

# Ispitivanje učinka intervencije u iritativnom kontaktnom dermatitisu : randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje

---

Ivić, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:920174>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Magdalena Ivić**

**ISPITIVANJE UČINKA KREME S OMEGA MASNIM KISELINAMA U  
IRITATIVNOM DERMATITISU:  
RANDOMIZIRANO KONTROLIRANO KLINIČKO ISTRAŽIVANJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, srpanj 2023.**

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na vječnoj potpori i na neprocjenjivim lekcijama koje me do sada naučila – kako profesionalnim, tako i životnim. Najbitnije od svega, zahvalna sam što sam u njoj pronašla prijatelja za život. Perfect!*

*Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tokom cijelog studija. Posebno hvala mojim ujacima, Draženu i Marijanu što paze na mene. Slušam što mi govorite i učim po bojama. Vidite, sada diplomiram!*

*Zahvalna sam svim mojim prijateljima: Ivani, Emi, Barbari, Ani, Anamariji i Zvoni. Ovih šest godina zbog vas je bilo najbolje i najsretnije razdoblje mog života i uvijek ću ga se sjećati kao takvog.*

*Hvala mom dečku Alessandru jer mi svakodnevno pokazuje kako uz puno ljubavi i malo upornosti možeš postići stvari o kojima čovjek može samo sanjati.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<i>1.1. KONTAKTNI DERMATITIS</i> .....	2
<i>1.2. KLASIFIKACIJA KONTAKTNOG DERMATITISA</i> .....	2
1.2.1 RAZLIKE IZMEĐU ICD I ACD .....	2
<i>1.3. IRITATIVNI DERMATITIS</i> .....	3
1.3.1. ČIMBENICI KOJI UZROKUJU ICD .....	3
1.3.1.1 EGZOGENI ČIMBENICI .....	3
1.3.1.2. ENDOGENI FAKTORI .....	5
1.3.4. DIJAGNOSTICIRANJE ICD-a .....	8
1.3.5. TERAPIJSKI PRISTUP .....	8
1.3.5.1. PREVENCIJA .....	8
1.3.5.2. LIJEČENJE AKUTNE BOLESTI .....	9
1.3.5.3. LIJEČENJE KRONIČNE BOLESTI .....	10
<i>1.4. OMEGA MASNE KISELINE</i> .....	11
1.4.1. ORALNA SUPLEMENTACIJA OMEGA MASNIM KISELINAMA ..	11
1.4.2. TOPIKALNO NANOŠENJE MASNIH KISELINA .....	12
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>13</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>15</b>
3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA .....	16
3.2. ISPITANICI .....	16
3.3. INTERVENCIJA .....	16
3.4. MJERENJE KOŽNIH PARAMETARA .....	17
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>19</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>24</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>27</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	<b>30</b>



<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>37</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>39</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>41</b>

## **1. UVOD**

## 1.1. KONTAKTNI DERMATITIS

Kontaktni dermatitis ekcematozna je reakcija kože uzrokovana izravnim i često ponavljanim izlaganjem kože štetnim objektima ili kemikalijama (1). Obilježen je istovremenim postojanjem crvenila, vezikula, eksudata, papula te ljuštenja kože (2). Kontaktni dermatitis može nastati nakon akutnog, ponavljano ili kroničnog oštećenja kožne barijere iritansima (3). Osobe koje boluju od atopijskog dermatitisa, najraširenije upalne kožne bolesti (2,4) imaju povećan rizik za razvoj kontaktnog dermatitisa (2,5).

## 1.2. KLASIFIKACIJA KONTAKTNOG DERMATITISA

Prepoznato je nekoliko oblika kontaktnog dermatitisa: alergijski dermatitis (engl. *allergic contact dermatitis*, ACD), iritativni dermatitis (engl. *irritant contact dermatitis*, ICD), akutna kožna reakcija, fotoinducirani dermatitis, sistemski dermatitis te neekcematozni kontaktni dermatitis (6).

ACD i ICD su glavni oblici kontaktnog dermatitisa (6). ICD je najučestaliji oblik kontaktnog dermatitisa (7,8), a smatra se kako od nekog oblika kontaktne alergije na česte okolišne antigene pati okvirno 20 % opće populacije (3,7,9). ICD i ACD često naliče jedan drugom te u istog pacijenta mogu postojati u isto vrijeme (8).

### 1.2.1 RAZLIKE IZMEĐU ICD I ACD

ICD i ACD uzrokovani su ponavljanim kontaktom kože s haptenom male molekularne mase (8). ACD je kasna (tip IV) reakcija preosjetljivosti na haptenu ili na ne-proteinski kontaktni alergen (8,10). Radi se dakle o odgovoru stečenog imunološkog sustava (8). ICD nastaje zbog odgovora urođenog imunološkog sustava na antigen s kojim osoba nije trebala prethodno biti u kontaktu (11).

Karakteristične kliničke značajke po kojim bi se definitivno dalo zaključiti radi li se o iritativnom ili alergijskom dermatitisu ne postoje. ICD i ACD prezentiraju se u tri morfološka oblika: akutna faza, subakutna faza i kronična faza (12). Blaga razlika u kliničkoj prezentaciji vidljiva je između akutnog oblika ICD-a i akutnog oblika ACD-a. Akutni ICD obično nastaje brže od akutnog ACD-a i to svega nekoliko minuta do nekoliko sati nakon izlaganja iritansu. Također brže doseže vrhunac te brže počinje cijeliti nego li akutni oblik ACD-a (10,12).

*Patch*-testiranje standardni je postupak dokazivanja kontaktne alergije koja nastaje zbog reakcije preosjetljivosti tipa IV (13). Rezultati *patch*-testa najbitniji su dijagnostički postupak u razlikovanju ICD-a od ACD-a jer u ICD-u reakcija preosjetljivosti tipa IV izostaje (10).

Osobe koje se bore s ICD-om sklonije su razviti kontaktnu preosjetljivost na alergene (14).

### 1.3. IRITATIVNI DERMATITIS

ICD je upalni odgovor kože na razne vanjske čimbenike (10). Na ICD otpada čak 80 % svih dijagnoza kontaktnog dermatitisa (15). Uzrokovan je kombinacijom oštećenja kožne barijere i aktivacije urođenog imunološkog sustava (15,16). Brojne tvari i razni okolišni čimbenici mogu oštetiti kožnu barijeru (16). Najčešće se radi o zbirnom oštećenju kože slabim iritansima poput sapuna i vode (8).

#### 1.3.1. ČIMBENICI KOJI UZROKUJU ICD

ICD je složena reakcija u čijem nastanku bitnu ulogu igraju brojni endogeni (genetski) i egzogeni (okolišni) čimbenici. Nije poznato koja od dvije navedene skupine čimbenika ima veću ulogu u nastanku ICD-a, zato bi prilikom procjene ICD-a bilo dobro u obzir uzeti i dob, spol, mjesto kontakta s iritansom kao i prirodu samog iritansa, njegovu koncentraciju, duljinu i učestalost izlaganja te prisutnost dodatnih mehaničkih čimbenika (8).

##### 1.3.1.1 EGZOGENI ČIMBENICI

Najčešći kožni iritans je rad u vlažnim uvjetima (17,18), a blisko ga slijede sapuni, detergentski, otapala i ulja (16). Navedeni iritansi posebno su bitni u profesionalnom okruženju jer su upravo zbog njihovog djelovanja zdravstveni djelatnici (19), frizeri i zaposlenici prehrambene industrije u većem riziku za razvitak ICD-a (18,20).

Kod rada u vlažnim uvjetima, pretjerana hidracija kože može dovesti do bubrenja korneocita, stvaranja džepova vode u međustaničnim prostorima i posljedično do reorganizacije fosfolipidnog dvosloja stanica *stratum corneum* (21).

Definicija rada u vlažnim uvjetima:

1. Koža je izložena tekućini više od 2 sata u danu
2. Okluzivne rukavice korištene su više od 2 sata dnevno ili mijenjane više od 20 puta u jednom danu
3. Ruke su prane ili dezinficirane više od 20 puta u danu (22).

Valja napomenuti da je kao posljedica čestog pranja ruku tijekom nedavne COVID-19 pandemije zabilježen porast ekcema ruku u zdravstvenih djelatnika (23,24), ali i u općoj populaciji (25). Iako se smatra da su dezinficijensi za ruke manje štetni za kožnu barijeru nego alkohol (26), pokazalo se da ipak mogu izazvati promjene u *stratumu cornemu* (27).

Među najproučavanijim detergentima nalazi se natrijev laurilsulfat (SLS), snažni iritans i čest sastojak sapuna, kozmetike i proizvoda za čišćenje (20). Ovaj anionski surfaktant ima sposobnost razaranja kožnih struktura poput keratina, involucrina, profilagrina i lorikrina. Uništavanjem kožnih struktura SLS stvara nova slobodna mjesta za vezivanje molekula vode i tako uzrokuje hiperhidraciju *stratuma corneuma*. Završni rezultat ovakvog oštećenja kožne barijere je aktivacija urođene imunosti te proizvodnja proupalnih citokina poput interleukina-1 $\alpha$  (11).

SLS također drastično snižava količinu prirodnog hidratantnog faktora (engl. *natural moisturizing factor*, NMF) u koži (27,28). Pad vrijednosti NMF-a povezan je sa smanjenjem hidratacije *stratuma corneuma* te promjenama u izgledu površine korneocita (28). Promjene na molekularnoj razini nakon izloženosti kože SLS-u redovito rezultiraju narušenom kožnom barijerom. Njezina funkcija često se određuje na temelju rezultata mjerenja transepidermalnog gubitka vlage (engl. *transepidermal water loss*, TEWL) i hidratacije kože koja je u ovom slučaju snižena (20).

SLS je često korišten za eksperimentalno izazivanje iritativnog kontaktnog dermatitisa (29-31) te u svrhu proučavanja djelovanja kozmetičkih proizvoda namijenjenim topikalnom nanošenju (31).

Osim kožnih iritansa, brojni fizikalni, mehanički i okolišni faktori mogu igrati ulogu u nastanku ICD-a. Toplina, hladnoća, ultraljubičasto zračenje i vlaga spadaju u okolišne čimbenike. Trenje, okluzija, vibracija i pritisak spadaju u mehaničke čimbenike.

Visoke temperature vode do pojačanog znojenja. Znoj je jači iritans od vode pa on može doprinijeti nastanku ICD-a.

Izloženost niskim temperaturama i suhom zraku može sniziti količinu vode u *stratum corneum* i pospješiti prodiranje iritansa u kožu (16).

### 1.3.1.2. ENDOGENI FAKTORI

#### A) DOB

S godinama koža postaje manje podložna iritaciji. Smatra se da promjene koje s godinama nastaju u samoj koži vode do smanjenog odgovora kože na iritanse (32).

#### B) SPOL

ICD češće nastupa u žena (33). Vjerojatno se ne radi o genetskoj predispoziciji već o činjenici da žene svoju kožu češće izlažu iritansima. Jedno dansko istraživanje pokazalo je kako žene 78 % češće od muškaraca biraju profesije u kojima se radi u vlažnim uvjetima (22). Zapravo većina eksperimentalnih istraživanja nije pronašla razlike među spolovima kad je riječ o postojanju urođene predispozicije za razvitak ICD-a (34).

#### C) GENETSKE PREDISPOZICIJE

Jednonukleotidni polimorfizmi (engl. *single nucleotid polymorphism*, SNP) unutar glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) I, II i III znatno su povezani s odgovorom kože na iritanse. Trenutno je mehanizam ovakvog odgovora nepoznat (35).

#### D) POSTOJEĆE OŠTEĆENJE KOŽNE BARIJERE

Oštećenje kožne barijere bilo kojeg uzroka vodi do povećane apsorpcije iritansa te povećava šansu za razvitak ICD-a (20). Uloga kožne barijere u nastanku ICD-a možda je najbolje vidljiva na primjeru atopijskog dermatitisa (AD). Kožna barijera osoba s AD-om narušenija je, lakše propušta iritanse te je prisutan veći transepidermalni gubitak vlage u odnosu

na kožu zdravog pojedinca. Zato se drži da je AD jedan od rizičnih faktora za nastanak ICD-a (14). Smatra se da je na molekularnoj razini filagrin poveznica ova dva stanja (36,37). Dokazano je da gubitak funkcije filagrina izazvan mutacijom vodi do povećane ekspresije interleukina-1 koji ima važnu ulogu u patogenezi ICD-a (11).

Osim narušene kožne barijere, koža osobe s atopijskim dermatitisom ima višu vrijednost pH, smanjenu vlažnost *stratum corneum*, a sporije se i obnavlja nakon iritacije (38). Osim svega navedenog, povećana osjetljivost na iritanse može biti i rezultat nespecifičnog oštećenja kožne barijere zbog upale koja je prisutna u atopijskom dermatitisu (39).

### 1.3.2. PATOFIZIOLOGIJA ICD-A

ICD nastaje zbog toksičnog učinka iritansa na epidermalne keratinocite. To vodi do narušavanja kožne barijere i aktivacije urođenog imunološkog sustava (8). Rezultat je burno oslobađanje upalnih citokina. Naime, u dodiru s toksinom, keratinociti ispuštaju razne interleukine (2). Iako točan redoslijed aktivacije citokina nije poznat, smatra se da su IL-1a i TNF-a pokretači cijele kaskade događaja. Navedeni citokini dalje pospješuju otpuštanje ostalih upalnih citokina (11) te aktiviraju Langerhansove stanice, kožne dendritičke stanice i endotelne stanice. Krajnji rezultat je aktivacija i dolazak neutrofila, limfocita, makrofaga i mastocita na mjesto upale (2).

### 1.3.3. KLINIČKA PREZENTACIJA ICD-A

ICD se klinički može podijeliti na akutni, subakutni i kronični oblik (3,10). Lezije se mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, ali najčešće su na rukama. Akutni ICD obično je obilježen crvenilom, pojavom pustula i vezikula, krvarenjem te stvaranjem krasta i erozija. U ovoj fazi lezije su većinom oštro ograničene na dijelove kože koji su bili u dodiru s iritansom te su asimetrične (Slika 1) (10,12). ICD brzo doseže vrhunac i nakon tog istim tempom počinje i cijeliti što se često opisuje kao „*descrescendo* fenomen“ (40).



**Slika 1.** Akutni ICD uz impetiginizaciju (10).

Kronična faza ICD-a obilježena je lihenifikacijom. Leziju nisu oštro ograničene (Slika 2) (10,12). Svrbež je prisutan u obje faze (3).



**Slika 2.** Kronični ICD (10).



#### 1.3.4. DIJAGNOSTICIRANJE ICD-a

Do dijagnoze ICD-a dolazi se eliminacijom ostalih mogućih uzroka dermatitisa. Potrebni su detaljni anamnestički podaci o pacijentu, klinički pregled te isključenje ACD-a negativnim *patch*-testom (3). Postoji 6 vrsta testova za dokazivanje kontaktnog dermatitisa (6), međutim ne postoji poseban test za dokazivanje ICD-a (3,40).

Kod uzimanja anamneze posebnu pažnju treba pridodati intenzitetu, frekvenciji i trajanju izloženosti iritansima u privatnom i poslovnom životu (40). Kod kliničkog pregleda pažnju valja usmjeriti na izgled i proširenost dermatitisa: ICD uvijek prvo nastaje na mjestu kontakta s iritansom i obično se ne širi (16).

Uloga biopsije kože u svrhu dijagnosticiranja ICD-a ograničena je (16) i obično se radi samo u atipičnim slučajevima ICD-a kako bi se isključile druge moguće dijagnoze (3).

#### 1.3.5. TERAPIJSKI PRISTUP

Uspješna terapija ICD-a obuhvaća edukaciju pacijenta o postojećem stanju, prepoznavanje iritansa, njegovo izbjegavanje te liječenje trenutne bolesti (3).

##### 1.3.5.1. PREVENCIJA

Jedino konačno rješenje ICD-a prepoznavanje je i izbjegavanje uzroka. Osobama oboljelim od ICD-a potrebno je objasniti najbolje načine da kod kuće ili na poslu izbjegnu kontakt s iritansima (8). Uspješno izbjegavanje iritansa najbitniji je preduvjet dugoročne remisije bolesti (3,41).

Uporaba zaštitne opreme sprječava neposredni dodir kože s iritansom i zato je preporučena. Vrsta zaštitne opreme ovisi o vrsti iritansa. Zaštitne rukavice najčešći su oblik zaštitne opreme uzevši u obzir da ICD najčešće pogađa kožu ruku. Treba uzeti u obzir i da se ruke unutar rukavica često znoje, a znoj može djelovati iritativno te pogoršati ili izazvati dermatitis pa ih je potrebno redovito mijenjati (16). Nadalje, postoje i dokazi da rukavice mogu narušiti kožnu barijeru (42).

Snaga kožne barijere igra bitnu ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji ICD-a. Vjeruje se da su kreme koje sadrže ceramide najbolja opcija za osnaženje kožne barijere (43) i zaštitu kože od buduće iritacije (44). Nadalje, smatra se da bi kreme koje štite kožnu barijeru mogle djelovati poput „nevidljivih rukavica“, ublažiti iritativni utjecaj tvari na kožu i spriječiti pojavu ICD-a. Poželjno ih je nanijeti prije i za vrijeme izlaganja iritansu (44). Čini se da kreme s većim udjelom lipida u sastavu bolje sprječavaju nastanak ICD-a u usporedbi s kremama koje imaju niži udio lipida u sastavu (16).

#### 1.3.5.2. LIJEČENJE AKUTNE BOLESTI

Osim što se mogu koristiti u prevenciji ICD-a (43), kozmetičke kreme ključne su i za njegovo liječenje jer obnavljaju kožnu barijeru, smiruju upalu i svrbež te potrebu za korištenjem kortikosteroida. Vrstu kreme trebalo bi prilagoditi stadiju dermatitisa: lezije u akutnom ICD-u obično su vlažne i bolje će odgovoriti na hidrofилne preparate poput gelova, losiona i krema. Kronični ICD zahtjeva masti. Preparati s neprimjerenim omjerima vode i lipida mogli bi odgoditi cijeljenje ICD-a (3).

Iako su kozmetičke kreme često korištene i preporučene u liječenju ekcema ruku, i dalje postoji vrlo malo dokaza o njihovom djelovanju (18).

Topikalni kortikosteroidi terapija su prvog izbora u liječenju ICD-a (3). Oni smiruju upalu koja je prisutna u ICD-u (7,12), a posebno su djelotvorni kada se upare s izbjegavanjem iritansa (8). Kod izbora odgovarajućeg kortikosteroida treba odvagati moguće rizike i koristiti (3). Vrlo potentni kortikosteroidi odlični su za smirivanje upale, no nije ih preporučljivo koristiti na područjima gdje je koža tanka (lice, anogenitalno i intertriginozno područje) jer mogu dovesti do kožne atrofije (12). Na tim područjima poželjnija je primjena slabije potentnih kortikosteroida (3).

Bitno je napomenuti i da neka istraživanja pokazuju kako topikalno primijenjeni kortikosteroidi slabe funkciju kožne barijere jer smanjuju sintezu lipida u epidermisu (45). Ovo bi se pak moglo popraviti topikalnim nanošenjem lipida (40). Potentni kortikosteroidi također oslabljuju sposobnost obnavljanja *stratuma corneuma* i dovode do atrofije kože što bi dugoročno moglo ometati liječenje (18).

Sistemska primjena kortikosteroida rezervirana je za teške slučajeve akutnog ICD-a ili egzacerbacije kroničnog ICD.a. Primjenjuju se kratkotrajno, najviše dva tjedna. Njihova dugoročna upotreba nije indicirana za liječenje ICD-a jer su nuspojave brojne (46,47).

Inhibitori kalcineurina poput takrolimusa i pimekrolimusa su imunomodulatori. Njihova topikalna primjena predstavlja alternativu terapiji glukokortikoidima (16). Prednosti im je što su sigurniji za dugoročno korištenje jer ne uzrokuju atrofiju kože i ne ometaju obnovu kožne barijere (3). Inhibitori kalcineurina pokazali su se uspješnima u liječenju ICD-a izazvanog SLS-om (47).

Inhibitori janus kinaze imaju selektivno imunosupresivno, protuupalno i antiproliferativno djelovanje. Njihove molekule su malene i mogu prodrijeti kroz kožnu barijeru i zato bi osim oralno mogli biti korišteni i topikalno, primjerice za liječenje ekcema ruku (3).

#### 1.3.5.3. LIJEČENJE KRONIČNE BOLESTI

Oralna primjena alitretinoina, odnosno 9-cis-retinoične kiseline, priznata je sistemska terapija za liječenje kroničnog ekcema ruku (48). Alitretinoin snažni je modulator upalnih procesa koji uključuju T i B limfocite (49). Njegova primjena indicirana je kada nema odgovora na topikalnu primjenu kortikosteroida. Valja napomenuti kako je alitretinoin teratogen poput i ostalih retinoida te se za vrijeme korištenja bitno pridržavati mjera kontracepcije (18).

Fototerapija i fotokemoterapija također su pokazale dobre rezultate u liječenju kroničnog ekcema ruku, posebno u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima. Fototerapija ima pozitivan učinak na kožnu barijeru, ali ima i karcinogeni potencijal te bi se njezina dugoročna primjena trebala izbjegavati (3).

## 1.4. OMEGA MASNE KISELINE

Velik broj pacijenata smatra kako prehrana igra bitnu ulogu u bolestima kože. Ovome u prilog ide podatak da je čak 86 % dermatoloških pacijenata pokušalo stanje svoje kože poboljšati modifikacijom prehrane (50). Trenutno postoji malo dokaza koji sugeriraju da modifikacija prehrane zapravo poboljšava dermatološka stanja. Jedan suplement koji se ipak pokazao zanimljivim u dermatologiji su omega-3 masne kiseline (engl. *omega-3 fatty acids*, O3FA) jer one već imaju brojne zabilježene pozitivne učinke na zdravlje. O3FA sastoje se od alfa-linolenska kiseline (ALA) i njezina dva aktivna metabolita, dokosaheksaenoične (DHA) i eikosapentaenoične kiseline (EPA). Smatra da ova posljednja ima pozitivne učinke na kardiovaskularne bolesti, hipertrigliceridemiju, neurološke funkcije te depresiju (51). Iako trenutno preporučena dnevna doza unosa DHA i EPA ne postoji, Nacionalni instituti za zdravlje (NIH) osobama od 19 do 50 godina preporučuju unos od 1,6 g omega-3 masnih kiselina dnevno za muškarce te 1,1 g za žene kako bi se osigurala primjerena konverzija u ove aktivne metabolite (52). Namirnice bogate O3FA su biljna ulja, orasi te soja (5).

### 1.4.1. ORALNA SUPLEMENTACIJA OMEGA MASNIM KISELINAMA

Postoje dokazi koji ukazuju na to da oralna suplementacija O3FA u *in vivo* modelima djeluje protuupalno. Jedan od mehanizama njihovog protuupalnog djelovanja je inhibicija aktivacije transkripcije proupalnog transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B smanjujući time ekspresiju proupalnih gena. Čini se kako je u odraslih za ovaj učinak potreban unos od oko 2 g O3FA dnevno (52). Ova spoznaja pobudila je zanimanje za traženjem poveznice između kožnih bolesti i suplementacije O3FA (51).

Za sada postoje dokazi kako bi oralna suplementacija O3FA mogla biti korisna u liječenju atopijskog dermatitisa. Randomizirano, dvostruko zaslijepljeno istraživanje iz 2008 godine koje su proveli Kocke i sur. kazuje na to kako bi suplementacija DHA mogla biti koristan dodatak standardnoj terapiji kod liječenja atopijskog dermatitisa (54).

O3FA pokazale su se uspješnima i u liječenju akni. Jung i sur. svom su istraživanju dokazali kako oralna suplementacija s 2 g EPA i DHA dnevno u osoba s blagim do umjerenim neliječenim aknama dovodi do smanjenja upale nakon deset tjedana konzumacije (55).

#### 1.4.2. TOPIKALNO NANOŠENJE MASNIH KISELINA

Kada je riječ o topikalnom nanošenju masnih kiselina, krema koja je sadržavala kombinaciju omega-6 masne kiseline, odnosno linoleične kiseline (LA) i ceramida u jednom je randomiziranom kontroliranom istraživanju pokazala kako bi mogla biti korisna u liječenju psorijaze (56).

Čini se i kako korištenje omega-3 (linolenske), omega-6 (linolne) te omega-9 (oleične) masne kiseline ubrzava proces cijeljenja rana. Korištenje oleične kiseline dovodi do boljeg prijanjanja rubova rana i njezino korištenje moglo bi biti korisno tamo gdje bi pretjerano odlaganje kolagena moglo dovesti do vizualno nepoželjnog ožiljka. Osim navedenog, oleična kiselina mogla bi biti korisna i za liječenje otvorenih rana, kao na primjer opekotina jer je njihovo brže cijeljenje pogodno za pacijenta (57).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi pokazuje li krema s omega masnim kiselinama obnavljajuće učinke na kožu u ljudskom modelu ICD-a izazvanog SLS-om, odrediti kožnu podnošljivost kreme te dokazati dovodi li njezino korištenje do poboljšanja kožnih parametara poput eritema, vlažnosti kože te TEWL-a.

### **3. MATERIJALI I METODE**



### 3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA

Ustroj ovog istraživanja je randomizirani kontrolirani klinički pokus. Mjesto provedbe istraživanja bio je Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, a provedeno je u lipnju 2023. godine. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu odobrilo je istraživanje te je ono provedeno u skladu s etičkim načelima.

### 3.2. ISPITANICI

U istraživanju je sudjelovalo 25 zdravih ispitanika muškog i ženskog spola u rasponu 21-29 godina. Ispitanici nisu imali prethodno zabilježene kožne bolesti. Svi su sudionici potpisali informirani pristanak prije početka ispitivanja, a u njemu su bile sadržane informacije o cilju istraživanja, načinu i svim postupcima njegove provedbe. Kriteriji isključenja bili su: kožne bolesti, karcinomi kože, sunčevo oštećenje na mjestu predviđenom za ispitivanje, konzumiranje imunomodulatora, kortikosteroida ili antihistaminika 30 dana prije početka ispitivanja, aplikacija emolijentne kreme 3 dana prije početka pokusa, nepoštovanje protokola, pretjerano izlaganje prirodnom ili umjernom ultraljubičastom zračenju, trudnoća i laktacija, povijest vitiliga, melazme i drugih hiperpigmentacijskih ili fotoosjetljivih poremećaja, imunosupresija i alergija na neki od sastojak kreme korištene za intervenciju. Prije početka istraživanja ispitanike se također pitalo jesu li ikada imala nuspojavu na neki od sastojaka koji sadrži ova krema.

### 3.3. INTERVENCIJA

Kao testno mjesto odabrane su podlaktice ispitanika. Na svakoj od podlaktica odabrano je mjesto gdje će biti napravljen model iritativnog dermatitisa koristeći 1 % (m/m) otopinu SLS-a. Nakon što su izmjereni bazalni kožni parametri, količina od 60  $\mu$ L otopine SLS-a nanijela se na papirić te dvadeset i četiri (24) sata držala pod okluzijom ispod dvanaestmilimetarske Finnove komore (31,58). Ispitanicima je napomenuto da unutar navedenog perioda izbjegavaju kontakt s vlagom. Po skidanju Finnove komore, testno mjesto je isprano vodom te su ponovno izmjereni parametri kože.

Nakon postignutog kožnog oštećenja, randomizacijom pomoću kompjutorskog programa Excel odabrana je podlaktica na kojoj će se nanositi terapija i ona koja će ostati netretirana. Korištena terapija bila je Rilastil Difesa Crema Sterile (Istituto Ganassini, Milano,

Italija) koja sadrži omega-3, omega-6 i omega-9 masne kiseline. Nadalje, 5 mg/cm<sup>2</sup> kreme nanošeno je dva puta dnevno na odabranu podlakticu s najmanje osam sati razmaka između dva nanošenja. Na dane mjerenja prvo nošenje kreme obavljali su ispitivači neposredno nakon mjerenja kožnih parametara. Drugo nanošenje kao i sva ostala nanošenja na dane kada nije bilo mjerenja nanosili su sami ispitanici poštujući upute. Posljednje nanošenje kreme prije mjerenja trebalo je biti najmanje dvanaest sati prije mjerenja kako bi se osigurala točnost mjerenja TEWL-a (31). Svi ispitanici dobili su jedan primjerak kreme. Krema je izvagana prije početka i nakon završetka istraživanja kako bi se potvrdilo pridržavanje protokola.

### 3.4. MJERENJE KOŽNIH PARAMETARA

Tri kožna parametra mjerena su neinvazivnom bioinženjerskom metodom pomoću uređaja MPA6 (Courage + Khazaka GmbH, Cologne, Njemačka). Funkcija kožne barijere određena je mjerenjem TEWL-a sondom Tewameter TM 300 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka) (31, 59-62). Vrijednosti mjerenja izražene su u g/m<sup>2</sup>h (59, 62). Corneometer CM 825 (Courage + Khazaka GmbH, Koln Njemačka) korišten je za mjerenje kožne hidratacije (61). Kožni eritem mjeren je uz pomoć sonde Mexameter MX 18 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka) (31, 63, 64).

Nakon objektivnog mjerenja kožnih parametara sondama, ispitanike se pitalo za subjektivne dojmove korištenja kreme te za potencijalne nuspojave u vidu subjektivnog osjećaja svrbeža, iritacije i sličnih simptoma.

Sva mjerenja izvedena su u skladu sa smjernicama Standardizirane skupine Europskog društva za kontaktni dermatitis (59-61, 63).

Uvjeti u prostoriji u kojoj se mjerilo održavani su konstantnima. Temperatura prostorije uvijek je iznosila između dvadeset i dvadeset i dva stupnja Celzijeva. U prostoriji je vlažnost zraka održavana na četrdeset do šezdeset posto (31,61). Ovlaživač zraka (Gorenje, Velenje, Slovenija) korišten je za postizanje navedene vlažnosti. Ispitanici su dobili naputak da petnaest minuta prije početka mjerenja provedu u prostoriji s otkrivenim podlakticama kako bi se aklimatizirali na uvjete prostorije (31). Ispitanici su bili upozoreni da podlaktice ne izlažu vlažnim uvjetima barem tri sata prije mjerenja.

Ukupno trajanje istraživanja iznosilo je jedanaest dana u kojima je izvršeno ukupno sedam mjerenja. Prvog dana izmjerene su bazalne vrijednosti kožnih parametara po čemu je na kožu nanosena Finnova komora sa SLS-om (31). Drugi dan po skidanju komore izmjerene su vrijednosti oštećenja kože te je uvedena intervencija. Treći, četvrti, peti, osmi i jedanaesti dan mjerene su vrijednosti oporavka kože na obje ruke. Šestog, sedmog, devetog i desetog dana nanošena je samo terapija bez dodatnog mjerenja.

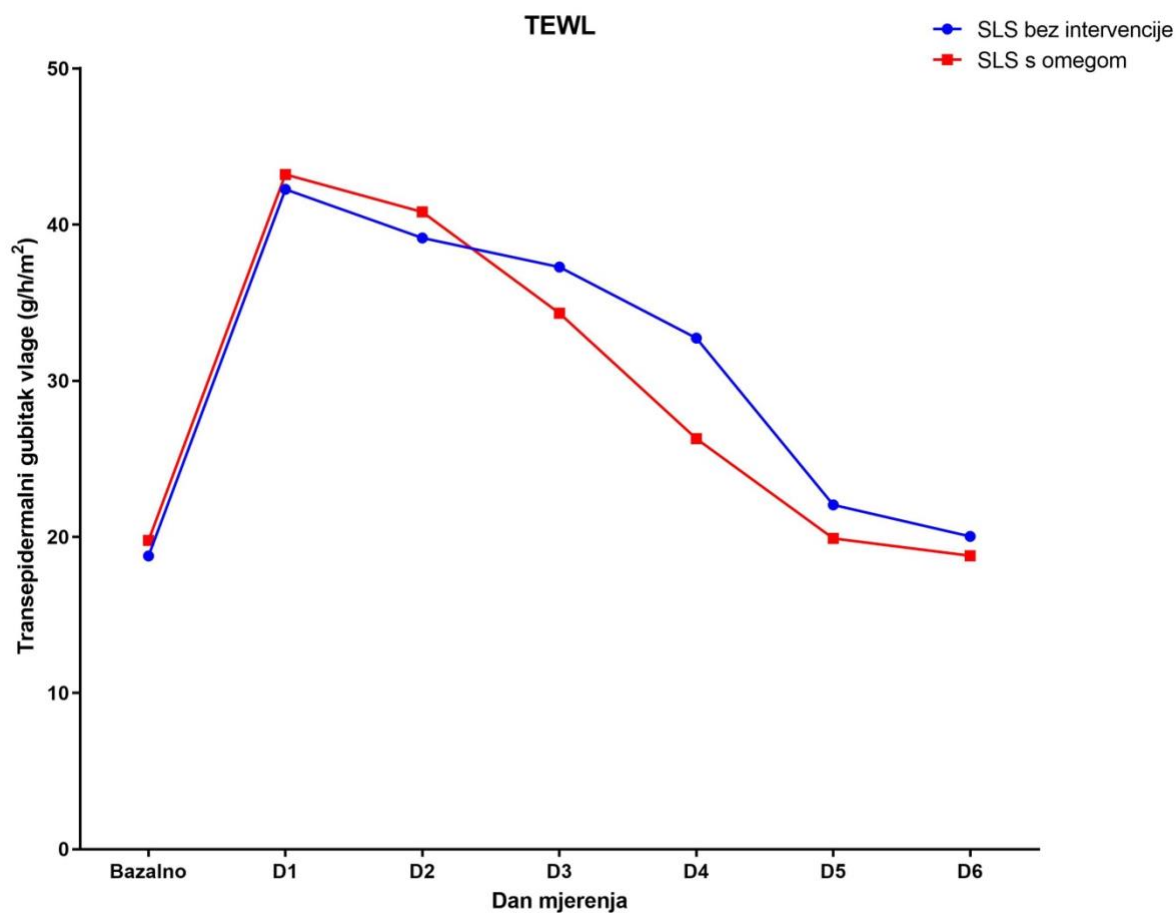
## **4. REZULTATI**

U istraživanju je u potpunosti izmjereno svih dvadeset i pet ispitanika kroz sve mjerne točke, odnosno dane istraživanja. Demografske karakteristike uključenih ispitanika prikazane su u Tablici 1. Veći udio ispitanika ovog istraživanja bio je ženskog spola (80 % svih ispitanika). Najveći udio ispitanika imao je 24 godine, a svi uključeni ispitanici su imali 22-28 godina. Veći udio ispitanika se izjasnio da nije pušač, u usporedbi s ispitanicima koji konzumiraju različite duhanske proizvode (60 % naspram 40 %).

**Tablica 1.** Demografske karakteristike ispitanika

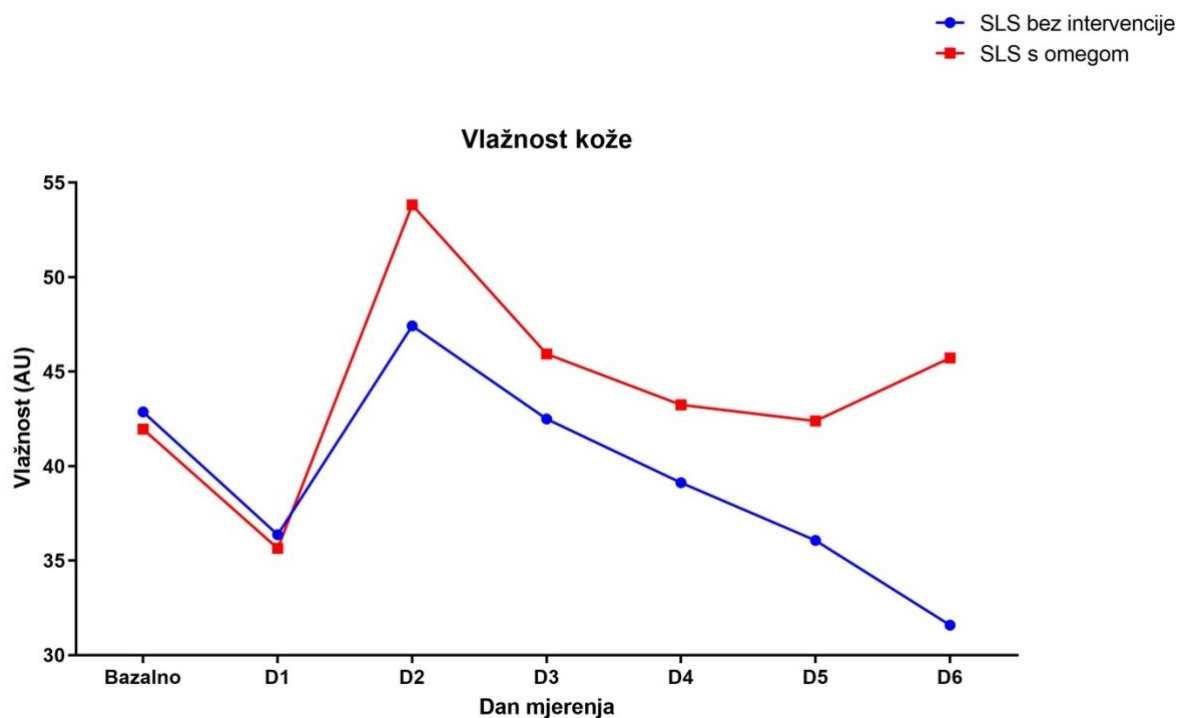
Karakteristika	N(%)
Spol	
Ženski	20 (80)
Muški	5 (20)
Dob	
22	3 (12)
23	7 (28)
24	11 (44)
25	3 (12)
28	1 (4)
Pušač	
Da	10 (40)
Ne	15 (60)

Na slici 3 su prikazane promjene u TEWL vrijednostima tijekom perioda istraživanja. U obje skupine, i bez intervencije i s omega kremom, došlo je do porasta TEWL vrijednosti prvi dan nakon iritacije SLS-om. Međutim, iduća mjerenja pokazuju veći i brži pad vrijednosti TEWL-a u točkama na koje se nanosila intervencija, u usporedbi s TEWL vrijednostima na koži gdje se nije nanosila intervencija. Statistički značajna razlika pronađena je četvrti dan mjerenja, gdje je srednja vrijednost TEWL-a bez intervencije bila 37,72 g/m<sup>2</sup>h, a s intervencijom g/m<sup>2</sup>h,  $p < 0,001$ .



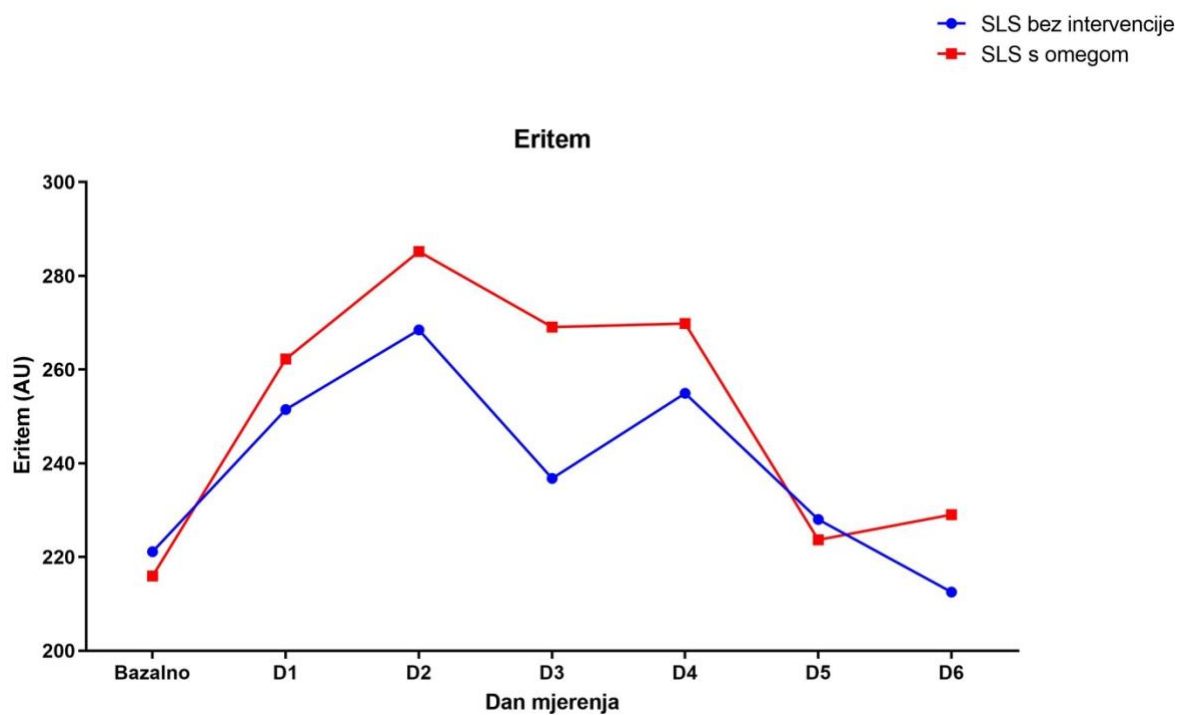
**Slika 3.** Vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage (TEWL) u promatranom periodu

Slika 4 prikazuje promjene u vlažnosti kože tijekom istraživanja. Prvi dan mjerenja nakon korištenja iritacije (SLS-a) uočen je očekivani nagli pad u vlažnosti kože i u ispitivanoj i u kontrolnoj skupini ispitanika. Iduća mjerenja pokazala su rast u vlažnosti kože i u ispitivanoj i u kontrolnoj skupini, a posljednje mjerenje (D6) se značajno razlikovalo u ispitivanoj skupini, 45,72 AU te kontrolnoj skupini, 31,58 AU,  $p < 0,001$ .



**Slika 4.** Vrijednosti vlažnosti kože u promatranom periodu

Vrijednosti mjerenja eritema na koži ispitivane i kontrolne skupine prikazane su na slici 5. Očekivano je uočen porast vrijednosti eritema nakon nanošenja iritansa (SLS-a) na kožu. Tijekom istraživanja se ova vrijednost smanjivala i u ispitivanoj i u kontrolnoj skupini te nije pronađena statistički značajna razlika između ove dvije skupine tijekom svih mjerenja eritema u istraživanom periodu.



**Slika 5.** Vrijednosti eritema kože u promatranom periodu

Niti jedan od uključenih ispitanika nije prijavio nuspojave korištenja kreme u vidu subjektivnog osjećaja iritacije, svrbeža ili sličnih simptoma.



## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na postojanje pojedinih pozitivnih učinke kreme s omega 3 masnim kiselinama u modelu SLS induciranog iritativnog dermatitisa. Najveća razlika između ispitivane i kontrolne skupine pronađena je u mjerenjima vrijednosti vlažnosti kože, posebice posljednji dan mjerenja gdje je pronađena statistički značajna razlika između skupine koja je koristila omega 3 kremu. Mjerenje vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage nije pokazalo značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine, premda su niže vrijednosti zabilježene u ispitivanoj skupini, a niže vrijednosti ukazuju na manji gubitak vlage kroz kožu, što je pokazatelj bolje funkcije kože kao barijere. Vrijednosti mjerenja eritema tijekom istraživanja smanjivale su se i u ispitivanoj i u kontrolnoj skupini te nije pronađena statistički značajnu razlika između ove dvije skupine u istraživanom periodu. Nadalje, korištenje kreme nije izazvalo nuspojave u ispitivanoj skupini.

Slični rezultati, odnosno poboljšanje mjerenih parametara kože u iritacijskom dermatitisu nakon korištenja određene lokalne intervencije, pronađeni su i u istraživanju Schliemann i suradnika iz 2021. godine. Ovo istraživanje je također uključivalo zdrave ispitanike i to čak njih 275, a paralelno se istraživao zaštitni učinak u modelu iritativnog dermatitisa 6 različitih emolijensa. Kao i u našem istraživanju, značajna razlika je pronađena u razlici u vlažnosti između ispitivane skupine i kože ispitanika koji nisu koristili niti jednu intervenciju. Značajne razlike u transepidermalnom gubitku vlage između ispitivane i kontrolne skupine nisu zamijećene niti u prethodno spomenutom istraživanju Schliemann-a i suradnika (65). Za razliku od ovog istraživanja, obična emolijentna krema korištena u istraživanju Leskura i suradnika 2019. godine nije pokazala utjecaj na poboljšanje niti u razini crvenila, niti u vlažnosti kože niti u vrijednostima transepidermalnog gubitka vlage. Metodologija navedenog istraživanja vrlo nalikuje našem istraživanju (prema smjernicama društva) te se zbog navedenog rezultati ova dva istraživanja mogu usporediti te pretpostaviti da omega 3 krema ipak pokazuje pozitivan učinak na vlažnost kože i na TEWL, u usporedbi s običnom emolijentnom kremom (31).

Prilikom odabira lokalne terapije, dostupne bez recepta, kod bilo kojeg oblika dermatitisa, u obzir treba uzeti ne samo učinkovitost određenog proizvoda već i njegovu cijenu, jednostavnost korištenja te sigurnost. Krema ispitivana u ovome istraživanju nije uzrokovala nikakve štetne događaje u ispitanika, a nanosila se dva puta dnevno. U idealnom slučaju, radi

poboljšanja suradljivosti pacijenata s kontaktnim i drugim oblicima dermatitisa, bilo bi poželjno pacijentima omogućiti proizvode koji se nanose jednom dnevno.

Iako se u našem istraživanju ispitivao učinak lokalno korištenog proizvoda s omega 3 masnim kiselinama, prethodna istraživanja uključivala su i oralnu primjenu. Primjerice, poboljšanje parametara kože nakon oralne suplementacije uljem lanenih sjemenki koje je bogato omega 3 masnim kiselinama zamijećeno je u istraživanju iz 2010. godine kojeg su proveli Neukam i suradnici. Istraživanje je trajalo 12 tjedana, a u njemu je sudjelovalo 26 nepušačica bez povijesti kožnih bolesti. Polovina ispitanica svakodnevno je primala terapiju dok je druga polovina dobivala placebo. Istraživanje je pokazalo kako oralna suplementacija uljem bogatim omega 3 masnim kiselinama smanjuje vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage i eritema, a povećava vlažnost kože (66).

Ovo istraživanje, unatoč potpunom korištenju smjernica za dobro istraženi model izazivanja i mjerenja parametara kože iritacijskog kontaktnog dermatitisa, ima možebitna ograničenja. Naime, kako nije pronađena značajna razlika u mjeri transepidermalnog gubitka vlage, postoji mogućnost da bi mjerenje, odnosno korištenje određene intervencije, u dužem vremenskom periodu moglo pokazati poboljšanje u funkciji kožne barijere, a time i niže vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage. Buduća istraživanja mogla bi uključivati ili kroničnu primjenu omega 3 kreme i mjerenje parametara kože tijekom više tjedana ili preventivnu primjenu tijekom više mjeseci te naknadno uzrokovanje iritacije te praćenje parametara kože, kako bi se donio zaključak o učinku ove kreme na transepidermalni gubitak vlage i funkciju kožne barijere. Nadalje, dodatno ograničenje ovog istraživanja su mlađi ispitanici koji su bili uključeni u mjerenja te se rezultati ne mogu generalizirati na opću populaciju. Zbog toga bi buduća istraživanja trebala uključivati ispitanike svih dobnih skupina, kao i veći broj ispitanika. Valja nadodati i kako je većina ispitanika bila ženskog spola te se ne zna postoje li značajne razlike u djelovanju omega 3 kreme na kožu osoba različitog spola. Vjeruje se da kod žena i faza ciklusa može utjecati na kvalitetu i parametre kože te bi u idućim istraživanjima i ovo trebalo uzeti u obzir.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati istraživanja ukazuju na to da:

1. korištenje kreme s omega masnim kiselinama je dovelo do poboljšanja vlažnosti kože ispitivane skupine u usporedbi s kožom skupine koja nije tretirana s terapijom
2. krema nije dovela do značajne razlike TEWL-a ispitivane skupine u usporedbi s kontrolnom skupinom
3. krema nije dovela do smanjenja eritema u ispitivanoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom
4. krema s omega kiselinama nije izazvala nuspojave u ispitivanoj skupi



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. European Society of Contact Dermatitis (ESCD) [Internet], What is Contact Dermatitis, Dostupno na poveznici: <https://escd.org/contact-dermatitis/what-is-contact-dermatitis/> Datum pristupa: 24.5.2023.
2. Leonard A, Guttman-Yassky E. The Unique Molecular Signatures of Contact Dermatitis and Implications for Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):1-8.
3. Dickel H, Bauer A, Brehler R, Mahler V, Merk HF, Neustädter I i sur. German S1 guideline: Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(5):712-34.
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-22.
5. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300-13.
6. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 202;61(3):245-81.
7. Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K i sur. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):38.
8. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 201;56(1):99-109.
9. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019;80(2):77-85.
10. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihic L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713-70.
11. Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:916497.
12. Litchman G, Nair PA, Atwater AR, et al. Contact Dermatitis. [Updated 2023 Feb 9]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na poveznici: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459230/> Datum pristupa: 25.5.2023.
13. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M i sur. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195-221.



14. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300-13.
15. Guarneri F, Belloni Fortina A, Corazza M, Cristaudo A, Foti C, Parodi A i sur. Topical non-pharmacological treatment of eczema: an Italian consensus. *Ital J Dermatol Venerol.* 202;157(5):402-13.
16. Patel K, Nixon R. Irritant Contact Dermatitis - a Review. *Curr Dermatol Rep.* 2022;11(2):41-51.
17. Meding B, Anveden Berglind I, Alderling M, Lindahl G, Wrangsjö K. Water exposure-challenging differences between occupations. *Contact Dermatitis.* 2016;74(1):22-8.
18. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM i sur. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):357-78.
19. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Pontén A. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):452-61.
20. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27(8):909-14.
21. Warner RR, Stone KJ, Boissy YL. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol.* 2003;120(2):275-84.
22. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2011;65(1):3-12.
23. Reinholz M, Kendziora B, Frey S, Oppel EM, Ruëff F, Clanner-Engelshofen BM i sur. Increased prevalence of irritant hand eczema in health care workers in a dermatological clinic due to increased hygiene measures during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Dermatol.* 2021;31(3):392-5.
24. Erdem Y, Altunay IK, Aksu Çerman A, Inal S, Ugurer E, Sivaz O i sur. The risk of hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: Do we need specific attention or prevention strategies? *Contact Dermatitis.* 2020;83(5):422-23.
25. Cristaudo A, Pigliacelli F, Pacifico A, Damiani G, Iacovelli P, Morrone A. Tele dermatology and hygiene practices during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis.* 2020;83(6):536.

26. Visser MJ, Verberk MM, van Dijk FJ, Bakker JG, Bos JD, Kezic S. Wet work and hand eczema in apprentice nurses; part I of a prospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2014;70(1):44-55.
27. Soltanipoor M, Stilla T, Riethmüller C, Thyssen JP, Sluiter JK, Rustemeyer T i sur. Specific barrier response profiles after experimentally induced skin irritation in vivo. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):59-66.
28. Koppes SA, Ljubojević Hadžavdić S, Jakasa I, Franceschi N, Riethmüller C, Jurakić Tončić R i sur. Effect of allergens and irritants on levels of natural moisturizing factor and corneocyte morphology. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):287-95.
29. Koppes SA, Ljubojevic Hadzavdic S, Jakasa I, Franceschi N, Jurakić Tončić R, Marinović B i sur. Stratum corneum profiles of inflammatory mediators in patch test reactions to common contact allergens and sodium lauryl sulfate. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1533-40.
30. Casari, A., Farnetani, F., De Pace, B., Losi, A., Pittet, J.-C., Pellacani, G. i sur. (2016). In vivo assessment of cytological changes by means of reflectance confocal microscopy - demonstration of the effect of topical vitamin E on skin irritation caused by sodium lauryl sulfate. *Contact Dermatitis*. 2017;76(3), 131–37.
31. Leskur D, Bukić J, Petrić A, Zekan L, Rušić D, Šešelja Perišin A i sur. Anatomical site differences of sodium lauryl sulfate-induced irritation: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):175-85.
32. Zhai H, Meier-Davis S, Cayme B, Shudo J, Maibach H. Irritant contact dermatitis: effect of age. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(2):138–43.
33. Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis*. 2000;43(2):65–71.
34. Agner T. Noninvasive measuring methods for the investigation of irritant patch test reactions. A study of patients with hand eczema, atopic dermatitis and controls. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;173:1-26.
35. Yucesoy B, Talzhanov Y, Barmada MM, Johnson VJ, Kashon ML, Baron E i sur. Genetic Basis of Irritant Susceptibility in Health Care Workers. *J Occup Environ Med*. 2016;58(8):753-9.
36. de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM, Calkoen F, van Dijk FJ, Voss H i sur. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased

- susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):621-7.
37. Scharschmidt TC, Man MQ, Hatano Y, Crumrine D, Gunathilake R, Sundberg JP i sur. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):496-506.
  38. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):792-9.
  39. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(5):491-7.
  40. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol.* 2008;49(1):1-9.
  41. Schuttelaar MLA, Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, Christoffers WA, Voorberg AN. Evidence-Based Management of Hand Eczema. U: John S, Johansen J, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach H, urednici, Kanerva's Occupational Dermatology. Springer International Publishing, Cham, Switzerland. 2019. str. 1-19.
  42. Antonov D, Kleesz P, Elsner P, Schliemann S. Impact of glove occlusion on cumulative skin irritation with or without hand cleanser-comparison in an experimental repeated irritation model. *Contact Dermatitis.* 2013;68(5):293-9.
  43. Larese Filon F, Maculan P, Crivellaro MA, Mauro M. Effectiveness of a Skin Care Program With a Cream Containing Ceramide C and a Personalized Training for Secondary Prevention of Hand Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2023;34(2):127-34.
  44. Danby SG, Andrew PV, Kay LJ, Pinnock A, Chittock J, Brown K i sur. Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):875-86.
  45. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D i sur. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):456-64.
  46. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J i sur. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):77-85.

47. Engel K, Reuter J, Seiler C, Schulte Mönning J, Jakob T, Schempp CM. Anti-inflammatory effect of pimecrolimus in the sodium lauryl sulphate test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):447-50.
48. King T, McKenna J, Alexandroff AB. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1629-34.
49. Schindler M, Drozdenko G, Kühl AA, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(1):18-26.
50. Afifi L, Danesh MJ, Lee KM, Beroukhim K, Farahnik B, Ahn RS i sur. Dietary Behaviors in Psoriasis: Patient-Reported Outcomes from a U.S. National Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(2):227-42.
51. Thomsen BJ, Chow EY, Sapijaszko MJ. The Potential Uses of Omega-3 Fatty Acids in Dermatology: A Review. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(5):481-94.
52. National Institutes of Health (NIH) [ Internet ], Omega-2 Fatty Acids, Dostupno na poveznici: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>, Datum pristupa: 3.6.2023.
53. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):645-62.
54. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R i sur. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):786-92.
55. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY i sur. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):521-5.
56. Liu M, Li X, Chen XY, Xue F, Zheng J. Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2015;28(6):373-82.
57. Cardoso CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto S Jr, Pena JD. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2004;12(2):235-43.
58. Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T i sur. Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1997;37(2):53-69.

59. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1990;22(3):164-78.
60. Rogiers V; EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(2):117-28.
61. du Plessis J, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou TC i sur. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Res Technol*. 2013;19(3):265-78.
62. Berardesca E, Loden M, Serup J, Masson P, Rodrigues LM. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Res Technol*. 2018;24(3):351-8.
63. Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996;35(1):1-10.
64. Piérard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(1):1-11.
65. Schliemann S, Müller M, Stadeler M, Elsner P. Double blind randomized repetitive efficacy test of various occupational skin protection preparations against sodium lauryl sulphate. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(4):545-52.
66. Neukam K, De Spirt S, Stahl W, Bejot M, Maurette JM, Tronnier H i sur. Supplementation of flaxseed oil diminishes skin sensitivity and improves skin barrier function and condition. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(2):67-74.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi pokazuje li krema s omega 3 masnim kiselinama obnavljajuće učinke na kožu u ljudskom modelu ICD-a izazvanog SLS-om te istražiti potencijalne nuspojave njene primjene.

**Materijal i metode:** Ovo istraživanje bilo je randomizirani kontrolirani pokus u kojemu je sudjelovalo 25 zdravih, odraslih osoba bez povijesti kožnih bolesti. Provedeno je u lipnju 2023. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Na podlakticama ispitanika izazvan je iritativni kontaktni dermatitis koristeći otopinu SLS-a. Kao terapija na jednoj je podlaktici korištena krema s omega kiselinama dok na drugoj nije korištena terapija. Tri kožna parametra mjerena su neinvazivnom bioinženjerskom metodom pomoću uređaja MPA6 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka). Mjereni parametri bili su transepidermalni gubitak vlage (engl. *transepidermal water loss*, TEWL), eritem i vlažnost kože. Nakon mjerenja kožnih parametara, ispitanike se pitalo za subjektivne dojmove korištenja kreme te za potencijalne nuspojave. Istraživanje je trajalo 11 dana unutar kojih je provedeno ukupno 7 mjerenja.

**Rezultati:** Korištenje kreme s omega 3 masnim kiselinama pokazalo je najveću razliku u mjerenjima vlažnosti kože, posebno posljednji dan mjerenja kada je zabilježena statistički značajna razlika između skupine koja je koristila omega 3 kremu, 45,72 AU te kontrolne skupine, 31,58 AU,  $p < 0,001$ . Zabilježeno je i smanjenje vrijednosti TEWL-a u ispitivanoj skupini. U mjerenjima eritema nisu pronađene statistički značajne razlike. Krema nije izazvala nuspojave u ispitivanoj skupini.

**Zaključak:** Pokus je pokazao da krema s omega 3 masnim kiselinama pozitivno utječe na kožne parametre u modelu SLS induciranog kontaktnog dermatitisa. Kako bi se dobili objektivniji zaključci, potrebno je provesti još istraživanja na istu temu.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:** Testing the effectiveness of an omega fatty acid rich cream in irritant contact dermatitis: a randomized controlled trial.

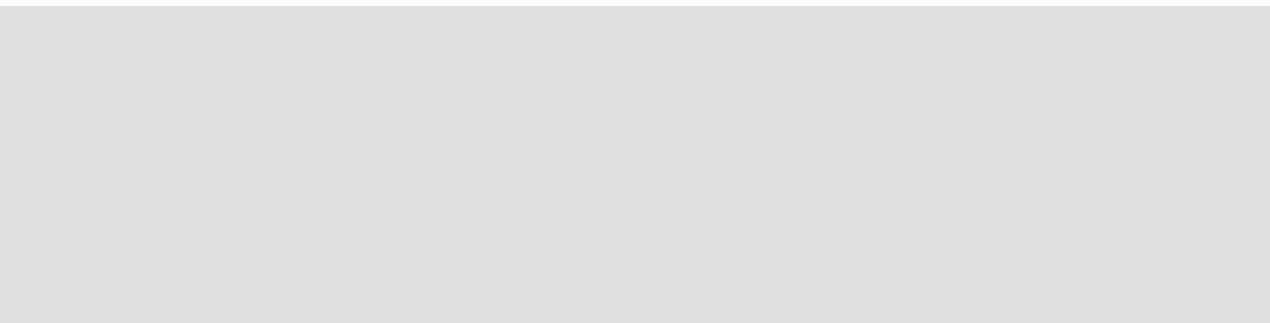
**Objectives:** To determine if the cream containing omega 3 fatty acids shows restorative effects on the skin in SLS-induced ICD and to examine the possible side effects of the cream.

**Materials and methods:** The research was a randomized controlled trial. The participants were 25 healthy adults with no history of skin disease. The research was conducted in June of 2023 at the School of Medicine of the University of Split. The model of irritant contact dermatitis was induced on the forearms of the participants using SLS. The skin of one forearm was treated with a cream containing omega 3 fatty acids while the other forearm was left untreated. Three skin parameters were measured using non-invasive bioengineering technique by using MPA 6 device (Courage + Khazaka GmbH, Cologne, Germany). Tested skin parameters included TEWL, erythema and skin hydration. The participants were also asked about the possible side effects they might have experienced while using the cream. Each skin parameter was examined 7 times and the study lasted 11 days.

**Results:** The greatest improvement was noted in skin hydration measurements, especially last day of measurement where the statistically significant difference was noted between the group that used the omega cream, 45,72 AU and the control group, 31,59 AU,  $p < 0,001$ . The improvement in TEWL values was also noted. The cream did not improve erythema and did not cause any side effects.

**Conclusion:** The study showed that the cream containing omega 3 fatty acids has positive effects on skin parameters in the model of SLS-induced contact dermatitis. Additional research is needed to gain more objective conclusions.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci:****Obrazovanje:**

rujan 2013.- lipanj 2017. Klasična Gimnazija Ivana Pavla II. S pravom javnosti u Zadru

rujan 2017.- srpanj 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

**Rad u studentskim organizacijama:**

2018.- 2019. Asistent lokalnog dužnosnika za spolno i reproduktivno zdravlje uključujući HIV i AIDS

2019.- 2021. Lokalni dužnosnik za spolno i reproduktivno zdravlje

2019. – 2021. Voditelj projekta za spolno zdravlje „THE Talk“

**Radno iskustvo:**

2020.- Skincare blogger, osnivačica i vlasnica znanstveno–edukativnog Instagram i TikTok profila *skinlosophy*

2022.- 2023. Adria Biolabs d.o.o., istraživanje i eksperimentalni rad u biotehnologiji

2020.- Ambasador brendova za njegu kože poput Bioderme, Rilastila, La Roche-Posay, CeraVe

**Posebne vještine:**

Aktivno služenje talijanskim jezikom (razina C1)

Aktivno služenje engleskim jezikom (razina B2)