
3.3.1 Άδηλη απώλεια νερού (TEWL)	78
3.3.1.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της TEWL	82
3.3.2 Ενυδάτωση	93
3.3.2.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ενυδάτωσης	96
3.3.3 Ερυθρότητα	107
3.3.3.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ερυθρότητας	110
3.3.4 Πάχος δέρματος	121
3.3.4.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του πάχους δέρματος	123
3.4 Αποτελέσματα της κάμερας Antera 3D®	125
3.4.1 Αιμοσφαιρίνη (Haemoglobin)	126
3.4.2 Υφή του δέρματος (Texture)	127
3.4.3 Ατροφίες του δέρματος (Depressions)	127
3.4.4 Επάσματα του δέρματος (Elevations)	128
3.5 Αποτελέσματα της κλινικής μελέτης	129
4. Συμπεράσματα	130
Βιβλιογραφία	133

1.Θεωρητικό μέρος

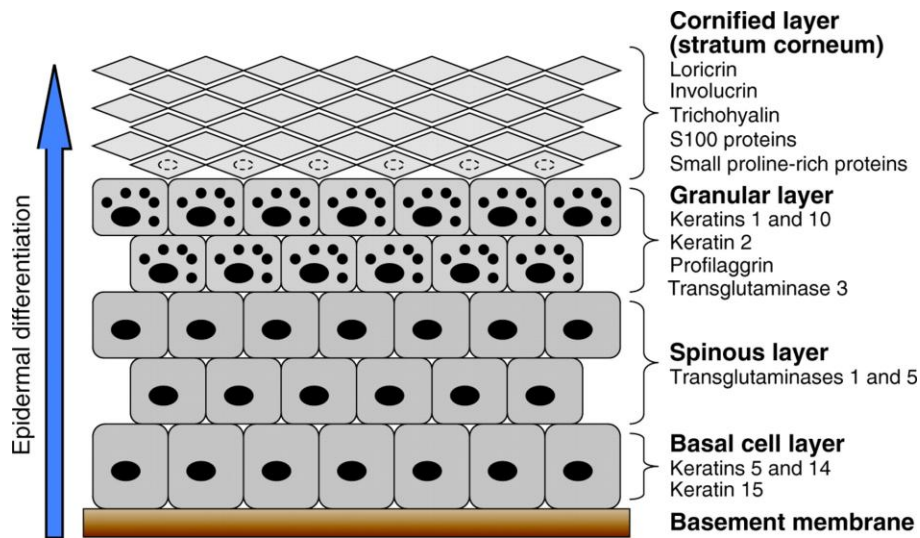
1.1 Δέρμα: βασική δομή και λειτουργία

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος, αντιπροσωπεύει το 15% του συνολικού σωματικού βάρους των ενηλίκων και προσφέρει ένα φυσικό φραγμό έναντι της αφυδάτωσης και των περιβαλλοντικών αλλαγών.¹ Αποτελείται από τρία στρώματα: την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ιστό [Εικόνα 1]. Η επιδερμίδα, το εξωτερικό στρώμα του δέρματος, σχηματίζεται από μία τακτοποιημένη διάταξη κυττάρων που ονομάζονται κερατινοκύτταρα, βασική λειτουργία των οποίων είναι η σύνθεση της κερατίνης, μία νηματοειδούς πρωτεΐνης που εξυπηρετεί μία προστατευτική λειτουργία. Το χόριο ή η δερμίδα αποτελεί το μεσαίο στρώμα. Κύριο συστατικό του είναι η ινδοειδής δομική πρωτεΐνη κολλαγόνο. Το χόριο βρίσκεται πάνω από τον υποδόριο ιστό, ο οποίος αποτελείται από λόβια που περιέχουν λιποκύτταρα.²



Εικόνα 1: Οι στιβάδες του δέρματος, η επιδερμίδα, το χόριο και τα εξαρτήματα του δέρματος ²

Η επιδερμίδα μπορεί να διαιρεθεί στις ακόλουθες ζώνες, αρχίζοντας από το εσωτερικό στρώμα: τη βασική στιβάδα (stratum basale), τη μαλπιγγιανή ή ακανθωτή στιβάδα (stratum spinosum), τη κοκκιώδη στιβάδα (stratum granulosum) και την κεράτινη στιβάδα (stratum corneum). Στις παλάμες και τα πέλματα υπάρχει ένα διαυγές, ωχρό έως ρόδινο στρώμα, η διαυγής στιβάδα (stratum lucidum), ακριβώς πάνω από την κοκκιώδη στιβάδα [Εικόνα 2,3]. Οι στιβάδες αυτές προέρχονται από μεταβολές των κερατινοκυττάρων, τα οποία έχουν την τάση να μετακινούνται από την βασική προς την κεράτινη στιβάδα όπου και σταδιακά παρατηρείται εκφύλιση του πυρήνα με τελική απόπτωσή τους, μία διαδικασία που ονομάζεται κερατινοποίηση [Εικόνα 2].³



Εικόνα 2: Κερατινοποίηση. Κάθε στάδιο της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων χαρακτηρίζεται από την έκφραση διαφορετικών πρωτεϊνών (παράδειγματα αυτών αναγράφονται στην εικόνα) ⁴

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

Η επιδερμίδα του ενήλικου αποτελείται από τρεις βασικούς τύπους κυττάρων: τα κερατινοκύτταρα, τα μελανοκύτταρα και τα κύτταρα Langerhans. Μία επιπλέον κατηγορία κυττάρων, τα κύτταρα Merkel, μπορούν να βρεθούν στη βασική στιβάδα στις παλάμες και τα πόδια, στο βλεννογόνο του στόματος και των γεννητικών οργάνων, στη κοίτη του όνυχα και στο ακροκόλπωμα του θυλάκου [Εικόνα 3].² Παρακάτω, αναφέρονται κάποια βασικά στοιχεία των κυττάρων αυτών:

ο Κερατινοκύτταρα

Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν τον κύριο πληθυσμό κυττάρων της επιδερμίδας. Έχουν ως εξειδικευμένη λειτουργία την παραγωγή κερατίνης, μίας σύνθετης νηματοειδούς πρωτεΐνης που δεν σχηματίζει μόνο την επιφανειακή επίστρωση (κεράτινη στιβάδα) της επιδερμίδας, αλλά αποτελεί επίσης τη δομική πρωτεΐνη των τριχών και των νυχιών. Ενδοκυττάρια, οι ίνες κερατίνης είναι στενά συνδεδεμένες με μόρια φιλαγγρίνης και τα προϊόντα αποδόμησης της φιλαγγρίνης αποτελούν ένα σημαντικό συστατικό του παράγοντα NMF. Επίσης, τα προϊόντα αυτά δεν ρυθμίζουν μόνο την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας αλλά και το pH αυτής.^{5,6} Έχουν αναγνωριστεί πολλά διακριτά γονίδια κερατίνης και η παρουσία διαφόρων τύπων κερατίνης χρησιμοποιείται ως δείκτης για το είδος και το βαθμό διαφοροποίησης του πληθυσμού των κερατινοκυττάρων. Οι κερατίνες είναι ζωτικής σημασίας για την φυσιολογική λειτουργία της επιδερμίδας και οι μεταλλάξεις κερατίνης αναγνωρίζονται ως αίτια δερματοπαθειών. Στη

κεράτινη στιβάδα, τα κερατινοκύτταρα περιβάλλονται από λιπίδια και είναι αφυδατωμένα, χωρίς οργανίδια και πληρωμένα με ίνες κερατίνης.¹

- ο Μελανοκύτταρα

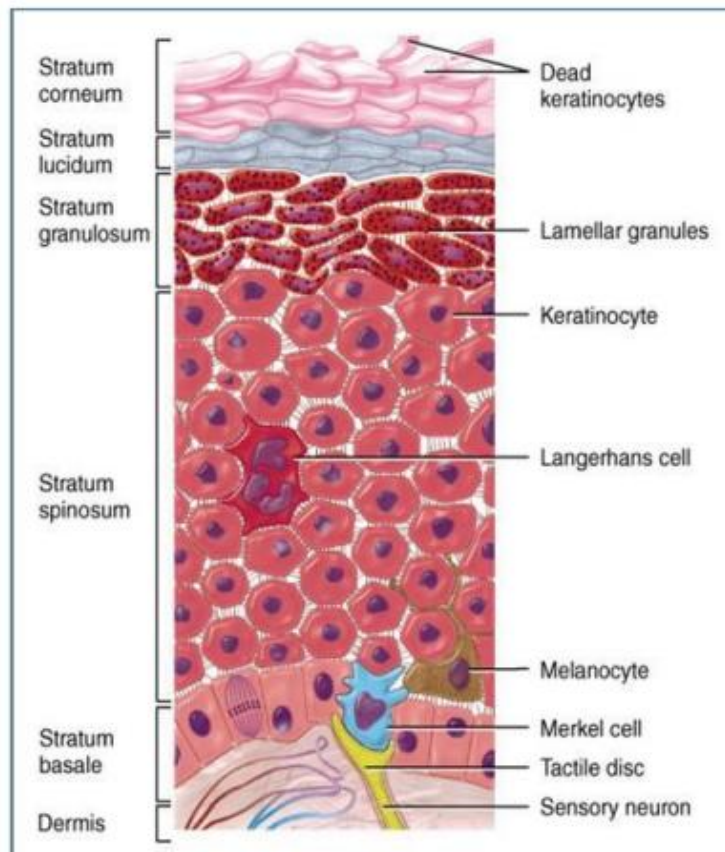
Τα μελανοκύτταρα είναι κύτταρα που παράγουν τα κοκκία μελανίνης που προσδίδουν στο δέρμα την τελική εμφάνιση ως προς την απόχρωση.

- ο Κύτταρα Langerhans

Τα κύτταρα Langerhans βρίσκονται διάσπαρτα ανάμεσα στα κερατινοκύτταρα της ακανθωτής στιβάδας και αποτελούν το 3-5% των κυττάρων σε αυτή τη στιβάδα. Λειτουργικά, τα κύτταρα Langerhans ανήκουν στα μονοκύτταρα μακροφάγα και προέρχονται από το μυελό των οστών. Λειτουργούν κυρίως στο προσαγωγό σκέλος της ανοσολογικής απάντησης, με συμμετοχή στην αναγνώριση, την πρόσληψη, την επεξεργασία και τη παρουσίαση των αντιγόνων στα ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα. Με αυτό τον τρόπο παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

- ο Κύτταρα Merkel

Τα κύτταρα Merkel, που βρίσκονται ακριβώς πάνω από τη ζώνη της βασικής μεμβράνης, περιέχουν ενδοκυτταροπλασματικά πυκνοπυρηνικά νευροεκκριτικού τύπου κοκκία και μέσω της σύνδεσής τους με τους νευρίτες, ενεργούν ως υποδοχείς αφής αργής προσαρμογής.



Εικόνα 3: Οι στιβάδες της επιδερμίδας και τα είδη των κυττάρων της. (<http://www.imperial.edu>)

1.2 Βασικά στοιχεία της ατοπικής δερματίτιδας

1.2.1 Ορισμός

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία χρόνια, κνησμώδης και φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προσβάλλει πιο συχνά τα παιδιά, αλλά εμφανίζεται επίσης και σε ενήλικους. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση των T-βοηθητικών τύπου 2 λεμφοκυττάρων (Th2) στην οξεία φάση και δυσλειτουργία στη τελική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων.^{1,7} Στη χρόνια φάση της νόσου, παρατηρείται ένας T helper 1 (Th1) φαινότυπος κυτταροκινών. Είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα, βρεφικό έκζεμα, έκζεμα των καμπτικών επιφανειών, διάχυτη νευροδερματίτιδα και κνήφη diathesique (Besnier). Η ατοπική δερματίτιδα ξεκινά κατά κανόνα στην παιδική ηλικία, όμως συχνά παραμένουν εκδηλώσεις και στην ενήλικη ζωή.²

1.2.2 Ιστορικά στοιχεία

Το 1923, οι Coca και Cooke καθιέρωσαν πρώτοι την έννοια της «ατοπίας», λέξη που σημαίνει «εκτός τόπου» ή «παράξενο» για να υποδηλώσουν την κληρονομική προδιάθεση για ανάπτυξη αλλεργιών στις τροφές και στις εισπνεόμενες ουσίες.^{2,8} Αν και αρχικά μόνο το αλλεργικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα περιελήφθησαν στην κατηγορία των ατοπικών νοσημάτων, το 1933 οι Wise και Sulzberger παρουσίασαν την έννοια της ατοπικής δερματίτιδας,⁹ δίνοντας έμφαση στη σχέση που έχει με τα άλλα ατοπικά νοσήματα.



Εικόνα 4: Οι πρώτες απεικονίσεις της ατοπικής δερματίτιδας. Α. *Strophulus confectus* (Willan, 1796) Β. *Lichen agrius* (Willan, 1796) Γ. *Porrigo larvalis* (Bateman/Willan, 1816) Δ. *Eczema rubrum* (Rayer, 1835)¹⁰

1.2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας αυξάνεται σταθερά από το 1940, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες και σήμερα επηρεάζει περίπου 15-20% των παιδιών και 3-10% των ενηλίκων στο δυτικό κόσμο.^{1,11} Ωστόσο, ο επιπολασμός φαίνεται ότι έχει φτάσει σε ένα πλατώ στις χώρες με την υψηλότερη εμφάνιση.^{12,13} Σε επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα τα έτη 1991, 1998, 2003 και 2008 και αφορούσαν παιδιά, η συχνότητα της ατοπικής δερματίτιδας βρέθηκε να είναι 4.5, 6.3, 9.5 και 10.8% αντίστοιχα.¹⁴ Η εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας είναι πιο κοινή μεταξύ 3 και 6 μηνών, με περίπου 60% των ασθενών να αναπτύσσουν τη νόσο το πρώτο χρόνο της ζωής τους και το 90% τα πρώτα πέντε χρόνια.^{15,16} Ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφανίζουν πια τα συμπτώματα της νόσου κατά την ενήλικη ζωή, ένα ποσοστό 10% έως 30% συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα και ένα πολύ μικρότερο ποσοστό πρωτοεμφανίζει τη νόσο στην ενήλικη ζωή.¹⁷ Επιπλέον, η ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται συχνότερα σε αστικές περιοχές σε σχέση με αγροτικές, σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικά τάξεις και σε ολιγομελείς οικογένειες και θεωρείται ότι αυτό οφείλεται στον τρόπο ζωής των κατοίκων (υπόθεση της υγιεινής).¹⁸ Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι πιθανά, η έκθεση σε αντιγόνα ρύπων και η έλλειψη έκθεσης σε λοιμώδεις παράγοντες ή άλλα αντιγονικά ερεθίσματα νωρίς κατά τη διάρκεια της ζωής, μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας.^{19,20}

1.2.4 Τρόπος κληρονομικότητας

Αν και έχει βρεθεί ότι η προδιάθεση για να αναπτυχθεί ατοπική δερματίτιδα είναι κληρονομούμενη, ο τρόπος κληρονομικότητας δεν ακολουθεί ακριβώς τους κανόνες του Mendel. Ένα παιδί βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας αν πάσχει ένας ή και οι δύο γονείς^{2,21} και πιο συγκεκριμένα η πιθανότητα ανάπτυξης είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη σε παιδιά που έχουν έναν ατοπικό γονέα και 3-5 φορές μεγαλύτερη αν και οι δύο γονείς είναι ατοπικοί.^{22,23} Επίσης, η ατοπική δερματίτιδα εμφανίζει υψηλό ποσοστό συνύπαρξης (77%) στα μονοζυγωτικά δίδυμα.²⁴

1.2.5 Κλινική εικόνα

Ο χρόνιος κνησμός και η κατανομή και μορφολογία των βλαβών, ανάλογα με την ηλικία, είναι τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ατοπικής δερματίτιδας. Αξιοσημείωτα κλινικά ευρήματα αποτελούν το ερύθημα, το οίδημα, η ξηροδερμία, οι διαβρώσεις/ εκδορές, η οροροή και η λειχηνοποίηση, τα οποία ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενή και τη χρονιότητα των δερματικών βλαβών [Εικόνα 5]. Πιο συγκεκριμένα, η οξεία μορφή της ατοπικής δερματίτιδας, εκδηλώνεται κυρίως με ερύθημα, οίδημα, διαβρώσεις και εκδορές του δέρματος, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει οροροή και να σχηματιστούν εφελκίδες. Από την άλλη πλευρά,

βασικό γνώρισμα της χρόνιας μορφής της ατοπικής δερματίτιδας είναι η λειχηνοποίηση, δηλαδή η χαρακτηριστική πάχυνση του δέρματος με αυξημένη τη φυσιολογική γράμμωση και αυξημένη συνήθως μελάγχρωση.⁷



Εικόνα 5: Κλινική εικόνα ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.²⁵

Ο κνησμός είναι το πιο βασικό σύμπτωμα της νόσου σε όλες τις ηλικίες και αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους.⁷ Προφλεγμονώδεις παράγοντες συμπεριλαμβανομένου κυτταροκινών, όπως π.χ. η IL-31 και άλλα εκκρινόμενα μόρια όπως η ισταμίνη, μπορούν να επιδράσουν στους σωματοαισθητικούς νευρώνες του δέρματος και είτε άμεσα, είτε μέσω της παραγωγής άλλων μορίων, να προκαλέσουν κνησμό.²⁶ Ο κνησμός, ο οποίος είναι ιδιαίτερα έντονος οδηγεί σε ξεσμό και ο συνεχής και επαναλαμβανόμενος ξεσμός, μπορεί να προκαλέσει δευτερογενείς αλλοιώσεις στο δέρμα και να τροποποιήσει το κεντρικό και περιφερικό αισθητικό σύστημα, πυροδοτώντας με τον τρόπο αυτό επιπλέον κνησμό. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται συχνά ως “κύκλος κνησμού-ξεσμού”.^{2,26}

Υπάρχουν και άλλα κλινικά ευρήματα που παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα, χωρίς όμως να είναι παθογνωμονικά της νόσου. Για παράδειγμα, μεταφλεγμονώδης υποχρωμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Θυλακική υπερκεράτωση (keratosis pilaris) ή δέρμα χήνας (κοτόπουλου) εμφανίζεται ειδικά στις πλάγιες πλευρές του προσώπου, στους γλουτούς, στις εξωτερικές επιφάνειες των βραχιόνων και στους μηρούς. Αρκετά άτομα με ατοπική δερματίτιδα φέρουν μία επιπλέον γραμμή ή αυλάκωση των κάτω βλεφάρων, τη λεγόμενη ατοπική πτυχή, που συχνά αναφέρεται και ως πτυχή Dennie-Morgan, ενώ στο 30% των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα συνυπάρχει αλλεργική

κερατοεπιπεφυκίτιδα, που χαρακτηρίζεται από κνησμό και φωτοφοβία.²⁸ Επιπλέον, πολλοί ατοπικοί ασθενείς εμφανίζουν επίταση και αύξηση του αριθμού των λεπτών γραμμών στις παλάμες, που συχνά είναι ένδειξη για συνυπάρχουσα κοινή ιχθύαση, μία γενετική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ξηρό, απολεπισμένο δέρμα και υπεργράμμωση των παλαμών και που συχνά συνυπάρχει με την ατοπική δερματίτιδα.²⁹

1.2.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας είναι κυρίως κλινική και βασίζεται στα χαρακτηριστικά, τη μορφολογία και την κατανομή των δερματικών βλαβών και σε συνοδά γνωρίσματα.^{1,7} Έχουν αναπτυχθεί διάφορα διαγνωστικά κριτήρια, εκ των οποίων τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα κριτήρια των Hanifin & Rajka (1980), τα οποία αναφέρονται στο Πίνακα 1.^{30,31} Για αυτά τα κριτήρια, ένας ασθενής με ατοπική δερματίτιδα απαιτείται να έχει τρία από τα τέσσερα μείζονα κριτήρια και τρία από τα 22 ελάσσονα κριτήρια.⁷ Στο Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα τροποποιημένα κριτήρια για τα παιδιά με ΑΔ.²

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Κριτήρια για την ατοπική δερματίτιδα^{30,31}

Μείζονα κριτήρια

Θα πρέπει να υπάρχουν τρία από τα παρακάτω:

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

Ελάσσονα κριτήρια

Θα πρέπει επίσης να υπάρχουν τρία από τα ακόλουθα:

1. Ξηροδερμία
2. Ιχθύαση/επίταση των γραμμών των παλαμών/θυλακική υπερκεράτωση
3. IgE αντιδραστικότητα (άμεση αντιδραστικότητα στις δερματικές δοκιμασίες, θετικό Rast test)
4. Αυξημένη IgE ορού
5. Μικρή ηλικία έναρξης
6. Προδιάθεση για δερματικές λοιμώξεις (ειδικά για τον *S.aureus* και τον ιό του απλού έρπητα)
7. Προδιάθεση για μη ειδική δερματίτιδα άκρας χειρός/άκρου ποδός
8. Έκζεμα θηλής
9. Χειλίτιδα
10. Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα
11. Υποκόγχια πτυχή Dennie-Morgan
12. Κερατόκωνος
13. Πρόσθιος υποκάψιος καταρράκτης
14. Αύξηση της μελάγχρωσης των οφθαλμικών κόγχων
15. Ωχρότητα προσώπου/ερύθημα προσώπου
16. Λευκή πιτυρίαση
17. Κνησμός κατά την εφίδρωση

- 18. Δυσανεξία στα μάλλινα και στους λιπιδιακούς διαλύτες
- 19. Περιθυλακική επίταση
- 20. Υπερευαισθησία στις τροφές
- 21. Η πορεία της νόσου επηρεάζεται από το περιβάλλον ή/ και από συναισθηματικούς παράγοντες
- 22. Λευκός δερμογραφισμός ή επιβραδυνόμενη λεύκανση ως αντίδραση σε χολινεργικούς παράγοντες

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Τροποποιημένα κριτήρια για τα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ²

Απαραίτητα γνωρίσματα
1. Κνησμός
2. Έκζεμα (τυπική μορφολογία και ειδικός για κάθε ηλικία τύπος, ιστορικό χρόνιας ή υποτροπιάζουσας νόσου)
Σημαντικά γνωρίσματα
1. Μικρή ηλικία έναρξης
2. Ατοπία
3. Ατομικό ή/και οικογενειακό ιστορικό
4. IgE αντιδραστικότητα
5. Ξηροδερμία
Συνοδά γνωρίσματα
1. Άτυπες αγγειακές αντιδράσεις (π.χ. ωχρότητα προσώπου, λευκός δερμογραφισμός)
2. Θυλακική υπερκεράτωση/ιχθύαση/επίταση των παλαμιαίων γραμμών
3. Κογγικές/περικογγικές αλλοιώσεις
4. Άλλα τοπικά ευρήματα (π.χ. περιστοματικές αλλοιώσεις/περιωτιαίες βλάβες)
5. Περιθυλακική επίταση/λειχνοποίηση/βλάβες κνήφης

Η κοινή ιχθύαση (εμφάνιση στον πληθυσμό 1:250) προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο της φιλαγγρίνης (FLG). Υπάρχει μία συσχέτιση με την ατοπική δερματίτιδα και συχνά η ιχθύαση χρησιμοποιείται ως ελάχιστον κριτήριο σε ορισμένα διαγνωστικά κριτήρια/εργαλεία της ατοπικής δερματίτιδας. Άλλες πιο σπάνιες μορφές ιχθύασης έχουν ένα διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο.²⁹ Παράλληλα με τη κλινική διάγνωση, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμη η πραγματοποίηση βιοψίας δέρματος και άλλων εξετάσεων, π.χ. υπολογισμός της ανοσοσφαιρίνης IgE του ορού, patch test και/ή γενετικά τεστ ώστε να γίνει διαφοροδιάγνωση από άλλα δερματικά νοσήματα.⁷

1.2.7 Διαφορική διάγνωση

Η ατοπική δερματίτιδα δεν είναι δύσκολο να διαγνωσθεί εξαιτίας της τάσης της να προσβάλλει συμμετρικά το πρόσωπο, τον τράχηλο και την καμπτική επιφάνεια του αγκώνα και τον ιγνυακό βόθρο. Στις δερματικές ασθένειες που μοιάζουν κλινικά με την ατοπική δερματίτιδα συγκαταλέγονται η σημηματορροϊκή δερματίτιδα (ειδικά στα βρέφη), η ερεθιστική ή η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, το νομισματοειδές έκζεμα, η ψώρα και η ψωρίαση (ειδικά η παλαμοπελματιαία).^{2,7}

1.2.8 Διάκριση ατοπικής δερματίτιδας/ φαινότυποι

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Το ευρύ φάσμα των φαινοτύπων παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.³²

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Οι φαινότυποι της AD^{32,33}

Κατηγοριοποίηση (με βάση τα εξής:)	Χαρακτηριστικά
Παθοφυσιολογία	
Οξεία ατοπική δερματίτιδα	ποικιλόμορφες βλάβες, κνησμός, κυρίαρχη η TH2 ανοσοαπόκριση
Χρόνια ατοπική δερματίτιδα	λειηνοποίηση των βλαβών, κυρίαρχη η TH1 ανοσοαπόκριση
Μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG	πρώιμη έναρξη, διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης άσθματος, συχνά συνύπαρξη κοινής ιχθύασης
Κλινικά χαρακτηριστικά	
Ενδογενής ατοπική δερματίτιδα	απουσία μεταλλάξεων FLG, αργή έναρξη της νόσου, ήπιας σοβαρότητας (mild), πιο συχνή εμφάνιση στις γυναίκες, φυσιολογική IgE, άθικτος επιδερμικός φραγμός, μικρή συσχέτιση με αναπνευστικές ασθένειες
Εξωγενής ατοπική δερματίτιδα	παρουσία μεταλλάξεων FLG, πρώιμη έναρξη, σοβαρή μορφή (severe), υψηλά επίπεδα IgE, διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός, μεγάλη συσχέτιση με αναπνευστικές ασθένειες
Μορφολογία	
Nummular eczema	νομισματοειδές έκζεμα
Lichen planus like eczema	εμφάνιση κυρίως σε σκουρόχρωμο δέρμα
Atopic prurigo	
Pityriasis alba	
Irritant eczema	λόγω ερεθιστικής δερματίτιδας
Contact eczema	λόγω δερματίτιδας εξ επαφής
Εντόπιση	
Hand eczema	έκζεμα χεριών (από τις πιο κοινές μορφές εκζέματος)
Juvenile palmer and plantar dermatitis (JPD)	παιδική πελματιαία δερματοπάθεια
Nipple eczema	έκζεμα μαστού ή θηλής (παρατηρείται στο 12-23% των ασθενών, πιο σύνθητες μετά την εφηβεία)
Perioral dermatitis	περιστοματική δερματίτιδα
Cheilitis	Χειλίτιδα
Eyelid dermatitis	δερματίτιδα βλεφάρων
Eczema seen in immunodeficiency diseases	έκζεμα που παρατηρείται σε ασθενείς με

	ανοσοανεπάρκεια
Wiskott-Aldrich syndrome	γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και από διαταραχές της πήξης του αίματος
Hyper IgE syndrome (Jobs)	αυτοσωμικό επικρατές νόσημα που επηρεάζει διάφορα συστήματα αλλά κυρίως το ανοσοποιητικό

Η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να έχει πρόωμη ή καθυστερημένη έναρξη, ενώ μία πολύ αργή έναρξη (geriatric-onset), σε ηλικιωμένα άτομα έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες.^{33,34} Μία κλασική κατηγοριοποίηση της νόσου είναι βάση της ηλικίας των ασθενών. Έτσι, η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να χωριστεί σε τρία διαφορετικά στάδια (βρεφική ατοπική δερματίτιδα: <2 ετών, παιδική ατοπική δερματίτιδα: 2-11 ετών και ατοπική δερματίτιδα εφήβων/ ενηλίκων: >20 ετών), τα οποία χαρακτηρίζονται από διαφορετικά κλινικά γνωρίσματα [Εικόνα 6].³⁵ Σε όλα τα στάδια όμως, ο κνησμός αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου και συχνά προηγείται της εμφάνισης των βλαβών.² Παρακάτω αναφέρονται τα βασικότερα κλινικά γνωρίσματα του κάθε σταδίου:

i. Ατοπική δερματίτιδα βρεφικής ηλικίας

Το 60% των περιπτώσεων ατοπικής δερματίτιδας παρουσιάζονται κατά το πρώτο έτος της ζωής αλλά συνήθως όχι πριν την ηλικία των 2 μηνών. Το έκζεμα της βρεφικής ηλικίας συνήθως ξεκινά ως ερύθημα και απολέπιση παρειών [Εικόνα 6]. Το εξάνθημα μπορεί να εκτείνεται μέχρι το τριχωτό της κεφαλής, τον τράχηλο, το μέτωπο, τους καρπούς και την εκτατική επιφάνεια των άκρων. Οι βλάβες μπορεί να είναι βλατιδώδεις ή εξιδρωματικές, ενώ μπορεί επίσης να υπάρχει σημαντική ποσότητα εξιδρώματος και πολλές δευτεροπαθείς βλάβες από τον ξεσμό, την τριβή και την επιμόλυνση: εφελκίδες, φλύκταινες και διηθημένες περιοχές. Οι διηθημένες πλάκες τελικά λαμβάνουν μία χαρακτηριστική λειχνοποιημένη εμφάνιση [Εικόνα 6]. Ο βρεφικός τύπος της ατοπικής δερματίτιδας συνήθως εξαφανίζεται μέχρι το τέλος του δεύτερου έτους ζωής.²

ii. Ατοπική δερματίτιδα παιδικής ηλικίας

Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, οι βλάβες έχουν την τάση να γίνονται λιγότερο εξιδρωματικές. Οι συνήθεις θέσεις εντόπισης είναι οι καμπτικές επιφάνειες των αγκώνων και οι ιγνυακοί βόθροι [Εικόνα 6], η καμπτική επιφάνεια των καρπών, τα βλέφαρα, το πρόσωπο και η περιοχή γύρω από τον τράχηλο. Οι βλάβες είναι συχνά λειχνοποιημένες, διηθημένες πλάκες που αναμειγνύονται με μεμονωμένες, εκδοροποιημένες βλατίδες μεγέθους 2 έως 4mm, οι οποίες βρίσκονται διασκορπισμένες σε μεγαλύτερη έκταση στα ακάλυπτα μέρη.²

iii. Ατοπική δερματίτιδα σε εφήβους και ενήλικες

Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί ως εντοπισμένες ερυθματώδεις, λεπιδώδεις, βλατιδώδεις, εξιδρωματικές ή λειχνοποιημένες πλάκες. Στους εφήβους, το εξάνθημα συχνά εντοπίζεται στη καμπτική επιφάνεια του αγκώνα και τον ιγνυακό βόθρο, την πρόσθια και τις πλάγιες επιφάνειες του τραχήλου, τη μετωπιαία χώρα

και την περιοφθαλμική περιοχή. Σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, η κατανομή είναι γενικά λιγότερο χαρακτηριστική και μπορεί να προεξάρχει το χρόνια έκζεμα των άκρων χεριών [Εικόνα 6]. Μερικές φορές το εξάνθημα μπορεί να γενικευθεί, με επίταση στις πτυχές. Το δέρμα, εν γένει είναι ξηρό και ερυθματώδες. Συχνή είναι η λειχηνοποίηση και οι βλατίδες τύπου κνήφης.²



Εικόνα 6: Τυπική μορφολογία και κατανομή της ατοπικής δερματίτιδας ανάλογα με την ηλικία. **A.** Βρέφη (παρειές, καρποί), **B.** Παιδιά (καμπτική επιφάνεια αγκώνα και ιγνυακοί βόθροι), **Γ.** Ενήλικες (χέρια)³⁶

Αν και οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν όλοι παρόμοιες εκζεματώδεις βλάβες, η εκδήλωση αυτών μπορεί να χωριστεί σε οξεία και χρόνια, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Η οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας χαρακτηρίζεται από κνησμώδεις και ερυθματώδεις πομφόλυγες και κυστίδια και κυριαρχεί η Th2 ανοσοαπόκριση. Σε αντίθεση, η χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας, χαρακτηρίζεται από λειχηνοποίηση, μελάχρωση του δέρματος (pigmentation) και αποίκιση από παθογόνους μικροοργανισμούς, ενώ κυριαρχεί η Th1 ανοσοαπόκριση.^{37,38}

Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ατοπικής δερματίτιδας είναι ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης (FLG) συνδέονται με δυσλειτουργία στο φραγμό του δέρματος και αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την έναρξη της νόσου.³⁹ Επιπλέον, οι μεταλλάξεις αυτές έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται με ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η πρόωμη έναρξη της νόσου, η εμφάνιση σοβαρών βλαβών στο δέρμα και η υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης άσθματος.⁴⁰

Η κλινική κατάσταση των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα μπορεί να αξιολογηθεί με τη χρήση του δείκτη SCORAD. Με αυτόν τον δείκτη, η ατοπική δερματίτιδα κατηγοριοποιείται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.⁴¹ Η σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που προσβάλλει ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% της επιφάνειας του σώματος των παιδιών συσχετίζεται με καθυστέρηση της ανάπτυξης.² Ο βαθμός της σοβαρότητας της νόσου όμως, δεν αντικατοπτρίζει τα ετερογενή κλινικά

χαρακτηριστικά της ατοπικής δερματίτιδας και για αυτό το λόγο έχουν περιγραφεί δύο διακριτοί φαινότυποι, η εξωγενής και η ενδογενής ατοπική δερματίτιδα.⁴¹ Οι δύο αυτοί τύποι της ατοπικής δερματίτιδας ορίζονται σύμφωνα με την IgE διαμεσολαβούμενη ευαισθητοποίηση, δηλαδή την παρουσία ή απουσία ειδικών IgE αντισωμάτων για περιβαλλοντικά και τροφικά αλλεργιογόνα.^{42,43}

Η εξωγενής ατοπική δερματίτιδα, που αναφέρεται επίσης και ως αλλεργικός ή κλασικός τύπος ατοπικής δερματίτιδας, χαρακτηρίζεται από πρόωμη έναρξη της νόσου, εμφάνιση των τυπικών κλινικών στοιχείων, υψηλά επίπεδα ολικής IgE ορού ή ειδικών IgE για τροφικά και αεροαλλεργιογόνα, υψηλά επίπεδα ηωσινόφιλων και σχετίζεται με διαταραχές στον επιδερμικό φραγμό και με ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος (βρογχικό άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα). Αντίθετα, η ενδογενής ατοπική δερματίτιδα, που αναφέρεται επίσης και ως μη αλλεργικός τύπος ατοπικής δερματίτιδας,⁴⁴ αντιπροσωπεύει περίπου το 10-45% των ασθενών και παρουσιάζει κάποια άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης στο γυναικείο φύλο, καμία συσχέτιση με ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος, σχετικά όψιμη εμφάνιση, ηπιότερη συμπτωματολογία, φυσιολογικά επίπεδα IgE στον ορό και λιγότερες διαταραχές του επιδερμικού φραγμού.^{41,45-47} Τόσο ο εξωγενής όσο και ο ενδογενής υπότυπος της ατοπικής δερματίτιδας, εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων,⁴⁸ το οποίο είναι συμβατό με τη παρόμοια θεραπευτική αποτελεσματικότητα της Dupilumab και στις δύο περιπτώσεις.⁴⁹ Ωστόσο, η ενδογενής ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μία υψηλότερη ενεργοποίηση των Th17 και Th22 κυττάρων, ενώ τα επίπεδα ορισμένων διαμεσολαβητών που σχετίζονται με την Th17 (π.χ. CCL20) συνδέονται με τη σοβαρότητα της νόσου.⁴⁸

Οι εθνικές διαφορές συμβάλλουν επίσης στην ετερογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.⁵⁰⁻⁵⁴ Στους Ασιάτες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, ο άξονας Th17 είναι σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους και τους Αμερικάνους ασθενείς, ενώ το συνολικό προφίλ των κυτοκινών μαζί με τα άτυπα χαρακτηριστικά της ατοπικής δερματίτιδας, όπως η παρακεράτωση, υποδηλώνουν ότι η ατοπική δερματίτιδα στους Ασιάτες είναι μάλλον ένας συνδυασμός ατοπικής δερματίτιδας και ψωρίασης.⁵⁵

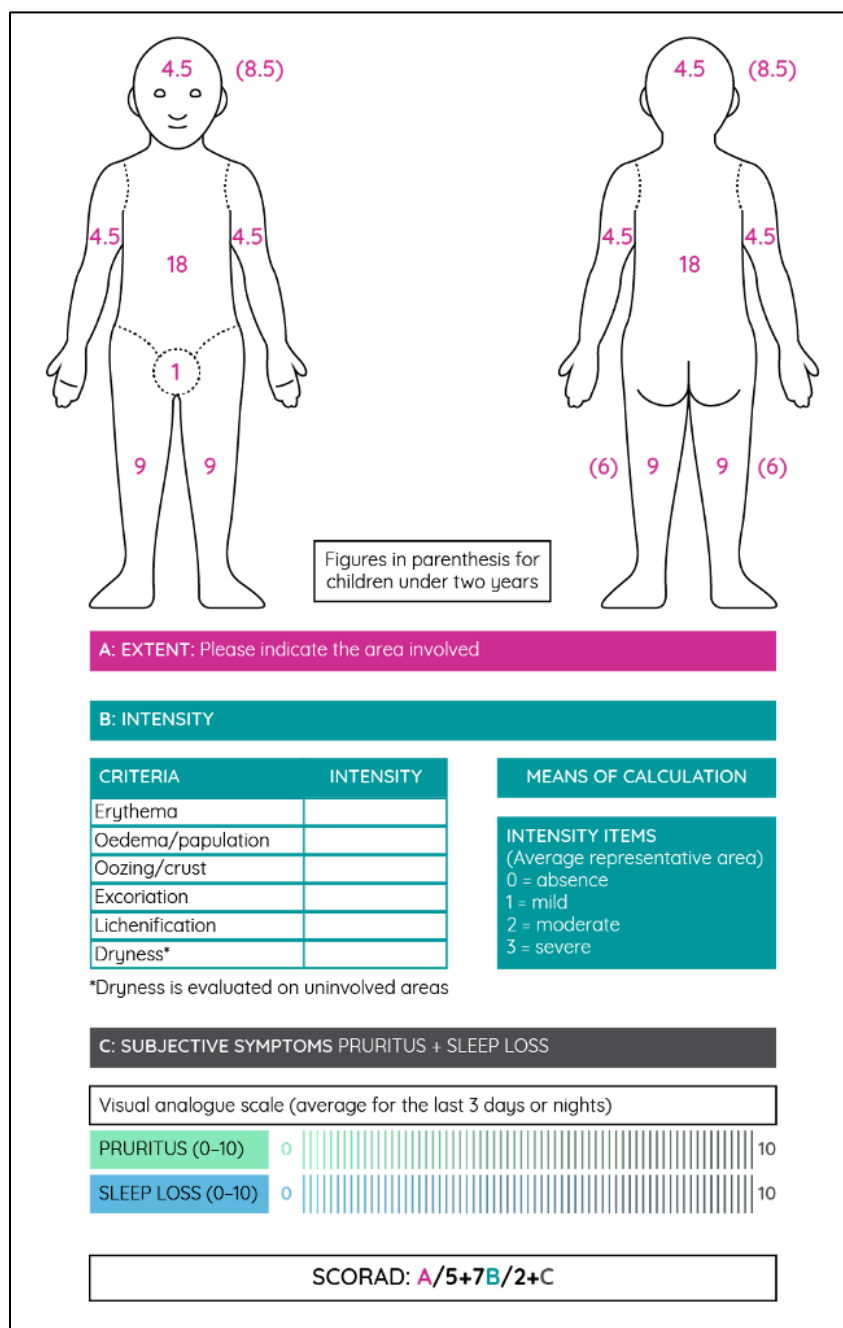
1.2.9 Κλίμακες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας

Για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, έχουν χρησιμοποιηθεί 28 διαφορετικές κλίμακες χωρίς κάποια από αυτές να υπερέχει έναντι των άλλων.⁵⁶⁻⁵⁸ Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι οι εξής: SCORAD index, EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment) και SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis).⁵⁶ Αυτές οι κλίμακες χρησιμοποιούνται κυρίως σε κλινικές μελέτες και όχι στη κλινική πράξη.⁷

Επίσης, έχουν δημιουργηθεί διάφορες κλίμακες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες και δεν έχουν σχεδιαστεί για χρήση στη κλινική πράξη.⁵⁹ Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι οι παρακάτω: CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), DFI (Dermatitis Family Impact), DLQI (Dermatology Life Quality Index) & Infant's Dermatology Life Quality Index.⁵⁶

1.2.9.1 Δείκτης SCORAD

Ο δείκτης SCORAD χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση της ατοπικής δερματίτιδας και λαμβάνει υπόψη τόσο αντικειμενικά κριτήρια (την έκταση και την βαρύτητα των βλαβών), όσο και υποκειμενικά κριτήρια (την ένταση του κνησμού και των διαταραχών ύπνου τις τελευταίες τρεις ημέρες). Στον εικόνα 7 παρουσιάζεται αναλυτικά ο τρόπος υπολογισμού του SCORAD.⁶⁰



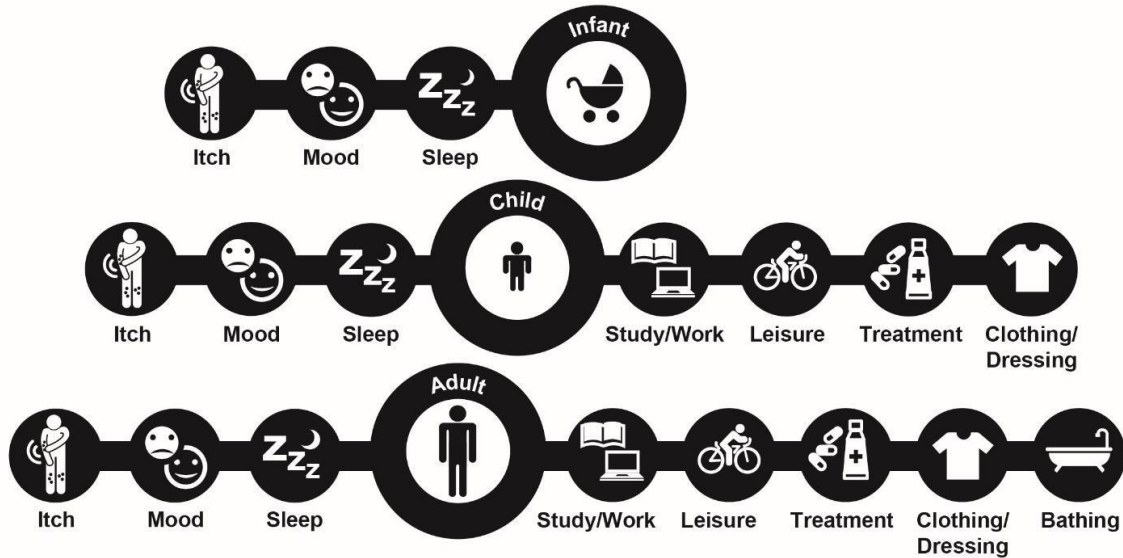
Εικόνα 7: Υπολογισμός του δείκτη SCORAD⁶⁰

1.2.10 Επίδραση στη ποιότητα ζωής

Η ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μία επίδραση στην ποιότητα ζωής παρόμοια με αυτή των ασθενών με επιληψία ή διαβήτη τύπου Ι.⁶¹ Με τη χρήση κάποιων γενικών αλλά και ειδικών για τη νόσο μετρήσεων, έχει βρεθεί ότι ακόμα και η ήπια προς μέτριας μορφής ατοπική δερματίτιδα μειώνει τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Η θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, μειώνοντας την ένταση των συμπτωμάτων και τη σοβαρότητα της νόσου.

Το ξηρό και με έντονο κνησμό και πόνο ατοπικό δέρμα και οι διαταραχές ύπνου αποτελούν βασικά συμπτώματα που επιδρούν αρνητικά στην σωματική υγεία και τη λειτουργικότητα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, ακόμα και σε αυτούς με ήπια μορφή της νόσου.⁶²⁻⁶⁵ [Εικόνα 8] Εκτός από τα παραπάνω, επηρεάζεται αρνητικά και η ψυχική υγεία των ασθενών. Ανάλογα με την ηλικία, οι διαταραχές στη διάθεση μπορεί να εκδηλωθούν ως αμηχανία ή έλλειψη αυτοπεποίθησης, ενώ οι ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα συχνά πάσχουν από άγχος ή κατάθλιψη.^{62,63,66,67}

Όσον αφορά το κόστος της ατοπικής δερματίτιδας, σε γενικές γραμμές το συνολικό κόστος αυξάνεται όσο αυξάνεται και η σοβαρότητα της ασθένειας, ενώ ακόμα και η ήπια ατοπική δερματίτιδα επιβαρύνει σε σημαντικό βαθμό, οικονομικά τόσο τους ασθενείς όσο και την κοινωνία.⁶⁸ Οι περισσότερες περιπτώσεις της ατοπικής δερματίτιδας είναι ήπιας μορφής,⁶⁹ ωστόσο η μέτρια προς σοβαρή ατοπική δερματίτιδα εκτιμάται ότι επιφέρει ένα κόστος δύο δισεκατομμυρίων ευρώ το χρόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση.⁷⁰ Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα ετήσια έξοδα υπερβαίνουν τις 800 εκατομμύρια στερλίνες και στις ΗΠΑ σχεδόν τα 5\$ δισεκατομμύρια.^{71,72}



Εικόνα 8: Επίδραση της ατοπικής δερματίτιδας στην ποιότητα ζωής των βρεφών, των παιδιών και των ενηλίκων⁶⁸

1.2.11 Συννοσηρότητες

Κοινές συννοσηρότητες, βάση μελετών, αποτελούν το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα/επιπεφυκίτιδα και οι τροφικές αλλεργίες. Η σύνδεση της ατοπικής δερματίτιδας με αυτές τις ασθένειες υποστηρίζει την ιδέα της «ατοπικής πορείας» (“atopic march”), στην οποία η ατοπική δερματίτιδα είναι η αρχική ατοπική νόσος κατά την βρεφική ηλικία με συχνή επακόλουθη ανάπτυξη ενός ή περισσοτέρων από τις υπόλοιπες νόσους.^{7,73,74}

Οι διαταραχές ύπνου αποτελούν επίσης κοινό πρόβλημα στους ατοπικούς ασθενείς, οφειλόμενες κυρίως στον κνησμό που συνδέεται με τη νόσο.^{59,75-77} Διαταραχές ύπνου παρατηρούνται σε πάνω από 60% των παιδιών με έκζεμα και το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 83% κατά τη διάρκεια εξάρσεων της νόσου.⁷⁸

Η ατοπική δερματίτιδα φαίνεται επίσης να ασκεί κάποια αρνητική επίδραση στη διάθεση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί κατάθλιψη τόσο στους εφήβους όσο και στους ενήλικες ενώ πρόσφατα βρέθηκε πιθανή συσχέτιση της ατοπικής δερματίτιδας με διαταραχές συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής (ADHD), ιδίως στα παιδιά⁷⁹⁻⁸²

Επιπλέον, όπως στην περίπτωση της ψωρίασης, έτσι και οι ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.⁸³ Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα φαίνεται να έχουν υψηλότερη πιθανότητα να γίνουν βαριά καπνιστές και να καταναλώνουν αλκοόλ, και χαμηλότερη πιθανότητα να βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ατοπική δερματίτιδα.⁸⁴ Έτσι οι ατοπικοί ασθενείς βρέθηκε ότι έχουν παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος

(BMI), ο προδιαβήτης, η καθιστική ζωή και μεγαλύτερες πιθανότητες αρτηριακής υπέρτασης.⁸⁵⁻⁸⁸

1.2.12 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας

Δύο παράγοντες κινδύνου φαίνονται να συνδέονται ισχυρά με την ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας: το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα/επιπεφυκίτιδα, βρογχικό άσθμα) και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης (FLG) που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του γονιδίου.⁷ Περίπου το 70% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα έχει ένα οικογενειακό ιστορικό ατοπίας.⁸⁹ Το γονίδιο FLG κωδικοποιεί τη προφιλαγγρίνη, η οποία αποδομεύεται σε μονομερή φιλαγγρίνης και οι πρωτεΐνες αυτές παίζουν βασικό ρόλο στη τελική διαφοροποίηση της επιδερμίδας και το σχηματισμό του επιδερμικού φραγμού, συμπεριλαμβανομένου και της κεράτινης στιβάδας. Τα προϊόντα αποδόμησης της φιλαγγρίνης ανήκουν στους παράγοντες ενυδάτωσης και συμβάλλουν στην ενυδάτωση της επιδερμίδας και του επιδερμικού φραγμού. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωμη έναρξη της ατοπικής δερματίτιδας και για πιο σοβαρή μορφή της νόσου.⁹⁰⁻⁹²

1.2.13 Ευπάθεια στις λοιμώξεις

Η ατοπική δερματίτιδα συνδέεται με αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος του δέρματος και ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αποικισμού από τον *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).⁹³ Σε αντίθεση με τα υγιή άτομα, στα οποία η συχνότητα φορείας με *S. aureus* είναι 5-20%, ο *S. aureus* απομονώνεται σε περίπου 90% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα από τις περιοχές των βλαβών, σε 76% από μη πάσχον δέρμα και σε περίπου 80% από τις πρόσθιες ρινικές κοιλότητες.^{94,95} Η ανεύρεση αυξημένου αριθμού παθογόνων σταφυλοκόκκων συσχετίζεται συχνά με οροροή και εφελκιδοποίηση των δερματικών βλαβών, θυλακίτιδα και λεμφαδενοπάθεια [Εικόνα 9].² Η αυξημένη προσκόλληση του *S. aureus* στα κύτταρα της επιδερμίδας ατόμων με ατοπική δερματίτιδα⁹⁶ και η αδυναμία παραγωγής ενδογενών αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) στο φλεγμονώδες δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα^{97,98} μπορεί να ευθύνονται για το υψηλό ποσοστό αποικισμού και φλεγμονής από *S. aureus*. Έχει βρεθεί ότι ο *S. aureus* επιδεινώνει την ατοπική δερματίτιδα μέσω: 1) απελευθέρωσης υπεραντιγονικών τοξινών, οι οποίες ενισχύουν την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων,^{99,100} 2) ενεργοποίησης των ειδικών υπεραντιγόνων και Τ κυττάρων,¹⁰¹ 3) της έκφρασης των IgE αντισταφυλοκοκκικών αντισωμάτων^{102,103} και 4) αυξημένης έκφρασης της IL-31 η οποία οδηγεί σε κνησμό.¹⁰⁴

Πιο πρόσφατα, η αλληλούχιση του μικροβιώματος του δέρματος έδειξε ότι και ο *S. epidermidis* μπορεί να συνδέεται με εγκατεστημένη ατοπική δερματίτιδα.¹⁰⁵ Οι εξάρσεις της νόσου είναι γνωστό ότι συνδέονται με διαταραχή της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του δέρματος και με ταυτόχρονη αύξηση τόσο του *S. aureus* όσο και του *S. epidermidis*. Με χρήση τοπικής αντιφλεγμονώδους και αντιμικροβιακής θεραπείας, αυτές οι αλλαγές φαίνεται ότι

αναστρέφονται και αποκαθίσταται η ισορροπία του μικροβιώματος.^{2,106} Στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται οι κεφαλοσπορίνες, η τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη, η κλινδαμυκίνη και (σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς) η δοξυκυκλίνη.²

Επιπλέον, οι ατοπικοί ασθενείς έχουν αυξημένη ευπάθεια στη γενικευμένη λοίμωξη από απλό έρπητα (ερπητικό έκζεμα), καθώς επίσης και στην εκτεταμένη λοίμωξη από ευλογιά (ευλογιοειδές έκζεμα) και στην επιλεγμένη ανεμευλογιά [Εικόνα 9]. Το ερπητικό έκζεμα παρατηρείται συχνότερα σε μικρά παιδιά και συσχετίζεται συνήθως με τον ιό του απλού έρπητα (HSV-1), ο οποίος μεταδίδεται από το γονέα ή από αδερφό/αδερφή.²

Εμφάνιση μίας ιογενούς δερματικής λοίμωξης (eczema vaccinatum) παρατηρείται συχνά ύστερα από εμβολιασμό με τον ιό της δαμαλίτιδας. Η εμφάνιση της συγκεκριμένης λοίμωξης εξαρτάται από την έκφραση των IL-4/IL-13 (που οδηγούν, μεταξύ άλλων σε μειωμένη παραγωγή AMPs).¹⁰⁵



Εικόνα 9: Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Α. Σταφυλοκοκκική λοίμωξη, Β. Eczema herpeticum¹⁰⁷

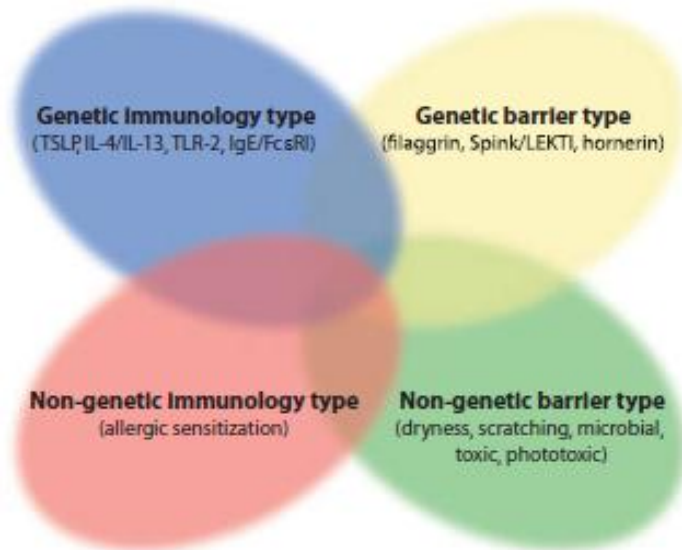
1.2.14 Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Τα ιστολογικά ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της βλάβης, επειδή πολλές από τις αλλοιώσεις οφείλονται στον ξεσμό. Η δερματική διήθηση κυττάρων του ανοσοποιητικού, (κυρίως Τ-λεμφοκυττάρων), η ανάπτυξη επιδερμικού οιδήματος (σπογγίωση, “spongiosis”), η υπερκεράτωση και η ακάνθωση είναι συχνά φαινόμενα. Ιστολογικά είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αποικισμός από βακτήρια, όπως ο *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), καθώς και ορισμένων ιών συμπεριλαμβανομένου του απλού έρπητα (*herpes simplex*).^{1,2} Αν και είναι δυνατόν να μην φαίνονται τα ηωσινόφιλα στη χοριακή διήθηση, η χρώση για τη μείζονα βασική πρωτεΐνη των ηωσινοφίλων (MBP) αποκαλύπτει σε πολλές περιπτώσεις εναπόθεση.²

1.3 Παθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας

Η παθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας είναι περίπλοκη, περιλαμβάνοντας τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου.² Η δυσλειτουργία της φυσικής ή

έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας αποτελεί μείζονα διαταραχή ωστόσο πρόσφατες επιδημιολογικές, γενετικές και μοριακές μελέτες έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού ως ένα κοινό πρόδρομο και παθολογικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.¹ Γενικά θεωρείται ότι η ατοπική δερματίτιδα είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ ανοσολογικών διαταραχών, δυσλειτουργίας του φραγμού της επιδερμίδας και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων με το δέρμα [Εικόνα 10].¹⁰⁸⁻¹¹⁰



Εικόνα 10: Ετερογένεια της ατοπικής δερματίτιδας

Οι παράγοντες που δύνανται να προκαλέσουν ατοπική δερματίτιδα μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με την ατοπική δερματίτιδα, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις, ένας συνδυασμός αυτών οδηγεί στον πλήρη κλινικό φαινότυπο της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν γενετικά καθορισμένες τροποποιήσεις είτε του EDC (epidermal differentiation complex) είτε του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο τόσο διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού, όσο και υπερενεργοποίηση των Th2 κυττάρων μπορεί να συμβούν ως απάντηση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, ανεξάρτητα από το γονιδιακό υπόβαθρο.¹¹¹

Έχουν επικρατήσει δύο πιθανοί μηχανισμοί που αφορούν την παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας: η υπόθεση “inside-outside” και η υπόθεση “outside-inside”. Πιο συγκεκριμένα, από ορισμένους επιστήμονες υπάρχει η άποψη ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας και η τάση για την ανάπτυξη δευτερογενών λοιμώξεων (χαρακτηριστικά της ατοπικής δερματίτιδας), αποτελούν επακόλουθο των ανοσολογικών διαταραχών της νόσου (Historical “inside-outside” view of atopic dermatitis pathogenesis). Αντίθετα, κάποιοι άλλοι θεωρούν ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας στην ατοπική δερματίτιδα δεν είναι απλώς επιφανόμενο, αλλά ο «οδηγός» της δραστηριότητας της νόσου (“outside-inside” view of atopic dermatitis pathogenesis).¹¹⁰

1.3.1 Διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Παρόμοια με τη ψωρίαση,^{112,113} η ατοπική δερματίτιδα θεωρείται μία ασθένεια στην οποία κύριο ρόλο παίζει η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων,^{114,115} όπως αποδεικνύεται και από την κλινική αποτελεσματικότητα φαρμάκων που στοχεύουν τα T-λεμφοκύτταρα, όπως η κυκλοσπορίνη, η εφализουμάμπη (efalizumab) και η αλεφασέπτη (alefacept), με τα δύο τελευταία να μην χρησιμοποιούνται πια λόγω ανησυχιών για την ασφάλειά τους.^{116,117} Στην ατοπική δερματίτιδα, όμως παρατηρούνται τροποποιήσεις στις ανοσολογικές αποκρίσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας, καθώς και σε άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα Langerhans.

1.3.1.1 Φυσική ανοσία

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

Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMPs) αποτελούν συστατικά της έμφυτης ανοσίας και είναι σημαντικά για την καταπολέμηση παθογόνων μικροβίων και τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας του επιδερμικού φραγμού. Η δυσλειτουργία αυτών παίζει ρόλο στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.³¹ Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια αποτελούνται από πρωτεΐνες της οικογένειας της β-defensin (hBD-1,2 και 3), τις καθελισιδίνες (cathelicidins), την πρωτεΐνη psoriasis και την ribonuclease (RNase) 7. Τα AMPs συντίθεται κυρίως στη κοκκιώδη στοιβάδα, αποθηκεύονται στα μεμβρανώδη κοκκία (lamellar bodies, LBs) και στη συνέχεια μεταφέρονται στη κεράτινη στοιβάδα.¹¹⁸ Είναι αμφίφιλα μόρια και χαρακτηρίζονται από το μικρό τους μέγεθος και το θετικό τους φορτίο. Στο δέρμα, τα κερατινοκύτταρα είναι η κύρια πηγή AMPs και παρουσιάζουν ένα ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι μίας ποικιλίας παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, μυκήτων και ιών.¹¹⁹

Τα μικροβιακά αντιγόνα αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς PRRs (pattern-recognition receptors, υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με παθογόνες ουσίες) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση κατάλληλων σηματοδοτικών μονοπατιών και την παραγωγή AMPs.³² Τα AMPs συνδέονται με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια στο κυτταρικό τοίχωμα των παθογόνων μικροβίων και προκαλούν με τον τρόπο αυτό την αποσταθεροποίηση της μεμβράνης τους.¹²⁰ Μεταλλάξεις στους υποδοχείς PRRs όπως οι TLRs (toll-like receptors) και οι NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors) καθώς και μεταλλάξεις στα AMPs συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα δερματικών λοιμώξεων από παθογόνα μικρόβια, όπως ο *S. aureus* και ο *Malassezia furfur* (*M.furfur*) και παίζουν ένα ρόλο στην έναρξη και την επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας.³²

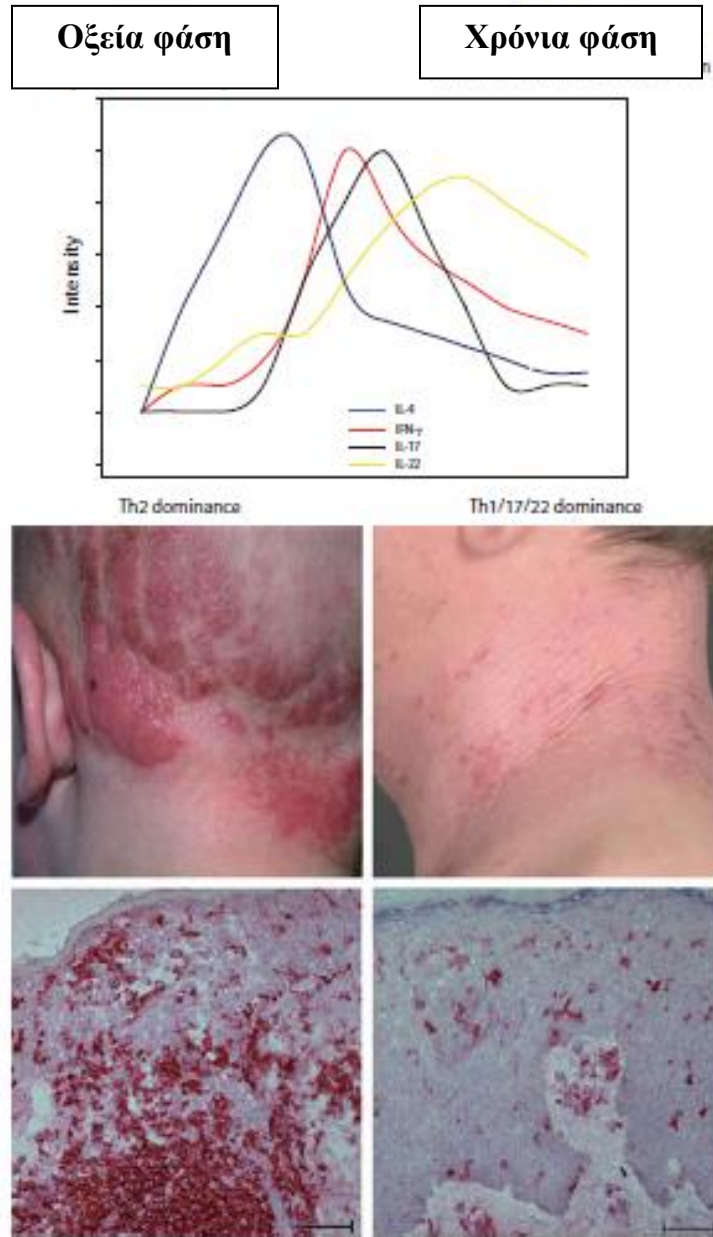
Επίσης, τα πεπτίδια LL-37 και hBD-2 φαίνεται ότι έχουν συνεργική αντιμικροβιακή δράση και ότι η έκφρασή τους είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της ατοπικής δερματίτιδας.
121

1.3.1.2 Επίκτητη ανοσία

Η επίκτητη ανοσία είναι η δεύτερη γραμμή άμυνας του οργανισμού και αποτελεί την ειδική ανοσολογική απάντηση έναντι κάποιου παθογόνου μικροοργανισμού και διακρίνεται σε κυτταρική ανοσία (επάγεται από τα T-λεμφοκύτταρα) και χυμική ανοσία (επάγεται από τα B-λεμφοκύτταρα, μέσω της παραγωγής αντισωμάτων).

1.3.1.2A Κυτταρική ανοσία

Αλλαγές στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα συνδέονται επίσης με την ατοπική δερματίτιδα, ενώ πλήθος κυτταροκινών συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, τα ανοσολογικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα περιλαμβάνουν κυρίως την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης των T-βοηθητικών τύπου 2 λεμφοκυττάρων (Th2) με σύνθεση των κυτοκινών IL-4, IL-5 και IL-13, οι οποίες προάγουν την ηωσινοφιλία και την παραγωγή IgE. Στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας, παρατηρείται ένας T helper 1 (Th1) φαινότυπος κυτταροκινών, κυρίως interferon- γ [Εικόνα 11].¹²² Η στροφή από τον οξείας φάσης φαινότυπο των κυτταροκινών των Th2 κυττάρων σε κυτταροκίνες των Th0/1 κυττάρων των χρόνιων βλαβών (IFN- γ , CXCL9 και CXCL10),^{1,123,124} εξηγεί το γιατί η χρόνια ατοπική δερματίτιδα ιστολογικά μοιάζει με άλλες χρόνιες δερματοπάθειες.²



Εικόνα 11: Σύγκριση της οξείας και της χρόνιας φάσης της ατοπικής δερματίτιδας.

Διάγραμμα (στο πάνω μέρος της εικόνας): ενώ στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας κυριαρχεί η Th2 κυτταροκίνη IL-4 (μπλε γραμμή), στη χρόνια φάση, είναι πιο έντονη η παρουσία των IFN- γ (κόκκινη γραμμή), IL-17 (πράσινη γραμμή) και IL-22 (κίτρινη γραμμή). **Κλινικές εικόνες και ιστολογικά ευρήματα** (κάτω μέρος της εικόνας): οξεία ατοπική δερματίτιδα (αριστερά), παρατηρούνται κυστίδια, σπογγίωση και πυκνή διείσδυση CD4+ λεμφοκυττάρων (Th2), χρόνια ατοπική δερματίτιδα (δεξιά), παρατηρείται λειχηνοποίηση, ακάνθωση και λιγότερα διηθημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού¹¹¹

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

Ο φαινότυπος Th2 είναι ευρέως αποδεκτός ως το κρίσιμο χαρακτηριστικό της παθογένειας της ατοπικής δερματίτιδας,¹²⁵ ενώ ο αυξανόμενος “προσανατολισμός” των Th κυττάρων προς την εμφάνιση Th2 ανοσοαποκρίσεων αποτελεί μία βασική ιδέα που οδηγεί στην υπόθεση της υγιεινής.³² Πιο συγκεκριμένα, στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, εμφανίζεται ένας μεγάλος αριθμός CD4⁺ Th2 λεμφοκυττάρων, τα οποία επάγουν την παραγωγή των κυτοκινών IL-4, IL-5, IL-13 και CCL18.^{126,127} Ακόμα και σε περιοχές όπου το δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα είναι φαινομενικά υγιές, παρατηρείται μία αυξημένη παρουσία Th2 κυττάρων.^{128,129} Η φλεγμονή που επάγεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα, οδηγεί σε απελευθέρωση και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων και των μαστοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους συμβάλλουν στη φλεγμονή μέσω της απελευθέρωσης μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη.^{1,130}

- IL-4 και IL-13

Οι κυτταροκίνες IL-4 και IL-13 έχουν αποδειχθεί ότι παίζουν ένα ρόλο-κλειδί στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας καθώς μειώνουν την έκφραση της φιλαγγρίνης (FLG) στα κερατινοκύτταρα,¹³¹ της Ioricin και involucrin τόσο κατά τη διάρκεια των εξάρσεων όσο και σε δέρμα φαινομενικά υγιές, προκαλώντας έτσι διαταραχές στον επιδερμικό φραγμό.¹³² Επίσης, η ενεργοποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων διευκολύνει τον αποικισμό του δέρματος από *S. aureus*^{98,133} και οι κυτταροκίνες IL-4 και IL-13 αναστέλλουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs),⁹⁸ δημιουργώντας έτσι μία προδιάθεση για μόλυνση του δέρματος από τον *S. aureus* και επακόλουθη επιδείνωση της φλεγμονής.^{134,135} Η IL-4 προκαλεί επίσης, την παραγωγή αυξημένων επιπέδων IgE και ηωσινοφιλία στον ιστό και το περιφερικό αίμα.²

- IL-5

Η IL-5 είναι μία Th2 κυτταροκίνη, η οποία προκαλεί την παραγωγή αυξημένων επιπέδων IgE και ηωσινοφιλία στον ιστό και το περιφερικό αίμα.²

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

Παρόλο που η ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων είναι στενά συνδεδεμένη με την οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από μία φλεγμονή “δύο φάσεων”, όπου στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα κυρίαρχη είναι η ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων.¹³⁶ Τα Th1 λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IFN-γ, IL-12 και IL-2, TGF-β1 και άλλων κυτοκινών. Κάποιες Th1 κυτταροκίνες, όπως οι IL-1α, IL-2 και TGF-β έχουν βρεθεί να είναι μειωμένες στην ατοπική δερματίτιδα, ενώ κάποιες άλλες κυτταροκίνες όπως οι IFN-γ, IL-12 και GM-CSF είναι αυξημένες στη χρόνια φάση της νόσου.^{37,136}

- IFN-γ

Η IFN- γ είναι μία χαρακτηριστική Th1 κυτταροκίνη που λαμβάνει ζωτικής σημασίας ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και θεωρείται ως ένα μόριο που προάγει τη χρόνια φλεγμονή.³²

- IL-12

Η IL-12 είναι μία Th1 κυτταροκίνη που προάγει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων και επάγει την παραγωγή IFN- γ . Η IL-12 είναι αυξημένη στις χρόνιες βλάβες της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά όχι στις οξείες.^{137,138}

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

Στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας, το δέρμα αποικίζεται επίσης από Th17 λεμφοκύτταρα.¹²⁸ Τα ανθρώπινα Th17 κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή υψηλών επιπέδων IL-17A και IL-17F.¹³⁹ Συμμετέχουν στη φλεγμονή του δέρματος μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα ηωσινόφιλα και μέσω της προώθησης της Th2 ανοσοαπόκρισης.³² Τα μόρια που σχετίζονται με τα Th17 λεμφοκύτταρα (IL-17A, inhibitor 3/elafin και CCL20) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τόσο στους ασθενείς με οξεία όσο και με χρόνια ατοπική δερματίτιδα, αλλά τα επίπεδά τους είναι πιο χαμηλά σε σχέση με τους ασθενείς με ψωρίαση.^{132,140}

- IL-17

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η IL-17 συμβάλλει στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού, μέσω της μείωσης των επιπέδων της φιλαγγρίνης (FLG) και της επίδρασης στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη σωστή σύνδεση και δομή των κερατινοκυττάρων.¹⁴¹ Η IL-17 είναι δυνατόν να επάγει την παραγωγή ειδικών IgE από ειδικά B-λεμφοκύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στη παθογένεια της οξείας ατοπικής δερματίτιδας.¹⁴²

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

Τα Th22 κύτταρα, τα οποία τυπικά εκκρίνουν IL-22 και πρωτεΐνες S100A,^{143,144} έχουν βρεθεί να είναι αυξημένα στην ατοπική δερματίτιδα.^{128,145} Τόσο τα Th17 όσο και τα Th22 κύτταρα είναι σημαντικά για την ομοίωση του επιθηλίου και επάγουν ακάνθωση και αυτό εξηγεί γιατί η χρόνια ατοπική δερματίτιδα μοιράζεται κοινά κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά με την ψωρίαση.^{146,147} Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη αυτού του υποπληθυσμού Th κυττάρων τα οποία είναι διαφορετικά από τα Th1, Th2 και Th17 κύτταρα, εκφράζουν επίσης υψηλά επίπεδα CCR-10 (C-C motif chemokine receptor 10).^{148,149}

- IL-22

Η IL-22 θεωρείται ότι είναι μέλος της οικογένειας της κυτταροκίνης IL-10 και παράγεται κυρίως από τα Th22 κύτταρα, αλλά μπορεί επίσης να παραχθεί από τα Th17 και τα NK κύτταρα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης της IL-22 έχουν παρατηρηθεί στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά όχι στη ψωρίαση και τα επίπεδα της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης έχουν συσχετιστεί θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου.¹⁴⁹ Επίσης, η SEB (staphylococcal enterotoxin B) και η α-τοξίνη (α-toxin), που παράγονται από τον *S. aureus* μπορούν να επάγουν την έκφραση της IL-22.¹⁵⁰ Η IL-22 έχει βρεθεί ότι δρα συνεργατικά με την IL-17 και μπορεί να προάγει την υπερπλασία της επιδερμίδας που παρατηρείται στην ατοπική δερματίτιδα.^{151,152}

- S100A

Οι πρωτεΐνες S100A, οι οποίες είναι μειωμένες σε αριθμό σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, μπορεί να δρουν ως αντιμικροβιακοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες.¹⁵³ Η IL-17A, πιθανόν επηρεάζει τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, δρώντας συνδυαστικά με την ιντερλευκίνη IL-22 στη μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών S100A7/8/9.¹⁵¹

- **Ο ρόλος άλλων κυτοκινών στην ατοπική δερματίτιδα**

- TSLP

Η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) είναι μία κυτταροκίνη που μοιάζει με την IL-7 και εκφράζεται στην επιδερμίδα και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή των βλαβών της ατοπικής δερματίτιδας και έχει βρεθεί ότι είναι ένας βασικός παράγοντας που οδηγεί στην ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων.¹⁵⁴ Η TSLP παράγεται κυρίως από τα κερατινοκύτταρα και άλλα επιθηλιακά κύτταρα. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι και άλλα κύτταρα όπως τα μαστοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα δενδριτικά κύτταρα παράγουν επίσης TSLP.³² Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, Th2 κυτταροκίνες και η IgE μπορούν να επάγουν την παραγωγή TSLP.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Άλλα γεγονότα που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή της είναι βλάβες στο φραγμό του δέρματος ή μηχανική βλάβη (π.χ. λόγω κνησμού),¹⁵⁸ και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ιοί, αλλεργιογόνα, έλμινθες και χημικές ουσίες.¹⁵⁹ Η TSLP μπορεί να ενεργοποιήσει τις διαμεσολαβούμενες από τα DC, Th2 ανοσολογικές αποκρίσεις¹⁶⁰ και να επάγει την παραγωγή IL-4, IL-5, IL-13 και TNF-α. Μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει την απελευθέρωση των CCL17 και CCL22 από τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν την παραγωγή IL-5 και IL-13 από τα T-λεμφοκύτταρα.¹⁶⁰ Έτσι, η TSLP παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην δραστηριοποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων.³²

- IL-31

Η IL-31, είναι μία κυτταροκίνη που συνδέεται με τον κνησμό^{162,163} και παρουσιάζει μεγάλη αύξηση κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου, ενώ σε ορισμένες μελέτες συνδέεται με τη σοβαρότητα της νόσου.^{123,144,164,165}

- IL-9

Η IL-9 είναι μία κυτταροκίνη που παράγεται από τα Th9 λεμφοκύτταρα, ένα καινούργιο υποπληθυσμό Th κυττάρων και συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής, σε αλλεργικές και αντιφλεγμονώδεις ασθένειες.¹⁶⁶ Η IL-4 και TGF-β μπορούν να επάγουν την διαφοροποίηση των CD4⁺ T κυττάρων σε Th9 κύτταρα.¹⁶⁷ Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της IL-9 στο περιφερικό αίμα των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα είναι αυξημένα και ότι τα επίπεδα της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου.¹⁶⁸ Ο ρόλος της IL-9 και των Th9 κυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και απαιτείται περαιτέρω μελέτη.

ο IL-33

Η IL-33 είναι μέλος της οικογένειας της κυτταροκίνης IL-1 και έχει βρεθεί ότι εκφράζεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους και ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των επιθηλιακών ιστών.¹⁶⁹ Τα επίπεδα της IL-33 αυξάνονται σημαντικά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.^{170,171}

1.3.1.2B Χυμική ανοσία

Αξιοσημείωτη αύξηση στον αριθμό των B-κυττάρων έχει βρεθεί στο αίμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα άλλα όχι σε ασθενείς με ψωρίαση, υποδηλώνοντας έτσι την αλλεργική φύση της συγκεκριμένης δερματοπάθειας¹⁷² και τη σύνδεσή της με τις άλλες ατοπικές νόσους.^{173,174}

• **Ο ρόλος της IgE στην ατοπική δερματίτιδα**

Πολλοί ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν αυξημένα επίπεδα ειδικών και μη ειδικών IgE ορού, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με διάφορους τύπους αλλεργιών, όπως αλλεργία σε τροφές.¹ Τα πιο κοινά τροφικά αλλεργιογόνα που έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα στα βρέφη είναι το αγελαδινό γάλα, το ασπράδι του αυγού, η σόγια, το σιτάρι και το φυστίκι. Τα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα έχουν βρεθεί επίσης ότι είναι ευαισθητοποιημένα σε αεροαλλεργιογόνα, όπως το άκαρι της οικιακής σκόνης, το τρίχωμα της γάτας, το γρασίδι και η γύρη δέντρων ή χόρτου.¹⁷⁵ Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η ευαισθητοποίηση σε αυτά τα αλλεργιογόνα συνδέεται με την κλινική εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει ένα συγκεκριμένο πρότυπο έναρξης της ευαισθητοποίησης, το οποίο εξαρτάται από την ηλικία, με την ευαισθητοποίηση από τα αλλεργιογόνα των τροφών να εμφανίζεται στην αρχή και στη συνέχεια, καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν, η ευαισθητοποίηση μετατοπίζεται προς τα αεροαλλεργιογόνα.¹⁷⁶ Τα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα έχουν μία αυξημένη ευαισθητοποίηση σε τροφές (περίπου 80%) και μέτρια ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα (περίπου 40%).¹⁷⁷ Οι υποδοχείς της IgE είναι παρόντες στα μαστοκύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα (DCs). Ο υποδοχέας FcεRI βρίσκεται στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα ενώ, ο χαμηλής συγγένειας υποδοχέας FcεRII βρίσκεται κυρίως στα B κύτταρα και στα ηωσινόφιλα. Η σύνδεση της IgE με τους υποδοχείς της ενεργοποιεί αυτά τα κύτταρα ώστε να απελευθερώσουν μόρια-μεσολαβητές που συμβάλλουν στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Τα επίπεδα των υποδοχέων της

IgE στα μαστοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα σε σύγκριση με άτομα που δεν νοσούν.¹⁷⁸ Η αποφυγή των αλλεργιογόνων, έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των βλαβών του δέρματος.¹⁷⁹

Ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα μαστοκύτταρα είναι κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών και υφίστανται ωρίμανση στους ιστούς, υπό τη ρύθμιση του παράγοντα SCF (stem cell factor). Τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα μπορεί να ενεργοποιηθούν από την IgE μέσω του υποδοχέα FcεRI. Η σύνδεση του FcεRI και της IgE επάγει την απελευθέρωση τριών κατηγοριών μορίων από τα μαστοκύτταρα:

- i. χημικοί και πρωτεϊνικοί μεσολαβητές, όπως η ισταμίνη, η σεροτονίνη, η ηπαρίνη και η MBP (major basic protein)
- ii. λιπιδικοί μεσολαβητές, όπως οι προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια και ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων PAF (platelet-activating factor)
- iii. αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες και χημειοκίνες, όπως TNF-α, TGF-β, IFN, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13.¹⁸⁰

Η TSLP στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τα μαστοκύτταρα ώστε να παράγουν περισσότερες Th2 κυτταροκίνες.¹⁸¹

Κατά συνέπεια, τα μαστοκύτταρα ρυθμίζουν τη λειτουργία μίας μεγάλης ποικιλίας κυτταρικών τύπων που συμμετέχουν στο σχηματισμό των δερματικών αλλοιώσεων στην ατοπική δερματίτιδα.¹⁷⁵

Ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα ηωσινόφιλα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος περισσότερο γνωστά για το ρόλο τους στην άμυνα κατά των παρασίτων και μαζί με τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα, αποτελούν τους μεσολαβητές της αλλεργίας και του άσθματος.¹⁸²

Στο φυσιολογικό δέρμα δεν παρατηρούνται ηωσινόφιλα. Ωστόσο, ηωσινόφιλα έχουν βρεθεί σε περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει αλλοιώσεις και στο περιφερικό αίμα πολλών ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.^{183,184} Οι IL-3, GM-CSF και κυρίως η IL-5 είναι σημαντικές κυτταροκίνες που παίζουν ρόλο στην παραγωγή, ωρίμανση και διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων.¹⁸⁵ Οι Th2 κυτταροκίνες, IL-4 και IL-13, έχουν επίσης βρεθεί ότι αυξάνουν τα ηωσινόφιλα στο ατοπικό δέρμα.¹⁸⁶ Τα ηωσινόφιλα παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, εκκρίνοντας έναν μεγάλο αριθμό κυτοκινών και χημειοκινών, όπως η IL-16. Τα επίπεδα της IL-16 είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα,^{187,188} ενώ η συγκεκριμένη ιντερλευκίνη φαίνεται να προάγει την επιδείνωση της νόσου.³²

Ο ρόλος των μονοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα μονοκύτταρα στο περιφερικό αίμα των ασθενών προκαλούν την παραγωγή αυξημένων επιπέδων προσταγλανδινών E2 (PGE2). Η PGE2 επιφέρει μείωση της παραγωγής της IFN-γ

αλλά όχι της IL-4 από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, ενισχύοντας την επικράτηση των Th2 κυττάρων. Η PGE-2 αυξάνει επίσης ευθέως την παραγωγή IgE από τα B-λεμφοκύτταρα.²

1.3.2 Διαταραχές στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού του δέρματος

Ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ατοπικής δερματίτιδας.^{111,189} Ο φραγμός του δέρματος αντιπροσωπεύει μία από τις μεγαλύτερες σε έκταση γραμμές άμυνας του οργανισμού, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρά με το περιβάλλον.¹⁹⁰ Ένας ακέραιος επιδερμικός φραγμός λειτουργεί σαν ασπίδα προστασίας έναντι της απώλειας νερού και της εισόδου ξένων παραγόντων, όπως μικρόβια και αλλεργιογόνα, όμως οι λειτουργίες αυτές διαταράσσονται στην ατοπική δερματίτιδα.¹⁹¹ Η διαταραγμένη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού και η καταστροφή του επιθηλίου οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία περιλαμβάνει απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από τα κερατινοκύτταρα και αναγνώριση και παρουσίαση αντιγόνων από τα κύτταρα Langerhans και τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος.³²

Πιο συγκεκριμένα, ο επιδερμικός φραγμός των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα είναι διαταραγμένος, ακόμη και στο κλινικά υγιές δέρμα.¹⁹² Παρατηρείται αυξημένη διαδερμική απώλεια νερού (TEWL), η οποία αποτελεί παθολογικό σημείο της ατοπικής δερματίτιδας και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Η ατοπική δερματίτιδα συνήθως επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών εξαιτίας της μειωμένης υγρασίας της ατμόσφαιρας, ενώ το στρες μπορεί επίσης να αυξήσει την TEWL. Έτσι, η αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας, εξ ου και η αξία της ενυδάτωσης του δέρματος, των αλοιφών και της κλειστής περιέδεσης.²

Ο επιδερμικός φραγμός μπορεί να διαταραχθεί όταν υπάρχει μειωμένη έκφραση μιας δομικής πρωτεΐνης, π.χ. της φιλαγγρίνης (όπως συμβαίνει και στη κοινή ιχθύαση) ή της Iorigrin και involucrin (πρωτεΐνες που συνδέονται μεταξύ τους, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό ένα περίβλημα που προστατεύει τα κερατινοκύτταρα της κεράτινης στοιβάδας)³² ή με αυξημένη έκφραση πρωτεασών (ειδικά καλλικρεΐνης 5), που διασπών τον φραγμό και αυξάνουν την TSLP.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Αύξηση του pH, π.χ. από τα σαπούνια, μπορεί περαιτέρω να αυξήσει την δραστηριότητα της πρωτεάσης.

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

υπογραμμίζουν την υπόθεση ότι οι κληρονομικοί παράγοντες καθορίζουν, σε κάποιο βαθμό την πορεία της νόσου.¹¹¹

1.3.2.1 Φιλαγγρίνη (FLG)

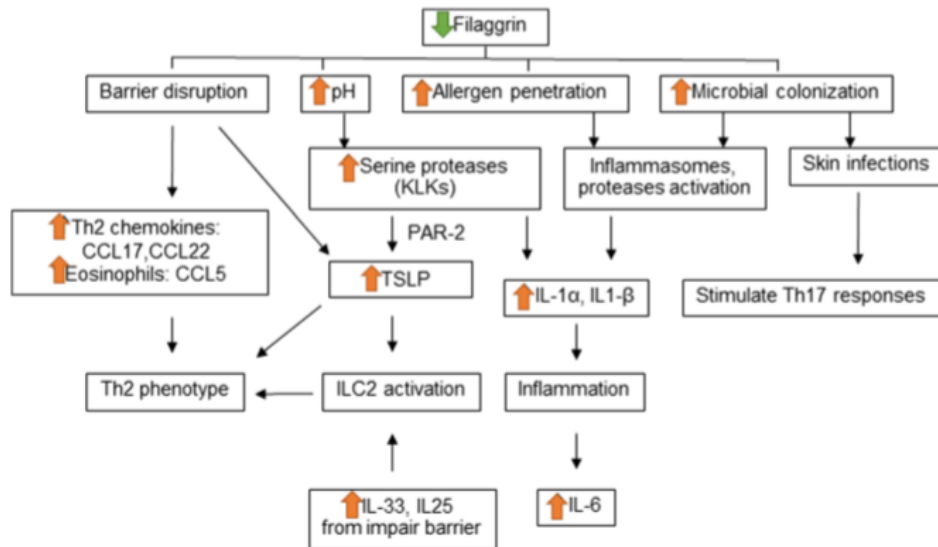
Η φιλαγγρίνη είναι μία πρωτεΐνη που συμμετέχει στην ανάπτυξη των κερατινοκυττάρων έστω να διατηρηθεί η ακεραιότητα της επιδερμίδας και είναι ένας σημαντικός δείκτης της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων.³² Η φιλαγγρίνη πρωτεολύεται προς ελεύθερα αμινοξέα από το ένζυμο peptidyldeiminase και κατόπιν καταβολίζεται προς γαλακτικό οξύ, ουροκανικό οξύ (urocanic acid) και ουρία.¹⁹⁶ Τα προϊόντα αποικοδόμησης της φιλαγγρίνης συμβάλλουν στον σχηματισμό του φυσικού ενυδατικού παράγοντα NMF, ο οποίος παίζει κάποιο ρόλο στη διατήρηση του pH και της περιεκτικότητας σε νερό της κεράτινης στιβάδας και έτσι βοηθά στη σωστή λειτουργία του επιδερμικού φραγμού.¹⁹⁷

Η προφιλαγγρίνη, μία πρωτεΐνη 400 kDa, είναι πρόδρομη ένωση της φιλαγγρίνης και βρίσκεται στην κοκκιώδη στοιβάδα της επιδερμίδας. Αποφωσφορυλιώνεται και πρωτεολύεται από πρωτεάσες σερίνης προς φιλαγγρίνη κατά τη διάρκεια των τελικών σταδίων της επιδερμικής διαφοροποίησης.¹⁹⁸ Η φιλαγγρίνη συνδέεται με νημάτια κερατίνης του κυτταροσκελετού, με τη βοήθεια των τρανσγλουταμινασών και αυτό οδηγεί στη διαμόρφωση των νηματίων κερατίνης σε δεσμίδες και τη διευθέτηση των κερατινοκυττάρων υπό τη μορφή μίας πεπλατυσμένης μεγάλης επιφάνειας.^{39,198}

Το 2006, οι μεταλλάξεις p.R501X και c.2282del4 στο γονίδιο της φιλαγγρίνης (FLG) που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του γονιδίου, ταυτοποιήθηκαν ως η αιτία του πιο κοινού τύπου ιχθύασης (monogenic genodermatosis ichthyosis vulgaris).^{199,200} Παράλληλα, η ίδια ομάδα απέδειξε ότι αυτές οι μεταλλάξεις αποτελούν τους ισχυρότερους γενετικούς παράγοντες για ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας²⁰¹ και προδιαθέτουν για πρόωμη έναρξη, παρατεταμένη διάρκεια και αυξημένη σοβαρότητα της νόσου.^{90,91,111,202} Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG τροποποιούν την παραγωγή φιλαγγρίνης και επηρεάζουν έτσι τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού. Αυτό οδήγησε στη δημιουργία της υπόθεσης “outside-in”, η οποία υποστηρίζει ότι λειτουργικές διαταραχές του επιδερμικού φραγμού διευκολύνουν την είσοδο αλλεργιογόνων ουσιών, ερεθιστικών παραγόντων και μικροβίων, πυροδοτώντας έτσι την έναρξη φλεγμονωδών αντιδράσεων [Εικόνα 12].^{203,204}

Η ανεπάρκεια φιλαγγρίνης, μέσω διαφόρων μονοπατιών, επιδρά στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού. Πιο συγκεκριμένα, οδηγεί σε διαταραγμένη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, σε προβλήματα στη συνοχή και την ακεραιότητα των κυττάρων της κεράτινης στοιβάδας²⁰⁵, σε μειωμένη κατακράτηση νερού που έχει ως συνέπεια την αυξημένη άδηλη απώλεια νερού (TEWL)⁵ και σε αλλαγές στη δομή των λιπιδίων της κεράτινης στοιβάδας.²⁰⁶ Η προφιλαγγρίνη είναι δυνατόν να μπλοκάρει την εξωκυττάρια έκκριση δομικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων και να μειώσει την αποικοδόμηση της φιλαγγρίνης η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή NMF. Αυτή η ελαττωμένη παραγωγή όξινων

μεταβολιτών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του pH του δέρματος^{205,207} και την ενεργοποίηση μορίων που εξαρτώνται από το ουδέτερο pH και ονομάζονται kallikreins, με επακόλουθες αρνητικές επιδράσεις στη λειτουργία του φραγμού της κεράτινης στοιβάδας.²⁰⁸ Το όξινο pH απαιτείται επίσης για τον σχηματισμό των κεραμιδίων, τα οποία αποτελούν την πιο σημαντική ομάδα λιπιδίων που βρίσκεται μεταξύ των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας, επηρεάζοντας έτσι άμεσα τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού [Εικόνα 12].¹



Εικόνα 12: Ο ρόλος της φιλαγγρίνης (FLG) στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Η μείωση της FLG στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα επιδεινώνει τη φλεγμονή του δέρματος με πολλούς τρόπους. Ο φαινότυπος των Th2 λεμφοκυττάρων επικρατεί λόγω διαταραχής του επιδερμικού φραγμού και βλαβών των κερατινοκυττάρων, που διεγείρουν την παραγωγή TSLP, IL-33 και IL-25 που απελευθερώνονται από τα κερατινοκύτταρα. Επιπλέον, η αύξηση του όξινου pH της επιδερμίδας προάγει επίσης την παραγωγή TSLP, μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων PAR-2 (protease-activated receptor type 2) από αυξημένες πρωτεάσες σερίνης. Η διείσδυση αλλεργιογόνων και ο μικροβιακός αποικισμός ενεργοποιεί την οδό των Th17 λεμφοκυττάρων, που παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου σε μεταγενέστερη φάση²⁰³

1.3.2.2 Λιπίδια της επιδερμίδας

Τα λιπίδια της επιδερμίδας αποτελούνται από κυρίως τρία συστατικά: τα κεραμίδια, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα, σε αναλογία 3:1:1. Αυτά τα συστατικά προέρχονται από συγκεκριμένα οργανίδια της κοκκιώδους στοιβάδας που ονομάζονται μεμβρανώδη κοκκία (lamellar bodies, LBs).²⁰⁹ Τα κεραμίδια είναι σημαντικά λιπίδια που εμπλέκονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού του δέρματος. Επιπλέον, η διαδικασία της μετατροπής των φωσφολιπιδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι ζωτικής σημασίας για την ύπαρξη όξινου pH στην κεράτινη στοιβάδα. Η αναστολή της φωσφολιπάσης (phospholipase) μπορεί να επάγει την πρόωγη διάλυση των δεσμοσωματίων.²¹⁰ Έτσι, μία αλλαγή στο pH της επιφάνειας του δέρματος μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστάση της επιδερμίδας καθώς και την ακεραιότητα και τη συνοχή της κεράτινης στοιβάδας.³²

Κεραμίδια

Τα κεραμίδια με τις μακριές αλυσίδες των λιπαρών οξέων είναι παρόντα στην κεράτινη στιβάδα και θεωρείται ότι έχουν το ρόλο ενυδατικού παράγοντα στο δέρμα, καθώς ο ανεπαρκής αριθμός

κεραμιδίων αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του ξηρού δέρματος.²¹¹ Σε άτομα με ατοπική δερματίτιδα, παρατηρείται μία μείωση των επιπέδων των κεραμιδίων της κεράτινης στιβάδας.^{212,213} Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση των μεταλλάξεων στο γονίδιο της FLG και των επιπέδων των κεραμιδίων.^{207,214} Επιπλέον, στην ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται αυξημένος αριθμός κεραμιδίων μικρής αλυσίδας, τα οποία οδηγούν σε διαταραχή της οργάνωσης των λιπιδίων και του επιδερμικού φραγμού του δέρματος, ενώ σχετίζονται επίσης με τη σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι μεταλλάξεων της FLG.²¹⁵ Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι, ενυδατικές ουσίες πλούσιες σε κεραμίδια παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού και ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι ανάλογη με τα στεροειδή μέτριας ισχύος και με πλεονέκτημα την απουσία εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.²¹⁶

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

Οι πρωτεάσες σερίνης παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του επιδερμικού φραγμού. Το σύνδρομο Netherton είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές του επιδερμικού φραγμού, εκζεματώδεις αλλοιώσεις και αυξημένα επίπεδα IgE. Το γονίδιο SPINK5 (Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5) έχει συνδεθεί με τη συγκεκριμένη νόσο. Το SPINK5 κωδικοποιεί τον αναστολέα LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-Type-Related Inhibitor) που εκφράζεται στο επιθήλιο και τους βλεννογόνους.²¹⁷ Το SPINK5 συμβάλλει στη ρύθμιση της πρωτεόλυσης, στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και στη δημιουργία νέου επιθηλίου και ο LEKTI έχει δειχθεί ότι συμβάλλει στη διαπερατότητα του δέρματος.³²

Αν και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG είναι κοινές στην ατοπική δερματίτιδα, υπάρχει διαμάχη σχετικά με το εάν η ανεπάρκεια της φιλαγγρίνης είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει δυσλειτουργία στον επιδερμικό φραγμό.³² Αν ληφθεί υπόψη ότι οι μεταλλάξεις της FLG ποικίλουν από 18-48% στους ατοπικούς ασθενείς, ενώ το σχετιζόμενο με τον πληθυσμό ρίσκο παραμένει μόλις στο 15%,^{90,218} φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις της FLG δεν είναι ούτε απαραίτητες ούτε επαρκείς για να προκαλέσουν από μόνες τους ατοπική δερματίτιδα και ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο.^{1,111}

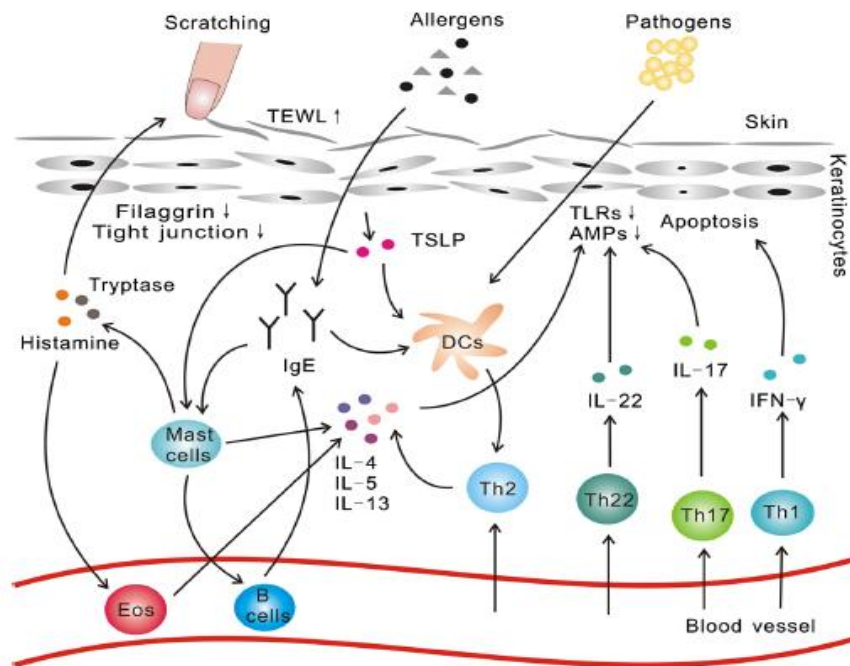
Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι το μικροπεριβάλλον του δέρματος ρυθμίζει άμεσα ή έμμεσα την ακεραιότητα του φραγμού. Οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-13, IL-25 και IL-33 και παράγοντες που προάγουν την ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων όπως η TSLP καθώς και η παρουσία της ισταμίνης στο δέρμα βρέθηκε ότι επηρεάζουν τις λειτουργίες των κερατινοκυττάρων.²¹⁹⁻²²¹ Κερατινοκύτταρα που διαφοροποιούνται παρουσία των IL-4 και IL-13 φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση της φιλαγγρίνης.^{222,223} Επιπλέον το γονίδιο της FLG είναι μόνο ένα από τα τουλάχιστον 45 γονίδια στο χρωμόσωμα 1q21, τα οποία μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου. Ένα από αυτά τα γονίδια κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που ονομάζεται hornerin, η οποία είναι σημαντική στη διαφοροποίηση των

κερατινοκυττάρων. Τα επίπεδα της hornerin και άλλων πρωτεϊνών που μοιάζουν με τη φιλαγγρίνη είναι μειωμένα στο δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.²²⁴

1.3.3 Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σαφέστατα θέση στην έκφραση της ατοπικής διάθεσης. Η ατοπική νόσος έχει αυξηθεί δραματικά με τη γενική βελτίωση που έχει σημειωθεί στο βιοτικό επίπεδο και στις συνθήκες υγιεινής, γι' αυτό και προεξάρχει στις ανεπτυγμένες περιοχές. (hygiene hypothesis)^{2,32} Οι πιο σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να επιδεινώσουν την ατοπική δερματίτιδα είναι ο συνεχής ξεσμός του δέρματος, η χρήση απορρυπαντικών ουσιών και η απελευθέρωση εξωγενών πρωτεασών (π.χ. από την οικιακή σκόνη).²²⁵ Τέλος, οι κλιματικές αλλαγές σχετίζονται με αλλαγές στο φραγμό του δέρματος, με το φθινόπωρο και το χειμώνα να αποτελούν τις δύο εποχές όπου αυξάνεται η πιθανότητα επιδείνωσης της ατοπικής δερματίτιδας.¹

Από τα παραπάνω, θα μπορούσε να προκύψει το συμπέρασμα ότι η ατοπική δερματίτιδα έχει μία πολύπλοκη παθογένεια συμπεριλαμβανομένων γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος [Εικόνα 13].⁷



Εικόνα 13: Οι πιθανοί μηχανισμοί της ατοπικής δερματίτιδας.

Ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός, λόγω γενετικών μεταλλάξεων, διευκολύνει την είσοδο αλλεργιογόνων και παθογόνων μικροβίων στο δέρμα. Τα αλλεργιογόνα επάγουν την παραγωγή IgE από τα B κύτταρα και η σύνδεση των αλλεργιογόνων με την IgE ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) και τα μαστοκύτταρα. Η TSLP, η οποία εκκρίνεται από τα κερατινοκύτταρα, ενεργοποιεί επίσης τα DCs. Η ενεργοποίηση των DCs επάγει τη δραστηριοποίηση των Th2 κυττάρων. Οι κύριες Th2 κυτταροκίνες (IL-4, IL-5 και IL-13) μπορούν να μειώσουν την

έκφραση των υποδοχέων TLRs (Toll-like receptors) και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) στα κερατινοκύτταρα και έτσι να επιδεινώσει περαιτέρω την ασθένεια. Τα Th22 λεμφοκύτταρα εμπλέκονται επίσης στη παθογένεια της ΑΔ, μέσω της ιντερλευκίνης IL-22. Τα Th1 και Th17 κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή του δέρματος κυρίως μέσω της δράσης της IFN- γ και IL-17, στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας. Τα μαστοκύτταρα παράγουν ισταμίνη, τρυπτάση και άλλους αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και επάγουν με τον τρόπο αυτό τον κνησμό, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ατοπικής δερματίτιδας. Τα μαστοκύτταρα επιδεινώνουν επίσης τη νόσο μέσω της έκφρασης IL-4 και IL-13. Η IL-5 οδηγεί στην ενεργοποίηση των ηωσινόφιλων. Ο ξεσμός, επίσης προκαλεί βλάβες στο δέρμα και αυξάνει την TEWL, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ξηρότητα στο δέρμα και επιδεινώνει τη νόσο.³²

1.4 Θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας

Η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί χρόνια νόσο και η επιτυχής θεραπεία της περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των επεισοδίων έξαρσης με σκοπό τη μείωση της φλεγμονής και του κνησμού, καθώς και την πρόληψη των εξάρσεων με τη σωστή φροντίδα του δέρματος και την αποφυγή των παραγόντων επιδείνωσης.²²⁶

1.4.1 Γενική αντιμετώπιση

1.4.1.1 Βασική φροντίδα του δέρματος

Η βασική φροντίδα του δέρματος (basic skin care) είναι μείζονος σημασίας για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, ανεξαρτήτως σταδίου και σοβαρότητας της νόσου. Πρωταρχικός στόχος είναι η αποκατάσταση και η διατήρηση της σωστής λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού καθώς και δευτερογενώς η μείωση της ξηροδερμίας και του κνησμού.²²⁷ Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η πρώιμη έναρξη τέτοιου είδους τοπικών θεραπειών έχει προστατευτική/προληπτική δράση σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας.²²⁸⁻²³⁰ Στη βασική φροντίδα του δέρματος συνίσταται μπάνιο καθημερινά με χλιαρό νερό με την προσθήκη ειδικού λαδιού. Ενυδατικές κρέμες συνίσταται επίσης να εφαρμόζονται δύο έως τρεις φορές ημερησίως για να διατηρείται το δέρμα μαλακό. Μαλακτικά (emollients) χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια στην ατοπική δερματίτιδα για την αποκατάσταση του φραγμού του δέρματος λόγω της έλλειψης της σύνθεσης των λιπιδίων της επιδερμίδας και για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και τη μείωση της χρήσης των τοπικών στεροειδών.²³¹

1.4.1.2 Αποφυγή περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας

Ερεθιστικές ουσίες, όπως ζεστό νερό, σαπούνια, σαμπουάν, αφρόλουτρα, απορρυπαντικά, απολυμαντικά καθώς και η άμεση επαφή με μάλλινα, νάιλον ή στενά ρούχα πρέπει να αποφεύγονται. Επίσης πρέπει αν γίνεται προσπάθεια καθαρισμού του περιβάλλοντος από τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως απομάκρυνση της σκόνης, αποφυγή του καπνίσματος και απομάκρυνση των κατοικίδιων ζώων από το σπίτι.²³²

1.4.2 Τοπική θεραπεία

Οι τοπικοί παράγοντες αποτελούν βασική θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Ακόμα και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται συστηματική αγωγή ή φωτοθεραπεία, συχνά χορηγείται σε συνδυασμό και τοπική θεραπεία.²³³ Δύο μεγάλες κατηγορίες θεραπευτικών παραγόντων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης.^{234,235} Και οι δύο κατηγορίες αναστέλλουν τη συνοδό φλεγμονώδη αντίδραση μέσω διαφορετικών μηχανισμών δράσης.

1.4.2.1 Τοπικά κορτικοστεροειδή

Η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή αποτελεί την κύρια μέθοδο αντιμετώπισης της ατοπικής δερματίτιδας. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ενηλίκων και των παιδιών και αποτελούν τη κύρια αντιφλεγμονώδη θεραπεία.^{2,233} Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας εδώ και 60 χρόνια, τόσο στην ενεργό φλεγμονώδη φάση της νόσου, όσο και στη πρόληψη των εξάρσεων.²³³ Μειώνουν τα οξεία και χρόνια συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ αρκετές δοκιμές έχουν δείξει ότι μειώνουν και τον κνησμό.^{236,237} Δρουν σε μία ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των Τ-λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών.²³³

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή κατηγοριοποιούνται σε επτά τάξεις, από πολύ χαμηλή έως πολύ υψηλή ισχύ/δραστικότητα (Πίνακας 4).^{238,239} Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει κάποια αντιπροσωπευτικά παραδείγματα από κάθε τάξη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Κατηγοριοποίηση των τοπικών κορτικοστεροειδών ανάλογα με την δραστικότητά τους^{238,239}

Κατηγορία	Φάρμακο	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ποσοστό φαρμάκου (%)
I. Πολύ υψηλή ισχύ	Augmented betamethasone dipropionate	Αλοιφή	0.05
	Clobetasol propionate	Κρέμα, αφρός, αλοιφή	0.05
	Diflorasone diacetate	Αλοιφή	0.05
	Halobetasol propionate	Κρέμα, αλοιφή	0.05
II. Υψηλή ισχύ	Amcinonide	Κρέμα, λοσιόν, αλοιφή	0.1
	Augmented betamethasone dipropionate	Κρέμα	0.05
	Betamethasone dipropionate	Κρέμα, αφρός, αλοιφή, διάλυμα	0.05
	Desoximetasone	Κρέμα, αλοιφή	0.25

	Desoximetasone	Γέλη	0.05
	Diflorasone diacetate	Κρέμα	0.05
	Fluocinonide	Κρέμα, γέλη, αλοιφή, διάλυμα	0.05
	Halcinonide	Κρέμα, αλοιφή	0.1
	Mometasone furoate	Αλοιφή	0.1
	Triamcinolone acetonide	Κρέμα, αλοιφή	0.5
III-IV.Μέτρια ισχύ	Betamethasone valerate	Κρέμα, αφρός, λοσιόν, αλοιφή	0.1
	Clocortolone pivalate	Κρέμα	0.1
	Desoximetasone	Κρέμα	0.05
	Fluocinolone acetonide	Κρέμα , αλοιφή	0.025
	Flurandrenolide	Κρέμα , αλοιφή	0.05
	Fluticasone propionate	Κρέμα	0.05
	Fluticasone propionate	Αλοιφή	0.005
	Mometasone furoate	Κρέμα	0.1
	Triamcinolone acetonide	Κρέμα , αλοιφή	0.1
	V.Χαμηλή- ισχύ μέτρια	Hydrocortisone butyrate	Κρέμα, αλοιφή, διάλυμα
Hydrocortisone probutate		Κρέμα	0.1
Hydrocortisone valerate		Κρέμα, αλοιφή	0.2
Prednicarbate		Κρέμα	0.1
VI.Ασθενής ισχύ	Alclometasone dipropionate	Κρέμα, αλοιφή	0.05
	Desonide	Κρέμα, γέλη, αφρός. Αλοιφή	0.05
	Fluocinolone acetonide	Κρέμα, διάλυμα	0.01
VII.Πολύ ασθενής ισχύ	Dexamethasone	Κρέμα	0.1
	Hydrocortisone	Κρέμα, λοσιόν, αλοιφή, διάλυμα	0.25, 0.5, 1
	Hydrocortisone acetate	Κρέμα, αλοιφή	0.5-1

Στη κλινική πράξη, η πιο κοινή συχνότητα χορήγησης των τοπικών κορτικοστεροειδών είναι δύο φορές την ημέρα. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. πορφύρα, τελαγγειεκτασίες,

υπερτρίχωση, ακμοειδές εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής/ τύπου IV αντίδραση υπερευαισθησίας) από τη χρήση των τοπικών κορτικοστεροειδών δεν είναι συχνή. Η πιο πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών είναι η ατροφία και η λέπτυνση του δέρματος, η οποία μπορεί να επιδράσει αρνητικά στον επιδερμικό φραγμό.^{240,241} Αντιθέτως, οι μαλακτικοί παράγοντες είναι καλώς ανεκτοί λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι οι μαλακτικές ουσίες, όταν χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία, μπορεί να μειώσουν τη χορηγούμενη δόση των στεροειδών (steroid-sparing effect).^{242,243}

1.4.2.2 Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, όπως το tacrolimus ή το pimecrolimus είναι η δεύτερη κατηγορία αντιφλεγμονώδους θεραπείας που εμφανίστηκε το 2000²⁴⁴ και αποτελεί μία εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση έναντι της χρήσης των τοπικών στεροειδών.² Οι αναστολείς καλσινευρίνης παράγονται με φυσικό τρόπο από τα βακτήρια του γένους *Streptomyces* και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από την καλσινευρίνη T-κυττάρων, εμποδίζοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και ενδιαμέσων μορίων της φλεγμονώδους αντίδρασης της ατοπικής δερματίτιδας. Δρουν επίσης στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, ενώ το τακρόλιμους μειώνει επίσης τον αριθμό των επιδερμικών δενδριτικών κυττάρων.²⁴⁴ Δύο τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης είναι διαθέσιμοι, η αλοιφή με τακρόλιμους (0.03% και 0.1 %) και η κρέμα με πιμεκρόλιμους (1%). Η αλοιφή με τακρόλιμους 0.03% και η κρέμα πιμεκρόλιμους έχουν ένδειξη για ασθενείς άνω των 2 ετών, ενώ η αλοιφή με τακρόλιμους 0.1% για ασθενείς άνω των 15 ετών.²⁴⁵ Το τακρόλιμους ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας προς σοβαρής μορφής ατοπικής δερματίτιδας, ενώ το πιμεκρόλιμους για ήπια προς μέτρια ατοπική δερματίτιδα.²³³

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης ενδείκνυται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, για βραχείας διάρκειας θεραπεία και διαλείπουσα μακροχρόνια (δύο φορές την ημέρα) θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας σε μη ανασοκατεσταλμένους ασθενείς που έχουν αποτύχει να ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε άλλες τοπικές θεραπείες. Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης πλεονεκτούν στο ότι δεν έχουν τον κίνδυνο ατροφίας του δέρματος και έχουν ελάχιστη αρνητική επίδραση στη σύνθεση του κολλαγόνου και το πάχος του δέρματος. Επίσης, η συστηματική απορρόφηση δεν είναι γενικά σημαντική μετά από την εφαρμογή και των δύο αυτών παραγόντων,² ενώ η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το αίσθημα καύσου.²⁴⁶ Σε σπάνιες περιπτώσεις, κακοήθειες (π.χ. καρκίνος του δέρματος και λέμφωμα) έχουν καταγραφεί σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες, αν και δεν έχει ακόμα αποδειχθεί ότι υπάρχει μία σίγουρη αιτιολογική σχέση.²⁴⁷ Η παραπάνω ανεπιθύμητη ενέργεια επισημαίνεται ως black box warning και πρέπει να αναφέρεται στους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας.²³³

1.4.2.3 Τοπικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες και αντισηπτικά

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση για λοιμώξεις εξαιτίας του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού σε συνδυασμό με μειωμένη ανοσολογική απάντηση και παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Πιο συγκεκριμένα, ο *S. aureus* είναι ο πιο συχνός παθογόνος μικροοργανισμός που αποικίζει το ατοπικό δέρμα.²³³ Ενώ η προσθήκη τοπικών αντιβιοτικών σε τοπικά κορτικοστεροειδή μείωσε τον αριθμό των *S. aureus* που απομονώθηκαν από το δέρμα, ο συνδυασμός αυτός δεν φάνηκε να βελτιώνει την σοβαρότητα της νόσου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή.²⁴⁸⁻²⁵⁰ Το παραπάνω εύρημα, σε συνδυασμό με τον κίνδυνο για ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στη καθημερινή κλινική πράξη, δεν συστήνεται στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.²³³

1.4.2.4 Τοπικά αντισταμινικά

Τα τοπικά αντισταμινικά έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά έδειξαν μικρή χρησιμότητα και δεν συστήνεται η χρήση τους, λόγω κινδύνου συστηματικής απορρόφησης και πρόκλησης δερματίτιδας εξ επαφής.²³³

1.4.2.5 Άλλοι τοπικοί παράγοντες

Οι τοπικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης είναι μία καινούργια κατηγορία αντιφλεγμονώδους θεραπείας, που βρίσκονται στη φάση κλινικών μελετών.²⁵¹ Η crisaborole είναι τοπικός αναστολέας της PDE4 και βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών.¹

1.4.2.6 Ενυδατικοί παράγοντες

Οι τοπικοί ενυδατικοί παράγοντες είναι μία κατηγορία ουσιών που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στην ατοπική δερματίτιδα για να μειώσουν την άδηλη απώλεια νερού και να βελτιώσουν την ξηροδερμία.²⁵² Ένας αριθμός κλινικών μελετών έχει δείξει ότι οι παράγοντες αυτοί, μειώνουν τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, συμπεριλαμβανομένων του κνησμού, του ερυθήματος και της λειχηνοποίησης.²⁵³⁻²⁵⁶ Έτσι, οι ενυδατικοί παράγοντες μπορούν από μόνοι τους να μειώσουν σε κάποιο βαθμό τη φλεγμονή και τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ αποτελούν τη κύρια θεραπεία στην ήπιας μορφής ατοπική δερματίτιδα.²³³ Όσον αφορά τη συχνότητα χορήγησης, αυτή δεν έχει καθοριστεί πλήρως και γενικά συστήνεται η πολλαπλή εφαρμογή καθημερινά (τουλάχιστον 2-3 φορές την ημέρα)²⁵⁷ και η εφαρμογή σε ολόκληρο το σώμα, ακόμα και σε περιοχές όπου φαινομενικά είναι υγιείς, ενώ μπορεί να είναι απαραίτητη σε ορισμένους ασθενείς η θεραπεία εφ' όρου ζωής με μειωμένη συχνότητα χορήγησης.²²⁷ Σε γενικές γραμμές, το σχήμα χορήγησης εξαρτάται κυρίως από τη συμμόρφωση του ασθενή και την κλινική αποτελεσματικότητα.²⁵⁷

Συνήθεις ενυδατικοί παράγοντες αποτελούν οι μαλακτικές ουσίες (π.χ. glycol, glyceryl stearate, soy sterols) που δημιουργούν μία πιο απαλή υφή στο δέρμα, οι παράγοντες έγκλεισης (π.χ. petrolatum, dimethicone, mineral oil) οι οποίοι δημιουργούν ένα στρώμα στο δέρμα που αποτρέπει την εξάτμιση νερού και οι ενυδατικές ουσίες (π.χ. glycerol, propylene glycol, lactic acid, urea) που προσφέρουν νερό στην επιδερμίδα.²³³ Οι μαλακτικοί παράγοντες (emollients)

αποτελούν πρώτη γραμμή θεραπεία τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση της νόσου και είναι ουσίες που χορηγούνται τοπικά και συμβάλλουν στη διατήρηση της ενυδάτωσης του δέρματος λόγω των υγροσκοπικών τους ιδιοτήτων και της ικανότητας εγκλεισμού (occlusion) (Πίνακας 5). Ωστόσο, η βέλτιστη χρήση και η συχνότητα χορήγησης δεν έχουν ακόμα πλήρως καθοριστεί.²⁵⁸

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Κατηγορίες ενυδατικών παραγόντων²³⁹

Κατηγορία	Τρόπος δράσης	Παραδείγματα ουσιών
Υγροσκοπικές ουσίες (humectants)	Προσφέρουν νερό από τις βαθύτερες στιβάδες της επιδερμίδας στην κεράτινη στιβάδα	Glycerin
		Alpha hydroxy acids
		Hyaluronic acid
		Sorbitol
		Urea
Παράγοντες έγκλεισης (occlusives)	Σχηματίζουν ένα υδρόφοβο φιλμ που προκαλεί μείωση της TEWL της κεράτινης στιβάδας	Carnauba wax
		Lanolin
		Mineral oils
		Olive oil
		Petrolatum
Μαλακτικές ουσίες (emollients)	Κάνουν το δέρμα πιο απαλό, γεμίζοντας τα κενά μεταξύ των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στιβάδας	Silicone
		Ceramides
		Collagen
		Colloidal oatment
		Elastin
		Glyceryl stearate
		Isopropyl palmitate
		Shea butter
Stearic acid		

Τα δραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται πιο συχνά και έχουν αποδεδειγμένα δράση βάση κλινικών μελετών είναι η ουρία, η γλυκερίνη και τα κεραμίδια.^{29,227} Η ουρία αποτελεί συστατικό του παράγοντα NMF της επιδερμίδας και η τοπική εφαρμογή της ουρίας σε ποσοστό 5-10% συμβάλλει στην ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και στη μείωση του δείκτη SCORAD.²⁵⁹ Επιπλέον, in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η ουρία αυξάνει τη σύνθεση των λιπιδίων και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (LL-37, β -defensin 2) του επιδερμικού φραγμού και ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που παίζουν ένα ρόλο στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων (TG-1, involucrin, loricrin, filaggrin).²⁶⁰ Η γλυκερίνη φαίνεται ότι μειώνει την ξηρότητα, την ερυθρότητα και τον ερεθισμό του δέρματος, ενώ προάγει την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και μειώνει την TEWL. Επίσης, η γλυκερίνη έχει αποδειχθεί κλινικά ότι είναι αποτελεσματική έναντι του κνησμού.²⁶¹ Τα κεραμίδια είναι απαραίτητα συστατικά των λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας και είναι ανεπαρκή σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.²⁶² Βάση αυτών των ευρημάτων, πολλές τοπικές θεραπείες περιέχουν πρόδρομες ουσίες των κεραμιδίων, όπως π.χ. Hydroxypalmitoyl sphinganine ή συνθετικά κεραμίδια.²⁶³ Εκτός από ενυδατική δράση, οι παράγοντες αυτοί βελτιώνουν και τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού.²⁶⁴

Καταλήγοντας, οι ενυδατικοί παράγοντες (moisturizers) έχουν θετική επίδραση σε ορισμένα κλινικά συμπτώματα [SCORAD (μείωση που ποικίλλει από 0 έως 2,7), TEWL (μείωση από 0 έως -12,2 g/m²h) και στην ενυδάτωση της κεράτινης στοιβάδας (αύξηση από +8 έως +100%)]. Τα τοπικά σκευάσματα που περιέχουν ουρία φαίνεται να αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία αλλά υπάρχει η ανάγκη σύγκρισης διαφορετικών ενυδατικών ουσιών.²⁹

1.4.3 Συστηματική θεραπεία

Οι συμβατικές συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρια και τη σοβαρή μορφή της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνουν τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (π.χ. κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και αζαθειοπρίνη) και έχουν ως στόχο κυρίως τη φλεγμονή που υπάρχει στο δέρμα. Συχνά όμως, η χρήση των φαρμάκων αυτών περιορίζεται λόγω της μειωμένης αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας, που ποικίλλει από άτομο σε άτομο.¹ Παρακάτω αναφέρονται οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

1.4.3.1 Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά κανόνα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για τον έλεγχο των εξάρσεων. Σε ασθενείς, οι οποίοι χρήζουν θεραπεία με συστηματικά στεροειδή, προτιμώνται σχήματα βραχείας διάρκειας (3 εβδομάδες ή λιγότερο).²⁶⁵

1.4.3.2 Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία και είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της σοβαρής μορφής ατοπικής δερματίτιδας αλλά το αποτέλεσμα σπανίως διατηρείται μετά την διακοπή του φαρμάκου.²⁶⁵

1.4.3.3 Αζαθειοπρίνη, μυκοφеноλόγη mofetil & μεθοτρεξάτη

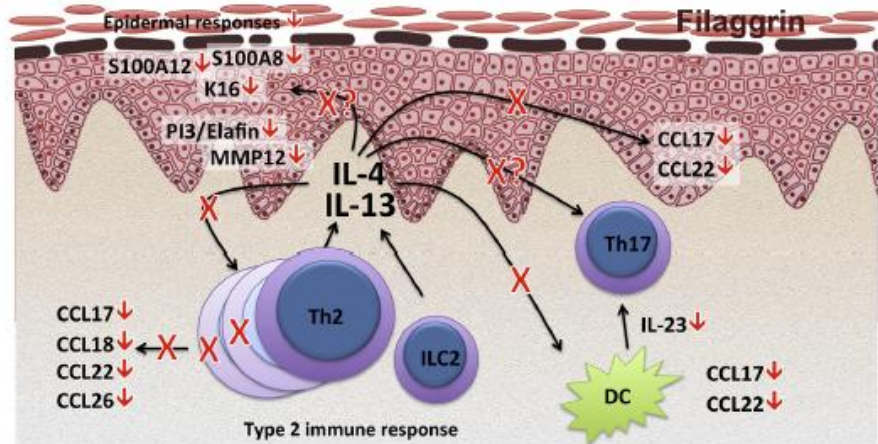
Τα ανοσοκατασταλτικά και τα αντιυπερπλαστικά φάρμακα, όπως η αζαθειοπρίνη, η μυκοφеноλόγη mofetil και η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι αποτελεσματικά σε ποικίλες μορφές επίμονου εκζέματος αλλά φυλάσσονται για νόσο μη ανταποκρινόμενη σε άλλη θεραπεία που καθιστά τον ασθενή δυσλειτουργικό.²⁶⁵

1.4.3.4 Αντιβιοτικά

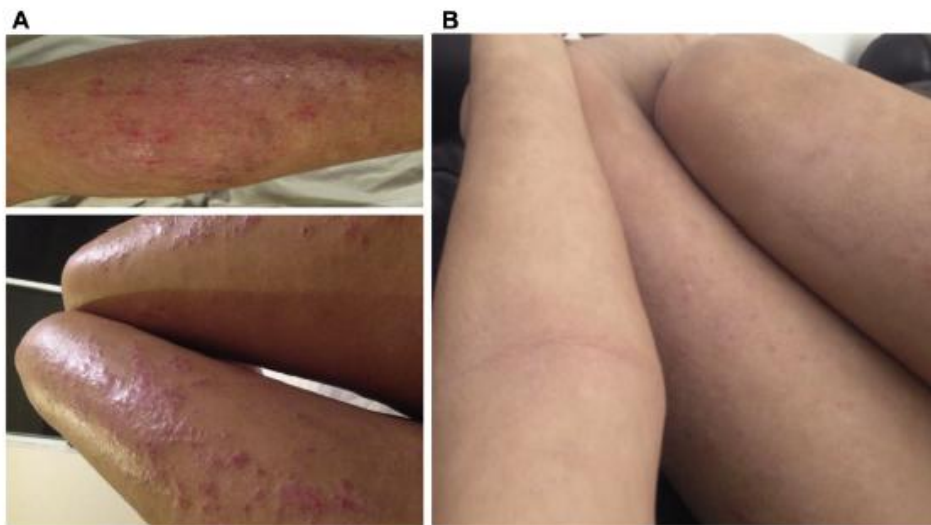
Είναι γνωστό ότι ο *S.aureus* συχνά αποικίζει τόσο το υγιές όσο και το προσβεβλημένο δέρμα στην ατοπική δερματίτιδα. Πολλοί ασθενείς ωφελούνται από τα σύντομα θεραπευτικά σχήματα με αντισταφυλοκοκκικά αντιβιοτικά, τα οποία χορηγούνται κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της δερματίτιδας.²⁶⁵ Σε γενικές γραμμές, χρησιμοποιούνται κεφαλοσπορίνες και ημισυνθετικές πενικιλίνες, ενώ η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και οι τετρακυκλίνες αποτελούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, ειδικά στην περίπτωση ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων.²

1.4.4 Βιολογική θεραπεία

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων είναι κεντρικής σημασίας στη φλεγμονή της ατοπικής δερματίτιδας και βασικό ρόλο παίζουν τα Th2 λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν τις ιντερλευκίνες IL-4, IL-5 και IL-13 και άλλα είδη λεμφοκυττάρων. Εκλεκτικά μόρια-ανταγωνιστές που έχουν ως στόχο αυτούς τους προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAb), αποτελούν μία νέα υποσχόμενη θεραπεία. Το Dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb), το οποίο στοχεύει ειδικά τον υποδοχέα α της IL-4 (IL-4 receptor α, IL-4Ra), αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό τη δράση των ιντερλευκινών IL-4 και IL-13 που αποτελούν βασικούς μεσολαβητές στο μονοπάτι των Th2 κυττάρων.^{1,266} Το Dupilumab είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στον έλεγχο της νόσου σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ατοπική δερματίτιδα [Εικόνα 14 & 15].^{49,267,268} Άλλοι βιολογικοί παράγοντες που βρίσκονται στη φάση κλινικών δοκιμών είναι το pitrakinra [φάση II] που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-4 (IL-4Ra) και τα μόρια tralokinumab [φάση II] και lebrikizumab [φάση II] που στοχεύουν την IL-13.¹



Εικόνα 14: Σχηματική αναπαράσταση των μονοπατιών στα οποία επιδρά η θεραπεία με Dupilumab²⁶⁹



Εικόνα
Κλινική
ενός

15:
εικόνα
ασθενή

με ατοπική δερματίτιδα πριν (A) και μετά (B) τη θεραπεία με dupilumab. Σημάδια της ατοπικής

δερματίτιδας, όπως η μεγάλης έκτασης ερύθημα και οι εκδορές, στο μεγαλύτερο ποσοστό αντιμετωπίστηκαν μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας²⁶⁹

Άλλες κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι η IL-5 και η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Το Mepolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον τύπο 2 της κυτοκίνης IL-5 που παίζει ρόλο στο πολλαπλασιασμό των ηωσινόφιλων. Παρόλο που είναι αποτελεσματικό στο άσθμα, στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μόνο μέτρια βελτίωση της νόσου, αν και παρατηρείται μείωση στον αριθμό των ηωσινόφιλων.²⁷⁰ Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι η ιντερλευκίνη IL-5 δεν παίζει βασικό ρόλο στη παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.¹ Το tezepelumab, που στοχεύει την κυτοκίνη TSLP, έχει ολοκληρώσει τη κλινική φάση I (AMG 157; NCT00757042) και τη φάση IIa (MEDI9929; NCT02525094).²⁷¹

Το Omalizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE που είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αυθόρμητη κνίδωση, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά του στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα, αν και μπλοκάρει τις οξείες αλλεργικές αντιδράσεις.^{272,273}

Εκτός από τα μονοκλωνικά αντισώματα, μία άλλη στρατηγική για την αναστολή των ανοσολογικών μονοπατιών που είναι ενεργά στην ατοπική δερματίτιδα, είναι η χρήση μορίων-ανταγωνιστών με μικρό μοριακό βάρος που θα στοχεύουν εκλεκτικά μόρια στο σηματοδοτικό μονοπάτι. Η apremilast, που είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4), έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τις συμβατικές συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, όπως η κυκλοσπορίνη.²⁷⁴

1.4.5 Φωτοθεραπεία

Κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται μερική ύφεση της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ τους χειμερινούς μήνες έξαρση της νόσου. Το γεγονός αυτό είναι δυνατόν να συσχετίζεται με τις θεραπευτικές δράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB σε πολλούς ατοπικούς ασθενείς. Για αυτό και η φωτοθεραπεία αποτελεί μία μορφή θεραπείας για την ατοπική δερματίτιδα. Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA), η UVA1 ή η UVB ευρείας ή στενής δέσμης μπορεί να βοηθήσουν στη σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Η UVB ευρείας δέσμης είναι συνήθως λιγότερο αποτελεσματική. Ο συνδυασμός UVA και UVB υπερτερεί έναντι της ευρείας δέσμης UVB.²

Καταλήγοντας, στην εικόνα 16 παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τους ενήλικους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.²⁶⁵

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ² , azathioprin ² , mycophenolate mofetil ² , PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,2}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ² , 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 class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Εικόνα 16: Κατευθυντήριες οδηγίες για τους ενήλικους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.²⁶⁵

Δεδομένου ότι η ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει μία πολύπλοκη παθογένεια και περιλαμβάνει ποικίλες θεραπείες, θα μπορούσε να προκύψει το συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητη η εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και της οικογένειάς τους, ώστε να διατηρηθεί ένα καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα και να εξαλειφθούν πιθανοί φόβοι (steroid phobia) και εσφαλμένες αντιλήψεις.²⁶⁵

1.5 Ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής

Η δερματίτιδα εξ επαφής είναι μία φλεγμονώδης αντίδραση του δέρματος που οφείλεται στη δράση εξωτερικών παραγόντων. Οι δύο κύριοι τύποι είναι η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής (irritant contact dermatitis, ICD) και η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής (allergic contact dermatitis, ACD). Η ερεθιστική δερματίτιδα είναι το αποτέλεσμα της άμεσης βλάβης της κεράτινης στιβάδας από χημικές ουσίες ή φυσικούς παράγοντες και έχει ως συνέπεια μία φλεγμονώδη, μη ανοσολογική δερματική αντίδραση, όπου δεν απαιτείται προηγούμενη ευαισθητοποίηση. Αντίθετα με την ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής είναι μία αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας τύπου IV σε εξωτερικούς χημικούς παράγοντες (αλλεργιογόνα) και συμβαίνει μόνο σε άτομα που έχουν προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί σε αυτούς τους παράγοντες. Αν και η παθογένεια των δύο τύπων δερματίτιδας είναι διαφορετική, η κλινικά εικόνα και τα ιστολογικά ευρήματα είναι συχνά παρόμοια στην ICD και στην ACD, ιδίως όταν οι ασθένειες γίνονται χρόνιες.²⁷⁵ Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται η διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο ασθενειών.²⁷⁶

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Διαφορική διάγνωση μεταξύ της ICD (ερεθιστική δερματίτιδα) και ACD (αλλεργική δερματίτιδα)²⁷⁶

	ICD (ερεθιστική δερματίτιδα)	ACD (αλλεργική δερματίτιδα)
Περιοχή εντόπισης των δερματικών βλαβών	Περιορίζεται στο σημείο επαφής με τον ερεθιστικό παράγοντα	Δεν περιορίζεται στο σημείο επαφής με τον ερεθιστικό παράγοντα
Συμπτώματα	Καύσος	Κνησμός
Ιστολογικά ευρήματα	Επιδερμική νέκρωση	Σπογγίωση
Patch test	Αρνητικό	Θετικό (έκζεμα)
Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (δέρμα)	Απουσία ενεργών T-κυττάρων	Παρουσία ενεργών T-κυττάρων
Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (αίμα)	Απουσία ειδικών T-κυττάρων	Παρουσία ειδικών T-κυττάρων

1.5.1 Ορισμός

Η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής (ICD) είναι μία μη ανοσολογική και μη ειδική αντίδραση του δέρματος σε ένα ευρύ φάσμα αιτιών, που μπορεί να είναι φυσικά, μηχανικά ή χημικά.²⁷⁷ Είναι ο πιο γνωστός τύπος δερματίτιδας εξ επαφής, αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των περιστατικών επαγγελματικής δερματοπάθειας και θεωρείται η πιο κοινή αιτία του εκζέματος χειρών.^{278,279} Είναι το αποτέλεσμα της άμεσης επαφής με ερεθιστικούς παράγοντες και είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια που περιλαμβάνει έναν συνδυασμό ενδογενών και εξωγενών παραγόντων.^{280,281}

1.5.2 Κλινική εικόνα

Τα κλινικά σημεία της οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (που είναι δυνατόν να προκληθεί π.χ. από την έκθεση σε ένα ισχυρό οξύ ή βάση) εμφανίζονται σύντομα μετά την έκθεση στον ερεθιστικό παράγοντα και περιλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα και τοπική νέκρωση [Εικόνα 17].²⁷⁷

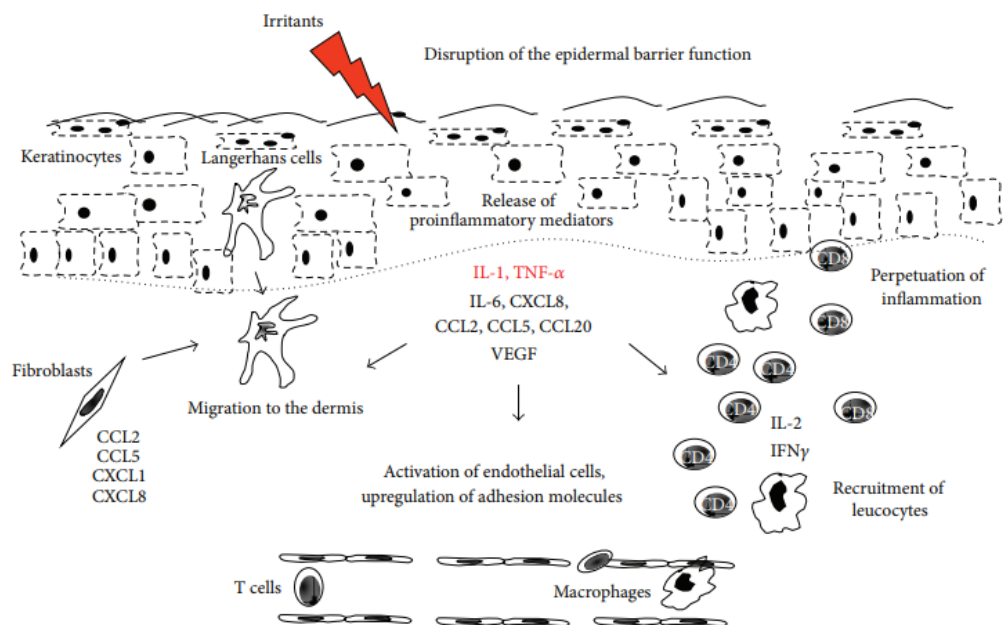


Εικόνα 17: Κλινική εικόνα ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής²⁸²

1.5.3 Παθογένεια

Πολλά διαφορετικά μοριακά μονοπάτια θεωρείται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής. Πιο συγκεκριμένα, η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού, βλάβες στα κύτταρα της επιδερμίδας, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών από τα κερατινοκύτταρα και η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας είναι μερικά από αυτά.²⁸³⁻²⁸⁵

Το εναρκτήριο γεγονός της ICD πιστεύεται ότι είναι η διαταραχή του φραγμού του δέρματος (δηλαδή της κερατίνης στιβάδας) από ερεθιστικούς παράγοντες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα του δέρματος και την αύξηση της άδηλης απώλειας νερού (TEWL). Σε πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί, φαίνεται ότι αυτή η οξεία διαταραχή της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού από την έκθεση σε επιφανειοδραστικές ουσίες, π.χ. sodium lauryl sulfate επάγει την απελευθέρωση κυτοκινών (π.χ. IL-1α, IL-1β, IL-6) και του παράγοντα TNF-α από τα κερατινοκύτταρα.²⁸⁶⁻²⁸⁹ Αυτές οι κυτταροκίνες δρουν, στη συνέχεια ως σήματα για την απελευθέρωση επιπλέον προφλεγμονωδών χημειοκινών, που προσελκύουν μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνια κύτταρα στο σημείο της βλάβης [Εικόνα 18].^{287,290,291} Ορισμένα άτομα αναπτύσσουν ανοχή σε επανειλημμένη έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες και η προσαρμογή αυτή του δέρματος είναι γνωστή ως “hardening phenomenon”. Οι ακριβείς μηχανισμοί που επάγουν αυτό το φαινόμενο δεν είναι γνωστοί.²⁹²



Εικόνα 18: Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής. Μετά από την έκθεση σε κάποιον ερεθιστικό παράγοντα, διαταράσσεται ο επιδερμικός φραγμός και επάγεται η απελευθέρωση προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών (IL-1, TNF-α). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή περαιτέρω κυτταροκινών και χημειοκινών από τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την επακόλουθη πρόσληψη λευκοκυττάρων, επιδεινώνοντας έτσι την ήδη υπάρχουσα φλεγμονή.²⁹¹

1.5.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της ερεθιστικής δερματίτιδας εξ επαφής είναι ένα συνδυασμός παραγόντων, που επηρεάζονται από τα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου και το περιβάλλον.^{275,277}

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ατόμου είναι οι εξής:

- *Ηλικία*: η αντίδραση του δέρματος σε ερεθιστικούς παράγοντες τείνει να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας.²⁹³
- *Φύλο*: η ICD εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες απ' ό τι σε άνδρες, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες.²⁷⁸
- *Ανατομική περιοχή σώματος*: το πρόσωπο, τα χέρια και η περιοχή των δαχτύλων είναι πιο επιρρεπή σε χημικές ερεθιστικές ουσίες σε σύγκριση με τις παλάμες, τα πέλματα και την πλάτη.^{279,294}
- *Ατοπία & γενετικοί παράγοντες*: ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν αυξημένη ευαισθησία σε ερεθιστικές ουσίες ως αποτέλεσμα της χρόνιας δυσλειτουργίας του επιδερμικού τους φραγμού.^{295,296} Εκτός από την ατοπία και άλλοι γενετικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία ανάπτυξης ICD.²⁹⁷

Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η θερμοκρασία, η υγρασία, η υπεριώδης ακτινοβολία και το φαινόμενο του εγκλεισμού (occlusion) επηρεάζουν την ανταπόκριση του δέρματος σε ερεθιστικές ουσίες.^{277,298} Για παράδειγμα, χαμηλές τιμές θερμοκρασίας και υγρασίας αυξάνουν την διαδερμική απώλεια νερού (TEWL) και κατά συνέπεια αυξάνουν και την ευαισθησία του δέρματος σε ερεθιστικές ουσίες.²⁹⁹⁻³⁰¹

1.5.5 Ερεθιστικές ουσίες (irritants)

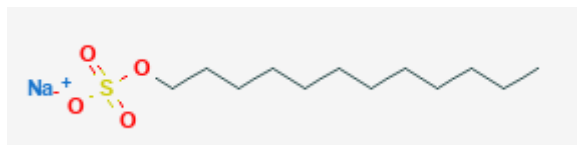
Οι ερεθιστικές ουσίες είναι παράγοντες που έχουν την ικανότητα να προκαλούν κυτταρικές αλλοιώσεις, εάν εφαρμοστούν στο δέρμα για επαρκή χρονικό διάστημα και σε κατάλληλη συγκέντρωση.²⁷⁵

Συνήθεις παράγοντες που προκαλούν ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής είναι οι απορρυπαντικές, απολυμαντικές και αντισηπτικές ουσίες³⁰² και τα σαμπουάν, κυρίως λόγω της ύπαρξης των επιφανειοδραστικών ουσιών SLS (sodium lauryl sulfate) και benzalkonium chloride (χρησιμοποιείται ευρέως σε καλλυντικά προϊόντα, απολυμαντικά δέρματος και οφθαλμικά παρασκευάσματα).³⁰³ Επιπλέον, φυσικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ερεθισμό του δέρματος είναι τα μεταλλικά εργαλεία, το ξύλο, ο υαλοβάμβακας, το χαρτί, η σκόνη, το χώμα και ορισμένα μέρη των φυτών (π.χ. αγκάθια, φύλλα με αιχμηρά άκρα).²⁹⁹⁻³⁰¹

1.5.6 Sodium Lauryl Sulfate (SLS)

Το sodium lauryl sulfate (SLS), επίσης γνωστό ως sodium laurilsulfate ή sodium dodecyl sulfate [Εικόνα 19], είναι ένας ανιονικός επιφανειοδραστικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συνήθως ως καθαριστικός παράγοντας σε οικιακά προϊόντα καθαρισμού (απορρυπαντικά πλυντηρίων ρούχων και πιάτων, καθαριστικά σπρέυ). Η συγκέντρωση του SLS στα προϊόντα ποικίλλει

ανάλογα με το είδος του προϊόντος και κυμαίνεται από 0.01-50% σε καλλυντικά προϊόντα^{304,305} και 1-30% σε προϊόντα καθαρισμού.^{306,307}



Εικόνα 19: Η χημική δομή του SLS³⁰⁸

1.6 Σκοπός εργασίας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι αρχικά η πραγματοποίηση συγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας τριών τοπικών σκευασμάτων σε in vivo μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας άτριχων μυών (SKH-hr1). Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί κλινική μελέτη στο νοσοκομείο “Α. Συγγρός” με χρήση του πιο αποτελεσματικού τοπικού σκευάσματος και με ταυτόχρονη αξιολόγηση της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού κατόπιν πρόκλησης οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (ελεγχόμενη αντίδραση και σε μικρή κλίμακα), σε ασθενείς με ιστορικό ατοπίας και σε υγιείς μάρτυρες. Τα υπό εξέταση τοπικά σκευάσματα είναι τα εξής:

- iv. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%)
- v. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%) και χλωροκρεσόλη (0,1%)
- vi. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (10%), χλωροκρεσόλη (0,1%) και εκχύλισμα ελαιολάδου (0,1%) ,που περιέχει τα συστατικά ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη, σε αναλογία 2:1.

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελεί προέκταση προηγούμενης μελέτης που πραγματοποιήθηκε από την ερευνήτρια Μαρία-Χριστίνα Κεσεντέ, η οποία χρησιμοποίησε τα εξής τοπικά σκευάσματα:

- i. γαλάκτωμα που περιείχε μίγμα εκχυλισμάτων (Σκεύασμα προερχόμενο από το εργαστήριο του Επίκουρου Καθηγητή κ. Νικολάου Δρακούλη)
- ii. κρέμα με χλωροκρεσόλη
- iii. αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*
- iv. γέλη με ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη (Σκεύασμα προερχόμενο από το εργαστήριο του Αναπληρωτή Καθηγητή κυρίου Προκόπη Μαγιάτη)

Από τη παραπάνω μελέτη προέκυψε ότι το τοπικό σκεύασμα με βάση το ισόποδο *Ceratothoa oestroides* είχε τα καλύτερα αποτελέσματα με αισθητή βελτίωση της κλινικής εικόνας των μυών και μείωση της ξηροδερμίας και της απολέπισης. Όσον αφορά την ιστοπαθολογική ανάλυση, βρέθηκαν περιοχές που ήταν υγιείς και σε περιοχές όπου υπήρχε φλεγμονή, περιοριζόταν μόνο στο χόριο και ήταν ελαφριάς έντασης. Το τοπικό σκεύασμα με δραστική ουσία την χλωροκρεσόλη έδειξε επίσης σημαντικά αποτελέσματα με ελαφριά απολέπιση και ξηροδερμία

στους μύες και μέτρια ερυθρότητα. Δεν υπήρχε καθόλου φλεγμονή στην επιδερμίδα και την θηλώδη δερμίδα, ενώ στην εν τω βάθει δερμίδα ήταν ελαφριάς έντασης. Όσον αφορά το τοπικό σκεύασμα ελαιοκανθάλης και ελαιασίνης, οι μύες παρουσίασαν μέτρια προς έντονη ξηροδερμία και απολέπιση, ενώ ιστοπαθολογικά η κλινική εικόνα δεν ήταν τόσο βελτιωμένη σε σύγκριση με τα σκευάσματα του ισοπόδου και της χλωροκρεσόλης. Φάνηκε το σκεύασμα αυτό παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση κυρίως στην επιδερμίδα και όχι στις εν τω βάθει στοιβάδες του δέρματος. Τέλος, το γαλάκτωμα με το μίγμα των εκχυλισμάτων παρουσίασε μια κλινική εικόνα πολύ κοντινή με αυτή των μαρτύρων και δεν βελτίωσε την κλινική εικόνα των μυών.

Με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα, τα υπό μελέτη τοπικά σκευάσματα στην παρούσα μελέτη θα είναι με βάση το εκχύλισμα του ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*, το οποίο και έδειξε τα καλύτερα αποτελέσματα. Το ένα από τα τρία τοπικά σκευάσματα θα είναι αλοιφή με εκχύλισμα από το ισόποδο *Ceratothoa oestroides*. Σε αυτή την αλοιφή θα προστεθεί η ουσία χλωροκρεσόλη και το σκεύασμα αυτό θα αποτελέσει το δεύτερο υπό μελέτη σκεύασμα. Τέλος, ως τρίτο σκεύασμα, θα εξεταστεί η αλοιφή με εκχύλισμα από το *Ceratothoa oestroides* και θα προστεθεί η χλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου (με δραστικές ουσίες τις ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη).

2. Υλικά και μέθοδοι

2.1 Υλικά και μέθοδοι του πειράματος των μυών

2.1.1 Μύες

Στην συγκεκριμένη εργασία, χρησιμοποιήθηκαν 40 θηλυκοί άτριχοι μύες τύπου SKH-1, ηλικίας 1.5-4 μηνών (25-35 g). Οι μύες εκτρέφονταν και στεγάζονταν στην Εγκατάσταση Πειραματισμού Μικρών Ζωικών Προτύπων (κωδικός εγκατάστασης: EL 25 BIO 06), στο εργαστήριο Δερματοφαρμακολογίας και Κοσμητολογίας της Φαρμακευτικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, όπου τηρούνται όλες οι προδιαγραφές του ΠΔ 56/2013 που αφορούν στη φροντίδα, την παρακολούθηση και τις εν γένει συνθήκες διαβίωσης των ζώων.

Κατά τη διάρκεια παραμονής των ζώων στη Μονάδα Μικρών Ζωικών Προτύπων της Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ, τα ζώα διαβίωναν σε ειδικούς κλωβούς (Tecniplast) διαστάσεων συμφώνων με την κείμενη Νομοθεσία, εντός των οποίων υπήρχε κατάλληλη καθαρή στρωμή και απρόσκοπτη πρόσβαση σε καθαρό νερό και τροφή 24 ώρες το εικοσιτετράωρο. Οι συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας είχαν επίσης επιλεγεί έτσι ώστε να δημιουργούν το κατάλληλο περιβάλλον διαβίωσης για τους συγκεκριμένους μύες όπως προβλέπεται από την αντίστοιχη ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία (θερμοκρασία: 22-25°C και υγρασία πάνω από 30%).

2.1.2 Υλικά

2.1.2.1 Τοπικά σκευάσματα

Στη παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τρία τοπικά σκευάσματα για την μελέτη της δράσης τους σε in vivo μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας.

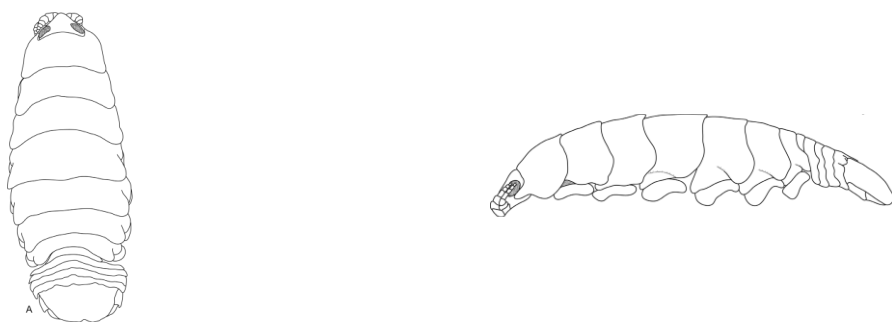
2.1.2.1A Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)

Αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* 10% (το οποίο είναι επίσης 10% σε ελαιόλαδο)

INCI list: Petrolatum, *C. oestroides* olive oil extract (δεν είναι επίσημο INCI name), Squalene, Calendula Officinalis Oil, Cera Alba, Tocopherol Acetate, Lipoic acid (ALA).

- ο Ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* (*C. oestroides* olive oil extract)

Το είδος *Ceratothoa oestroides* ανήκει στην ομάδα των ισοπόδων. Πρόκειται για ένα πρωτανδρικό ερμαφρόδιτο παράσιτο, ιδιαίτερο διαδεδομένο στα ψάρια [Εικόνα 20].^{309,310} Συνήθως εγκαθίσταται στη 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.



Εικόνα 20: *Ceratothoa oestroides*³¹¹

Το ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* θεωρείται ότι έχει επουλωτική,^{312,313} αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική δράση.^{314,135}

2.1.2.1B Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & χλωροκρεσόλης)

Αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* 10% και χλωροκρεσόλη 0,1%

INCI list: Petrolatum, C. oestroides olive oil extract (δεν είναι επίσημο INCI name), Squalene , Calendula Officinalis Oil, Cera Alba , Tocopherol Acetate, Lipoic acid (ALA), Chlorocresol.

- Χλωροκρεσόλη

Η χλωροκρεσόλη (C₇H₇ClO) είναι μία χλωριωμένη φαινόλη που χρησιμοποιείται σε ένα πλήθος διαφορετικών προϊόντων ως αντιμικροβιακός και αντιμυκητιασικός παράγοντας. Στα καλλυντικά και τα τοπικά σκευάσματα χρησιμοποιείται ως συντηρητικό.³¹⁶

2.1.2.1Γ Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)

Αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides* 10%, χλωροκρεσόλη 0,1% και εκχύλισμα ελαιολάδου 0,1%, (2:1 ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη)

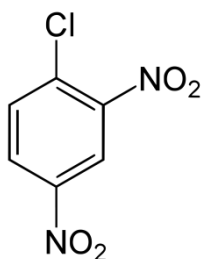
INCI list: Petrolatum, C. oestroides olive oil extract (δεν είναι επίσημο INCI name), Squalene , Calendula Officinalis Oil, Cera Alba , Tocopherol Acetate, Lipoic acid (ALA), Chlorocresol, Olea Europaea Oil Extract (δεν είναι επίσημο INCI name)

- Ελαιοκανθάλη (oleocanthal) & ελαιασίνη (oleacein)

Η ελαιοκανθάλη, με χημικό τύπο C₁₇H₂₀O₅, είναι μία φαινολική ένωση που βρίσκεται στο παρθένο ελαιόλαδο και έχει εξαιρετική αντιφλεγμονώδη δράση.^{317,318} Η ελαιασίνη είναι μία οικογένεια μικρών πρωτεϊνών και είναι εξαιρετικά υδρόφοβες ενώσεις.³¹⁹ Αυτές οι πρωτεΐνες καλύπτουν την επιφάνεια των ελαιωσωματίων (σφαιρικές ενδοκυτταρικές δομές όπου αποθηκεύονται τα έλαια των φυτών).³¹⁸ Μία in vitro μελέτη έδειξε ότι οι ουσίες αυτές πιθανόν να συμβάλλουν στην πρόληψη και θεραπεία του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.³²⁰

2.1.2.2 2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB)

Το 2,4-Δινιτροχλωροβενζόλιο (DNCB) είναι ένας αρωματικός υδρογονάνθρακας, με ένα δακτύλιο βενζολίου συνδεδεμένο με 2 νιτρο-ομάδες (-NO₂) και ένα άτομο χλωρίου (Cl) [Εικόνα 21].³²¹ Ανήκει στην κατηγορία των απτενίων που είναι μικρά οργανικά μόρια που είναι αντιγονικά και όχι ανοσογόνα. Τα απτένια συνδέονται με πρωτεΐνες που ονομάζονται φορείς, έτσι ώστε να γίνονται ανοσογόνα.³²³ Το DNCB είναι μία εξαιρετικά ερεθιστική ουσία για το δέρμα και τα μάτια.³²¹

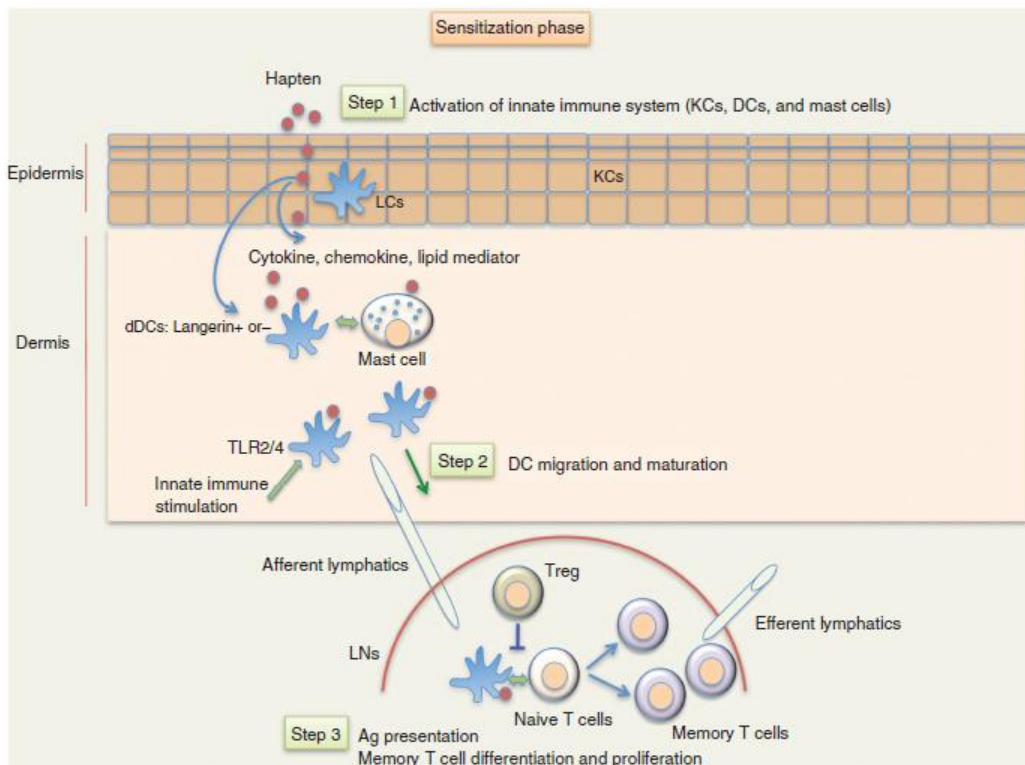


Εικόνα 21: Χημική δομή του DNCB ³²¹

Όταν εφαρμόζεται τοπικά μπορεί να προκαλέσει αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας τύπου IV (ή αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής).^{322,324} Θεωρείται ότι ο μηχανισμός αντίδρασης στο DNCB, αποτελείται από δύο φάσεις: τη φάση της ευαισθητοποίησης και τη φάση της εκδήλωσης [Εικόνα 22].³²⁴

- Η φάση της ευαισθητοποίησης

Κατά τη φάση της ευαισθητοποίησης, το απτένιο συνδέεται με πρωτεΐνες-φορείς και δημιουργεί σύμπλοκα. Τα σύμπλοκα αυτά ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα (KCs) και τα μαστοκύτταρα (mast cells) άμεσα ή έμμεσα μέσω του φυσικού ή έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα και μαστοκύτταρα παράγουν μία ποικιλία χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι οδηγούν στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (DCs). Στη συνέχεια τα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν σε τοπικούς λεμφαδένες και παράγουν CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε Th1, Th17, Treg (regulatory T cell) και T κύτταρα μνήμης (memory T cell) [Εικόνα 22].³²⁴



Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση της φάσης της ευαισθητοποίησης. Βήμα 1^ο (Step 1): Τα απτένια ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα (KCs) και τα μαστοκύτταρα (mast cells) άμεσα ή έμμεσα μέσω του φυσικού ή έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα και μαστοκύτταρα παράγουν μία ποικιλία χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα (DCs). Βήμα 2^ο (Step 2): Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα μεταφέρουν τα σύμπλοκα απτενίου-πρωτεΐνης και μεταναστεύουν σε τοπικούς λεμφαδένες (LNs). Βήμα 3^ο (Step 3): Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) παρουσιάζουν το αντιγόνο στα πρόδρομα T-κύτταρα (naive T cells) και παράγονται ειδικά για το απτένιο T-κύτταρα, Treg (ρυθμιστικά T-κύτταρα) και T-κύτταρα μνήμης.³²⁴

- Η φάση της εκδήλωσης

Κατά τη φάση της εκδήλωσης, ο οργανισμός έχει πλέον ευαισθητοποιηθεί στο συγκεκριμένο σύμπλοκο απτενίου-πρωτεΐνης και λόγω της ύπαρξης T κυττάρων μνήμης, είναι ικανός να αντιδράσει άμεσα, μέσω της παραγωγής διαφοροποιημένων Th κυττάρων, σε επανέκθεση του οργανισμού στο απτένιο.³²⁴

2.1.3 Μέθοδοι

2.1.3.1 Μοντέλο πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας

Στην παρούσα εργασία, η ατοπική δερματίτιδα σε άτριχους μύες προκλήθηκε με επιδερμικές επαλείψεις του ευαισθητοποιητή DNCB (2,4-δινιτροχλωροβενζόλιο). Η συγκεκριμένη μέθοδος πρόκλησης ατοπικής δερματίτιδας παρουσιάζει παρόμοια ιστοπαθολογική, ανοσολογική και κλινική εικόνα με την ατοπική δερματίτιδα των ανθρώπων.³²⁵

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

- Αντιδραστήρια: 0.5% και 1% διάλυμα DNCB σε ακετόνη (η ακετόνη που χρησιμοποιήθηκε ήταν της Merch, Acetone 99.8% for analysis EMSURE© και το DNCB ήταν της ACROS ORGANICS, 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene 99%).
- Υλικά: πιπέτα ακριβείας 20-200μl και tips

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

- Περίοδος 1^η, ευαισθητοποίηση (ημέρα 1-7): πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 1% διαλύματος DNCB, καθημερινά για 7 ημέρες (ημ. 1-7).
- Περίοδος 2^η, εκδήλωση (ημέρα 8-43): από την 8^η ημέρα, πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 0.5% διαλύματος DNCB, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δύο μέρες) μέχρι την 43^η ημέρα.

2.1.3.2 Συγκριτική μελέτη τοπικών σκευασμάτων

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

- Αντιδραστήρια: 0.5% και 1% διάλυμα DNCB σε ακετόνη, τοπικά σκευάσματα (Α, Β και Γ).
- Υλικά: πιπέτα ακριβείας 20-200μl, tips και σπάτουλες

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

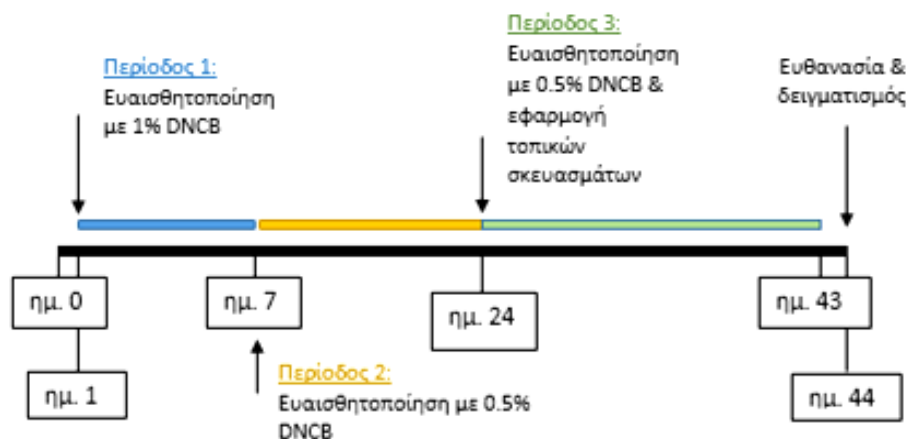
Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν 40 θηλυκοί μύες, τύπου SKH-hr1, ηλικίας 1.5-4 μηνών και χωρίστηκαν σε 4 ομάδες των 10 μυών:

- Ομάδα 1 (τοπικό σκεύασμα Α)**: Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο):
- Ομάδα 2 (τοπικό σκεύασμα Β)**: Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)
- Ομάδα 3 (τοπικό σκεύασμα Γ)**: Ατοπικοί μύες υπό θεραπεία, επάλειψη με DNCB & εφαρμογή τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη):
- Ομάδα 4 (μάρτυρες)**: Μάρτυρες με ατοπία, μόνο επάλειψη με DNCB

Το παρακάτω πρωτόκολλο αδειοδοτήθηκε από τη Διεύθυνση Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής, Τμήμα ΚΑΦΕ, Περιφέρεια Αττικής.

Πειραματική διαδικασία:

- 1) **Εγκλιματισμός:** οι 40 θηλυκοί μύες χωρίζονται σε 4 ομάδες, τοποθετούνται στο χώρο του πειραματισμού και αφήνονται για εγκλιματισμό 7 ημέρες.
- 2) **Σήμανση μυών/ Μετρήσεις baseline:** την ημέρα 0 γίνεται η σήμανση των μυών με κόψιμο των αυτιών τους και πραγματοποιούνται οι μετρήσεις της άδηλης απώλειας νερού, της ενυδάτωσης, του ερυθήματος και του πάχους του δέρματος.
- 3) **Περίοδος 1^η, ευαισθητοποίηση (ημέρα 1-7):** πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 1% διαλύματος DNCB, καθημερινά για 7 ημέρες (ημ. 1-7).
- 4) **Περίοδος 2^η, εκδήλωση (ημέρα 8-23):** από την 8^η ημέρα, πραγματοποιούνται επαλείψεις σε όλη τη ράχη των μυών με 100μl 0.5% διαλύματος DNCB, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δύο μέρες) μέχρι την 23^η ημέρα.
- 5) **Περίοδος 3^η, θεραπεία & εκδήλωση (ημέρα 24-43):** από την 24^η ημέρα, εφαρμόζεται καθημερινά τοπικό σκεύασμα σε όλη τη ραχιαία περιοχή των μυών, με δόση 5mg/cm² (δηλαδή περίπου 0.065g προϊόντος). Οι επαλείψεις με DNCB συνεχίζονται κανονικά, όπως την 2^η περίοδο. Σε ημέρα που πρέπει να γίνει επάλειψη με DNCB και εφαρμογή τοπικού σκευάσματος, πρώτα εφαρμόζεται το DNCB και μετά από διάστημα 6 ωρών το τοπικό σκεύασμα.
- 6) **Θυσία και δειγματοσιμός:** την 44^η ημέρα, πραγματοποιούνται αιμοληψίες (100-200μl) από τη προσωπική φλέβα, οι μύες θυσιάζονται με αυχενική εξάρθρωση και λαμβάνονται βιοψίες από το δέρμα τους, οι οποίες θα δοθούν για ιστοπαθολογική αξιολόγηση.



Εικόνα 23: Χρονοδιάγραμμα της πειραματικής μεθόδου

Μετρήσεις:

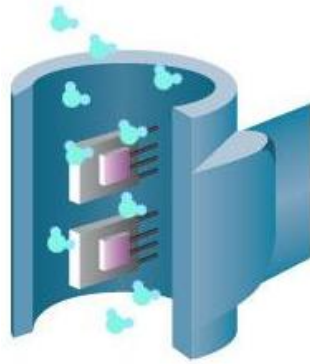
Την ημέρα 0, κατά τη διάρκεια του πειράματος και την ημέρα 44 πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες μετρήσεις:

- Μέτρηση του πάχους του δέρματος των μυών, 1cm πάνω από την ουρά τους με ψηφιακό παχύμετρο Casio, για την μελέτη πιθανής υπερκεράτωσης, πριν την έναρξη (ημέρα 0), μια φορά την εβδομάδα και την τελευταία μέρα της μελέτης (ημέρα 44).
- Μέτρηση άδηλης διαδερμικής απώλειας νερού (TEWL), για την εκτίμηση της κατάστασης του φραγμού του δέρματος και της λειτουργίας του, πριν την έναρξη της μελέτης (ημέρα 0) και κάθε 3 ημέρες. Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Tewameter TM 210 (Courage & Khazaka).
- Τις ίδιες ημέρες και αμέσως μετά τη μέτρηση της διαδερμικής άδηλης απώλειας νερού πραγματοποιούνταν μέτρηση της ενυδάτωσης του δέρματος με χρήση του οργάνου Corneometer CM 820 (Courage & Khazaka).
- Τις ίδιες ημέρες και μετά τη μέτρηση της ενυδάτωσης, πραγματοποιούνταν μέτρηση της ερυθρότητας του δέρματος με χρήση του οργάνου Mexameter MX18 (Courage & Khazaka).
- Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (την ημέρα 0, 44 και κάθε 3 ημέρες), λαμβάνονταν από τη ράχη των ζώων φωτογραφίες (φωτοτεκμηρίωση) για την παρακολούθηση της κλινικής εικόνας.
- Την τελευταία μέρα (ημέρα 44) πραγματοποιήθηκε λήψη φωτογραφιών με την κάμερα Antera 3D[®] από την ράχη των μυών. Η Antera 3D[®] χρησιμοποιήθηκε μόνο την τελευταία ημέρα λόγω μη διαθεσιμότητάς της στην αρχή και τις υπόλοιπες μέρες του πειράματος.

2.1.3.3 Όργανα μετρήσεων

2.1.3.3A Tewameter TM 210 (Courage & Khazaka)- Άδηλη απώλεια νερού

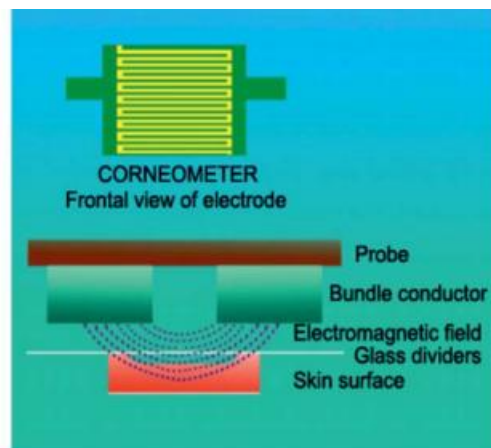
Η άδηλη απώλεια νερού (TEWL) είναι η απώλεια νερού από την υγρή κεράτινη στιβάδα και η μέτρηση της TEWL μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού. Σε περίπτωση που το δέρμα υποστεί έστω και μια μικρή βλάβη, η απώλεια αυξάνεται, παρέχοντας έτσι την δυνατότητα ανίχνευσης και της παραμικρής αλλαγής στη λειτουργία του φραγμού. Ο υπολογισμός της πυκνότητας εξάτμισης νερού γίνεται έμμεσα από τους δύο αισθητήρες που διαθέτει το Tewameter [Εικόνα 24], έναν για την θερμοκρασία και έναν για την σχετική υγρασία μέσα σε έναν κενό κύλινδρο. Η μονάδα μέτρησης των αποτελεσμάτων είναι $g/h/m^2$ ³²⁶.



Εικόνα 24: Σχηματική αναπαράσταση του αισθητήρα του Tewameter³²⁶

2.1.3.3B Corneometer CM 820 (Courage & Khazaka) - Ενυδάτωση

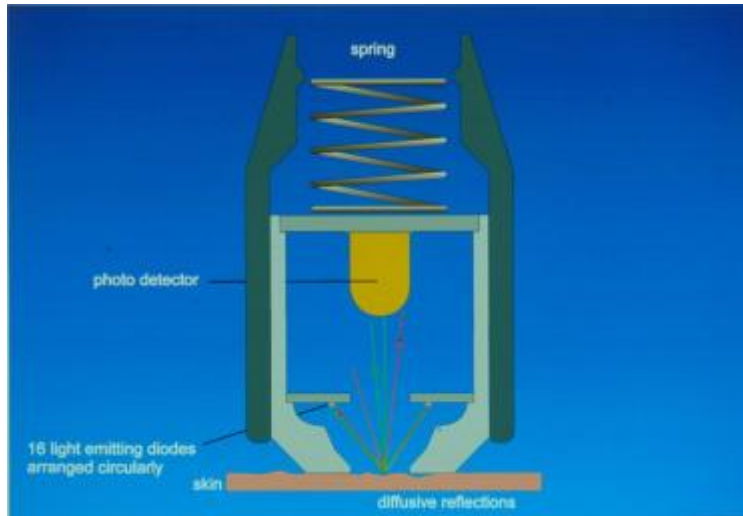
Ο υπολογισμός της ενυδάτωσης με το συγκεκριμένο μηχάνημα βασίζεται στη διηλεκτρική σταθερά του δέρματος [Εικόνα 25].³²⁸ Οι συνθήκες μέτρησης είναι 20-22°C και η υγρασία 40-60%. Το εύρος αβεβαιότητας των μετρήσεων είναι $\pm 3\%$ και η κλίμακα είναι από 0 (καθόλου ενυδάτωση) έως 120 (αυθαίρετες μονάδες μέτρησης).³²⁷ Οι μετρήσεις ενυδάτωσης, που χρησιμοποιήθηκαν στα αποτελέσματα, προέκυψαν από το μέσο όρο τριών διαδοχικών μετρήσεων κοντινών περιοχών και αυτό γιατί η μέτρηση στο ίδιο ακριβώς σημείο θα οδηγούσε σε λανθασμένα αποτελέσματα λόγω εγκλεισμού.³²⁸



Εικόνα 25: Σχηματική αναπαράσταση της βασικής αρχής του Corneometer³²⁷

2.1.3.3Γ Mexameter MX18 (Courage & Khazaka) - Ερυθρότητα

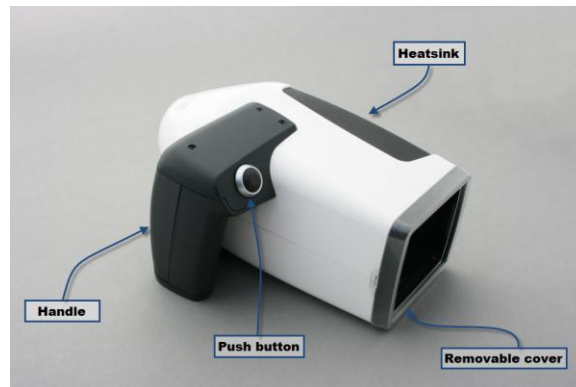
Το όργανο Mexameter MX 18 βασίζεται στην αρχή της απορρόφησης και της διάθλασης. Ο αισθητήρας του οργάνου εκπέμπει τρία συγκεκριμένα μήκη κύματος, ένας δέκτης μετράει πόσο φως διαθλάστηκε από το δέρμα και έτσι υπολογίζει πόσο απορροφήθηκε από το δέρμα [Εικόνα 26]. Το εύρος αβεβαιότητας των μετρήσεων είναι $\pm 5\%$, οι μονάδες μέτρησης είναι αυθαίρετες και η κλίμακα είναι από 0-999 για την μελανίνη και το ερυθρόμα.³²⁹



Εικόνα 26: Σχηματική αναπαράσταση της βασικής αρχής του Mexameter³²⁹

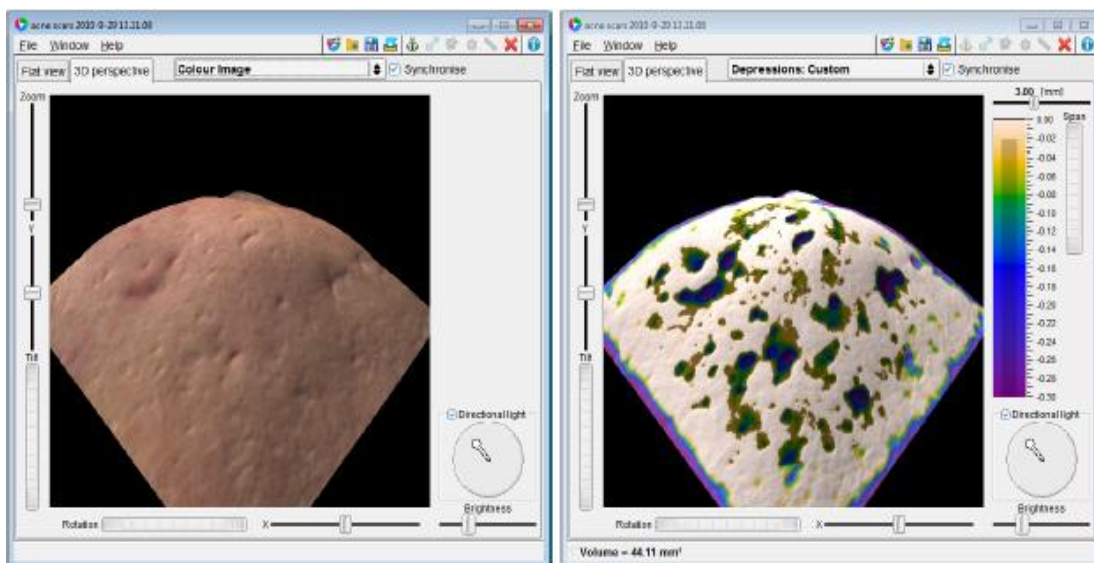
2.1.3.3Δ ANTERA 3D[®] CS (Miravex)

Η Antera 3D[®] είναι μία κάμερα που αναπτύχθηκε από την εταιρία Miravex Limited και επιτρέπει τη λήψη φωτογραφιών υψηλής ανάλυσης [Εικόνα 27]. Χρησιμοποιεί μία πρωτοποριακή οπτική μέθοδο και ένα περίπλοκο σύστημα μαθηματικών αλγορίθμων που δίνουν τη δυνατότητα στις φωτογραφίες να αποκτούν μία τρισδιάστατη μορφή. Με αυτό τον τρόπο, μπορούν να προκύψουν πληροφορίες από τις εικόνες που σχετίζονται με το τρισδιάστατο σχήμα του δέρματος και έτσι να ποσοτικοποιηθεί η αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας και τυχόν αλλαγές στο δέρμα με την πάροδο του χρόνου.³³⁰



Εικόνα 27: Antera 3D[®]³³⁰

Με τη συγκεκριμένη κάμερα είναι δυνατόν ο υπολογισμός διαφόρων παραμέτρων. Για παράδειγμα, υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της υφής (texture) του δέρματος και των παραμέτρων elevations (επάρματα, κατάλληλο φίλτρο για μέτρηση ουλών), που αποκαλύπτει τυχόν ανυψώσεις στο δέρμα και depressions (ατροφίες, κατάλληλο φίλτρο για τις λεπτές γραμμές -fine lines- του δέρματος, Εικόνα 28). Το λογισμικό επίσης της Antera επιτρέπει τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης (haemoglobin) και άρα τον υπολογισμό της ερυθρότητας του δέρματος.³³⁰



Εικόνα 28: Μέτρηση του όγκου μίας ουλής οφειλόμενη σε ακμή³³⁰

2.2 Πειραματικό μέρος για τη κλινική μελέτη

2.2.1 Σχεδιασμός μελέτης

Τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σκευάσματος που περιέχει ελαϊκό εκχύλισμα του ισόποδου *Ceratothoa oestroides*, γλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου (ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη), με στόχο τη μελέτη της αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού κατόπιν πρόκλησης οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (ελεγχόμενη αντίδραση και σε μικρή κλίμακα), σε ασθενείς με ιστορικό ατοπίας και σε υγιείς μάρτυρες. Όλα τα υποχρεωτικά δικαιολογητικά κατατέθηκαν στην γραμματεία του Νοσοκομείου Αφροδίσιας & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός» και εκδόθηκαν οι απαραίτητες άδειες για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης.

2.2.2 Σκευάσματα

2.2.2.1 Υπό μελέτη σκεύασμα

Αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισόποδου *Ceratothoa oestroides* 10%, γλωροκρεσόλη 0,1% και εκχύλισμα ελαιολάδου 0,1%, (2:1 ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη)

INCI list: Petrolatum, *C. oestroides* olive oil extract (δεν είναι επίσημο INCI name), Squalene, *Calendula Officinalis* Oil, Cera Alba, Tocopherol Acetate, Lipoic acid (ALA), Chlorocresol, *Olea Europaea* Oil Extract (δεν είναι επίσημο INCI name)

2.2.2.2 Σκεύασμα εμπορίου (κυκλοφορεί ήδη στο εμπόριο)

INCI list: Aqua, Glycerin, Mineral oil, Cetearyl alcohol, *Oenothera biennis* (evening primrose) oil, Caprylic/Capric triglyceride, Cetearyl glucoside, *Aquaphilus dolomariae* extract, Arginine, Carbomer, Evening primrose oil/palm oil aminopropanediol esters, Glycine, Sodium hydroxide, Tocopherol

2.2.3 Χώρος διεξαγωγής της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιείται στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός» και πιο συγκεκριμένα στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική και στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών, υπό την εποπτεία της δερματολόγου ιατρού, Δρ. Χατζηγιωάννου Αργυρούς.

2.2.4 Μέγεθος δείγματος

Η έρευνα διεξάγεται σε τριάντα (30) εθελοντές με ιστορικό ατοπίας και δεκαπέντε (15) υγιείς εθελοντές χωρίς ιστορικό δερματοπάθειας, οι οποίοι προσέρχονται στο Τμήμα Επιδερμικών Δοκιμασιών του Νοσοκομείου Αφροδίσιων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός».

Στους εθελοντές με ιστορικό ατοπίας και στους υγιείς εθελοντές χορηγείται το υπό εξέταση σκεύασμα και σκεύασμα του εμπορίου και εφαρμόζονται σε περιοχή του βραχίονα, αφού προηγηθεί πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας (ελεγχόμενη αντίδραση και σε μικρή κλίμακα).

2.2.5 Επιλογή ασθενών

Για την επιλογή των ασθενών εφαρμόστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Πιο αναλυτικά:

2.2.5.1 Κριτήρια εισόδου

Ως κριτήρια εισόδου στη μελέτη ορίστηκαν τα εξής:

1. Ηλικία ασθενών: 18-65 ετών
2. Κλινική διάγνωση ατοπικής δερματίτιδας (ήπιας-μέτριας μορφής) ή ασθενών με ιστορικό ατοπίας
3. Περιπατητικοί ασθενείς
4. Ασθενείς συνεργάσιμοι και πρόθυμοι να ακολουθήσουν το πρωτόκολλο
5. Γραπτή συναίνεση των ασθενών, μετά από λεπτομερή ενημέρωση σχετικά με τη διεξαγωγή της μελέτης, η οποία θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις αρχές της καλής κλινικής πρακτικής του Helsinki.

2.2.5.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Ως κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη ορίστηκαν τα εξής:

1. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη δεν θα πρέπει να έχουν λάβει τοπική αγωγή με κορτικοστεροειδή, τοπικά ανοσοτροποποιητικά, αντισταμινικά, αντιβιοτικά ή ενυδατικούς παράγοντες για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας
2. Δεν θα πρέπει να έχουν λάβει συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά ή αντιβιοτικά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας
3. Έγκυες, θηλάζουσες γυναίκες ή γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης
4. Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (ή άλλο μη ρυθμιζόμενο χρόνιο πρόβλημα)

5. Γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά των σκευασμάτων που θα χορηγηθούν.

2.2.6 Αξιολόγηση σκευάσματος

Το σκεύασμα θα αξιολογηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Ως τελικό σημείο, θα θεωρηθεί η 4^η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η αξιολόγηση θα τεκμηριωθεί με βάση την αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού και τη βελτίωση των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος των ασθενών (άδηλη απώλεια νερού, ενυδάτωση, ερυθρότητα). Επιπλέον, στο τέλος της θεραπείας, θα χορηγηθεί ερωτηματολόγιο στους ασθενείς για την περαιτέρω αξιολόγηση του σκευάσματος, τη σύγκρισή του με το σκεύασμα του εμπορίου και την ύπαρξη πιθανών προβλημάτων/ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

2.2.7 Πειραματική διαδικασία

Στη παρούσα μελέτη, θα ερευνηθεί η λειτουργικότητα του δερματικού φραγμού (με τη χρήση εμβιομηχανικών μεθόδων) και η αποκατάστασή του μετά από πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας. Παράλληλα με τη φυσική αποκατάσταση, θα μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σκευάσματος που περιέχει ως δραστικά συστατικά ελαϊκό εκχύλισμα ισόποδου *Ceratothoa oestroides*, γλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου.

Αρχικά, εάν ένας ασθενής πληρεί τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη, θα ενημερώνεται αναλυτικά για το είδος, τον σκοπό, την διαδικασία, τα δικαιώματα και τις υποχρεώσεις του κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στη συνέχεια θα ακολουθεί έγγραφη συγκατάθεση του ασθενή και χορήγηση έντυπων φυλλαδίων που θα αναφέρουν τις λεπτομέρειες της μελέτης καθώς και αναλυτικές οδηγίες για την εφαρμογή των σκευασμάτων.

Μετά την είσοδο ενός ασθενή στη μελέτη, θα ακολουθεί καταγραφή ενός ενδεικτικού ιατρικού ιστορικού (ηλικία, βάρος, ύψος, βασικά στοιχεία για την έναρξη και την πορεία της ατοπικής δερματίτιδας, οικογενειακό και ατομικό ιστορικό ατοπίας, προηγούμενη θεραπευτική αγωγή, υπολογισμός δείκτη SCORAD) καθώς και φυσική εξέταση του ασθενή. Επίσης θα συμπληρώνεται ένα ερωτηματολόγιο για τη ποιότητα ζωής του ασθενή (DLQI). Ο δείκτης SCORAD και το ερωτηματολόγιο θα χρησιμοποιηθούν για την κατάταξη ενός ασθενή με ατοπική δερματίτιδα, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή).

Στη συνέχεια, θα προκληθεί οξεία ερεθιστική δερματίτιδα (μικρής και ελεγχόμενης κλίμακας) στον βραχίονα των προς εξέταση εθελοντών με την εφαρμογή ερεθιστικών παραγόντων (SLS 4% για 24 ώρες) κατόπιν κλειστής περιόδου με τη χρήση Finn Champers των 20mm από διηθητικό χαρτί. Επιπλέον σε παρακείμενη θέση, θα τοποθετηθούν οι μάρτυρες: μία θέση ανοιχτή, χωρίς τη χρήση Finn Champers (χωρίς συνθήκες εγκλεισμού) και χωρίς εφαρμογή SLS, μία θέση κλειστή με χρήση Finn Champers (συνθήκες εγκλεισμού) και χωρίς εφαρμογή SLS και μία θέση όπου θα εφαρμοστεί φυσιολογικός ορός. Οι θέσεις των ανωτέρω προκλήσεων καθορίστηκαν βάσει τυχαιοποίησης. Αυτές οι τέσσερις θέσεις θα υπάρχουν σε δύο παρακείμενα σημεία στο δεξί βραχίονα και σε ένα στο αριστερό. Το υπό μελέτη σκεύασμα και το σκεύασμα

του εμπορίου θα εφαρμόζονται και στις τέσσερις θέσεις του ενός βραχίονα (θέση όπου έχει εφαρμοστεί το SLS και οι τρεις μάρτυρες) βάση τυχαιοποίησης, ενώ στις υπολειπόμενες τέσσερις θέσεις δεν θα εφαρμόζεται καθόλου σκεύασμα.

Μετά την αφαίρεση του SLS (ημέρα 2^η) και αφού ακολουθήσει μία ημέρα ηρεμίας (ημέρα 3^η), θα εφαρμοστούν το υπό μελέτη σκεύασμα και σκεύασμα του εμπορίου με γνωστή αποτελεσματικότητα, το ένα στο δεξιό βραχίονα και το άλλο στον αριστερό. Οι επαλείψεις των σκευασμάτων θα είναι καθημερινές (δύο φορές την ημέρα) και τελικό σημείο της θεραπείας θα θεωρηθεί η 4^η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Για την αξιολόγηση της αποκατάστασης του δερματικού φραγμού θα χρησιμοποιηθούν η μέθοδος του visual scoring, η φωτοτεκμηρίωση και οι εμβιομηχανικές μετρήσεις (μέτρηση άδηλης απώλειας νερού, ενυδάτωσης και ερυθρότητας). Οι συγκεκριμένες μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν σε θερμοκρασία δωματίου 20-23 °C και σε σχετική υγρασία 35-40%. Η συχότητα των ανωτέρω μετρήσεων περιγράφεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής:

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Διάγραμμα ροής μελέτης

Διαδικασία	D0 (διαλογή ασθενών, πρόκληση ερεθιστικής δερματίτιδας)	D1	D2 (ημέρα ηρεμίας)	D4 (2 ^η ημέρα εφαρμογής σκευασμάτων)	D7	D28
Έγγραφη συγκατάθεση ασθενή (μετά από ενημέρωση)	x					
Ιατρικό ιστορικό & φυσική εξέταση	x					
Κλινική αξιολόγηση	x	x	x	x	x	x
Φωτοτεκμηρίωση	x	x	x	x	x	x
Τοποθέτηση SLS 2% patch test στο βραχίονα των ασθενών	x					
Αφαίρεση SLS 2% patch test		x				
Υπολογισμός του δείκτη SCORAD	x					
Visual scoring		x	x	x	x	x
Εμβιομηχανικές μετρήσεις	x	x	x	x	x	x

Συμπλήρωση ερωτηματολογίου DLQI	x					x
---------------------------------	---	--	--	--	--	---

Σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη καταγράφονται όλα τα παραπάνω δεδομένα στο αντίστοιχο Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF). Ως τελικό σημείο για κάθε ασθενή, θα θεωρηθεί η 4^η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση τερματισμού της θεραπείας, είτε λόγω τέλους της μελέτης είτε οιαδήποτε άλλου λόγου, θα συμπληρώνεται το Έντυπο Τέλους Μελέτης.

2.2.8 Οργανολογία-πρωτόκολλα μετρήσεων

2.2.8.1 Visual scoring

Η μέθοδος visual scoring χρησιμοποιείται για την ανάγνωση και την αξιολόγηση των επιδερμικών δοκιμασιών (patch tests). Στον πίνακα 8 αναλύεται η μέθοδος αξιολόγησης.³³¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Visual scoring³³¹

Score	Βαρύτητα αντίδρασης	Εκδηλώσεις
? +	Αμφίβολη αντίδραση	Μόνο ήπιο ερύθημα
+	Ασθενώς θετική αντίδραση	Ερύθημα, διήθηση, πιθανή βλατίδα
++	Έντονη θετική αντίδραση	Ερύθημα, διήθηση, φυσαλίδες
+++	Εξαιρετικά θετική αντίδραση	Έντονο ερύθημα, διήθηση, συρρέουσες φυσαλίδες-πομφόλυγα
-	Αρνητική αντίδραση	
IR	Ερεθιστική αντίδραση διαφόρων τύπων	

2.2.8.2 Όργανα εμβιομηχανικών μετρήσεων

- Corneometer CM 820: μέτρηση ενυδάτωσης κεράτινης στιβάδας
- Tewameter TM 210: μέτρηση άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)
- Mexameter MX 18: μέτρηση ερυθρότητας

2.2.9 Ηθικά θέματα

Η έρευνα θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις αρχές καλής κλινικής πρακτικής του Ελσίνκι, με σεβασμό προς τον ασθενή.³³² Για την πλήρη διαφάνεια οι ασθενείς και το νοσηλευτικό προσωπικό θα ενημερωθούν επαρκώς:

- για τη φύση και το σκοπό της μελέτης,
- τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων,
- τη διασφάλιση της ανωνυμίας,

- τη χρήση των ευρημάτων της μελέτης και τα οφέλη, τα οποία θα προκύψουν από την έρευνα,
- το δικαίωμα άρνησης να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Σε περίπτωση που κατά την διεξαγωγή της μελέτης, ο επιστημονικός υπεύθυνος της έρευνας ή ο υπεύθυνος ιατρός διαπιστώσει την ύπαρξη οποιουδήποτε προβλήματος που θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των συμμετεχόντων, μπορεί άμεσα να διακόψει τη μελέτη.

2.3 Διαχείριση δεδομένων- Στατιστική ανάλυση

Για τη διαχείριση και στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS.

3. Αποτελέσματα

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

3.1 Κλινική εικόνα

3.1.1 Γενικές παρατηρήσεις πριν την έναρξη της τοπικής θεραπείας (ημέρα 1-23)

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

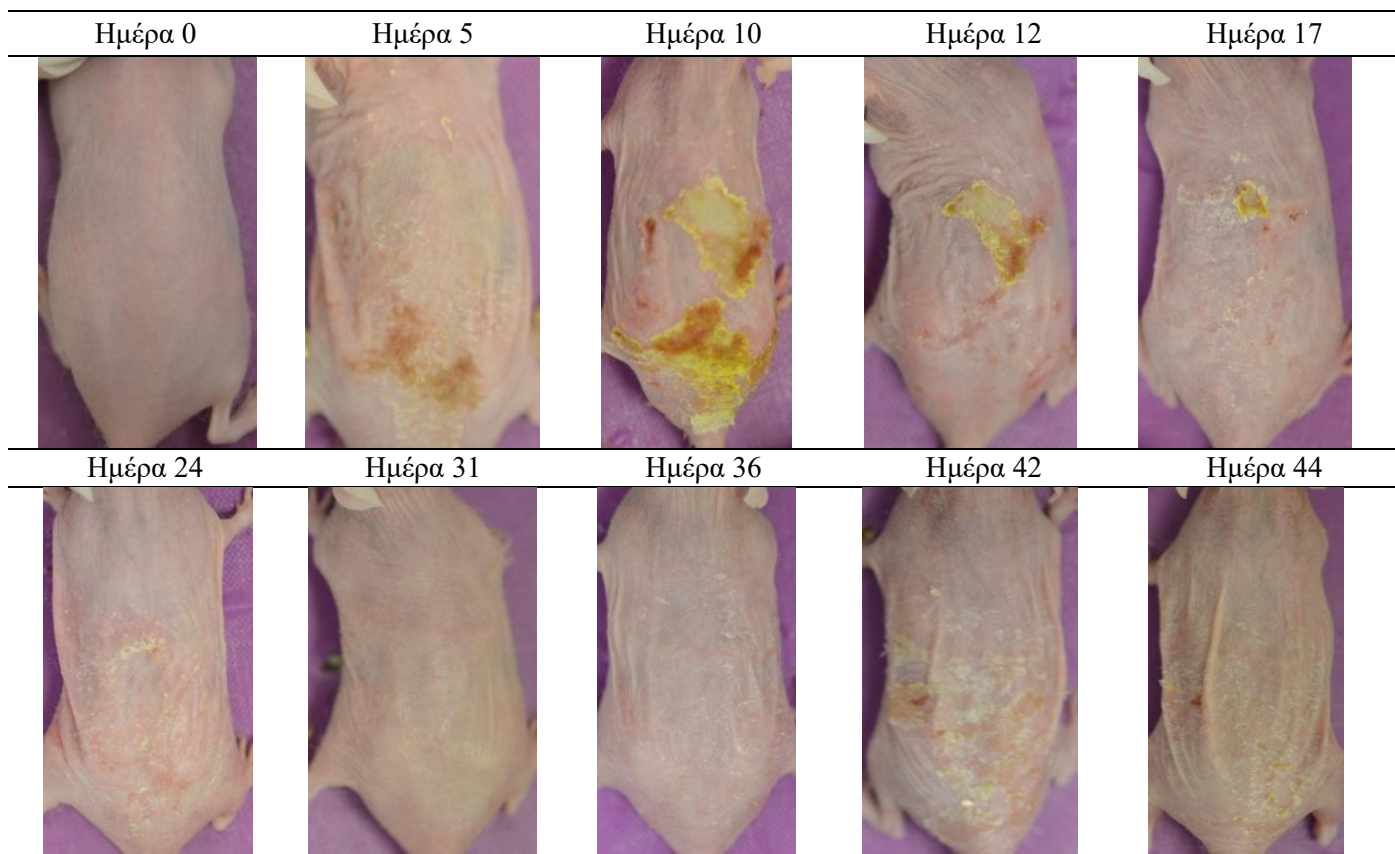
Την δεύτερη περίοδο επαλείψεων (ημέρα 8-23), παρατηρήθηκαν πιο έντονες διαφορές στην κλινική εικόνα των μυών μέρα με τη μέρα. Πιο συγκεκριμένα, τις μέρες όπου πραγματοποιούνταν επάλειψη με το DNCB, τα συμπτώματα των μυών ήταν ηπιότερα και σαφώς μειωμένα και η κλινική τους εικόνα καλύτερη, ενώ την ημέρα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

ισοπόδου-γλωροκρεσόλης), ενώ μέχρι την ημέρα 23 τα συμπτώματα ήταν ελαφρώς ηπιότερα, το δέρμα όμως των μυών συνέχιζε να εμφανίζει αρκετά έντονη ξηροδερμία και απολέπιση.

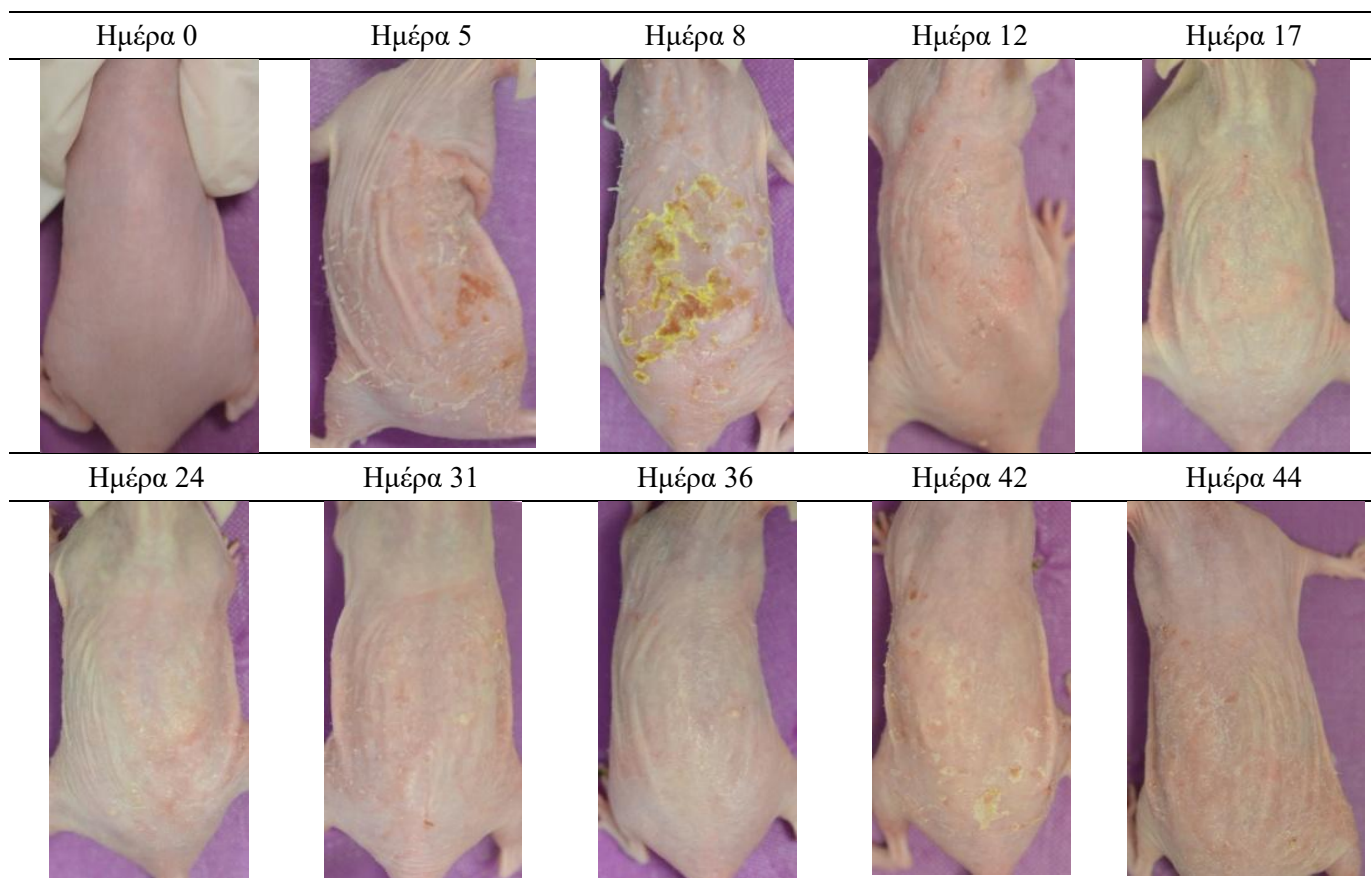
3.1.2 Παρατηρήσεις για κάθε ομάδα μετά την έναρξη της τοπικής θεραπείας (ημέρα 24-43)

3.1.2.1 Μάρτυρες

Οι μάρτυρες μέχρι την ημέρα 37 παρουσίασαν ήπια ξηροδερμία, ερυθρότητα και πάχυνση. Την ημέρα 37 εμφανίσθηκε πιο έντονη ξηροδερμία, εκτεταμένη απολέπιση και λειχνοποίηση και κάποιες μικρές πληγές. Τις τελευταίες μέρες (ημέρα 40-44), η κλινική εικόνα των μυών χειροτέρευσε και οι μύες έγιναν αρκετά νευρικοί. Στις εικόνες 29 και 30 παρουσιάζεται η εξέλιξη της ατοπικής δερματίτιδας στους μύες 4 και 6.



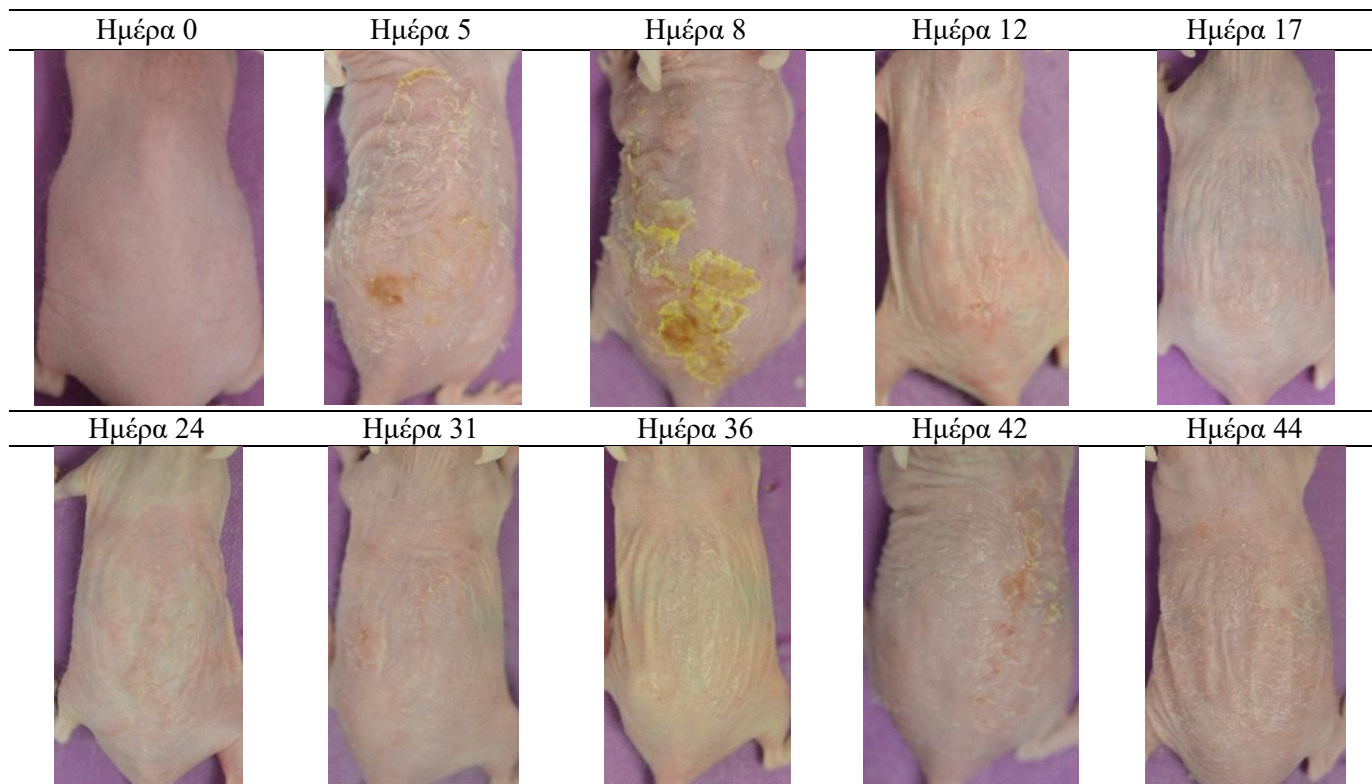
Εικόνα 29: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 4 [ομάδα των μαρτύρων]



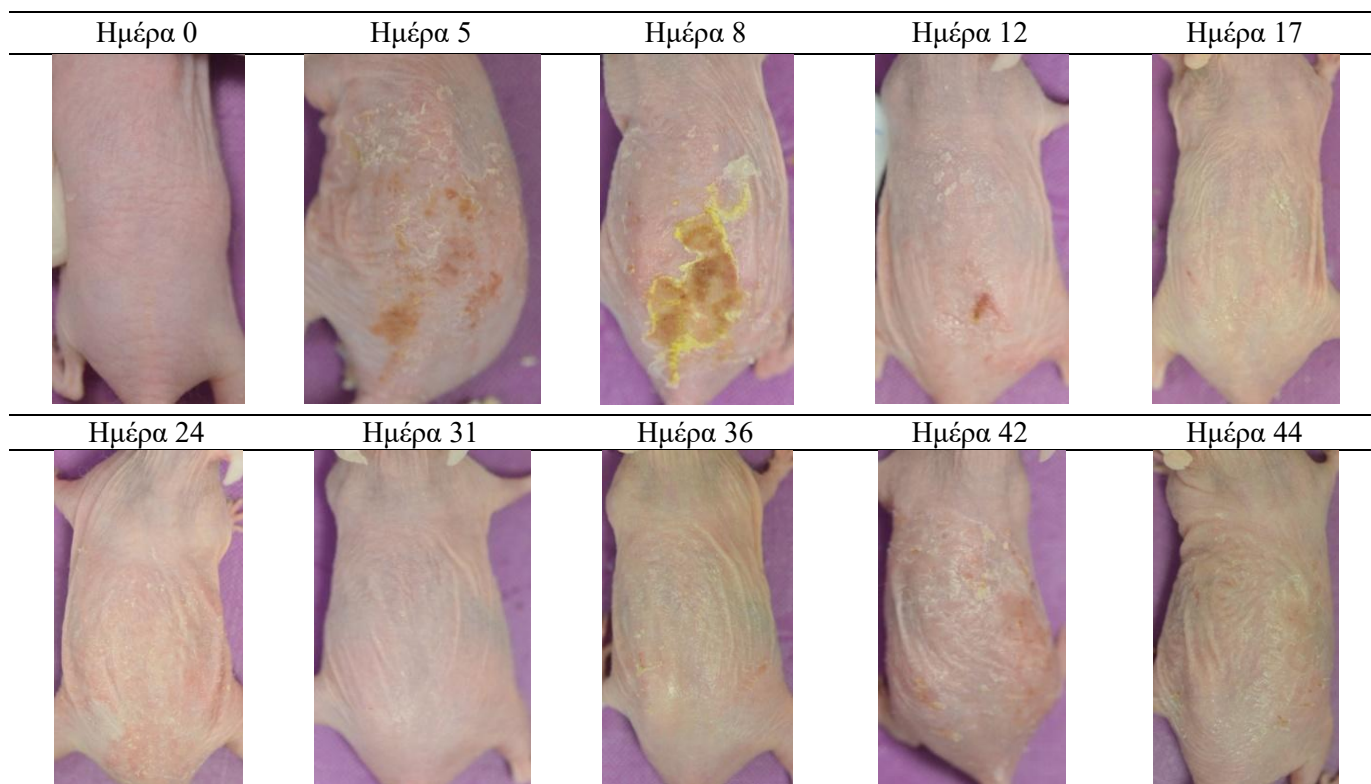
Εικόνα 30: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μν 6 [ομάδα των μαρτύρων]

3.1.2.2 Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)

Οι μύες της ομάδας του ισοπόδου μέχρι την ημέρα 37 εμφάνισαν ερυθρότητα, αρκετή ξηροδερμία και απολέπιση (με πιο βελτιωμένη εικόνα τις ημέρες 33 και 36). Την 38^η ημέρα, η κλινική εικόνα παρουσίασε μία μικρή βελτίωση, ενώ τις τελευταίες μέρες (ημέρα 42-44) οι περισσότεροι μύες της ομάδας (8 στους 10) παρουσίασαν πιο έντονη ξηροδερμία, απολέπιση και πάχυνση σε ορισμένα σημεία. Στις εικόνες 31 και 32 παρουσιάζεται η εξέλιξη της ατοπικής δερματίτιδας στους μύες 4 και 10.



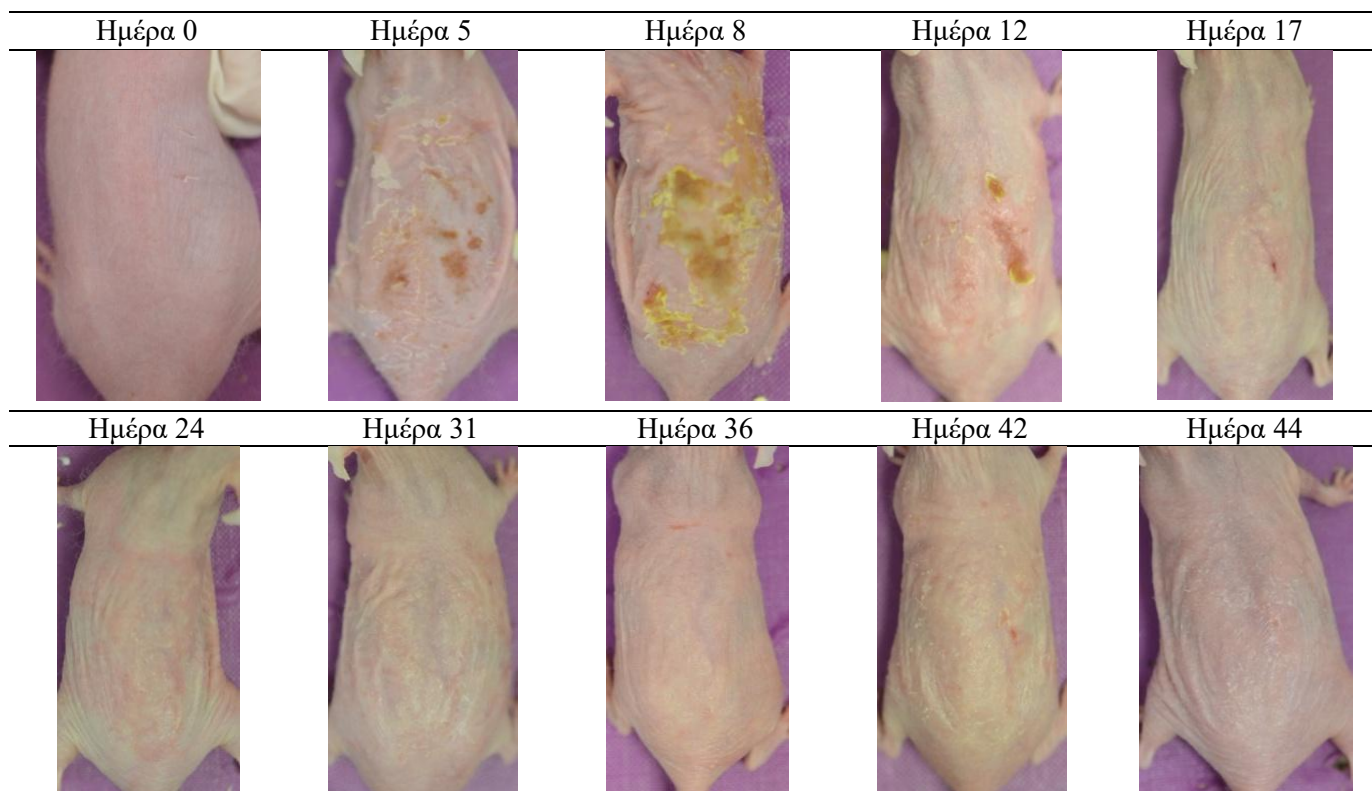
Εικόνα 31: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 4-τοπικό σκεύασμα Α [ισοπόδου]



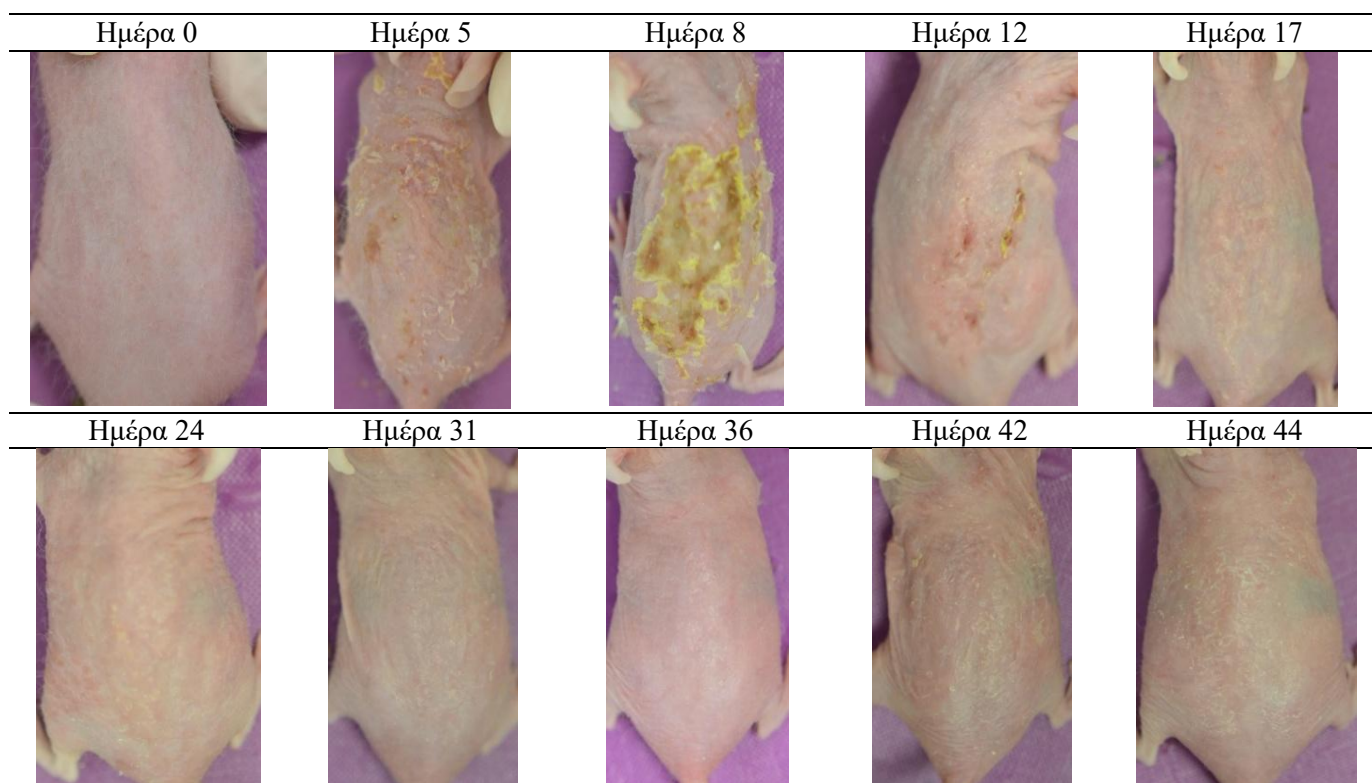
Εικόνα 32: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 10-τοπικό σκεύασμα A [ισοπόδου]

3.1.2.3 Τοπικό σκεύασμα B (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)

Οι μύες της ομάδας του ισοπόδου-γλωροκρεσόλης μέχρι την ημέρα 37 παρουσίασαν ξηροδερμία, ερυθρότητα, απολέπιση και πάχυνση (πιο βελτιωμένη κλινική εικόνα την ημέρα 33 και 36). Πιο συγκεκριμένα, την ημέρα 36 το δέρμα των μυών είχε πολύ καλή κλινική εικόνα, ενώ την ημέρα 37 εμφάνισε ξανά ήπια ξηρότητα και απολέπιση. Από τις ημέρες 42-44, το δέρμα των μυών βελτιώθηκε και την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) οι μισοί μύες εμφάνιζαν ελαφριά ερυθρότητα και μέτρια ξηρότητα ενώ οι άλλοι μισοί είχαν μία πολύ καλύτερη κλινική εικόνα, με ελαφριά ξηροδερμία και απολέπιση. Στις εικόνες 33 και 34 παρουσιάζεται η εξέλιξη της ατοπικής δερματίτιδας στους μύες 3 και 6.



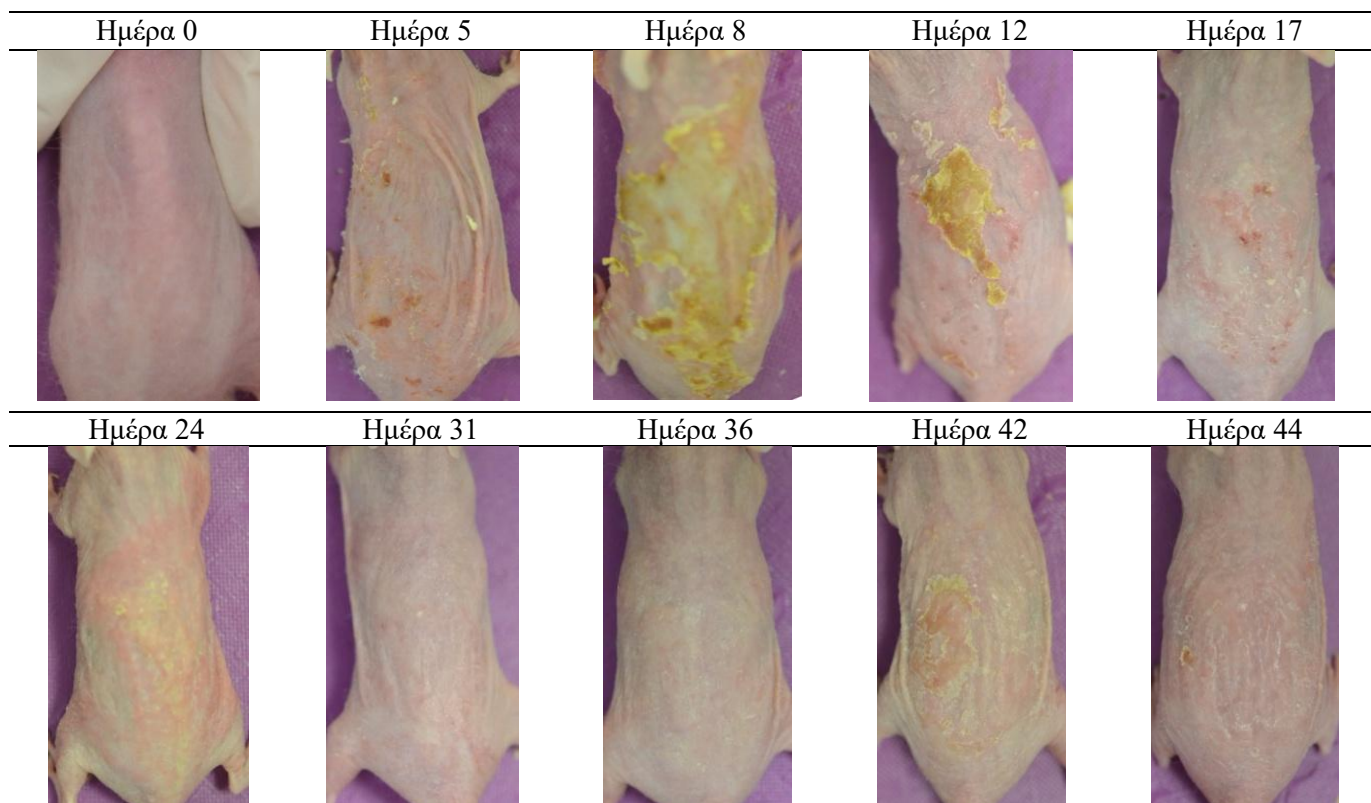
Εικόνα 33: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 3-τοπικό σκεύασμα Β [ισοπόδου & χλωροκρεσόλης]



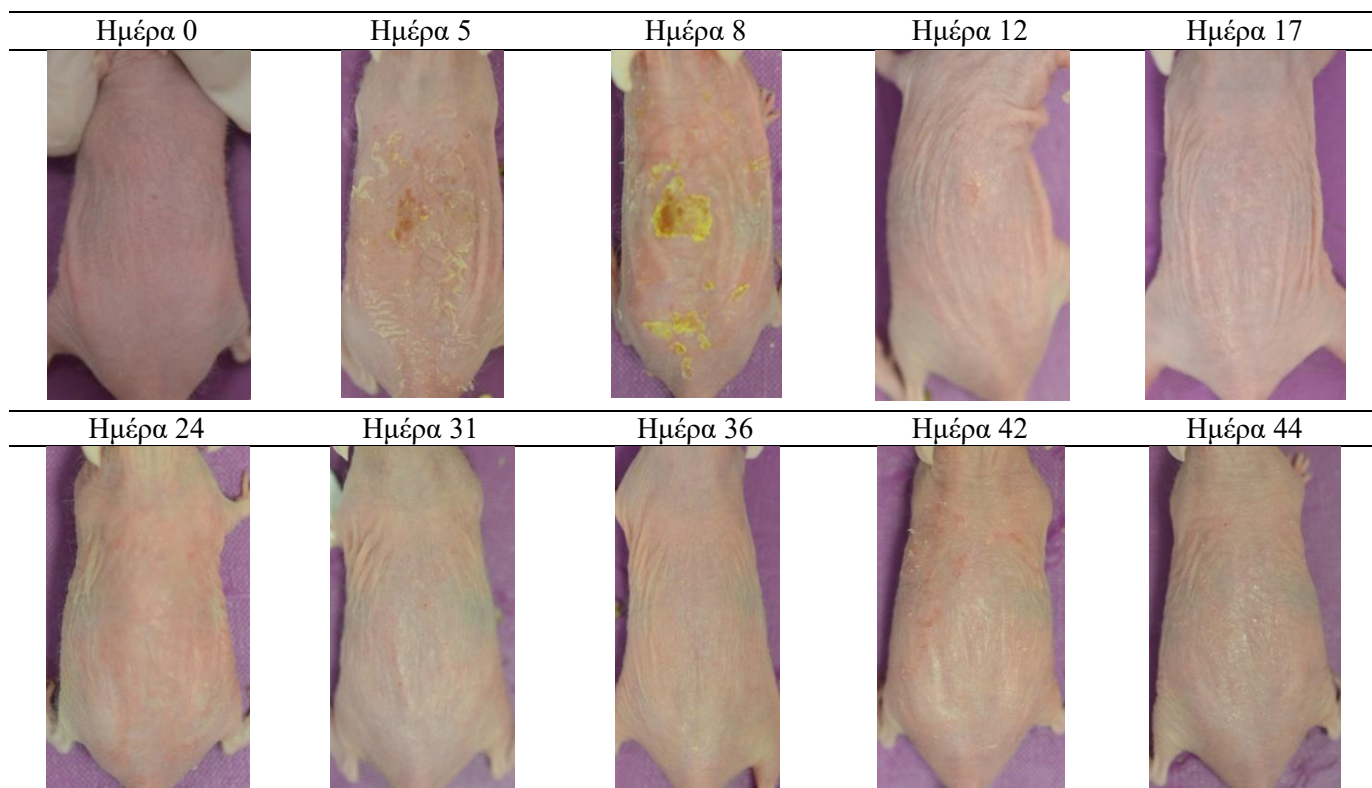
Εικόνα 34: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 6-τοπικό σκεύασμα Β [ισοπόδου & χλωροκρεσόλης]

3.1.2.4 Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)

Οι μύες της ομάδας του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης μέχρι την ημέρα 37 παρουσίασαν παρόμοια χαρακτηριστικά με την ομάδα του ισοπόδου και της χλωροκρεσόλης, με ελαφρώς καλύτερη κλινική εικόνα. Την 37^η ημέρα είχαν την πιο έντονη ξηροδερμία απ' όλες τις ομάδες, ενώ από την ημέρα 38-41 είχαν τη λιγότερη ξηρότητα. Την τελευταία ημέρα (ημέρα 44), 6 από τους 10 μύες είχαν πολύ καλή κλινική εικόνα με ελάχιστη ξηροδερμία και εντοπισμένη απολέπιση. Στις εικόνες 35 και 36 παρουσιάζεται η εξέλιξη της ατοπικής δερματίτιδας στους μύες 4 και 10.



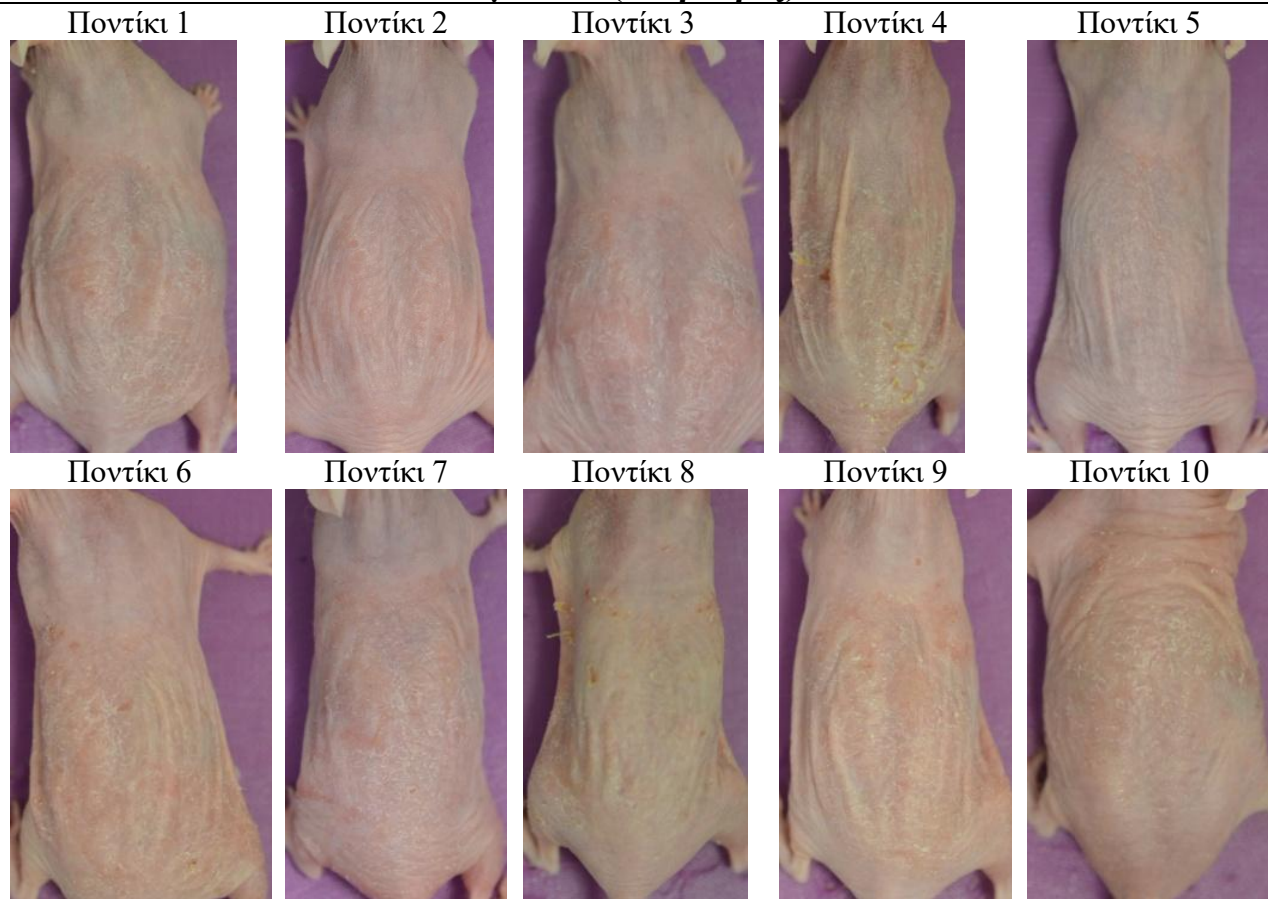
Εικόνα 35: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μυ 4-τοπικό σκεύασμα Γ [ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης]



Εικόνα 36: Η εξέλιξη της κλινικής εικόνας στο μν 10-τοπικό σκεύασμα Γ [ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης]

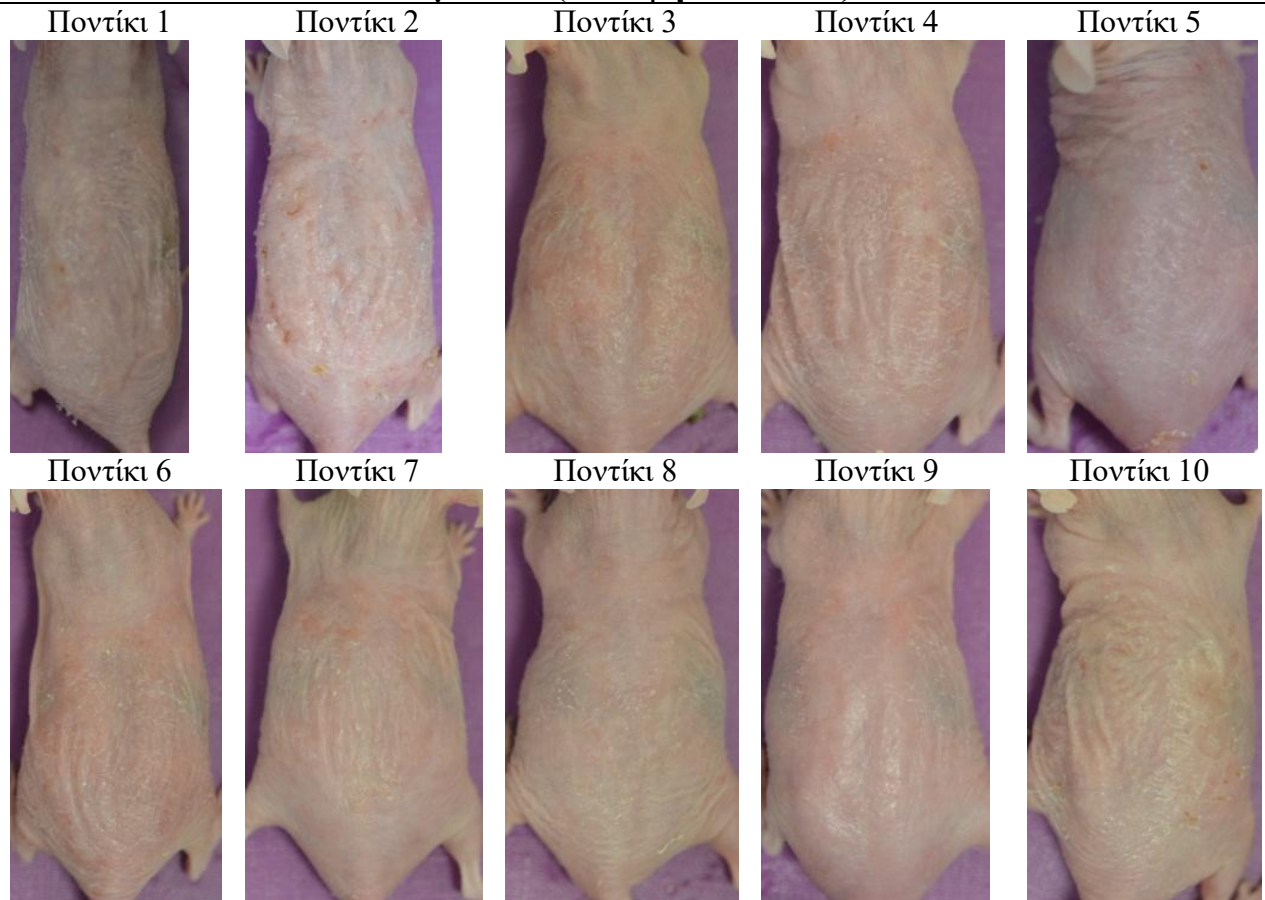
Στις παρακάτω εικόνες [Εικόνες 37-40]παρουσιάζεται η κλινική εικόνα των μυών όλων των ομάδων την τελευταία ημέρα του πειράματος.

Ομάδα 1 (Μάρτυρες)



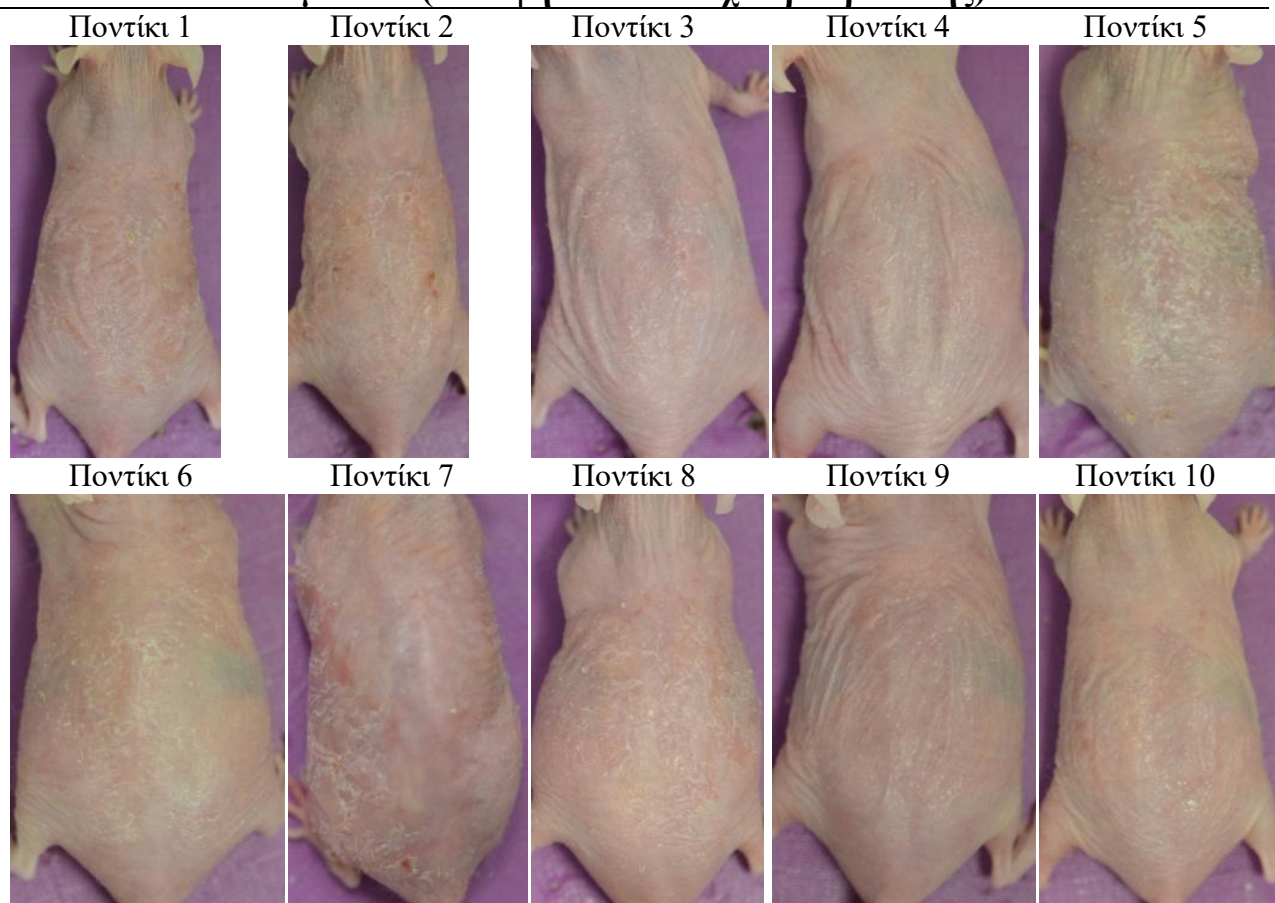
Εικόνα 37: Η κλινική εικόνα όλων των μυών της ομάδας των μαρτύρων την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) του πειράματος

Ομάδα 2 (Αλοιφή ισοπόδου)



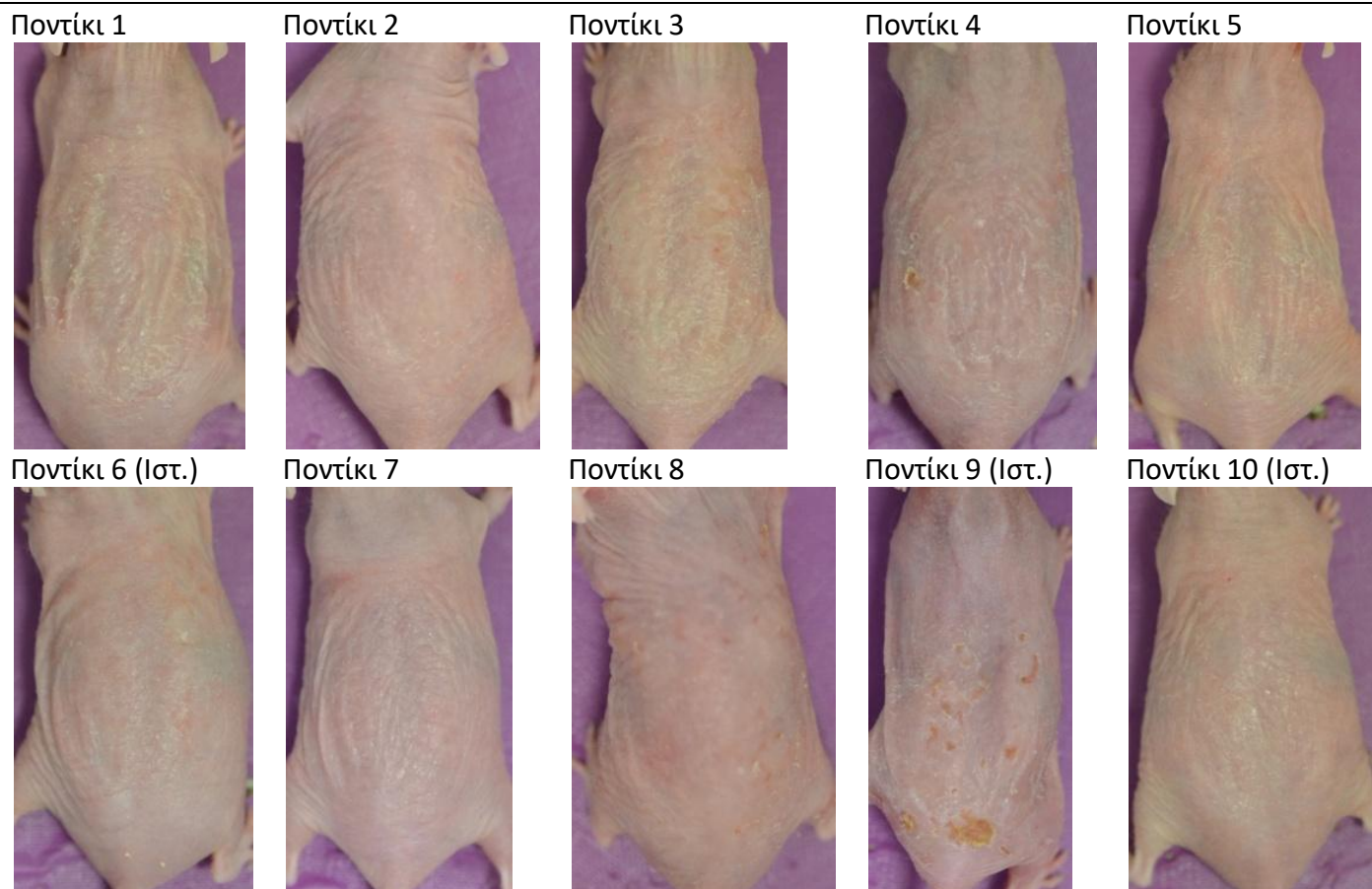
Εικόνα 38: Η κλινική εικόνα όλων των μυών της ομάδας του ισοπόδου την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) του πειράματος

Ομάδα 3 (Αλοιφή ισοπόδου-χλωροκρεσόλης)



Εικόνα 39: Η κλινική εικόνα όλων των μυών της ομάδας του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) του πειράματος

Ομάδα 4 (Αλοιφή ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης)

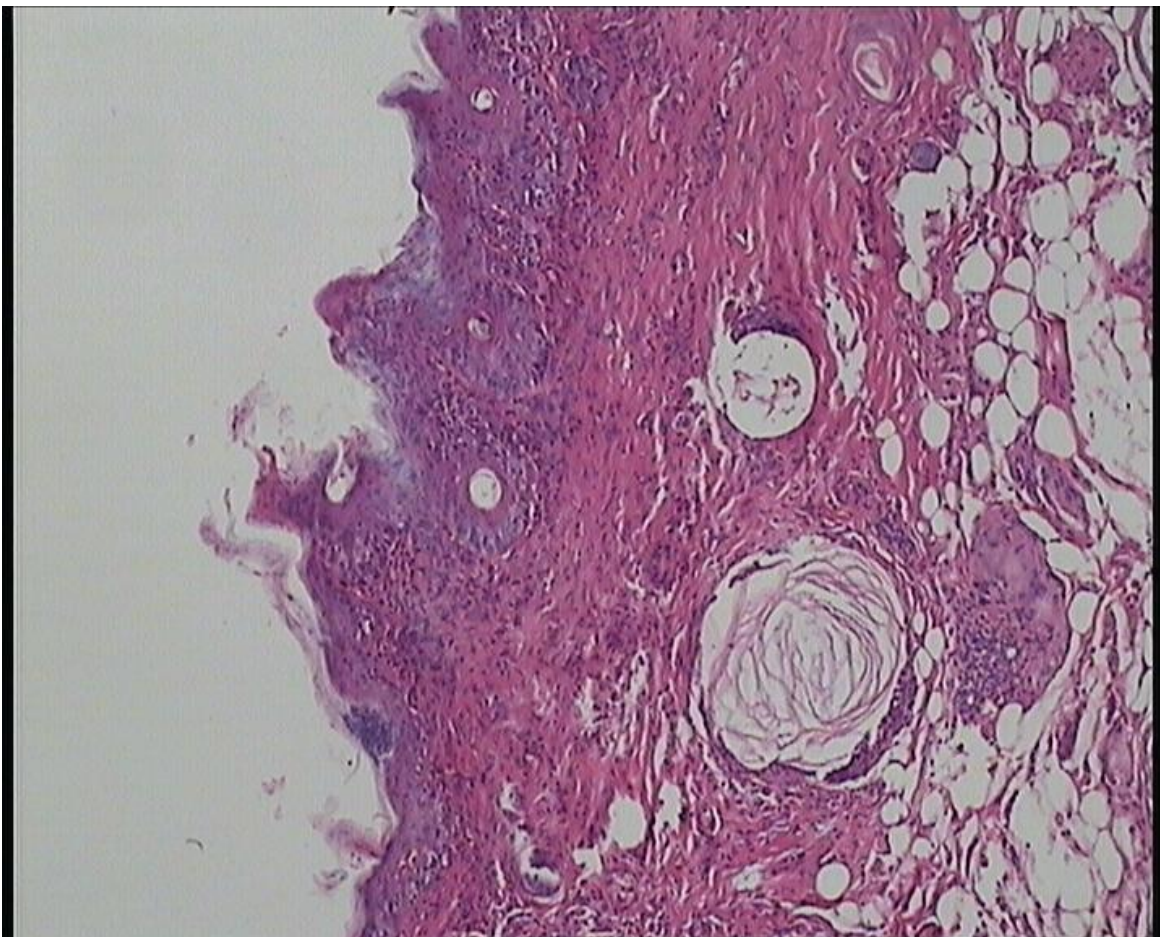


Εικόνα 40: Η κλινική εικόνα όλων των μυών της ομάδας της ομάδας του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης-ελαιασίνης την τελευταία ημέρα (ημέρα 44) του πειράματος

3.2 Ιστοπαθολογικά αποτελέσματα

3.2.1 Μάρτυρες

Στον ιστοπαθολόγο κ. Σφηνιαδάκη (Διευθυντής Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών) δόθηκαν για ανάλυση οι μύες 2, 3 & 7 από την ομάδα των μαρτύρων. Παρακάτω παρουσιάζεται η εικόνα του μυ 7 [Εικόνα 41]

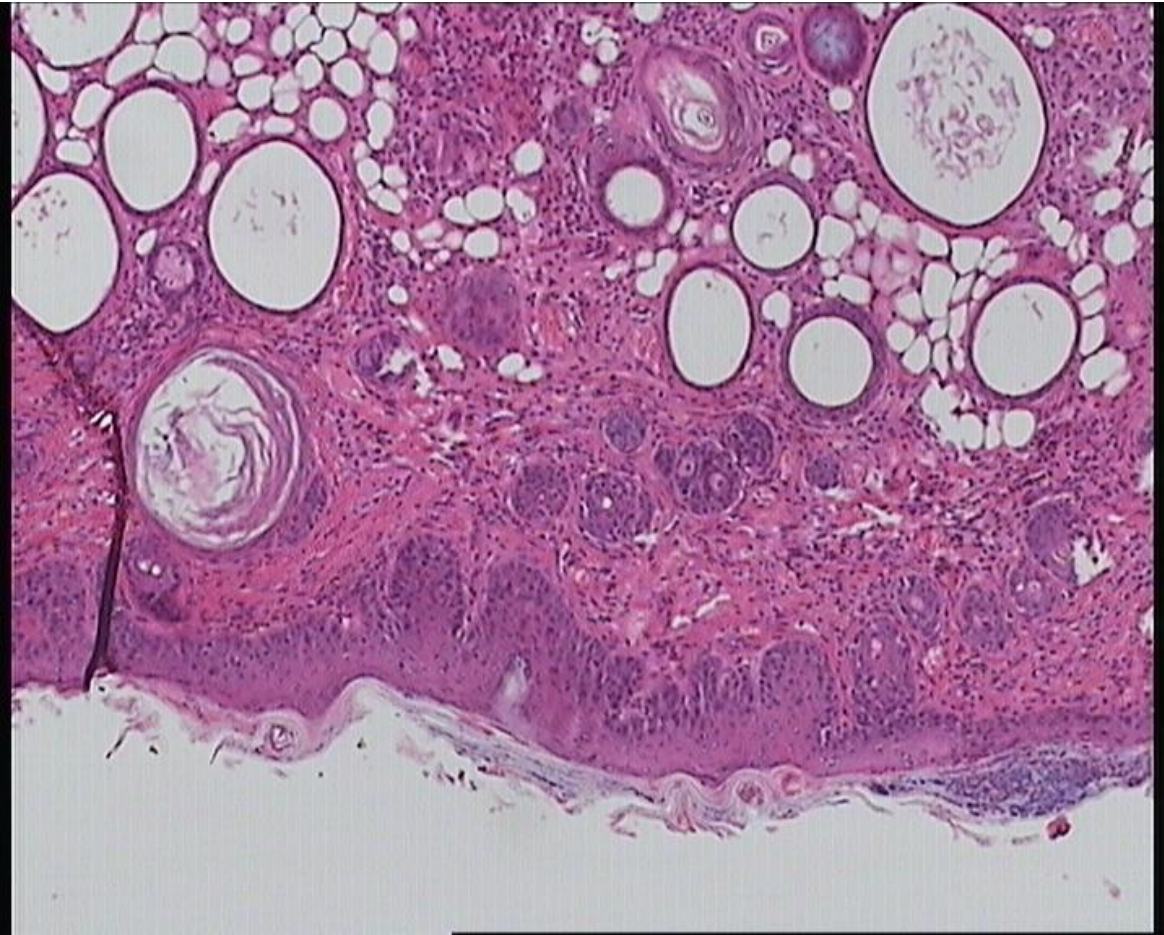


Εικόνα 41: Ιστοπαθολογική εικόνα (x100) μαρτύρων [DNCB](μυς 7)

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

3.2.2 Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδου)

Στον ιστοπαθολόγο δόθηκαν για ανάλυση οι μύες 3, 5 & 10 από την ομάδα του ισοπόδου. Παρακάτω παρουσιάζεται η εικόνα του μυ 3 [Εικόνα 42]

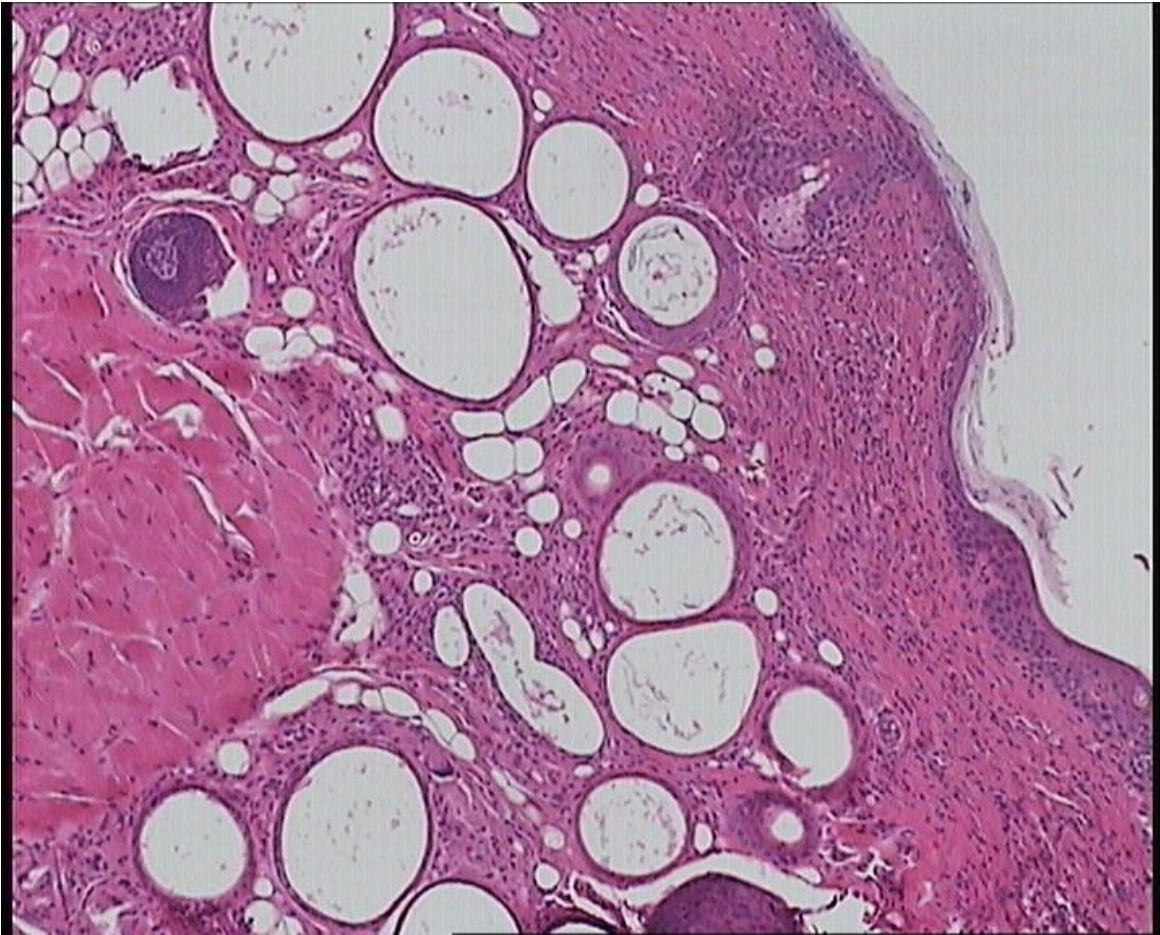


Εικόνα 42: Ιστοπαθολογική εικόνα (x100) τοπικού σκευάσματος Α [ισοπόδου](μυς 3)

Ιστοπαθολογικά, τα δείγματα της ομάδας του ισοπόδου (τοπικό σκεύασμα Α) παρουσίασαν έντονη φλεγμονή στην επιδερμίδα, εξελκώσεις (κυρίως στην επιδερμίδα, όχι τόσο στο χόριο) και υπερκεράτωση (σε μικρότερο όμως βαθμό σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων). Στα δείγματα επίσης παρατηρήθηκαν συναθροίσεις πολυμορφοπύρηνων.

3.2.3 Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)

Στον ιστοπαθολόγο δόθηκαν για ανάλυση οι μύες 1,3 & 7 από την ομάδα του ισοπόδου-γλωροκρεσόλης. Παρακάτω παρουσιάζεται η εικόνα του μυ 3 [Εικόνα 43]

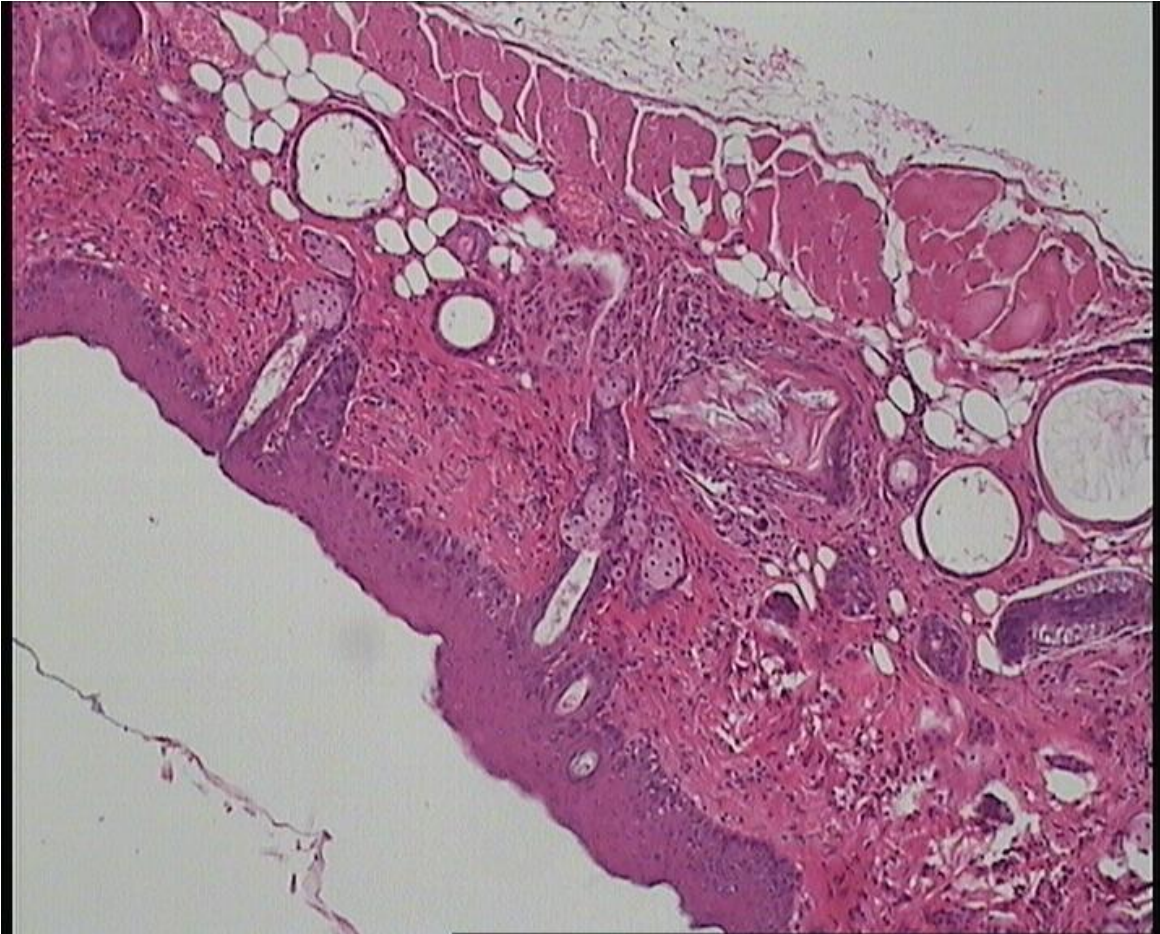


Εικόνα 43: Ιστοπαθολογική εικόνα (x100) τοπικού σκευάσματος Β [ισοπόδου & γλωροκρεσόλης](μυς 3)

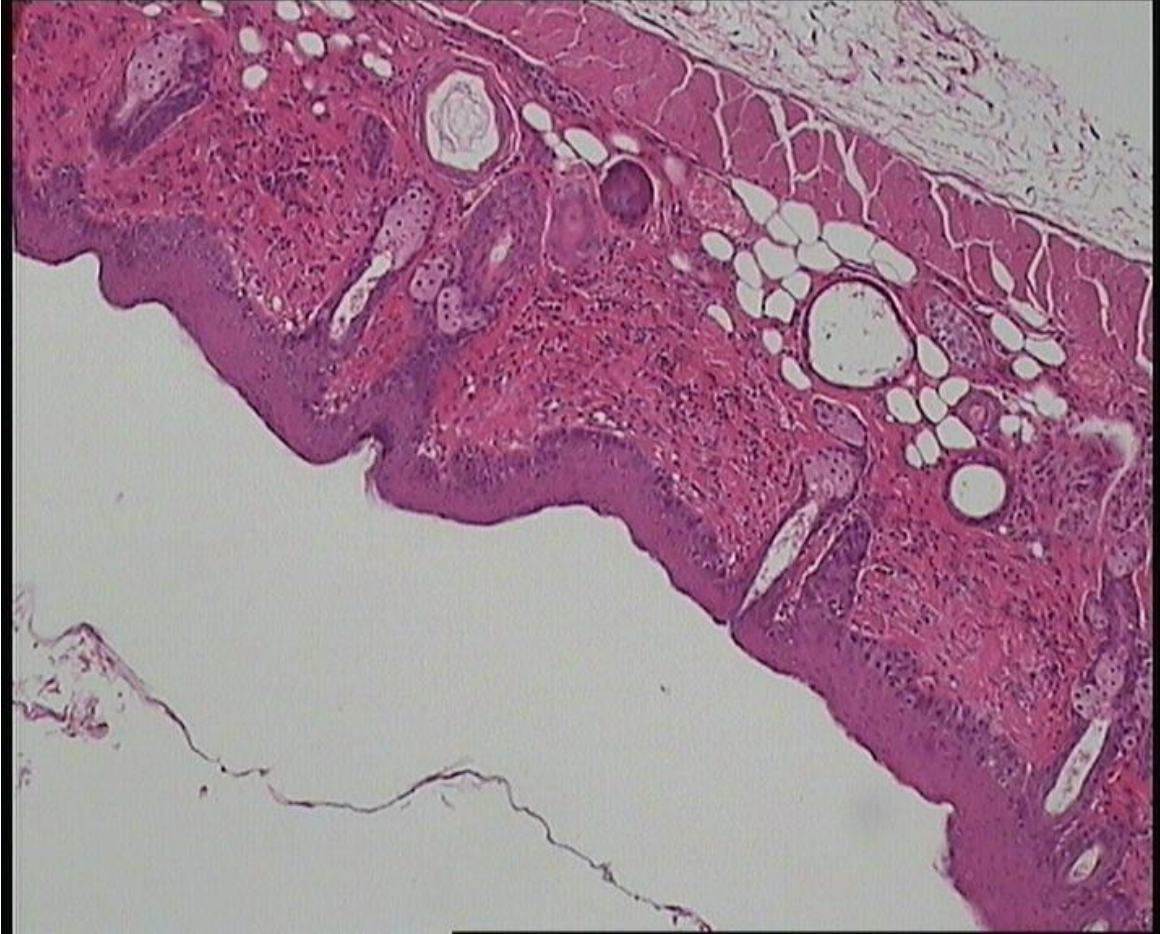
Ιστοπαθολογικά, τα δείγματα της ομάδας του ισοπόδου & γλωροκρεσόλης (τοπικό σκεύασμα Β) έδωσαν πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με την ομάδα του ισοπόδου. Πιο συγκεκριμένα, παρουσίασαν ελάχιστη έως καθόλου φλεγμονή, εξελκώσεις (κυρίως στην επιδερμίδα), υπερκεράτωση (σε μικρότερο βαθμό από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Α) και αραιές συναθροίσεις πολυμορφοπύρηνων.

3.2.4 Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)

Στον ιστοπαθολόγο δόθηκαν για ανάλυση οι μύες 6,9 & 10 από την ομάδα του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-εκχυλίσματος ελαιολάδου (ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη). Παρακάτω παρουσιάζονται οι εικόνες του μυ 10, από δύο διαφορετικές περιοχές του δέρματος του [Εικόνα 44 και 45]



Εικόνα 44: Ιστοπαθολογική εικόνα (x100) τοπικού σκευάσματος Γ [ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης](μυς 10)



Εικόνα 45: Ιστοπαθολογική εικόνα (x100) τοπικού σκευάσματος Γ [ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης](μυς 10)

Ιστοπαθολογικά, όλα τα δείγματα της ομάδας του ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης (τοπικό σκευάσμα Γ) παρουσίασαν ελάχιστη έως καθόλου φλεγμονή και ελάχιστη υπερκεράτωση.

3.3 Εμβιομηχανικές μετρήσεις

3.3.1 Άδηλη απώλεια ύδατος

Οι μετρήσεις της άδηλης απώλειας νερού (TEWL) του δέρματος των μυών πραγματοποιήθηκαν στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος (ημέρα 44) του πειράματος και τις ημέρες 3, 6, 9, 12, 16, 19, 23, 27, 30, 34, 37, 41 και 44. Στους πίνακες 9, 10, 11 και 12 παρουσιάζονται οι τιμές των μετρήσεων για όλους τους μύες όλων των ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Οι μετρήσεις της TEWL για τους μύες της ομάδας των μαρτύρων

TEWL	Μάρτυρες													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44

1	8,5	8,7	45,6	51,0	18,1	12,8	13,2	25,5	20,4	17,7	48,7	15,6	15,7	44,1
2	11,6	13,6	18,5	42,0	27,5	15,3	20,2	23,2	18,0	18,3	21,6	18,4	23,8	15,8
3	10,3	15,7	63,6	51,3	34,8	9,1	41,3	14,9	28,8	19,3	42,8	22,4	68,4	48,9
4	7,3	8,1	36,6	45,6	41,2	13,9	16,3	24,2	54,8	45,3	31,6	20,4	29,7	25,0
5	7,8	8,9	38,7	48,3	16,5	14,3	10,9	12,2	26,8	27,2	26,5	19,2	31,3	22,9
6	9,5	13,8	30,6	26,1	28,9	28,4	30,5	18,3	27,9	54,9	47,6	36,2	66,8	54,1
7	10,8	11,1	34,9	42,6	30,5	8,4	9,8	17,2	35,3	24,9	33,1	15,8	61,7	56,3
8	8,5	9,3	40,2	37,6	18,5	22,8	38,6	40,4	38,0	15,9	36,4	32,3	45,3	65,9
9	8,8	8,5	30,8	26,2	29,4	11,9	33,3	18,5	29,5	35,8	42,8	44,8	12,0	32,5
10	9,8	9,5	48,4	42,9	36,2	9,7	30,6	15,0	40,2	37,1	43,2	29,8	68,5	23,6

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Οι μετρήσεις της TEWL για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκεύασματος Α (ισόποδο)

TEWL	Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	9,8	13,4	65,0	43,2	24,3	24,9	49,9	49,2	54,5	41,7	69,1	32,4	48,9	33,3
2	9,1	10,4	45,3	21,4	32,5	13,9	10,2	40,8	61,3	36,0	32,3	29,2	55,1	54,4
3	10,5	10,5	33,8	23,4	24,2	10,5	22,5	18,7	34,8	23,3	66,7	14,0	47,7	26,2
4	8,8	12,6	43,9	46,9	39,7	13,4	36,9	36,9	25,5	19,5	36,2	14,4	59,3	58,4
5	10,8	14,8	53,1	57,8	49,8	19,2	18,3	25,3	49,8	20,5	58,9	29,8	51,2	39,7
6	9,5	10,8	34,6	47,1	26,0	12,9	40,8	18,3	20,5	32,4	24,7	21,6	51,8	52,8
7	13,8	12,3	48,6	55,3	44,6	30,5	41,4	25,7	50,3	27,9	48,3	21,0	44,7	26,6
8	8,5	14,5	40,6	43,8	39,3	17,3	16,9	20,5	38,9	20,6	13,3	16,4	29,9	36,6
9	11,8	15,5	64,1	27,3	16,8	12,3	15,5	25,3	43,2	38,5	58,4	21,9	14,1	15,1

10	7,8	6,3	54,7	51,3	30,2	22,9	16,6	20,6	16,3	18,1	15,6	13,1	23,4	30,0
-----------	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

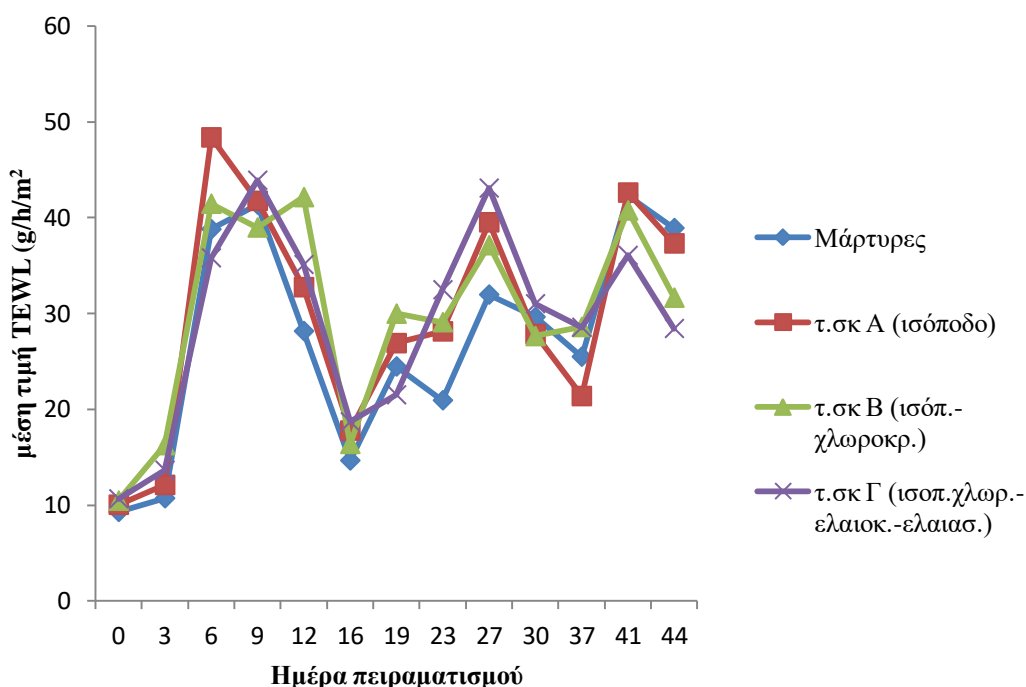
ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Οι μετρήσεις της TEWL για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)

TEWL	Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	8,7	14,7	29,0	31,8	26,5	13,7	13,9	27,0	19,3	19,6	46,8	37,3	30,2	26,4
2	10,5	8,6	47,2	44,6	55,5	28,9	44,1	42,8	57,7	49,4	62,2	26,8	46,8	30,8
3	11,4	12,7	60,8	33,6	57,4	16,7	23,4	18,4	38,9	32,2	38,6	18,3	30,6	42,8
4	8,3	7,9	23,5	18,9	17,9	12,3	35,5	18,8	31,3	16,5	34,8	32,9	40,1	24,1
5	7,9	14,5	37,0	31,4	47,4	12,1	13,1	35,5	46,7	27,2	39,3	23,5	24,9	30,8
6	10,0	23,9	51,2	51,4	35,7	13,5	32,1	25,5	41,7	17,3	28,2	37,1	50,7	36,3
7	10,3	16,3	46,2	43,8	62,5	15,6	26,6	49,4	35,5	38,5	54,3	46,5	54,3	44,6
8	9,8	11,6	18,6	25,4	21,5	8,3	37,5	16,8	41,9	21,8	42,4	17,8	51,8	24,3
9	15,1	36,2	44,9	56,6	49,4	25,4	43,9	34,3	34,7	34,1	25,2	27,8	26,8	30,3
10	12,7	16,2	56,1	52,2	47,6	17,4	29,7	22,4	23,5	19,8	36,4	17,9	51,3	26,1

ΠΙΝΑΚΑΣ 12: Οι μετρήσεις της TEWL για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη)

TEWL	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, γλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	8,2	8,4	22,9	18,1	16,3	10,2	14,3	19,1	68,4	36,3	57,6	25,8	25,3	24,7
2	12,1	10,9	31,8	52,0	19,0	14,6	17,0	25,8	55,3	35,6	43,1	33,0	18,6	24,4
3	10,8	24,2	20,3	53,8	52,2	15,8	21,8	44,6	32,3	30,6	42,0	23,1	55,4	31,0
4	10,5	19,4	66,0	40,2	46,7	28,0	38,4	28,1	41,2	48,7	47,1	40,7	25,7	35,8
5	9,4	9,6	42,5	49,3	33,6	20,9	22,1	46,7	36,9	27,9	36,3	20,9	28,9	22,9

6	7,2	8,9	29,2	53,9	23,4	13,2	14,2	25,1	25,2	25,1	49,3	27,3	35,0	34,3
7	12,6	17,0	70,8	58,8	35,2	15,2	22,5	21,1	37,9	25,8	32,6	24,3	28,1	16,1
8	10,3	14,6	22,4	32,1	48,5	22,8	16,8	46,8	47,3	28,5	79,3	36,5	45,4	26,8
9	12,3	10,5	29,3	62,8	59,1	36,4	37,2	44,2	63,9	30,5	72,8	28,5	71,8	48,9
10	13,2	12,9	22,8	18,0	17,1	9,9	10,8	23,3	22,4	21,2	21,8	25,5	26,4	19,4

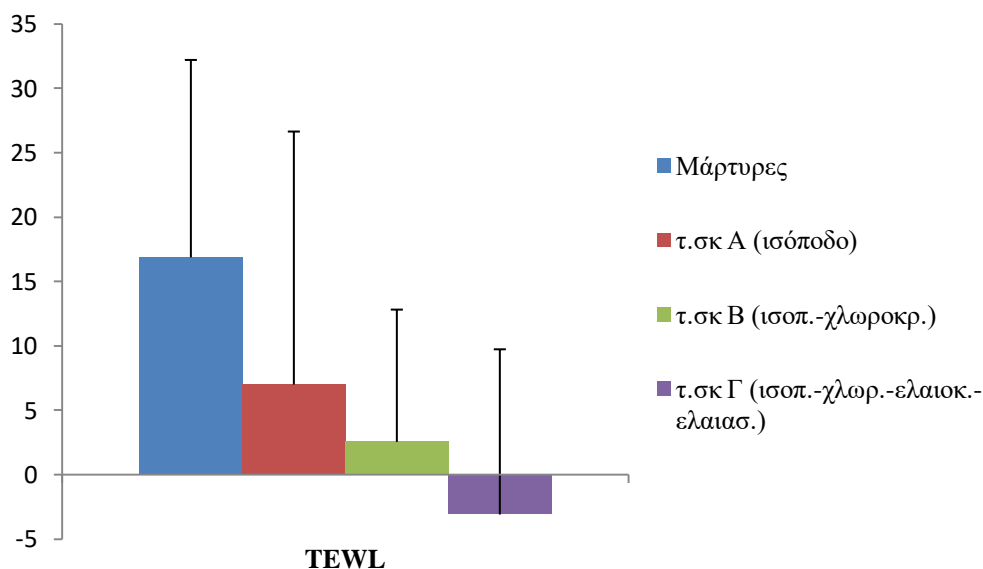


Διάγραμμα 1: Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών της άδηλης απώλειας νερού (TEWL)

Στο παραπάνω διάγραμμα δεν συμπεριελήφθησαν οι τιμές της TEWL την ημέρα 34, διότι παρουσιάστηκε κάποιο πρόβλημα στο μηχάνημα τη συγκεκριμένη ημέρα και οι τιμές δεν θεωρήθηκαν αξιόπιστες.

Όλες οι ομάδες μέχρι και την ημέρα 19 παρουσιάζουν παρόμοια πορεία. Τις ημέρες 6-12 οι τιμές της TEWL είναι ιδιαίτερα υψηλές (δηλαδή ο φραγμός του δέρματος φαίνεται να είναι διαταραγμένος), με την ομάδα του ισόποδου να εμφανίζει την πιο υψηλή τιμή την 6^η ημέρα, σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Την ημέρα 16, οι τιμές της άδηλης απώλειας νερού μειώνονται πολύ και φτάνουν σχεδόν τις τιμές που είχαν την πρώτη ημέρα του πειράματος. Αυτή η απότομη μεταβολή μπορεί να οφείλεται και σε αυτοϊαση των μυών. Από την ημέρα 16 μέχρι την ημέρα 19, η TEWL αυξάνεται με το τοπικό σκεύασμα Β να έχει την πιο υψηλή τιμή και να ακολουθεί το Α, οι μάρτυρες και το τοπικό σκεύασμα Γ. Την ημέρα 23, οι μάρτυρες παρουσιάζουν μία

πτωτική τάση, ενώ οι ομάδες της θεραπείας έχουν πιο υψηλή τιμή TEWL. Την 27^η ημέρα, η TEWL αυξάνεται ξανά και κυρίως στις ομάδες που χορηγούνται τα τοπικά σκευάσματα, ενώ την 37^η ημέρα παρουσιάζεται ξανά μία πτωτική τάση στις τιμές. Τις δύο τελευταίες ημέρες του πειράματος οι τιμές της άδηλης εμφανίζονται πιο αυξημένες σε σύγκριση με την 37^η ημέρα και το τοπικό σκεύασμα Γ φαίνεται να έχει τη μικρότερη τιμή TEWL, άρα και το καλύτερο επιδερμικό φραγμό σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες θεραπείας και τους μάρτυρες.



Διάγραμμα 2: Η σύγκριση των μεταβολών της άδηλης απώλειας νερού (TEWL) του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας (ημέρα 23-44) και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις σε κάθε ομάδα.

Στο παραπάνω διάγραμμα (διάγραμμα 2), παρουσιάζεται η μεταβολή της TEWL στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας. Παρατηρείται ότι η ομάδα των μαρτύρων παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση στην άδηλη απώλεια νερού, κάτι το οποίο ήταν και αναμενόμενο, καθώς οι μάρτυρες είναι λογικό να έχουν τον πιο διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό σε σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας. Τη δεύτερη μεγαλύτερη αύξηση στην TEWL έχει η ομάδα του ισοπόδου και ακολουθεί η ομάδα του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης. Την καλύτερη δράση με βάση την τιμή της TEWL φαίνεται να έχει η ομάδα του ισοπόδου, της χλωροκρεσόλης και του εκχυλίσματος ελαιολάδου (ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη), καθώς είναι η μόνη ομάδα όπου παρατηρήθηκε μείωση της άδηλης απώλειας νερού στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με την αρχή της θεραπείας.

3.3.1.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της TEWL

- Έλεγχος κανονικότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 13: Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της άδηλης απώλειας νερού σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

Άδηλη απώλεια νερού	Ομάδες πειράματος	Shapiro-Wilk (Sig.)
Ημέρα 0	Μάρτυρες	0,944
	Ομάδα ισοπόδου	0,526
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,841
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,659
Ημέρα 3	Μάρτυρες	,050
	Ομάδα ισοπόδου	,445
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,459
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,193
Ημέρα 6	Μάρτυρες	0,820
	Ομάδα ισοπόδου	0,589
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,650
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,008
Ημέρα 9	Μάρτυρες	0,101
	Ομάδα ισοπόδου	0,158
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,588
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,125
Ημέρα 12	Μάρτυρες	0,486
	Ομάδα ισοπόδου	0,855
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,399
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,286
Ημέρα 16	Μάρτυρες	0,055
	Ομάδα ισοπόδου	0,259
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,155
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,194
Ημέρα 19	Μάρτυρες	0,276
	Ομάδα ισοπόδου	0,126
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,771
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,058

Ημέρα 23	Μάρτυρες	0,056
	Ομάδα ισοπόδου	0,052
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,353
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,022
Ημέρα 27	Μάρτυρες	0,504
	Ομάδα ισοπόδου	0,747
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,959
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,677
Ημέρα 30	Μάρτυρες	0,216
	Ομάδα ισοπόδου	0,191
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,227
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,217
Ημέρα 34	Μάρτυρες	0,518
	Ομάδα ισοπόδου	0,372
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,799
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,744
Ημέρα 37	Μάρτυρες	0,171
	Ομάδα ισοπόδου	0,222
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,381
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,341
Ημέρα 41	Μάρτυρες	0,115
	Ομάδα ισοπόδου	0,115
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,118
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,050
Ημέρα 44	Μάρτυρες	0,465
	Ομάδα ισοπόδου	0,609
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,118
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,505

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό

κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ –ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη- τις ημέρες 6 και 27) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση). Άρα για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ τις ημέρες 6 και 27) δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική μας υπόθεση, δηλαδή η κατανομή του πληθυσμού από το οποίο προέρχεται το δείγμα είναι, προσεγγιστικά κανονική. Η ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ τις ημέρες 6 και 27 (p-value=0,008 και 0,022 αντίστοιχα, είναι μικρότερες από το 0,05) δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

- ο Στατιστική σύγκριση των ομάδων των τοπικών σκευασμάτων (Α, Β και Γ) και της ομάδας των μαρτύρων

ΠΙΝΑΚΑΣ 14: Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την άδηλη απώλεια νερού κατά τη διάρκεια του πειράματος

Άδηλη απώλεια νερού	(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	I-J	Sig.	
Ημέρα 0	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,7500	0,368	
		Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	-1,1800	0,160	
		Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-1,3700	0,105	
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,7500	0,368	
		Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	- 0,4300	0,605	
		Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	- 0,6200	0,456	
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	1,1800	0,160	
		Ομάδα ισοπόδου	0,4300	0,605	
		Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	- 0,1900	0,819	
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	1,3700	0,105	
		Ομάδα ισοπόδου	0,6200	0,456	
		Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,1900	0,819	
	Ημέρα 3	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-1,3900	0,441
			Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	-3,3244	0,078

		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-2,9200	0,111
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	1,3900	0,441
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-1,9344	0,298
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-1,5300	0,397
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	3,3244	0,078
		Ομάδα ισοπόδου	1,9344	0,298
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	0,4044	0,827
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	2,9200	0,111
		Ομάδα ισοπόδου	1,5300	0,397
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,4044	0,827
Ημέρα 6	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-9,5800	0,139
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-2,6600	0,677
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	9,5800	0,139
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	6,9200	0,281
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	2,6600	0,677
		Ομάδα ισοπόδου	-6,9200	0,281
Ημέρα 9	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,3900	0,947
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,3900	0,683
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-2,5400	0,665
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,3900	0,947
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,7800	0,635
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-2,1500	0,713
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-2,3900	0,683
		Ομάδα ισοπόδου	-2,7800	0,635

		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-4,9300	0,402
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	2,5400	0,665
		Ομάδα ισοπόδου	2,1500	0,713
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	4,9300	0,402
Ημέρα 12	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-4,5800	0,436
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-13,9800	0,021
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-6,9500	0,240
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	4,5800	0,436
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-9,4000	0,115
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-2,3700	0,686
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	13,9800	0,021
		Ομάδα ισοπόδου	9,4000	0,115
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	7,0300	0,234
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	6,9500	0,240
		Ομάδα ισοπόδου	2,3700	0,686
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-7,0300	0,234
Ημέρα 16	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-3,1200	0,322
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-1,7300	0,581
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-4,0400	0,202
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	3,1200	0,322
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,3900	0,657
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	- 0,9200	0,769

Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	1,7300	0,581	
	Ομάδα ισοπόδου	-1,3900	0,657	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-2,3100	0,462	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	4,0400	0,202	
	Ομάδα ισοπόδου	0,9200	0,769	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,3100	0,462	
Ημέρα 19	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-2,4300	0,643
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-5,5100	0,296
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	2,9600	0,573
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	2,4300	0,643
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,0800	0,557
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	5,3900	0,307
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	5,5100	0,296
		Ομάδα ισοπόδου	3,0800	0,557
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	8,4700	0,112
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	-2,9600	0,573
		Ομάδα ισοπόδου	-5,3900	0,307
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-8,4700	0,112
Ημέρα 23	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-7,1900	0,131
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-8,1500	0,088
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	7,1900	0,131
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,9600	0,838
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	8,1500	0,088
		Ομάδα ισοπόδου	0,9600	0,838
Ημέρα 27	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-6,9600	0,268
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-5,0700	0,418

	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-10,5300	0,097	
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	6,9600	0,268	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,8900	0,762	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-3,5700	0,567	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	5,0700	0,418	
	Ομάδα ισοπόδου	-1,8900	0,762	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-5,4600	0,383	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	10,5300	0,097	
	Ομάδα ισοπόδου	3,5700	0,567	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	5,4600	0,383	
Ημέρα 30	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	1,7900	0,701
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,0000	0,668
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-1,3800	0,767
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-1,7900	0,701	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,2100	0,964
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-3,1700	0,497
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-2,0000	0,668	
		Ομάδα ισοπόδου	- 0,2100	0,964
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-3,3800	0,469
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	1,3800	0,767	
		Ομάδα ισοπόδου	3,1700	0,497
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	3,3800	0,469

Ημέρα 34	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-4,9200	0,481
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,3900	0,626
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-10,7600	0,128
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	4,9200	0,481
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,5300	0,826
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-5,8400	0,403
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	3,3900	0,626
		Ομάδα ισοπόδου	-1,5300	0,826
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-7,3700	0,293
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	10,7600	0,128
		Ομάδα ισοπόδου	5,8400	0,403
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	7,3700	0,293
Ημέρα 37	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	4,1100	0,280
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,1000	0,414
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-3,0700	0,418
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-4,1100	0,280
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-7,2100	0,062
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-7,1800	0,063
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	3,1000	0,414
		Ομάδα ισοπόδου	7,2100	0,062
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	0,0300	0,994
	Ομάδα ισοπ.-	Μάρτυρες	3,0700	0,418

	χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Ομάδα ισοπόδου	7,1800	0,063	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,0300	0,994	
Ημέρα 41	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,2900	0,970	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,5700	0,837	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	6,2600	0,413	
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,2900	0,970	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,8600	0,807	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	6,5500	0,392	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-1,5700	0,837	
		Ομάδα ισοπόδου	-1,8600	0,807	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	4,6900	0,539	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	-6,2600	0,413	
		Ομάδα ισοπόδου	-6,5500	0,392	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-4,6900	0,539	
	Ημέρα 44	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	1,6000	0,778
			Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	7,2600	0,206
			Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	10,4800	0,071
Ομάδα ισοπόδου		Μάρτυρες	-1,6000	0,778	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	5,6600	0,322	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	8,8800	0,124	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης		Μάρτυρες	-7,2600	0,206	
		Ομάδα ισοπόδου	-5,6600	0,322	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης -	3,2200	0,572	

		ελαιασίνης	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	-10,4800	0,071
	Ομάδα ισοπόδου	-8,8800	0,124
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,2200	0,572

ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες

Άδηλη απώλεια νερού - Ημέρα 6		
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Ομάδα μαρτύρων	0,290
	Ομάδα ισοπόδου	0,041
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,326

ΠΙΝΑΚΑΣ 16: Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες

Άδηλη απώλεια νερού - Ημέρα 23		
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Ομάδα μαρτύρων	0,008
	Ομάδα ισοπόδου	0,290
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,406

Από τον πίνακα 14 και βάση των τιμών του p-value (Sig.), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της άδηλης απώλειας νερού την ημέρα 12 μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο και χλωροκρεσόλη), με τους μάρτυρες να εμφανίζουν μικρότερη τιμή TEWL. Αξίζει να σημειωθεί ότι την ημέρα 12 δεν έχει ακόμα ξεκινήσει η χορήγηση των τοπικών σκευασμάτων. Με βάση τον πίνακα 15 και την τιμή του Asymp. Sig. (2-tailed), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην TEWL μεταξύ των ομάδων των τοπικών σκευασμάτων Α και Γ την ημέρα 6 (το Α είχε μεγαλύτερη τιμή TEWL από Γ). Επίσης, από τον πίνακα 16, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην TEWL μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ την ημέρα 23, με τους μάρτυρες να εμφανίζουν μικρότερη τιμή TEWL.

Στον πίνακα 14, υπάρχουν ορισμένες τιμές Sig. οι οποίες προσεγγίζουν το 0,05, έχουν δηλαδή τιμή μέχρι 0,07-0,08. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούμε να παρατηρήσουμε μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (οι διαφορές θα ήταν πιο έντονες αν το μέγεθος του δείγματος ήταν πιο μεγάλο και άρα η στατιστική ισχύς μεγαλύτερη). Πιο

συγκεκριμένα, την ημέρα 3 παρατηρείται μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά (p -value= 0,078) στις τιμές της άδηλης απώλειας νερού μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο και χλωροκρεσόλη), με τους μάρτυρες να εμφανίζουν μικρότερη τιμή TEWL. Την ημέρα 37, παρατηρείται επίσης μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο και χλωροκρεσόλη), με p -value= 0,062 και μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη), με p -value= 0,063. Και στις δύο περιπτώσεις οι μύες του τοπικού σκευάσματος Α εμφάνισαν την μικρότερη τιμή TEWL. Τέλος, την ημέρα 44, στους μάρτυρες και στους μύες του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη) υπάρχει μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά (p -value= 0,071), με την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ να έχει μικρότερες τιμές TEWL και άρα λιγότερο διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

3.3.2 Ενυδάτωση

Οι μετρήσεις της ενυδάτωσης του δέρματος των μυών πραγματοποιήθηκαν στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος (ημέρα 44) του πειράματος και τις ημέρες 3, 7, 10, 14, 16, 19, 23, 27, 30, 34, 37, 41 και 44. Στους πίνακες 17, 18, 19 και 20 παρουσιάζονται οι τιμές των μετρήσεων για όλους τους μύες όλων των ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Οι μετρήσεις της ενυδάτωσης για τους μύες της ομάδας των μαρτύρων

Ενυδάτωση	Μάρτυρες													
	Ημέρα πειρατισμού													
	Μύες	0	3	7	10	14	16	19	23	27	30	34	37	41
1	91	64	55	56	56	64	67	62	61	67	53	56	65	51
2	78	58	28	57	43	57	62	70	69	60	45	53	49	61
3	71	46	50	47	52	65	49	63	66	57	53	52	58	42
4	85	73	70	47	53	54	45	42	41	42	33	52	34	43
5	81	70	45	57	59	68	69	72	51	54	56	57	61	54
6	91	66	54	69	67	68	63	38	62	53	39	44	53	55
7	80	64	37	63	61	73	62	67	62	62	55	59	46	58
8	81	67	67	62	57	66	64	54	54	55	38	44	24	59
9	83	69	41	58	64	76	56	51	58	65	48	43	54	64
10	73	49	49	61	61	61	64	67	63	58	38	47	62	45

ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Οι μετρήσεις της ενυδάτωσης για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο)

Ενυδάτωση	Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)													
	Ημέρα πειρατισμού													
	Μύες	0	3	7	10	14	16	19	23	27	30	34	37	41
1	87	61	30	50	48	65	57	63	52	68	61	38	29	42

2	88	66	56	57	56	64	67	55	43	43	48	53	69	42
3	84	68	41	42	65	53	53	51	58	53	57	64	47	56
4	89	59	49	86	45	58	53	45	35	55	52	66	58	63
5	71	57	44	48	47	54	52	53	48	55	58	61	59	57
6	81	53	47	66	56	59	55	62	64	66	59	53	49	54
7	77	63	29	56	53	51	55	48	45	50	65	75	68	43
8	77	64	61	49	36	56	76	40	42	67	54	56	56	49
9	85	70	43	72	62	72	72	65	55	64	63	63	58	66
10	92	76	49	58	49	69	69	45	45	54	45	59	36	41

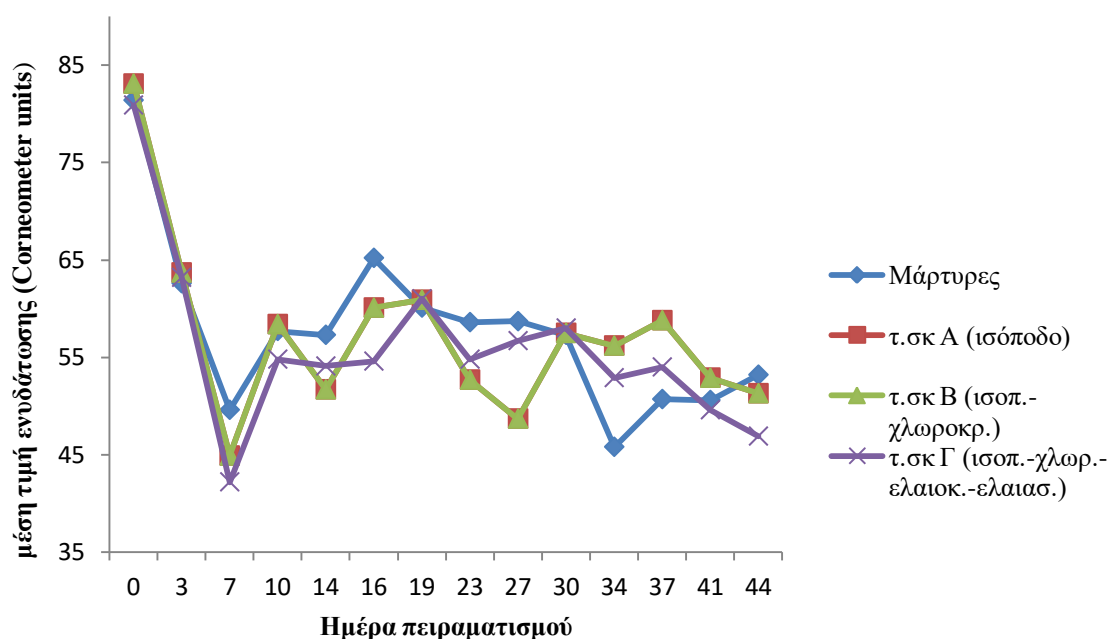
ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Οι μετρήσεις της ενυδάτωσης για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)

Ενυδάτωση	Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & γλωροκρεσόλης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	7	10	14	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	78	69	65	58	44	66	61	55	45	53	59	58	46	52
2	83	59	58	59	46	59	52	56	59	54	53	63	53	58
3	80	70	53	55	65	55	57	60	60	59	54	60	58	47
4	80	60	75	54	51	54	57	65	60	52	40	57	53	49
5	87	76	45	65	58	65	76	50	55	65	47	59	44	50
6	78	43	29	53	49	57	49	54	53	62	59	53	46	54
7	83	62	30	59	42	47	43	49	44	44	47	60	45	36
8	86	73	35	49	68	53	74	53	50	59	58	57	54	58
9	83	52	35	55	69	57	63	52	58	62	56	50	42	68
10	71	62	60	62	57	54	62	41	52	55	52	56	47	49

ΠΙΝΑΚΑΣ 20: Οι μετρήσεις της ενυδάτωσης για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιαίνη)

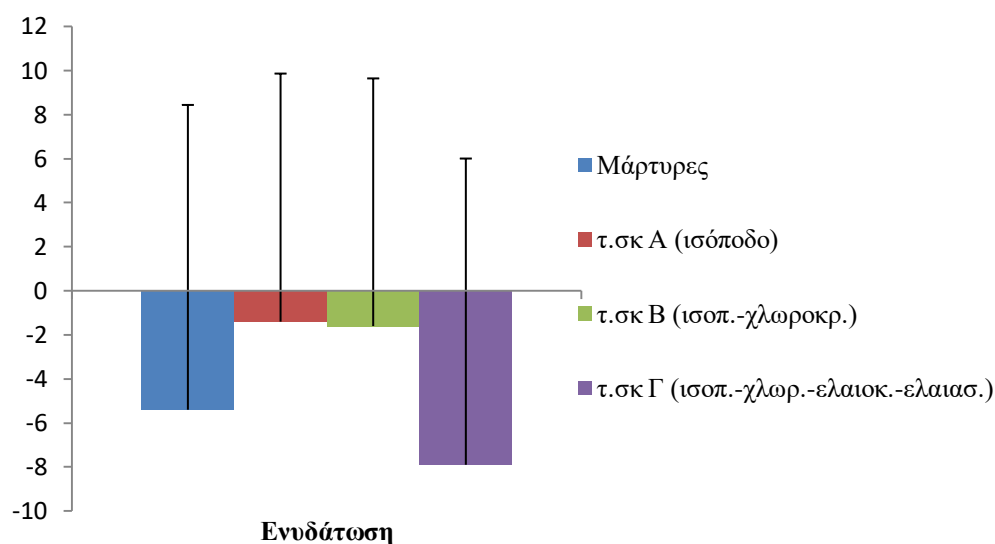
Ενυδάτωση	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, γλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιαίνης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	7	10	14	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	88	62	42	65	66	64	63	69	44	56	45	50	38	45
2	88	58	58	59	51	67	65	36	56	48	42	56	51	48
3	89	69	51	70	50	49	56	54	61	58	59	50	62	59
4	77	63	33	43	43	30	47	61	54	55	32	45	42	34
5	73	62	51	51	48	49	58	52	62	65	74	65	48	48
6	81	67	43	57	51	56	59	48	58	72	56	61	57	53
7	77	62	36	49	64	56	62	75	68	67	55	66	49	61
8	82	62	43	47	47	50	73	46	60	54	49	46	50	48
9	76	65	25	56	66	58	54	53	42	49	56	44	49	30

10	78	62	40	51	55	67	73	54	62	56	61	57	50	43
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



Διάγραμμα 3: Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών της ενυδάτωσης

Μέχρι την ημέρα 10 του πειράματος όλες οι ομάδες έχουν παρόμοιες τιμές ενυδάτωσης. Την 14^η και την 16^η ημέρα οι μάρτυρες έχουν λίγο πιο αυξημένη ενυδάτωση από τις υπόλοιπες ομάδες, ενώ την 19^η ημέρα οι τιμές σε όλες τις ομάδες είναι σχεδόν ίδιες. Την 23^η ημέρα (μία ημέρα πριν την έναρξη χορήγησης των τριών τοπικών σκευασμάτων) και την 27^η ημέρα οι ομάδες που χορηγείται το τοπικό σκεύασμα Α (με εκχύλισμα ισοπόδου) και Β (με εκχύλισμα ισοπόδου και χλωροκρεσόλη) εμφανίζουν τις πιο χαμηλές τιμές, ενώ οι μάρτυρες έχουν την καλύτερη ενυδάτωση. Την 30^η ημέρα, η ενυδάτωση για όλες τις ομάδες είναι παρόμοια ενώ την 34^η και 37^η ημέρα του πειράματος οι ομάδες με το τοπικό σκεύασμα Α και Β έχουν την καλύτερη εικόνα. Τις δύο τελευταίες ημέρες του πειράματος όλες οι ομάδες έχουν μία παρόμοια ενυδάτωση με την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ (με εκχύλισμα ισοπόδου, χλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου) να εμφανίζει μία ελαφρώς καθοδική πορεία και να έχει την μικρότερη μέση τιμή ενυδάτωσης στο τέλος του πειράματος.



Διάγραμμα 4: Η σύγκριση των μεταβολών της ενυδάτωσης του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας (ημέρα 23-44) και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις σε κάθε ομάδα.

Στο παραπάνω διάγραμμα (διάγραμμα 4), όπου συγκρίνονται οι μεταβολές της ενυδάτωσης στην αρχή και το τέλος της θεραπείας, φαίνεται ότι τη μεγαλύτερη μείωση της ενυδάτωσης στο τέλος του πειράματος την έχει η ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ. Η ομάδα των μαρτύρων παρουσιάζει της μεγάλη μείωση που δείχνει σαφώς μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των άλλων δύο ομάδων.

3.3.2.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ενυδάτωσης

ο Έλεγχος κανονικότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 21: Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της ενυδάτωσης σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

Ενυδάτωση	Ομάδες πειράματος	Shapiro-Wilk (Sig.)
Ημέρα 0	Μάρτυρες	0,619
	Ομάδα ισοπόδου	0,737
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,418
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης –ελιασίνης	0,209
Ημέρα 3	Μάρτυρες	0,137
	Ομάδα ισοπόδου	1,000
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,712
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-	0,164

	ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	
Ημέρα 7	Μάρτυρες	0,939
	Ομάδα ισοπόδου	0,670
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,445
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,951
Ημέρα 10	Μάρτυρες	0,433
	Ομάδα ισοπόδου	0,383
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,967
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,842
Ημέρα 14	Μάρτυρες	0,433
	Ομάδα ισοπόδου	0,383
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,967
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,842
Ημέρα 16	Μάρτυρες	0,954
	Ομάδα ισοπόδου	0,614
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,515
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,183
Ημέρα 19	Μάρτυρες	0,100
	Ομάδα ισοπόδου	0,046
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,800
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,647
Ημέρα 23	Μάρτυρες	0,252
	Ομάδα ισοπόδου	0,597
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,912
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,763
Ημέρα 27	Μάρτυρες	0,333
	Ομάδα ισοπόδου	0,937
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,243
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,222
Ημέρα 30	Μάρτυρες	0,599
	Ομάδα ισοπόδου	0,321

	Ομάδα ισόποδου- χλωροκρεσόλης	0,672
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,454
Ημέρα 34	Μάρτυρες	0,236
	Ομάδα ισόποδου	0,846
	Ομάδα ισόποδου- χλωροκρεσόλης	0,267
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,920
Ημέρα 37	Μάρτυρες	0,297
	Ομάδα ισόποδου	0,689
	Ομάδα ισόποδου- χλωροκρεσόλης	0,764
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,322
Ημέρα 41	Μάρτυρες	0,234
	Ομάδα ισόποδου	0,434
	Ομάδα ισόποδου- χλωροκρεσόλης	0,292
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,516
Ημέρα 44	Μάρτυρες	0,483
	Ομάδα ισόποδου	0,208
	Ομάδα ισόποδου- χλωροκρεσόλης	0,707
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,660

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος A -ισόποδου- την ημέρα 19) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση). Άρα όλες οι ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος A -ισόποδου- την ημέρα 19) ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή. Η ομάδα του τοπικού σκευάσματος A την ημέρα 19 (p-value=0,046 $<0,05$) δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

- ο Στατιστική σύγκριση των ομάδων των τοπικών σκευασμάτων (Α, Β και Γ) και της ομάδας των μαρτύρων

ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την ενυδάτωση κατά τη διάρκεια του πειράματος

Ενυδάτωση	(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	I-J	Sig.	
Ημέρα 0	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-1,7000	0,525	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,5000	0,851	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,5000	0,851	
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	1,7000	0,525	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,2000	0,411	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,2000	0,411	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	- 0,5000	0,851	
		Ομάδα ισοπόδου	-2,2000	0,411	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,0000	1,000	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	- 0,5000	0,851	
		Ομάδα ισοπόδου	-2,2000	0,411	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,0000	1,000	
	Ημέρα 3	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-1,100	0,750
			Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,000	1,000
			Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,600	0,862
Ομάδα ισοπόδου		Μάρτυρες	1,100	0,750	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,100	0,750	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,500	0,885	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης		Μάρτυρες	0,000	1,000	
		Ομάδα ισοπόδου	-1,100	0,750	

		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,600	0,862
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	0,600	0,862
		Ομάδα ισοπόδου	- 0,500	0,885
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,600	0,862
Ημέρα 7	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	4,700	0,403
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,100	0,844
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	7,400	0,191
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-4,700	0,403
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,600	0,521
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,700	0,630
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-1,100	0,844
		Ομάδα ισοπόδου	3,600	0,521
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	6,300	0,264
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-7,400	0,191
		Ομάδα ισοπόδου	-2,700	0,630
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-6,300	0,264
Ημέρα 10	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,700	0,860
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,800	0,840
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,900	0,466
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,700	0,860
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,500	0,705
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,600	0,366

Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	- 0,800	0,840	
	Ομάδα ισοπόδου	-1,500	0,705	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,100	0,597	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-2,900	0,466	
	Ομάδα ισοπόδου	-3,600	0,366	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-2,100	0,597	
Ημέρα 14	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	5,600	0,150
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,400	0,532
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,200	0,406
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-5,600	0,150
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,200	0,406
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-2,400	0,532
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-2,400	0,532
		Ομάδα ισοπόδου	3,200	0,406
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,800	0,835
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-3,200	0,406
		Ομάδα ισοπόδου	2,400	0,532
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,800	0,835
Ημέρα 16	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	5,100	0,157
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	8,500	0,021
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	10,600	0,005
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-5,100	0,157
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	3,400	0,342
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.-	5,500	0,128

		ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης		
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-8,500	0,021
		Ομάδα ισοπόδου	-3,400	0,342
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,100	0,556
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-10,600	0,005
		Ομάδα ισοπόδου	-5,500	0,128
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-2,100	0,556
Ημέρα 19	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,700	0,864
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-1,400	0,732
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	- 0,700	0,864
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-2,100	0,608
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	1,400	0,732
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	2,100	0,608
Ημέρα 23	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	5,900	0,185
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	5,100	0,250
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,800	0,390
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-5,900	0,185
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,800	0,856
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-2,100	0,633
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-5,100	0,250
		Ομάδα ισοπόδου	0,800	0,856
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-1,300	0,767

	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-3,800	0,390
		Ομάδα ισοπόδου	2,100	0,633
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,300	0,767
Ημέρα 27	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	10,000	0,007
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	5,100	0,151
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	2,000	0,569
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-10,000	0,007
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-4,900	0,168
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-8,000	0,027
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-5,100	0,151
		Ομάδα ισοπόδου	4,900	0,168
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-3,100	0,379
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-2,000	0,569
		Ομάδα ισοπόδου	8,000	0,027
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	3,100	0,379
Ημέρα 30	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,200	0,952
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,800	0,810
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,700	0,833
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,200	0,952
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,000	0,764
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,500	0,880
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	- 0,800	0,810
		Ομάδα ισοπόδου	-1,000	0,764
		Ομάδα ισοπ.-	-1,500	0,652

		χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης		
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	0,700	0,833
		Ομάδα ισοπόδου	0,500	0,880
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,500	0,652
Ημέρα 34	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-10,400	0,009
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-6,700	0,084
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-7,100	0,068
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	10,400	0,009
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	3,700	0,333
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,300	0,387
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	6,700	0,084
		Ομάδα ισοπόδου	-3,700	0,333
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,400	0,916
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	7,100	0,068
		Ομάδα ισοπόδου	-3,300	0,387
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,400	0,916
Ημέρα 37	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-8,100	0,018
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-6,600	0,050
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	-3,300	0,318
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	8,100	0,018
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,500	0,648
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	4,800	0,149
	Ομάδα ισοπόδου-	Μάρτυρες	6,600	0,050

	χλωροκρεσόλης	Ομάδα ισοπόδου	-1,500	0,648
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,300	0,318
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	3,300	0,318
		Ομάδα ισοπόδου	-4,800	0,149
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,300	0,318
Ημέρα 41	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-2,300	0,614
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,800	0,693
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	1,000	0,826
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	2,300	0,614
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	4,100	0,370
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	3,300	0,470
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-1,800	0,693
		Ομάδα ισοπόδου	-4,100	0,370
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,800	0,860
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-1,000	0,826
		Ομάδα ισοπόδου	-3,300	0,470
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,800	0,860
Ημέρα 44	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	1,900	0,633
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,100	0,782
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	6,300	0,119
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-1,900	0,633
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,800	0,840
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης –	4,400	0,272

		ελαιασίνης	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-1,100	0,782
	Ομάδα ισοπόδου	0,800	0,840
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	5,200	0,196
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Μάρτυρες	-6,300	0,119
	Ομάδα ισοπόδου	-4,400	0,272
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-5,200	0,196

ΠΙΝΑΚΑΣ 23: Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ισοπόδου και σύγκριση της με της υπόλοιπες ομάδες

Ενυδάτωση –Ημέρα 19		
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ομάδα ισοπόδου	Ομάδα μαρτύρων	0,940
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,879
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,596

Από τους πίνακες 22 και 23 παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τιμή της ενυδάτωσης στις ακόλουθες ομάδες και ημέρες του πειράματος:

- Ημέρα 16: Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενυδάτωση μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη) και μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη), με τους μάρτυρες να έχουν πιο υψηλές τιμές ενυδάτωσης και στις δύο περιπτώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι την ημέρα 16 δεν έχει ακόμα ξεκινήσει η χορήγηση των τοπικών σκευασμάτων.
- Ημέρα 27 (4^η ημέρα χορήγησης τοπικής θεραπείας): Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενυδάτωση μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και των μαρτύρων -οι μάρτυρες εμφάνισαν μεγαλύτερη ενυδάτωση- και μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη), με το σκεύασμα Α να έχει μεγαλύτερη τιμή ενυδάτωσης
- Ημέρα 34 (11^η ημέρα χορήγησης τοπικής θεραπείας): Στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της ενυδάτωσης μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο), με τους μύες της ομάδας του σκευάσματος Α να έχουν μεγαλύτερη ενυδάτωση
- Ημέρα 37 (14^η ημέρα χορήγησης τοπικής θεραπείας): Στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της ενυδάτωσης μεταξύ των μαρτύρων -μικρότερη τιμή- και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο)

Όπως και στην περίπτωση της TEWL (άδηλη απώλεια νερού), έτσι και με την ενυδάτωση μπορούμε να θεωρήσουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις περιπτώσεις όπου η τιμή του p-value είναι μικρότερη από 0,07 έως 0,08. Πιο συγκεκριμένα, την ημέρα 34, παρατηρείται στους μάρτυρες και στους μύες του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη) μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value= 0,068), με την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ να εμφανίζει μεγαλύτερες τιμές ενυδάτωσης. Την ίδια ημέρα επίσης (ημέρα 34), είναι πιθανό να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value= 0,084) μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη), με τους μύες του τοπικού σκευάσματος Β να εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές ενυδάτωσης. Τέλος, την ημέρα 37 παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value= 0,050), στους μάρτυρες και στους μύες του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο, χλωροκρεσόλη) με τους τελευταίους να παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές ενυδάτωσης.

3.3.3 Ερυθρότητα

Οι μετρήσεις της ερυθρότητας του δέρματος των μυών πραγματοποιήθηκαν στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος (ημέρα 44) του πειράματος και τις ημέρες 3, 7, 10, 14, 16, 19, 23, 27, 30, 34, 37, 41 και 44. Στους πίνακες 24, 25, 26 και 27 παρουσιάζονται οι τιμές των μετρήσεων για όλους τους μύες όλων των ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24: Οι μετρήσεις της ερυθρότητας για τους μύες της ομάδας των μαρτύρων

Ερυθρότητα	Μάρτυρες													
	Ημέρα πειραματισμού													
	Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41
1	226	331	305	339	281	245	283	302	301	238	351	312	262	329
2	275	347	373	381	363	316	326	298	299	336	327	370	292	324
3	253	354	429	347	412	311	326	314	390	381	330	364	404	357
4	240	256	367	381	345	295	290	374	329	280	392	332	376	397
5	224	314	343	359	328	232	260	346	289	343	349	292	337	282
6	218	345	309	276	255	311	305	282	328	375	321	320	386	412
7	258	370	381	410	316	263	296	347	336	331	353	368	397	394
8	211	273	375	315	270	252	278	339	315	338	345	337	350	359
9	245	347	335	371	333	258	220	333	357	304	323	309	303	334
10	308	353	438	392	315	318	365	370	362	383	372	345	349	388

ΠΙΝΑΚΑΣ 25: Οι μετρήσεις της ερυθρότητας για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο)

Ερυθρότητα	Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)													
	Ημέρα πειραματισμού													
	Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41
1	210	320	372	295	288	316	326	356	370	323	393	336	335	361
2	221	228	258	247	318	274	273	381	347	353	391	312	347	397
3	258	277	304	320	270	282	319	256	418	311	352	326	398	345

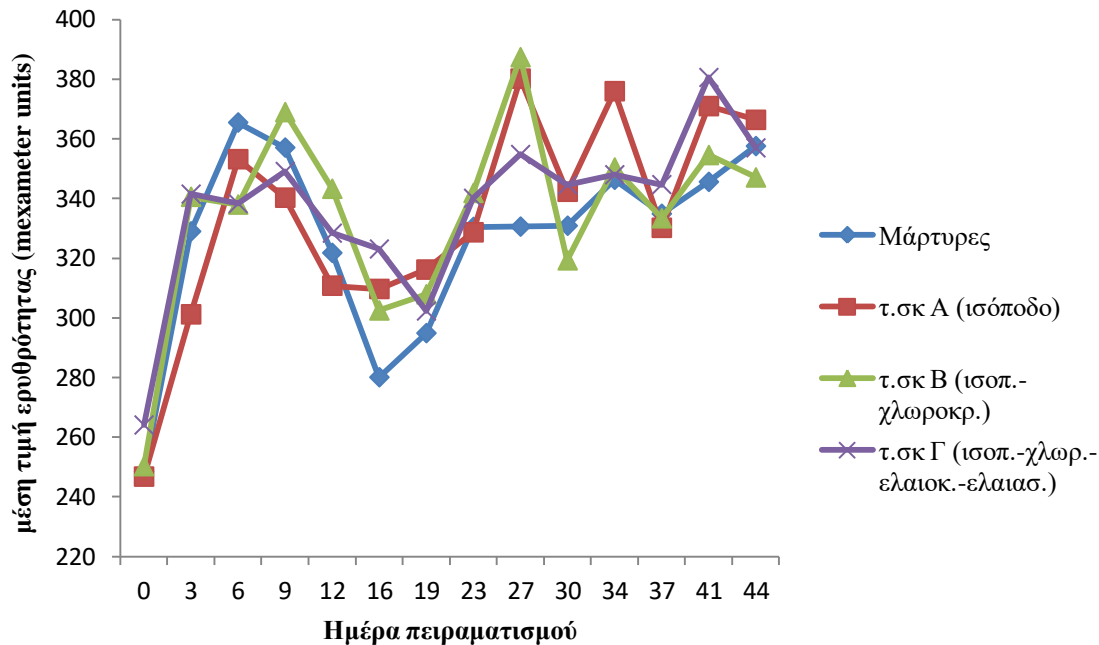
4	230	285	365	322	323	325	355	326	408	299	408	352	373	408
5	262	367	381	349	304	312	327	358	368	316	393	337	382	345
6	283	378	352	298	339	305	323	326	418	414	326	385	401	388
7	298	324	352	389	363	303	291	314	295	337	326	285	327	327
8	258	219	279	454	326	325	306	298	325	292	377	275	345	318
9	230	287	467	313	285	312	381	338	495	422	438	368	374	382
10	218	327	402	416	292	343	261	334	358	356	356	326	428	393

ΠΙΝΑΚΑΣ 26: Οι μετρήσεις της ερυθρότητας για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη)

Ερυθρότητα	Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & χλωροκρεσόλης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	234	336	332	325	329	312	265	358	372	303	375	360	305	320
2	252	311	316	358	385	281	352	334	416	350	415	349	413	421
3	234	365	370	377	338	286	283	293	355	320	336	312	400	343
4	230	286	341	405	264	277	263	322	386	282	380	318	279	270
5	265	324	301	308	319	289	262	331	410	289	336	303	335	364
6	316	413	305	415	321	308	320	363	364	307	319	336	359	344
7	220	344	412	350	423	358	336	334	388	294	342	390	348	381
8	203	297	295	358	336	305	354	356	412	310	307	268	361	317
9	265	345	335	417	317	259	325	345	396	349	325	370	333	330
10	284	385	373	377	401	350	319	383	375	389	369	328	413	381

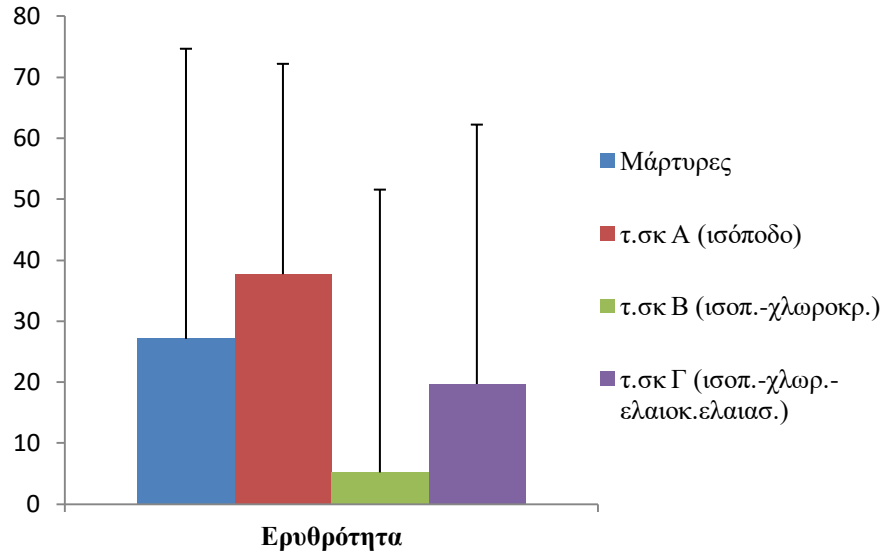
ΠΙΝΑΚΑΣ 27: Οι μετρήσεις της ερυθρότητας για τους μύες της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιαίνη)

Ερυθρότητα	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιαίνης)													
	Ημέρα πειραματισμού													
Μύες	0	3	6	9	12	16	19	23	27	30	34	37	41	44
1	221	349	295	293	273	283	291	358	359	363	335	295	391	370
2	282	336	317	323	310	318	264	288	319	371	388	376	373	379
3	226	373	307	341	357	280	294	372	337	333	358	314	340	346
4	247	345	305	408	318	306	298	348	343	288	270	368	426	345
5	259	305	336	363	315	349	307	315	325	388	311	273	383	326
6	297	304	298	346	263	348	289	308	342	318	284	355	339	343
7	293	382	382	392	316	384	335	372	372	322	373	383	367	355
8	222	353	444	335	378	349	300	368	391	388	385	436	387	410
9	321	333	389	359	370	329	336	363	408	340	408	345	427	329
10	273	335	310	331	384	285	309	309	352	335	368	302	373	367



Διάγραμμα 5: Η εξέλιξη στο χρόνο των μέσων τιμών της ερυθρότητας

Από το παραπάνω διάγραμμα (διάγραμμα 5) παρατηρείται ότι η ερυθρότητα όλων των ομάδων παρουσιάζει μία ανοδική πορεία μέχρι και την ημέρα 6 και 9, ενώ τις ημέρες 12, 16 και 19 παρουσιάζεται μια ραγδαία μείωση όλων των ομάδων. Αυτό ίσως να είναι αποτέλεσμα αυτοϊασης των μυών και παρατηρείται λίγο πιο έντονα στην ομάδα των μαρτύρων την 16^η ημέρα. Την 23^η ημέρα, όλες οι ομάδες έχουν παρόμοια ερυθρότητα και την 27^η ημέρα, οι ομάδες του τοπικού σκευάσματος Α και Β εμφανίζουν τις πιο υψηλές τιμές ερυθρότητας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια όλου του πειράματος. Την ημέρα 37, η ομάδα του ισοπόδου (τοπικό σκευάσμα Α) έχει τις πιο υψηλές τιμές. Την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44), όλες οι ομάδες εμφανίζουν παρόμοιες τιμές ερυθρότητας.



Διάγραμμα 6: Η σύγκριση των μεταβολών της ερυθρότητας του δέρματος των μυών κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας (ημέρα 23-44) και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις σε κάθε ομάδα.

Στο ανωτέρω διάγραμμα (διάγραμμα 6) φαίνεται η ομάδα του ισοπόδου (τοπικό σκεύασμα Α) να έχει την μεγαλύτερη αύξηση της ερυθρότητας. Ακολουθούν οι μάρτυρες και η ομάδα του ισοπόδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης-ελιασίνης. Την μικρότερη αύξηση της ερυθρότητας παρουσιάζει το τοπικό σκεύασμα Β.

3.3.3.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της ερυθρότητας

ο Έλεγχος κανονικότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 28: Έλεγχος κανονικότητας για την παράμετρο της ερυθρότητας σε όλες τις ομάδες και τις ημέρες του πειράματος

Ερυθρότητα	Ομάδες πειράματος	Shapiro-Wilk (Sig.)
Ημέρα 0	Μάρτυρες	0,446
	Ομάδα ισοπόδου	0,426
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,786
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,510
Ημέρα 3	Μάρτυρες	0,053
	Ομάδα ισοπόδου	0,651
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,919
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,606
Ημέρα 6	Μάρτυρες	0,530

	Ομάδα ισοπόδου	0,819
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,417
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,025
Ημέρα 9	Μάρτυρες	0,666
	Ομάδα ισοπόδου	0,650
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,626
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,898
Ημέρα 12	Μάρτυρες	0,865
	Ομάδα ισοπόδου	0,902
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,416
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,342
Ημέρα 16	Μάρτυρες	0,099
	Ομάδα ισοπόδου	0,752
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,392
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,417
Ημέρα 19	Μάρτυρες	0,968
	Ομάδα ισοπόδου	0,867
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,114
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,302
Ημέρα 23	Μάρτυρες	0,726
	Ομάδα ισοπόδου	0,764
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,921
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,073
Ημέρα 27	Μάρτυρες	0,746
	Ομάδα ισοπόδου	0,789
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,654
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,595
Ημέρα 30	Μάρτυρες	0,335
	Ομάδα ισοπόδου	0,149
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,213

	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,651
Ημέρα 34	Μάρτυρες	0,310
	Ομάδα ισοπόδου	0,654
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,571
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,441
Ημέρα 37	Μάρτυρες	0,587
	Ομάδα ισοπόδου	0,906
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,998
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,880
Ημέρα 41	Μάρτυρες	0,581
	Ομάδα ισοπόδου	0,757
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,599
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,356
Ημέρα 44	Μάρτυρες	0,657
	Ομάδα ισοπόδου	0,442
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,961
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης -ελαιασίνης	0,506

Από τον πίνακα 28, παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ -ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη- την ημέρα 6) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση). Άρα όλες οι ομάδες (εκτός από την ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ -ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη- την ημέρα 6) ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή. Η ομάδα του τοπικού σκευάσματος Γ την ημέρα 6 (p-value=0,025 <0,05) δεν ακολουθεί κανονική κατανομή και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Στατιστική σύγκριση των ομάδων των τοπικών σκευασμάτων (Α, Β και Γ) και της ομάδας των μαρτύρων

ΠΙΝΑΚΑΣ 29: Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων όσον αφορά την ερυθρότητα κατά τη διάρκεια του πειράματος

Ερυθρότητα	(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	I-J	Sig.
Ημέρα 0	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-1,000	0,944

		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-4,500	0,754
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-18,300	0,207
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	1,000	0,944
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,500	0,807
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-17,300	0,233
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	4,500	0,754
		Ομάδα ισοπόδου	3,500	0,807
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-13,800	0,339
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	18,300	0,207
		Ομάδα ισοπόδου	17,300	0,233
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	13,800	0,339
Ημέρα 3	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	27,800	0,127
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-11,600	0,519
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-12,500	0,487
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-27,800	0,127
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-39,400	0,033
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-40,300	0,030
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	11,600	0,519
		Ομάδα ισοπόδου	39,400	0,033
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	- 0,900	0,960
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	12,500	0,487
		Ομάδα ισοπόδου	40,300	0,030
		Ομάδα ισοπόδου-	0,900	0,960

		χλωροκρεσόλης			
Ημέρα 6	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	12,300	0,578	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	27,500	0,218	
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-12,300	0,578	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	15,200	0,493	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-27,500	0,218	
		Ομάδα ισοπόδου	-15,200	0,493	
Ημέρα 9	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	16,800	0,405	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-11,900	0,554	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	8,000	0,690	
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-16,800	0,405	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-28,700	0,158	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-8,800	0,661	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	11,900	0,554	
		Ομάδα ισοπόδου	28,700	0,158	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	19,900	0,324	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	-8,000	0,690	
		Ομάδα ισοπόδου	8,800	0,661	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-19,900	0,324	
	Ημέρα 12	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	11,000	0,559
			Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-21,500	0,257
			Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-6,600	0,726
Ομάδα ισοπόδου		Μάρτυρες	-11,000	0,559	
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-32,500	0,090	
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.-	-17,600	0,352	

		ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης		
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	21,500	0,257
		Ομάδα ισοπόδου	32,500	0,090
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	14,900	0,430
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	6,600	0,726
		Ομάδα ισοπόδου	17,600	0,352
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-14,900	0,430
Ημέρα 16	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-29,600	0,037
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-22,400	0,110
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-43,000	0,003
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	29,600	0,037
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	7,200	0,601
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-13,400	0,333
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	22,400	0,110
		Ομάδα ισοπόδου	-7,200	0,601
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-20,600	0,140
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	43,000	0,003
		Ομάδα ισοπόδου	13,400	0,333
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	20,600	0,140
Ημέρα 19	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-21,300	0,172
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-13,000	0,400
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-7,400	0,631
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	21,300	0,172
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	8,300	0,590

		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	13,900	0,369
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	13,000	0,400
		Ομάδα ισοπόδου	-8,300	0,590
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	5,600	0,716
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	7,400	0,631
		Ομάδα ισοπόδου	-13,900	0,369
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-5,600	0,716
Ημέρα 23	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	1,800	0,897
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-11,400	0,413
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-9,600	0,490
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-1,800	0,897
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-13,200	0,413
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-11,400	0,490
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	11,400	0,897
		Ομάδα ισοπόδου	13,200	0,344
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	1,800	0,413
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	Μάρτυρες	9,600	0,413
		Ομάδα ισοπόδου	11,400	0,344
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-1,800	0,897
Ημέρα 27	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-49,600	0,005
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-56,800	0,002
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελιασίνης	-24,200	0,152
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	49,600	0,005

		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-7,200	0,666
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	25,400	0,134
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	56,800	0,002
		Ομάδα ισοπόδου	7,200	0,666
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	32,600	0,057
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	24,200	0,152
		Ομάδα ισοπόδου	-25,400	0,134
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-32,600	0,057
Ημέρα 30	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-11,400	0,527
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	11,600	0,519
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-13,700	0,447
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	11,400	0,527
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	23,000	0,205
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-2,300	0,898
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-11,600	0,519
		Ομάδα ισοπόδου	-23,000	0,205
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-25,300	0,164
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	13,700	0,447
		Ομάδα ισοπόδου	2,300	0,898
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	25,300	0,164
Ημέρα 34	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-29,700	0,071
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-4,100	0,798
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης -	-1,700	0,916

	ελαιασίνης			
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	29,700	0,071	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	25,600	0,117	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	28,000	0,087	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	4,100	0,798	
	Ομάδα ισοπόδου	-25,600	0,117	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	2,400	0,881	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	1,700	0,916	
	Ομάδα ισοπόδου	-28,000	0,087	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-2,400	0,881	
Ημέρα 37	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	4,700	0,780
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	1,500	0,929
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-9,800	0,561
	Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	-4,700	0,780
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-3,200	0,849
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-14,500	0,391
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-1,500	0,929
		Ομάδα ισοπόδου	3,200	0,849
		Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-11,300	0,503
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	9,800	0,561
		Ομάδα ισοπόδου	14,500	0,391
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	11,300	0,503
Ημέρα 41	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-25,400	0,158
		Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	-9,000	0,613

	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-35,000	0,055	
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	25,400	0,158	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	16,400	0,358	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-9,600	0,589	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	9,000	0,613	
	Ομάδα ισοπόδου	-16,400	0,358	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-26,000	0,149	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	35,000	0,055	
	Ομάδα ισοπόδου	9,600	0,589	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	26,000	0,149	
Ημέρα 44	Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	-8,800	0,584
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	10,500	0,514	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	0,600	0,970	
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	8,800	0,584	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	19,300	0,233	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	9,400	0,559	
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	-10,500	0,514	
	Ομάδα ισοπόδου	-19,300	0,233	
	Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	-9,900	0,538	
Ομάδα ισοπ.- χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	- 0,600	0,970	
	Ομάδα ισοπόδου	-9,400	0,559	
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	9,900	0,538	

ΠΙΝΑΚΑΣ 30: Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα του ισόποδου-χλωροκρεσόλης-ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες

Ερυθρότητα - Ημέρα 6		
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	Ομάδα μαρτύρων	0,241
	Ομάδα ισόποδου	0,650
	Ομάδα ισόποδου-χλωροκρεσόλης	0,880

Από τους πίνακες 29 και 30 παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τιμή της ερυθρότητας στις ακόλουθες ομάδες και ημέρες του πειράματος:

- Ημέρα 3: Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ερυθρότητα μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη) και μεταξύ της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη). Και στις δύο περιπτώσεις, η ομάδα του σκευάσματος Α είχε την μικρότερη ερυθρότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι την ημέρα 3 δεν έχει ακόμα ξεκινήσει η χορήγηση των τοπικών σκευασμάτων.
- Ημέρα 16: Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ερυθρότητα μεταξύ των μαρτύρων - μικρότερη τιμή ερυθρότητας- και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και μεταξύ των μαρτύρων -μικρότερη τιμή ερυθρότητας- και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη). Αξίζει να σημειωθεί ότι την ημέρα 16 δεν έχει ακόμα ξεκινήσει η χορήγηση των τοπικών σκευασμάτων.
- Ημέρα 27 (4^η ημέρα χορήγησης τοπικής θεραπείας): Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ερυθρότητα μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο) και μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη). Και στις δύο περιπτώσεις, οι μάρτυρες εμφάνισαν την μικρότερη ερυθρότητα.

Επίσης, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά την ημέρα 27 μεταξύ των ομάδων του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη) και του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη) καθώς το p-value (Sig.)= 0,057. Οι μύες στους οποίους χορηγούνταν το σκεύασμα Β παρουσίασαν μεγαλύτερες τιμές ερυθρότητας. Επίσης, την ημέρα 34 παρατηρείται μία τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value=0,071) μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (με εκχύλισμα ισόποδου), με τους μάρτυρες να έχουν μικρότερες τιμές ερυθρότητας. Τέλος την ημέρα 41, φαίνεται οι μάρτυρες και οι μύες του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο,

χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη) να διαφέρουν στατιστικά ($p\text{-value}=0,055$) και οι μάρτυρες να εμφανίζουν μικρότερες τιμές ερυθρότητας.

3.3.4 Πάχος δέρματος

Οι μετρήσεις του πάχους του δέρματος των μυών πραγματοποιήθηκαν στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος (ημέρα 44) του πειράματος. Παρόλο που στο πρωτόκολλο αναφερόταν ότι η συγκεκριμένη μέτρηση θα πραγματοποιούνταν και μία φορά την εβδομάδα, αυτό δεν ήταν εφικτό λόγω του έντονα ξηρού και με βλάβες δέρματος των μυών που καθιστούσε αδύνατο το χειρισμό τους για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μέτρησης. Στους πίνακες 31, 32, 33 και 34 παρουσιάζονται οι τιμές των μετρήσεων για όλους τους μύες όλων των ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 31: Οι μετρήσεις του πάχους δέρματος των μυών της ομάδας των μαρτύρων

Πάχος δέρματος	Μάρτυρες	
	Ημέρα πειραματισμού	
Μύες	0	44
1	0,91	1,34
2	0,90	0,83
3	0,93	0,79
4	0,81	1,33
5	0,98	0,94
6	0,80	1,30
7	0,72	1,26
8	0,96	0,95
9	0,83	0,90
10	0,98	0,96

ΠΙΝΑΚΑΣ 32: Οι μετρήσεις του πάχους δέρματος των μυών της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Α (ισόποδο)

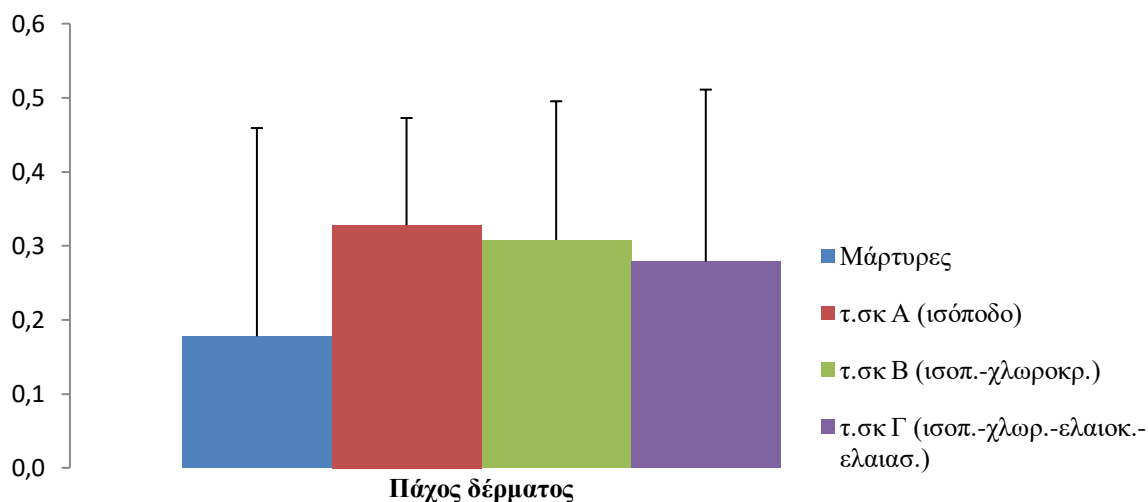
Πάχος δέρματος	Τοπικό σκεύασμα Α (ισοπόδο)	
	Ημέρα πειραματισμού	
Μύες	0	44
1	0,78	1,11
2	0,93	1,30
3	0,76	1,31
4	1,06	1,47
5	0,78	1,07
6	0,94	1,02
7	1,04	1,26
8	0,98	1,27
9	0,90	1,43
10	0,99	1,20

ΠΙΝΑΚΑΣ 33: Οι μετρήσεις του πάχους δέρματος των μυών της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Β (ισόποδο & χλωροκρεσόλη)

Πάχος δέρματος	Τοπικό σκεύασμα Β (ισοπόδου & χλωροκρεσόλης)	
	Ημέρα πειραματισμού	
Μύες	0	44
1	0,99	1,35
2	1,03	0,96
3	0,80	0,91
4	0,78	1,26
5	0,92	1,08
6	0,87	1,27
7	0,86	1,33
8	0,91	1,42
9	0,91	1,28
10	0,72	1,01

ΠΙΝΑΚΑΣ 34: Οι μετρήσεις του πάχους δέρματος των μυών της ομάδας του τοπικού σκευάσματος Γ (ισόποδο, χλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη)

Πάχος δέρματος	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης)	
	Ημέρα πειραματισμού	
Μύες	0	44
1	1,00	1,34
2	0,81	1,13
3	0,89	1,51
4	0,84	1,20
5	0,82	0,82
6	0,76	1,04
7	0,89	0,92
8	0,85	1,31
9	0,74	1,22
10	0,97	0,87



Διάγραμμα 7: Η μεταβολή του πάχους του δέρματος των μυών στην αρχή (ημέρα 0) και στο τέλος (ημέρα 44) του πειράματος και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις σε κάθε ομάδα.

Από το διάγραμμα 7 παρατηρείται ότι οι μάρτυρες παρουσιάζουν την μικρότερη αύξηση στο πάχος του δέρματός τους, σε σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας. Στο συγκεκριμένο σημείο, πρέπει να τονισθεί ότι οι μετρήσεις την τελευταία ημέρα του πειράματος έγιναν σε θυσιασμένους μύες, άρα οι αρχικές συνθήκες μέτρησης άλλαξαν και επομένως τα συγκεκριμένα αποτελέσματα δεν κρίνονται ιδιαίτερος αξιόπιστα.

3.3.4.1 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του πάχους δέρματος

- Έλεγχος κανονικότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 35: Έλεγχος κανονικότητας όλων των ομάδων για το πάχος του δέρματος

Πάχος δέρματος	Ομάδες πειράματος	Shapiro-Wilk (Sig.)
Ημέρα 0	Μάρτυρες	0,372
	Ομάδα ισοπόδου	0,255
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,946
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,752
Ημέρα 44	Μάρτυρες	0,043
	Ομάδα ισοπόδου	0,791
	Ομάδα ισοπόδου-χλωροκρεσόλης	0,234
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.-ελαιοκανθάλης -ελιασίνης	0,854

Επειδή τα δείγματα είναι μεγέθους <50 , θα ασχοληθούμε μόνο με το στατιστικό τεστ Shapiro-Wilk και όχι με το Kolmogorov-Smirnov. Παρατηρούμε ότι το Sign. (p-value) για το στατιστικό κριτήριο των Shapiro-Wilk για όλες τις ομάδες (εκτός από την ομάδα των μαρτύρων την ημέρα 44) είναι μεγαλύτερο από 0,05 (5%: το όριο που θέσαμε για να κρίνουμε τη μηδενική μας υπόθεση). Άρα για αυτές τις ομάδες (εκτός από την ομάδα των μαρτύρων την ημέρα 44) δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική μας υπόθεση, δηλαδή η κατανομή του πληθυσμού από το οποίο προέρχεται το δείγμα είναι, προσεγγιστικά κανονική. Η ομάδα των μαρτύρων την ημέρα 44 ($p\text{-value}=0,043<0,05$) δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.

- ο Στατιστική σύγκριση των ομάδων των τοπικών σκευασμάτων (Α, Β και Γ) και της ομάδας των μαρτύρων

ΠΙΝΑΚΑΣ 36: Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων για το πάχος του δέρματος την ημέρα 0 του πειράματος

Πάχος δέρματος - Ημέρα 0			
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	I-J	Sig.
Μάρτυρες	Ομάδα ισοπόδου	- 0,034	0,418
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,015	0,733
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	- 0,037	0,361
Ομάδα ισοπόδου	Μάρτυρες	0,034	0,418
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,019	0,653
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,071	0,086
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Μάρτυρες	0,015	0,733
	Ομάδα ισοπόδου	- 0,019	0,653
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,052	0,219
Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Μάρτυρες	- 0,037	0,361
	Ομάδα ισοπόδου	- 0,071	0,086
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,052	0,219

Από τον πίνακα 36 και βάση των τιμών του p-value (Sig.), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του δέρματος των ομάδων στην αρχή του πειράματος (ημέρα 0). Αυτό υποδηλώνει την ομοιογένεια του πληθυσμού των ομάδων, κάτι το οποίο ήταν και το επιθυμητό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 37: Στατιστική σύγκριση όλων των ομάδων για το πάχος του δέρματος την ημέρα 44 του πειράματος

Πάχος δέρματος - Ημέρα 44			
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	I-J	Sig.
Ομάδα ισοπόδου	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,057	0,518
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,108	0,224
Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	Ομάδα ισοπόδου	- 0,057	0,518
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης – ελαιασίνης	0,051	0,563
Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης - ελαιασίνης	Ομάδα ισοπόδου	- 0,108	0,224
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	- 0,051	0,563

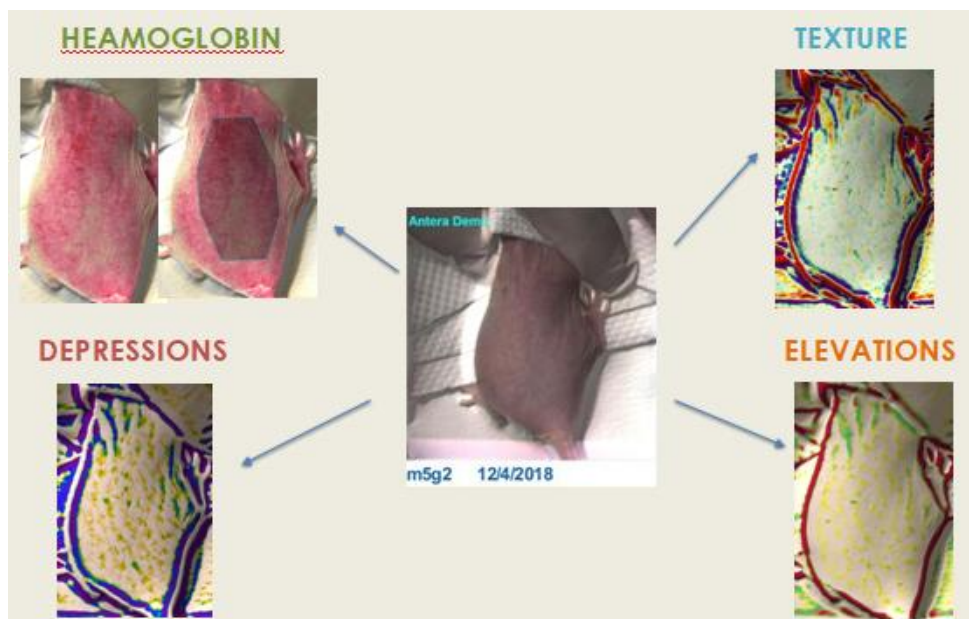
ΠΙΝΑΚΑΣ 38: Μη παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney) για την ομάδα των μαρτύρων και σύγκριση αυτής με τις υπόλοιπες ομάδες

Πάχος δέρματος -Ημέρα 44		
(I) Ομάδα	(J) Ομάδα	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ομάδα μαρτύρων	Ομάδα ισοπόδου	0,082
	Ομάδα ισοπόδου- χλωροκρεσόλης	0,140
	Ομάδα ισοπ.-χλωρ.- ελαιοκανθάλης –ελαιασίνης	0,571

Από τους πίνακες 37 & 38 και βάση των τιμών του p-value (Sig.), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του δέρματος των ομάδων την τελευταία ημέρα του πειράματος (ημέρα 44). Όπως προαναφέρθηκε, οι μετρήσεις στο πάχος του δέρματος των μυών στο τέλος του πειράματος πραγματοποιήθηκαν σε θυσιασμένους μύες, οπότε οι μετρήσεις αυτές δεν θεωρούνται αξιόπιστες και ικανές να συγκριθούν με τις μετρήσεις στην αρχή του πειράματος.

3.4 Αποτελέσματα της κάμερας Antera 3D®

Στην εικόνα 46 φαίνεται η λήψη της αρχικής φωτογραφίας από την κάμερα και οι μετέπειτα τροποποιήσεις της, ανάλογα με το ποια παράμετρος υπολογιζόταν.

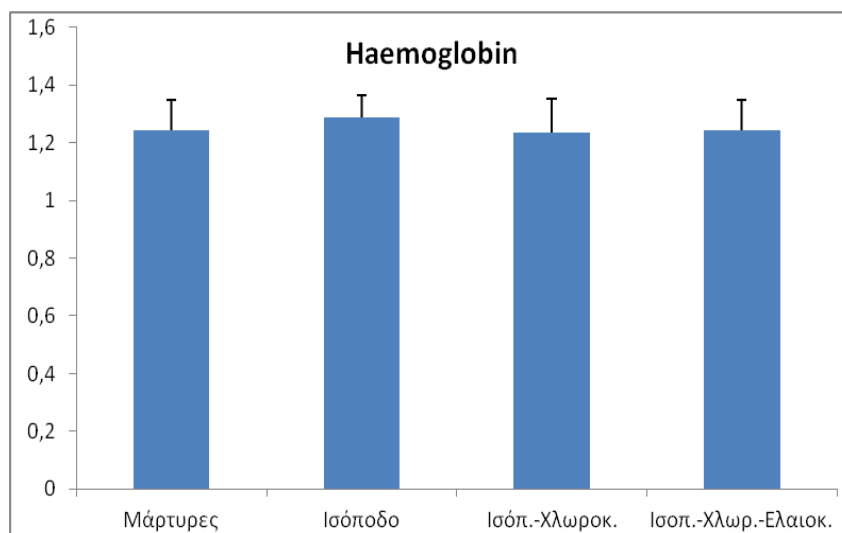


Εικόνα 46: Λήψη φωτογραφιών από την κάμερα Antera 3D®

Η λήψη φωτογραφιών στην ράχη των μυών με την κάμερα Antera 3D® πραγματοποιήθηκε μόνο την τελευταία μέρα του πειράματος (ημέρα 44^η), λόγω μη διαθεσιμότητάς της στην αρχή και τις υπόλοιπες μέρες. Έτσι, ήταν δυνατή μόνο η σύγκριση των ομάδων την τελευταία μέρα, χωρίς να μπορούν να προκύψουν συμπεράσματα για την πορεία της νόσου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω:

3.4.1 Αιμοσφαιρίνη (Haemoglobin)

Για να πραγματοποιηθεί η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης, χαρτογραφείται η κατανομή της στην περιοχή ενδιαφέροντος και μετριέται η μέση συγκέντρωσή της.

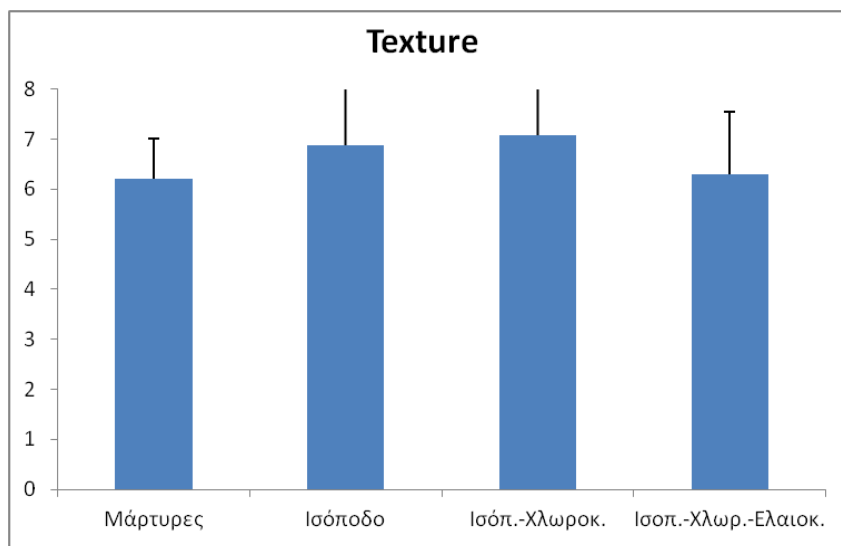


Διάγραμμα 8: Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης με την κάμερα Antera 3D® για την 44^η ημέρα του πειράματος

Από το διάγραμμα φαίνεται ότι, πιο αυξημένη ερυθρότητα έχει το δέρμα των μυών της ομάδας του ισοπόδου αλλά οι διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι πολύ μικρές.

3.4.2 Υφή του δέρματος (Texture)

Για τη μέτρηση της υφής του δέρματος, χρησιμοποιείται η παράμετρος Average Roughness Ra, από το λογισμικό της Antera. Όσο πιο αυξημένη είναι η τιμή αυτής της παραμέτρου, τόσο λιγότερο λεία είναι η υφή του δέρματος, άρα τόσο χειρότερη είναι η κατάσταση του δέρματος των μυών.

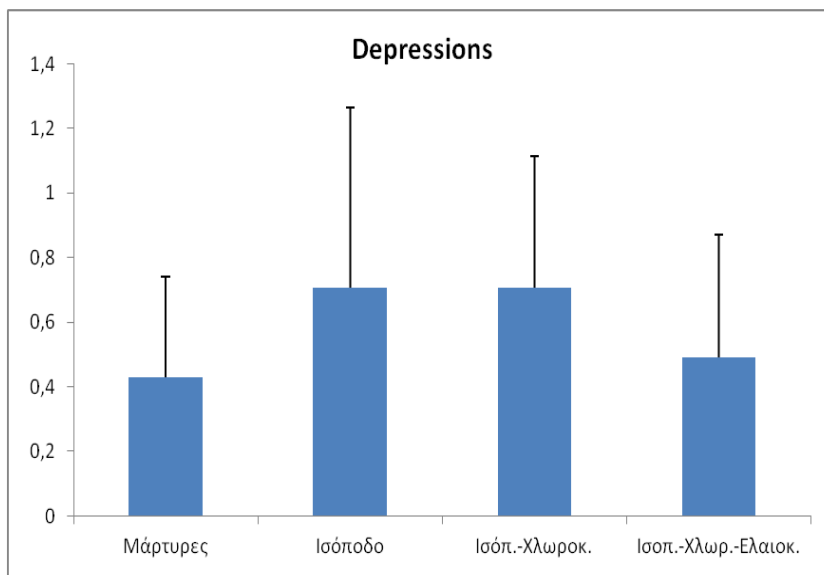


Διάγραμμα 9: Η μέτρηση της υφής του δέρματος (texture) με την κάμερα Antera 3D[®] για την 44^η ημέρα του πειράματος

Από το παραπάνω διάγραμμα, φαίνεται ότι την καλύτερη εικόνα ως προς τη υφή του δέρματος έχει η ομάδα των μαρτύρων και η ομάδα του ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης, ενώ την χειρότερη εικόνα έχει η ομάδα του ισοπόδου & χλωροκρεσόλης. Και πάλι όμως, οι διαφορές είναι μικρές.

3.4.3 Ατροφίες του δέρματος (Depressions)

Για τη μέτρηση της παραμέτρου “depressions” του δέρματος, χρησιμοποιείται η παράμετρος volume (mm³), από το λογισμικό της Antera. Όσο πιο αυξημένη είναι η τιμή αυτής της παραμέτρου, τόσο πιο έντονα είναι τα εκκολπώματα του δέρματος των μυών.

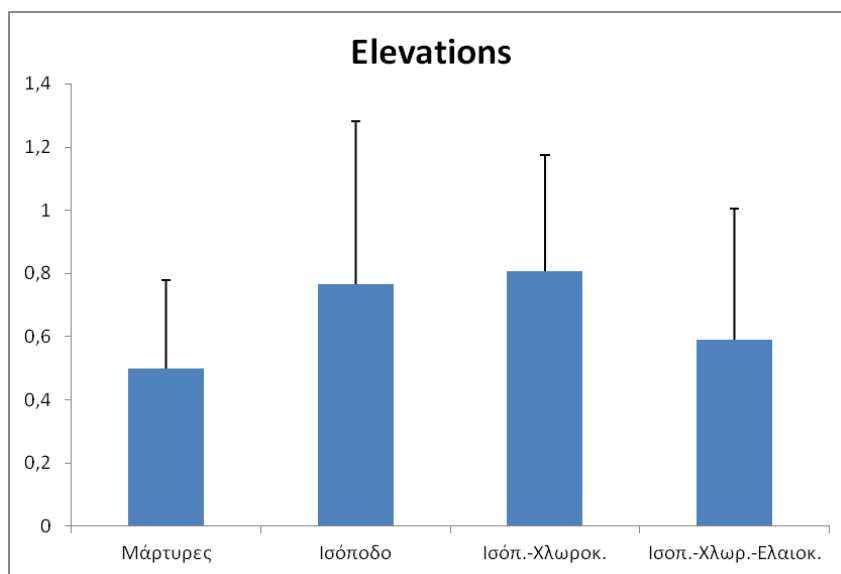


Διάγραμμα 10: Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης με την κάμερα Antera 3D[®] για την 44^η ημέρα του πειράματος

Από το διάγραμμα φαίνεται ότι την καλύτερη εικόνα έχουν η ομάδα του ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης και οι μάρτυρες.

3.4.4 Επάρματα του δέρματος (Elevations)

Για τη μέτρηση της ανυψώσεων του δέρματος, χρησιμοποιείται η παράμετρος volume (mm³). Όσο πιο υψηλή είναι η τιμή αυτής της παραμέτρου, τόσο πιο έντονες ανυψώσεις παρατηρούνται στο δέρμα των μυών.



Διάγραμμα 11: Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης με την κάμερα Antera 3D[®] για την 44^η ημέρα του πειράματος

Από το διάγραμμα φαίνεται ότι την καλύτερη εικόνα έχουν η ομάδα του ισοπόδου, χλωροκρεσόλης, ελαιοκανθάλης & ελαιασίνης και οι μάρτυρες, όπως και στη μέτρηση των εκκολπωμάτων του δέρματος.

Από τα αποτελέσματα των παραπάνω μετρήσεων και δεδομένου ότι αυτά αφορούν μόνο την τελευταία μέρα του πειράματος, δεν είναι δυνατόν να καταλήξουμε σε κάποιο ασφαλές συμπέρασμα ως προς το ποιο σκεύασμα έχει τη καλύτερη δράση.

3.5 Αποτελέσματα της κλινικής μελέτης

Η κλινική μελέτη βρίσκεται υπό εξέλιξη, οπότε δεν είναι δυνατή η εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του υπό μελέτη τοπικού σκευάσματος στην αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού, ύστερα από πρόκληση οξείας ερεθιστικής δερματίτιδας σε άτομα με ιστορικό ατοπίας και υγιείς μάρτυρες.

4. Συμπεράσματα

Όσον αφορά το πείραμα των μυών, με βάση την ιστοπαθολογική εξέταση και την παρατήρηση της κλινικής εικόνας των μυών καθόλη τη διάρκεια του πειράματος προκύπτει το συμπέρασμα ότι το τοπικό σκεύασμα Γ (αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*, γλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου, που περιέχει τα δραστικά συστατικά ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη) εμφάνισε την καλύτερη αποτελεσματικότητα και δραστηριότητα στο ατοπικό δέρμα των μυών.

Όσον αφορά τη στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων της άδηλης απώλειας νερού (TEWL), της ενυδάτωσης, της ερυθρότητας και του πάχους του δέρματος, στους πίνακες 39, 40 & 41 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων που προέκυψαν από τη σύγκριση των ομάδων μεταξύ τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 39: Συγκεντρωτικά η στατιστική ανάλυση των μετρήσεων του τοπικού σκευάσματος Α [εκχύλισμα ισοπόδου] με τις υπόλοιπες ομάδες του πειράματος

Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)	Μάρτυρες	Τοπικό σκεύασμα Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελαιασίνη)
TEWL	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.6 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Α
Ενυδάτωση	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.27 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Α και την ημ.34 & 37 με καλύτερη τιμή για το τοπ.σκ.Α	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.27 με καλύτερη τιμή για το τοπ.σκ.Α
Ερυθρότητα	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.16 & 27 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Α	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.3 με καλύτερη τιμή για το τοπ.σκ.Α	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.3 με καλύτερη τιμή για το τοπ.σκ.Α
Πάχος δέρματος	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

ΠΙΝΑΚΑΣ 40: Συγκεντρωτικά η στατιστική ανάλυση των μετρήσεων του τοπικού σκευάσματος Β [εκχύλισμα ισοπόδου & γλωροκρεσόλη] με τις υπόλοιπες ομάδες του πειράματος

Τοπικό σκεύασμα Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)	Μάρτυρες	Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)	Τοπικό σκεύασμα Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελιασίνη)
TEWL	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.12 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Β	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Ενυδάτωση	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.16 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Β	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Ερυθρότητα	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.16 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Β	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.3 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Β	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Πάχος δέρματος	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

ΠΙΝΑΚΑΣ 41: Συγκεντρωτικά η στατιστική ανάλυση των μετρήσεων του τοπικού σκευάσματος Γ [εκχύλισμα ισοπόδου, γλωροκρεσόλη & εκχύλισμα ελαιολάδου –ελαιοκανθάλη και ελιασίνη] με τις υπόλοιπες ομάδες του πειράματος

Τοπικό σκεύασμα Γ (ισόποδο, γλωροκρεσόλη, ελαιοκανθάλη & ελιασίνη)	Μάρτυρες	Τοπικό σκεύασμα Α (ισόποδο)	Τοπικό σκεύασμα Β (ισόποδο & γλωροκρεσόλη)
TEWL	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.23 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.6 με καλύτερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Ενυδάτωση	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.16 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.27 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Ερυθρότητα	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.16 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Στατιστικά σημαντική διαφορά την ημ.3 με χειρότερη τιμή για το τοπ.σκ.Γ	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά
Πάχος δέρματος	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά	Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ως προς το ποιο σκεύασμα εμφάνισε την καλύτερη δράση. Οι λόγοι που πιθανόν να οδήγησαν σε αυτό μπορεί να είναι το γεγονός ότι στα διαγράμματα 2,4,6 και 7 παρατηρείται μεγάλη μεταβλητότητα των μέσων τιμών των μετρήσεων. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι πιθανόν θα έπρεπε το μέγεθος του δείγματος να είναι μεγαλύτερο ώστε να αυξηθεί η στατιστική ισχύς του πειράματος και να φανούν στατιστικά σημαντικές διαφορές που δεν είναι εμφανείς λόγω του μικρότερου αριθμού μυών της κάθε ομάδας. Επιπλέον, ένας ακόμα λόγος μπορεί να είναι η ανομοιογένεια της ηλικίας των μυών (1,5-4 μηνών), αν και έγινε προσπάθεια για ομοιόμορφη κατανομή των ηλικιών μεταξύ των ομάδων. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε ότι στους πιο μικρούς σε ηλικία μύες πραγματοποιούνταν πιο γρήγορα αυτοϊαση μεταξύ των επαλείψεων. Επίσης, σε ορισμένους μύες και ειδικά τις πρώτες ημέρες του πειράματος ήταν πολύ δύσκολος ο χειρισμός τους (λόγω της έντονης νευρικότητας που παρατηρήθηκε) ενώ το δέρμα των μυών σε ορισμένες περιοχές εμφάνιζε πολύ έντονη ξηροδερμία, πάχυνση και μικρές πληγές, ενώ σε άλλες τα συμπτώματα ήταν πολύ πιο ήπια. Αυτό καθιστούσε δύσκολη την απόφαση της περιοχής που θα πραγματοποιούνταν οι μετρήσεις. Τέλος κάποιες μέρες κατά τη διάρκεια του πειράματος παρουσιάζονταν δυσκολίες στη λήψη των μετρήσεων λόγω προβλημάτων στη λειτουργία των μηχανημάτων, ιδίως στο μηχάνημα της TEWL που είναι πολύ ευαίσθητο και απαιτεί λεπτούς χειρισμούς.

Επιπλέον η λήψη φωτογραφιών με την κάμερα Antera 3D[®] και τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν βοήθησαν στην εξαγωγή κάποιου ασφαλούς συμπεράσματος, δεδομένου ότι οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μόνο την τελευταία ημέρα του πειράματος (λόγω μη δυνατότητας χρήσης της κάμερας τις προηγούμενες ημέρες).

Σε γενικές γραμμές, κατά την διεξαγωγή πειραμάτων σε μύες, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ιστοπαθολογική εξέταση και οι παρατηρήσεις από την κλινική εικόνα των μυών καθόλη τη διάρκεια του πειράματος θεωρούνται ότι έχουν την μεγαλύτερη βαρύτητα στο τελικό συμπέρασμα, δηλαδή στην επιλογή του τοπικού σκευάσματος με την καλύτερη δράση. Οι εμβιομηχανικές μετρήσεις (TEWL, ενυδάτωση, ερυθρότητα, πάχος δέρματος) και η λήψη φωτογραφιών με την κάμερα Antera 3D[®] δρουν επικουρικά στην τελική απόφαση. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα το τοπικό σκεύασμα Γ (αλοιφή με ελαϊκό εκχύλισμα ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*, χλωροκρεσόλη και εκχύλισμα ελαιολάδου, που περιέχει τα δραστικά συστατικά ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη) εμφάνισε την καλύτερη δράση σε μύες που νοσούσαν από ατοπική δερματίτιδα.

Όσον αφορά την κλινική μελέτη, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων διότι η μελέτη βρίσκεται υπό εξέλιξη.

Βιβλιογραφία

1. Tsakok T, Woolf R, Smith C.H, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*, 180(3):464-474 (2019).
2. William D. James, Timothy G. Berger, Dirk M. Elston. Νοσήματα του δέρματος. 99-109, Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης (2011).
3. Κατσάμπας Δ. Ανδρέας, 2001. Μαθήματα Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης.
4. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH, Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*, May 1;122(Pt 9):1285-94 (2009).
5. Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*, 163:1333-6 (2010).
6. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*, 128:2117-9 (2008).
7. Lawrence F. Eichenfield, Wynniss L. Tom, Sarah L. Chamlin, Steven R. Feldman, Jon M. Hanifin, Eric L. Simpson, Timothy G. Berger, James N. Bergman, David E. Cohen, Kevin D. Cooper, Kelly M. Cordoro, Dawn M. Davis, Alfons Krol, David J. Margolis, Amy S. Paller, Kathryn Schwarzenberger, Robert A. Silverman, Hywel C. Williams, Craig A. Elmets, Julie Block, Christopher G. Harrod, Wendy Smith Begolka, Robert Sidbury. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, Volume 70, Number 2, 338-351 (2014).
8. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol*, 8:163-182 (1923).
9. Wise F, Sulzberger MB. Year book of dermatology and syphilology. Chicago, Year Book Medical, (1933).
10. Wallach D, Coste J, Tilles G, Taïeb A, The first images of atopic dermatitis: an attempt at retrospective diagnosis in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, Oct;53(4):684-9 (2005).
11. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368:733-43 (2006).
12. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 22:1-24 (2002).
13. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc*, 33:227-234 (2012).
14. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Pandiora A, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991-2008. *Allergy Asthma Proc*, 32:56-62 (2011).
15. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*, 30:35-9 (1994).
16. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*, 15:221-9 (2004).
17. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*, 31(3 Suppl):S18-22 (2012).
18. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med (Berl)*, 83:682-692 (2005).
19. Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. *J Pediatr*, 157(5):704-14 (2010).
20. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? *Br J Dermatol*, Feb;152(2):202-16 (2005).
21. Barnes KC: An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*, 125:16-29 (2010).

22. Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG, et al. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Childhood*, 89:917-21(2004).
23. Kuster W, Petersen M, Christophers E, Goos M, Sterry W. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2, 151 family members. *Arch Dermatol Res*, 282:98-102 (1990).
24. Schultz Larsen F: AD: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*, 28(5 Pt 1):719-723 (1993).
25. Eichenfield L.F, Hanifin J.M, Luger T.A, Stevens S.R, Pride H.B. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J. Am Acad. Dermatol*, 49 (6):1088-1095 (2003).
26. Brauweiler AM, Goleva E, Leung DY. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol*, 134(8):2114-21 (2014).
27. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A et al. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 30(7):994-1000 (2000).
28. Gelmetti C: Extracutaneous manifestations of AD. *Pediatr Dermatol*, 9(4) : 380-382 (1992).
29. Jonatan D. Lindh, Maria Bradley. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, Oct;16(5):341-59 (2015).
30. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*, 189:41-6 (1994).
31. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermato-Venereol*, 92:44–7 (1980)
32. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, Oct;47(2):193-218 (2014).
33. Bozek A, Fisher A, Filipowska B, Mazur B, Jarzab J. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol*, 157:372–378 (2012).
34. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25:12–18 (2011).
35. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 45:698–701 (2006).
36. Elaine C. Siegfried, Adelaide A. Hebert. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*, May 6;4(5):884-917 (2015).
37. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*, 41:80–92 (2011).
38. Sabin BR, Peters N, Peters AT. Chapter 20: atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*, 33(Suppl 1):S67–S69 (2012).
39. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 124:R2–R6 (2009).
40. McLean WH, Palmer CN, Henderson J, Kabesch M, Weidinger S, Irvine AD. Filaggrin variants confer susceptibility to asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 121:1294–1295, author reply 1295-1296 (2008).
41. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 58:1–7 (2010).
42. Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, Lee JH, Park HJ, et al. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol*, 155:778–83(2006).
43. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, (2009).
44. Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 8:407–14 (2008).
45. Akdis CA, Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 33:1618-21 (2003).

46. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated (“extrinsic”) and the nonallergic (“intrinsic”) AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 13:1–5 (2003).
47. Roguedas-Contios AM, Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol*, 41:233–236 (2011).
48. Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 132:361-70 (2013).
49. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 371:130-9 (2014).
50. Vachiramon V, Tey HL, Thompson AE, Yosipovitch G. Atopic dermatitis in African American children: addressing unmet needs of a common disease. *Pediatr Dermatol*, 29:395-402 (2012).
51. Berardesca E, Maibach H. Ethnic skin: overview of structure and function. *J Am Acad Dermatol*, 48:S139-42 (2003).
52. Berardesca E, Pirot F, Singh M, Maibach H. Differences in stratum corneum pH gradient when comparing white caucasian and black African-American skin. *Br J Dermatol*, 139:855-7 (1998).
53. Bhattacharya T, Silverberg JI. Efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis in racial and ethnic minorities in the United States. *JAMA Dermatol*, 150:1232-4 (2014).
54. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 133:784-9 (2014).
55. Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 136:1254-64 (2015).
56. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one*, 6(4):e17520 (2011).
57. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 120:1389-98 (2007).
58. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*, 67:99-106 (2012).
59. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159:745-50 (2005).
60. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*, 155: 145-51 (2006).
61. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, Taieb C. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*, 215:123-9 (2007).
62. Arima M, Shimizu Y, Sowa J, Narita T, Nishi I, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto S, Matsunaga K. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *J Dermatol*, 32:160-8 (2005).
63. Anuntaseree W, Sangsupawanich P, Osmond C, Mo-Suwan L, Vasiknanonte P, Choprapawon C. Sleep quality in infants with atopic dermatitis: a community-based, birth cohort study. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 30:26-31 (2012).
64. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118:226-32 (2006).
65. Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomson SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30:1760-67 (2016).
66. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, Kim KH, Kim DW, Kim MB, Kim JW, Ro YS, Park YL, Park CW, Lee SC, Cho SH. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*, 27:1327-32 (2012).

67. Adelaide A, Hebert, Georg Stingl, LoAn K. Ho, Charles Lynde, Joseph C. Cappelleri, Anna M. Tallman, Michael A. Zielinski, Veronica Frajzyngier, Robert A. Gerber. Patient impact and economic burden of mild to moderate atopic dermatitis. *Current Medical Research and Opinion*, 34(12): 2177-2185 (2018).
68. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral. *Br J Dermatol*, 139:73–6 (1998).
69. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118:226–32 (2006).
70. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol*, 135(1):20-3 (1996).
71. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*, 25(1):1-6 (2008).
72. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubi-Ruiz T, Bonillo-Perales A, Gonzalez-Jimenez Y, Momblan-De Cabo J, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almeria. Isaac Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 38:135-41 (2010).
73. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 103:146-51 (2009).
74. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*, 33:705-9 (2008).
75. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Winwood P, Lushington K. Eczema, sleep, and behavior in children. *J Clin Sleep Med*, 6:581-8 (2010).
76. Hanifin JM, Reed ML. Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*, 18:82-91 (2007).
77. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev*, 14:359-69(2010).
78. Bashir K, Dar NR, Rao SU. Depression in adult dermatology outpatients. *J Coll Physicians Surg Pak*, 20:811-3 (2010).
79. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*, 161:878-83 (2009).
80. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*, 301:724-6 (2009).
81. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 131:428-33 (2013).
82. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*, 70:1300-8 (2015).
83. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*, 135:721-8 (2015).
84. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*, 72:606-16 (2015).
85. Silverberg JI, Simpson EL. Association between obesity and eczema prevalence, severity and poorer health in US adolescents. *Dermatitis*, 25:172-81 (2014).
86. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordoro KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 151:144-52 (2015).
87. Strom M, Silverberg JI. Associations of physical activity and sedentary behavior with atopic disease in US children. *J Pediatr*, 174:247-53 (2016).
88. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*, 161:1166-72 (2009).
89. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, 365:1315-27 (2011).

90. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 38:441-6 (2006).
91. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol*, 126:1609-21 (2006).
92. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 387(10013):40-52 (2016).
93. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of AD. *Br J Dermatol*, 90(5):525-530 (1974).
94. Huang JT, Abrams M, Tloughan B, et al. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in AD decreases disease severity. *Pediatrics*, 123:e808-e814 (2009).
95. Cole GW, Silverberg NL. The adherence of Staphylococcus aureus to human comeocytes. *Arch Dermatol*, 122(2):166-169 (1986).
96. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in AD. *N Engl J Med*, 347(15):1151-1160 (2002).
97. Kisich KO, Carspecken CW, Fieve S, Boguniewicz M, Leung DY. Defective killing of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3. *J Allergy Clin Immunol*, 122:62-8 (2008).
98. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 371(2):130-9 (2014).
99. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 375(24):2335-2348 (2016).
100. Arderon-Jones MR, Black AP, Bateman EA, et al. Bacterial superantigen facilitates epithelial presentation of allergen to T helper 2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:5557-5562 (2007).
101. Nissen D, Pedersen LJ, Skov PS, et al. IgE-binding components of staphylococcal enterotoxins in patients with AD. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 79:403-408 (1997).
102. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood AD. *J Allergy Clin Immunol*, 104:441-446 (1999).
103. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 117:411-417 (2006).
104. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 140(3):633-643 (2017).
105. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity*, 24:341-8 (2006).
106. Stephan Weidinger, Natalija Novak, Atopic dermatitis. *Lancet*, 387:1109-22 (2016).
107. Oyoshi MK, He R, Kumar L, et al. Cellular and molecular mechanisms in AD. *Adv Immunol*, 102:135-226 (2009).
108. Werfel T: The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of AD. *J Invest Dermatol*, 129:1878-1891 (2009).
109. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al: Epidermal barrier dysfunction in AD. *J Invest Dermatol*, 129:1892-1908 (2009).
110. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*, Aug;68(8):974-82 (2013).
111. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*, 5:5621 (2014).
112. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*, 212:2203-12 (2015).

- 113.** Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 138:336-49 (2016).
- 114.** Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the yin and yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol*, 6:353 (2015).
- 115.** Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 122:423-4 (2008).
- 116.** Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21:85-9 (2007).
- 117.** Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol*, 124:394-400 (2005).
- 118.** Schitteck B, Paulmann M, Senyurek I, Steffen H. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Dis Drug Targets*, 8:135-143 (2008).
- 119.** Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev*, 55:27-55 (2003).
- 120.** Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 347:1151-1160 (2002).
- 121.** Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al: Diagnosis and treatment of AD in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*, 118:152-169 (2006).
- 122.** Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 130:1344-54 (2012).
- 123.** Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichem DF, van Reijssen FC, Mudde GC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol*, 97:828-37 (1996).
- 124.** Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 6:384-389 (2006).
- 125.** Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2):411-7 (2006).
- 126.** Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, Krieg T, Stanzel S, Heinrich PC, Merk HF, Bosio A, Baron JM, Hermanns HM. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118:930-937 (2006).
- 127.** Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*, 51(3):263-292 (2016).
- 128.** Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 129(4):879-86 (2012).
- 129.** Kubo M, Inoue H. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in Th2 cells evokes Th2 cytokines, IgE, and eosinophilia. *Curr Allergy Asthma Rep*, 6:32-39 (2006).
- 130.** Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 120:150-155 (2007).
- 130.** Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 126:332-7 (2008).
- 132.** Brauweiler AM, Goleva E, Leung DY. Th2 cytokines increase Staphylococcus aureus alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol*, 134:2114-21 (2014).
- 133.** Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 126:1176-83.e4 (2010).
- 134.** Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy*, 65:712-21 (2010).

- 135.** Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, Krutmann J. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today*, 19:359–361 (1998).
- 136.** Rigotti E, Piacentini GL, Ressa M, Pigozzi R, Boner AL, Peroni DG. Transforming growth factor-beta and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin Exp Allergy*, 36:614–618 (2006).
- 137.** Yawalkar N, Karlen S, Egli F, Brand CU, Graber HU, Pichler WJ, Braathen LR. Down-regulation of IL-12 by topical corticosteroids in chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 106:941–947 (2000).
- 138.** Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 98:225–231 (1996).
- 139.** Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 6:1133–1141 (2005).
- 140.** Dhingra N, Guttman-Yassky E. A possible role for IL-17A in establishing Th2 inflammation in murine models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 134:2071-4 (2014).
- 141.** Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*, 21:104-10 (2012).
- 142.** Milovanovic M, Drozdenko G, Weise C, Babina M, Worm M. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. *J Invest Dermatol*, 130:2621–2628 (2010).
- 143.** Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2:371-9 (2014).
- 144.** Oliva M, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The ‘omics’ revolution: redefining the understanding and treatment of allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 16:469-76 (2016).
- 145.** Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, Cianfarani F, Odorisio T, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Durham SR, Schmidt-Weber CB, Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*, 119:3573–3585 (2009).
- 146.** Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*, 119:3573–3585 (2009).
- 147.** Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, Schmidt-Weber C. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol*, 31:354–361 (2010).
- 148.** Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol*, 10:864–871 (2009).
- 149.** Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, Ramon M, Bergman R, Krueger JG, Guttman-Yassky E. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 123(1244–1252):e1242 (2009).
- 150.** Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 126(1176–1183):e1174 (2010).
- 151.** Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*, 159:1092-102 (2008).
- 152.** Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol*, 22:821–826 (2010).
- 153.** Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune pathways in atopic dermatitis, and definition of biomarkers through broad and targeted therapeutics. *J Clin Med*, 4:858-73 (2015).
- 154.** Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int*, 61:3–17 (2012).
- 155.** Nonaka M, Fukumoto A, Ogihara N, Sakanushi A, Pawankar R, Yagi T. Synergistic induction of thymic stromal lymphopoietin by tumor necrosis factor alpha and Th2 cytokine in nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy*, 24:e14–e18 (2010).

- 156.** Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, Soumelis V. Cutting edge: proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol*, 178:3373–3377 (2007).
- 157.** Okayama Y, Okumura S, Sagara H, Yuki K, Sasaki T, Watanabe N, Fueki M, Sugiyama K, Takeda K, Fukuda T, Saito H, Ra C. FcεRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J*, 34:425–435 (2009).
- 158.** Demehri S, Liu Z, Lee J, Lin MH, Crosby SD, Roberts CJ, Grigsby PW, Miner JH, Farr AG, Kopan R. Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity. *PLoS Biol*, 6:e123 (2008).
- 159.** Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*, 204:253–258 (2007).
- 160.** He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci*, 1183:13–24 (2010).
- 161.** Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunol*, 3:138–147 (2010).
- 162.** Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*, 14:423 (2014).
- 163.** Lee CH, Yu HS. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*, 41:136–48 (2011).
- 164.** Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DY. New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*, 13:549–61 (2013).
- 165.** Szegedi K, Kremer AE, Kezic S, Teunissen MB, Bos JD, Luiten RM, et al. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol*, 21:431–6 (2012).
- 166.** Tan C, Aziz MK, Lovaas JD, Vistica BP, Shi G, Wawrousek EF, Gery I. Antigen-specific Th9 cells exhibit uniqueness in their kinetics of cytokine production and short retention at the inflammatory site. *J Immunol*, 185:6795–6801 (2010).
- 167.** Veldhoen M, Uytendhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-β ‘reprograms’ the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol*, 9:1341–1346 (2008).
- 168.** Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, Marseglia A, Marseglia G. Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 30:222–225 (2013).
- 169.** Pichery M, Mirey E, Mercier P, Lefrançais E, Dujardin A, Ortega N, Girard JP. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain. *J Immunol*, 188:3488–3495 (2012).
- 170.** Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 23:479–490 (2005).
- 171.** Pushparaj PN, Tay HK, H’Ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, Liew FY, Melendez AJ. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:9773–9778 (2009).
- 172.** Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, Shemer A, Xiangyu P, Kunjraiva N, et al. Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 137:118–29 (2016).
- 173.** Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*, 71:77–89 (2016).
- 174.** Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*, 22:125–37 (2010).
- 175.** Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and Eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 41:298–310 (2011).

- 176.** Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol*, 20:686–692 (2009).
- 177.** Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*, 15:86–88 (2004).
- 178.** Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 4:263–269 (2004).
- 179.** Clark RA, Adinoff AD. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch tests as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol*, 21:863–869 (1989).
- 180.** Kawakami T, Ando T, Kimura M, Wilson BS, Kawakami Y. Mast cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 21:666–678 (2009).
- 181.** Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, Biyasheva A, Avila PC, Schleimer RP, Kato A. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*, 130(225–232):e224 (2012).
- 182.** Denburg JA, Telizyn S, Messner H, Lim B, Jamal N, Ackerman SJ, Gleich GJ, Bienenstock J. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophil-type colonies: evidence for a common basophil-eosinophil progenitor. *Blood* 66(2):312–318 (1985).
- 183.** Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology*, 185(2):88–92 (1992).
- 184.** Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br J Dermatol*, 145:720–729 (2001).
- 185.** Nishinakamura R, Miyajima A, Mee PJ, Tybulewicz VL, Murray R. Hematopoiesis in mice lacking the entire granulocytemacrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 functions. *Blood*, 88:2458–2464 (1996).
- 186.** Esche C, de Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep*, 4:276–284 (2004).
- 187.** Masuda K, Katoh N, Okuda F, Kishimoto S. Increased levels of serum interleukin-16 in adult type atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 83:249–253 (2003).
- 188.** Frezzolini A, Paradisi M, Zaffiro A, Provini A, Cadoni S, Ruffelli M, De Pita O. Circulating interleukin 16 (IL-16) in children with atopic/eczema dermatitis syndrome (AEDS): a novel serological marker of disease activity. *Allergy*, 57:815–820 (2002).
- 189.** De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. AD: a disease caused by innate immune defects?. *J Invest Dermatol*, 129:14–30 (2009).
- 190.** Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*, 125:16–29 e1–11; quiz 30–31 (2010).
- 191.** Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*, 17:1063–1072 (2008).
- 192.** Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*, 127:954–964 e1–4 (2011).
- 193.** Komatsu N, Saijoh K, Kuk C, et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of AD patients. *Exp Dermatol*, 16:513–519 (2007).
- 194.** Voegeli R, Rawlings AV, Breternitz M, et al. Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *Br J Dermatol*, 161:70–77 (2009).
- 195.** Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces AD-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*, 206:1135–1147 (2009).
- 196.** Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol*, 103:731–741 (1994).
- 197.** Nguyen VT, Ndoeye A, Hall LL, Zia S, Arredondo J, Chernyavsky AI, Kist DA, Zelickson BD, Lawry MA, Grando SA. Programmed cell death of keratinocytes culminates in apoptotic secretion of a humectant upon secretagogue action of acetylcholine. *J Cell Sci*, 114:1189–1204 (2001).

- 198.** Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*, 122:1285–1294 (2009).
- 199.** Gruber R, Elias PM, Crumrine D et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol*, 178(5):2252-63 (2011).
- 200.** Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*, 38:337-342 (2006).
- 201.** Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for AD. *Nat Genet*, 38:441-446 (2006).
- 202.** Cai SC, Chen H, Koh WP et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 166(1):200–3 (2012).
- 203.** Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*, Jun 5;37:14 (2017).
- 204.** Vávrová K, Henkes D, Strüver K et al. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol*, 134(3):746-753 (2014).
- 205.** Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, Oct 6;365(14):1315-27 (2011).
- 206.** Tsakok T, Flohr C. Filaggrin and atopic dermatitis (Chapter 16). *Thyssen & Maibach's Filaggrin Molecules in Health and Disease*. Springer USA (2014).
- 207.** Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Hogh JK, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T, Weidinger S. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*, 65:911–918 (2010).
- 208.** Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 128:1067–1070 (2008).
- 209.** Kircik L, Hougeir F, Bikowski J. Atopic dermatitis, and the role for a ceramide-dominant, physiologic lipid-based barrier repair emulsion. *J Drugs Dermatol*, 12:1024–1027 (2013).
- 210.** Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol*, 117:44–51 (2001).
- 211.** Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*, 96:523–526 (1991).
- 212.** Hara J, Higuchi K, Okamoto R, et al. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in AD. *J Invest Dermatol*, 115(3):406-413 (2000).
- 213.** Tawada C, Kanoh H, Nakamura M, Mizutani Y, Fujisawa T, Banno Y, Seishima M. Interferon-gamma decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol*, 134:712–718 (2013).
- 214.** Angelova-Fischer I, Mannheimer AC, Hinder A, Ruether A, Franke A, Neubert RH, Fischer TW, Zillikens D. Distinct barrier integrity phenotypes in filaggrin-related atopic eczema following sequential tape stripping and lipid profiling. *Exp Dermatol*, 20:351–356 (2011).
- 215.** Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, Vreeken RJ, Hankemeier T, Kezic S, Wolterbeek R, Lavrijsen AP, Bouwstra JA. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res*, 53:2755–2766 (2012).
- 216.** Sajic D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Ther Lett*, 17:6–9 (2012).
- 217.** Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, Bonafe JL, Wilkinson J, Taieb A, Barrandon Y, Harper JJ, de Prost Y, Hovnanian A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet*, 25:141–142 (2000).
- 218.** Cubero JL, Isidoro-García M, Segura N et al. Filaggrin gene mutations and new SNPs in asthmatic patients: a cross-sectional study in a Spanish population. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 26;12:31 (2016).
- 219.** Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol*, 2;pii:110 (2011).

- 220.** Deleuran M, Hvid M, Kemp K, Christensen GB, Deleuran B, Vestergaard C. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy*, 96:45–49 (2012).
- 221.** Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, Gruber F, Eckhart L, Werfel T et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*, 68:37–47 (2013).
- 222.** Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 124(3 Suppl 2):R7–R12 (2009).
- 223.** Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*, 122(2):440-7 (2012).
- 224.** Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 121(6):1331-6 (2008).
- 225.** Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol*, 124(3):485-93 (2009).
- 226.** Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of AD in the pediatric population. *Pediatrics*, 122:812-824 (2008).
- 227.** Chylla R, Schnopp C, Volz T. Basic skin care in atopic dermatitis - new and established treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16(8): 976-979 (2018).
- 228.** Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 134: 818–23 (2014).
- 229.** Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 134:824–30.e6 (2014).
- 230.** Kvenshagen BK, Carlsen KH, Mowinckel P, Berents TL, Carlsen KC. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema? A pilot study in young infants. *Allergol Immunopathol*, 42: 539–43 (2014).
- 231.** Sugarman JL, Parish LC. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*, 8:1106-1111 (2009).
- 232.** Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with AD. *Br J Dermatol*, 143(2):379-384 (2000).
- 233.** Lawrence F, Eichenfield, Wynnis L, Tom, Timothy G, Berger, Alfons Krol, Amy S, Paller, Kathryn Schwarzenberger, James N. Bergman, Sarah L. Chamlin, David E. Cohen, Kevin D. Cooper, Kelly M. Cordoro, Dawn M. Davis, Steven R. Feldman, Jon M. Hanifin, David J. Margolis, Robert A. Silverman, Eric L. Simpson, Hywel C. Williams, Craig A. Elmets, Julie Block, Christopher G. Harrod, Wendy Smith Begolka, Robert Sidbury. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 2: Management and Treatment of Atopic Dermatitis with Topical Therapies. *J Am Acad Dermatol*, 71(1): 116-132 (2014).
- 234.** Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for AD. *Br J Dermatol*, 156:203-221 (2007).
- 235.** Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized AD: a new paradigm for use. *Pediatrics*, 122:e1210-e1218 (2008).
- 236.** Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.*,24:289–295 (2007).
- 237.** Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Borgerding E, et al. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1 % for atopic dermatitis. *Cutis*, 86:208–213 (2010).
- 238.** Paller AS, Mancini AJ. Eczematous eruptions in childhood. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. St. Louis, MO: Elsevier Inc; 2011 chapter 3, p.49.
- 239.** Chow S, Seow CS, Dizon MV, Godse K, Foong H, Chan V, Khang TH, Xiang L, Hidayat S, Listiawan MY, Triwahyudi D, Gondokaryono SP, Sutedja E, Diana IA, Suwarsa O, Dharmadji HP, Siswati AS, Danarti R, Soebaryo R, Budianti WK. A clinician's reference guide for the management of atopic dermatitis in Asians. *Asia Pac Allergy*, Oct 29;8(4):e41 (2018).

- 240.** Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 156:203–221 (2007).
- 241.** Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther*, 16:264–273 (2009).
- 242.** Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Group TSI. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*, 214: 61–67 (2006).
- 243.** Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*, 19: 614–618 (2008).
- 244.** Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 6:65–77 (2005).
- 245.** El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 54:76–87 (2009).
- 246.** Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 13:113–123 (2012).
- 247.** Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*, 165:465–473 (2011).
- 248.** Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant coined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 155:680–687 (2006).
- 249.** Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22:1076–1082 (2008).
- 250.** Hung SH, Lin YT, Chu CY, Lee CC, Liang TC, Yang YH, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 98:51–56 (2007).
- 251.** Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, Traulsen J. Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 147:299–307 (2002).
- 252.** Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther*, 17(Suppl 1):49–56 (2004).
- 253.** Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*, 21:39–45 (2008).
- 254.** Korting HC, Schollmann C, Cholcha W, Wolff L. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24:1176–1182 (2010).
- 255.** Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis*, 19:308–315 (2008).
- 256.** Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*, 214:61–67 (2007).
- 257.** National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [WWW document] NICE Clinical Guidelines, No. 57. 2007 Dec. Edited by p. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49365/> (last accessed: 20 Jan 2014).
- 258.** J.P.X. Ng, H.M. Liew, S.B. Ang. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, May;29(5):854-7 (2015).
- 259.** Bissonnette R, Maari C, Provost N, Bolduc C, Nigen S, Rougier A, Seite S. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*, 9: 16–21 (2010).

- 260.** Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol*, 132: 1561–72 (2012).
- 261.** Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, 16: 341–59 (2015).
- 262.** Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 78: 27–30 (1998).
- 263.** Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J Am Acad Dermatol*, 71: 177–84 (2014).
- 264.** Simpson E, Bohling A, Bielfeldt S et al. Improvement of skin barrier function in atopic dermatitis patients with a new moisturizer containing a ceramide precursor. *J Dermatolog Treat*, 24: 122–5 (2013).
- 265.** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J, European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878.
- 266.** Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y et al. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoabsorption: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol*, 127(1):267-70, 270.e1-6 (2011).
- 267.** Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 387:40-52 (2016).
- 268.** Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 134:1293-300 (2014).
- 269.** Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*, Apr;139(4S):S65-S76 (2017).
- 270.** Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 75(3):494-503.e4 (2016).
- 271.** Haas K, Weighardt H, Deenen R et al. Aryl Hydrocarbon Receptor in Keratinocytes Is Essential for Murine Skin Barrier Integrity. *J Invest Dermatol*, 136(11):2260-2269 (2016).
- 272.** van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 123:917-27 (2013).
- 273.** Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 175(5):902-911 (2016).
- 274.** Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 376:826-35 (2017).
- 275.** Mladineo I. Life cycle of *Ceratothoa oestroides*, a cymothoid isopod parasite from sea bass *Dicentrarchus labrax* and sea bream *Sparus aurata*. *Dis Aquat Organ*, Dec 3;57(1-2):97-101 (2003).
- 276.** Hadfield KA, Bruce NL, Smit NJ. Redescription of poorly known species of *Ceratothoa* Dana, 1852 (Crustacea, Isopoda, Cymothoidae), based on original type material. *Zookeys*, May 25;(592):39-91 (2016).
- 277.** Risso A. Histoire naturelle des principales productions de l'Europe Méridionale et particulièrement de celles des environs de Nice et des Alpes maritimes. Vol. 5 Animaux Articulés, Annelides, Crustacés, Arachnides, Myriapodes et Insectes. F.-G. Levrault, Paris, 403 pp (1826).

- 278.** Giallousis N, Volitaki C, Kyriazi M, et al: In vivo evaluation of wound healing properties of different preparations containing *Ceratothoa oestroides* extract. Proceedings of the 7th International Conference of Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine, Andros, 2016.
- 279.** 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*. Proceedings of the 7th International Conference of Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine, Andros, 2016.
- 280.** Grigoropoulos, A. et al. Effect of anti-inflammatory/antioxidant agent on diabetic hairless mouse skin. *Free Radic. Biol. Med.* 108, S67 (2017).
- 281.** Evangelia Meimeti, Antonios Kafanas, Panagoula Pavlou, Antonia Evangelatou, Panagiota Tsouparelou, Stelios Kanellopoulos, Panagiotis Kipouros, Nikolaos Koliarakis, Georgios Leonis, Efstathia Ioannou, Vassilios Roussis, Michail Rallis. Topical Treatment of Skin Injury Inflicted in Mice by X-Ray Irradiation. *Skin Pharmacol Physiol*, 31:175–183 (2018).
- 282.** National Center for Biotechnology Information. Chlorocresol. PubChem Compound Database;CID=1732(2018). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1732#section=Top>. (Accessed: 22nd May 2018).
- 283.** Parkinson, L. & Keast, R. Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 12323–12334 (2014).
- 284.** Parthibane, V., Rajakumari, S., Venkateshwari, V., Iyappan, R. & Rajasekharan, R. Oleosin is bifunctional enzyme that has both monoacylglycerol acyltransferase and phospholipase activities. *J. Biol. Chem.* 287, 1946–1954 (2012).
- 285.** Hood, E., Cramer, C., Medrano, G. & Xu, J. Protein targeting: Strategic planning for optimizing protein products through plant biotechnology. *Plant Biotechnology and Agriculture* (Elsevier Inc., 2012).
- 286.** Polini B, Digiacomio M, Carpi S, Bertini S, Gado F, Saccomanni G, Macchia M, Nieri P, Manera C, Fogli S. Oleocanthal and oleacein contribute to the in vitro therapeutic potential of extra virgin oil-derived extracts in non-melanoma skin cancer. *Toxicol In Vitro*, Oct;52:243-250 (2018).
- 287.** National Center for Biotechnology Information. 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene. PubChem Compound Database; CID=6 (2018). Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-chloro-2_4-dinitrobenzene#section=Top. (Accessed: 22nd May 2018)
- 288.** Schnyder, B. & Pichler, W. J. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin. Proc.* 84, 268–272 (2009).
- 289.** Mak, T. W. & Saunders, M. E. Ch 6 The Nature of antigen–Antibody Interaction. in *The Immune Response* (eds. Mak, T. W. & Saunders, M. E.) 121–146 (Academic Press, 2006). doi:10.1016/B978-012088451-3.50008-9.
- 290.** Honda T, Egawa G, Grabbe S, Kabashima K. Update of Immune Events in the Murine Contact Hypersensitivity Model: Toward the Understanding of Allergic Contact Dermatitis. *J Invest Dermatol*, Feb;133(2):303-15 (2013).
- 291.** Janeway, C., Travers, P. & Walport, M. Allergy and Hypersensitivity. in *Immunobiology: The Immune system in Health and Disease* (eds. Janeway, C., Travers, P., Walport, M. & Shlomchik, M.) 471–500 (Taylor & Francis, 2001).
- 292.** Shionara, T, Hayakawa J, Mizukawa Y. Animal models for atopic dermatitis: are they relevant to human disease?, *Journal of dermatological science*, 36:1-9 (2004).
- 293.** Courage + Khazaka Tewameter. Available at: <https://www.courage-khazaka.de/index.php/en/component/content/article/59-english/products/scientific/139-tewameter>. (Accessed: 11th June 2018)
- 294.** Maria-Magdalena CONSTANTIN, Elena POENARU, Calin POENARU, Traian CONSTANTIN. Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 9(1): 33-38 (2014).
- 295.** Courage +Khazaka FAQ Corneometer. Available at: <https://www.courage-khazaka.de/index.php/en/faq-en/faq-scientific-devices/61-corneometer>. (Accessed: 11th June 2018)
- 296.** Courage & Khazaka Mexameter. Available at: <https://www.courage-khazaka.de/index.php/en/products/scientific/130-mexameter>. (Accessed: 11th June 2018)

- 297.** ANTERA 3D[®] CS- User Manual
- 298.** Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol*, Jan-Feb;32(1):116-24 (2014).
- 299.** Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol*, Jul-Aug;19(4):325-32 (2009).
- 300.** Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: A review. *Australasian Journal of Dermatology*, Feb;49(1):1-9 (2008).
- 301.** Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*, 62:75-87 (2010).
- 302.** Clark SC, Zirwas MJ. Management of occupational dermatitis. *Dermatol Clin*, 27:365-383 (2009).
- 303.** Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol*, 49:1-9 (2008).
- 304.** Marks JG, Elsner P, Deleo V. Allergic and irritant contact dermatitis. In: Marks JG, Elsner P, Deleo V, eds. *Contact and Occupational Dermatology*. St. Louis, MO: Mosby, 3-12 (2002).
- 305.** Trigger CC, Eilbert W. Irritant contact dermatitis from jet fuel. *West J Emerg Med*, Aug;10(3):203 (2009).
- 306.** Wigger-Alberti W, Elsner P. Contact dermatitis due to irritation. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. *Handbook of Occupational Dermatology*. New York: Springer-Verlag, 99-110 (2000).
- 307.** Smith HR, Basketter DA, McFadden JP. Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 27: 138-146 (2002).
- 308.** Weltfriend S, Ramon M, Maibach HI. Irritant dermatitis (irritation). In: Zhai H, Maibach HI, eds. *Dermatotoxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 181-228 (2004).
- 309.** Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol*, 21:124-135 (2008).
- 310.** Spiekstra SW, Toebak MJ, Sampat-Sardjoepersad S, et al. Induction of cytokine (interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure. *Exp Dermatol*, 14:109-116 (2005).
- 311.** Wood LC, Elias PM, Calhoun C, et al. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol*, 106:397-403 (1996).
- 312.** Wilmer JL, Burleson FG, Kayama F, Kanno J, Luster MI. Cytokine induction in human epidermal keratinocytes exposed to contact irritants and its relation to chemical-induced inflammation in mouse skin. *J Invest Dermatol*, 102:915-922 (1994).
- 313.** Eberhard Y, Ortiz S, Ruiz Lascano A, Kuznitsky R, Serra HM. Upregulation of the chemokine CCL21 in the skin of subjects exposed to irritants. *BMC Immunol*, 5:7 (2004).
- 314.** Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators Inflamm*, 2013:916497 (2013).
- 315.** Watkins SA, Maibach HI. The hardening phenomenon in irritant contact dermatitis: an interpretative update. *Contact Dermatitis*, 60:123-130 (2009).
- 316.** Schwindt DA, Wilhelm KP, Miller DL, Maibach HI. Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. *Acta Derm Venereol*, 78:279-283 (1998).
- 317.** Rougier A, Dupuis D, Lotte C, et al. Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. *Arch Dermatol Res*, 278:465-469 (1986).
- 318.** Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 127:129-134 (2007).
- 319.** Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM, Bos JD, Kezic S. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol*, 155:104-109 (2006).
- 320.** Lerbaek A, Kyvik KO, Mortensen J, et al. Heritability of hand eczema is not explained by comorbidity with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 127:1632-1640 (2007).
- 321.** Zhai H, Maibach HI. Skin occlusion and irritant and allergic contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis*, 44:201-206 (2001).

- 322.** Modi GM, Doherty CB, Katta R, Orengo IF. Irritant contact dermatitis from plants. *Dermatitis*, 20:63-78 (2009).
- 323.** Bordel-Gomez MT, Miranda-Romero A. Fibreglass dermatitis: a report of 2 cases. *Contact Dermatitis*, 59:120-122 (2008).
- 324.** Morris-Jones R, Robertson SJ, Ross JS, et al. Dermatitis caused by physical irritants. *Br J Dermatol*, 147:270-275 (2002).
- 325.** Lodde B, Paul M, Roguedas-Contios AM, et al. Occupational dermatitis in workers exposed to detergents, disinfectants, and antiseptics. *Skinmed*, 10:144-150 (2012).
- 326.** Oiso N, Fukai K, Ishii M. Irritant contact dermatitis from benzalkonium chloride in shampoo. *Contact Dermatitis*, 52:54 (2005).
- 327.** Cosmetic Ingredient Review (CIR). Final report on the safety assessment of sodium lauryl sulfate and ammonium lauryl sulfate. *Int J Toxicol*, 2(7):127-81 (1983).
- 328.** Cosmetic Ingredient Review (CIR). Final report on the safety assessment of sodium lauryl sulfate and ammonium lauryl sulfate. *Int J Toxicol*, 24(1):1-102 (2005).
- 329.** Proctor & Gamble (P&G). Safety Data Sheets. Available at: <http://www.pgproductsafety.com/productsafety>. Accessed August 19, (2015).
- 330.** Seventh Generation. Material Safety Data Sheets. Available at: <http://www.seventhgeneration.com/material-safety-data-sheets>. Accessed August 17, (2015).
- 331.** Bondi CA, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. *Environ Health Insights*, Nov 17;9:27-32 (2015).
- 332.** Kunz B., Oranje AP., Labreze L., Stalder JF., Ring J., Taieb A., Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, *Dermatology*, 195(1):10-9 (1997).
- 333.** Wolf R, Orion E, Ruocco V, Baroni A, Ruocco E. Patch testing: facts and controversies. *Clin Dermatol*, Jul-Aug;31(4):479-486 (2013).
- 334.** World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, Nov 27;310(20):2191-4 (2013).