

# Ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti kozmetike s niacinamidom u iritacijskom kontaktnom dermatitisu

---

**Latinac, Nera-Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:171:758586>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nera-Ana Latinac**

**ISPITIVANJE UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI KOZMETIKE S**  
**NIACINAMIDOM U IRITACIJSKOM KONTAKTNOM DERMATITISU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**  
**2023./2024.**

**Mentor:**  
**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2024.**

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

**Tema rada:** prihvaćena je na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm

**Pomoć pri izradi:** Toni Durdov, mag. pharm

ISPITIVANJE UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI KOZMETIKE S NIACINAMIDOM U  
IRITACIJSKOM KONTAKTNOM DERMATITISU

Nera-Ana Latinac, broj indeksa: 201913

**Sažetak**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost i sigurnost primjene kozmetike s niacinamidom te utvrditi objektivne promjene parametara kože nakon topikalno nanešenog niacinamida, poput transepidermalnog gubitka vlage (TEWL), vlažnosti i eritema.

**Materijali i metode:** Ovo je bilo randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu tijekom travnja 2024. godine. Ispitivala se učinkovitost i sigurnost kreme s niacinamidom u 24 zdrava ispitanika muškog i ženskog spola u starosti od 21-34 godina. Svi sudionici su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak te su morali zadovoljiti kriterije uključenja, odnosno nisu imali kriterij isključenja (kožne bolesti, trudnoća, izlaganje UV-zračenju, itd.). Na podlakticama se inducirao kontakti dermatitis pomoću natrij lauril sulfata (engl. *sodium lauryl sulfate*, SLS). Krema s niacinamidom se nanosila na lijevu podlakticu ispitanika dva puta dnevno, nakon mjerenja parametara i navečer pred spavanje kroz 10 dana. Mjerenje kožnih parametara provedeno je neinvazivnom metodom pomoću uređaja MPA6 (Courage + Khazaka GmBH, Koln, Njemačka), a mjerio se TEWL, vlažnost kože i kožni eritem. Uz vrijednosti parametara, zabilježena su i subjektivna mišljenja ispitanika o njihovom iskustvu nanošenja kreme, te eventualnim nuspojavama. Prije početka ovog ispitivanja sve sudionike se pitalo jesu li ikad imali nuspojave na neki sastojak kreme koja se koristila. Istraživanje je provedeno u kontroliranim uvjetima, s konstantnom temperaturom i vrijednosti vlage zraku. Trajalo je jedanaest dana te je ukupno provedeno sedam mjerenja.

**Rezultati:** Upotreba kreme s niacinamidom dovela je do značajnog pada vrijednosti eritema u ispitivanoj skupini ( $220,1 \pm 47,7$  AU), u odnosu na kontrolnu ( $249,5 \pm 48,8$  AU). Također je zabilježeno i smanjenje vrijednosti TEWL-a. Vlažnost u ispitivanoj skupini značajno je povećana u odnosu na kontrolnu i to tijekom cijelog istraživanja.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da krema s niacinamidom ima pozitivan utjecaj na obnovu kožne barijere nakon induciranja kontaktnog dermatitisa. Nije zaprimljena niti jedna prijava neželjene reakcije na samu kremu, stoga ju možemo smatrati sigurnom.

**Ključne riječi:** niacinamid, dermatitis, kožna barijera, TEWL, vlažnost, eritem

**Rad sadrži:** 41 stranicu, 5 slika, 49 literaturnih referenca

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednica povjerenstva
2. doc. dr. sc. Doris Rušić, član
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član - mentor

**Datum obrane:** 23. 09. 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2A.

**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

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Josipa Bukić, asst. prof., PhD

**Assistance in preparation:** Toni Durdov, MPharm

**ASSESSING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF COSMETICS WITH NIACINAMIDE IN  
IRRITANT CONTACT DERMATITIS**

**Summary**

**Objectives:** The aim of this research was to examine the effectiveness and safety of using cosmetics with niacinamide, also to determine objective changes in skin parameters after topically applied niacinamide, such as transepidermal water loss (TEWL), hydration and erythema.

**Materials and methods:** This was a randomized controlled clinical trial conducted at the University of Split School of Medicine in April 2024. The study evaluated the efficacy and safety of a niacinamide cream on 24 healthy male and female participants aged 21-34. All participants signed informed consent before the start of the study and had to meet inclusion criteria, without any exclusion criteria (such as skin diseases, pregnancy, exposure to UV radiation, etc.). On both forearms we induced contact dermatitis by sodium lauryl sulfate (SLS). The niacinamide cream was applied to the left forearm of the participants twice daily, after parameter measurements and in the evening before bedtime, for 10 days. Skin parameters were measured using a non-invasive method with the MPA6 device (Courage + Khazaka GmbH, Cologne, Germany), measuring transepidermal water loss (TEWL), skin hydration, and skin erythema. Along with parameter values, subjective opinions of the participants about their experience applying the cream and any side effects were recorded. Before the start of the study, all participants were asked if they had ever had any adverse reactions to any ingredient in the cream used. The study was conducted under controlled conditions, with constant temperature and humidity levels. It lasted for eleven days and a total of seven measurements were taken.

**Results:** The use of the cream with niacinamide led to a significant decrease in erythema values in the test group ( $220.1 \pm 47.7$  AU), compared to the control group ( $249.5 \pm 48.8$  AU). A reduction in TEWL values was also observed. Skin hydration in the test group significantly increased compared to the control group throughout the entire study.

**Conclusion:** The study demonstrated that the niacinamide cream has a positive impact on skin barrier recovery after the induction of contact dermatitis. No adverse reactions to the cream were reported, so it can be considered safe.

**Key words:** niacinamide, dermatitis, skin barrier, TEWL, hydration, erythema

**Thesis contains:** 41 pages, 5 figures, 49 literature references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:**

1. Ana Šešelja Perišin, asst. prof. PhD – chair person
2. Doris Rušić, asst. prof., PhD - member
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD - member - supervisor

**Defense date:** September 23, 2024.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2A.

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Josipi Bukić na podršci, pristupačnosti te stručnim savjetima koji su mi uvelike olakšali izradu i pisanje ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala svim sudionicima istraživanja koji su izdvojili svoje vrijeme i sudjelovali ovom istraživanju.*

*Zahvalna sam svojoj obitelji na razumijevanju i potpori koju su mi pružili tijekom cijelog obrazovanja.*

*I na kraju, hvala mojim prijateljima i kolegama bez kojih ne bih mogla zamisliti studentske dane i bez kojih bi ovo sve bilo nezamislivo teže.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. KONTAKTNI DERMATITIS .....	2
1.2. KLASIFIKACIJA KONTAKTNOG DERMATITISA .....	2
1.2.1. USPOREDBA ACD I ICD .....	2
1.3. IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS .....	3
1.3.1. ČIMBENICI KOJI UZROKUJU ICD .....	3
1.3.1.1. INTRINZIČNI ČIMBENICI.....	3
1.3.1.2. EKSTRINZIČNI ČIMBENICI .....	4
1.3.2. MEHANIZAM NASTANKA ICD-A .....	6
1.3.3. KLINIČKA PREZENTACIJA ICD-A.....	6
1.3.4. DIJAGNOSTICIRANJE ICD-A .....	8
1.3.5. PREVENCIJA ICD-A.....	9
1.3.6. LIJEČENJE ICD-A .....	9
1.3.6.1. TOPIKALNA TERAPIJA .....	10
1.3.6.2. FIZIKALNA TERAPIJA.....	11
1.3.6.3. SISTEMSKA TERAPIJA .....	11
1.4. NIACINAMID.....	11
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>13</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</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>18</b>
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA .....	20
4.2. TRANSDERMALNI GUBITAK VLAGE - TEWL.....	20
4.3. VLAŽNOST KOŽE.....	21
4.4. ERITEM .....	23

<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>29</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>31</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>36</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>38</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>40</b>

## **1. UVOD**



## 1.1. KONTAKTNI DERMATITIS

Kontaktni dermatitis (engl. *contact dermatitis*, CD) je upalna bolest kože uzrokovana kemikalijama, odnosno metalnim ionima koji imaju iritativni učinak na kožu te malim reaktivnim kemikalijama (kontaktne alergeni) koje modificiraju proteine i izazivaju imunološke odgovore (pretežno posredovane T-stanicama) (1). Karakteriziraju ga ekcematozne reakcije - eritem, vezikule, eksudati, papule, ljuškanje te isušivanje kože (2).

CD je česta kožna bolest, za koju se procjenjuje da zahvaća oko 15% odrasle opće populacije (3).

## 1.2. KLASIFIKACIJA KONTAKTNOG DERMATITISA

Osim dviju glavnih formi kontaktnog dermatitisa - alergijskog kontaktnog dermatitisa (engl. *allergic contact dermatitis*, ACD) i iritativnog kontaktnog dermatitisa (engl. *irritant contact dermatitis*, ICD), prepoznati su i drugi podtipovi CD-a, uključujući akutne reakcije kože, fotoinducirani kontaktne dermatitis, sistemski kontaktne dermatitis i ne-ekcematozni kontaktne dermatitis (1).

ACD i ICD su česta stanja u općoj populaciji (5). Smatra se da je najmanje 20% cjelokupnog stanovništva podložno nekom od ova dva tipa kontaktne reakcije uzrokovanim uobičajenim alergenima iz okoliša (2,5). Iako obje bolesti mogu imati sličnu kliničku sliku, razlike postoje na temelju patofiziologije (6).

### 1.2.1. USPOREDBA ACD I ICD

Oba tipa kontaktnog dermatitisa su uzrokovana kontaktom kože s haptanima ili ksenobioticima male molekularne mase (6,7). ACD i ICD morfološki možemo podijeliti u tri stadija: akutni, subakutni i kronični (8). ACD se javlja kao odgovor stečenog imunološkog odgovora. Predstavlja odgođenu reakciju preosjetljivosti (tip IV) na haptan ili na ne-proteinski kontaktne alergen (7,9). S druge strane, ICD ne zahtijeva senzibilizaciju i može se pojaviti već pri prvom izlaganju (7).

Identifikacija haptan-specifičnih T stanica u osoba s ACD-om, bilo da se radi u koži, *patch* testom ili u krvi putem ELISPOT-a (engl. *enzyme-linked immunospot assay*), pomaže razlikovanju ACD-a od ICD-a (7). *Patch*-test se standardno provodi radi dokazivanja kontaktne alergijske reakcije nastale zbog preosjetljivosti tipa IV (10).

S kliničkog stajališta je primijećeno da ICD obično nastaje brže od ACD-a, brže dostiže svoj vrhunac te brže započinje cijeljenje (8,9). Kod ACD-a, vrijeme razvijanja simptoma ovisi o karakteristikama alergena, intenzitetu izlaganja i stupnju osjetljivosti (8).

### **1.3. IRRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS**

ICD predstavlja upalnu reakciju kože koja nastaje kao rezultat oštećenja kožne barijere i istovremene aktivacije urođenog imunološkog sustava (7,11). ICD je najčešći oblik kontaktnog dermatitisa (1,7,12). Smatra se da čini 80% svih slučajeva CD-a (7,13). Može se javiti samostalno, zajedno s ACD ili pak s atopijskim dermatitisom (7).

#### **1.3.1. ČIMBENICI KOJI UZROKUJU ICD**

Glavne čimbenike koji imaju ulogu u nastanku ICD-a možemo podijeliti na intrinzične i ekstrinzične. Navedeni čimbenici jednako su važni te bi se uz njih trebali dodatno uzeti u obzir dob, spol, dio tijela u kontaktu s alergenom, koncentracija alergena, vrijeme izloženosti i učestalost izlaganju (7).

##### **1.3.1.1. INTRINZIČNI ČIMBENICI**

###### **1) DOB**

Reakcija kože na iritanse može biti pojačana kod djece te se smanjivati porastom dobi. Općenito, starija koža reagira sporije i s manjim intenzitetom na alergene, u odnosu na mladu kožu. Te promjene mogu ovisiti o perkutanoj penetraciji u staroj i mladoj koži, i/ili o razlikama u mikrocirkulaciji, koja služi kao put dolaska upalnih stanica do mjesta reakcije (14).

###### **2) SPOL**

ICD se češće javlja kod žena (12). Eksperimentalnim istraživanjima nije potvrđeno da je razlog tomu genetskog podrijetla, nego veća izloženost žena iritansima u svakodnevnom životu (12,15).

###### **3) RASA**

Istraživanja koja su koristila biotehnologiju, nisu pronašla značajne razlike u osjetljivosti na iritanse između crne i bijele kože. Jedno istraživanje je pokazalo da je azijska

koža značajno osjetljivija na ICD usporedivši ju s bijelom kožom, prema subjektivnim i objektivnim mjerenjima kože (16). Uzevši u obzir pH, tamnija koža ima nešto niži status u odnosu na svijetlu, a smatra se da blago kisela površina kože stupa u interakciju s površinskom mikroflorom koja pomaže u zaštiti kože od vanjskih utjecaja (13).

#### 4) ATOPIJA

Smatra se da pojedinci s anamnezom atopijskog dermatitisa (AD) imaju veću sklonost razvoja ICD-a (4). Za razliku od zdrave kože, kod AD-a je narušena kožna barijera, povećan gubitak vlage preko kože (engl. transepidermal water loss, TEWL) te povećana propusnost kože za iritanse i alergene (17). Narušen zaštitni sloj kože (lat. stratum corneum, SC), omogućava dva do pet puta veću propusnost za iritanse, što posljedično produljuje oporavak zbog dugotrajne izloženosti (18).

#### 5) GENETSKI ČIMBENICI

Filagrin je protein koji ima ulogu očuvanja kožne barijere te održavanja vlažnosti. Mutacije gena koje uzrokuju gubitak funkcije filagrina su povezane s povećanom ekspresijom interleukina 1 (IL-1), citokina koji je ključan za upalni odgovor ICD-a. Međutim, povezanost je ovisna o prisutnosti atopijskog dermatitisa (19).

Mutacije unutar glavnog kompleksa histokompatibilnosti, klase I, II i III, odnosno jednonukleotidni polimorfizmi (engl. *single nucleotid polymorphism*, SNP), također su povezani s reakcijom kože na iritanse. Točan mehanizam još uvijek je nepoznat (20).

Pronađena je poveznica između polimorfizma gena TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor*) i podložnosti ICD-u (19).

### 1.3.1.2. EKSTRINZIČNI ČIMBENICI

#### 1) KOŽNI IRITANSI

Najčešći kožni iritans je zapravo vlaga i rad u vlažnim uvjetima (12,19). Nakon toga dolaze sapuni, detergentsi, otapala i ulja (19).

Rad u vlažnim uvjetima se može definirati kao:

- a) Izlaganje kože tekućini više od 2 sata dnevno
- b) Korištenje nepropusnih rukavica više od 2 sata dnevno ili promjena rukavica više od 20 puta u danu
- c) Pranje ruku ili upotreba dezinficijensa više od 20 puta dnevno (19).

Izloženost navedenim uvjetima može biti u radnom okruženju, ali i kod kuće. Najčešće izloženi su čistači, zaposlenici u prehrambenim industrijama, frizeri te zdravstveni radnici (21). Prekomjerno vlaženje kože može narušiti fosfolipidni dvosloj rožnatog dijela kože, naročito zbog bubrenja korneocita te stvaranja vodenih džepova između stanica (18,22).

Jedan od najistraživanijih detergenata je natrijev lauril sulfat (engl. sodium lauryl sulfate, SLS). Čest je sastojak sapuna, kozmetičkih proizvoda te sredstava za čišćenje. Ovaj snažni iritans na više načina narušava kožnu barijeru (18). Nekoliko, uglavnom ekperimentalnih istraživanja je pokazalo da SLS uzrokuje oštećenje korneocita utječući na rožnati omotač stanica u gornjem sloju kože i na keratin, čime se otvaraju nova mjesta za ulazak i vezanje vode. Posljedično tome, dolazi do hiperhidracije SC-a (18,23). Također, SLS smanjuje ekspresiju strukturnih proteina, involucrina i profilagrina te enzima transglutaminaze i kalikreina (24). Kao alkalni detergent, SLS povisuje pH rožnatog sloja kože, utječući time na aktivnost serinskih proteaza (naročito KLK5 i KLK7), poznatih kao posrednici ljuštenja mrtvog sloja kože te sinteze lipida (18,25).

Još jedan bitan mehanizam djelovanja SLS-a je što ovaj iritans značajno smanjuje količinu prirodnog hidratantnog čimbenika (engl. *natural moisturizing factor*, NMF) u koži (26,27). Smanjena prisutnost NMF-a je povezana s padom hidratacije rožnatog sloja te razmještajem korneocita (27).

## 2) FIZIKALNI, MEHANIČKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI

Navedeni čimbenici su često zanemareni, ali također imaju značajan utjecaj na razvoj iritativnog kontaktnog dermatitisa (19).

Izlaganje niskoj vlažnosti zraka i hladnim temperaturama doprinosi smanjenju sadržaja vode u SC-u, što povećava propusnost iritansa u koži. Niske temperature, također mogu smanjiti plastičnost SC-a, što rezultira njegovim pucanjem (19).

Toplina, hladnoća, vlažnost i UV-zračenje ubrajaju se u okolišne čimbenike. Izloženost kože visokim temperaturama dovodi do pojačanog znojenja, a pokazalo se da je znoj jači iritans od vode te i on može utjecati na nastanak ICD-a (28).

U mehaničke čimbenike ubrajamo okluziju, trenje, vibracije i pritisak.

### 1.3.2. MEHANIZAM NASTANKA ICD-A

Kod ICD-a, epidermalni keratinociti se nalaze kao prva linija u napadu iritansa (7). Kad se iritativni kontakti dermatitis pojavi nakon izlaganja nekoj tvari, čak i u malim koncentracijama, ponovljeni kontakt može dovesti do akumulacije učinka. Posljedica toga često su kronična oštećenja kože i pojava kožnih lezija (9). Iritacija se događa uslijed oštećenja epidermalnih stanica, narušavanja epidermalne barijere ili kombinacije navedenih. Keratinociti djeluju kao prenositelji signala te su odgovorni za pokretanje upale kože pretvaranjem egzogenih podražaja u sekreciju citokina, adhezijskih molekula i kemotaktičkih faktora (17). Smatra se da upalnu kaskadu započinju IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  (9,17,19). Dodatni citokini naknadno se luče, aktivirajući Langerhansove stanice, dermalne dendritičke stanice i endotelne stanice, čime se povećava dotok upalnih stanica na mjesto kemijskog oštećenja (7).

Iritanse također mogu prepoznati i „signali opasnosti“, kao što su TLR (engl. *toll-like receptors*) i NLR (engl. *NOD-like receptors*). Njihovim posredovanjem dolazi do aktivacije urođenog imunološkog odgovora putem NF $\kappa$ B puteva. Sukladno tome, otpuštaju se dodatni citokini rezultirajući aktivacijom neutrofila, limfocita, makrofaga te mastocita. Zaključno dolazi do jače upalne reakcije (7,17).

### 1.3.3. KLINIČKA PREZENTACIJA ICD-A

Klinički gledano, ICD se može pojaviti u akutnom, subakutnom ili kroničnom obliku. Kožne lezije najčešće se javljaju na rukama, ali mogu i po cijelom tijelu (8,9).

Akutni ICD uglavnom dostiže svoj vrhunac brzo, nekoliko minuta do nekoliko sati nakon kontakta s iritansom (8). Obično se prezentira eritemom, mjehurićima, pustulama, krvarenjem, krasticama, ljuskama te erozijama. Također, moguća je pojava svrbeža i boli. Kožne promjene kod akutnog kontaktnog dermatitisa uglavnom su asimetrične te oštro ograničene na područja kontakta s iritansom (Slika 1) (9).



**Slika 1.** Akutni ICD s impetigizacijom (9).

S druge strane, kronična faza ICD-a razvija se sporo te je rezultat češćeg izlaganja kože slabim iritansima. Velik doprinos razvoju ima vrijeme između izlaganja. Ako je taj interval prekratak, koža nema dovoljno vremena da obnovi svoju barijeru (19).

Tipične karakteristike kroničnog ICD-a su lokalizirane kožne lezije s obično slabo definiranim eritematoznim ljuskavim područjima i plakovima, suhoćom kože, lihenifikacijom i deskvamacijom (Slika 2) (9).



**Slika 2.** Kronični ICD (9).

#### **1.3.4. DIJAGNOSTICIRANJE ICD-A**

Za dijagnosticiranje ICD-a ne postoji rutinski test, nego je potrebno isključiti ostale moguće uzroke dermatitisa (7,19). Ključni podaci obuhvaćaju klinički pregled pacijenta, učestalost, intenzitet i vrijeme izlaganja iritansima te isključenje ACD-a pomoću negativnog *patch*-testa (7,10,19).

Klinički pregled pacijenta uključuje izgled i lokaliziranost kožnih promjena. ICD uvijek započinje na mjestu dodira kože i iritansa te se obično ne širi dalje. Biopsija kože nije toliko značajna za dijagnozu samog ICD-a, jer su histološke promjene uvelike slične kao i kod ACD-a (7,19).

### **1.3.5. PREVENCIJA ICD-A**

Strategije prevencije usmjerene su na prepoznavanje štetnih agensa ili alergena koji izazivaju reakciju, uz naknadno izbjegavanje ili minimiziranje kontakta. Prevencija se može podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu (29).

Primarna prevencija obuhvaća sprječavanje bolesti u zdravog pojedinca. Sekundarna prevencija ima za cilj izbjeći ponovnu pojavu bolesti ili širenje postojeće u oboljelog pacijenta. U tercijarnoj prevenciji, namjera je pružiti medicinsku i profesionalnu rehabilitaciju pacijentima s teškim i/ili kroničnim oblikom ICD-a (29).

Pacijente treba educirati kako se brinuti o sebi i zaštititi od izlaganja iritansima, uključujući pravilno pranje ruku, korištenje emolijensa te nošenje rukavica i zaštitne odjeće (1,7). Primarna prevencija treba se preporučiti onima s visokim rizikom, poput osoba s atopijskom predispozicijom te kod onih koji rade u medicinskoj, frizerskoj ili kemijskoj industriji, između ostalog (1).

Upotreba rukavica uvelike pridonosi zaštiti ruku od iritansa. One se trebaju birati ovisno o poslu te vrsti iritansa s kojom se susreću (19,30). Treba voditi računa da neke kemikalije mogu prodrijeti kroz neoštećenu rukavicu i ostati u stalnom kontaktu s kožom te na taj način pogoršati stanje (30). Nanošenje zaštitnih krema na čistu i suhu kožu svako jutro te nekoliko puta na dan prije izlaganja alergenima, može stvoriti tanku fizičku „barijeru“ na koži. Na taj način sprječavaju dehidraciju i gubitak zaštitne funkcije kože (29). Učinkovitost ovih krema uvelike ovisi o nanesej količini. Pažnju treba obratiti i na mogućnost nanošenja prevelike količine, što za posljedicu ima smanjeno obrambeno djelovanje (31).

Kombinacija zaštitne kreme, emolijensa i odgovarajućih zaštitnih rukavica široko se preporučuje kao najvažnija sredstvo osobne zaštite u zanimanjima gdje je koža izložena riziku (32).

### **1.3.6. LIJEČENJE ICD-A**

Prije samog liječenja, potrebno je izbjegavati sve iritanse za koje se sumnja da uzrokuju kožne promjene. U ovaj plan ulazi izbjegavanje navedenih tvari u okolišu ili upotreba zaštitne opreme ako je kontakt neizbježan (1,7). Također se treba poticati izlučivanje iz organizma ukoliko su alergeni apsorbirani. Rano prepoznavanje i poduzimanje mjera je bitno kako se bolest ne bi širila i pogoršavala (1).



Bitna stavka liječenja jest poboljšanje kožne barijere. Oporavak kožne barijere ne uključuje samo normalan izgled kože, nego i obnovu fiziološke funkcije kože te otpornost na iritanse. Ako je riječ o akutnom stanju, ovaj proces može trajati nekoliko tjedana pa sve do nekoliko mjeseci. S druge strane, za kronični oblik bolesti potrebno je puno dulje (1).

U zdravoj koži, udio vode rožnatog sloja je tipično 10-20%. Ako padne ispod 10%, zaštitna funkcija slabi, što posljedično vodi do lakše iritacije (30). Redovita upotreba hidratantnih sredstava povećava vlažnost kože, smanjuje TEWL te tako održava nepropusnost kože za iritanse (7).

Terapija se treba odabrati na temelju kliničke slike, stadija bolesti, morfologije lezija, te same lokalizacije. Može uključivati kombinaciju topikalne, fizikalne te sistemske, prilagođene potrebama pacijenta. Nije nužno da se svi oblici provode istovremeno, već se mogu kombinirati na različite načine (29).

### **1.3.6.1. TOPIKALNA TERAPIJA**

Osnovna topikalna terapija se sastoji od proizvoda za njegu kože, čiji izbor ovisi o stanju i suradljivosti pacijenta. Za akutnu fazu bolesti uglavnom se biraju hidrofilni preparati kao što su gelovi, losioni i kreme, dok kronični stadij zahtjeva masti. Bitno je izbjeći proizvode koji sadrže alergene kako se bolest ne bi pogoršala. Ovu terapiju je potrebno nastaviti čak i kada se znakovi bolesti povuku, kako bi se oporavila i zaštitna funkcija (29,33).

Prvu liniju liječenja ICD-a predstavljaju topikalni kortikosteroidi. Oni djeluju brzo te kontroliraju upalu u većine oboljelih, ali im je upotreba ograničena zbog nuspojava poput atrofije i teleangiektazije. Također, dugotrajna upotreba topikalnih kortikosteroida može dovesti do slabljenja zaštitne funkcije rožnatog sloja kože. Zbog svega navedenog, ovu terapiju je potrebno ograničiti na kraći vremenski period (34).

Topikalni imunomodulatori poput inhibitora kalcineurina, blokiraju oslobađanje upalnih citokina i na taj način smanjuju upalnu reakciju (33). Predstavljaju alternativu topikalnim kortikosteroidima zbog veće sigurnosti tijekom duže primjene, iako su manje djelotvornih od njih (29,33). Inhibitori janus kinaze imaju imunomodulatorno djelovanje, protuupalno i antiproliferativno. Uzevši u obzir da su to jako male molekule, njihova topikalna primjena omogućuju duboko prodiranje kroz kožu (29).

Pripravci na bazi katrana, sulfonirane nafte iz škrljevca i lokalnih antiseptika, pokazuju značajne učinke na smanjenje crvenila, svrbeža te ostalih kožnih reakcija u svim stadijima bolesti (29).

### **1.3.6.2. FIZIKALNA TERAPIJA**

Različite vrste fototerapije su ispitivane u liječenju kontaktnog dermatitisa te drugih kožnih bolesti (29). Najznačajniji učinak pokazale su PUVA (topikalni psoralen + UVA), UVB i UVA1 u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima (29,35). Vrsta i način primjene fototerapije individualni su i ovise o stadiju bolesti. Neželjeni učinci mogu se smanjiti pažljivim planiranjem te izbjegavanjem stanja koja su kontraindicirana za primjenu (35).

### **1.3.6.3. SISTEMSKA TERAPIJA**

Upotreba sistemskih glukokortikoida ograničena je na teške oblike bolesti te egzacerbacije kroničnog stadija. Koriste se kratkotrajno i doza mora biti prilagođena tjelesnoj težini pacijenta. Dugotrajno korištenje se izbjegava zbog poznatih nuspojava kao što su osteoporoza, osteonekroza, glaukom, i ostalo (33).

Retinoidi, poglavito alitretinoin, je pokazao djelotvornost i sigurnost u terapiji kroničnog CD-a. Djeluje imunomodulatorno, protuupalno te antiproliferativno na bolest (29). Zbog teratogenosti retinoda veliku pozornost treba obratiti na žensku populaciju te ukazati na važnost kontracepcije za vrijeme korištenja ove terapije, kao i prije uvođenja i nakon prestanka (29,33).

## **1.4. NIACINAMID**

Niacinamid (sinonim: nikotinamid) je mali hidrofilni vitamin sa značajnom ulogom u metaboličkim funkcijama. Ova molekula je ključna u sintezi NAD<sup>+</sup> (nikotinamid adenin dinukleotid), posljedično doprinosi redoks reakcijama te stvaranju energije u stanicama kože. Različitim biokemijskim mehanizmima djeluje na obnavljanje DNA te olakšava stanične odgovore na stres (36).

Kako je niacinamid amidna forma vitamina B<sub>3</sub>, njegova suplementacija je bitna za zdravlje cijelog tijela i kože. Pokazalo se da oralno unesen niacinamid ima antioksidativna svojstva djelujući na lipidnu peroksidaciju i smanjujući broj slobodnih kisikovih radikala (ROS) (37). Interferirajući na produkciju interleukina 8 (IL-8), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) i IL-6, upalni odgovor kože bitno je smanjen (37,38).

Ovisno o koncentraciji, niacinamid može imati antipruritičko, antimikrobno, vazoaktivno, fotoprotektivno, sebestatsko i posvjetljujuće djelovanje. Općenito se dobro

podnosi i siguran je za upotrebu u kozmetici (39).

Posvjetljujuće djelovanje, niacinamid postiže inhibirajući transport melanosoma te je ovaj učinak dodatno izražen kada se kombinira s drugim sastojcima sličnog djelovanja (36,37).

Antimikrobni učinak ostvaruje putem stimulacije neutrofila i sinteze antimikrobnog peptida (AMP). Dodatno, niacinamid aktivira različite stanične puteve koji zajedno štite od patogena, u suradnji s imunološkim sustavom (40).

Antiinflamatorno djelovanje postiže smanjenjem ROS-a te inhibicijom COX-2, što za posljedicu ima smanjenje poglavito PGE<sub>2</sub>. Dodatno djeluje na smanjenje ekspresije MHC klase II, smanjujući imunološki odgovor (36).

Djelujući na stabilizaciju mastocita, onemogućava oslobađanje histamina i posljedično djeluje antipruritički. Navedenom dodatno pridonosi i djelovanje na stimulaciju sinteze ceramida, pri čemu se obnavlja kožna barijera i sprječava pogoršanje svrbeža i upale (36).

Redovito nanošenje niacinamida na kožu pokazalo je povećanje slobodnih masnih kiselina, ceramida i kolesterola u korneocitima. Posljedica navedenog je poboljšanje zaštitne funkcije kože te veća otpornost na vanjske čimbenike (41,42).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost i sigurnost primjene kozmetike s niacinamidom te utvrditi objektivne promjene parametara kože nakon topikalno nanešenog niacinamida, poput transepidermalnog gubitka vlage (TEWL), vlažnosti i eritema.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA**

Ustroj ovog istraživanja je randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje. Provedeno je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u travnju 2024. godine. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu je odobrilo ovo istraživanje te je ono provedeno sukladno etičkim načelima.

### **3.2. ISPITANICI**

U istraživanju su sudjelovala 24 zdrava ispitanika oba spola, u dobi od 21 do 34 godine. Nitko od sudionika nije imao prethodno zabilježenu kožnu bolest. Svi su ispitanici prije sudjelovanja potpisali informirani pristanak, u kojem su bile sadržane informacije o cilju, metodama i postupcima provedbe istraživanja. Kriteriji za isključenje su bili: kožne bolesti, oštećenja od sunca na mjestu ispitivanja te trudnoća. Također, morali su slijediti upute i protokol istraživanja. Dodatni čimbenici isključenja uključivali su značajnu izloženost prirodnom ili umjetnom UV zračenju, dojenje, povijest poremećaja hiperpigmentacije ili fotoosjetljivosti te alergije na bilo koji sastojak kreme korištene u istraživanju, kao i suzdržavanje od korištenja kortikosteroida, imunomodulatora ili antihistaminika 30 dana prije početka istraživanja. Prije početka istraživanja ispitanici su se trebali izjasniti jesu li pušači ili nepušači.

### **3.3. INTERVENCIJA**

Podlaktice ispitanika su odabrane kao testno mjesto. Na svakoj podlaktici označeno je područje za izradu modela iritativnog kontaktnog dermatitisa pomoću 1% (m/m) otopine SLS-a. Nakon mjerenja bazalnih parametara kože, nanoseno je 60  $\mu$ L otopine SLS-a na papirić, koji je zatim držan pod okluzijom 24 sata ispod Finnove komore promjera 12 mm (43). Ispitanici su bili upozoreni da izbjegavaju kontakt s vlagom.

Po uklanjanju Finnove komore, izmjerene su vrijednosti parametara. Nakon mjerenja svi ispitanici su dobili jedan primjerak kreme te upute kako i kada je primjenjivati. Korištena krema je bila *Pro balance repair cream* (Immortella, Tučepi, Hrvatska, EU), formulirana s patentiranim kompleksom prebiotika, probiotika, postbiotika te mliječnom kiselinom i niacinamidom, koji umiruje i štiti obnavljajući i jačajući mikrobiom kože. Krema je namijenjena za normalnu do suhu, osjetljivu i ekcemima sklonu kožu (44). Proizvod je nanošen dva puta dnevno na odabranu podlakticu. Prvo nanošenje je bilo nakon mjerenja parametara, a drugo nanošenje kao i sva ostala nanošenja kada nije bilo mjerenja kožnih parametara nanosili su ispitanici držeći se uputa. Količina nanošenja bila je otprilike 5 mg/cm<sup>2</sup>.

### 3.4. MJERENJE KOŽNIH PARAMETARA

Mjerila su se tri kožna parametra neinvazivnom bioinženjerskom metodom pomoću uređaja MPA6 (Courage + Khazaka GmbH, Cologne, Njemačka). Funkcija kožne barijere je određena mjerenjem TEWL-a pomoću sonde Tewameter TM 300 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka). Vrijednosti mjerenja su izražene u  $g/h/m^2$ . Corneometer® CM 825 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka) korišten je za mjerenje kožne hidratacije. Kožni eritemi mjereni su uz pomoć sonde Mexameter® MX 18 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka).

Nakon objektivnog mjerenja kožnih parametara pomoću sondi, ispitanici su podijelili svoja iskustva s nanošenjem kreme. Zabilježeni su subjektivni doživljaji o teksturi, brzini upijanja, osjećaju nakon nanošenja te mogućim promjenama koje su zapazili na mjestu primjene uključujući potencijalne nuspojave u vidu svrbeža ili crvenila.

Prostorija u kojoj se provodilo istraživanje je održavana pod stalnim uvjetima. Vlažnost zraka je bila kontrolirana pomoću ovlaživača zraka (Gorenje, Velenje, Slovenija) i to u rasponu od četrdeset do šezdeset posto. Temperatura u prostoriji je uvijek bila između dvadeset i dvadeset tri stupnja Celzijusa. Prije svakog mjerenja, sudionici su dobili uputu da petnaest minuta provedu u navedenoj prostoriji s otkrivenim podlakticama kako bi se prilagodili na uvjete u prostoriji.

Istraživanje je trajalo jedanaest dana te je ukupno provedeno sedam mjerenja. Prvo mjerenje odnosilo se na bazalne vrijednosti kožnih parametara, nakon kojeg je na kožu stavljena Finnova komora sa SLS-om. Drugi dan po skidanju komore, odnosno 24 sata nakon prvog mjerenja, izmjerene su vrijednosti oštećenja te se uvela intervencija. Nakon toga, mjerenja su se provodila treći, četvrti, peti, osmi i jedanaesti dan na obje podlaktice. Šestog, sedmog, devetog i desetog dana se nanosila krema po uputi, bez dodatnog mjerenja.

Podaci su analizirani korištenjem dvosmjernog ANOVA testa za ponovljena mjerenja s Bonferroni post hoc testom za usporedbu vrijednosti između skupina, u određenim vremenskim točkama i između vremenskih točaka za određenu skupinu. Wilksovim Lambda testom provjeravala interakcija vremena mjerenja i skupine. Cijela statistička analiza je izvedena pomoću IBM SPSS Statistics softvera (verzija 25). Statistička značajnost je postavljena na 0,05. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (standardna devijacija), osim ako nije drugačije navedeno.



## **4. REZULTATI**

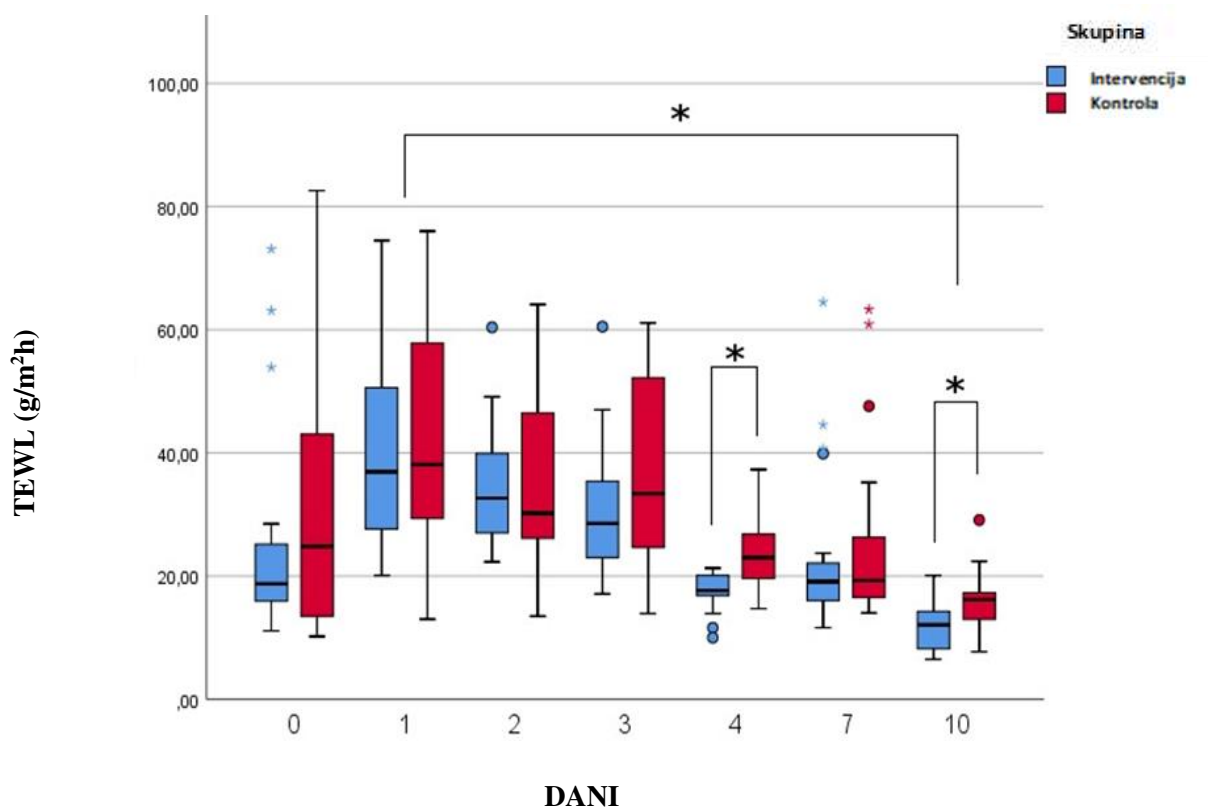
#### **4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA**

Ispitanici su imali između 21 i 34 godine, s medijanom od 23 godine. Uključeni sudionici su većinom bili ženskog spola (83,3% žena u usporedbi s 16,7% muškaraca). Također, većina sudionika se izjasnila kao nepušači (87,5%).

#### **4.2. TRANSDERMALNI GUBITAK VLAGE - TEWL**

Nije bilo značajne razlike u početnim vrijednostima TEWL-a između kontrolne i intervencijske skupine. U obje skupine, vrijednosti su dosegle vrhunac prvi dan nakon primjene SLS-a ( $35,7 \pm 13,5$  naprema  $34,6 \pm 9,3 \text{ g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , kontrola i intervencija). Na Slici 3, može se vidjeti, da su se vrijednosti TEWL-a u skupini gdje se koristila intervencija, smanjile na niže razine nego u kontrolnoj skupini. Značajno niže vrijednosti TEWL-a zabilježene su u intervencijskoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom na dan 4 ( $23,7 \pm 5,6$  naprema  $17,6 \pm 2,9 \text{ g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , kontrola i intervencija,  $p < 0,05$ ), te na dan 10 ( $15,7 \pm 4,8$  naprema  $11,8 \pm 3,7 \text{ g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , kontrola i intervencija,  $p < 0,05$ ). Na kraju studije, ispitanici koji su koristili testnu kremu, imali su niže TEWL vrijednosti.

I kontrolna skupina ( $35,7 \pm 13,5$  naprema  $15,7 \pm 4,8 \text{ g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , dan 1 i dan 10), kao i intervencijska skupina ( $34,6 \pm 9,3$  naprema  $11,8 \pm 3,7 \text{ g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , dan 1 i dan 10) imale su značajno niže vrijednosti TEWL-a na zadnji dan studije, u usporedbi s vršnom vrijednosti postignutom nakon primjene SLS-a. Učinak vremena na TEWL vrijednosti je značajan za obje skupine ( $p < 0,05$ ).



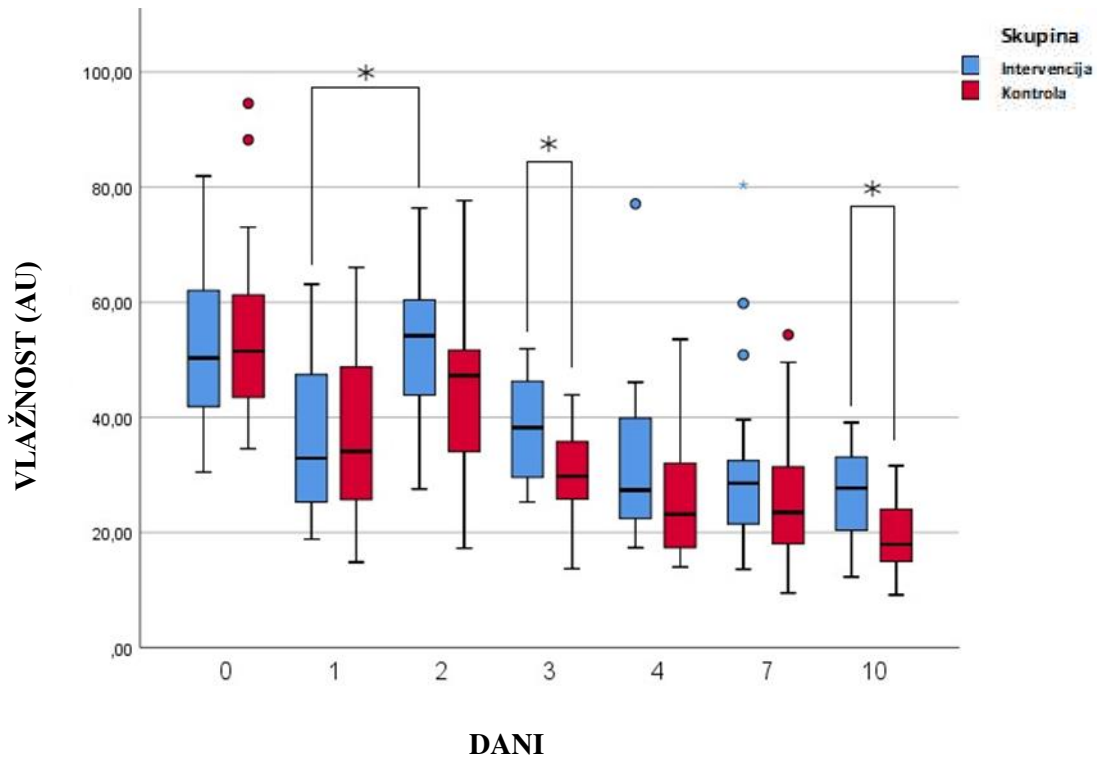
**Slika 3.** Promjena TEWL vrijednosti tijekom vremena istraživanja. Usporedba kontrolne i intervencijske skupine. \*P < 0,05 (dvosmjerni ANOVA test za ponovljena mjerenja, Bonferronijev post hoc test)

### 4.3. VLAŽNOST KOŽE

Početne vrijednosti vlažnosti kože su bile usporedive između kontrolne i intervencijske skupine ( $55,0 \pm 15,2$  naprema  $51,5 \pm 13,2$  AU, kontrola i intervencija) te su naglo pale u obje skupine nakon primjene SLS-a ( $37,7 \pm 15,2$  naprema  $36,8 \pm 13,4$  AU, kontrola i intervencija). Rezultati pokazuju značajnu interakciju između vremena mjerenja i skupine (kontrolna i intervencijska), što je potvrđeno Wilksovim Lambda testom ( $p < 0,05$ ). To upućuje na značajnu razliku u dinamici promjene vrijednosti vlažnosti između skupina tijekom studije. Na Slici 4, prikazana je statistički značajna razlika između skupina na dan 4 ( $25,6 \pm 10,3$  naprema  $31,5 \pm 13,1$  AU, kontrola i intervencija,  $p < 0,05$ ) te na 10. dan studije ( $19,8 \pm 6,4$  naprema  $26,7 \pm 8,2$  AU, kontrola i intervencija,  $p < 0,05$ ).

U intervencijskoj skupini, zabilježen je značajan porast vlažnosti kože pri usporedbi vrijednosti prvog i drugog dana ( $36,8 \pm 13,4$  naprema  $52,7 \pm 11,6$  AU, dan 1 i dan 2,  $p < 0,05$ ). U kontrolnoj skupini nije zabilježen takav značajan porast ( $37,7 \pm 15,2$  naprema  $45,3 \pm 14,4$

AU, dan 1 i dan 2), što pokazuje da je testirana krema brže poboljšala vlažnost kože u usporedbi s nekorištenjem tretmana. Učinak vremena na vrijednosti vlažnosti kože, bio je značajan za obje skupine ( $p < 0,05$ ).

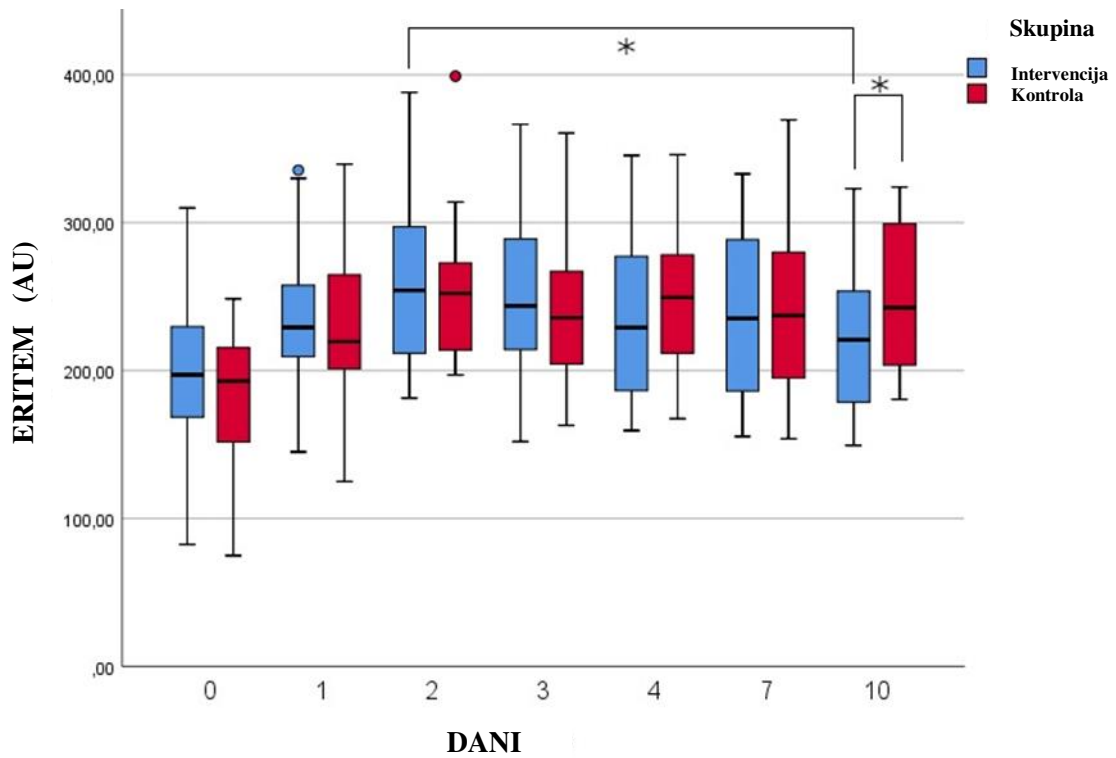


**Slika 4.** Promjena vrijednosti vlažnosti kože tijekom trajanja studije. Usporedba kontrolne i intervencijske skupine. \* $P < 0,05$  (dvosmjerni ANOVA test za ponovljena mjerenja, Bonferronijev post hoc test)

#### 4.4. ERITEM

Početne vrijednosti eritema bile su veće u intervencijskoj skupini ( $196,1 \pm 50,0$  AU) u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $181,7 \pm 46,8$  AU), no ta razlika nije bila značajna. Vrijednosti eritema su dostigle vrhunac na dan 3, dva dana nakon izloženosti kože SLS-u ( $256,0 \pm 45,4$  naprema  $258,7 \pm 53,1$  AU, kontrola i intervencija). Wilksov Lambda test potvrdio je značajan učinak vremena i skupine (kontrolna i intervencijska) na vrijednosti eritema ( $p < 0,05$ ). Promjene u vrijednostima eritema razlikovale su se tijekom studije ovisno o korištenju testne kreme. Intervencijska skupina je imala značajno niže vrijednosti eritema na kraju studije, u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $249,5 \pm 48,8$  naprema  $220,1 \pm 47,7$  AU, kontrola i intervencija,  $p < 0,05$ ).

U intervencijskoj skupini zabilježen je značajan pad vrijednosti eritema s vršnih vrijednosti postignutih drugog dana studije, do kraja same studije ( $258,7 \pm 53,1$  naprema  $220,1 \pm 47,7$  AU, dan 2 i dan 10). U kontrolnoj skupini nije bilo značajne razlike između vršnih vrijednosti i onih na kraju studije ( $256,0 \pm 45,4$  naprema  $249,5 \pm 48,8$  AU, dan 2 i dan 10) (Slika 5). Utjecaj vremena na vrijednosti eritema je bio značajan za obje ( $p < 0,05$ ).



**Slika 5.** Promjena vrijednosti eritema tijekom trajanja studije. Usporedba kontrolne i intervencijske skupine. \* $P < 0,05$  (dvosmjerni ANOVA test za ponovljena mjerenja, Bonferronijev post hoc test)

## **5. RASPRAVA**

Rezultati provedenog istraživanja prikazuju učinak kreme s niacinamidom u kombinaciji s ostalim sastojcima na obnovu kožne barijere, nakon njenog narušavanja pomoću SLS-a. Utjecaj kreme smo pratili pomoću 3 parametra, koja uključuju TEWL, vlažnost i eritem. U periodu ispitivanja od 11 dana mogli su se uočiti pozitivni učinci kreme.

Rezultati pokazuju da nije bilo značajne razlike u početnim vrijednostima TEWL-a između kontrolne i intervencijske skupine, što znači da su obje skupine započele s usporedivim stanjem kože. Nakon primjene SLS-a, vrijednosti TEWL-a u obje skupine dosegnule su vrhunac prvi dan, što ukazuje na oštećenje kožne barijere uzrokovano iritansom. Međutim, značajna razlika u korist intervencijske skupine postala je vidljiva četvrtog i desetog dana. Intervencijska skupina, koja je koristila testnu kremu, imala je niže TEWL vrijednosti u usporedbi s kontrolnom skupinom, osobito na dan 4 i dan 10, što sugerira da je krema pomogla u bržem obnavljanju barijere kože. Na kraju studije, TEWL vrijednosti su se u obje skupine smanjile u odnosu na vršne vrijednosti, što ukazuje na prirodni proces oporavka kože.

Istraživanje Mohammed i sur. iz 2013. godine, također je pokazalo značajno smanjenje TEWL-a nakon korištenja proizvoda s niacinamidom. U navedenom istraživanju je sudjelovalo 20 zdravih dobrovoljaca, a TEWL se mjerio prvog i dvadesetmog dana. Tokom tih 28 dana, dva puta dnevno se topikalno nanosio proizvod koji je sadržavao 5 % niacinamida (41). U istraživanju Soma i sur. iz 2005. godine, sudjelovalo je 28 ispitanika s atopijskim dermatitisom. Ispitivao se učinak kreme s 2% niacinamida u usporedbi s vazelinom na TEWL i vlažnost kože. Krema se nanosila dvaput dnevno kroz 4 ili 8 tjedana. Rezultati ovog istraživanja su pokazali superiorniji učinak niacinamida na smanjenje TEWL-a, kao i na stupanj hidratacije SC-a, u odnosu na sam vazelin (45).

Kao i početne vrijednosti TEWL-a u našem istraživanju, tako su i bazalne vrijednosti vlažnosti bile usporedive, odnosno bez značajne razlike. Primjena SLS-a uzrokovala je nagli pad vlažnosti kože u obje skupine, što sugerira oštećenje kožne barijere i smanjenje sposobnosti kože da zadrži vlagu. Značajna interakcija između vremena mjerenja i skupine, ukazuje na to da je dinamika oporavka vlažnosti kože bila različita između kontrolne i intervencijske skupine. Naime, intervencijska skupina koja je koristila testnu kremu, pokazala je napredniji oporavak vlažnosti kože u usporedbi s kontrolnom skupinom. U intervencijskoj skupini zabilježen je značajan porast vlažnosti već između 1. i 2. dana, što sugerira da je krema imala brz pozitivan učinak na obnovu hidratacije kože. Suprotno tome, u kontrolnoj skupini nije zabilježen tako značajan porast, što ukazuje na sporiji oporavak bez primjene tretmana.

Zaključno, testirana krema je pokazala učinkovitost u bržem i većem poboljšanju vlažnosti kože nakon iritacije SLS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. Slični rezultati



uočeni su i u istraživanju Crowther i sur. iz 2008. godine. U navedenom istraživanju je sudjelovalo 14 pojedinaca, a vlažnost kože se mjerila kroz 3 tjedna, u kojem su 2 tjedna uključivala intervenciju, a jedan tjedan je bila regresija. U tom periodu uočena je značajna razlika između nanošenja proizvoda s niacinamidom u odnosu na dva proizvoda bez niacinamida. Navedena razlika ostala je i nakon tjedan dana bez korištenja proizvoda (42). U istraživanju Draelos i sur. iz 2005. godine u kojem je sudjelovalo 50 ispitanica (od kojih je 46 prisustvovalo do završetka), koristio se proizvod s niacinamidom dvaput dnevno tijekom 4 tjedna. Rezultati ovog istraživanja su pokazali primjetno veću hidrataciju tretiranih mjesta, nego onih bez primjene niacinamida. Također se mjerio i TEWL, koji je bio značajno niži na mjestu primjene proizvoda u odnosu na mjesto bez primjene (46).

Rezultati mjerenja eritema u našem istraživanju su pokazali da je intervencijska skupina imala uočljivo niže vrijednosti eritema na kraju studije u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovaj podatak sugerira da je testna krema bila učinkovita u smanjenju upale i iritacije kože. U istraživanju Fabbrocini i sur. iz 2014. godine, u kojem je sudjelovalo 48 pacijenata, provedeno je ispitivanje topikalno nanesenog proizvoda s niacinamidom koje je pokazalo bitno smanjenje eritema. Istraživanje je trajalo 12 tjedana, a vrijednosti su se mjerile na početku te nakon drugog, šestog i dvanaestog tjedna. Rezultati su pokazali smanjenje eritema za 75% u tretiranih ispitanika u odnosu na smanjenje od 35% u netretiranih (47). Istraživanje Berardesca i sur. iz 2023. godine trajalo je 30 dana te je uključivalo 20 ispitanika. Eritem kože je mjereno na početku istraživanja, zatim petnaestog i tridesetog dana. Pokazao se vidljiv učinak proizvoda s niacinamidom na smanjenje eritema te ostalih simptoma dermatitisa u usporedbi s uobičajenom njegom kože (48).

Slični rezultati pronađeni su i u istraživanju Bisset i sur. iz godine 2004. u kojem je također potvrđen povoljan učinak niacinamida. U ispitivanju je sudjelovalo 50 ispitanica, a trajalo je 12 tjedana. Proizvod s 5% niacinamida pokazao je smanjene vrijednosti eritema na kraju istraživanja, a ujedno i smanjenje hiperpigmentacije te poboljšanje teksture kože (49).

Naše istraživanje, usprkos tome što je vođeno detaljnim planom ispitivanja podređeno je potencijalnim ograničenjima. Na primjer, većina sudionika su bile mlađe ženske osobe te se rezultati ne mogu proširiti na cjelokupnu populaciju. Poznato je da se svojstva kože mijenjaju sa starenjem te bi zbog ovog razloga buduća istraživanja trebala uključivati podjednako ispitanike oba spola svih dobnih skupina, u još većem broju. Buduća istraživanja mogla bi uključiti korištenje topikalnog niacinamida kroz duže vremensko razdoblje kako bi se procijenio učinak i na ostale parametre kože te moguće negativne učinke koje može izazvati. Nadalje, dodatno ograničenje predstavlja i suradljivost ispitanika. Iako su sudionici dobili

detaljne upute o korištenju kreme, ne možemo sa sigurnošću znati jesu li je ispravno nanosili, što može bitno utjecati na dobivene rezultate.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati istraživanja ukazuju na to da:

1. Korištenje kreme s niacinamidom je dovelo do smanjenja vrijednosti transdermalnog gubitka vlage preko kože u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu
2. Krema je značajno poboljšala vlažnost kože ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu
3. Primjena kreme rezultirala je značajnijim smanjenjem eritema na kraju studije usporedivši s netretiranom kožom
4. Ispitivana krema pokazala se sigurnom za upotrebu

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:245-81.
2. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Denzer-Fürst S, Schnuch A. Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:943-51.
3. Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, Thyssen JP, Uter W. Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1162-71.
4. Leonard A, Guttman-Yassky E. The Unique Molecular Signatures of Contact Dermatitis and Implications for Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:1-8.
5. 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;80:77-85.
6. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2009;19:325-32.
7. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:99-109.
8. Contact Dermatitis. StatPearls [Internet] [pristupljeno: 20. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.statpearls.com/point-of-care/20379>.
9. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57:713-70.
10. 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;73:195-221.
11. Loman L, Uter W, Armario-Hita JC, Ayala F, Balato A, Ballmer-Weber BK i sur. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Characteristics of patients patch tested and diagnosed with irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2021;85:186-97.
12. Jacobsen G, Rasmussen K, Bregnhøj A, Isaksson M, Diepgen TL, Carstensen O. Causes of irritant contact dermatitis after occupational skin exposure: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2022;95:35-65.
13. Japundžić I, Novak-Hlebar I, Špiljak B, Kuna M, Yale K, Lugović-Mihić L. Skin features important for the occurrence of contact dermatitis in healthcare workers. *Acta Clin Croat.* 2022;61:692-702.
14. Zhai H, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach H. Irritant contact dermatitis:

- effect of age. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31:138-43.
15. Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis*. 2000;43:65-71.
  16. Lee E, Kim S, Lee J, Cho SA, Shin K. Ethnic differences in objective and subjective skin irritation response: an international study. *Skin Res Technol*. 2014;20:265-9.
  17. 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;131:300-13.
  18. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27:909-14.
  19. Patel K, Nixon R. Irritant Contact Dermatitis - a Review. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11:41-51.
  20. Yucesoy B, Talzhanov Y, Michael Barmada M, Johnson VJ, Kashon ML, Baron E i sur. Association of MHC region SNPs with irritant susceptibility in healthcare workers. *J Immunotoxicol*. 2016;13:738-44.
  21. Lund T, Flachs EM, Sørensen JA, Ebbenhøj NE, Bonde JP, Agner T. A job-exposure matrix addressing hand exposure to wet work. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92:959-66.
  22. Warner RR, Stone KJ, Boissy YL. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol*. 2003;120:275-84.
  23. Fartasch M. Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech*. 1997;37:193-9.
  24. Törmä H, Lindberg M, Berne B. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate-exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1212-9.
  25. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V i sur. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol*. 2005;125:510-20.
  26. 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;79:59-66.
  27. 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;76:287-95.
28. Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica*. 1991;182:73-6.
29. Dickel H, Bauer A, Brehler R, Mahler V, Merk HF, Neustädter I i sur. German S1 guideline: Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20:712-34.
30. Chew AL, Maibach HI. Occupational issues of irritant contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76:339-46.
31. Schliemann S, Petri M, Elsner P. Preventing irritant contact dermatitis with protective creams: influence of the application dose. *Contact Dermatitis*. 2014;70:19-26.
32. Bauer A, Rönisch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA i sur. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD004414.
33. Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 1:13-21.
34. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P, Napalia S. Hand eczema. *Indian J Dermatol*. 2014;59:213-24.
35. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21:882-97.
36. Marques C, Hadjab F, Porcello A, Lourenço K, Scaletta C, Abdel-Sayed P i sur. Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13:425.
37. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1315.
38. Bierman JC, Laughlin T, Tamura M, Hulette BC, Mack CE, Sherrill JD i sur. Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42:501-11.
39. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27:311-5.
40. Mathapathi MS, Mallemalla P, Vora S, Iyer V, Tiwari JK, Chakraborty A i sur. Niacinamide leave-on formulation provides long-lasting protection against bacteria in vivo. *Exp Dermatol*. 2017;26:827-9.



41. Mohammed D, Crowther JM, Matts PJ, Hadgraft J, Lane ME. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2013;441:192-201.
42. Crowther JM, Sieg A, Blenkiron P, Marcott C, Matts PJ, Kaczvinsky JR i sur. Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. *Br J Dermatol.* 2008;159:567-77.
43. 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;181:175-85.
44. Immortella Hrvatska [Internet]. Pro balance repair cream. [pristupljeno: 6. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://immortella.eu/p/pro-balance-repair-cream-hidratantna-krema-s-ceramidima/>.
45. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005;44:197-202.
46. Draelos ZD, Ertel K, Berge C. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis.* 2005;76:135-41.
47. Fabbrocini G, Cantelli M, Monfrecola G. Topical nicotinamide for seborrheic dermatitis: an open randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:241-5.
48. Berardesca E, Bonfigli A, Cartigliani C, Kerob D, Tan J. A Randomized, Controlled Clinical Trial of a Dermocosmetic Containing Vichy Volcanic Mineralizing Water and Probiotic Fractions in Subjects with Rosacea Associated with Erythema and Sensitive Skin and Wearing Protective Masks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:71-77.
49. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci.* 2004;26:231-8.

## **8. SAŽETAK**

Ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti kozmetike s niacinamidom u iritacijskom kontaktnom dermatitisu

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost i sigurnost primjene kozmetike s niacinamidom te utvrditi objektivne promjene parametara kože nakon topikalno nanešenog niacinamida, poput transepidermalnog gubitka vlage (TEWL), vlažnosti i eritema.

**Materijali i metode:** Ovo je bilo randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu tijekom travnja 2024. godine. Ispitala se učinkovitost i sigurnost kreme s niacinamidom na 24 zdrava ispitanika muškog i ženskog spola u rasponu od 21-34 godina. Svi sudionici su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak te su morali zadovoljiti kriterije uključenja, odnosno nisu imali kriterij isključenja (kožne bolesti, trudnoća, izlaganje UV-zračenju, itd.). Na podlakticama se inducirao kontakti dermatitis pomoću SLS-a. Krema s niacinamidom se nanosila na lijevu podlakticu ispitanika dva puta dnevno, nakon mjerenja parametara i navečer pred spavanje kroz 10 dana. Mjerenje kožnih parametara provedeno je neinvazivnom metodom pomoću uređaja MPA6 (Courage + Khazaka GmbH, Koln, Njemačka), a mjerio se transepidermalni gubitak vlage (TEWL), vlažnost kože i kožni eritem. Uz vrijednosti parametara, zabilježena su i subjektivna mišljenja ispitanika o njihovom iskustvu nanošenja kreme te eventualnim nuspojavama. Prije početka ovog ispitivanja sve sudionike se pitalo jesu li ikad imali nuspojave na neki sastojak kreme koja se koristila. Istraživanje je provedeno u kontroliranim uvjetima, s konstantnom temperaturom i vrijednosti vlage zraku. Trajalo je 11 dana te je ukupno provedeno sedam mjerenja.

**Rezultati:** Upotreba kreme s niacinamidom dovela je do značajnog pada vrijednosti eritema u ispitivanoj skupini ( $220,1 \pm 47,7$  AU), u odnosu na kontrolnu ( $249,5 \pm 48,8$  AU). Također je zabilježeno i smanjenje vrijednosti TEWL-a. Vlažnost u ispitivanoj skupini značajno je povećana u odnosu na kontrolnu i to tijekom cijelog istraživanja.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da krema s niacinamidom ima pozitivan utjecaj na obnovu kožne barijere nakon induciranja kontaktnog dermatitisa. Nije zaprimljena niti jedna prijava neželjene reakcije na samu kremu, stoga ju možemo smatrati sigurnom.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Assessing the effectiveness and safety of cosmetics with niacinamide in irritant contact dermatitis

**Objectives:** The aim of this research was to examine the effectiveness and safety of using cosmetics with niacinamide, also to determine objective changes in skin parameters after topically applied niacinamide, such as transepidermal water loss (TEWL), hydration and erythema.

**Materials and methods:** This was a randomized controlled clinical trial conducted at the University of Split School of Medicine in April 2024. The study evaluated the efficacy and safety of a niacinamide cream on 24 healthy male and female participants aged 21-34. All participants signed informed consent before the start of the study and had to meet inclusion criteria, without any exclusion criteria (such as skin diseases, pregnancy, exposure to UV radiation, etc.). On both forearms we induced contact dermatitis by SLS. The niacinamide cream was applied to the left forearm of the participants twice daily, after parameter measurements and in the evening before bedtime, for 10 days. Skin parameters were measured using a non-invasive method with the MPA6 device (Courage + Khazaka GmbH, Cologne, Germany), measuring transepidermal water loss (TEWL), skin hydration, and skin erythema. Along with parameter values, subjective opinions of the participants about their experience applying the cream and any side effects were recorded. Before the start of the study, all participants were asked if they had ever had any adverse reactions to any ingredient in the cream used. The study was conducted under controlled conditions, with constant temperature and humidity levels. It lasted for 11 days and a total of seven measurements were taken.

**Results:** The use of the cream with niacinamide led to a significant decrease in erythema values in the test group ( $220.1 \pm 47.7$  AU), compared to the control group ( $249.5 \pm 48.8$  AU). A reduction in TEWL values was also observed. Skin hydration in the test group significantly increased compared to the control group throughout the entire study.

**Conclusion:** The study demonstrated that the niacinamide cream has a positive impact on skin barrier recovery after the induction of contact dermatitis. No adverse reactions to the cream were reported, so it can be considered safe.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osnovni podaci:**

**Ime i prezime:** Nera – Ana Latinac

**Datum rođenja:** /

**Mjesto rođenja:** Split, Hrvatska

**Držljavljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** /

**Broj telefona:** /

**E-mail:** /

**Obrazovanje:**

**2019.-2024.** Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet,  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

**2015.-2019.** Zdravstvena škola Split, smjer Farmaceutski tehničar

**Radno iskustvo:**

**veljača 2024. - kolovoz 2024.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske  
županije, Ljekarna „Sinj“.

**prosinao 2023. - srpanj 2024.** Ispomoć u proizvodnji i pakiranju u Galenskom laboratoriju  
Dugopolje

**Znanja i vještine:**

- aktivno služenje engleskim jezikom (razina B2)
- vozačka dozvola B kategorije
- rad u programima Microsoft Office i Esculap 2000