Ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti kozmetoloških pripravaka u ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa

Romac, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:491815

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Romac

ISPITIVANJE DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI KOZMETOLOŠKIH PRIPRAVAKA U LJUDSKOM MODELU IRITACIJSKOG KONTAKTNOG DERMATITISA

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:

prof. dr.sc. Darko Modun

Split, listopad 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Kozmetologija i dermatofarmacija
Tema rada prihvaćena je na 60. sjednici Vijeća studija Farmacije te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun
Pomoć pri izradi: Dario Leskur, mag. pharm.

ISPITIVANJE DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI KOZMETOLOŠKIH PRIPRAVAKA U LJUDSKOM MODELU IRITACIJSKOG KONTAKTNOG DERMATITISA

Kristina Romac, broj indeksa: 142

Sažetak:

Cilj istraživanja: Utvrditi pokazuje li ispitivani pripravak gospine trave zaštitne i obnavljajuće učinke na koži u ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa izazvanog natrijevim laurilsulfatom (SLS-om).
Materijali i metode: Temelj istraživanja je randomizirani kontrolirani pokus koji je proveden 2019. godine na 14 odraslih, zdravih ispitanika bez kožnih bolesti u anamnezi, a odvijao se na Medicinskom fakultetu u Splitu. Korištenjem Finnovih komora koje sadrže SLS, ispitanicima je eksperimentalno izazvan iritacijski kontaktni dermatitis, a ispitivana područja kože bile su podlaktice ispitanika. U terapiji su korištena dva pripravka od kojih je jedan sadržavao aktivnu tvar (*Hypericum perforatum*), dok je drugi pripravak bio placebo. Učinkovitost ispitivanog pripravka praćena je mjerenjem vlažnosti kože, eritema, melanina i transepidermalnog gubitka vlažnosti kože (TEWL) korištenjem uređaja MPA 6 (Courage+Khazaka, Koln, Njemačka) s tri sonde (Mexameter, Corneometer, Tewameter).
Rezultati: Ispitivani pripravak na bazi gospine trave nije pokazao statistički značajne razlike u vrijednostima mjerenih parametara kože (eritem, vlažnost kože, melanin i TEWL) u odnosu na placebo pripravak.
Zaključci: Ovim istraživanjem nije dokazana djelotvornost gospine trave u poboljšanju svojstava barijere kože na ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa eksperimentalno izazvanog SLS-om. Potrebno je provesti dodatna istraživanja na istu temu kako bi se dobili objektivniji i jasniji zaključci o stvarnom utjecaju gospine trave na ispitivane parametre kože.

Ključne riječi: iritacijski kontaktni dermatitis, *Hypericum perforatum*, natrijev laurilsulfat (SLS)

Rad sadrži: 55 stranica, 15 slika, 2 tablice, 90 literaturnih referenci
Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić	predsjednik
2. prof. dr. sc. Neira Puizina-Ivić	član
3. prof. dr. sc. Darko Modun	član-mentor

Datum obrane: 23. listopada 2019.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Cosmetology and dermatopharmacy
Thesis subject was approved by the Council of Study of Pharmacy, session no. 60. as well as by the Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology and the Faculty Council of School of Medicine.
Mentor: Darko Modun, MD, PhD, full prof.
Technical assistance: Dario Leskur, mag. pharm.

TESTING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF COSMETOLOGICAL PREPARATIONS IN THE HUMAN IRRITANT CONTACT DERMATITIS MODEL

Kristina Romac, index number: 142

Summary:

Objectives: To determine whether the analyzed *Hypericum perforatum* preparation has any kind of skin protecting or regenerating factors on human based model of irritant contact dermatitis caused by Sodium Laurylsulphate (SLS).
Material and methods: The base of the study is randomised controlled trial carried out among 14 healthy adult examinees with no skin diseases in their medical histories. The research was conducted during 2019. at The School of Medicine in Split. By using Finn's chambers containing SLS, examinees were deliberately caused irritant contact dermatitis and the analyzed areas were their forearms. During the therapy two preparations were being used, one of them containing active substance (*Hypericum perforatum*), while the other was mere placebo. Effect of the questioned preparation was the amount of skin hydration, erythema, melanin and transepidermal water loss (TEWL) by using the instrument MPA 6 (Courage+Khazaka, Koln, Germany) with three probes (Mexameter, Corneometer, Tewameter).
Results: The examined preparation based on *H. perforatum* did not show any statistically significant differences indicated on the measured skin parameters (skin hydration, erythema, melanin and transepidermal water loss (TEWL) in contrast to placebo.
Conclusions: This research did not prove any effectiveness of *Hypericum perforatum* on improvement of skin barrier on human model with irritant contact dermatitis, experimentally caused by SLS. It will be necessary to conduct additional researches in order to gain conclusions which could objectively and clearly present the effect of *H. perforatum* on the examined skin parameters.

Key words: irritant contact dermatitis, *Hypericum perforatum*, Sodium Laurylsulphate (SLS)
Thesis contains: 55 pages, 15 figures, 2 tables, 90 literature references
Original in: Croatian
Defense committee:

1. Renata Pecotić, MD, PhD, associate prof.	chair person
2. Neira Puizina-Ivić, MD, PhD, full prof.	member
3. Darko Modun, MD, PhD, full prof.	supervisor

Defense date: October 23 rd 2019.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of School of Medicine, Šoltanska 2

SADRŽAJ

1. UVOD.....1

1.1. Kontaktni dermatitis.....2

1.1.1. Klasifikacija kontaktnog dermatitisa.....2

1.2. Iritacijski kontaktni dermatitis.....4

1.2.1. Faktori koji doprinose nastanku iritacijskog kontaktnog dermatitisa.....5

1.2.1.1. Egzogeni faktori.....5

1.2.1.2. Endgeni faktori.....8

1.2.2. Kontrola bolesti.....10

1.2.2.1. Prevencija.....10

1.2.2.2. Liječenje postojeće bolesti.....11

1.3. *Hypericum perforatum*.....13

1.3.1. Farmakološki učinci.....14

1.3.2. Hiperforin i učinci na kožu.....15

2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....17

3. MATERIJALI I METODE.....19

3.1. Ustroj istraživanja.....20

3.2. Ispitanici.....20

3.3. Provedba istraživanja i mjerenje kožnih parametara.....20

3.3.1. Testna polja i randomizacija.....20

3.3.2. Vremenski okvir intervencije.....20

3.3.3. Intervencija SLS-om.....21

3.3.4. Mjerenje kožnih parametara.....22

3.4. Terapija.....24

3.5. Statistička analiza.....25

4. REZULTATI 26

5. RASPRAVA.....31

6. ZAKLJUČCI 36

7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....38

8. SAŽETAK.....44

9. SUMMARY.....46

10. ŽIVOTOPIS.....48

Zahvala

Zahvaljujem cijenjenom prof. dr. sc. Darku Modunu na iskazanom povjerenju, stručnom vodstvu i buđenju još većeg zanimanja za područje dermatofarmacije.

Hvala dragom Dariju Leskuru, mag. pharm. na svakom savjetu, uloženom trudu i pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala obitelji i prijateljima na nesebičnoj potpori, strpljivosti i vjeri u moj uspjeh tijekom svih godina mog akademskog obrazovanja.

1. UVOD

1.1. Kontaktni dermatitis

Kontaktni dermatitis je upalna kožna bolest uzrokovana kemikalijama i metalnim ionima koji djeluju iritirajuće (toksično) ili malim reaktivnim spojevima (kontaktnim alergenima) koji modificiraju proteine i induciraju imunološke reakcije, pretežito reakcijom T-stanica (1).

Kontaktni dermatitis ima kronični tijek nastanka, a kontrola bolesti je ograničena nedostatkom pouzdanih i reproducibilnih dijagnostičkih testova te nepostojanjem u potpunosti učinkovite terapije (1).

Predstavlja jednu od najčešćih vrsta imunotoksičnosti u ljudi te više od 90% profesionalnih deformacija kože zbog čega ima značajan socioekonomski utjecaj. Profesionalni kontaktni dermatitis često postaje kroničan, što rezultira narušenom kvalitetom života i gubitkom radne sposobnosti (2).

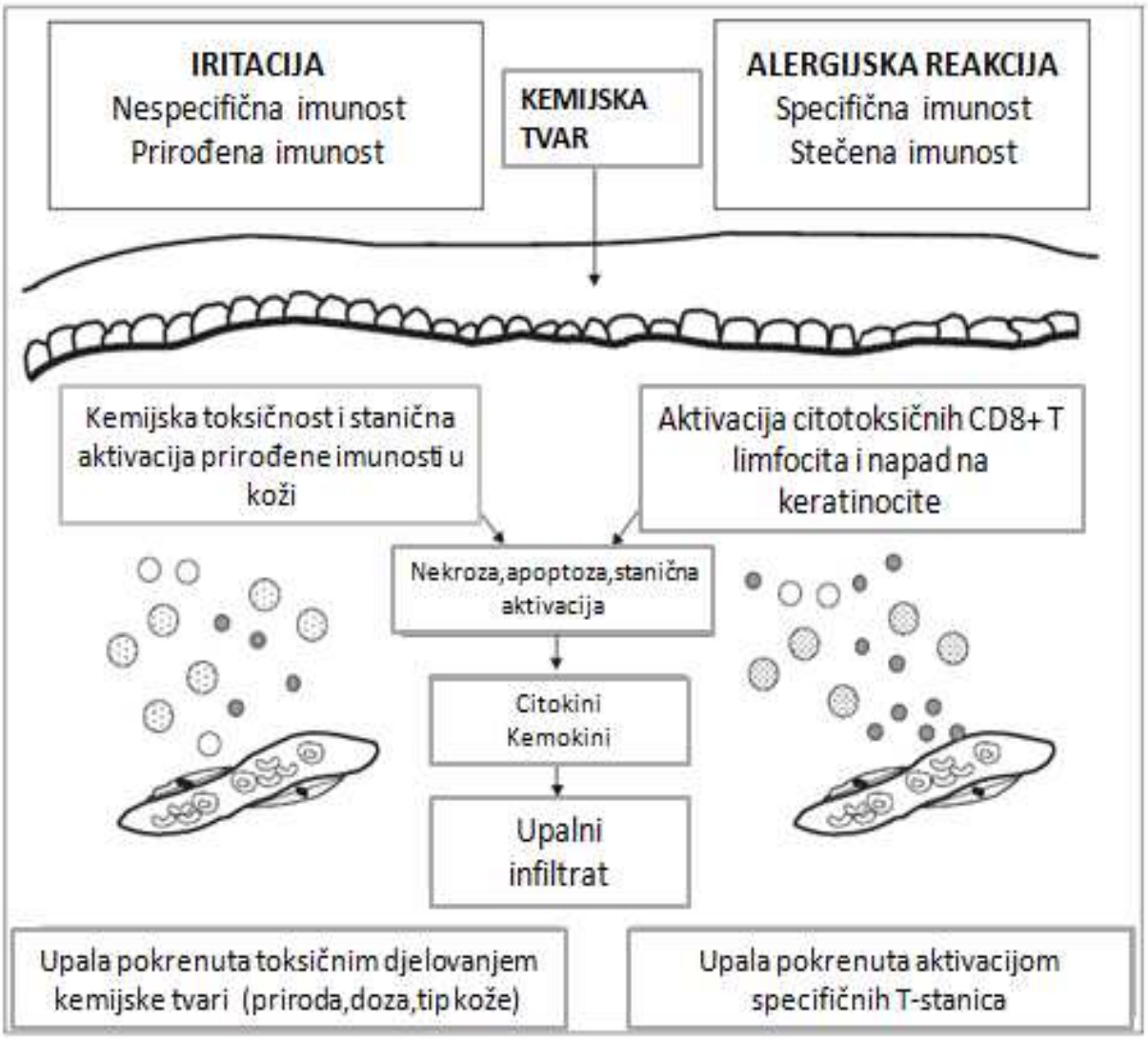
1.1.1. Klasifikacija kontaktnog dermatitisa

Kontaktni dermatitis može se podijeliti u dvije glavne skupine, iritacijski i alergijski kontaktni dermatitis koji se mogu manifestirati kao akutni, subakutni ili kronični ekcem. Iako je po kliničkim parametrima moguće razlikovati iritacijski od alergijskog kontaktnog dermatitisa (Tablica 1), obje bolesti mogu imati vrlo sličnu kliničku, histološku i molekularnu sliku (3-6).

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza između alergijskog i iritacijskog kontaktnog dermatitisa (6)

	ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS	IRITACIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS
Lezije na koži	Nisu ograničene na mjesto kontakta	Ograničene na mjesto kontakta
Simptomi	Svrbež	Peckanje/žarenje
Epidemiologija	Utječe na pojedince koji su u kontaktu s iritansom	Utječe na većinu pojedinaca koji su u kontaktu s iritansom
Histologija	Spongioza, egzocitoza	Epidermalna nekroza
Alergološki kožni test	Pozitivan (ekcem)	Negativan
Imunološke stanice u koži	Prisutnost aktiviranih T-stanica	Nema aktiviranih T-stanica
Imunološke stanice u krvi	Prisutnost specifičnih T-stanica	Nema specifičnih T-stanica

Mehanizmi u nastanku ekcema različiti su kod ove dvije vrste dermatitisa, barem u početnom stadiju upale. Iritacijski kontaktni dermatitis je uglavnom nespecifična upalna dermatoza koja nastaje zbog toksičnosti kemijskih tvari na stanice kože koje pokreću upalu aktivacijom prirođene imunosti. Alergijski kontaktni dermatitis, s druge strane, odgovara reakciji preosjetljivosti odgođenog tipa u kojoj je upala kože posredovana antigen specifičnim T-stanicama (Slika 1). Na taj se način iritacijski i alergijski kontaktni dermatitis mogu razlikovati na temelju prisutnosti (u alergijskom) ili odsutnosti (u iritacijskom kontaktnom dermatitisu) antigen specifičnih efektorskih T-stanica u lezijama ekcema (6).



Slika 1. Mehanizmi imunološkog odgovora u alergijskom i iritacijskom kontaktnom dermatitisu (6)

1.2. Iritacijski kontaktni dermatitis

Otprilike 70 do 80% slučajeva kontaktnog dermatitisa otpada upravo na iritacijski kontaktni dermatitis. Iritacijski kontaktni dermatitis je oštećenje integriteta kože s epidermalnim lezijama različitog stupnja jačine i upalnom reakcijom u dermisu (5, 6).

Klasično je iritacijski kontaktni dermatitis podijeljen na kronični i akutni, iako postoje i intermedijarni oblici. Akutni se iritacijski kontaktni dermatitis pojavljuje brzo i ne širi se izvan zone kontakta s kemijskim iritansom (Slika 2). Pojavljuje se u obliku makula ili papula, eritematoznih, eritemo-edematoznih ili eritemo-skvamoznih plakova, ponekad sa žuljevima ili buloznim lezijama. Svrbež je uglavnom odsutan, ali može se pojaviti osjećaj peckanja ili žarenja (5, 6).

Kronični se iritacijski kontaktni dermatitis također pojavljuje u različitim oblicima: suha koža (kseroza, hrapavost, fina deskvamacija), eritemo-skvamozni dermatitis, hiperkeratoza, ispucala koža, istrošenost papilarnih linija, odnosno gubitak otisaka prstiju (5, 6). Heterogena klinička slika varira od jednostavne suhoće kože (kseroza) do kaustičnih lezija (opeklina) i može biti izazvana raznim egzogenim i endogenim čimbenicima (5-7).

Identifikacija čimbenika rizika za nastanak iritacijskog kontaktnog dermatitisa može poboljšati razumijevanje same etiologije bolesti i pomoći u razvoju preventivnih strategija (8).

Slika 2. Akutni iritacijski kontaktni dermatitis izazvan SLS-om

1.2.1. Faktori koji doprinose nastanku iritacijskog kontaktnog dermatitisa

1.2.1.1. Egzogeni faktori

a) kožni iritansi

Gotovo sve kemijske tvari mogu izazvati iritacijski kontaktni dermatitis. Identificiranje glavnog uzročnika često nije moguće, obzirom da je iritacijski kontaktni dermatitis često multifaktorijalan. Najčešći i najvažniji kožni iritans je rad u vlažnim uvjetima (9). Definira se kao izloženost kože vlažnosti duže od 2 sata dnevno, korištenje okluzivnih rukavica duže od 2 sata dnevno ili učestalo pranje ruku (10).

Radnici u zanimanjima koja uključuju rad u vlažnim uvjetima posebice su skloni profesionalnom iritacijskom kontaktnom dermatitisu, a uključuju frizere, radnike u prehrambenoj industriji te zdravstvene djelatnike (11). Osim rada u vlažnim uvjetima, čest uzrok iritacijskog kontaktnog dermatitisa mogu biti i različiti topikalni pripravci prikazani u Tablici 2 (12).

Tablica 2. Topikalni pripravci koji često uzrokuju iritacijski kontaktni dermatitis (12).

Oksidirajuća sredstva	Vodikov peroksid, benzoil peroksid, kantaridin, hipoklorit, kalijev permanganat, brom, jod, povidon-jod
Denaturirajuća sredstva	Formaldehid, živin klorid
Keratolitici	Salicilna kiselina, rezorcinol, pirogalol
Organska otapala	Alkoholi, propilen glikol, dietil eter, kloroform
Ostali pripravci	Kvarterni amonijevi spojevi, katran, ditranol (antralin), tiomersal, kristal violet, heksaklorofen, živini spojevi , klorheksidin, kapsaicin, nesteroidni protuupalni lijekovi, tretinoin

Potencijal za iritaciju neke tvari određen je njegovim kemijskim i fizikalnim svojstvima. Veličina molekule, ionizacija i topljivost u mastima određuju prodiranje kroz kožu i na taj način pridonose iritaciji (13).

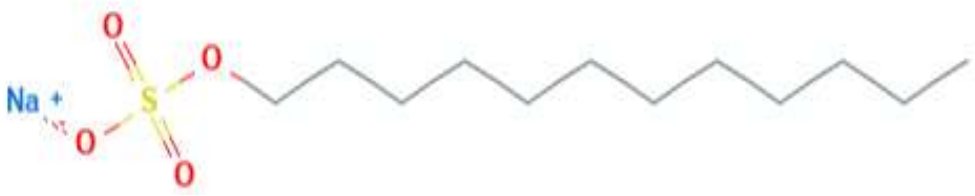
Konačni učinak na kožu ovisit će o koncentraciji, volumenu nanošenja i trajanju izlaganja iritacijskom čimbeniku. Prodiranje iritansa kroz kožu povećava se, kako s količinom, tako i s trajanjem izloženosti (14).

Duži će intervali između izloženosti općenito smanjiti vjerojatnost iritacije. Istovremena ili naknadna izloženost može izazvati aditivan učinak, iako se ponekad iritacijski čimbenici mogu i međusobno neutralizirati (15).

Natrijev laurilsulfat (SLS)

Natrijev laurilsulfat (SLS), poznat i kao natrijev dodecilsulfat, anionski je surfaktant koji se obično koristi kao emulgatorsko sredstvo, a sastavni je dio različitih proizvoda poput šampona, kozmetike, pasta za zube, sredstava za čišćenje tepiha i deterdženata (16, 17).

Koncentracija SLS-a koja se nalazi u potrošačkim proizvodima varira, ovisno o proizvodu i proizvođaču, ali obično se kreće od 0,01% do 50% u kozmetičkim proizvodima te od 1% do 30% u proizvodima za čišćenje (16). Struktura SLS-a prikazana je na Slici 3.



Slika 3. Struktura SLS-a. Slika preuzeta iz: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-dodecyl-sulfate#section=2D-Structure. Pristupljeno: 15. 9. 2019.

SLS ima sposobnost razgradnje u jednostavne, netoksične komponente u okolišnim uvjetima unutar kratkog perioda (obično 96 sati) što ga čini lako biorazgradivim kemijskim spojem (16).

Studije dermalne toksičnosti pokazuju da 24-satna izloženost 1-2% (w/w) otopini SLS-a može povećati transepidermalni gubitak vode (TEWL) u vanjskom sloju kože (*stratum corneum*) i uzrokovati blagu, ali reverzibilnu upalu kože. Testiranja na koži pomoću flastera (obično 24-satna izloženost) potvrđuju da koncentracije SLS-a > 2% djeluju iritirajuće na kožu. Dermalna iritacija također se povećava s povećanjem koncentracijom SLS-a i trajanjem izravnog kontakta (16).

Natrijev laurilsulfat ne uzrokuje samo promjene u *stratumu corneumu* (promjena raspodjele lipidnih slojeva, ekstrakcija lipida), već također prodire i do dubljih dijelova epiderme (17, 18). To rezultira promjenama u keratinocitima s oštećenjem stanične membrane i ekspresijom različitih citokina koji mogu mijenjati normalan rast keratinocita. Konačni učinak rezultira povećanjem transepidermalnog gubitka vode, poticanjem lokalne vazodilatacije i smanjenom sposobnosti zadržavanja vlažnosti u koži (17).

Iako u literaturi postoje izvještaji o njegovoj potencijalnoj kancerogenosti, povećanom nakupljanju u vitalnim organima, organskoj toksičnosti te oštećenju folikula dlake u kosi s posljedičnom alopecijom, takve tvrdnje nisu potkrijepljene odgovarajućim znanstvenim dokazima (16).

b) fizikalni i okolišni čimbenici

Dok su kemijski uzročnici iritacijskog kontaktnog dermatitisa uglavnom dobro poznati, doprinos fizikalnih, okolišnih i mehaničkih čimbenika u razvoju bolesti često je zanemaren (19).

Okolišni čimbenici uključuju toplinu, hladnoću, nisku vlažnost i UV zračenje. Mehanički faktori uključuju trenje, okluziju, pritisak i vibracije. Izloženost toplini često dovodi do pojačanog znojenja, što može pogodovati nastanku iritacijskog kontaktnog dermatitisa obzirom da je znoj veći iritans od vode, a poglavito u kombinaciji s okluzijom (20).

Znojenje također može olakšati prodiranje alergena u kožu, poput nikla u nakitu ili kroma u kožnim materijalima. Uporaba rukavica i odjevnih predmeta može uzrokovati okluziju, vlažno i toplo okruženje te tako pojačati iritaciju uzrokovanu vrućinom i znojenjem. Visoke temperature su uglavnom štetnije od nižih temperatura. Niska vlažnost okoliša povećava iritabilnost kože snižavanjem razine ceramida u rožnom sloju (21).

1.2.1.2. Endogeni faktori

Endogeni čimbenici utječu na osjetljivost organizma, a samim time i na razvoj bolesti. Uključuju dob, spol, lokalizaciju bolesti i postojanje dermatitisa u anamnezi, uključujući atopijski dermatitis (22).

Prepoznavanje ovih faktora važno je za predviđanje i procjenu stanja iritacijskog kontaktnog dermatitisa, a posebice u dijagnostici i liječenju profesionalnih kožnih bolesti u pozadini kojih je često iritacijski kontaktni dermatitis (23).

a) dob

Osjetljivost na iritaciju opada s godinama. Studije su zabilježile veću sklonost iritaciji kože kod osoba mlađih od 20 godina, a još više kod djece mlađe od 8 godina. Veća je reaktivnost na kumulativnu izloženost i na niske koncentracije iritansa kod mlađih osoba što pokazuju smanjene promjene u mjerenjima transepidermalnog gubitka vlage (TEWL) nakon izloženosti SLS-u s povećanjem dobi (24, 25).

b) spol

Iritacijski kontaktni dermatitis češći je kod žena, a nije u potpunosti poznato je li uzrok povećana osjetljivost ili pak veća izloženost žena iritansima poput rada u vlažnim uvjetima. Jedno je istraživanje pokazalo da nema razlike među spolovima u odnosu na jedanaest različitih iritansa koji su se ispitivali, uključujući i SLS (24), dok je druga studija pokazala oprečne rezultate, stoga su potrebne daljnje studije da bi se utvrdilo postoji li uistinu razlika u osjetljivosti i sklonosti razvoju bolesti među spolovima (26).

c) lokalizacija bolesti

Perkutana penetracija varira u ovisnosti o dijelu tijela koje je izloženo iritansu, a koža na licu pokazala je najveću propusnost, čak tri puta veću od kože na leđima (27).

Leskur i sur. (28) mjerili su moguće razlike u reakciji kože na SLS-om izazvanu iritaciju kože između dva anatomska mjesta: gornjeg dijela leđa i podlaktica.
Gornji dio leđa imao je više TEWL vrijednosti nakon iritacije u odnosu na podlaktice te jači upalni odgovor s višim vrijednostima eritema. Iritacija dovodi i do jače suhoće kože na leđima u odnosu na podlaktice. Unatoč jačoj iritaciji na gornjem dijelu leđa, posljednjim mjerenjem nije zabilježena razlika u TEWL vrijednostima što je pokazalo da je oporavak bio brži na tom anatomskom mjestu. Uzimajući navedeno u obzir, svojstva kože i osjetljivost na iritaciju mogu ovisiti o anatomskom položaju što naposljetku može biti uzrok različitog odgovora tih dijelova tijela na liječenje.

d) kožne bolesti u anamnezi

Pacijenti s promijenjenom funkcijom barijere kože skloniji su razvoju iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Transepidermalni gubitak vlage dijelova kože koji nisu zahvaćeni iritacijom u bolesnika s akutnim iritacijskim kontaktnim dermatitisom bio je veći nego u pacijenata koji su preboljeli iritacijski kontaktni dermatitis, dok su takvi pacijenti također imali veće TEWL vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu (29).

Postojeći dermatitis, bez obzira na vrstu, pojačava reaktivnost kože prema raznim iritansima na drugim, lezijama nezahvaćenim dijelovima tijela, što je posebice izraženo kod pacijenata s atopijskim dermatitisom (30, 31).

U istraživanju ispitanika s atopijskim dermatitisom u usporedbi s kontrolnom skupinom i onih s atopijom u povijesti bolesti, ustanovljeno je da atopijski dermatitis u povijesti bolesti povećava osjetljivost kože na iritanse (32).

U njemačkom istraživanju došlo je do značajnog utjecaja atopije na razvoj profesionalnih dermatoza (33). Dok se zdrave osobe mogu prilagoditi ponovljenoj iritaciji, pacijenti s atopijskim dermatitisom imaju povećan TEWL i vjerojatnije je da će razviti profesionalni kontaktni dermatitis (34).

1.2.2. Kontrola bolesti

Principe kontrole bolesti možemo podijeliti na prevenciju i liječenje već postojećih simptoma, a uključuju izbjegavanje iritansa, zaštitu te zamjenu iritirajućih čimbenika neiritirajućima (7, 8).

1.2.2.1. Prevencija

a) eliminacija rizičnih čimbenika

Iritacijski je kontaktni dermatitis često induciran izlaganjem iritansima na radnom mjestu. Stoga, uspješna prevencija uključuje optimizaciju radnih postupaka i stvaranje za zdravlje sigurnog radnog okruženja. Kolektivne mjere obično su učinkovitije nego pojedinačne, a usmjerene su na sprječavanje, što je više moguće, svakog mogućeg kontakta kože s potencijalno štetnim okolišnim čimbenikom. Neki od načina provedbe takvih preventivnih mjera su zamjena rizičnih čimbenika nerizičnima (poput uporabe manje iritabilnih i alergenih kemijskih tvari) ili promjena u tehničkim provedbama radnog procesa, što uključuje automatizaciju radnih postupaka, osiguravanje odgovarajućih ventilacijskih sustava te održavanje čistoće (35).

b) individualne mjere zaštite

Individualne mjere zaštite uključuju nošenje zaštitne odjeće i rukavica. Rukavice su najčešća mjera zaštite za iritacijski kontaktni dermatitis na rukama. Za opću uporabu i kućanske poslove, vinilne ili gumene rukavice obično pružaju dovoljnu zaštitu. U profesionalnim djelatnostima, odabir odgovarajuće vrste rukavica ovisit će o prirodi kemijskih tvari kojima je radnik izložen. Međutim, ponekad korištenje rukavica također može pridonijeti povećanom riziku od dermatitisa. Zbog nakupljanja znoja i trenja rukavica o kožu može se pojaviti nespecifična iritacija, a također može doći i do okluzije iritansa čime se postiže pojačana apsorpcija te tvari. Iz tog je razloga važno redovito mijenjati rukavice i spriječiti znojenje i potencijalnu iritaciju (36, 37).

Tijekom rada u suhim uvjetima mogu se koristiti pamučne rukavice, a tijekom rada u vlažnim uvjetima tanke pamučne rukavice mogu se nositi ispod gumenih ili vinilnih rukavica kako bi apsorbirale znoj. Također je potrebno redovito provjeravati cjelovitost korištenih rukavica te ih u slučaju postojanja bilo kakvog oštećenja na vrijeme zamijeniti novim (8).

c) ostale preventivne mogućnosti

Iako postoje eksperimentalni podaci koji pokazuju učinkovitost zaštitnih krema, njihov stvarni stupanj zaštite je upitan, obzirom da ne sprječavaju u potpunosti prodiranje iritansa kroz kožu (12, 38).

Premda se preporučuje primjena emolijensa nakon obavljenog rada, obzirom da mogu zaštititi kožu od suhoće i ispucalosti, eksperimentalno nisu ubrzali zacjeljivanje kože u iritacijskom kontaktnom dermatitisu (39).

Rana identifikacija i savjetovanje osoba s povećanim rizikom može spriječiti nastanak iritacijskog kontaktnog dermatitisa (8).

Zbog toga bi poslodavci trebali educirati radnike o ranim znakovima i simptomima iritacijskog kontaktnog dermatitisa, pravilnoj uporabi zaštitnih sredstava te podizati svijest o štetnosti nepridržavanja preventivnih i kurativnih mjera (40).

1.2.2.2. Liječenje postojeće bolesti

a) kortikosteroidi

Iako topikalna primjena kortikosteroida u iritacijskom kontaktnom dermatitisu može biti učinkovita u smanjenju upale u kombinaciji s izbjegavanjem iritirajućeg čimbenika u pozadini bolesti (41), neke studije navode kako je njihova primjena u liječenju ograničena (42, 43).

Prilikom propisivanja važno je odabrati ne samo kortikosteroid odgovarajuće potentnosti, već i odgovarajuće formulacije. Potentni (poput betametazon valerata 0,1%) i vrlo potentni (poput klobetazol proprionata 0,05%) kortikosteroidi bi se u pravilu trebali koristiti kod lokaliziranih ekcema, uz izbjegavanje primjene na licu, kod djece i kroz duže vrijeme. U tim se slučajevima savjetuje primjena umjerenih do slabije potentnih kortikosteroida (12).

Gelovi, kreme i losioni pogodniji su za dlakavija područja kože. Kreme su obično najbolje za pregibna područja, kod akutnih ekcema i ekcema na rukama. Masti se mogu koristiti kod kroničnog, suhog i hiperkeratotičnog ekcema (12).

Iako se kortikosteroidi često koriste kod svih vrsta kontaktnih dermatitisa, eksperimentalno se nije dokazalo da imaju velik utjecaj na obnavljanje barijere kože ili smanjenje kroničnog iritacijskog kontaktnog dermatitisa (44).

Kod dermatitisa praćenih sekundarnom infekcijom mogu biti korisni topikalni pripravci koji sadrže kombinaciju kortikosteroida i antibiotika. Sistemski antibiotici mogu se koristiti ukoliko postoji značajna sekundarna bakterijska infekcija (12).

b) ostale terapijske mogućnosti

U drugu liniju liječenja ubrajamo fototerapiju, psoralensku fotokemoterapiju (PUVA), azatioprin i ciklosporin koji su uglavnom rezervirani za pacijente s refraktornim dermatitisom koji ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju steroidima (7, 45).

U nekim istraživanjima dokazan je negativan utjecaj takrolimusa (pogoršanje iritacije) na koži prethodno nadraženoj SLS-om (46, 47). Suprotno tome, pimekrolimus se pokazao djelotvornim u liječenju akutnog iritacijskog kontaktnog dermatitisa (48).

Koristan učinak pokazali su i hladni oblozi koji mogu smanjiti površinsku temperaturu i upalu kože te povećati kapacitet zadržavanja vlage, kao i kupanje u hladnoj ili mlakoj vodi, umjesto u vrućoj (5, 49).

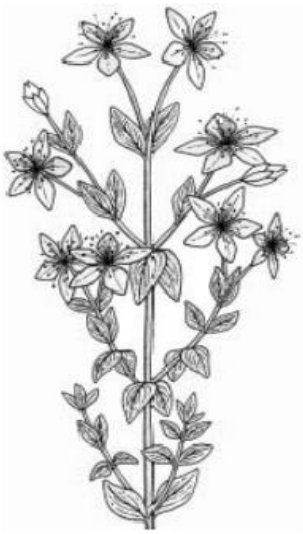
1.3. *Hypericum perforatum*

U liječenju dermatitisa česta je lokalna primjena kortikosteroida zbog njihove snažne protuupalne i antialergijske aktivnosti. Međutim, tijekom dugotrajne uporabe mogu izazvati nuspojave poput imunološke supresije i podložnosti infekcijama (50, 51).

Iz tog se razloga sve više stavlja naglasak na uporabu proizvoda na biljnoj bazi zbog njihovog potencijalnog antiinflamatornog učinka (52), a upravo takav potencijal pokazuju pripravci dobiveni iz vrste *Hypericum perforatum*. Ta biljka ima bogatu povijest kao jedna od najstarijih i najopsežnije istraživanih tradicionalnih ljekovitih biljaka (53).

Višegodišnja je zeljasta biljka koja raste na sunčanim područjima u dobro dreniranom, pjeskovitom tlu, pripada porodici *Hypericaceae* (54, 55), a prikazana je na Slici 4.

Sadrži desetke biološki aktivnih tvari, iako dvije - hipericin (naftodiantron) i hiperforin (lipofilni floroglucinol) imaju najveću farmakološku aktivnost (56).



Slika 4. *Hypericum perforatum* (57)

1.3.1. Farmakološki učinci

Od svih farmakoloških učinaka gospine trave, najviše je istraživan antidepresivni učinak (54).

Za bolesnike s blagom do umjerenom depresijom, gospina trava ima sličnu učinkovitost i sigurnost u usporedbi s SSRI (58).

Točan mehanizam antidepresivnog učinka nije u potpunosti poznat, a neki od predloženih mehanizama su inhibicija enzima monoamin oksidaze (hipericin) te inhibicija ponovnog unosa serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA neurotransmitora i L-glutamata (hiperforin). Antidepresivni je učinak gospine trave vjerojatnije posljedica mnoštva bioaktivnih spojeva, a ne samo jednog sastojka (54).

Gospina trava također pokazuje i neuroprotektivne i antimikrobne učinke. Za hiperforin se navodi da pokazuje antibakterijsko djelovanje protiv *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i *Corynebacterium diphtheriae* dok kvercitrin, hiperozid, rutin, kvercetin i kempferol pokazuju antifungalno djelovanje protiv *Helminthosporium sativum* (54), a hipericin antivirusne i antiretrovirusne učinke (59).

Također, istraživanja su pokazala da hipericin posjeduje antitumorski, citotoksični i antiproliferativni učinak ovisan o utjecaju svjetlosti (59).

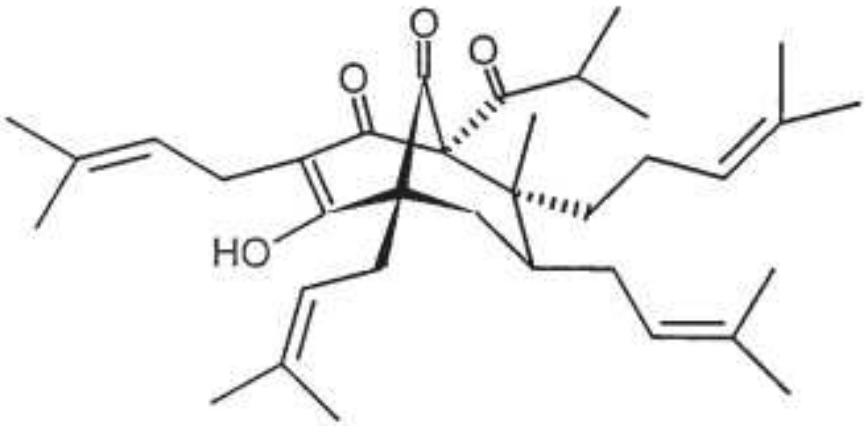
Obzirom na antinociceptivna i analgetska svojstva gospine trave, prekliničke studije ukazuju na njenu potencijalnu primjenu u terapiji boli (53).

Slika 5. Identificirani kemijski spojevi u biljci *Hypericum perforatum* (57)

1.3.2. Hiperforin i učinci na kožu

Slika 5. prikazuje različite identificirane kemijske spojeve u *H. perforatum*, a biciklički prenilirani derivat floroglucinola (hiperforin) jedan je od glavnih bioaktivnih sastojaka vrste *Hypericum* i nalazi se uglavnom u cvjetovima i plodovima biljke.

To je vrlo lipofilna komponenta, osjetljiva na oksidaciju zraka te nestabilna u većini organskih otapala (60, 61), a njegova struktura prikazana je na Slici 6.



Slika 6. Struktura hiperforina (62)

Pored antidepresivnog učinka ekstrakata gospine trave (63) otkriveni su mnogi drugi učinci poput antibakterijskih (64), antioksidativnih (65, 66) i protuupalnih (67), a posebice ju protuupalni učinci i učinci koji izazivaju diferencijaciju (68) čine potencijalnom u liječenju bolesti kože kao što su psorijaza ili atopijski dermatitis (69).

Pored toga, spomenut je i doprinos ekstrakta gospine trave u procesu zarastanja rana gdje hiperforin ima glavnu ulogu (70, 71).

Predloženo je nekoliko mehanizama u postupku zarastanja rana. Zapravo je zacjeljivanje rana kompleksan multifaktorijalan proces koji rezultira zatvaranjem rane i popravkom funkcionalne barijere. Popravak i obnova ozlijeđenog tkiva odvijaju se u nizu procesa uključujući upalu, proliferaciju i migraciju raznih vrsta stanica (72).

Nadalje, postupak zacjeljivanja rana uključuje kompleks interakcija među molekulama izvanstaničnog matriksa koji se odvija u četiri faze kao što su: fibroplazija, sinteza kolagena, kontrakcija rane i epitelizacija (73).

U samom procesu zarastanja rane, vrlo je važan proces migracije fibroblasta. Dikmen i suradnici istraživali su potencijal ekstrakata dviju podvrsta *Hypericum perforatum* na in vitro zacjeljivanje rana. Predložili su migraciju fibroblasta kao i stimulaciju sinteze kolagena glavnim mehanizmom odgovornim za zacjeljivanje rana u ispitivanim ekstraktima (74).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest utvrditi pokazuje li ispitivani pripravak gospine trave zaštitne i obnavljajuće učinke na koži u ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa izazvanog natrijevim laurilsulfatom (SLS-om).

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo je istraživanje randomizirani kontrolirani pokus, a provedeno je 2019. godine na Medicinskom fakultetu u Splitu. Prije provedbe samog istraživanja, svi su ispitanici potpisali informirani pristanak u kojem su obaviješteni o cilju, načinu provedbe istraživanja te postupcima kojima će biti podvrgnuti. Istraživanje je provedeno sukladno etičkim načelima te odobreno od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu.

3.2. Ispitanici

U ovom je istraživanju sudjelovalo 14 odraslih ispitanika. Kriteriji uključivanja bili su nepostojanje kožnih bolesti u anamnezi, odnosno ispitanici su morali biti zdrave osobe. Kriteriji isključenja bili su trudnoća, dojenje, korištenje emolijentih pripravaka tri dana od početka ispitivanja, korištenje fotosenzibilizirajućih lijekova kao i kortikosteroida, imunomodulatora i antihistaminika unutar tri tjedna od početka ispitivanja.

3.3. Provedba istraživanja i mjerenje kožnih parametara

3.3.1. Testna polja i randomizacija

Kao testno mjesto na koje će se nanositi noksa i mjeriti parametri odabrane su podlaktice ispitanika. Odabir testnih mjesta izvršen je randomizacijom preko računalnog programa Excel gdje je određeno na koju podlakticu će se nanositi formulacija s aktivnom tvari, a na koju placebo.

3.3.2. Vremenski okvir intervencije

Istraživanje se odvijalo u nekoliko ciklusa gdje je trajanje svakog ciklusa iznosilo jedanaest dana. U prvom su danu mjerene početne vrijednosti parametara kože uz postavljanje nokse-komore koja sadrži SLS. Drugi dan su također izmjerene početne vrijednosti parametara kože uz skidanje komore s SLS-om, mjerenje oštećenja kože nakon nokse te uključivanje terapije. Treći, četvrti i peti dan su mjerene vrijednosti oporavka kože uz danu terapiju. Šesti i sedmi dan ispitanici su primjenjivali samo terapiju, bez dodatnih mjerenja. Osmi dan su mjereni parametri oporavka kože te je primijenjena terapija.

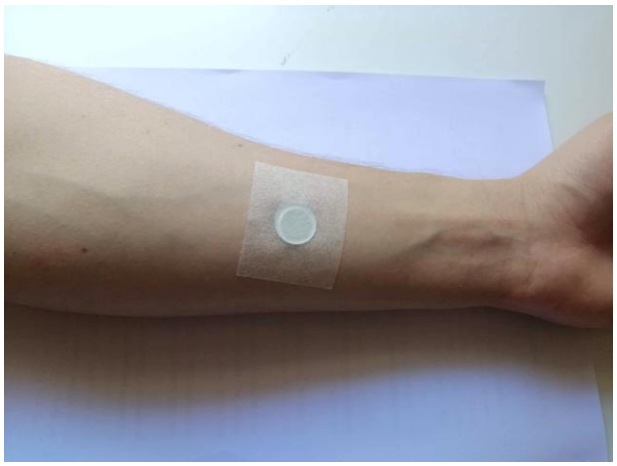
Deveti i deseti dan je korištena isključivo terapija, a posljednji, jedanaesti dan su ponovno mjerene vrijednosti oporavka kože.

3.3.3. Intervencija SLS-om

Odabrana intervencija bila je 1% (w/w) vodena otopina SLS-a od koje se pipetom uzelo 60 µL, prenijelo na disk papir, postavilo u Finnovu komoru (12 mm) te zalijepilo na podlakticu ispitanika na mjesto na kojem je prethodno provedeno mjerenje početnih parametara kože. Opremu korištenu tijekom postavljanja nokse prikazuje Slika 7.

Slika 7. Oprema korištena tijekom postavljanja nokse

Tako postavljena Finnova komora (Slika 8.) držala se 24 sata na koži, a ispitanici su bili upozoreni da izbjegavaju tuširanje i bilo kakav drugi kontakt ispitivanog mjesta s vodom. Nakon 24 sata nošenja, Finnova komora se uklonila uz ispiranje tog mjesta vodom (ali ne i ostalih dijelova kože). Sat vremena nakon skidanja komore s SLS-om mjerene su vrijednosti oštećenja kože.



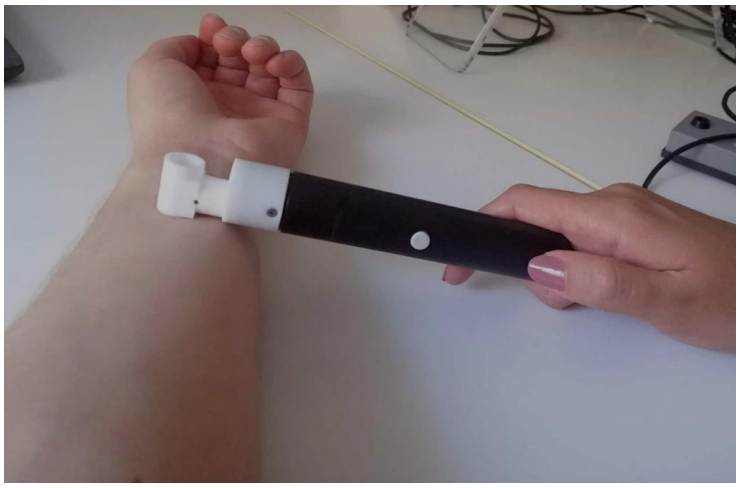
Slika 8. Postavljena Finnova komora na podlaktici ispitanika

3.3.4. Mjerenje kožnih parametara

Ispitanicima su se mjerili transepidermalni gubitak vlage, vlažnost kože, melanin i eritem. Prije početka studije sonde uređaja su se kalibrirale, temperatura u prostoriji namjestila na 20-22 °C, a relativna vlažnost na 40-60% uz pomoć ovlaživača zraka Gorenje H30DV (Gorenje, Velenje, Slovenija). Ispitanici su se 15 minuta prije početka mjerenja aklimatizirali na uvjete prostorije s otkrivenim testnim mjestima. Također su obaviješteni kako bi trebali izbjegavati kontakt mjesta na kojem se obavljaju mjerenja s vodom barem tri sata prije, uz razmak od najmanje 12 sati između mjerenja i nanošenja aktivne formulacije i placeba.

Mjerenja su izvršena uređajem MPA 6 (Courage+Khazaka, Köln, Njemačka) s tri sonde.

Mjerenje transepidermalnog gubitka vlage (TEWL) prikazano na Slici 9. provedeno je sondom Tewameter TM300 (Courage+Khazaka, Köln, Njemačka), a vrijednosti su izražene u g/hm². Mjerenje je bilo potrebno izvoditi kontinuirano sve dok se nije dosegla željena vrijednost standardne devijacije (SD) manja od 0,2 (75). Uređaj je namješten na način da se mjerenje automatski prekine nakon što se dostigne željena vrijednost SD, za što je bilo potrebno minimalno 20 mjerenja.



Slika 9. Mjerenje TEWL vrijednosti pomoću sonde Tewameter

Mjerenje vlažnosti kože (Slika 10.) provedeno je sondom Corneometer CM825 (Courage+Khazaka, Köln, Njemačka). Obzirom da se radi o relativnom mjerenju, korištene su proizvoljne jedinice (75).

Slika 10. Mjerenje vlažnosti kože pomoću sonde Corneometer

Kod mjerenja melanina i eritema (Slika 11.) korištena je sonda Mexameter MX18 (Courage+Khazaka, Köln, Njemačka) uz, također, proizvoljne jedinice (76).

Slika 11. Mjerenje melanina i eritema pomoću sonde Mexameter

3.4. Terapija

Ispitanici su kao terapiju koristili dva pripravka od kojih je jedan bio placebo, a drugi je sadržavao aktivnu tvar (*Hypericum perforatum*). Placebo pripravak sadržavao je ulje od kojeg se proizvelo ispitivano ulje gospine trave te bojila u vazelinu. Aktivni pripravak sastojao se od ulja gospine trave u vazelinu.

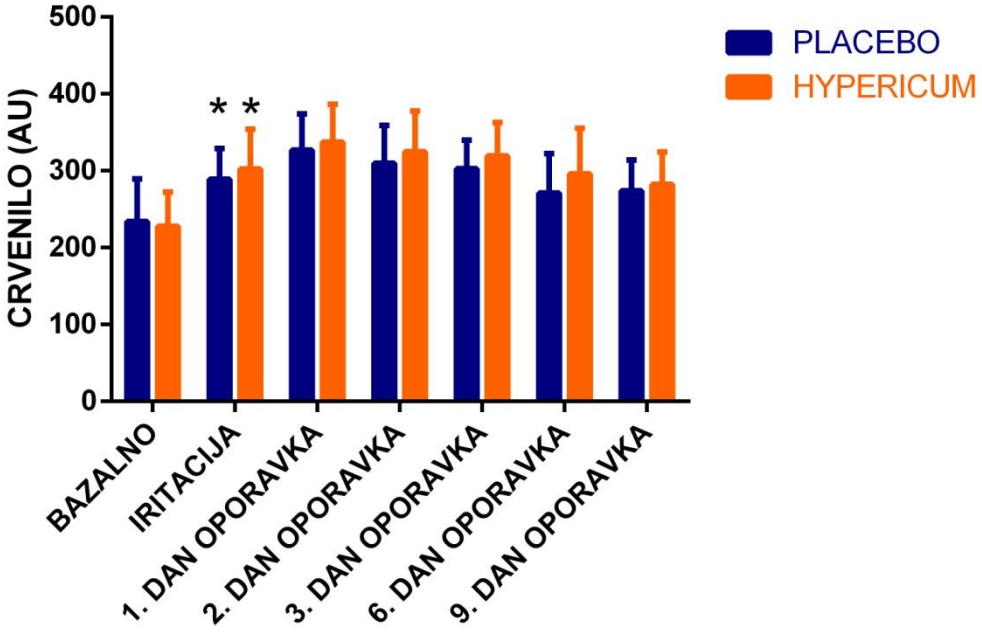
Ispitivani pripravak i placebo pakirani su u jednokratne, brojem šifrirane posude u obliku pojedinačnih doza. Terapiju su ispitanici samostalno aplicirali dva puta dnevno, ujutro (nakon mjerenja) i navečer. Trajanje liječenja iznosilo je ukupno 8 dana, počevši s drugim danom ispitivanja, a završno s desetim.

3.5. Statistička analiza

Podaci su analizirani korištenjem ANOVA dvosmjerne analize varijance, a kao *post-hoc* test korišten je Sidak test. Sve statističke analize, uključujući izradu grafova, provedene su korištenjem softvera Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA). Pri tome je razina statističke značajnosti postavljena na $P < 0,05$. Uzorci su vezani kroz vremenski period od 10 dana. Tijekom statističke obrade podataka korišten je i računalni program Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD), a podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

4. REZULTATI

a) crvenilo kože (eritem)



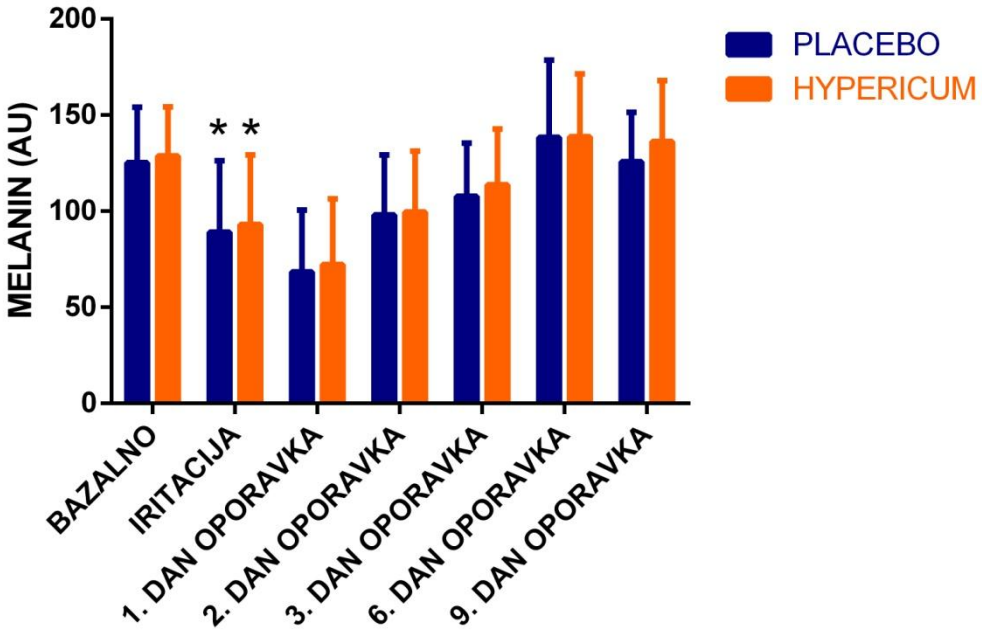
Slika 12. Usporedba učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti crvenila kože u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* $p<0,05$, korištena je dvosmjerna analiza varijance te Sidak *post hoc* test-razlika vrijednosti nakon iritacije u odnosu na bazalnu vrijednost

Slika 12. prikazuje usporedbu učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednostima eritema u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Nije pronađena značajna razlika između bazalnih vrijednosti kože prije iritacije SLS-om. Nakon skidanja Finnove komore dolazi do povišenja vrijednosti crvenila kože kao posljedice iritacije. Vrijednosti nakon iritacije su značajno više u odnosu na bazalne vrijednosti kože. Nije pronađena statistički značajna razlika između vrijednosti crvenila na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave u odnosu na placebo.

b) melanin



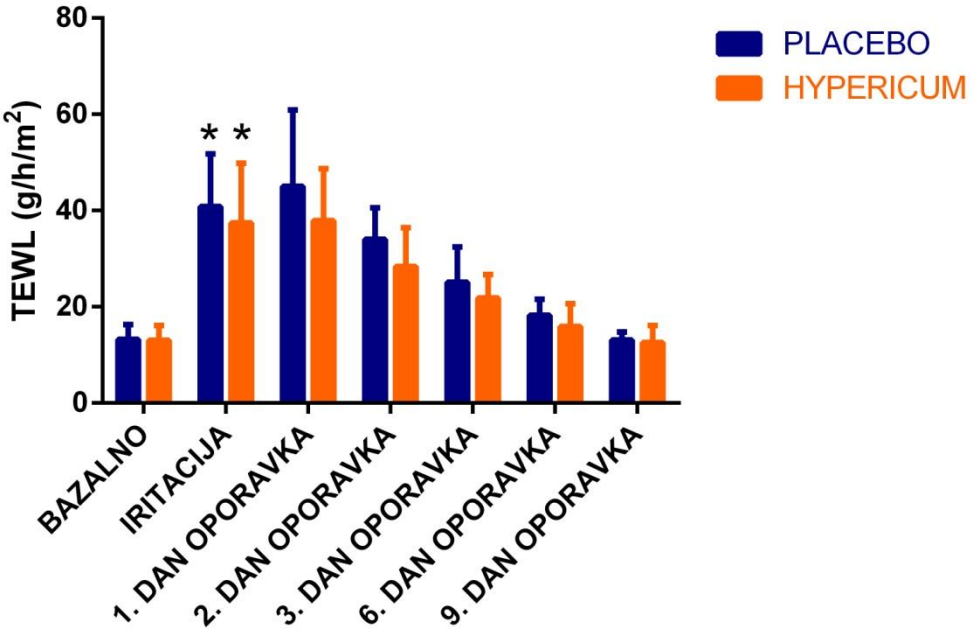
Slika 13. Usporedba učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti količine melanina u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*p<0,05, korištena je dvosmjerna analiza varijance te Sidak *post hoc* test-razlika vrijednosti nakon iritacije u odnosu na bazalnu vrijednost

Slika 13. prikazuje usporedbu učinaka pripravaka gospine trave i placeba na količine melanina u koži u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Nije pronađena značajna razlika između bazalnih vrijednosti kože među skupinama prije iritacije SLS-om. Nakon skidanja Finnove komore dolazi do sniženja količine melanina kao posljedice iritacije. Vrijednosti nakon iritacije su značajno niže u odnosu na bazalne vrijednosti kože.
Nije pronađena statistički značajna razlika između vrijednosti melanina na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave u odnosu na placebo.

c) transepidermalni gubitak vlažnosti kože (TEWL)



Slika 14. Usporedba učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti TEWL-a u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa

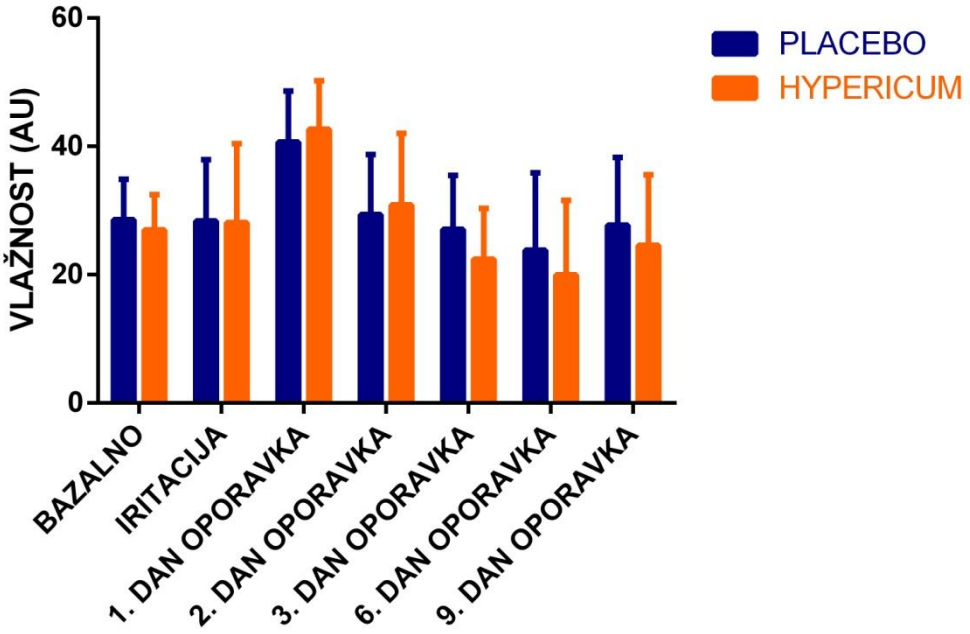
Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

**p*<0,05, korištena je dvosmjerna analiza varijance te Sidak *post hoc* test-razlika vrijednosti nakon iritacije u odnosu na bazalnu vrijednost

Slika 14. prikazuje usporedbu učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti TEWL-a u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Nije pronađena značajna razlika između bazalnih vrijednosti kože prije iritacije SLS-om. Nakon skidanja Finnove komore dolazi do povišenja vrijednosti TEWL-a kao posljedice iritacije. Vrijednosti nakon iritacije su značajno više u odnosu na bazalne vrijednosti kože.

Vrijednosti TEWL-a na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave nisu se razlikovale u odnosu na placebo.

d) vlažnost kože



Slika 15. Usporedba učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti vlažnosti kože u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

**p*<0,05, korištena je dvosmjerna analiza varijance te Sidak *post hoc* test-razlika vrijednosti nakon iritacije u odnosu na bazalnu vrijednost

Slika 15. prikazuje usporedbu učinaka pripravaka gospine trave i placeba na vrijednosti vlažnosti kože u modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Nije pronađena značajna razlika između bazalnih vrijednosti vlažnosti kože prije iritacije SLS-om. Neposredno nakon skidanja komora ne dolazi do promjene vrijednosti vlažnosti kože kao posljedice iritacije, ali naknadno dolazi do njenog povišenja.

Vrijednosti vlažnosti kože na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave nisu se značajno razlikovale u odnosu na placebo.

5. RASPRAVA

Natrijev laurilsulfat (SLS) često se koristi kao model za izazivanje iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Osim što može poslužiti u testiranju samog iritacijskog potencijala te kemijske tvari i osjetljivosti na kontaktni dermatitis, koristan je i u procjeni učinkovitosti velikog broja različitih topikalnih pripravaka (28).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi potencijalnu djelotvornost pripravka na bazi gospine trave u odnosu na placebo u ljudskom modelu na 14 ispitanika kojima je eksperimentalno izazvan iritacijski kontaktni dermatitis korištenjem komora koje sadrže SLS.

U liječenju zacjeljivanja kože ispitivane su brojne biljne vrste. Obzirom na postojeće nedostatke konvencionalne terapije u liječenju zacjeljivanja rana, korištenje biljnih pripravaka zbog jednostavnosti, pristupačnosti i niske cijene otvara nove, potencijalne strategije liječenja (72). U takve potencijalne biljne vrste ubrajamo i *Hypericum perforatum* koja osim poznatog antidepresivnog učinka ima i dugu tradiciju dermatološke primjene. Pripravci na bazi *H. perforatum*, poput ulja i tinktura, tradicionalno se koriste u liječenju manjih rana i opeklina, ogrebotina, modrica, kontuzija, čireva, mijalgija te brojnih drugih patoloških stanja kože (69).

Studije koje su rađene na životinjama u svrhu ispitivanja utjecaja lokalnih pripravaka gospine trave na zacjeljivanje rana pokazuju da ubrzava regeneraciju tkiva potičući epitelizaciju, revaskularizaciju i sintezu kolagena (77, 78). Süntar i sur. eksperimentalno su dokazali da je uljni pripravak *H. perforatum* učinkovit kod zarastanja rana uz pretpostavku da skraćuje trajanje upalnog procesa i doprinosi otpornosti kože prema infekcijama. Maslinovo, odnosno bazno ulje također je pokazalo određen stupanj aktivnosti u zacjeljivanju rana, međutim, aktivnost je bila znatno veća kada se baznom ulju dodao *Hypericum perforatum* (79).

Slični učinci vidljivi su i u studijama provedenim u ljudskom modelu. Lavagna i sur. proveli su kliničku studiju kako bi ispitali učinke ekstrakta ulja *H. perforatum* i *Calendula arvensis* na zacjeljivanje rana koje su posljedica carskog reza. Njihovi rezultati pokazali su da ispitavani ekstrakti povećavaju rekonstrukciju epitela i smanjuju opseg kirurške rane što dovodi do poboljšanog zacjeljivanja (80). Usporedne rezultate pokazuje i klinička studija Samadija i suradnika u kojoj je mast koja sadrži *H. perforatum* olakšala zacjeljivanje rana od carskog reza te minimalizirala hipertrofično stvaranje ožiljaka uz smanjenje boli i svrbeža u području kirurške intervencije, a bez značajnih nuspojava (70).

U našoj je studiji učinkovitost gospine trave praćena mjerenjem 4 parametra: eritema, melanina, transepidermalnog gubitka vlage (TEWL) i vlažnosti kože.

Promjene u boji kože nastaju kao rezultat različitih procesa među koje ubrajamo pigmentaciju i deskvamaciju, a njihovo mjerenje može biti korisno u eksperimentalnoj procjeni težine iritacijskog kontaktnog dermatitisa (76). U ovom istraživanju nakon intervencije SLS-om dolazi do povišenja vrijednosti crvenila kože kao posljedice iritacije u odnosu na bazalne vrijednosti što je u skladu s prethodnim spoznajama (28, 81). Klinička je studija Schemmp i sur. pokazala kako je gospina trava učinkovitija u liječenju blagog do umjerenog oblika atopijskog dermatitisa u odnosu na placebo, a djelotvornost je mjerena pomoću SCORAD indeksa koji uz ostale parametre ocjenjuje i eritem (82). Iako mjerenjem tijekom ovog istraživanja nije pronađena statistički značajna razlika između vrijednosti crvenila na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave u odnosu na placebo, potencijalna razlika u rezultatima proizlazi iz činjenice da su naša mjerenja izvođena objektivnom metodom preko sonde Mexameter, dok su Schemmp i sur. učinak procjenjivali putem kliničkih parametara.

Melanin je pigmentna molekula koja se endogeno sintetizira u melanocitima. Biosinteza melanina produkt je složenih biokemijskih događaja koji počinju od aminokiseline tirozin. Vrsta i količina melanina koje proizvode melanociti određena je genetski i na nju utječu razni vanjski i unutarnji čimbenici kao što su hormonalne promjene, upale, starost i izloženost UV svjetlu. Osim što ima vrlo važnu ulogu u zaštiti kože od UV zračenja, apsorpciji svjetlosti, pigmentaciji i termoregulaciji, također sudjeluje i u keliranju kationa i hvatanju slobodnih radikala (83). U ovom istraživanju dolazi do sniženja količine melanina kao posljedice iritacije, odnosno, vrijednosti nakon nokse su značajno niže u odnosu na bazalne. Vrijednosti melanina na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave u odnosu na placebo se nisu statistički značajno razlikovale.

Barijera kože ima važnu ulogu u patologiji iritacijskog kontaktnog dermatitisa, obzirom da iritirajući čimbenici moraju penetrirati kroz kožu da bi izazvali iritaciju. TEWL vrijednost ovisi o integritetu *strataluma corneuma* i posljedično tome, njegovo mjerenje na koži izloženoj SLS-u primarno otkriva oštećenje funkcije barijere kože. Takvo je oštećenje posljedica direktnog utjecaja iritansa na kožu, ali i stvorene upale u podlozi (84).
U našoj su studiji izmjerene veće TEWL vrijednosti nakon izlaganja SLS-u u odnosu na bazalnu vrijednost kože što odgovara prethodnim spoznajama (24, 85-87). Ipak, vrijednosti TEWL-a na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave nisu se razlikovali u odnosu na placebo.

Vlažnost kože važan je faktor u održavanju zaštitne funkcije barijere kože, kako u kozmetičkoj industriji, tako i u patologiji raznih kožnih oboljenja (88). Posljednjih godina

mjerenje stanja hidratacije površine kože poprimilo je znatan interes obzirom da količina vode u *stratumu corneumu* utječe na razne fizikalne karakteristike kože poput funkcinalnosti barijere, prodiranja lijekova i mehaničkih svojstva. Corneometer se pri tome pokazao kao internacionalno prihvaćen i učinkovit instrument za mjerenje varijacija u sadržaju vode u rožnatom sloju kože (89). U studiji Fluhr i sur. (86) koja je uključivala 20 ispitanika u rasponu 21-36 godina SLS je inducirao značajnu dehidraciju kože uz posljedično smanjenje vrijednosti parametara vlažnosti kože. Suprotno tome, studija Cua i sur. koja je proučavala razlike u odgovoru kože na iritaciju SLS-om kod različitih dobnih skupina i anatomskih mjesta ispitivanja nije zabilježila smanjenje vrijednosti vlažnosti kože kod mlađih ispitanika, dok je smanjenje uočeno kod starije populacije nakon intervencije SLS-om (24). Gloor i sur. su pak u studiji na 20 ispitanika u dobi od 24 do 60 godina izmjerili snižene vrijednosti parametara vlažnosti kože nakon iritacije SLS-om, a koje su već nakon jednog dana bile praćene snažnim porastom vlažnosti. Kao glavni uzrok gubitka vlažnosti u *stratumu corneumu* nakon iritacije predložili su oštećenje korneocita (87). Rezultati našeg istraživanja ne pokazuju promjenu u vrijednosti vlažnosti kože kao posljedicu iritacije nakon skidanja Finnovih komora, iako naknadno dolazi do njenog povišenja. Također, vrijednosti vlažnosti kože na mjestima gdje su primijenjeni pripravci gospine trave nisu se značajno razlikovale u odnosu na placebo.

U ovoj studiji, ispitanici su bili mlađa populacija bijele rase. Uzimajući u obzir prethodne studije koje pokazuju slabiju reaktivnosti starijih osoba u odnosu na mlade pojedince koji su bili osjetljiviji na iritaciju SLS-om (24), kao i studije koje pokazuju da bi tip kože i rasa mogli utjecati na stupanj iritacije (90), odabir ispitanika u našoj studiji mogao bi biti potencijalni ograničavajući čimbenik. Drugi, vrlo bitan ograničavajući faktor studije predstavlja samoaplikacija terapije kod ispitanika što otvara mogućnost pojavnosti pogrešaka poput preskakanja primjene doze terapije, nepridržavanja dozirnog intervala ili slučajne aplikacije placebo, odnosno pripravka s aktivnom tvari na pogrešnu podlakticu. Kako bi reducirali mogućnosti takve vrste pogreške, svaki je sudionik detaljno upućen u način primjene terapije uz redovne podsjetnike. Ispitanici su terapiju dobivali u jednodozirnim spremnicima s označenim L i D slovima koje predstavljaju lijevu, odnosno desnu podlakticu na koju će se aplicirati označeni pripravak. Sudionici su nakon svakog provedenog mjerenja dobili količinu pripravaka u spremnicima koja je dovoljna za pridržavanje terapijskog plana do idućeg sastanka, a tijekom svakog sljedećeg posjeta su morali vratiti prazne spremnike kao dokaz adekvatne adherencije.

Još jedan nedostatak studije proizlazi iz činjenice da je korištena samo jedna odabrana koncentracija ispitivane aktivne tvari koja je potencijalno bila preniska za mjerljivi učinak.

Uzimajući navedeno u obzir, kao i činjenicu da je ovo prvo istraživanje koje ispituje učinke vrste *H. perforatum* na poboljšanje funkcionalnosti kože nakon oštećenja prouzrokovanog SLS-om, potrebno je proširiti studiju s više različitih koncentracija aktivne tvari te na većem broju ispitanika različitih dobnih skupina i rase. Također, treba naglasiti i potrebu za daljnjim istraživanjima kojima će se proširiti i objektivizirati spoznaje o stvarnim učincima gospine trave na kožu.

6. ZAKLJUČCI

1. Ispitivani pripravak gospine trave ne pokazuje djelotvornost u poboljšanju zaštitnih svojstava kožne barijere u ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa eksperimentalno izazvanog SLS-om.

2. Potrebno je proširiti provedenu studiju na veći broj ispitanika te provesti dodatna istraživanja na istu temu kako bi se dobili objektivniji i jasniji zaključci o stvarnom utjecaju gospine trave na ispitivane parametre kože.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Coenraads PJ, Goncalo M. Skin diseases with high public health impact. Contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2007;17(6):564-5.
2. Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Am Acad Dermatol. 1989;20(5 Pt 1):842-8.
3. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, et al. Allergic contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2004;14(5):284-95.
4. Fyhrquist-Vanni N, Alenius H, Lauerma A. Contact dermatitis. Dermatol Clin. 2007;25(4):613-23, x.
5. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. Australas J Dermatol. 2008;49(1):1-9; quiz 10-1.
6. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2009;19(4):325-32.
7. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. Reviews on environmental health. 2014;29(3):195-206.
8. English JS. Current concepts of irritant contact dermatitis. Occup Environ Med. 2004;61(8):722-6, 674.
9. Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Kretz J, Diepgen TL. Importance of irritant contact dermatitis in occupational skin disease. Am J Clin Dermatol. 2002;3(4):283-9.
10. Jungbauer FH, Lensen GJ, Groothoff JW, Coenraads PJ. Exposure of the hands to wet work in nurses. Contact dermatitis. 2004;50(4):225-9.
11. Kanerva L, Jolanki R, Toikkanen J, Tarvainen K, Estlander T. Statistics on occupational dermatoses in Finland. Current problems in dermatology. 1995;23:28-40.
12. Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ. Textbook of contact dermatitis. 2. izdanje. Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1995. 840 str.
13. Babu RJ, Chatterjee A, Ahaghotu E, Singh M. Percutaneous absorption and skin irritation upon low-level prolonged dermal exposure to nonane, dodecane and tetradecane in hairless rats. Toxicol Ind Health. 2004;20(6-10):109-18.
14. Aramaki J, Loffler C, Kawana S, Effendy I, Happle R, Loffler H. Irritant patch testing with sodium lauryl sulphate: interrelation between concentration and exposure time. The British journal of dermatology. 2001;145(5):704-8.
15. McFadden JP, Holloway DB, Whittle EG, Basketter DA. Benzalkonium chloride neutralizes the irritant effect of sodium dodecyl sulfate. Contact dermatitis. 2000;43(5):264-6.
16. 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. Environmental health insights. 2015;9:27-32.
17. Welzel J, Metker C, Wolff HH, Wilhelm KP. SLS-irritated human skin shows no correlation between degree of proliferation and TEWL increase. Arch Dermatol Res. 1998;290(11):615-20.
18. Fartasch M. Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. Microscopy research and technique. 1997;37(3):193-9.
19. Morris-Jones R, Robertson SJ, Ross JS, White IR, McFadden JP, Rycroft RJ. Dermatitis caused by physical irritants. The British journal of dermatology. 2002;147(2):270-5.
20. Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. Dermatologica. 1991;182(2):73-6.
21. Yoshikawa N, Imokawa G, Akimoto K, Jin K, Higaki Y, Kawashima M. Regional analysis of ceramides within the stratum corneum in relation to seasonal changes. Dermatology. 1994;188(3):207-14.
22. Berardesca E, Distante F. The modulation of skin irritation. Contact dermatitis. 1994;31(5):281-7.

23. Marks J, Elsner P, DeLeo V. Contact and Occupational Dermatology. U: Marks J, Elsner P, DeLeo V, urednici. Contact and Occupational Dermatology. 4. izdanje. St Louis: Elsevier; 2002. str. 3-12.
24. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. Cutaneous sodium lauryl sulphate irritation potential: age and regional variability. The British journal of dermatology. 1990;123(5):607-13.
25. Schwindt DA, Wilhelm KP, Miller DL, Maibach HI. Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. Acta Derm Venereol. 1998;78(4):279-83.
26. Robinson MK. Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. Contact dermatitis. 2002;46(2):86-93.
27. Rougier A, Dupuis D, Lotte C, Roguet R, Wester RC, Maibach HI. Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. Arch Dermatol Res. 1986;278(6):465-9.
28. Leskur D, Bukic J, Petric A, Zekan L, Rusic D, Seselja Perisin A, et al. Anatomical site differences of sodium lauryl sulfate-induced irritation: randomized controlled trial. The British journal of dermatology. 2019;181(1):175-85.
29. Effendy I, Loeffler H, Maibach HI. Baseline transepidermal water loss in patients with acute and healed irritant contact dermatitis. Contact dermatitis. 1995;33(6):371-4.
30. Tupker RA. Prediction of irritancy in the human skin irritancy model and occupational setting. Contact dermatitis. 2003;49(2):61-9.
31. Tupker RA, Coenraads PJ, Fidler V, De Jong MC, Van der Meer JB, De Monchy JG. Irritant susceptibility and weal and flare reactions to bioactive agents in atopic dermatitis. II. Influence of season. The British journal of dermatology. 1995;133(3):365-70.
32. Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP. The influence of repeated exposure to surfactants on the human skin as determined by transepidermal water loss and visual scoring. Contact dermatitis. 1989;20(2):108-14.
33. Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. J Invest Dermatol. 2003;121(1):37-40.
34. Saunders H, Keegel T, Nixon R, Frowen K. Career counsellors and occupational contact dermatitis. Contact dermatitis. 2003;48(4):189-90.
35. Ellenbecker MJ. Engineering controls as an intervention to reduce worker exposure. Am J Ind Med. 1996;29(4):303-7.
36. Klotz A, Veeger M, Rocher W. Skin cleansers for occupational use: testing the skin compatibility of different formulations. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76(5):367-73.
37. Ortonne JP. Skin cleansing: an important problem in occupational dermatology. Wiener medizinische Wochenschrift Supplement. 1990;108:19-21.
38. Korinth G, Geh S, Schaller KH, Drexler H. In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protective gloves on percutaneous absorption of industrial solvents. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76(5):382-6.
39. Blanken R, van der Valk PG, Nater JP, Dijkstra H. After-work emollient creams: effects on irritant skin reactions. Dermatosen in Beruf und Umwelt Occupation and environment. 1987;35(3):95-8.
40. Mathias CG. Prevention of occupational contact dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1990;23(4 Pt 1):742-8.
41. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(1):99-109.
42. Levin C, Zhai H, Bashir S, Chew AL, Anigbogu A, Stern R, et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? Skin Res Technol. 2001;7(4):214-8.

43. Levin C, Bashir S, Maibach H. Treatment of irritant contact dermatitis. U: Chew A, HI M, urednici. Irritant dermatitis. 1. izdanje. Berlin: Springer; 2006. str. 461-8.
44. van der Valk PG, Maibach HI. Do topical corticosteroids modulate skin irritation in human beings? Assessment by transepidermal water loss and visual scoring. J Am Acad Dermatol. 1989;21(3 Pt 1):519-22.
45. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for care of contact dermatitis. The British journal of dermatology. 2001;145(6):877-85.
46. Clemmensen A, Andersen F, Petersen TK, Hagberg O, Andersen KE. Applicability of an exaggerated forearm wash test for efficacy testing of two corticosteroids, tacrolimus and glycerol, in topical formulations against skin irritation induced by two different irritants. Skin Res Technol. 2011;17(1):56-62.
47. Fuchs M, Schliemann-Willers S, Heinemann C, Elsner P. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy in vivo model. Contact dermatitis. 2002;46(5):290-4.
48. Engel K, Reuter J, Seiler C, Schulte Monting J, Jakob T, Schempp CM. Anti-inflammatory effect of pimecrolimus in the sodium lauryl sulphate test. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008;22(4):447-50.
49. Levin CY, Maibach HI. Do cool water or physiologic saline compresses enhance resolution of experimentally-induced irritant contact dermatitis? Contact dermatitis. 2001;45(3):146-50.
50. Takahashi-Ando N, Jones MA, Fujisawa S, Hama R. Patient-reported outcomes after discontinuation of long-term topical corticosteroid treatment for atopic dermatitis: a targeted cross-sectional survey. Drug, healthcare and patient safety. 2015;7:57-62.
51. Bebawy JF. Perioperative steroids for peritumoral intracranial edema: a review of mechanisms, efficacy, and side effects. Journal of neurosurgical anesthesiology. 2012;24(3):173-7.
52. Park JH, Choi JY, Son DJ, Park EK, Song MJ, Hellstrom M, et al. Anti-Inflammatory Effect of Titrated Extract of Centella asiatica in Phthalic Anhydride-Induced Allergic Dermatitis Animal Model. Int J Mol Sci. 2017;18(4).
53. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. J Ethnopharmacol. 2017;200:136-46.
54. Oliveira AI, Pinho C, Sarmento B, Dias AC. Neuroprotective Activity of Hypericum perforatum and Its Major Components. Frontiers in plant science. 2016;7:1004.
55. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. British journal of clinical pharmacology. 2002;54(4):349-56.
56. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (Hypericum perforatum). U: nd, Benzie IFF, Wachtel-Galor S, urednici. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. Boca Raton (FL)2011.
57. Miller AL. St. John's Wort (Hypericum perforatum): clinical effects on depression and other conditions. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic. 1998;3(1):18-26.
58. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. Journal of affective disorders. 2017;210:211-21.
59. Kubin A, Wierrani F, Burner U, Alth G, Grunberger W. Hypericin--the facts about a controversial agent. Curr Pharm Des. 2005;11(2):233-53.
60. Beerhues L. Hyperforin. Phytochemistry. 2006;67(20):2201-7.
61. Medina MA, Martinez-Poveda B, Amores-Sanchez MI, Quesada AR. Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound? Life Sci. 2006;79(2):105-11.
62. Zanoli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. CNS drug reviews. 2004;10(3):203-18.

63. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. Pharmacopsychiatry. 1998;31 Suppl 1:54-9.
64. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schopf E, Simon JC. Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multiresistant Staphylococcus aureus and gram-positive bacteria. Lancet. 1999;353(9170):2129.
65. Meinke MC, Schanzer S, Haag SF, Casetti F, Muller ML, Wolfle U, et al. In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo. Eur J Pharm Biopharm. 2012;81(2):346-50.
66. Haag SF, Tscherch K, Arndt S, Kleemann A, Gersonde I, Lademann J, et al. Enhancement of skin radical scavenging activity and stratum corneum lipids after the application of a hyperforin-rich cream. Eur J Pharm Biopharm. 2014;86(2):227-33.
67. Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Muller WE, Steinhilber D, Werz O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. Biochemical pharmacology. 2002;64(12):1767-75.
68. Muller M, Essin K, Hill K, Beschmann H, Rubant S, Schempp CM, et al. Specific TRPC6 channel activation, a novel approach to stimulate keratinocyte differentiation. The Journal of biological chemistry. 2008;283(49):33942-54.
69. Wolfle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (Hypericum perforatum). Planta medica. 2014;80(2-3):109-20.
70. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR. The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. J Altern Complement Med. 2010;16(1):113-7.
71. Prisacaru AI, Andritoiu CV, Andriescu C, Havarneanu EC, Popa M, Motoc AG, et al. Evaluation of the wound-healing effect of a novel Hypericum perforatum ointment in skin injury. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2013;54(4):1053-9.
72. Das U, Behera SS, Pramanik K. Ethno-Herbal-Medico in Wound Repair: An Incisive Review. Phytother Res. 2017;31(4):579-90.
73. Thangapazham RL, Sharad S, Maheshwari RK. Phytochemicals in Wound Healing. Advances in wound care. 2016;5(5):230-41.
74. Dikmen M, Ozturk Y, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, Maggi F. Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of Hypericum perforatum on cultured NIH3T3 fibroblasts. Phytother Res. 2011;25(2):208-14.
75. du Plessis J, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou TC, et al. 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.
76. 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.
77. Yadollah-Damavandi S, Chavoshi-Nejad M, Jangholi E, Nekouyian N, Hosseini S, Seifaee A, et al. Topical Hypericum perforatum Improves Tissue Regeneration in Full-Thickness Excisional Wounds in Diabetic Rat Model. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2015;2015:245328.
78. Jaric S, Kostic O, Mataruga Z, Pavlovic D, Pavlovic M, Mitrovic M, et al. Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). J Ethnopharmacol. 2018;211:311-28.
79. Suntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L. J Ethnopharmacol. 2010;127(2):468-77.

80. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. Farmaco. 2001;56(5-7):451-3.
81. Wilhelm KP, Freitag G, Wolff HH. Surfactant-induced skin irritation and skin repair. Evaluation of the acute human irritation model by noninvasive techniques. J Am Acad Dermatol. 1994;30(6):944-9.
82. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream--a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. Phytomedicine. 2003;10 Suppl 4:31-7.
83. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. Int J Mol Sci. 2016;17(7).
84. Agner T. Basal transepidermal water loss, skin thickness, skin blood flow and skin colour in relation to sodium-lauryl-sulphate-induced irritation in normal skin. Contact dermatitis. 1991;25(2):108-14.
85. Fluhr JW, Bornkessel A, Akengin A, Fuchs S, Norgauer J, Kleesz P, et al. Sequential application of cold and sodium lauryl sulphate decreases irritation and barrier disruption in vivo in humans. The British journal of dermatology. 2005;152(4):702-8.
86. Fluhr JW, Akengin A, Bornkessel A, Fuchs S, Praessler J, Norgauer J, et al. Additive impairment of the barrier function by mechanical irritation, occlusion and sodium lauryl sulphate in vivo. The British journal of dermatology. 2005;153(1):125-31.
87. Gloor M, Senger B, Langenauer M, Fluhr JW. On the course of the irritant reaction after irritation with sodium lauryl sulphate. Skin Res Technol. 2004;10(3):144-8.
88. Milani M, Sparavigna A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and Centella asiatica stem cells extract moisturizing fluid: an intra-subject, randomized, assessor-blinded study. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2017;10:311-5.
89. O'Goshi K, Serup J. Inter-instrumental variation of skin capacitance measured with the Corneometer. Skin Res Technol. 2005;11(2):107-9.
90. Berardesca E, Maibach HI. Sodium-lauryl-sulphate-induced cutaneous irritation. Comparison of white and Hispanic subjects. Contact dermatitis. 1988;19(2):136-40.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi pokazuje li ispitivani pripravak gospine trave zaštitne i obnavljajuće učinke na koži u ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa izazvanog natrijevim laurilsulfatom (SLS-om).

Materijali i metode: Temelj istraživanja je randomizirani kontrolirani pokus koji je proveden 2019. godine na 14 odraslih, zdravih ispitanika bez kožnih bolesti u anamnezi, a odvijao se na Medicinskom fakultetu u Splitu. Korištenjem Finnovih komora koje sadrže SLS, ispitanicima je eksperimentalno izazvan iritacijski kontaktni dermatitis, a ispitivana područja kože bile su podlaktice ispitanika. U terapiji su korištena dva pripravka od kojih je jedan sadržavao aktivnu tvar (*Hypericum perforatum*), dok je drugi pripravak bio placebo. Učinkovitost ispitivanog pripravka praćena je mjerenjem vlažnosti kože, eritema, melanina i transepidermalnog gubitka vlažnosti kože (TEWL) korištenjem uređaja MPA 6 (Courage+Khazaka, Koln, Njemačka) s tri sonde (Mexameter, Corneometer, Tewameter).

Rezultati: Ispitivani pripravak na bazi gospine trave nije pokazao statistički značajne razlike u vrijednostima mjerenih parametara kože (eritem, vlažnost kože, melanin i TEWL) u odnosu na placebo pripravak.

Zaključci: Ovim istraživanjem nije dokazana djelotvornost gospine trave u poboljšanju svojstava barijere kože na ljudskom modelu iritacijskog kontaktnog dermatitisa eksperimentalno izazvanog SLS-om. Potrebno je provesti dodatna istraživanja na istu temu kako bi se dobili objektivniji i jasniji zaključci o stvarnom utjecaju gospine trave na ispitivane parametre kože.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Testing the effectiveness and safety of cosmetological preparations in the human irritant contact dermatitis model

Aim of the study: To determine whether the analyzed *Hypericum perforatum* preparation has any kind of skin protecting or regenerating factors on human based model of irritant contact dermatitis caused by Sodium Laurylsulphate (SLS).

Matherials and Methods: The base of the study is randomised controlled trial carried out among 14 healthy adult examinees with no skin diseases in their medical histories. The research was conducted during 2019. at The School of Medicine in Split. By using Finn's chambers containing SLS, examinees were deliberately caused irritant contact dermatitis and the analyzed areas were their forearms. During the therapy two preparations were being used, one of them containing active substance (*Hypericum perforatum*), while the other was mere placebo. Effect of the questioned preparation was the amount of skin hydration, erythema, melanin and transepidermal water loss (TEWL) by using the instrument MPA 6 (Courage+Khazaka, Koln, Germany) with three probes (Mexameter, Corneometer, Tewameter).

Results: The examined preparation based on *Hypericum perforatum* did not show any statistically significant differences indicated on the measured skin parameters (skin hydration, erythema, melanin and transepidermal water loss (TEWL) in contrast to placebo.

Conclusions: This research did not prove any effectiveness of *H. perforatum* on improvement of skin barrier on human model with irritant contact dermatitis, experimentally caused by SLS. It will be necessary to conduct additional researches in order to gain conclusions which could objectively and clearly present the effect of *Hypericum perforatum* on the examined skin parameters.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Kristina Romac

Datum i mjesto rođenja: 1. travnja 1996. godine, Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa i mjesto stanovanja: Glavice 108 A, Sinj

E-mail: kristina.romac@gmail.com

Mobilni telefon: 095 530 5263

OBRAZOVANJE

rujan 2002.- lipanj 2010. Osnovna škola Ivana Lovrića u Sinju

rujan 2010.- lipanj 2014. Gimnazija Dinka Šimunovića u Sinju

rujan 2014.- rujan 2019. Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

STRUČNO OSPOSOBLJAVANJE

25.2.2019.- 31.8.2019. Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna „Bačvice“

PRIZNANJA I NAGRADE

Kongresno priopćenje na 9. Hrvatskom kongresu farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem

POSEBNE VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom (razina B2)

Aktivno služenje njemačkim jezikom (Goethe-Zertifikat B1)

Rad na računalu: Microsoft Office programi (Word, Excel i PowerPoint), ESKULAP 2000

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina