



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,  
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών  
προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία  
Φυσικά προϊόντα βοηθητικά σε δερματικές παθήσεις: ακμή,  
ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα**

**Της**

**Σοφίας Καραϊσκού**

**A.M 212217**

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του  
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

**Επιβλέπουσα: Ελένη Σκαλτσά, Καθηγήτρια**

ΑΘΗΝΑ, 2024



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in  
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-  
Quality Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis  
Natural products helpful in skin diseases: acne, psoriasis,  
atopic dermatitis**

**Sofia Karaiskou**

**Registration Number 212217**

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the  
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences  
of the University of West Attica

**Supervisor: Eleni Skaltsa, Professor**

Athens, 2024

**Φυσικά προϊόντα βοηθητικά σε δερματικές παθήσεις: ακμή, ψωρίαση,  
ατοπική δερματίτιδα**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένης και της Εισηγήτριας**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι  
Εξεταστική Επιτροπή:

<b>A/a</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1	<b>ΕΛΕΝΗ ΣΚΑΛΤΣΑ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>	
2	<b>ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>	
3	<b>ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Σοφία Καραϊσκού του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου ΑΚ212217, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

*\*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου για 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση της επιβλέπουσας καθηγήτριας.*

Η Δηλούσα

Σοφία Καραϊσκού



**Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέπουσας**

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## Φυσικά προϊόντα βοηθητικά σε δερματικές παθήσεις: ακμή, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα

Σοφία Καραϊσκού

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2024

Η παρούσα εργασία διερευνά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φυσικών προϊόντων για την αντιμετώπιση ήπιων περιστατικών τριών κοινών δερματολογικών παθήσεων: της κοινής ακμής, της ψωρίασης κατά πλάκας και της ήπιας ατοπικής δερματίτιδας. Καθώς οι συμβατικές θεραπείες συχνά θέτουν προκλήσεις όπως ανεπιθύμητες ενέργειες και περιορισμένη αποτελεσματικότητα, η εξερεύνηση εναλλακτικών συμπληρωματικών θεραπειών που προέρχονται από φυσικές πηγές καθίσταται υψίστης σημασίας.

Η εργασία αναλύει τις βιοδραστικές ενώσεις που υπάρχουν σε διάφορα φυσικά προϊόντα, τους μηχανισμούς δράσης τους και τις δυνατότητές τους να ανακουφίσουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ακμή, την ψωρίαση και την ατοπική δερματίτιδα. Επίσης, αναλύεται ο ρόλος των φυσικών προϊόντων στη ρύθμιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων, της μικροβιακής δραστηριότητας και της λειτουργίας του δερματικού φραγμού. Επιπλέον, αναφέρονται κλινικές δοκιμές και μελέτες για να αξιολογηθεί η δυνατότητα εφαρμογής και η ασφάλεια αυτών των φυσικών προϊόντων.

Κατανοώντας τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσικών προϊόντων και δερματολογικών παθήσεων, τις δυνατότητες αλλά και τους περιορισμούς τους, αυτή η εργασία μπορεί να συμβάλει στην προώθηση ολιστικών και βιώσιμων προσεγγίσεων για τις παθήσεις του δέρματος.

**Λέξεις κλειδιά:** ακμή, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα, φυσικά προϊόντα, αντιφλεγμονώδης δράση, αντιμικροβιακές ιδιότητες, εναλλακτική ιατρική, φυτοθεραπεία

# ABSTRACT

## Natural products helpful in skin diseases: acne, psoriasis, atopic dermatitis

Sofia Karaïskou

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2024

This thesis investigates the therapeutic efficacy of natural products in addressing mild cases of three common dermatological conditions: acne vulgaris, plaque psoriasis and mild atopic dermatitis. As conventional treatments often pose challenges such as adverse effects and limited efficacy, the exploration of alternative and complementary remedies derived from natural sources becomes paramount.

This review delves into the bioactive compounds present in various natural products, their mechanisms of action, and their potential to alleviate symptoms associated with acne, psoriasis and atopic dermatitis. This review, also, analyses the potential role of natural products in modulating inflammatory responses, microbial activity, and skin barrier function. Furthermore, clinical trials and case studies are analyzed to assess the real-world applicability and safety of these natural interventions.

By understanding the intricate interactions between natural products and dermatological conditions, their strengths as well as their limitations, this research may contribute to the advancement of holistic and sustainable approaches.

**Keywords:** acne, psoriasis, atopic dermatitis, natural products, anti-inflammatory action, antimicrobial properties, alternative medicine, phytotherapy

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κυρία Ελένη Σκαλτσά, της οποίας η καθοδήγηση συνέβαλε καθοριστικά στη διαμόρφωση αυτής της εργασίας. Η συνεχής της ενθάρρυνση ήταν ανεκτίμητη σε όλο αυτό το ταξίδι.

Εκφράζω, επίσης, την εκτίμησή μου στη Διευθύντρια του ΠΜΣ, κυρία Βαρβαρέσου Αθανασία, σε όλο το Διοικητικό και Επιστημονικό Προσωπικό του Τμήματος και στους εξωτερικούς συνεργάτες.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και ιδιαίτερα στο σύζυγό μου για την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

# Βιογραφικό CV

Σοφία Καραΐσκου

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος:	Φυσικά προϊόντα βοηθητικά σε δερματικές παθήσεις: ακμή, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα.
Επιστημονικό Πεδίο:	Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Φαρμακοποιός
Προσωπικά Στοιχεία:	08.06.1993
Εκπαίδευση:	Πτυχίο Φαρμακευτικής ΑΠΘ

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Μάρτιο, του 2024

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ: Ελένη Σκαλτσά



## Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ii
ABSTRACT.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Βιογραφικό CV.....	vi
Κατάλογος Συντομογραφιών.....	4
ΑΚΜΗ.....	5
1.1 Ορισμός.....	5
1.2 Παθογένεια.....	7
1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	8
1.4 Θεραπεία της ακμής.....	9
1.4.1 Τοπικά Ρετινοειδή.....	10
1.4.2 Αντιβιοτικά.....	10
1.4.3 Υπεροξειδίο του βενζολίου.....	10
1.4.4 Από του στόματος ισοτρετινοΐνη.....	11
1.5 Συμμόρφωση στη θεραπεία.....	11
ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ.....	12
2.1 Γενικά.....	12
2.2 Αιθέρια έλαια.....	12
2.2.1 Melaleuca aetheroleum (Tea tree oil, αιθέριο έλαιο τειόδεντρου).....	13
2.2.2 Citrus bergamia aetheroleum (Αιθέριο έλαιο περγαμόντου).....	17
2.2.3 Lavandula angustifolia aetheroleum (Αιθέριο έλαιο λεβάντας).....	19
2.2.4 Ελαιορητήνη Coraiba.....	20
2.3 <i>Myrtus communis</i> L. (Μυρτιά).....	21
2.4 Fermented <i>Chamaecyparis obtusa</i> (LFCO).....	23
2.5 Bakuchiol (4-(3-ethenyl-3,7-dimethyl-1,6-octadienyl)-phenol).....	24
2.6 <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench. (Εχινάκεα η πορφυρά).....	26
2.7 <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze non fermentatum folium (Πράσινο τσάι).....	29
2.8 <i>Silybum marianum</i> L. Gaertn.....	32
ΨΩΡΙΑΣΗ.....	35
3.1 Ορισμός και Επιδημιολογία.....	35
3.2. Παθογένεια.....	36
3.2.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	37
3.2.2 Εκλυτικοί Παράγοντες.....	38

3.3 Συννοσηρότητες .....	40
3.4 Κλινικές Εκδηλώσεις .....	41
3.5 Θεραπείες .....	43
3.5.1 Τοπικές Θεραπείες .....	43
3.5.2 Φωτοθεραπεία .....	45
2.5.3 Συστηματικές Θεραπείες.....	45
3.5.4 Βιολογικοί Παράγοντες.....	46
<b>ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ.....</b>	<b>47</b>
4.1 Γενικά.....	47
4.2 <i>Curcuma longa</i> L. rhizoma (turmeric, κουρκούμης μακράς ρίζωμα).....	47
4.3 <i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser & <i>Capsicum frutescens</i> L., fructus.....	51
4.4 <i>Aloe barbadensis</i> Miller [= <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. ] & διάφορα άλλα είδη, κυρίως <i>Aloe ferox</i> Mill. και τα υβρίδιά του (αλόη).....	55
4.5 <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, radix (Dong Quai, κινεζική Αγγελική) .....	57
4.6 <i>Cestrum diurnum</i> L. ....	59
4.7 <i>Picea mariana</i> (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb. (μαύρο έλατο).....	60
4.8 <i>Azadirachta indica</i> A. Juss (Neem, ινδική πασχαλιά) .....	60
4.9 <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F. ....	63
<b>ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ.....</b>	<b>65</b>
5.1 Εισαγωγή.....	65
5.2 Επιδημιολογία .....	66
5.3 Αιτιοπαθογένεια .....	66
5.3.1 Γενετική Προδιάθεση.....	67
5.3.2 Δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού.....	67
5.3.3 Ο ρόλος του μικροβιώματος .....	68
5.3.4 Ανοσολογική Απορρύθμιση και Φλεγμονή .....	68
5.3.5 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες .....	70
5.4 Διάγνωση & Κλινικές Μορφές .....	70
5.5 Συννοσηρότητες .....	73
5.6 Θεραπεία .....	74
5.6.1 Μαλακτικοί Παράγοντες (Emollients).....	74
5.6.2 Καθαρισμός του δέρματος .....	75
5.6.3 Τοπικά Κορτικοστεροειδή .....	75
5.6.4 Τοπικοί Αναστολείς Καλσινευρίνης .....	76
5.6.5 Φωτοθεραπεία .....	77

5.6.6 Συστηματικά Φάρμακα .....	77
5.6.7 Βιολογικοί Παράγοντες.....	78
<b>ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ .....</b>	<b>79</b>
6.1 Γενικά.....	79
6.2 <i>Liquiritiae radix</i> (Liquorice root, γλυκύρριζα) .....	79
6.3 <i>Hypericum perforatum</i> L., herba (St. John's wort, πόα υπερικού).....	84
6.4 <i>Oenotherae oleum</i> (Evening primrose oil, έλαιο νυχτολούλουδου).....	88
6.5 Φόρμουλα Shi Zhen ( Shi Zhen Formula, SZF) .....	91
6.6 Φόρμουλα Qingxue jiedu (Qingxue jiedu Formula, QF).....	91
6.7 <i>Avena sativa</i> L., fructus (καρπός βρώμης).....	92
6.8 <i>Panax ginseng radix</i> (Ginseng root, τζίνσενγκ).....	96
6.9 Κεραμίδια.....	99
<b>ΟΡΙΣΜΕΝΑ ΚΟΙΝΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ.....</b>	<b>102</b>
7.1 Προβιοτικά.....	102
7.2 <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. ....	105
7.3 <i>Matricaria chamomilla</i> L. flos (άνθος χαμομηλιού).....	108
7.4 Καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη).....	112
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....</b>	<b>113</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>113</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>115</b>

## Κατάλογος Συντομογραφιών

- ASI: Acne Severity Index
- EMA: European Medicines Agency
- TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$
- IL: Interleukin
- COX: Cyclooxygenase
- iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase
- ROS: Reactive Oxygen Species
- MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases
- NF-K $\beta$ : Nuclear Factor-kappa B
- GAGS: Global Acne Grading System
- PSORS: Psoriasis Susceptibility
- IFN: Interferon
- NGF: Nerve Growth Factor
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
- LOX: Lipoxygenase
- PK: Phosphorylase Kinase
- PASI: Psoriasis Area & Severity Index
- DLQI: Dermatology Life Quality Index
- TEWL: Transepidermal Water Loss
- SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis
- DI: Desquamation Index
- EASI: Eczema Area and Severity Index
- RGE: Red Ginseng Extract
- MVE: Multi-Vesicular Emulsion
- TESS: Total Eczema Severity Score

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΑΚΜΗ

### 1.1 Ορισμός

Η ακμή (acne vulgaris) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια της τριχοσμηγματογόνου μονάδας. Παρατηρείται και στα δύο φύλα και σχεδόν σε όλες τις φυλές. Η εμφάνισή της είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Παρόλα αυτά μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Η ακμή δεν είναι απειλητική ασθένεια για τη ζωή. Εντούτοις, επηρεάζει ψυχικά τους νέους σε μια ηλικία κατά την οποία είναι ευαίσθητοι σε οποιαδήποτε παραμόρφωση στην εμφάνισή τους (1). Η ακμή είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες δερματολογικές παθήσεις με εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό 9,4% και είναι η όγδοη πιο διαδεδομένη ασθένεια στον κόσμο (2). Για την πάθηση της ακμής υπάρχει περιγραφή τόσο στην Αίγυπτο στον πάπυρο του Ebers (1500 π.Χ.), στην Αρχαία Ρώμη από τον Γαληνό (2<sup>ος</sup> αιώνας μ.Χ.) αλλά και στην Αρχαία Ελλάδα (3). Πιο συγκεκριμένα, ο Ιπποκράτης (460–370 π.Χ.) συσχέτισε την ακμή με την εφηβεία και ο Αριστοτέλης περιέγραψε με λεπτομέρειες την πάθηση (384–322 π.Χ.) (4). Οι σμηγματογόνοι αδένες εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο, στο στήθος, στην πλάτη και στους βραχίονες, όπου δηλαδή εντοπίζονται και τα σημεία που επηρεάζονται κυρίως από την ακμή. Οι σμηγματογόνοι αδένες υπό την επίδραση των ανδρογόνων παράγουν αυξημένες ποσότητες σμήγματος (5).

Ανάλογα με την αιτία, το είδος και την βαρύτητά της, η ακμή διακρίνεται στις εξής κλινικές μορφές (6):

- **Κοινή/εφηβική Ακμή (acne vulgaris):** Η πιο κοινή νόσος κατά την εφηβεία που προσβάλλει την τριχοσμηγματογόνο μονάδα.
- **Ακμή Ενηλίκων (adult acne):** Η ακμή ενηλίκων μπορεί να προκληθεί από άγχος, αλκοόλ, εμμηνορρυσία, εγκυμοσύνη και άλλους παράγοντες. Παρουσιάζει κάποια ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά, συνήθως εντοπίζεται στο κάτω τριτημόριο του προσώπου και έχει χρόνια πορεία. Θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες δερματικές νόσους που αφορούν την ενήλικη ζωή όπως η περιστοματική δερματίτιδα και η βλατιδιφυλκταινώδης ροδόχρους νόσος (7).

- **Νεογνική Ακμή (acne neonatorum):** Μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και στο 20% των νεογνών. Θεωρείται αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των σημηματογόνων αδένων από τα ανδρογόνα της μητέρας ή του μωρού. Οι βλάβες συνήθως υποχωρούν χωρίς θεραπεία εντός 4 μηνών.
- **Βρεφική Ακμή (infantile acne):** Η βρεφική ακμή εμφανίζεται σπανιότερα σε σχέση με τη νεογνική συνήθως σε μωρά ηλικίας 3-6 μηνών. Μπορεί να συνδέεται με πρόωρη έκκριση ανδρογόνων των γονάδων. Οι ασθενείς που την εμφάνισαν μπορεί να εμφανίσουν ως έφηβοι βαριάς μορφής ακμή.
- **Συρρέουσα Ακμή (acne conglobata):** Σοβαρή ουλωτική ακμή. Εμφανίζεται στο πρόσωπο, στο λαιμό, στο στήθος, στην πλάτη και στους ώμους. Χαρακτηρίζεται από αλληλοσυνδεδεμένα αποστήματα. Οι ασθενείς είναι συνήθως μεταξύ 15-25 ετών.
- **Κεραυνοβόλος Ακμή (acne fulminans):** Βαριά και έντονα φλεγμονώδης ακμή με συστηματικές εκδηλώσεις (μυοσκελετικά προβλήματα, αρθραλγίες, αιματολογικές εκδηλώσεις).
- **Ανάστροφη ακμή (acne inversa):** Λέγεται και διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και πρόκειται για χρόνια υποτροπιάζουσα, εξουθενωτική δερματοπάθεια του τριχοσημηματογόνου θύλακου. Εκδηλώνεται μετά την ενήβωση με επώδυνες, εν τω βάθει, φλεγμονώδεις βλάβες και με σχηματισμό ουλών. Συχνότερα εντοπίζεται σε περιοχές με άφθονους αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες (μασχάλες, βουβωνικές περιοχές, πρωκτογεννητική περιοχή) (8).
- **Ιατρογενής Ακμή (iatrogenic acne):** Βλατίδες και φλύκταινες στο πρόσωπο και το σώμα μετά τη λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδή.
- **Ακμή από καλλυντικά (acne cosmetica):** Εκδηλώνεται κυρίως σε ενήλικες γυναίκες που έρχονται συχνά σε επαφή με καλλυντικά που περιέχουν φαγεσωρογόνα συστατικά. Διάφορα συστατικά καλλυντικών θεωρούνται φαγεσωρογόνα όπως η λανολίνη, ορισμένα φυτικά έλαια και η βαζελίνη (9).
- **Τραυματική Ακμή (acne excoriée):** Προκαλείται από κακοποίηση των βλαβών από τον ασθενή με αποτέλεσμα τη δημιουργία ουλών.

## 1.2 Παθογένεια

Η ακμή περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση τεσσάρων διακριτών μηχανισμών (10):

- υπερπαραγωγή σμήγματος που προκαλείται από αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων
- διαταραχή της κερατινοποίησης στον τριχικό θύλακο και απόφραξη του τριχοσμηγματογόνου πόρου
- πολλαπλασιασμό και αποικισμό του τριχοσμηγματογόνου πόρου από το βακτήριο *Cutibacterium acnes* (προηγουμένως ονομαζόταν *Propionibacterium acnes*), και
- απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών στο δέρμα (παθολογική ανοσοαπόκριση στη φλεγμονή).

Ο αριθμός των σμηγματογόνων αδένων παραμένει ο ίδιος καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αλλά το μέγεθος και η δραστηριότητά τους μεταβάλλονται. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή σμήγματος λίγες ώρες μετά τη γέννηση (φτάνει στο μέγιστο την πρώτη εβδομάδα της ζωής και μετά υποχωρεί) καθώς και στις ηλικίες μεταξύ 9 και 17 ετών (11).

Κατά την εφηβεία οι υποδοχείς των ανδρογόνων στο δέρμα είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε δεϋδροτεστοστερόνη (dihydrotestosterone, DHT), με τη βοήθεια του ενζύμου 5α-αναγωγάση. Η DHT είναι ισχυρό ανδρογόνο, το οποίο ενεργοποιεί την έκκριση των σμηγματογόνων αδένων, αυξάνοντας την παραγωγή σμήγματος, με αποτέλεσμα την υπερκεράτωση των θυλακίων (12). Η αύξηση της έκκρισης σμήγματος σε συνδυασμό με τη διαταραχή της κερατινοποίησης στον τριχικό θύλακο, οδηγεί σε «κολλώδη» κερατινοκύτταρα που φράζουν τον τριχοσμηγματογόνο πόρο καθώς και στον σχηματισμό φαγεσώρων (13).

Επίσης, το γενετικό υπόβαθρο παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς ο αριθμός, το μέγεθος και η δραστηριότητα των σμηγματογόνων αδένων κληρονομούνται. Η κληρονομικότητα της ακμής είναι σχεδόν 80% σε συγγενείς πρώτου βαθμού (13).

Οι μικροφαγέσωρες αποτελούν τις πρώτες βλάβες της ακμής και μπορούν να εμφανιστούν σε φυσιολογικό δέρμα. Οι διογκωμένοι θύλακες μπορεί να διαρρηχθούν προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση η οποία οδηγεί στον σχηματισμό βλατίδων, φλυκταινών, κύστεων και οζιδίων (6).

Μπορεί να ακολουθήσει βακτηριακός αποικισμός από το αναερόβιο *Cutibacterium acnes*. Υπάρχουν υποθέσεις πως το συγκεκριμένο βακτήριο συντελεί στην παθογένεια

της ακμής όχι άμεσα ως παθογόνο, αλλά έμμεσα, πυροδοτώντας τη φλεγμονή. Αυτό επιβεβαιώνει τον ουσιαστικό ρόλο που παίζει η φλεγμονή στην παθογένεια της ακμής (6). Η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων και ο τρόπος σύνδεσης μεταξύ τους παραμένουν άγνωστα, ωστόσο, η έρευνα των Suh & Kwon υποδηλώνει μια βελτίωση στην κατανόηση των παραγόντων που οδηγούν στην εμφάνιση ακμής (14).

Όχι μόνο το *C. acnes*, αλλά και άλλοι μικροοργανισμοί που κατοικούν στο δέρμα, εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής. Πιο συγκεκριμένα, σε μια κλινική μελέτη με 22 ασθενείς με ακμή τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν ότι το κυρίαρχο βακτήριο στο περιεχόμενο της φλεγμονώδους ακμής ήταν το *Cutibacterium* spp. (κυρίως στα σημεία με μεγάλη ποσότητα σμήγματος). Παράλληλα, οι κυρίαρχοι μικροβιακοί παράγοντες στην επιφάνεια του δέρματος ήταν ο *Staphylococcus* spp. και ο μύκητας *Malassezia* spp. (ειδικά ο *Malassezia restricta*) (15).

Η ακμή είναι μια πάθηση με γενετικό υπόβαθρο που επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων. Ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται το οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία, ο ακανόνιστος καταμήνιος κύκλος, η λανθασμένη χρήση καλλυντικών προϊόντων και η διατροφή (πιο συγκεκριμένα τα γαλακτοκομικά, τα λιπαρά φαγητά και η ζάχαρη). Ακόμη, περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εκδήλωση ακμής όπως η θερμοκρασία, η υγρασία, η ηλιακή έκθεση και η μόλυνση του περιβάλλοντος (16).

### 1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ακμής περιλαμβάνουν σμηγματόρροια και ένα εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από πολυμορφισμό. Πιο συγκεκριμένα, στις βλάβες τις ακμής περιλαμβάνονται: μη φλεγμονώδεις βλάβες (φαγέσωρες), φλεγμονώδεις βλάβες (βλατίδες, φλύκταινες), ουλές (διαφόρων βαθμών) και σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις οζίδια και κύστες (17). Η επεξήγηση των κλινικών χαρακτηριστικών της ακμής έχει ως εξής (13):

- Φαγέσωρες:
  - α. κλειστοί: μικρά λευκά επάρματα των οποίων το περιεχόμενο δεν εκτίθεται στην επιφάνεια του δέρματος
  - β. ανοιχτοί: μικρά μελανά επάρματα (μαύρα στίγματα). Διεσταλμένοι πόροι των οποίων το μαύρο χρώμα προκύπτει από την οξείδωση του σμήγματος.
- Βλατίδες: μικρά, συνήθως κόκκινα επάρματα του δέρματος.



- Φλύκταινες: μικρά κόκκινα επάρματα του δέρματος που ομοιάζουν με τις βλατίδες αλλά περιέχουν και πύον στο κέντρο τους.
- Οζίδια/ Κύστες: επώδυνα ογκώδη εξογκώματα συνήθως μεγαλύτερα από 5mm.

Οι ασθενείς με ακμή εκτός από τις παραπάνω βλάβες, μπορεί να εμφανίσουν επίσης ουλές, μεταφλεγμονώδες ερύθημα, εκδορές και δυσχρωμίες. Οι ουλές της ακμής μπορούν να διακριθούν σε 3 διαφορετικούς τύπους: ατροφικές, υπερτροφικές και χηλοειδή (keloids). Οι ατροφικές είναι οι πιο συνήθεις και διακρίνονται περαιτέρω σε: κυματοειδείς (rolling), εμβυθισμένες πλατιές (boxcar), και εμβυθισμένες στενές (icepick) (18). Οι ουλές της ακμής επηρεάζουν αρνητικά την ψυχική υγεία του ασθενή. Αν και χρησιμοποιούνται πολλά είδη θεραπείας των ουλών, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους (19). Οι αρνητικές επιπτώσεις που έχει η ακμή στην ποιότητα της ζωής των ασθενών έχουν βρεθεί αντίστοιχες με αυτές ασθενών που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης, το άσθμα και η επιληψία. Μάλιστα, η ποιότητα της ζωής των ασθενών δεν σχετίζεται με την σοβαρότητα της ακμής. Δηλαδή, ακόμη και ελαφριάς σοβαρότητας ακμή μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για την ψυχολογία τους (20).

#### **1.4 Θεραπεία της ακμής**

Οι βασικοί άξονες ενός θεραπευτικού σχήματος για την ακμή περιλαμβάνουν γενικά μέτρα, όπως: πλύσιμο του προσώπου με προϊόν χωρίς σάπωνα, χρήση ενυδατικών προϊόντων χωρίς λάδι (oil-free) -για την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών των τοπικών θεραπειών- και αποφυγή των πυροδοτήσεων (π.χ. προϊόντα μακιγιάζ). Στόχος της φαρμακολογικής θεραπείας της ακμής είναι η καταστολή των αιτιολογικών παραγόντων, η εκκαθάριση της ακμής και η ελαχιστοποίηση των ουλών. Οι κύριες τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν κερατολυτικά συστατικά (θείο, σαλικυλικό οξύ), αντισηπτικά συστατικά (υπεροξειδίο του βενζοϋλίου), ρετινοειδή και αντιβιοτικά (21).

Συνιστάται συνδυασμός δραστικών συστατικών για την αντιμετώπιση όλων των παραγόντων παθογένειας της ακμής.

#### **1.4.1 Τοπικά Ρετινοειδή**

Τα τοπικά ρετινοειδή είναι μια ομάδα παραγώγων της βιταμίνης Α που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων. Αποτελούν θεραπεία για όλα τα είδη ακμής καθώς και για τη φάση συντήρησης μειώνοντας τόσο τις φαγεσωρικές όσο και τις φλεγμονώδεις βλάβες. Ανάμεσα στα τοπικά ρετινοειδή που έχουν εγκριθεί από τον FDA (Food and Drug Administration) για τη θεραπεία της ακμής είναι το αδαπαλένιο, η τρετινοΐνη και η ταζαροτένη (22). Τοπικά ρετινοειδή που έχουν εγκριθεί από τον EMA (European Medicines Agency) είναι το αδαπαλένιο, η ισοτρετινοΐνη και η τρετινοΐνη (23). Τα τοπικά ρετινοειδή ρυθμίζουν την ανώμαλη κερατινοποίηση και έχουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση (24). Ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν είναι η ξηρότητα, η απολέπιση, το ερύθημα και το αίσθημα καύσου. Συνήθως εφαρμόζονται μια φορά την ημέρα το βράδυ εξαιτίας της φωτοευαισθησίας που μπορεί να προκαλέσουν. Οι ασθενείς ξεκινούν με χαμηλές συγκεντρώσεις οι οποίες αυξάνονται σταδιακά έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο ερεθισμός (25).

#### **1.4.2 Αντιβιοτικά**

Ο μηχανισμός με τον οποίο δρουν τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται τοπικά στην ακμή δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί, αλλά φαίνεται πως δρουν απευθείας στο *Cutibacterium acnes* και μειώνουν τη φλεγμονή. Στα τοπικά αντιβιοτικά περιλαμβάνεται η κλινδαμυκίνη, η ερυθρομυκίνη και η τετρακυκλίνη. Η αποτελεσματικότητα της ερυθρομυκίνης φαίνεται μειωμένη εξαιτίας της αντίστασης των βακτηρίων (24).

Εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης αντίστασης, τα από του στόματος αντιβιοτικά συνταγογραφούνται για περιορισμένη χρονική διάρκεια. Ανάμεσα στα συχνότερα per os συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά περιλαμβάνονται η δοξυκυκλίνη και η μινοκυκλίνη. Ακόμη, η μονοθεραπεία με αντιβιοτικά, τόσο τοπικά όσο και per os, πρέπει να αποφεύγεται. Η θεραπεία της ακμής με από του στόματος αντιβιοτικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και της φαρυγγίτιδας (26).

#### **1.4.3 Υπεροξειδίο του βενζολίου**

Το υπεροξειδίο του βενζολίου (benzoyl peroxide-BPO) είναι ένας αποτελεσματικός βακτηριοκτόνος παράγοντας που προκαλεί απολέπιση του δέρματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με κάποιο τοπικό αντιβιοτικό ή τοπικό ρετινοειδές. Σήμερα αποτελεί τον ισχυρότερο αντιμικροβιακό παράγοντα που δε σχετίζεται με την ανάπτυξη

αντίστασης. Δυστυχώς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν τη χρήση του (ξηρότητα, δερματίτιδα εξ επαφής κ.α.) μπορεί να το κάνουν μη ανεκτό. Σε αυτή την περίπτωση προτείνεται χαμηλότερη συγκέντρωση και μείωση της συχνότητας εφαρμογής (21).

#### **1.4.4 Από του στόματος ισοτρετινοΐνη**

Η από του στόματος ισοτρετινοΐνη (13-cis-retinoic acid) μειώνει την παραγωγή σμήγματος, την ανώμαλη κερατινοποίηση και τη συγκέντρωση του *Cutibacterium acnes*. Επιπλέον, έχει άμεση αντιφλεγμονώδη δράση. Η per os ισοτρετινοΐνη εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της σοβαρής ακμής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες. Κάποιες από αυτές είναι η χειλίτιδα, το ερύθημα και η οφθαλμική ξηρότητα. Η ισοτρετινοΐνη είναι τερατογενής ουσία επομένως η πιθανότητα εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται κατά τη διάρκεια της per os θεραπείας και για ένα μήνα μετά το τέλος της θεραπείας (20).

### **1.5 Συμμόρφωση στη θεραπεία**

Η συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να καθορίσει αν μια θεραπεία θα είναι επιτυχημένη ή όχι. Επομένως, είναι βασικό να κατανοήσουμε τους παράγοντες που την επηρεάζουν (27). Η συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί βασικό πρόβλημα, ειδικά για τις τοπικές θεραπείες. Οι δύο βασικοί λόγοι για τους οποίους φαίνεται πως οι ασθενείς σταματούν τις τοπικές θεραπείες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η μη απόκριση στη θεραπεία (28). Η συμμόρφωση στην από του στόματος θεραπεία φαίνεται πως είναι καλύτερη σε σχέση με τις τοπικές θεραπείες. Άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει τη συμμόρφωση των ασθενών είναι η συχνότητα επίσκεψης στον δερματολόγο (29).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ

#### 2.1 Γενικά

Αν και υπάρχουν πολυάριθμες φαρμακευτικές θεραπείες για την ακμή, η κύρια πρόκληση είναι οι αυξανόμενες ανησυχίες για την αντοχή στα αντιβιοτικά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα, που συχνά εμφανίζονται με τα υπάρχοντα φάρμακα. Έτσι, οι φυσικές θεραπείες θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια καλή εναλλακτική λύση σε ήπιες περιπτώσεις ακμής (30).

#### 2.2 Αιθέρια έλαια

Τα αιθέρια έλαια είναι μίγματα πτητικών συστατικών προερχόμενα από φυσική πηγή, συνήθως φυτική, με χαρακτηριστική οσμή και γεύση, ελαιώδους συστάσεως τα οποία σύμφωνα με την Φαρμακοποιία λαμβάνονται είτε με απόσταξη μεθ' υδρατμών είτε με μηχανικά μέσα (έκθλιψη). Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, δεν συγκαταλέγονται στα αιθέρια έλαια συστατικά που λαμβάνονται με άλλες μεθόδους, όπως εκχύλιση με άπολους διαλύτες κλπ. Τα προϊόντα αυτά ονομάζονται συγκρίμματα (essences concrètes) στην περίπτωση που προέρχονται από νωπή δρόγη ή ρητινοειδή (resinoïdes) όταν προέρχονται από ξηρή δρόγη και έχουν μια σημαντική θέση στην αγορά. Τα αιθέρια έλαια είναι διαλυτά στα λίπη και στα έλαια, καθώς και στους άπολους διαλύτες, αδιάλυτα όμως στο νερό.

Υπάρχουν σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στα ανώτερα φυτά. Περιέχουν κυρίως τερπενοειδή (μονοτερπένια, σεσκιτερπένια, διτερπένια) που απαντώνται ως υδρογονάνθρακες (κορεσμένοι/ακόρεστοι) και αποτελούν το ελαιοπτένιο (ελαιώδους υφής) και ως οξυγονωμένα παράγωγα (στεαροπτένιο, στερεάς υφής). Το στεαροπτένιο περιλαμβάνει αλκοόλες, φαινόλες, κετόνες, οξέα, εστέρες, αλδεΐδες και λακτόνες. Έχει μια ελάχιστη διαλυτότητα στο νερό. Καθιζάνει, όταν παραμένει το αιθέριο έλαιο για μεγάλο χρονικό διάστημα. Είναι υπεύθυνο για την χαρακτηριστική οσμή και γεύση του αιθέριου ελαίου.

Επίσης σε μικρότερο ποσοστό μπορεί να περιέχουν παράγωγα φαινυλοπροπανίου. Τα τερπενοειδή προέρχονται από τον βιοσυνθετικό κύκλο του μεβαλονικού οξέος, ενώ τα παράγωγα φαινυλοπροπανίου προέρχονται από τον βιοσυνθετικό κύκλο του σικιμικού οξέος (31).

Στη θεραπευτική έχουν ευρεία χρήση και χρησιμοποιείται είτε ολόκληρη η δρόγη, ή το αιθέριο έλαιο ή μόνο το κύριο συστατικό του ελαίου. Η μία μορφή δεν αντικαθιστά την άλλη. Τα αιθέρια έλαια είναι ερεθιστικά του δέρματος και πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Τα αιθέρια έλαια μπορεί να είναι τοξικά εάν χρησιμοποιηθούν με λανθασμένο τρόπο, λόγω των χημικών τους συστατικών. Για παράδειγμα, υψηλές αναλογίες αλδεϋδών και φαινολών μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό του δέρματος. Ακόμη, τα ψωραλένια και οι φουρανοκουμαρίνες έχουν συσχετιστεί με φωτοτοξικότητα (32). Επίσης, οι επιπτώσεις από την χρόνια τοξικότητα δεν είναι επακριβώς γνωστές.

Τα αιθέρια έλαια διαθέτουν την ικανότητα να διαπερνούν το δέρμα και να διευκολύνουν την ενισχυμένη διείσδυση των ενεργών συστατικών σε βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Αυτά τα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μέσω της διαταραχής της λιπιδικής διπλοστιβάδας της κεράτινης στιβάδας και της αλληλεπίδρασης με τον μεσοκυττάριο χώρο των πρωτεϊνών, προκαλώντας αλλοιώσεις στη διαμόρφωσή τους. Αυτοί οι μηχανισμοί σημαίνουν ότι η τοπική χορήγηση αιθέριων ελαίων επιτρέπει στα δραστικά συστατικά να φτάσουν στην περιοχή των τριχοθυλακίων για άμεση δράση στο *Cutibacterium acnes* (33).

Υπάρχουν αιθέρια έλαια με αντισηπτικές ιδιότητες που οφείλονται στα οξυγονωμένα τερπένια. Η ποιοτική και ποσοτική σύσταση καθορίζουν τις θεραπευτικές ιδιότητες του κάθε αιθέριου ελαίου.

### **2.2.1 *Melaleuca aetheroleum* (Tea tree oil, αιθέριο έλαιο τειόδεντρου)**

Προέρχεται από τα φυτά *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller και άλλα είδη του γένους *Melaleuca* (κν. τειόδεντρο) (34).

Πρόκειται για αειθαλή δέντρα ιθαγενή στην Αυστραλία, της οικογένειας Myrtaceae. Τα φύλλα και τα κλαδιά είναι πλούσια σε αιθέριο έλαιο, το οποίο χρησιμοποιείται στη βιομηχανία φαρμάκων και καλλυντικών λόγω των αντιμικροβιακών, των αντιοξειδωτικών και των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του (35).

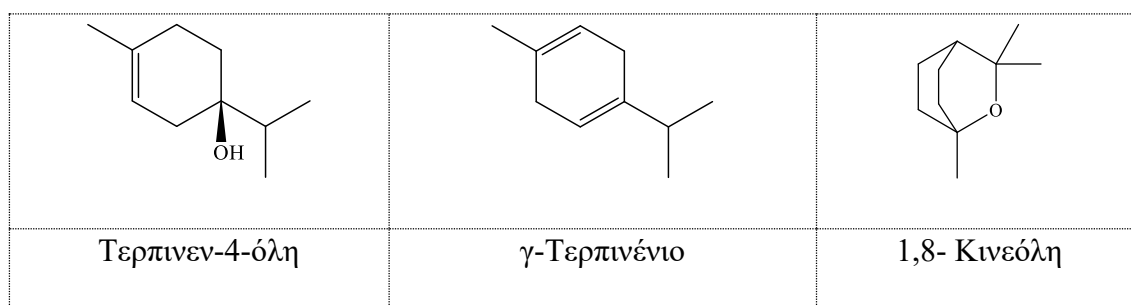
Είναι παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για (34):

- 1) θεραπεία μικρών επιφανειακών πληγών και δηγμάτων εντόμων
- 2) θεραπεία μικρών δοθιήνων σε ήπια ακμή
- 3) ανακούφιση του κνησμού και του ερεθισμού σε ήπιες περιπτώσεις ποδιού αθλητή.
- 4) θεραπεία μικρών φλεγμονών του στοματικού βλεννογόνου.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες:* δερματικές αντιδράσεις, όπως πόνος, ήπιος κνησμός, αίσθημα καύσου, ερεθισμός, ερύθημα, οίδημα (δερματίτιδα εξ επαφής) ή άλλες αλλεργικές αντιδράσεις. Η συχνότητα δεν είναι γνωστή.

*Αντενδείξεις:* Υπερευαισθησία στο αιθέριο έλαιο ή στο κολοφώνιο.

Το έλαιο τειόδεντρου είναι ένα αιθέριο έλαιο που παραλαμβάνεται με απόσταξη μεθ' υδρατμών. Περιέχει περίπου 100 συστατικά, με το πιο άφθονο συστατικό την τερπινεν-4-όλη, που τυπικά αποτελεί περίπου το 40%. Οι κύριες 15 ενώσεις (σύμφωνα με το ISO) που απαιτούνται για τη σήμανση του προϊόντος ως «έλαιο τειόδεντρου» είναι: α-πινένιο, σαβινένιο, α-τερπινένιο, D-λιμονένιο, π-κυμένιο, 1,8-κινεόλη, γ-τερπινένιο, τερπινολένιο, τερπινεν-4-όλη, α-τερπινεόλη, γκλομπουλόλη, αρωμαδενδρενιο, βιριδοφλορένιο, δ-καδινένιο και βιριδιφλορόλη. Η τερπινεν-4-όλη, το γ-τερπινένιο και η 1,8-κινεόλη (ή ευκαλυπτόλη) είναι τα κύρια μόρια που είναι υπεύθυνα για τις περισσότερες βιολογικές δράσεις του ελαίου (36–38).



Το έλαιο έχει ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή δράση με κύριο μηχανισμό τη μη ειδική καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης. Πιο συγκεκριμένα, το έλαιο τειόδεντρου παρουσιάζει αντικές, αντιμυκητιακές, αντιβακτηριακές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, υποδεικνύοντας πιθανές εφαρμογές στη διαχείριση δερματικών λοιμώξεων. Ακόμη, κλινικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση

του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (33). Μελέτες σε μοντέλα απλουστευμένων μεμβρανών (μοντέλο Langmuir) έδειξαν ότι το έλαιο τειόδεντρου παρεμβάλλεται στην κυτταρική διπλοστιβάδα του μικρο-οργανισμού χάρη στη συγγενεία του με τις υδρόφοβες αλυσίδες των λιπιδίων, αλληλεπιδρώντας κατά προτίμηση με τη διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη (DPPC) (37). Μια ακόμη μελέτη εξέτασε την αλληλεπίδραση του ελαίου τειόδεντρου με τις κυτταρικές μεμβράνες των *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, και *Candida albicans*. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα μονοτερπένια του ελαίου προκαλούν δομικές αλλαγές, αναστέλλουν την αναπνοή, αυξάνουν τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και οδηγούν τελικά στην απώλεια της μικροβιακής βιωσιμότητας, επηρεάζοντας διαφορετικά κάθε μικροοργανισμό (39).

Το έλαιο τειόδεντρου είναι συστατικό σε πολλά μη συναγογραφούμενα προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που στοχεύουν στη θεραπεία της ακμής. Αυτά τα προϊόντα περιλαμβάνουν καθαριστικά προσώπου και σώματος, σαπούνια, τόνερ, γέλες περιποίησης ή λοσιόν, στικ για τοπική εφαρμογή σε συγκεκριμένα σημεία και μάσκες (36).

Τοπική εφαρμογή του ελαίου μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλές συγκεντρώσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ερεθισμό του δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, συστηματική δερματίτιδα εξ επαφής, γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια, αντιδράσεις πολύμορφου ερυθήματος, συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και ιδιοπαθή ανδρική προεφηβική γυναικομαστία μετά από αυξημένη χρήση ελαίου τειόδεντρου (40). Η κύρια ανησυχία με τα τοπικά σκευάσματα ελαίου τειόδεντρου είναι η δυνατότητά τους να προκαλέσουν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής. Οι αλλεργιογόνες ενώσεις στο έλαιο τειόδεντρου έχουν διερευνηθεί και περιλαμβάνουν την 1,8-κινεόλη, το D-λιμονένιο, το α-τερπινένιο, το αρωμαδενδρένιο, την τερπινεν-4-όλη, το φελλανδρένιο, το π-κυμένιο, το α-πινένιο, το τερπινολένιο και το α-τερπινένιο. Πρέπει να σημειωθεί ότι το οξειδωμένο έλαιο τειόδεντρου είναι πιο ισχυρό αλλεργιογόνο επαφής από τη φρέσκια μορφή του ελαίου, υποδηλώνοντας ότι τα προϊόντα οξείδωσης μπορεί να είναι πιθανά αλλεργιογόνα (38).

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 60 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ακμή, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα μιας τοπικής γέλης με έλαιο τειόδεντρου 5% σε σύγκριση με ένα placebo. Η δοκιμή διήρκεσε 45 ημέρες και οι ασθενείς αξιολογούνταν κάθε 15 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γέλη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση, σε σχέση με το placebo, στον αριθμό των συνολικών

αλλοιώσεων ακμής και στον δείκτη σοβαρότητας της ακμής (Acne Severity Index, ASI) (41).

Σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη φάσης II, η χρήση ενός προϊόντος καθαρισμού του προσώπου και μιας γέλης που περιείχαν έλαιο τειϊόδεντρου βρέθηκε ότι μειώνουν σημαντικά τις βλάβες της ακμής και ήταν καλά ανεκτά από τους συμμετέχοντες. Η αποτελεσματικότητα προσδιορίστηκε από τον συνολικό αριθμό των βλαβών της ακμής του προσώπου και την κλίμακα 5 σημείων Αξιολόγησης του Ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA). Οι συμμετέχοντες εφάρμοσαν προϊόντα ελαίου τειϊόδεντρου στο πρόσωπο δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες και αξιολογήθηκαν μετά από 4, 8 και 12 εβδομάδες. Η αποτελεσματικότητα των προϊόντων μπορεί να αποδοθεί στην αντιβακτηριακή τους δράση έναντι του *C.acnes*. Η μελέτη υποδηλώνει ότι μια σωστά δομημένη ρουτίνα περιποίησης προσώπου μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ακμής. Τα προϊόντα σε αυτή τη μελέτη ήταν καλά ανεκτά με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες (42).

Σε μια απλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με 124 ασθενείς αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα μιας γέλης 5% με έλαιο τειϊόδεντρου σε σύγκριση με μια λοσιόν υπεροξειδίου του βενζοϋλίου 5% στη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ακμής. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι και τα δύο σκευάσματα βελτίωσαν σημαντικά την ακμή των ασθενών μειώνοντας τον αριθμό των φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών βλαβών, αν και η έναρξη της δράσης στην περίπτωση του ελαίου τειϊόδεντρου ήταν πιο αργή. Τέλος, υπήρξαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με έλαιο τειϊόδεντρου (43).

Μια ακόμη μελέτη διερεύνησε την επίδραση του ελαίου τειϊόδεντρου και της τερπινεν-4-όλης στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά στον *Staphylococcus aureus* και στο *Escherichia coli*. Η βιβλιογραφία εμφανίζει ανησυχίες για αυξημένη αντοχή στα αντιβιοτικά λόγω της χρήσης μη αντιβιοτικών παραγόντων, όπως τα βιοκτόνα. Η έρευνα, όμως, δείχνει ότι το έλαιο τειϊόδεντρου είχε ελάχιστη επίδραση στην ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά. Μάλιστα, ο συνδυασμός καναμυκίνης και ελαίου τειϊόδεντρου απέδωσε περίπου 10 φορές λιγότερα ανθεκτικά στελέχη *E.coli* από ό,τι η καναμυκίνη μόνη της. Η μελέτη προτείνει ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση στην τερπινεν-4-όλη δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην αντιμικροβιακή ευαισθησία και οι ανησυχίες για αυξημένη αντοχή λόγω της χρήσης ελαίου τειϊόδεντρου δεν υποστηρίζονται (44).

Σε άλλη μελέτη, η οποία είχε ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας κρέμας που περιέχει 20% εκχύλισμα πρόπολης, 3% έλαιο τειϊόδεντρου και 10% χυμό



φύλλων αλόης (*Aloe vera* L.) σε σύγκριση με μια κρέμα με 3% ερυθρομυκίνη και placebo για τη θεραπεία ήπιας έως μέτριας ακμής προσώπου συμμετείχαν 60 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η κρέμα με το έλαιο τειόδεντρου, όσο και η κρέμα ερυθρομυκίνης ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των βλαβών της ακμής σε σύγκριση με το placebo. Ακόμη, η κρέμα με το έλαιο τειόδεντρου επέδειξε υπεροχή έναντι της κρέμας ερυθρομυκίνης στη μείωση των ουλών και του ερυθήματος και η ομάδα που την χρησιμοποίησε παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στον δείκτη σοβαρότητας της ακμής (ASI) και στον συνολικό αριθμό αλλοιώσεων μετά από 30 ημέρες. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός πρόπολης, ελαίου τειόδεντρου και *Aloe vera* ήταν πιο αποτελεσματικός στη μείωση της ακμής και του ερυθήματος σε σύγκριση με το σκεύασμα ερυθρομυκίνης (45).

### **2.2.2 *Citrus bergamia aetheroleum* (Αιθέριο έλαιο περγαμόντου)**

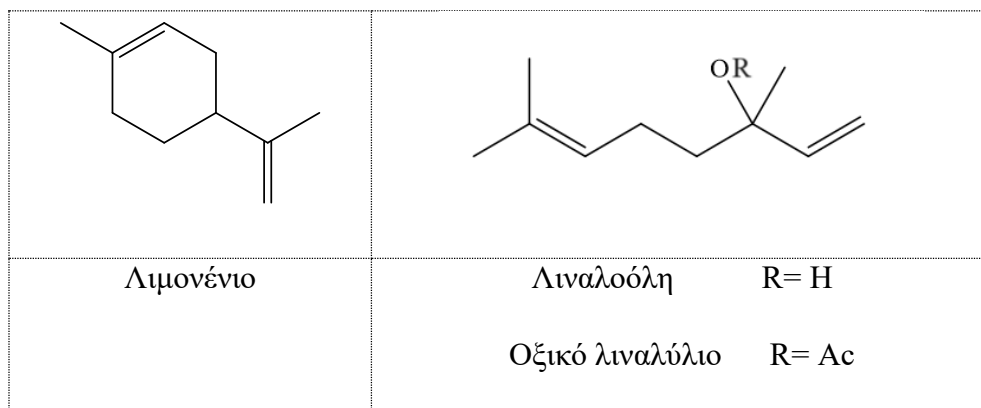
Το περγαμόντο (*Citrus bergamia* Risso et Poiteau) είναι εσπεριδοειδές και έχει χρησιμοποιηθεί ως φαρμακευτικό φυτό λόγω των αντιμυκητιασικών και βακτηριοστατικών ιδιοτήτων του. Αν και είναι ιθαγενές στη Νοτιοανατολική Ασία, το 80% του περγαμόντου παράγεται στην Καλαβρία (N. Ιταλία). Το περικάρπιο του περγαμόντου χρησιμοποιείται κυρίως για την παραλαβή του αιθέριου ελαίου του. Στην Ιταλία κυκλοφορεί περισσότερα από 30 χρόνια για δερματική χρήση ως αντισηπτικό, απολυμαντικό δέρματος και επουλωτικών μικρών πληγών.

Όμως, σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη χρήση του ως μονοθεραπεία σαν αντισηπτικό και επουλωτικό ήπιων πληγών [Article 16a(1)(b) of Directive 2001/83/EC] και δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για την ασφάλεια & αποτελεσματικότητα του προϊόντος [Article 10a of Directive 2001/83/EC] (46).

Το αιθέριο έλαιο περγαμόντου (Bergamot Essential Oil, BEO) περιέχει έως και 93–96% πτητικές ενώσεις, κυρίως μονοτερπένια, όπως λιμονένιο (25–53%), καθώς και διακριτές ποσότητες λιναλοόλης (2–20%) και οξικού λιναλυλίου (15–40%). Το BEO περιέχει επίσης ένα μεταβλητό ποσοστό (4–7%) μη πτητικών ενώσεων, όπως χρωστικές ουσίες, κηρούς και κουμαρίνες. Έρευνες δείχνουν ότι το αιθέριο έλαιο περγαμόντου διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές και επουλωτικές ιδιότητες (47,48).

Η μεγάλη μεταβλητότητα της σύνθεσης που παρατηρείται στο πτητικό κλάσμα του αιθέριου ελαίου περγαμόντου οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η περίοδος

παραγωγής, η ποικιλία του καρπού, η περιογή προέλευσης και η τεχνολογία εκχύλισης. Επομένως, είναι σημαντικό να καθοριστούν οι καλύτερες συνθήκες καλλιέργειας και συγκομιδής (49).



Μια μελέτη διερεύνησε τη δράση των αιθέριων ελαίων και χυμών από περγαμόντο και πορτοκάλι (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) στην κοινή ακμή που είχε προκληθεί από υπερβολική έκκριση ανδρογόνων. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 80 αρσενικά χάμστερ. Τόσο το περγαμόντο, όσο και το πορτοκάλι (αιθέριο έλαιο και χυμός) οδήγησαν σε μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων, βελτίωση της αναλογίας ανδρογόνων/οιστρογόνων και μείωση των δεικτών φλεγμονής, υποδηλώνοντας τη δυνατότητά τους στην ανακούφιση της κοινής ακμής στοχεύοντας πολλαπλούς παράγοντες. Όμως, το αιθέριο έλαιο περγαμόντου είχε τη σημαντικότερη θετική επίδραση στη μείωση της ανάπτυξης των σμηγματογόνων αδένων και στην προώθηση της απόπτωσης. Συνολικά, τα αιθέρια έλαια (περγαμόντου και πορτοκαλιού) εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τους αντίστοιχους χυμούς (47).

Η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές για την επίλυση των προβλημάτων τοπικής εφαρμογής φυσικών προϊόντων. Οι νανοφορείς μπορούν να ενισχύσουν τη διείσδυση βελτιώνοντας τη διαλυτότητα και προστατεύοντάς από προβλήματα αστάθειας. Μια μελέτη επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη και βελτιστοποίηση νανο-φυτοσωμάτων με εγκλεισμό αιθέριου έλαιου περγαμόντου (Bergamot Essential Oil, BEO) και σπιρονολακτόνης (spironolactone, SP) για τη θεραπεία της κοινής ακμής. Ο συνδυασμός αυτός αποδείχθηκε ότι έχει συνεργική δράση στη θεραπεία της κοινής ακμής. Ακόμη, τα αποτελέσματα (*in silico* και κλινικά) υποδηλώνουν ότι ο

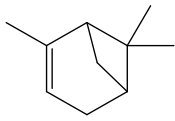
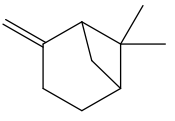
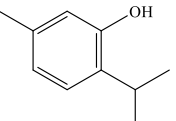
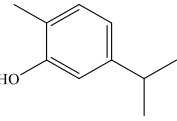
συγκεκριμένος συνδυασμός είναι επιτυχής στον μετριασμό των συμπτωμάτων της κοινής ακμής (50).

Η φωτοτοξικότητα του ΒΕΟ (δερματίτιδα Berlock) παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1916 από τον Αυστρο-Ιταλό δερματολόγο Freund και αποδόθηκε αργότερα στην παρουσία μπεργκαπτενίου ή 5-μεθοξυψωραλενίου (5-MOP). Πιο πρόσφατα, ο μηχανισμός που εμπλέκεται στην φωτοτοξικότητα αποσαφηνίστηκε. Ακόμη, το μπεργκαπτένιο πλέον χρησιμοποιείται στη θεραπεία αρκετών δερματικών παθήσεων συμπεριλαμβανομένων της ψωρίασης και της λεύκης (φωτοχημειοθεραπεία). Επίσης, περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη φαρμακολογία του μπεργκαπτενίου επέτρεψαν την παρατήρηση διαφορετικών βιολογικών επιδράσεων του απουσία υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας (51). Το μπεργκαπτένιο, εμποδίζοντας τη συσσώρευση Δραστικών Ριζών Οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας. Τέλος, αρκετές μελέτες, που διερεύνησαν τον ρόλο του ως αντιφλεγμονώδη παράγοντα, έδειξαν την ικανότητά του να μειώνει τα επίπεδα των TNF-α (Tumor Necrosis Factor- α) και IL-6 (Interleukin-6), τροποποιώντας επίσης την έκφραση των COX-2 (Cyclooxygenase-2) και iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) (52).

### **2.2.3 *Lavandula angustifolia aetheroleum* (Αιθέριο έλαιο λεβάντας)**

Η λεβάντα (*Lavandula angustifolia* Miller), ένας θάμνος της οικογένειας Lamiaceae που βρίσκεται στις ακτές της Μεσογείου, είναι γνωστή κυρίως για το ευχάριστο άρωμά της. Τα άνθη της λεβάντας χρησιμοποιούνται για τη λήψη του πολύτιμου αιθέριου ελαίου με απόσταξη. Τα κύρια συστατικά του αιθέριου ελαίου είναι η λιναλοόλη και ο εστέρας της, η 1,8-κινεόλη, η καμφορά, το β-καρνοφυλλένιο, η βορνεόλη, το *cis*-ωκυμένιο, η οξική λαβαντουλόλη, η τερπινεν-4-όλη, η α-τερπινεόλη, η β-φαρνεσόλη (53).

Το αιθέριο έλαιο λεβάντας έχει αντιβακτηριακές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες. Κάποια από τα συστατικά του αιθέριου ελαίου (τερπινεν-4-όλη, α-πινένιο, β-πινένιο, 1,8-κινεόλη, λιναλοόλη και 4-τερπινεόλη) έδειξαν υψηλή αντιμυκητιακή δράση έναντι Gram- θετικών/ και αρνητικών στελεχών. Επίσης, η ευκαλυπτόλη, η τερπινεν-4-όλη, η θυμόλη και η καρβακρόλη εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση. Ακόμη, το αιθέριο έλαιο λεβάντας έχει αποδείχθηκε ότι έχει *in vitro* δράση έναντι του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* σε συγκέντρωση μικρότερη από 1% (54, 55).

			
α-Πινένιο	β- Πινένιο	Θυμόλη	Καρβακρόλη

Μια μελέτη διερεύνησε τις αντιβακτηριακές και κυτταροτοξικές δράσεις 10 αιθέριων ελαίων, συμπεριλαμβανομένου του αιθέριου ελαίου λεβάντας, κατά του *C.acnes*. Το αιθέριο έλαιο λεβάντας επέδειξε βακτηριοκτόνο δράση κατά του *C.acnes* σε συγκέντρωση 0,25% (v/v), με πλήρη βακτηριακή θανάτωση μέσα σε 5 λεπτά (56).

#### 2.2.4 Ελαιορητήνη Coraiba

Λαμβάνεται από το φλοιό διαφόρων ειδών του γένους *Copaifera* L. (= *Copaiba* Mill.) της οικογένειας Fabaceae. Αν και αυτό το γένος έχει πολλά είδη παγκοσμίως (Αφρική, Κεντρική Αμερική και Νότια Αμερική), η μεγαλύτερη βιοποικιλότητα του γένους βρίσκεται στη Βραζιλία. Το φυτό έχει αποδειχθεί πολύτιμο, κυρίως χάρη στα αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά του (57). Η ρητήνη χρησιμοποιείται παραδοσιακά για τις αντιφλεγμονώδεις, επουλωτικές και αντισηπτικές της ιδιότητες. Οι θεραπευτικές δράσεις της αποδίδονται κυρίως στα διτερπένια, που χρησιμεύουν στο φυτό ως άμυνα έναντι φυτοφάγων ζώων και παθογόνων μικρο-οργανισμών (58).

Σε μια διπλά τυφλή μελέτη 21 ημερών χρησιμοποιήθηκε το αιθέριο έλαιο της ελαιορητήνης *Copaiba* έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με ήπια φλεγμονώδη ακμή. Το αιθέριο έλαιο παρελήφθη με απόσταξη με ατμό, καθαρίστηκε με ψύξη και ενσωματώθηκε σε γέλη την οποία χρησιμοποίησαν οι ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια εξαιρετικά σημαντική μείωση της ακμής στις περιοχές που έγινε εφαρμογή του σκευάσματος με αιθέριο έλαιο ελαιορητήνης *Copaiba* 1,0% (59).

Άλλα αιθέρια έλαια που μπορεί να φανούν χρήσιμα στη θεραπεία της κοινής ακμής (για τα οποία προς το παρόν υπάρχουν λιγότερες διαθέσιμες μελέτες) είναι: αιθέριο έλαιο ευκαλύπτου (*Eucalyptus globulus* Labill.), αιθέριο έλαιο ρίγανης (*Origanum vulgare* L.), αιθέριο έλαιο θυμαριού (*Thymus vulgaris* L), αιθέριο έλαιο λεμονιού (*Citrus limon* L.), αιθέριο έλαιο δεντρολίβανου (*Rosmarinus officinalis* L.), αιθέριο έλαιο παλμαρόζα (*Cymbopogon martinii* (Roxb.) Wats.) (33,53).

### 2.3 *Myrtus communis* L. (Μυρτιά)

Η μυρτιά (*Myrtus communis* Linn.) είναι ένα πολύ γνωστό φαρμακευτικό φυτό από την οικογένεια Myrtaceae. Η τοπική και από του στόματος χρήση της μυρτιάς έχει προταθεί για διάφορα είδη δερματικών παθήσεων στο σύστημα ιατρικής Unani (αρχαίο ελληνο-αραβικό σύστημα ιατρικής) (60). Η μυρτιά παρουσιάζει αντιπολλαπλασιαστικές, αντιβακτηριακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε διαφορετικές *in vitro* και *in vivo* μελέτες (61). Είναι ένας αρωματικός αειθαλής θάμνος ή μικρό δέντρο με ύψος 1,8–2,4 μέτρα, ιθαγενές στη Νότια Ευρώπη, τη Βόρεια Αφρική και τη Δυτική Ασία. Τα φύλλα της μυρτιάς είναι βαθυπράσινα, γυαλιστερά, λεία, δερματώδη, ωοειδή έως λογχοειδή με άκαμπτη δομή. Το φυτό ανθίζει το καλοκαίρι και τα άνθη του αποπνέουν ένα γλυκό, αρωματικό άρωμα (24). Ο καρπός της μυρτιάς έχει μοναδική γεύση και μπορεί να έχει χρώμα βαθύ κυανό ή λευκό. Οι κυανοί καρποί περιέχουν κυρίως πολυφαινολικές ενώσεις και παρουσιάζουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση. Τα κύρια συστατικά των λευκών καρπών είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως ο οξικός μυρτενυλεστέρας, το λινελαϊκό οξύ και το ελαϊκό οξύ (32).

Το αιθέριο έλαιο της μυρτιάς εξάγεται από τα φύλλα, τα κλαδιά, τους καρπούς και τα άνθη με απόσταξη μεθ' υδρατμών και χαρακτηρίζεται από κίτρινο ή πρασινοκίτρινο χρώμα με αναζωογονητική μυρωδιά (62). Το αιθέριο έλαιο, που χρησιμοποιείται για τις βιολογικές του δράσεις, λαμβάνεται από τα φύλλα της μυρτιάς (*Myrtus communis* Leaf Oil, MCLO) και ανήκει χημικά σε δύο βασικούς τύπους: τον τύπο cineoliferum, πλούσιο σε τερπένια, μονοτερπενικούς υδρογονάνθρακες ( $\alpha$ -πινένιο, λιμονένιο) και οξυγονωμένα μονοτερπένια (1,8-κινεόλη) και τον τύπο myrtenylacetatiferum, πλούσιο σε τερπενικούς εστέρες (οξικός τερπενυλεστέρας, οξικός λιναλυλεστέρας, οξικός βορνυλεστέρας) και τερπενοειδή οξείδια (1,8-κινεόλη) (63). Το MCLO έχει αντιμικροβιακές (αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές), αντικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το  $\alpha$ -πινένιο, κύριο συστατικό του MCLO, είναι ένα από τα πιο ευρέως απαντώμενα μονοτερπένια, με διάφορες βιολογικές δράσεις, όπως αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή και είναι δραστικό έναντι του *S. aureus*, του *S. edipermidis* και του *C. acnes* (53). Ακόμη, μια μελέτη διερεύνησε την αντιφλεγμονώδη δράση του  $\alpha$ -πινενίου σε περιτοναϊκά μακροφάγα ποντικού. Συνολικά τα ευρήματα έδειξαν ότι το  $\alpha$ -πινένιο εμφανίζει αντιφλεγμονώδη δράση διαμορφώνοντας τα μονοπάτια σηματοδότησης

MAPK (mitogen-activated protein kinases) και NF-κB (nuclear factor-kappa B), καθιστώντας το έναν πιθανό φυσικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα (64).

Επίσης, μια μελέτη διερεύνησε την αντιοξειδωτική δράση διαφόρων τμημάτων του φυτού (φύλλο, άνθος και στέλεχος). Η έρευνα επικεντρώθηκε στα αιθέρια έλαια και στα μεθανολικά εκχυλίσματα αυτών των τμημάτων, αναλύοντας τη σύστασή τους και τις αντιοξειδωτικές τους δυνατότητες. Η κατανομή των ενώσεων των αιθέριων ελαίων διέφερε μεταξύ των διαφόρων φυτικών οργάνων και παρά την ετερογένεια αυτή, όλες οι ενώσεις αιθέριων ελαίων εμφάνισαν αντιοξειδωτική δράση. Το φύλλο και το άνθος της μυρτιάς ήταν πλούσια σε υδρολυόμενες ταννίνες. Οι αντιοξειδωτικές δράσεις των αιθέριων ελαίων και των μεθανολικών εκχυλισμάτων αξιολογήθηκαν και τα μεθανολικά εκχυλίσματα, ειδικά από φύλλα και άνθη, έδειξαν υψηλότερη ικανότητα σάρωσης ελευθέρων ριζών σε σύγκριση με τα αιθέρια έλαια. Η μελέτη τόνισε τη σημασία της διερεύνησης της διακύμανσης στη σύνθεση του αιθέριου ελαίου και του εκχυλίσματος μεταξύ των διαφορετικών τμημάτων του φυτού, καθώς αυτή η μεταβλητότητα επηρέασε την αντιοξειδωτική τους δράση. Συνολικά, τα μεθανολικά εκχυλίσματα φύλλων και ανθέων μυρτιάς εμφάνισαν ισχυρές αντιοξειδωτικές δράσεις, που αποδίδονται στον πλούτο τους σε φαιολικές ενώσεις (65).

Σε μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε με 55 εθελοντές η μυρτιά φάνηκε πως είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για τη θεραπεία της ελαφριάς και μέτριας ακμής. Οι ασθενείς χρησιμοποίησαν τοπικό διάλυμα μυρτιάς στη δεξιά πλευρά του προσώπου και διάλυμα κλινδαμυκίνης 1% στην αριστερή πλευρά δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Η μείωση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων και οι ποσοστιαίες αλλαγές του δείκτη σοβαρότητας της ακμής (ASI) ήταν σημαντικά υψηλότερες για το διάλυμα μυρτιάς σε σύγκριση με την κλινδαμυκίνη. Ακόμη, το διάλυμα μυρτιάς οδήγησε σε σημαντική μείωση στην παραγωγή σμήγματος. Η ικανοποίηση των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερη για το διάλυμα μυρτιάς από ό,τι για την κλινδαμυκίνη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες και για τα δύο σκευάσματα (61).

Μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη τυφλή μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα ενός προϊόντος δερμοκαλλυντικής φροντίδας με εκχύλισμα μυρτιάς και αζελαϊκό οξύ σε σύγκριση με μια ελαφριά ενυδατική κρέμα σε ενήλικες γυναίκες στη φάση συντήρησης της ακμής. Οι γυναίκες εφάρμοζαν τα προϊόντα δύο φορές την ημέρα για 16 εβδομάδες. Το προϊόν με το εκχύλισμα μυρτιάς και το αζελαϊκό οξύ έδειξε αποτελεσματικότητα στον περιορισμό των υποτροπών της ακμής και στη διατήρηση της μακροχρόνιας ύφεσης. Επίσης, το προϊόν επέδειξε σημαντική μείωση στις βλάβες μεταφλεγμονώδους

υπερμελάγχρωσης, καλή ανοχή και οι περισσότερες ασθενείς ήταν ικανοποιημένες με τις καλλυντικές του ιδιότητες και την αποτελεσματικότητά του (66).

Μια ακόμη μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ενός εμπορικού προϊόντος που περιέχει κλινδαμυκίνη και τρετινοΐνη (CTG) με ένα σκεύασμα που περιέχει δύο αιθέρια έλαια (μυρτιάς και ρίγανης) και τρετινοΐνη (MOTC) για τη θεραπεία της ακμής. Εξήντα εθελοντές χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με τη μία να χρησιμοποιεί MOTC και την άλλη CTG. Η μελέτη αξιολόγησε τις δερματικές παραμέτρους και τον αριθμό των βλαβών μετά από 15 και 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο σκευάσματα βελτίωσαν τις κλινικές παραμέτρους, αλλά το MOTC επέδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση του βλατιδώδους ερυθήματος σε σύγκριση με το CTG. Η ομάδα MOTC εμφάνισε επίσης μειωμένο ερεθισμό στο υγιές δέρμα. Η μελέτη προτείνει ότι το MOTC, χάρη στα αιθέρια έλαια, διαθέτει αντι-ακνεϊκές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθιστώντας το μια πιθανή εναλλακτική λύση σε σκευάσματα που περιέχουν αντιβιοτικά. Ωστόσο, η μελέτη έχει περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του μικρού μεγέθους δείγματος και προκλήσεων στην τυποποίηση των αιθέριων ελαίων λόγω των διαφοροποιήσεων στη χημική τους σύνθεση με βάση τις συνθήκες καλλιέργειας και τα χαρακτηριστικά των φυτών. Έτσι, οι ερευνητές προτείνουν περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων και διαφορετικές ποικιλίες αιθέριων ελαίων (67).

## 2.4 Fermented *Chamaecyparis obtusa* (LFCO)

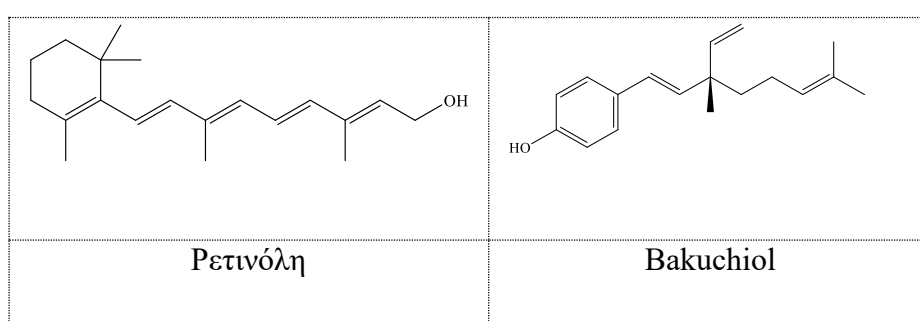
Το *Chamaecyparis obtusa* Siebold & Zucc. (Ιαπωνικό κυπαρίσσι, Cupressaceae) είναι ένα είδος κυπαρισσιού που φύεται στην Ασία και χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία καλλυντικών, αρωμάτων και απολυμαντικών ειδών. Πολλά συστατικά του έχουν αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες. Με τη ζύμωση του φυτού από τον *Lactobacillus fermentum* δημιουργείται ένα εκχύλισμα με ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι του *C.acnes*. Ουσιαστικά, η ζύμωση επάγει βιοχημικές μετατροπές μεταβολιτών, που διαθέτουν ενισχυμένη αντιμικροβιακή ή αντιοξειδωτική δράση (68,69).

Σε μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, 34 ασθενείς εφάρμοσαν 5% LFCO στη μια πλευρά του προσώπου και 5% έλαιο τειϊόδεντρου στην άλλη πλευρά για 8 εβδομάδες. Το LFCO εμφάνισε ταχύτερη έναρξη δράσης και μεγαλύτερη επίδραση στη φλεγμονή και στους

δείκτες φλεγμονής. Επιπρόσθετα, το LFCO συσχετίστηκε με μειωμένες μη φλεγμονώδεις βλάβες, μείωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων και μείωση της παραγωγής σμήγματος. Ενώ και οι δύο θεραπείες οδήγησαν σε σημαντικές μειώσεις στις βλάβες της ακμής, το LFCO θεωρήθηκε πιο αποτελεσματικό. Μάλιστα, οι συγγραφείς συνέκριναν την ταχεία έναρξη δράσης του με εκείνη των τοπικών ρετινοειδών και των αντιβιοτικών (70).

## 2.5 Bakuchiol (4-(3-ethenyl-3,7-dimethyl-1,6-octadienyl)-phenol)

Η bakuchiol είναι μια μονοτερπενική φαινόλη που υπάρχει σε αφθονία στα σπέρματα και στα φύλλα του φυτού *Psoralea corylifolia* L. και έχει επίσης απομονωθεί από άλλα φυτά, όπως: *Neltuma glandulosa* (Torr.) Britton & Rose (= *Prosopis glandulosa* Torr), *Ulmus davidiana* Planch., *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W.Grimes και *Piper longum* L. Χρησιμοποιείται ευρέως στην ινδική, αλλά και στην κινεζική ιατρική για τη θεραπεία πληθώρας ασθενειών. Η bakuchiol διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιακνεϊκές, αντιγηραντικές, ηπατοπροστατευτικές, αντιβακτηριδιακές και κυτταροτοξικές ιδιότητες (71). Μεγάλο ενδιαφέρον για αυτό το συστατικό εκδηλώθηκε χάρη στην ιδιότητά του να μιμείται τη δράση της ρετινόλης. Η bakuchiol έχει υψηλή φωτοσταθερότητα, οπότε η χρήση της δεν περιορίζεται μόνο σε βραδινά προϊόντα περιποίησης (72).



Από την απομόνωσή της, το 1966, έχουν αναπτυχθεί αρκετές προσεγγίσεις για τη χημική της σύνθεση. Στην περίπτωση της χημικής σύνθεσης, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη στερεοχημεία, η οποία είναι ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά της bakuchiol. Πιο συγκεκριμένα, το S-ισομερές εμφανίζει πολύ καλύτερη δραστηριότητα από το R-ισομερές. Επομένως, η εναντιο-εκλεκτική σύνθεση είναι πολύ σημαντική (72).



Μια δερμοκαλλυντική κρέμα περιέχει ενοξολόνη (18β-γλυκυρρητινικό οξύ), σαλικυλικό οξύ, εστέρες α-υδροξυοξέων και γλυκονικό ψευδάργυρο, τα οποία είναι καλά αναγνωρισμένα δραστικά συστατικά, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ακμής, και τριπλό σύμπλεγμα από bakuchiol, εκχύλισμα *Ginkgo biloba* και μαννιτόλη (Bakuchiol-*Ginkgo biloba*-Mannitol, BGM). Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη με 111 συμμετέχοντες με στόχο την αξιολόγηση της δυνατότητας του συμπλέγματος BGM να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα γέλης με αδαπαλένιο 0,1%. Η ομάδα που χρησιμοποίησε την κρέμα με το σύμπλεγμα BGM έδειξε στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά τις φλεγμονώδεις βλάβες και την ένταση της σμηγματόρροιας. Συμπερασματικά, το σύμπλεγμα BGM, όταν συνδυάστηκε με γέλη αδαπαλενίου 0,1%, βρέθηκε ότι ενισχύει το αποτέλεσμα της θεραπείας για την κοινή ακμή (73).

Μια ανοιχτή πιλοτική μελέτη είχε ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της κρέμας UP256, ενός πρόσφατα κατοχυρωμένου με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τοπικού προϊόντος που περιέχει 0,5% bakuchiol, στην ακμή του προσώπου και στη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση που σχετίζεται με την ακμή. 13 ασθενείς με ήπια ή μέτρια ακμή έλαβαν θεραπεία με UP256 δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Το UP256 μείωσε σημαντικά τον αριθμό των φλεγμονωδών βλαβών και βελτίωσε την υπάρχουσα μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. Επίσης, ήταν αισθητικά αποδεκτό και καλά ανεκτό από όλους τους ασθενείς. Συνολικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με UP256 βελτίωσε την ήπια έως μέτρια ακμή και μπορεί να είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για άτομα με έγχρωμο δέρμα (74).

Τέλος, έχουν αναφερθεί οι παρακάτω περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση της bakuchiol:

Μια 33χρονη ασθενής παρουσίασε ιστορικό ενός έτους ερυθριματωδών και κνησμωδών πλακών και στα δύο βλέφαρα, στην περιστοματική περιοχή και στον αυχένα. Μετά από διάφορα patch tests υπεύθυνο αλλεργιογόνο εξ επαφής αποδείχθηκε η bakuchiol, το οποίο υπήρχε σαν συστατικό στην κρέμα περιποίησης του προσώπου της σε ποσοστό 0,1% (75). Ακόμη, μια γυναίκα 23 ετών με ιστορικό εποχικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και κνίδωσης παρουσίασε υποτροπιάζον έκζεμα προσώπου, ιδιαίτερα στα βλέφαρα, μετά τη χρήση αντιγηραντικής κρέμας ματιών που περιείχε bakuchiol. Η δοκιμή όλων των συστατικών της κρέμας έδειξε θετική αντίδραση στη bakuchiol, τόσο σε συγκεντρώσεις 1% όσο και σε 0,1% και στην ασθενή δόθηκε η οδηγία να μην χρησιμοποιεί προϊόντα με το συγκεκριμένο συστατικό (76).

## 2.6 *Echinacea purpurea* (L.) Moench. (Εχινάκεια η πορφυρά)

Η *Echinacea purpurea* είναι ένα από τα πιο σημαντικά και γνωστά φαρμακευτικά φυτά παγκοσμίως και ανήκει στην οικογένεια Asteraceae. Είναι ενδημική ή / και καλλιεργούμενη σε Αυστρία, Βέλγιο, Ισπανία, Γαλλία, Γερμανία, Μολδαβία, Πολωνία, Ρωσία, Ουκρανία. Η *E. purpurea* είναι πολυετές φυτό, ύψους 100–150 cm. Οι ρίζες και το ρίζωμα του είναι πολύ ανεπτυγμένα. Οι ρίζες είναι κυλινδρικές, καφέ-γκρι εξωτερικά και λευκές εσωτερικά. Το υπέργειο στέλεχος είναι διακλαδιζόμενο. Το φυτό παράγει ρόδακα από φύλλα κατά τον πρώτο χρόνο της καλλιέργειας και ανθίζει μόνο τον δεύτερο χρόνο (77).

Η πόα της Εχινάκειας πορφυράς είναι παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία μικρών επιφανειακών πληγών (τοπική εφαρμογή). Επίσης είναι καλώς καθιερωμένης χρήσης φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για την πρόληψη και τη θεραπεία του κοινού κρυολογήματος (από του στόματος) (EMA).

Η ρίζα της Εχινάκειας πορφυράς είναι παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του κοινού κρυολογήματος και την βελτίωση των κηλίδων και των δοθιήνων λόγω ήπιας ακμής (EMA).

Στην παραδοσιακή θεραπευτική, χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, για το κοινό κρυολόγημα, τον πονόλαιμο, την ημικρανία, τους κολικούς, τις κράμπες στο στομάχι, τους πονόδοντους και για την επούλωση πληγών (78).

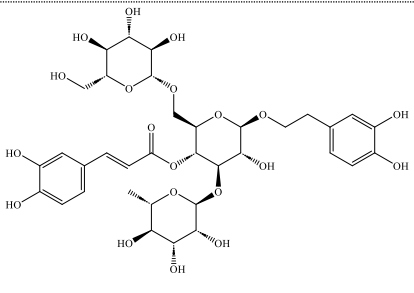
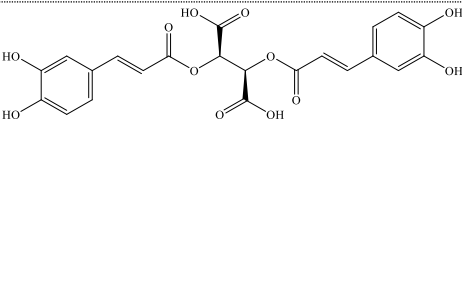
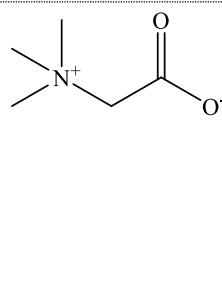
Τα κύρια συστατικά της ρίζας είναι:

- Αλκαμίδια (0,01-0,7%): κυρίως ισοβουτυλαμίδια λιπαρών οξέων ευθείας αλυσίδας με ολεφινικούς και/ή ακετυλενικούς δεσμούς π.χ. δωδεκα-2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*/*Z*-τετρα-εν-οϊκό ισοβουτυλαμίδιο, ενδεκα-2*Z*,4*E*-διεν-8,10-δι-υνοϊκό ισοβουτυλαμίδιο. Τα ισοβουτυλαμίδια περιέχουν κυρίως 2,4-διενοϊκές μονάδες.
- Παράγωγα καφεϊκού οξέος (2,0-2,8%): κυρίως κιχωρικό οξύ (2,3-*O*-δικαφεοϋλοτρυγικό οξύ, 1,7-2,4%) και καφταρικό οξύ (2-*O*-καφεοϋλοτρυγικό οξύ, 0,2-0,8%), χλωρογενικό και ισοχλωρογονικό οξύ
- Φαινυλοαιθανοειδείς γλυκοσίδες, κυρίως εχινικοσίδη, βερμπασκοσίδη, καφεοϋλο-εκινικοσίδη.

- Πολυσακχαρίτες και γλυκοπρωτεΐνες: αραβινογαλακτάνες και κυρίως μια γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από αραβινόζη (64-84%), γαλακτόζη (2-5%) και γαλακτοζαμίνη (6%).
- Αιθέριο έλαιο (0,1%) με κυριότερα συστατικά: β-καρνοφυλλένιο, οξείδιο καρνοφυλλενίου, χουμουλένιο, α-φελλανδρένιο, λιμονένιο, καμπφένιο, αλδεΐδες και διμεθυλοσουλφίδιο.
- Άλλα συστατικά: μικρές ποσότητες πολυακετυλενικών ενώσεων (πολυ-υνίων) (0,01 mg/100 g, συμπεριλαμβανομένων του τριδεκα-1-εν-3,5,7,9,11-πεντα-υνίου, του τριδεκα-1,11-διεν-3,5,7,9,-τετρα-υνίου και του τριδεκα-8,10,12-τρι-εν-2,4,6-τρι-υνίου).
- Μη τοξικά αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης: τουσσιλαγίνη και ισοτουσσιλαγίνη.

Τα κύρια συστατικά της πόας είναι:

- Παράγωγα καφεϊκού οξέος: κιχωρικό οξύ (1 - 5%), ακολουθούμενο από καφταρικό οξύ.
- Αλκαμίδια με κυριότερο το δωδεκα-2*E*,4*E*,8*Z*,10*E/Z*-τετρα-εν-οϊκό ισοβουτυλαμίδιο.
- Αιθέριο έλαιο (0,08–0,32%) με κυριότερες ενώσεις βορνεόλη, οξικό βορνυλεστέρα, πενταδεκα-8(*Z*)-εν-2-όνη, γερμακρένιο D, β-καρνοφυλλένιο και οξείδιο του καρνοφυλλενίου.
- Πολυσακχαρίτες (2-7%).
- Μελανίνες
- Λιποπολυσακχαρίτες και λιποπρωτεΐνες

		
Εχινakoσίδης	Κιχωρικό οξύ	Βεταΐνη

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διερεύνησε τα πιθανά οφέλη ενός συνδυασμού προβιοτικών (συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν στελέχη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*), λουπεόλης και εκχυλίσματος *Echinacea* ως

συμπλήρωμα διατροφής για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ακμής του προσώπου. Τα προβιοτικά είναι γνωστά για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, τη διατήρηση της ενυδάτωσης και τις θετικές επιδράσεις τους στον επιδερμικό φραγμό. Η λουπεόλη έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας που στοχεύει τα κύρια παθογόνα χαρακτηριστικά της ακμής, ενώ η *Echinacea* παρουσιάζει αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Με τη χρήση του συμπληρώματος παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της ακμής, με μεγαλύτερη από 56% μείωση στις συνολικές βλάβες του προσώπου. Το συμπλήρωμα βελτίωσε επίσης τη μικροβιακή δυσβίωση, ελέγχοντας την ανάπτυξη βακτηρίων που σχετίζονται με την ακμή και διεγείροντας την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων. Η μελέτη πρότεινε ότι ο συνδυασμός προβιοτικών, λουπεόλης και εκχυλίσματος *E. purpurea* σε ένα συμπλήρωμα διατροφής είναι ασφαλής, καλά ανεκτός και δυναμικά αποτελεσματικός στη μείωση των εκδηλώσεων της ακμής του προσώπου (79).

Μια μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα ενός τυποποιημένου εκχυλίσματος *Echinacea* στη βελτίωση της ακμής. Το τυποποιημένο εκχύλισμα αδρανοποίησε το *C.acnes* ακόμη και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από αυτές που συνήθως συνιστώνται. Ανέστειλε επίσης την επαγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-6, IL-8 και TNF- $\alpha$ , υποδηλώνοντας διπλό όφελος για τους ασθενείς με ακμή. Σε αντίθεση με ορισμένα άλλα φυτικά εκχυλίσματα, το συγκεκριμένο εκχύλισμα είναι ένα τυποποιημένο εμπορικό σκεύασμα με άδεια για χορήγηση από το στόμα, καθιστώντας το δυναμικά ασφαλές για χρήση στη θεραπεία της ήπιας ακμής. Η μελέτη ανέδειξε διάφορες ιδιότητες του σκευάσματος, όπως η αντιοξειδωτική και η επουλωτική του δράση, που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη θεραπεία της ακμής. Συμπερασματικά, η μελέτη πρότεινε ότι οι αντιβακτηριακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του το καθιστούν μια δυναμικά χρήσιμη συμπληρωματική θεραπεία για την ακμή (80,81).

#### *Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Η βραχυπρόθεσμη χρήση της *E. purpurea* σχετίζεται με καλό προφίλ ασφάλειας και με ελαφρύ κίνδυνο παροδικών και αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, όπως δερματίτιδα εξ επαφής, έκζεμα, τοπικό εξάνθημα και αγγειοοίδημα στα χείλη (82,83).

### Αντενδείξεις

Οι ασθενείς με αλλεργία σε φυτά της οικογένειας Asteraceae δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν προϊόντα που περιέχουν *E. purpurea*. Επίσης, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων αντενδείκνυται η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (82). Επίσης, αντενδείκνυται η χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Ακόμη, τα σκευάσματα *E. purpurea* αντενδείκνυται σε ορισμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με συστηματικές προοδευτικές ασθένειες όπως φυματίωση, λευχαιμία, διαταραχές κολλαγόνου, σκλήρυνση κατά πλάκας και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Επίσης, αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, ανοσοανεπάρκειας και σε ασθένειες των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος (83,84).

## 2.7 *Camellia sinensis* (L.) Kuntze non fermentatum folium (Πράσινο τσάι)

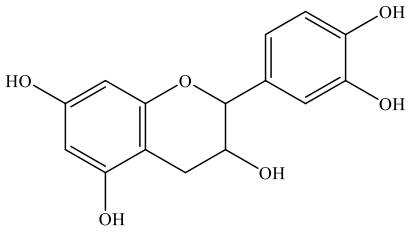
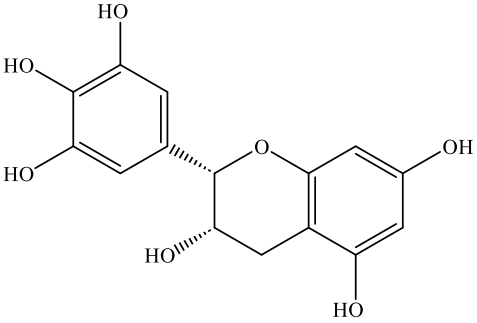
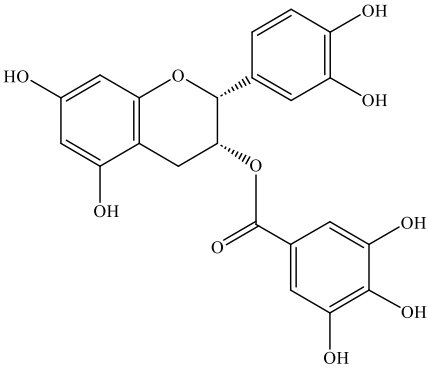
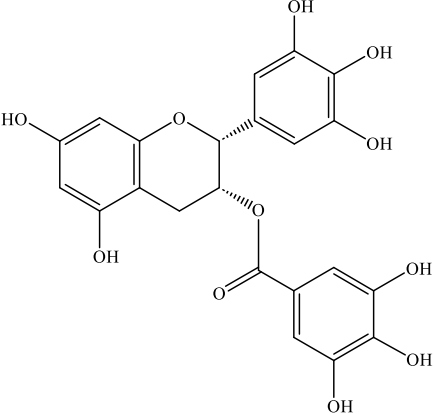
Το πράσινο τσάι είναι ένα πολύ δημοφιλές ρόφημα που καταναλώνεται παγκοσμίως και παράγεται από τα φρέσκα φύλλα του φυτού *Camellia sinensis* (Theaceae). Για την παραγωγή του πράσινου τσαγιού, τα φρεσκοκομμένα φύλλα υφίστανται επεξεργασία με ατμό για να αποφευχθεί η ζύμωση του προϊόντος. Αυτή η διαδικασία καταστρέφει τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη διάσπαση των χρωστικών στα φύλλα και επιτρέπει στο τσάι να διατηρήσει το πράσινο χρώμα του κατά τη διάρκεια των επακόλουθων διεργασιών συμπίεσης και ξήρανσης. Επίσης, με αυτή τη μέθοδο δεν καταστρέφονται οι πολυφαινόλες που περιέχει το πράσινο τσάι (85).

Το πράσινο τσάι είναι παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για την ανακούφιση της κόπωσης και του αισθήματος αδυναμίας (EMA).

Τα κύρια συστατικά είναι:

- Μεθυλοξανθίνες: καφεΐνη (2,5-4,2%), θεοφυλλίνη (0,02-0,04%), θεοβρωμίνη (0,15-0,2%)
- Φλαβονοειδή:
  - Φλαβονόλες: κερκετίνη, καμπερόλη, μυρικετίνη, κυρίως ως 3-O-γλυκοσίδες
  - Φλαβόνες: απιγενίνη, λουτεολίνη ως C-γλυκουρονίδια
  - Φλαβανόλες (10-25%)
- Κατεχίνες: (-)-επικατεχίνη, (-)-επικατεχίνη-3-O-γαλλική, (-)-επιγαλλοκατεχίνη και (-)-επιγαλλοκατεχίνη-3-O-γαλλική

- Φαινολικά οξέα: μεταξύ άλλων χλωρογενικό οξύ, γαλλικό οξύ
- Αμινοξέα: 19 αμινοξέα, μεταξύ των οποίων η θεανίνη [5-N-αιθυλογλουταμίνη (3% w/w)]
- Τερπενικές σαπωνίνες
- Πολυσακχαρίτες (13 %)
- Προανθοκυανιδίνες (ταννίνες)

	
<p>Επικατεχίνη</p>	<p>Επιγαλλοκατεχίνη</p>
	
<p>Γαλλική επικατεχίνη</p>	<p>Γαλλική επιγαλλοκατεχίνη</p>

Οι πολυφαινόλες του τσαγιού, σε χρήση από το στόμα ή τοπικά, μπορεί να είναι ευεργετικές στη μείωση της παραγωγής σμήγματος και στην πρόληψη ή θεραπεία της κοινής ακμής (86). Συνολικά, οι πολυφαινόλες του τσαγιού βρέθηκε ότι είναι καλά ανεκτές τόσο σε τοπική εφαρμογή όσο και σε από του στόματος λήψη. Έχουν αντιμικροβιακή δράση έναντι βακτηρίων που σχετίζονται με την ακμή, οδηγούν σε αυξημένη κυτταρική απόπτωση και εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Μια τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πράσινου τσαγιού, εκχυλίσματος μπαμπού (*Bambusa vulgaris* Nees) και γαλακτικού οξέος 5% για τη θεραπεία της κοινής ακμής με την παράλληλη χρήση σονοφόρεσης (χρήση ηχητικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας). Η σονοφόρεση θεωρείται μια ασφαλής διαδικασία χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο συνδυασμός πράσινου τσαγιού, εκχυλίσματος μπαμπού και γαλακτικού οξέος, που χορηγήθηκε μέσω σονοφόρεσης, μείωσε τα δερματικά εξανθήματα και το σμήγμα σε άτομα με ήπια έως μέτρια κοινή ακμή. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ενώ η σονοφόρεση με τον συγκεκριμένο συνδυασμό συστατικών είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την ήπια έως μέτρια ακμή, δεν μπορεί να αντικαταστήσει θεραπείες για σοβαρές μορφές ακμής και θα πρέπει να θεωρείται ως πρόσθετη θεραπεία (87).

Μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός από του στόματος σκευάσματος που περιέχει εκχύλισμα πράσινου τσαγιού χωρίς καφεΐνη σε γυναίκες με μετεφηβική ακμή. Το εκχύλισμα τυποποιήθηκε ώστε να περιέχει περίπου 57% γαλλική επιγαλλοκατεχίνη και 16% γαλλική επικατεχίνη, με ελάχιστα επίπεδα άλλων κατεχινών και χορηγήθηκε σε κάψουλες (500 mg εκχυλίσματος ανά κάψουλα). 80 άτομα χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, λαμβάνοντας 1500 mg του τυποποιημένου εκχυλίσματος ή του εικονικού φαρμάκου (κυτταρίνη) καθημερινά για 4 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των βλαβών της ακμής στη μύτη, στην περιστοματική περιοχή και στο πηγούνι -αλλά όχι στο σύνολο των βλαβών- στην ομάδα που έλαβε το τυποποιημένο εκχύλισμα μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, υποδηλώνοντας έτσι τα πιθανά οφέλη ενός συμπληρώματος διατροφής πράσινου τσαγιού στον έλεγχο της ακμής (88).

Μια ακόμη μελέτη αξιολόγησε την κλινική αποτελεσματικότητα και την ανοχή του δέρματος σε ένα τοπικό σκεύασμα, που περιείχε σκόνη φύλλων αλόης (*Aloe barbadensis* Mill.), εκχύλισμα φλοιού *Garcinia mangostana* L. και εκχύλισμα φύλλων πράσινου τσαγιού σε σύγκριση με ένα εμπορικά διαθέσιμο σκεύασμα κλινδαμυκίνης 1% σε άτομα με ήπια έως μέτρια ακμή. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας, και τα δύο σκευάσματα μείωσαν τον αριθμό των φλεγμονωδών βλαβών, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με το σκεύασμα πράσινου τσαγιού. Η συγκεκριμένη ομάδα εμφάνισε επίσης σημαντική μείωση του ερυθήματος και της υπερμελάγχρωσης. Ακόμη, εμφανίστηκε μεγαλύτερη μείωση του δείκτη σοβαρότητας

της ακμής (ASI) σε σύγκριση με την ομάδα που χρησιμοποίησε το σκεύασμα κλινδαμυκίνης, αν και όχι στατιστικά σημαντική. Επίσης και τα δύο σκευάσματα ήταν καλά ανεκτά και δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης (89).

Τέλος, μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν υγιείς άντρες εθελοντές, είχε ως στόχο να μελετήσει τις πιθανές επιδράσεις μιας σταθερής σύνθεσης [γαλάκτωμα νερό σε λάδι, (w/o)], που περιείχε 3% εκχύλισμα πράσινου τσαγιού, στην παραγωγή σμήγματος. Το σκεύασμα έδειξε μια σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση του σμήγματος σε μια περίοδο 60 ημερών. Η μελέτη προτείνει περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του σκευάσματος σε παθήσεις όπως η κοινή ακμή, συγκρίνοντάς το με συμβατικές θεραπείες (90).

## **2.8 *Silybum marianum* L. Gaertn.**

Το *Silybum marianum* L. Gaertn (κν. γαϊδουράγκαθο) ανήκει στην οικογένεια Asteraceae και είναι ένα από τα παλαιότερα γνωστά θεραπευτικά φυτά. Είναι ιθαγενές στη νότια Ευρώπη, τη νότια Ρωσία, την Ασία, την Αφρική και έχει προσαρμοστεί στη Βόρεια και Νότια Αμερική, καθώς και στη Νότια Αυστραλία. Χρησιμοποιείται ευρέως στην παραδοσιακή ευρωπαϊκή ιατρική για πάνω από δύο χιλιάδες χρόνια, ειδικά για τη θεραπεία ηπατικών διαταραχών.

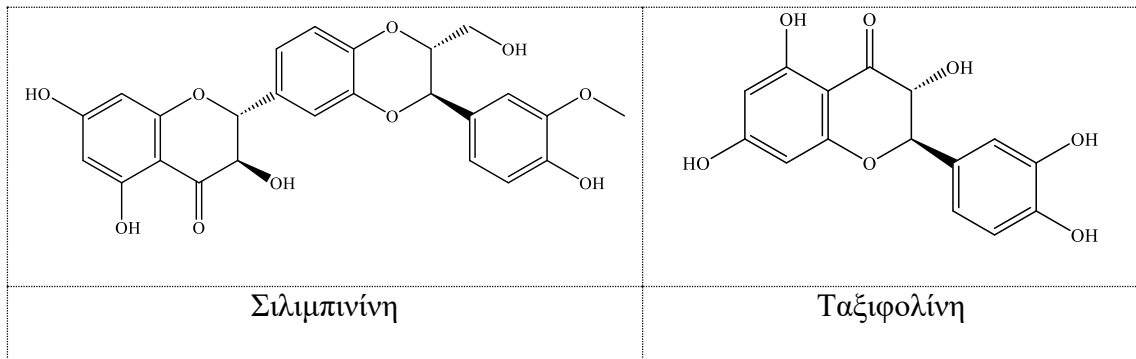
Ο καρπός του (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus) είναι παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για τη συμπτωματική ανακούφιση πεπτικών διαταραχών, όπως αίσθημα πληρότητας και δυσπεψίας και για την υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας, εφόσον έχουν αποκλειστεί σοβαρές παθήσεις (EMA) (91).

Τα κύρια συστατικά της δρόγης είναι:

- Φλαβονολιγνάνια (1,3-3%): σιλυβινίνη και ισοσιλυβινίνη (Α και Β), σιλυκριστίνη, σιλυδιανίνη κ.ά.
- Φλαβονοειδή: κυρίως απιγενίνη, χρυσοεριοόλη, εριοδικτυόλη, ταξιφολίνη, κερκετίνη, διυδροκαιμπερόλη, καμπερόλη
- Λιπαρά έλαια (20-30%): λινελαϊκό οξύ (35-55%), ελαϊκό οξύ (24-30%), παλμιτικό (8-12%), λινολενικό (3-7%), βεχενικό (3-9%) κ.ά.
- Φυτοστερόλες (0,2-0,6%), κυρίως β-σιτοστερόλη
- Αιθέριο έλαιο (κυρίως μονοτερπένια)



Η σιλυμαρίνη είναι ένα τυποποιημένο εκχύλισμα από τα σπέρματα της δρόγης (92,93). Αποτελείται από επτά флаβονολιγνάνια (σιλυβινίνη A, σιλυβινίνη B, ισοσιλυβινίνη A, ισοσιλυβινίνη B, σιλυχριστίνη, ισοσιλυχριστίνη και σιλυδιανίνη) και το διυδροφλαβονοειδές ταξιφολίνη. Η σιλυβινίνη αποτελεί το σημαντικότερο βιοδραστικό συστατικό και είναι μίγμα των διαστερεοϊσομερών, σιλυβινίνης A και σιλυβινίνης B (93).



Η σιλυμαρίνη ασκεί αντιοξειδωτική δράση με διάφορους τρόπους. Πρώτον, με άμεση σάρωση των ελεύθερων ριζών. Δεύτερον, με την πρόληψη του σχηματισμού ελεύθερων ριζών αναστέλλοντας συγκεκριμένα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ελεύθερων ριζών ή με τη διατήρηση της ακεραιότητας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων των μιτοχονδρίων σε συνθήκες στρες (94). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι τα флаβονολιγνάνια της σιλυμαρίνης προλαμβάνουν και μειώνουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Ακόμη, η σιλυμαρίνη (χάρη στη σιλυβινίνη που περιέχει) έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη βελτίωση και στη μείωση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η σιλυβινίνη αναστέλλει την έκφραση προφλεγμονωδών μορίων (95).

#### *Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Η per os σιλυμαρίνη είναι καλά αποδεκτή και έχουν αναφερθεί λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ήπια γαστρεντερική διαταραχή, ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ναυτία, πονοκέφαλος, πόνος στις αρθρώσεις, κνησμός και ήπια καθαρτικά συμπτώματα (96). Ακόμη, δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς δοκιμές για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, την γονιδιατοξικότητα και την καρκινογένεση (EMA) (91).

### *Αντενδείξεις*

Αντενδείκνυται η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Επίσης, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη χρήση της σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών (91).

Μια συγκριτική, οιονοί πειραματική κλινική δοκιμή με 30 ασθενείς αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια κρέμας σιλυμαρίνης 1,4% συγκριτικά με πίνιγκ σαλικυλικού οξέος 30% στη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας κοινής ακμής. Το πίνιγκ εφαρμόστηκε ως θεραπεία ιατρείου στο μισό πρόσωπο κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες. Η τοπική κρέμα σιλυμαρίνης συνταγογραφήθηκε ως θεραπεία στο σπίτι, δύο φορές την ημέρα, στο άλλο μισό του προσώπου για 3 μήνες. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το Παγκόσμιο Σύστημα Αξιολόγησης της Ακμής (Global Acne Grading System, GAGS), φωτογραφική αξιολόγηση και κλίμακα αυτοαξιολόγησης των ασθενών. Καταγράφηκε υπερμελάγχρωση σε 2 περιπτώσεις στην πλευρά που είχε υποστεί αγωγή με σαλικυλικό οξύ, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για την κρέμα σιλυμαρίνης. Επίσης, η τοπική κρέμα σιλυμαρίνης έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα με τα πίνιγκ σαλικυλικού οξέος 30%. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί μια πολλά υποσχόμενη και ασφαλής μέθοδος θεραπείας για την ήπια έως μέτρια κοινή ακμή (97).

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με 60 ασθενείς με ακμή επικεντρώθηκε στα θεραπευτικά αποτελέσματα της σιλυμαρίνης, όταν αυτή χορηγείται per os. Η σιλυμαρίνη βρέθηκε να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη δοξυκυκλίνη στο Παγκόσμιο Σύστημα Αξιολόγησης της Ακμής (GAGS) και βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματική στο δείκτη σοβαρότητας της ακμής (ASI). Ακόμη, ο συνδυασμός σιλυμαρίνης με δοξυκυκλίνη βελτίωσε το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η μελέτη προτείνει ότι η σιλυμαρίνη, τόσο μόνη της όσο και σε συνδυασμό με τη δοξυκυκλίνη, μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της κοινής ακμής. Ωστόσο, περιορισμοί, όπως το μικρό μέγεθος του δείγματος, αναγνωρίζονται και συνιστάται περαιτέρω έρευνα με υψηλότερες δόσεις σιλυμαρίνης για πιο ακριβή αποτελέσματα (98).

Τέλος, μια πολυκεντρική μελέτη διάρκειας ενός έτους είχε ως στόχο να επικυρώσει την αποτελεσματικότητα ενός πατενταρισμένου φυσικού προϊόντος που περιέχει εκχύλισμα γαϊδουράγκαθου (από τον καρπό του φυτού). Επίσης, η μελέτη στόχευσε στην αναπαραγωγή ενός πλαισίου χρήσης όμοιο με αυτό της πραγματικής ζωής. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της έκκρισης σμήγματος, μείωση των ελεύθερων λιπαρών

οξέων στο σμήγμα και αύξηση της έκφρασης συγκεκριμένων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην πρόληψη του σχηματισμού ελεύθερων λιπαρών οξέων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το προϊόν βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης στο δέρμα με τάση ακμής (99).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΨΩΡΙΑΣΗ

#### 3.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, συχνή, φλεγμονώδης δερματοπάθεια η οποία συνδέεται με διάφορες σοβαρές παθήσεις όπως η κατάθλιψη και η ψωριασική αρθρίτιδα. Η κλασική μορφολογία της ψωρίασης περιλαμβάνει την εμφάνιση σαφώς αφοριζόμενων, ερυθρηματολεπιδωδών πλακών που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια (σε ασθενείς με λευκό δέρμα) ή γκρι λέπια (σε ασθενείς με μαύρο δέρμα). Η ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και επηρεάζει πάνω από 60 εκατομμύρια ενήλικες και παιδιά παγκοσμίως (100).

Η ψωρίαση είναι μια νόσος με πλούσια ιστορία. Από τους προϊστορικούς χρόνους υπάρχουν αναφορές τόσο σε αιγυπτιακούς πάπυρους, όσο και στην ελληνική μυθολογία και μάλιστα τη χαρακτήριζαν ως «κατάρρα των θεών». Στη συνέχεια, στα χρόνια του Ιπποκράτη και στην Παλαιά Διαθήκη είχε συνδεθεί λανθασμένα με τη λέπρα. Πολύ αργότερα, στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα έγινε διάκριση της λέπρας σε “*Lepra Leprosa*” και της ψωρίασης σε “*Psora Leprosa*” από τον Willan (101). Τέλος, ο Hebra το 1840 έδωσε την τελική ονομασία «ψωρίαση» (102).

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της ψωρίασης είναι περίπου 2%, αλλά διαφέρει ανάλογα με την περιοχή. Εμφανίζεται χαμηλότερη συχνότητα της νόσου σε Ασιάτες και Αφρικανούς και έως και 11% επιπολασμός στους Καυκάσιους και Σκανδιναβούς (103).

Η γεωγραφική διακύμανση του επιπολασμού της ψωρίασης μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στο κλίμα, στο γενετικό υπόβαθρο και στην έκθεση σε αντιγόνα. Υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού έχουν αναφερθεί σε χώρες με μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη και, αντίθετα, χαμηλότερα ποσοστά έχουν παρατηρηθεί σε χώρες που βρίσκονται πιο κοντά

στον ισημερινό. Παρόμοια ευρήματα έχουν επίσης αναφερθεί και για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Το «φαινόμενο του ισημερινού» μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως τα επίπεδα βιταμίνης D και η έκθεση σε παθογόνα, δεν είναι όμως ακόμη καλά κατανοητό (104).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποίησαν οι Parisi et al, για την οποία χρησιμοποίησαν 3 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE, EMBASE και Web of Science) δεν υπήρξε ξεκάθαρο συμπέρασμα αν ο επιπολασμός της ψωρίασης είναι μεγαλύτερος στους άντρες ή στις γυναίκες (105).

Σχετικά με την παιδική ψωρίαση, υπολογίζεται ότι στο 10% των ασθενών, η ψωρίαση κάνει την εμφάνισή της πριν την ηλικία των 10 ετών, ενώ στο 2% πριν την ηλικία των 2 ετών και θεωρείται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν χειρότερη πρόγνωση και ισχυρότερο οικογενειακό ιστορικό (106).

Οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν μείωση της ποιότητας της ζωής τους αντίστοιχη ή εντονότερη με τους ασθενείς που πάσχουν από άλλες χρόνιες ασθένειες, όπως ο διαβήτης και η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (103). Φαίνεται πως αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες συνδέονται με τη σοβαρότητα της ψωρίασης. Επίσης, οι ασθενείς με ψωρίαση συχνά εμφανίζουν μεταβολικά νοσήματα όπως παχυσαρκία, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση (107).

### **3.2. Παθογένεια**

Η ψωρίαση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Στην παθογένειά της συμμετέχουν γενετικοί παράγοντες, περιβαλλοντικοί παράγοντες και μια διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση. Η νόσος εμφανίζει δύο ηλικιακές κορυφές της επίπτωσης, η πρώτη τη 2<sup>η</sup>-3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής και η δεύτερη μετά την 5<sup>η</sup> δεκαετία. Με βάση αυτές τις κορυφές, έχει προταθεί η διάκριση της νόσου σε τύπους. Ο **Τύπος 1** χαρακτηρίζεται από πρόωμη έναρξη, θετικό οικογενειακό ιστορικό, βαρύτερη κλινική πορεία και αυξημένη συσχέτιση με το αντιγόνο HLA-Cw6. Ο **Τύπος 2** χαρακτηρίζεται από όψιμη έναρξη, σποραδική εμφάνιση, ηπιότερη κλινική πορεία και χαμηλή συσχέτιση με το αντιγόνο HLA-Cw6 (102).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ψωρίασης είναι η παρατεταμένη φλεγμονή που οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και σε δυσλειτουργική διαφοροποίηση αυτών (108). Πιο συγκεκριμένα, τα κερατινοκύτταρα παίζουν

ουσιαστικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στη φάση συντήρησης της ψωρίασης. Ως κομμάτι του ανοσοποιητικού συστήματος, τα κερατινοκύτταρα μπορούν να αντιδράσουν σε διάφορους παράγοντες. Όταν βρίσκονται υπό στρες απελευθερώνουν νουκλεοτίδια και αντιμικροβιακά πεπτίδια (antimicrobial peptides-AMPs), οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση των πλασμακυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (plasmacytoid dendritic cells, pDCs). Στη συνέχεια, τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα (myeloid dendritic cells, mDCs), τα οποία είναι αντιγονοπαρουσιαστικά, ενεργοποιούνται και εκκρίνουν IFN- $\alpha$  (Interferon- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$  (Interferon-  $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$  (109).

Εκτός από τη συμμετοχή στη φάση έναρξης, τα κερατινοκύτταρα λειτουργούν ως ενισχυτές της ψωριασικής φλεγμονής και στη συνέχεια της νόσου. Μόλις ενεργοποιηθούν από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μπορούν να παράγουν άφθονες χημειοκίνες (π.χ. CXCL1/2/3, CXCL8, CXCL9/10/11, CCL2 και CCL20). Ακολουθεί η ενεργοποίηση λευκοκυττάρων (όπως ουδετερόφιλα, κύτταρα Th17, δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα), αντιμικροβιακών πεπτιδίων (π.χ. S100A7/8/9/12, hBD2 και LL37) για την πρόκληση έμφυτης ανοσίας και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών για την ενίσχυση της φλεγμονής. Επιπλέον, τα κερατινοκύτταρα, μαζί με τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγούν στην αναδιοργάνωση των ιστών μέσω ενεργοποίησης και πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και εναπόθεση εξωκυττάριας μήτρας. Όλα τα παραπάνω, έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση και τη διατήρηση της ψωρίασης με υπερπολλαπλασιασμό και ανώμαλη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, διεσταλμένα αιμοφόρα αγγεία και διηθημένα φλεγμονώδη κύτταρα όπως τα λευκοκύτταρα (109).

### **3.2.1 Γενετικοί Παράγοντες**

Έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση της ψωρίασης είναι σημαντικά υψηλότερη στους συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, καθώς και μεταξύ των μονοζυγωτικών σε σχέση με τα διζυγωτικά δίδυμα (110).

Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση σύνδεσης (linkage analysis) εντόπισε εννέα διαφορετικές περιοχές γονιδίων, γνωστές ως PSORS (Psoriasis Susceptibility), οι οποίες πιθανά συμβάλλουν στην ευαισθησία στη νόσο. Από αυτές τις 9, η γονιδιακή περιοχή που φαίνεται να συνδέεται ισχυρότερα με την εμφάνιση της νόσου είναι η PSORS1 (111).

Η PSORS1 εντοπίζεται στο 30-50% των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας, αλλά η διεισδυτικότητα του είναι μόνο 15%. Αυτό υποδηλώνει την ισχυρή συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων και άλλων γενετικών μεταλλάξεων στη παθογένεια της νόσου. Εκτός από την PSORS1 έχουν απομονωθεί και άλλες πιθανές προδιαθεσικές για την ψωρίαση γονιδιακές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα, στις περιοχές PSORS2 έως και PSORS9 έχουν εντοπιστεί διάφοροι μικροδορυφορικοί δείκτες και συγκεκριμένες αλληλουχίες οι οποίες φαίνεται πως σχετίζονται με τον φαινότυπο της νόσου. Ειδική αναφορά αξίζει να γίνει στην περιοχή PSORS4, στην οποία εμπεριέχονται γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία της κερατινοποίησης. Τέλος, φαίνεται πως η συγκεκριμένη γονιδιακή περιοχή πιθανώς να επηρεάζει την τελική διαφοροποίηση των επιδερμικών κυττάρων (112).

### **3.2.2 Εκλυτικοί Παράγοντες**

Οι εκλυτικοί παράγοντες της νόσου μπορούν να χωριστούν σε ενδογενείς και εξωγενείς. Ας εξετάσουμε πρώτα κάποιους από τους εξωγενείς εκλυτικούς παράγοντες (113).

Στους ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν μετά από κάποιο **τραυματισμό του δέρματος**. Αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο Koebner. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη νέων ψωριασικών βλαβών σε υγιείς δερματικές περιοχές όπως το τατουάζ, οι ακτινοβολίες, οι ιογενείς λοιμώξεις, οι ραβδώσεις κ.λπ. Οι διάφοροι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των νέων βλαβών περιλαμβάνουν τη συμμετοχή φλεγμονωδών μεσολαβητών που προέρχονται από μαστοκύτταρα όπως η τρυπτάση, η IL-6, η IL-8, η IL-17 και η IL-36γ. Επιπλέον, η αυξημένη έκφραση του νευρικού αυξητικού παράγοντα (Nerve Growth Factor, NGF) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) έχουν συνδεθεί με το φαινόμενο Koebner (114).

Ορισμένα **φάρμακα** έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας ψωρίασης, καθώς και για την πρόκληση νέων ψωριασικών βλαβών σε κλινικά μη εμπλεκόμενο δέρμα ασθενών με ψωρίαση. Κάποια από αυτά τα φάρμακα είναι οι β-αναστολείς, το λίθιο, τα φάρμακα κατά της ελονοσίας, οι ιντερφερόνες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η τερβιναφίνη, η τετρακυκλίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (113).

Οι **λοιμώξεις** αποτελούν επίσης εκλυτικό παράγοντα με βασικό εκπρόσωπο τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, οι οποίες συνδέονται με την εμφάνιση σταγονοειδούς ψωρίασης (102).

Επίσης, **ο τρόπος ζωής και η διατροφή** μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φολικό οξύ, βιταμίνη D και αντιοξειδωτικά μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση της νόσου (113). Ακόμη, φαίνεται πως υπάρχει ένας φαύλος κύκλος ανάμεσα στη φλεγμονή του δέρματος και στο μικροβίωμα του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, η φλεγμονή στο δέρμα δημιουργεί συγκεκριμένες αποικίες βακτηρίων στο έντερο, οι οποίες με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη φλεγμονή στο δέρμα. Επομένως, η αποκατάσταση του εντερικού μικροβιώματος με τη βοήθεια **προβιοτικών** θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό κλειδί για τη θεραπεία της ψωρίασης (107).

Σχετικά με την **κατανάλωση αλκοόλ** φαίνεται πως οι ασθενείς με ψωρίαση καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της ασθένειας φαίνεται πως είναι περίπλοκη. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί μια άμεση μέθοδο ψυχολογικής ανακούφισης των ασθενών με ψωρίαση αλλά παράλληλα μέσω της συστημικής φλεγμονής που προκαλεί, επιδεινώνει τη νόσο (115).

Ακόμη, το **κάπνισμα** έχει συνδεθεί με την έναρξη της νόσου, την επιδείνωση αλλά και την μειωμένη απόκριση στη θεραπεία. Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση του καπνίσματος με την ψωρίαση. Βασικό στοιχείο είναι πως το κάπνισμα προκαλεί οξειδωτικό στρες και παραγωγή επικίνδυνων ελεύθερων ριζών, παρεμβαίνοντας σε μονοπάτια σήματος που σχετίζονται με την ψωρίαση (116).

Η έκθεση στην **υπεριώδη ακτινοβολία** είναι συνήθως ευεργετική στην ψωρίαση, αλλά για ένα μικρό ποσοστό ασθενών που υπολογίζεται μεταξύ 5 και 20%, η ψωρίαση επιδεινώνεται (117).

Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε κάποιους από τους ενδογενείς εκλυτικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο. Η **παχυσαρκία** αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ψωρίασης και παράγοντα επιδείνωσης της νόσου. Όπως είναι γνωστό, τα παχύσαρκα άτομα έχουν επιπλέον ποσότητα λιπώδη ιστού. Ο λιπώδης ιστός είναι ένας ενεργός ενδοκρινής αδένας ο οποίος εκκρίνει πολλές προ-φλεγμονώδες κυτταροκίνες όπως IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ 11. Αυτές δημιουργούν μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής στο σώμα

συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεια της νόσου. Η απώλεια βάρους και μόνο φαίνεται πως μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της ψωρίασης και να βελτιώσει την απόκριση στην από του στόματος θεραπεία και στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (113).

Το **οξειδωτικό στρες** φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και αντιδραστικών ειδών αζώτου έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση και την επιδείνωση της νόσου της ψωρίασης. Παράλληλα, στους ασθενείς με ψωρίαση παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση και δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών (καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση, ασκορβικό οξύ, β-τοκοφερόλη) (115).

Έχει αναφερθεί ότι το **ψυχολογικό στρες** προηγείται της εκδήλωσης της νόσου στο 44% των ασθενών με ψωρίαση και προκαλεί επαναλαμβανόμενες δερματικές εξάρσεις έως και στο 88% των ασθενών. Επιπλέον, ασθενείς που αναφέρουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικού στρες εμφανίζουν περισσότερα σοβαρά συμπτώματα του δέρματος και των αρθρώσεων από εκείνους που ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα ψυχολογικού στρες. Στην πραγματικότητα, το ψυχολογικό στρες παίζει ρόλο στην εξέλιξη της νόσου αλλά παράλληλα αποτελεί και συνέπεια της ζωής με ψωρίαση (118).

Τέλος, **ορμονικοί παράγοντες** επηρεάζουν την σοβαρότητα της ψωρίασης. Πιο συγκεκριμένα, η επίπτωση της νόσου φαίνεται να κορυφώνεται στις γυναίκες κατά την εφηβεία, μετά τον τοκετό και κατά την εμμηνόπαυση, ενώ τα συμπτώματα βελτιώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (119).

### 3.3 Συννοσηρότητες

Οι ασθενείς με ψωρίαση, ιδίως όσοι πάσχουν από σοβαρή μορφή, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συστηματικών συννοσηροτήτων, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η καρδιαγγειακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης (120).

Η σχέση της ψωρίασης με τα καρδιαγγειακά προβλήματα, έχει να κάνει με κοινούς παράγοντες κινδύνου, γενετικούς παράγοντες, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η συμμετοχή της φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική φλεγμονή προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκλήρυνση και έμφραγμα, στην περίπτωση που προσβάλλονται οι στεφανιαίες αρτηρίες (121).



Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια ακόμη συννοσηρότητα, που σχετίζεται με την ψωρίαση και μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία. Η έγκαιρη θεραπεία είναι επιτακτική για να βοηθήσει στην πρόληψη των επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών (122).

Αν και δεν είναι σαφές εάν ο διαβήτης προηγείται της ψωρίασης, οι περισσότερες μελέτες υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών αναπτύσσει διαβήτη μετά τη διάγνωση της ψωρίασης, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζεται σε ασθενείς με σοβαρή μορφή ψωρίασης, οι οποίοι φαίνεται να είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ψωρίαση (123).

Μία από τις πιο σημαντικές συννοσηρότητες που εντοπίζονται σε ασθενείς με ψωρίαση είναι το μεταβολικό σύνδρομο, μια παθολογική κατάσταση με ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, όπως η σπλαχνική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη/αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, η δυσλιπιδαιμία (αυξημένη LDL-χοληστερόλη, μειωμένη HDL-χοληστερόλη και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων) και η υπέρταση. Η συστηματική φλεγμονή εμφανίζεται τόσο στην ψωρίαση, όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο, με τους δείκτες φλεγμονής να είναι αυξημένοι και στις δύο ασθένειες. Παραμένει ασαφές εάν το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί αιτία ή συνέπεια της ψωρίασης (123).

### 3.4 Κλινικές Εκδηλώσεις

Η **κατά πλάκας ψωρίαση** αποτελεί την πιο συχνή μορφή της νόσου και απαντά σχεδόν στο 90% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά, αργυρόχροα λέπια. Οι βλάβες παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή και εντοπίζονται συχνότερα στα γόνατα, στους αγκώνες, στο τριχωτό της κεφαλής και στην μηρογεννητική περιοχή. Κάποια κλινικά σημεία της ψωρίασης είναι (124):

- Το σημείο του στεατοκηρίου: Αν η επιφάνεια της ψωριασικής βλάβης ξυθεί με ένα νυστέρι συμβαίνει απομάκρυνση λεπιών με τη μορφή μικρών κομματιών, μια διαδικασία που ομοιάζει με την αποφλοιώση ενός κεριού.
- Το σημείο Auspitz: Με περαιτέρω απόξεση της πλάκας εμφανίζεται ερυθρηματώδες υπόβαθρο και αιμορραγικές εστίες.

Η **ψωριασική ονυχία** είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για συννοσηρότητες, όπως η ψωριασική αρθρίτιδα και ο μεγαλύτερος βαθμός βαρύτητας της ψωρίασης κατά πλάκας (125). Κατά τη διάρκεια της ζωής, έως και το 90% όλων των ψωριασικών ασθενών θα έχουν αλλοιώσεις ονύχων. Οι βλάβες των ονύχων, συχνά εμφανίζονται περίπου 10 χρόνια αργότερα από τις δερματικές βλάβες, γεγονός που μπορεί εν μέρει να είναι ο λόγος για τον οποίο η ψωριασική ονυχία παρατηρείται λιγότερο συχνά στα παιδιά. Οι βλάβες μπορεί να αφορούν τη μήτρα, την κοίτη του όνυχος ή και τα δύο. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούνται βοθρία, λευκονυχία, ευθραυστότητα, σταγόνα «ελαιού», ονυχόλυση, γραμμοειδείς αιμορραγίες κ.α. (126).

Η **σταγονειδής ψωρίαση** είναι μια εκρηκτική μορφή ψωρίασης, με πολλές μικρές βλάβες. Εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς ενήλικες και παιδιά χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης. Η στρεπτοκοκκική λοίμωξη θεωρείται παράγοντας πυροδότησης για την έναρξη της σταγονοειδούς ψωρίασης. Η κλινική πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη. Μπορεί να υποχωρήσει αυθόρμητα μετά από λίγους μήνες ή να επιμείνει και να μετατραπεί σε κατά πλάκας ψωρίαση (127).

Η **φλυκταινώδης ψωρίαση** είναι μια μορφή ψωρίασης που χαρακτηρίζεται από φλύκταινες, που περιέχουν ουδετερόφιλα. Η πάθηση έχει δύο διακριτούς υποτύπους: την **εντοπισμένη** και τη **γενικευμένη** φλυκταινώδη ψωρίαση. Η εντοπισμένη προσβάλλει τις παλάμες και τα πέλματα. Σε αυτή τη μορφή ανήκουν η ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων και η συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau (128).

Η **γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση** είναι μια σπάνια δερματοπάθεια που έχει εκτιμώμενη παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης 2-7 άτομα ανά εκατομμύριο (128). Οι γενικευμένες μορφές φλυκταινώδους ψωρίασης περιλαμβάνουν την οξεία γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση (von Zumbusch), τη φλυκταινώδη ψωρίαση της εγκυμοσύνης, τη βρεφική και τη νεανική φλυκταινώδη ψωρίαση (129). Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση είναι μια χρόνια και σοβαρή φλεγμονώδης διαταραχή του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από ξαφνική έκρηξη στείρων φλυκταινών και συχνά συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή. Οι εξάρσεις της νόσου μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή εάν δεν αντιμετωπιστούν, λόγω πιθανών σοβαρών επιπλοκών, όπως η σήψη και η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια (130).

Η **ερυθροδερμική ψωρίαση** είναι μια σπάνια και σοβαρή παραλλαγή της νόσου, με εκτιμώμενο επιπολασμό μεταξύ των ψωριασικών ασθενών μεταξύ 1% και 2,25%. Η

νόσος προυσιάζει γενικευμένα δερματικά ευρήματα, όπως ερύθημα, οίδημα, κνησμό, κακώς αφορισμένες ψωριασικές πλάκες, τριχόπτωση και περιστασιακά εξιδρωματικές αλλοιώσεις και διάχυτη απολέπιση. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, ταχυκαρδία, κόπωση, αδιαθεσία, ρίγη, αφυδάτωση, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγία, μυαλγία, αϋπνία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, αλλαγές βάρους και σπάνια καρδιακή ανεπάρκεια (λόγω υπερβολικής απώλειας νερού και οιδήματος) (131).

Περίπου έως και το 30% των ασθενών με ψωρίαση μπορεί να αναπτύξουν **ψωριασική αρθρίτιδα**, ειδικά εκείνοι με σοβαρή ψωρίαση ή προσβολή των ονύχων ή του τριχωτού της κεφαλής. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια ετερογενής χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από μυοσκελετική φλεγμονή (αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, σπονδυλίτιδα και δακτυλίτιδα) (132). Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής και μειωμένη λειτουργικότητα σε σύγκριση με ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ή υγιείς μάρτυρες. Περίπου το 20% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα αναπτύσσουν μια πολύ σοβαρή μορφή αρθρίτιδας που οδηγεί σε αναπηρία (133).

Η **ανάστροφη ψωρίαση** προσβάλλει τις πτυχές του δέρματος. Συνήθεις περιοχές εμφάνισης είναι οι μασχαλιαίες, οι μηροβουβωνικές, οι μεσογλουτιαίες και οι υπομαζικές περιοχές. Εξαιτίας της υγρής φύσης αυτών των περιοχών, οι βλάβες συνήθως είναι ερυθματώδεις πλάκες με ελάχιστα λέπια (134).

Ο κλινικός τύπος της ψωρίασης αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για τον καθορισμό του θεραπευτικού σχήματος (124).

### **3.5 Θεραπείες**

Η θεραπεία της ψωρίασης είναι εξατομικευμένη. Οι κύριες θεραπευτικές κατηγορίες που χρησιμοποιούνται είναι οι τοπικές θεραπείες, η φωτοθεραπεία, οι συστηματικές θεραπείες και οι βιολογικοί παράγοντες (134).

#### **3.5.1 Τοπικές Θεραπείες**

Η πλειονότητα των ασθενών με ψωρίαση εμφανίζουν περιορισμένη νόσο (βλάβες σε λιγότερο από 5% της επιφάνειας του σώματος). Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να

χρησιμοποιηθούν τοπικοί παράγοντες, οι οποίοι παρέχουν υψηλή αναλογία αποτελεσματικότητας-ασφάλειας. Μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν τοπικοί παράγοντες συμπληρωματικά για ασθενείς με πιο εκτεταμένη ψωρίαση που υποβάλλονται και σε άλλες θεραπείες. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση δε θα πρέπει οι τοπικές θεραπείες να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Στη συνέχεια, αναλύονται κάποιες από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες τοπικές θεραπείες (135).

Οι βασικές αρχές της περιποίησης του δέρματος των ασθενών περιλαμβάνουν προϊόντα καθημερινής φροντίδας του δέρματος που μειώνουν τον κνησμό και προάγουν την απολέπιση. Κύριο στόχο αποτελεί η προστασία και η αποκατάσταση του δερματικού φραγμού. Μεταξύ άλλων χρησιμοποιούνται σκευάσματα που περιέχουν συστατικά όπως σαλικυλικό οξύ, ουρία, νιασιναμίδη και κεραμίδια. Συνοπτικά, τα δύο πρώτα συστατικά έχουν απολεπιστική δράση, η νιασιναμίδη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και τα κεραμίδια προστατεύουν από την αφυδάτωση και την είσοδο ξένων ουσιών στο δέρμα (136).

Τα τοπικά **κορτικοστεροειδή** αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ήπιας μορφής ψωρίασης. Είναι διαθέσιμα σε πολλές μορφές όπως κρέμες, αλοιφές, αφροί, σαμπουάν, λοσιόν. Η μορφή που θα επιλεγεί εξαρτάται από τις προτιμήσεις του ασθενή, καθώς και από τα σημεία των βλαβών. Ασκούν αντιφλεγμονώδη, αγγειοσυσπαστική και ανοσοκατασταλτική δράση (136). Βέβαια, έχουν περιορισμούς στη χρήση καθώς μπορεί να προκαλέσουν ατροφία, τελαγγειεκτασίες και ραβδώσεις (137). Μια άλλη πιθανή ανησυχία με τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών είναι το “rebound effect”, δηλαδή υπάρχει η πιθανότητα η νόσος να υποτροπιάσει χειρότερα μετά τη διακοπή του τοπικού κορτικοστεροειδούς (135).

Η **καλσιποτριόλη** είναι ένα ανάλογο της βιταμίνης D που ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιδερμικών κυττάρων, καθώς και την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών (137). Πολλαπλές τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν δείξει ότι η καλσιποτριόλη είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς με ήπια ψωρίαση κατά πλάκας και δεν είναι κατώτερη από τα περισσότερα κορτικοστεροειδή, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα. Δεδομένης της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας τους, τα ανάλογα βιταμίνης D χρησιμοποιούνται συνήθως ως μονοθεραπεία ή, πιο συχνά, συνδυαστικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ήπια ερεθιστική δερματίτιδα και σπάνια υπερασβεστιαμία. Αυτοί οι παράγοντες δεν

πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σαλικυλικό οξύ ή πριν από τη φωτοθεραπεία (138). Στην Ελλάδα, έχουν λάβει έγκριση δύο ανάλογα της βιταμίνης D, η καλσιποτριόλη και η καλσιτριόλη και είναι, επίσης, διαθέσιμο στην ελληνική αγορά σκεύασμα καλσιποτριόλης συνδυασμένης με κορτικοστεροειδές (139).

### **3.5.2 Φωτοθεραπεία**

Η φωτοθεραπεία περιλαμβάνει την επαναλαμβανόμενη έκθεση του δέρματος στο υπεριώδες φως για την θεραπεία διάφορων φλεγμονωδών παθήσεων. Η φωτοθεραπεία είναι μια από τις παλαιότερες, πιο αποτελεσματικές θεραπείες για την ψωρίαση. Υπάρχουν τρεις μέθοδοι φωτοθεραπείας: η ευρεία δέσμη UVB, η στενή δέσμη UVB και η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) (140). Στη φωτοχημειοθεραπεία, η UVA συνδυάζεται με τη χρήση ψωραλενίων, μιας ομάδας φυτικών ενώσεων που κάνουν το δέρμα πιο ευαίσθητο στο φως. Απαιτεί τη συμμόρφωση του ασθενούς με συνεπείς θεραπείες για 9-15 εβδομάδες για να επιτευχθούν τα μέγιστα αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα της PUVA είναι συγκρίσιμη με ορισμένους από τους πιο αποτελεσματικούς βιολογικούς παράγοντες που διατίθενται σήμερα για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης (141).

### **2.5.3 Συστηματικές Θεραπείες**

Η από του στόματος **μεθοτρεξάτη** είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την ψωρίαση που χρησιμοποιήθηκε αρχικά πριν από περίπου 50 χρόνια. Η μεθοτρεξάτη δρα ως ανταγωνιστής της αναγωγής του διυδροφυλλικού οξέος και αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και του RNA. Συνήθως, λαμβάνεται μια φορά την εβδομάδα από το στόμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να γίνει ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγησή της. Οι δόσεις ξεκινούν χαμηλά για να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και σταδιακά αυξάνουν για να επιτευχθεί αποτελεσματικότητα. Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν τη μεγαλύτερη ανησυχία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία είναι η μυελοκαταστολή, η ηπατοτοξικότητα, και η πνευμονική ίνωση (142).

Η **ακιτρετίνη**, ένας ενεργός μεταβολίτης της ετρετινάτης, είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο συστηματικό ρετινοειδές για τη θεραπεία της ψωρίασης. Είναι πολύ αποτελεσματική ως μονοθεραπεία σε συγκεκριμένους κλινικούς υποτύπους ψωρίασης. Επίσης, η ακιτρετίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τοπικές θεραπείες,

συστηματικά συμβατικά φάρμακα, φωτο(χημειο)θεραπεία και, πρόσφατα, σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ακόμη, αποτελεί μια καλή επιλογή για μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές, αλλά συνήθως ήπιες και μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη σωστή δοσολογία και παρακολούθηση. Η ακιτρετίνη ανήκει στην κατηγορία X των φαρμάκων εγκυμοσύνης. Για αυτό το λόγο, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που κάνουν θεραπεία με ακιτρετίνη συνιστάται να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρία χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας (143).

Η **κυκλοσπορίνη** είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά συστηματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ψωρίασης, όπως αποδεικνύεται από τα αποτελέσματα αρκετών τυχαιοποιημένων μελετών και από μια παρατεταμένη κλινική εμπειρία. Η κυκλοσπορίνη προκαλεί ανοσοκαταστολή αναστέλλοντας την πρώτη φάση της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιείται συνήθως σε ημερήσια δόση που περιλαμβάνεται στο εύρος 2,5–5 mg/kg και με διαλείποντα βραχυπρόθεσμα σχήματα, που διαρκούν κατά μέσο όρο 3–6 μήνες. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα του κάθε ασθενή. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι η νεφροτοξικότητα και η υπέρταση. Αυτές θεωρείται πως οφείλονται στις αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις της κυκλοσπορίνης στα νεφρικά αρτηρίδια (142,144).

### **3.5.4 Βιολογικοί Παράγοντες**

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί έμφαση στην ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων που στοχεύουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Πολλές από αυτές τις θεραπείες είναι βιολογικοί ενέσιμοι παράγοντες και χορηγούνται μέσω υποδόριας ένεσης. Οι βιολογικοί ενέσιμοι παράγοντες που διατίθενται επί του παρόντος για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας είναι: ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη, ουστεκινουμάμπη, σεκοκινουμάμπη, ιξεκιζουμάμπη και τα βιο-ομοειδή τους. Αυτές οι θεραπείες έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη θεραπεία της ψωρίασης με σημαντική βελτίωση που παρατηρείται στο 50-75% των ασθενών (145).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

#### 4.1 Γενικά

Η ψωρίαση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι μια χρόνια πάθηση. Αυτό συχνά σημαίνει δια βίου θεραπευτική αντιμετώπιση για τους περισσότερους ασθενείς. Όλες οι τρέχουσες θεραπείες για την ψωρίαση στρέφονται γύρω από τη χρήση συνθετικών φαρμάκων τα οποία συνδέονται με μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την ασφάλεια και τη συμμόρφωση του ασθενή. Για αυτό το λόγο, η χρήση φυσικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει γνωρίσει μεγάλη άνθιση τα τελευταία χρόνια λόγω των περιορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αυτές εμφανίζουν. Χρήση βοτάνων γίνεται εδώ και αιώνες στην Κίνα και την Ινδία και πρόσφατα διεξάγονται πολυάριθμες μελέτες για τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης αυτών των φυσικών προϊόντων (146).

#### 4.2 *Curcuma longa* L. rhizoma (turmeric, κουρκούμης μακράς ρίζωμα)

Το *Curcuma longa* L. είναι ένα ριζωματώδες ποώδες πολυετές φυτό που ανήκει στην οικογένεια Zingiberaceae και είναι γνωστό για τις θεραπευτικές του ιδιότητες από την αρχαιότητα. Στην Ινδία, χρησιμοποιείται ευρέως ως φάρμακο για μια ποικιλία παθήσεων στις θεραπείες Σίντα, Αγιουρβέδα και Ουνάνι. Στη Νοτιοανατολική Ασία, χρησιμοποιείται ως χρωστικός παράγοντας, άρτυμα και συντηρητικό. Η δρόγη περιέχει περίπου 300 διαφορετικούς μεταβολίτες, κυρίως τερπενικά και φαινολικά παράγωγα. Τα κύρια συστατικά της ρίζας είναι (147):

- Κουρκουμνοειδή: πρόκειται για ένα μίγμα από κουρκουμίνη I (δι-φεροϋλομεθάνιο), κουρκουμίνη II (δεμεθοξυ-κουρκουμίνη I), κουρκουμίνη III (δισ-δεμεθοξυ-κουρκουμίνη I). Η κουρκουμίνη αποτελεί περίπου το 90% του συνολικού περιεχομένου σε κουρκουμνοειδή. Οι φαινολικές ομάδες στη χημική της δομή εξηγούν την ικανότητά της

να δρα ως αντιοξειδωτικό, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες. Το περιεχόμενο της ρίζας του φυτού σε κουρκουμίνη κυμαίνεται από 0,6 έως 5% της ξηρής του μάζας.

- Αιθέρια έλαια: 5,8% της συνολικής μάζας. Κάποια από αυτά είναι: α-φελλανδρένιο (1%), σαβινένιο (0,6%), κινεόλη (1%), βορνεόλη (0.5%), και σεσκιτερπένια (53,0%).

- Πολυπεπίδια

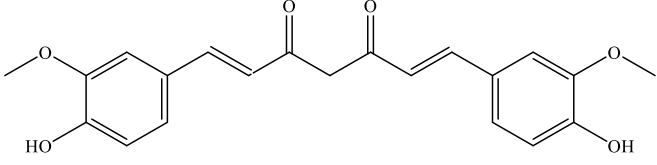
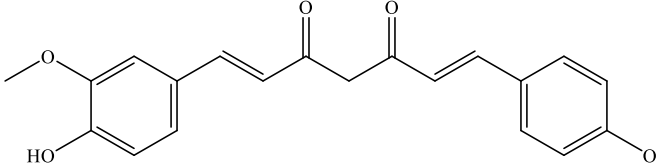
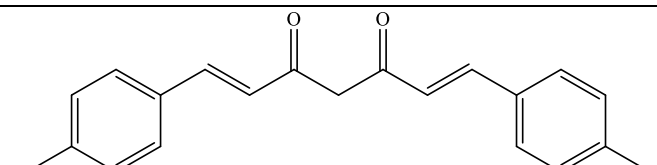
- Πρωτεΐνες: 6,3% της συνολικής μάζας

- Υδατάνθρακες: 69,4% της συνολικής μάζας

- Λιπαρά οξέα

- Υγρασία: 13,1% της συνολικής μάζας

- Ανόργανα συστατικά : 3.5% της συνολικής μάζας

Κουρκουμίνη I	
Κουρκουμίνη II	
Κουρκουμίνη III	

Παραδοσιακά η δρόγη χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από πεπτικές διαταραχές, όπως τυμπανισμός, κακή πέψη και μετεωρισμός (EMA).

*Ανεπιθύμητες Ενέργειες:* Μπορεί να εμφανιστούν ήπια συμπτώματα ξηροστομίας, μετεωρισμός και γαστρικές ενοχλήσεις.

*Αντενδείξεις:* Λόγω πιθανής διέγερσης της έκκρισης της χολής, η χρήση του φυτού αντενδείκνυται σε περίπτωση απόφραξης του χοληδόχου πόρου, σε ασθένειες του ήπατος και σε λοιπές ασθένειες των χοληφόρων. Επίσης, αντενδείκνυται η κατανάλωση του *Curcuma longa* L. όταν υπάρχουν πέτρες στη χολή και σε περίπτωση χολαγγειίτιδας.



Ακόμη, τα στοιχεία για τη χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών είναι ανεπαρκή (148).

Η κουρκουμίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για το ζωηρό κίτρινο χρώμα της δρόγης διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιπολλαπλασιαστικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών υπογραμμίζει την πιθανή χρήση της κουρκουμίνης στη θεραπεία της ψωρίασης και υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεραπευτική της αποτελεσματικότητα (149).

Η κουρκουμίνη έχει την ικανότητα να μειώνει τη δραστηριότητα των υποδοχέων των κυτοκινών, όπως 5-λιποξυγενάση (5-LOX), κυκλοξυγενάση-2 (COX-2), παράγοντας νέκρωσης όγκων-A (TNF $\alpha$ ), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ιντερλευκίνη-1 (IL-1), μειώνοντας έτσι την ερυθρότητα και τη φλεγμονή. Επίσης, η κουρκουμίνη μειώνει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των αυξητικών παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Η κινάση της φωσφορυλάσης (Phosphorylase Kinase, PK), ένα ένζυμο που περιέχει καλμοδουλίνη, εκφράζεται σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με ψωρίαση. Υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της κινάσης φωσφορυλάσης (PK) συνδέονται με αυξημένη ψωριασική δραστηριότητα. Η κουρκουμίνη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και μη ανταγωνιστικός αναστολέας της φωσφορυλάσης κινάσης (PK) και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της σε ψωριασικούς ασθενείς (150).

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της κουρκουμίνης έχουν επιβεβαιωθεί, επίσης, από το εύρημα ότι ποντίκια εμφάνισαν στον ορό τους μείωση μεγαλύτερη από 50% στα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των TNF- $\alpha$ , ιντερφερόνη  $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ), IL - 2, IL - 12, IL - 22 και IL - 23 (151).

Μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή με 34 ασθενείς αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα ενός τοπικού μικρογαλακτώματος που περιέχει εκχύλισμα κουρκουμά για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας. Το μικρογαλάκτωμα που εφαρμόστηκε δύο φορές την ημέρα, οδήγησε σε κλινικές βελτιώσεις και βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής στις θεραπευόμενες βλάβες σε σύγκριση με τις μη θεραπευόμενες βλάβες. Το ερωτηματολόγιο Δερματολογικού Δείκτη Ποιότητας Ζωής και η βαθμολογία του Δείκτη Περιοχής & Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area & Severity Index, PASI), μαζί με φωτογραφίες, χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της ερυθρότητας, του πάχους, της απολέπισης

και της περιοχής εμπλοκής στις θεραπευόμενες βλάβες. Το μικρογαλάκτωμα ήταν καλά ανεκτό, με ελάχιστες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ερευνητές θεωρούν ότι το σκεύασμα θα μπορούσε να θεωρηθεί μια εναλλακτική ή επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή για την ψωρίαση κατά πλάκας (152).

Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διεξήχθη με στόχο την αξιολόγηση των επιδράσεων ενός συμπληρώματος κουρκουμά σε υγρή μορφή (tonic) στην ήπια έως μέτρια ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής. Στη δοκιμή συμμετείχαν 40 ασθενείς και τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το tonic κουρκουμά ήταν πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επίσης, φάνηκε να αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή για την ήπια έως μέτρια ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, παρουσιάζοντας βελτιώσεις στο ερύθημα, στο πάχος και στην απολέπιση. Ακόμη, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά (150).

Οι Lin Sun et al, με στόχο την ενίσχυση της *in vivo* αντιψωριασικής δράσης της κουρκουμίνης, δημιούργησαν νανοσωματίδια (NPs) με πολλαπλό σύμπλεγμα γαλακτικού και γλυκολικού οξέος [poly (lactic-co-glycolic acid) PLGA] φορτωμένα με κουρκουμίνη (Cur). Δύο διαφορετικά μεγέθη νανοσωματιδίων (Cur-NPs) δημιουργήθηκαν για την τοπική θεραπεία της ψωρίασης. Πειράματα *in vitro* σε ψωριασικό δέρμα έδειξαν ότι και τα δύο μεγέθη νανοσωματιδίων βελτίωσαν σημαντικά τη διείσδυση (σε σύγκριση με απλό εναιώρημα κουρκουμίνης σε υδρογέλη). Η μελέτη χρησιμοποίησε, επίσης, ένα μοντέλο ποντικού με ψωρίαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μικρότερα σε μέγεθος Cur-NPs εμφάνισαν υψηλότερη διείσδυση του φαρμάκου, ενώ τα μεγαλύτερα έδειξαν καλύτερη συγκράτηση του φαρμάκου στο δέρμα. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ενθυλάκωση της κουρκουμίνης σε PLGA, ενισχύει τη δραστηριότητά της, με το μέγεθος των σωματιδίων να παίζει κρίσιμο ρόλο στην τοπική χορήγηση φαρμάκου (153).

Μια μελέτη περίπτωσης (case study) εξέτασε την εξέλιξη της θεραπείας μιας 73χρονης γυναίκας χρησιμοποιώντας φυσικές μεθόδους θεραπείας και μεθόδους εναλλακτικής ιατρικής. Η ασθενής έπασχε από ψωριασική αρθρίτιδα που εκδηλωνόταν ως δακτυλίτιδα με δυσκαμψία και οίδημα. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλάμβανε βελονισμό τύπου Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής μαζί με τα ακόλουθα συμπληρώματα: 500 mg κουρκουμίνης, 425 mg ρίζας *Sarsaparilla officinalis* και 10.000 IU βιταμίνης D3

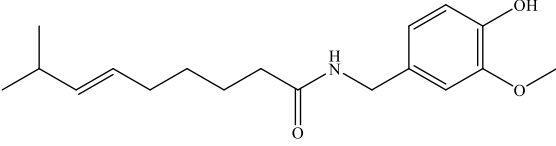
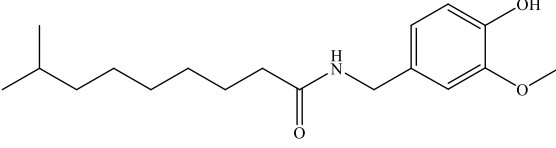
καθημερινά. Η ασθενής παρουσίασε αυξημένο εύρος κίνησης, μειωμένο οίδημα και μειωμένη δυσκαμψία. Συνέχισε τα συμπληρώματα για ένα χρόνο, διατηρώντας ανεκτά συμπτώματα. Το συμπέρασμα υποδηλώνει ότι ο βελονισμός, η κουρκουμίνη, η ρίζα *Sarsaparilla officinalis* και η βιταμίνη D3 μπορεί να είναι βιώσιμες φυσικές εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, η μελέτη αναγνωρίζει τα περιορισμένα στοιχεία και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί η πραγματική αποτελεσματικότητα αυτών των μεθόδων (154).

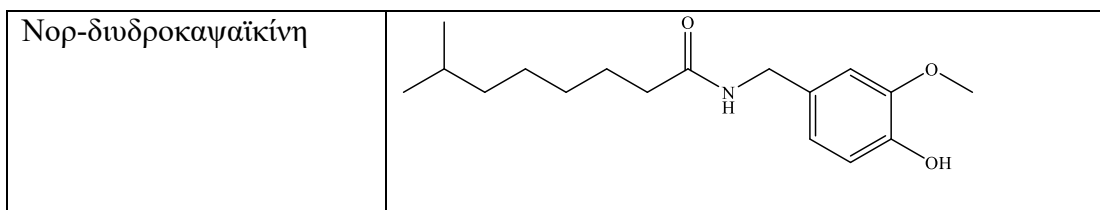
#### 4.3 *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser & *Capsicum frutescens* L., fructus

Οι αποξηραμένοι ώριμοι καρποί του *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser και οι μικρόκαρπες ποικιλίες του *Capsicum frutescens* L. (*Capsici fructus*) περιέχουν (EMA) (155):

- Καψαϊκινοειδή: συνολικό ελάχιστο ποσοστό 0,4% . Τα καψαϊκινοειδή αποτελούνται από 63-77% καψαϊκίνη, 20-32% διυδροκαψαϊκίνη, 1-8% νορ-διυδροκαψαϊκίνη και απροσδιόριστες ποσότητες ομοδιυδροκαψαϊκίνης I και II και βανιλυλαμίδια του καπρυλικού οξέος και του εννεύλικού οξέος. Τα καψαϊκινοειδή ανήκουν στην ομάδα των αλκαλοειδών. Αποτελούν δευτερογενείς μεταβολίτες, οι οποίοι ευθύνονται τόσο για την έντονη γεύση των καρπών, όσο και μερικώς για τη βιολογική δραστηριότητά τους.

-Άλλα συστατικά: λιπαρά οξέα, καροτενοειδή, ασκορβικό οξύ και πτητικές ενώσεις.

Καψαϊκίνη	
Διυδροκαψαϊκίνη	



Διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα με εκχυλίσματα *Capsicum*, όπως έμπλαστρα και ημιστερεές μορφές (κρέμες, γέλες) χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση μυϊκών πόνων, όπως ο πόνος στη μέση (156).

*Αντενδείξεις (EMA):*

Πληγές στο δέρμα, έκζεμα και υπερευαισθησία στα ενεργά συστατικά του φυτού ή σε άλλες πηγές καψαϊκινολογικών (156).

*Ειδικές προφυλάξεις (EMA):*

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται κοντά στα μάτια ή στους βλεννογόνους. Συνιστάται να μην προκαλείται μηχανική τριβή (π.χ. ξεσμός) στο σημείο της εφαρμογής του προϊόντος για την αποφυγή βλάβης στο δέρμα. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή πρόσθετων πηγών θερμότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. ηλιακή ή υπέρυθρη ακτινοβολία, θερμαντικό επίθεμα ή ζεστό νερό). Η επίδραση της θερμότητας μπορεί επίσης να ενταθεί με σωματική δραστηριότητα (εφίδρωση). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής βιώνει τη θερμότητα ως υπερβολική. Σε αυτή την περίπτωση το έμπλαστρο ή το πλεόνασμα της κρέμας/γέλης θα πρέπει να αφαιρεθεί.

Υπάρχουν ελλιπή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα από τη χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω 18 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα μετά από υψηλές υποδόριες δόσεις καψαϊκίνης. Η καψαϊκίνη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Η χρήση σκευασμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου- οφέλους (156).

*Ανεπιθύμητες Ενέργειες (EMA):*

Το δραστικό συστατικό προκαλεί αυξημένη αιματική ροή με έντονη ερυθρότητα του δέρματος και αίσθημα καύσου. Αυτή η αντίδραση είναι μέρος της φυσιολογικής

φαρμακολογικής δράσης και υποχωρεί κατά κανόνα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Σε σπάνιες, όμως, περιπτώσεις έχει αναφερθεί δερματική υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, φουσκάλες, τσούξιμο) (156).

Η καψαϊκίνη (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) είναι το κύριο καψαϊκινόειδές, που προέρχεται από το *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser και το *C. frutescens* L., fructus. Η καψαϊκίνη ενδείκνυται για συμπτωματική ανακούφιση από τον πόνο σε καταστάσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα, η μεθερπητική νευραλγία και άλλοι νευρογενείς πόνοι. Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας αποτελεσματικός τοπικός αναστολέας της δερματικής αγγειοδιαστολής, που μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία χημικών και σωματικών ερεθισμάτων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι επιδράσεις της καψαϊκίνης στο μικροαγγειακό σύστημα του δέρματος σχετίζονται με την εξάντληση της ουσίας P. Η ουσία P είναι ένα νευροπεπτίδιο με ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Επειδή η αρχική αγγειοδιαστολή μπορεί να είναι ένα σημαντικό πρωτογενές γεγονός στην ανάπτυξη ψωρίασης, ένας παράγοντας που εμποδίζει αυτές τις αγγειακές αντιδράσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία αυτής της νόσου (157,158).

Παλαιότερα, ο μηχανισμός δράσης της καψαϊκίνης είχε αποδοθεί αποκλειστικά στην εξάντληση της ουσίας P. Ωστόσο, πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η εξάντληση της ουσίας P από τους υποδοχείς δεν περιγράφει όλο το μηχανισμό δράσης της ουσίας και έχει μικρό, έως καθόλου, αιτιολογικό ρόλο στην ανακούφιση από τον πόνο (159). Σήμερα, πολλές από τις ιδιότητές της καψαϊκίνης αποδίδονται στο γεγονός πως είναι ένας εξαιρετικά καλός εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1- transient receptor potential vanilloid 1). Η αρχική επίδραση της καψαϊκίνης είναι η ενεργοποίηση των δερματικών αλγοϋποδοχέων με έκφραση TRPV1, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση έντονων αισθήσεων και ερυθρήματος. Μετά την έκθεση στην καψαϊκίνη, οι δερματικοί αλγοϋποδοχείς γίνονται λιγότερο ευαίσθητοι, κάτι που αναφέρεται συχνά ως «απευαισθητοποίηση». Τέλος, οι αλλαγές στους δερματικούς αλγοϋποδοχείς που προκαλούνται από την καψαϊκίνη είναι αναστρέψιμες και επανέρχονται σε μερικές εβδομάδες (160).

Σε μια ανοιχτή δοκιμή 8 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 10 ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση, εφαρμόστηκε τοπικά καψαϊκίνη σε ψωριασικές πλάκες στη μία πλευρά του σώματος και ένα εικονικό φάρμακο στην άλλη πλευρά. Οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση, ιδιαίτερα σε κνησμό, απολέπιση και ερύθημα στην πλευρά όπου

εφαρμόστηκε η καψαϊκίνη. Επτά ασθενείς εμφάνισαν αξιοσημείωτη βελτίωση και όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ανακούφιση από τον κνησμό (161).

Μια διπλά τυφλή μελέτη αξιολόγησε τις επιδράσεις της τοπικά εφαρμοζόμενης καψαϊκίνης σε 44 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τοπική καψαϊκίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με το placebo στη συνολική κλινική βελτίωση, συμπεριλαμβανομένης της απολέπισης και της μείωσης του ερυθρήματος. Στις αρχικές εφαρμογές παρατηρήθηκαν ήπιο έως σοβαρό αίσθημα καύσου και ερυθρήμα, αλλά αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μειώθηκαν με τη συνεχή χρήση. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τον ρόλο του μικροαγγειακού συστήματος στην παθογένεια της ψωρίασης και υποδηλώνουν ότι η καψαϊκίνη θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για τον έλεγχο της νόσου (157).

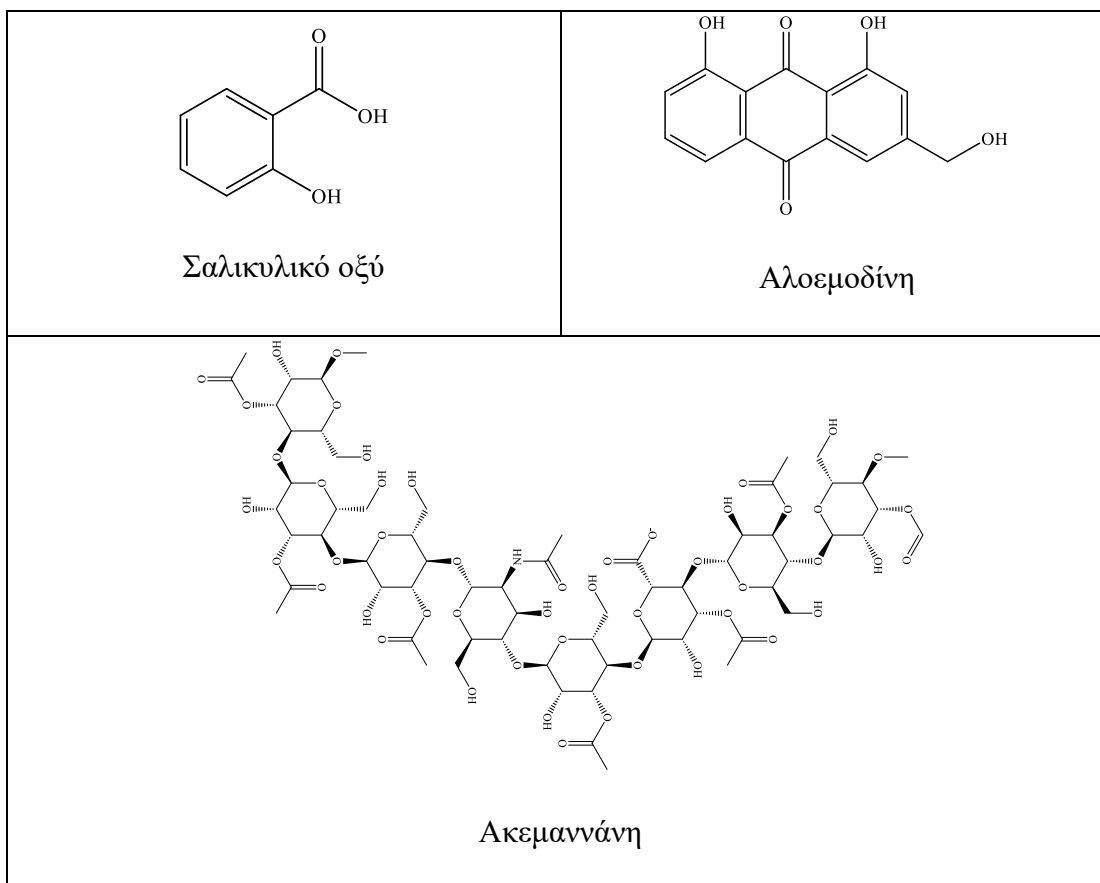
Σε μια ακόμη μελέτη συμμετείχαν 197 ασθενείς, οι 98 χρησιμοποίησαν κρέμα καψαϊκίνης και οι 99 placebo. Οι ασθενείς είχαν ιστορικό μη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων με προηγούμενες θεραπείες (κυρίως τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή). Οι αξιολογήσεις των ιατρών κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση για τους ασθενείς που χρησιμοποίησαν καψαϊκίνη. Επίσης, οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν καψαϊκίνη ανέφεραν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανακούφισης από τον κνησμό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι εκτιμήσεις ασφαλείας έδειξαν ότι το αίσθημα καύσου ή το τσούξιμο στο σημείο εφαρμογής ήταν οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν στο 55% των ασθενών με τους περισσότερους να βιώνουν μια φθίνουσα αίσθηση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ήπιος βήχας, παρμός ή δακρύρροια εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών. Η μελέτη προτείνει ότι η τοπική καψαϊκίνη μπορεί να προσφέρει ανακούφιση και βελτίωση στον κνησμό που σχετίζεται με την ψωρίαση (162).

Μία ακόμη μελέτη επικεντρώθηκε στη σχέση μεταξύ του νευρικού συστήματος και της ψωρίασης, εξετάζοντας τις επιδράσεις της καψαϊκίνης σε ένα πειραματικό μοντέλο ψωρίασης που προκλήθηκε από την ιμικιμόδη (imiquimod) σε ποντικούς. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η τοπική εφαρμογή της καψαϊκίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της επιδερμικής υπερπλασίας, των διηθήσεων των φλεγμονωδών κυττάρων και των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, που σχετίζονται με την ψωρίαση. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η καψαϊκίνη, ενεργοποιώντας το κανάλι ιόντων TRPV1, μπορεί να παίζει ρόλο στον έλεγχο του άξονα IL-23/T17, μια βασική οδό στην παθογένεια της

ψωρίασης. Συμπερασματικά, οι ερευνητές προτείνουν ότι η καψαϊκίνη αναστέλλει τη νευρογενή φλεγμονή, συμβάλλοντας στην εξασθένηση της νόσου (158).

#### **4.4 *Aloe barbadensis* Miller [= *Aloe vera* (L.) Burm.f. ] & διάφορα άλλα είδη, κυρίως *Aloe ferox* Mill. και τα υβρίδιά του (αλόη)**

Η αλόη είναι ένα φυτό που ανήκει στην οικογένεια των Xanthorrhoeaceae [= Asphodelaceae] (παλαιότερα κατατασσόταν στην οικ. Liliaceae). Είναι ένα τροπικό πολυετές παχύφυτο φυτό που αναπτύσσεται σε ζεστά και ξηρά κλίματα στην Ασία, την Αφρική και Ευρώπη. Η αλόη χρησιμοποιείται παγκοσμίως για περισσότερα από 2000 χρόνια για τη θεραπεία δερματολογικών παθήσεων στην παραδοσιακή θεραπευτική. Ο σπόος των φύλλων αλόης είναι ένα συχνό συστατικό σε διάφορα προϊόντα υγείας και καλλυντικά. Η γέλη αλόης αποτελείται από περίπου 99,5% νερό, ενώ το υπόλοιπο 0,5–1% στερεό υλικό περιέχει μια σειρά ενώσεων στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι ανθρακινόνες (αλοΐνη, εμοδίνη), σάκχαρα (μονοσακχαρίτες, όπως η 6-φωσφορική μαννόζη και πολυσακχαρίτες, όπως οι γλυκομαννάνες), ορμόνες, ένζυμα (αμυλάση, καταλάση), μέταλλα (ψευδάργυρος, χαλκός, σελήνιο, ασβέστιο), υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές βιταμίνες, πρωτεΐνες και άλλα (πχ. σαλικυλικό οξύ, σαπωνίνες) (163,164). Η αλόη μειώνει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις αναστέλλοντας την IL-6 και την IL-8, μειώνοντας την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, αυξάνοντας τα επίπεδα του IL-10 και μειώνοντας τα επίπεδα του TNF-α. Οι αναγεννητικές ιδιότητες του φυτού οφείλονται στις γλυκομαννάνες. Οι γλυκομαννάνες επηρεάζουν τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών και διεγείρουν τη δραστηριότητα και τον πολλαπλασιασμό τους, γεγονός που με τη σειρά του αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου (165). Συγκεκριμένα για την ψωρίαση, τα ενεργά συστατικά του φυτού περιλαμβάνουν την αλοεμοδίνη και την ακεμαννάνη που διαθέτουν αντιβακτηριακή δράση και παράγουν θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, το σαλικυλικό οξύ αφαιρεί τις ψωριασικές πλάκες χάρη στην κερατολυτική του δράση (166).



### *Αντενδείξεις*

Η χρήση της αντενδείκνυται σε περιπτώσεις γνωστής αλλεργίας σε φυτά της ίδιας οικογένειας (167).

### *Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Η τοπική χρήση μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, κάψιμο, αίσθημα τσιμπήματος και σπάνια γενικευμένη δερματίτιδα. Οι αλλεργικές αντιδράσεις οφείλονται κυρίως στις ανθρακινόνες (167).

Σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη συμμετείχαν 60 ασθενείς με κοινή ψωρίαση. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική κρέμα εκχυλίσματος αλόης 0,5% για τέσσερις εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη δείχνοντας εξαιρετική συμμόρφωση στη θεραπεία. Παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση της απολέπισης, του ερυθρήματος και της διήθησης, με αποτέλεσμα μέτρια έως εξαιρετική βελτίωση ή πλήρη υποχώρηση των ψωριασικών βλαβών. Η ανάλυση της βιοψίας των θεραπευμένων βλαβών έδειξε μείωση σε διάφορα παθολογικά χαρακτηριστικά της



νόσου. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν υπήρξαν υποτροπές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 8 μηνών (168).

Μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη είχε στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα μιας εμπορικά διαθέσιμης γέλης αλόης ως εναλλακτική θεραπεία για την ψωρίαση. Η γέλη αλόης αποτελούνταν από 98% οπό φύλλων αλόης (με λιγότερο από 100 p.p.m. ανθρακινόνες) και τα έκδοχα κόμμι ξανθάνης, σορβικό κάλιο, βενζοϊκό νάτριο,θειώδες νάτριο και κιτρικό οξύ. Η γέλη εικονικού φαρμάκου περιείχε τα ίδια συστατικά εκτός από τον οπό αλόης, ο οποίος αντικαταστάθηκε από νερό. Συνολικά, η κλινική επίδραση της γέλης με την αλόη ήταν μέτρια και όχι σημαντικά καλύτερη από το εικονικό φάρμακο (169).

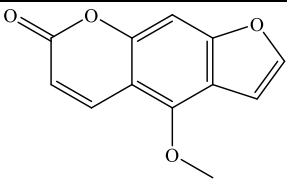
Ακόμη, η εφαρμογή της αλόης στο δέρμα μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση κορτικοστεροειδών τοπικών σκευασμάτων, όπως η υδροκορτιζόνη (167). Επίσης, διεξάγονται πολλές έρευνες για την ανάπτυξη νεότερων συνθέσεων αλόης για τοπική εφαρμογή. Οι Divya et al. ανέπτυξαν μια νανογέλη αλοεμοδίνης (ανθρακινόνη που βρίσκεται στην αλόη) και ακιτρετίνης χρησιμοποιώντας το φυσικό πολυμερές χιτίνη. Η *in vivo* μελέτη σε ποντικούς και μελέτες ασφάλειας επιβεβαίωσαν το πιθανό όφελος και τη δράση του σκευάσματος στη μείωση των συμπτωμάτων της ψωρίασης (170).

#### **4.5 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, radix (Dong Quai, κινεζική Αγγελική)**

Η ρίζα του φυτού χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες στην Ανατολή. Είναι ένα διετές ή πολυετές μέλος της οικογένειας Apiaceae, που φύεται σε λιβάδια και σε υγρά μέρη στην Ευρώπη, στην Ασία, στον Καναδά και στις βόρειες Ηνωμένες Πολιτείες. Έχει λευκά άνθη από τον Μάιο έως τον Αύγουστο, μεγαλώνει σε ύψος από 1 έως 2 μέτρα και το φθινόπωρο φέρει καρπό με σπέρματα. Το φυτό είναι επίσης γνωστό με το όνομα “Dong Quai” που σημαίνει «σωστή τάξη». Το Dong Quai είναι ιστορικά γνωστό ως γυναικείο φάρμακο και αναφέρεται ως «αυτοκράτειρα των βοτάνων» και «το θηλυκό τζίνσενγκ». Οι ιστορικές χρήσεις περιλαμβάνουν θεραπεία ημικρανίας, πονοκεφάλων, νευραλγιών, διαταραχών εμμηνου ρύσεως, εμμηνοπαυσιακά σύνδρομο, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, αναιμία και πολλές ακόμη. Τα ενεργά συστατικά του φυτού περιλαμβάνουν βιταμίνες A, B και E, καθώς και μέταλλα, συμπεριλαμβανομένων του ασβεστίου και του μαγνησίου.

Επίσης, περιέχει παράγωγα κουμαρίνης, όπως ψωραλένιο και μπεργκαπτένιο (5-μεθοξυψωραλένιο) (171).

Το φερουλικό οξύ βρέθηκε ότι ασκεί αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση τόσο στις πρώιμες, όσο και στις όψιμες φάσεις της φλεγμονώδους διαδικασίας σε πειραματόζωα. Ακόμη, το φερουλικό οξύ έδειξε σημαντική ανασταλτική επίδραση στη φλεγμονή, που προκλήθηκε από την καρραγενίνη και το οξικό οξύ σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου ινδομεθακίνης. Έτσι, θεωρείται ότι το φυτό μπορεί να ασκήσει τα ευεργετικά του αποτελέσματα στην ψωρίαση μέσω αυτού του μηχανισμού (171,172).

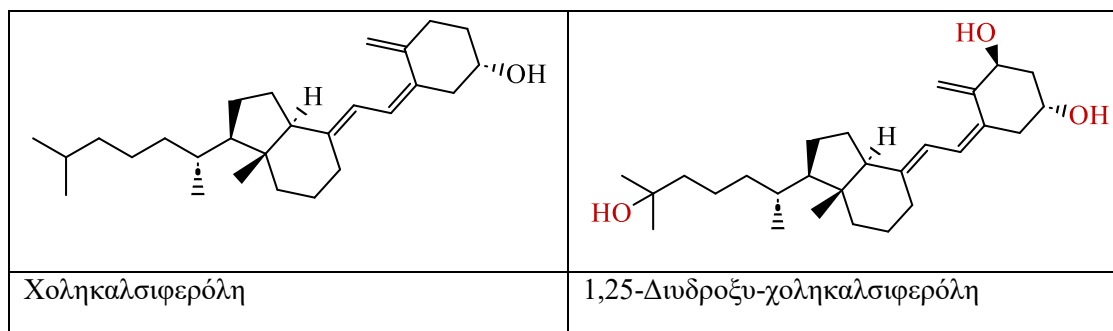
		
Ψωραλένιο	Μπεργκαπτένιο	Φερουλικό οξύ

Ακόμη, τα ψωραλένια του φυτού έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ψωρίασης. Τα ψωραλένια χρησιμοποιούνται στην ψωρίαση επειδή δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές με παράλληλη έκθεση σε UVA. Πολλοί ασθενείς κάνουν θεραπεία PUVA (Psoralen-UVA) με κατανάλωση του φυτού και παράλληλα έκθεση στο φυσικό ηλιακό φως ή στην υπεριώδη ακτινοβολία. Έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία μετά από κατανάλωση του φυτού προκαλεί cross-linking του επιδερμικού DNA, επομένως μείωση του ρυθμού σύνθεσης του επιδερμικού DNA (146). Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, ο δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης (PASI) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της per os κατανάλωσης ψωραλενίου με έκθεση σε UVA στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας. Μετά από δώδεκα εβδομάδες θεραπείας, τα δύο τρίτα των ασθενών βελτίωσαν τη βαθμολογία PASI κατά τουλάχιστον 75%, σε σύγκριση με 0% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο με UVA (173).

Η αποτελεσματικότητα του φυτού συνδέεται, επίσης, με τους διάφορους πολυσακχαρίτες που περιέχει. Οι πολυσακχαρίτες του αποτελούνται από φρουκτόζη, γαλακτόζη, γλυκόζη, αραβινόζη και ξυλόζη (171). Οι πολυσακχαρίτες του φυτού θα μπορούσαν να μετριάσουν τη φλεγμονή με την καταστολή των μονοπατιών NF-κB και JAK2/STAT3 (174).

#### 4.6 *Cestrum diurnum* L.

Το *Cestrum diurnum*, κοινώς γνωστό ως «άγριο γιασεμί» ή «γιασεμί που ανθίζει την ημέρα», είναι ιθαγενές φυτό στις Δυτικές Ινδίες και καλλιεργείται συνήθως ως καλλωπιστικό φυτό. Ανήκει στην οικογένεια Solanaceae. Τα φύλλα του φυτού περιέχουν ένα ισχυρό στερεοειδικό γλυκοσίδη, με ιδιότητες παρόμοιες με της βιταμίνης D (146). Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνει γλυκοσίδες 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλης. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> παράγεται κανονικά στο δέρμα μέσω διεργασιών, που εξαρτώνται από την υπεριώδη ακτινοβολία ή λαμβάνεται μέσω της τροφής. Για να παραχθεί η ενεργοποιημένη μορφή της βιταμίνης D, η 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη, η βιταμίνη D<sub>3</sub> υδροξυλιώνεται δύο φορές, στο ήπαρ και στους νεφρούς (175).



Αρκετές μελέτες εντόπισαν μια συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του υποδοχέα της βιταμίνης D και της ευαισθησίας στην ψωρίαση. Το ψωριασικό δέρμα χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D, γεγονός το οποίο σχετίζεται με μειωμένες πρωτεΐνες στενής επαφής (tight-junction). Οι τελευταίες είναι απαραίτητες για τη ρύθμιση της προσκόλλησης των κερατινοκυττάρων, της διαπερατότητας και της διαφοροποίησης των δερματικών κυττάρων. Επίσης, μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδη δράση, επηρεάζοντας το φλεγμονώδες προφίλ των μονοκυττάρων/μακροφάγων και μειώνοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Ακόμη, χαμηλότερα επίπεδα 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλης έχουν παρατηρηθεί σε ψωριασικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και των δεικτών ενεργοποίησης της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) σε ασθενείς με ψωρίαση. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται επίσης με την ψωριασική αρθρίτιδα (176).

Στο εμπόριο κυκλοφορούν αλοιφή και γέλη, τα οποία περιέχουν εκχύλισμα *Cestrum diurnum* L. και φαίνεται ότι είναι βοηθητικά στην επούλωση της ψωρίασης στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής (175).

#### **4.7 *Picea mariana* (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb. (μαύρο έλατο)**

Το μαύρο έλατο είναι ένα από τα πιο σημαντικά βιομηχανικά είδη στα δάση του Καναδά. Ανήκει στην οικογένεια Pinaceae. Το εκχύλισμα με ζεστό νερό από τον φλοιό του μαύρου ελάτου (Black Spruce Hot Water Extract, BS<sub>HWE</sub>) διαθέτει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αυτό το εκχύλισμα είχε υψηλή περιεκτικότητα σε φαινόλες και φλαβονοειδή, καθώς και χαμηλή τοξικότητα σε φυσιολογικά ανθρώπινα κερατινοκύτταρα και καλή δράση έναντι των διαφόρων ελευθέρων ριζών που εμπλέκονται στην ψωρίαση. Ακόμη, έρευνες έδειξαν ότι το κλάσμα οξικού αιθυλεστέρα, που απομονώθηκε από το εκχύλισμα του φυτού είχε υψηλότερη αποτελεσματικότητα κατά των ελευθέρων ριζών και καλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση από αυτή του ολικού εκχυλίσματος (BS<sub>HWE</sub>) (177).

Μια έρευνα επικεντρώθηκε στο κλάσμα οξικού αιθυλεστέρα υδατικού εκχυλίσματος από το μαύρο έλατο (Black Spruce Extract Ethyl Acetate Fraction, BS-EAcf) και στις επιδράσεις του στα κερατινοκύτταρα στο ψωριασικό δέρμα, όπου ο TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο. Το BS-EAcf ανέστειλε επιτυχώς τις επαγόμενες από τον TNF-α φλεγμονώδεις αποκρίσεις σε ψωριασικά κερατινοκύτταρα χωρίς να προκαλεί τοξικότητα. Το εκχύλισμα κατέστειλε επίσης την απελευθέρωση συγκεκριμένων μορίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι το BS-EAcf στοχεύει το μονοπάτι NF-κB, υποδηλώνοντας τις δυνατότητές του ως αντιφλεγμονώδης παράγων στη βελτίωση της ψωρίασης (178).

#### **4.8 *Azadirachta indica* A. Juss (Neem, ινδική πασχαλιά)**

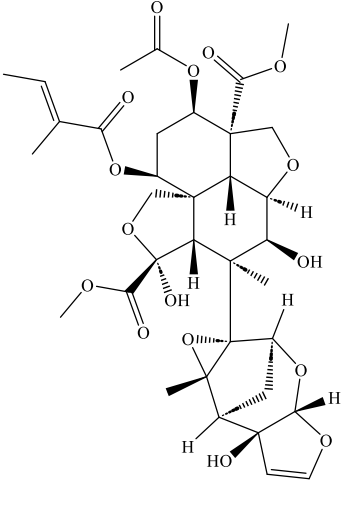
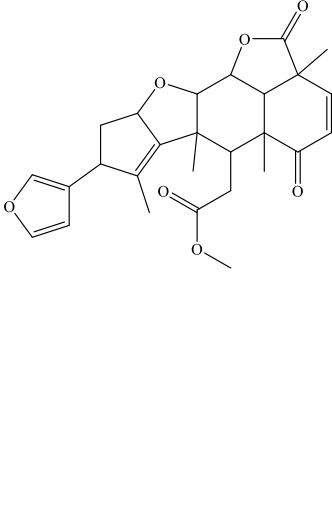
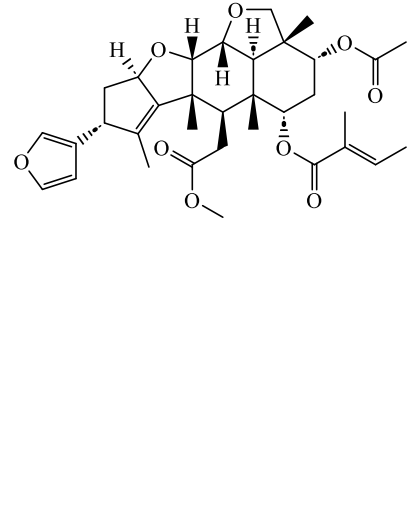
Η *Azadirachta indica* A. Juss, γνωστή στη διεθνή βιβλιογραφία ως “Neem”, “indian lilac” και “nimmi”, ανήκει στην οικογένεια Meliaceae. Ενδημεί και καλλιεργείται στην Ινδία και έχει εισαχθεί σε περισσότερες από 30 χώρες στην Κεντρική και Νότιο Αμερική, στην Ευρώπη, στην Αφρική και στη Μέση Ανατολή. Μπορεί να καλλιεργηθεί σε ξηρά και

υγρά εδάφη, αντέχει τις υψηλές θερμοκρασίες, αλλά όχι το έντονο κρύο. Αναπτύσσεται συνήθως σε ύψος 15–20 m και έχει σύνθετα φύλλα. Τα άνθη φύονται σε μαχαλιαίες συστάδες, είναι ερμαφρόδιτα, λευκά, με άρωμα που θυμίζει μέλι. Οι καρποί είναι στρογγυλοί έως ωοειδείς, κιτρινοπράσινοι έως κίτρινοι. Έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 400 φυτοχημικές ουσίες στο φυτό. Το φυτό αποτελεί μια πλούσια πηγή λιμονοειδών, ουσίες με βιολογική δράση και πολλές εφαρμογές στη φαρμακευτική και στη φυτοπροστασία (179,180).

*Παραδοσιακές χρήσεις:*

Διάφορα προϊόντα του φυτού χρησιμοποιούνται στην Ayurveda (παραδοσιακή ινδική ιατρική). Πιο συγκεκριμένα, το έλαιο του φυτού «neem oil» χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κεφαλαλγιών, στοματικών παθήσεων, ρευματικών παθήσεων και του άσθματος (180).

Τα λιμονοειδή, απαντώνται κυρίως στις οικογένειες Rutaceae, ιδιαίτερα σε είδη του γένους *Citrus*, και Melicaceae. Πρόκειται για τροποποιημένα τερπενοειδή με 4,4,8-τριμεθυλο-17-φουρανοστεροειδικό σκελετό. Τα λιμονοειδή που βρίσκονται στα είδη της οικ. Meliaceae είναι πιο πολύπλοκα, με πολύ υψηλό βαθμό οξειδωσης και αναδιάταξη της μητρικής δομής. Έχουν πικρή γεύση και παράγονται κυρίως στις κοτυληδόνες και στους καρπούς. Η βιοσύνθεση των λιμονοειδών λαμβάνει χώρα μέσα σε κύτταρα που ονομάζονται εκκριτικά (secretory) και ξεκινά με τη βιοσύνθεση της αζαδιραχτίνης, η οποία είναι το πιο ενεργό βιολογικά λιμονοειδές. Άλλα βιολογικά ενεργά λιμονοειδή είναι: η νιμπολινίνη, η νιμπολίδη, η διακετυλνιμπίνη και η σαλαννίνη. Η αζαδιραχτίνη και η νιμπολίδη έδειξαν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση δράση σάρωσης κατά των ελευθέρων ριζών και αναγωγικό δυναμικό με την ακόλουθη σειρά: νιμπολίδη > αζαδιραχτίνη > ασκορβικό οξύ [θετικός μάρτυρας] (181,182).

		
Αζαδιραχτίνη	Νιμπολίδη	Σαλαννίνη

#### Βιολογικές δράσεις:

-Η δρόγη, χάρη στα λιμονοειδή, ασκεί **αντιφλεγμονώδη** δράση μέσω της ρύθμισης των προφλεγμονωδών ενζυμικών δραστηριοτήτων συμπεριλαμβανομένης της κυκλοοξυγενάσης (COX) και του ενζύμου λιποξυγενάσης (LOX) (181).

-Επίσης, το έλαιο του φυτού έχει **αντιπαρασιτική** δράση. Πιο συγκεκριμένα, απομακρύνει αρθρόποδα (κουνούπια, ακάρεα, ψείρες) καθώς και παράσιτα- πρωτόζωα (180,183).

- Το φυτό μελετάται εκτενώς για τις **αντικαρκινικές** του ιδιότητες. Η αζιδιρόνη 1 (ένα φυσικό λιμονοειδές του φυτού) και τα συνθετικά ανάλογά της εμφάνισαν αντικαρκινική *in vivo* δράση σε μοντέλα πειραματοζώων (184).

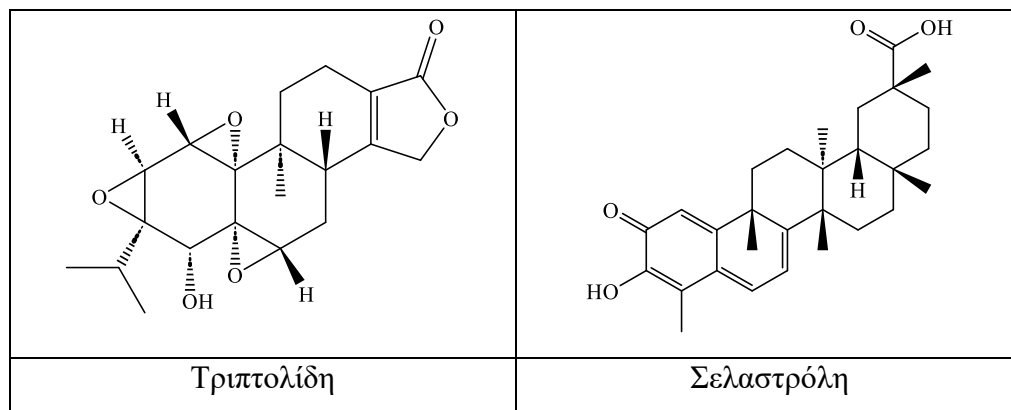
- Άλλες δράσεις: το φυτό παρουσιάζει **αντιβακτηριακή, μυκητοκτόνο και αντική** δράση (185). Επίσης, εμφανίζει **σπερματοκτόνο** δράση (186). Ακόμη, μειώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα αναστέλλοντας την υπεροξειδωση των λιπιδίων και ενεργοποιώντας αντιοξειδωτικά ένζυμα (187).

Μια διπλά τυφλή κλινική μελέτη διεξήχθη για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα προϊόντος με υδατικό εκχύλισμα φύλλων σε 50 περιπτώσεις απλής ψωρίασης, ατόμων που έκαναν θεραπεία μόνο με λιθανθρακόπισσα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς, που έλαβαν και το εκχύλισμα εκτός από τη λιθανθρακόπισσα, είχαν ταχύτερη και καλύτερη ανταπόκριση σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (188).

Μια ακόμη μελέτη διερεύνησε τις δυνατότητες της νιμπολίδης (NIM) ως θεραπεία για την ψωρίαση. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε μοντέλο ποντικού που ομοιάζει με ψωρίαση και προκλήθηκε από ιμικιμόδη (Imiquimod, IMQ). Πραγματοποιήθηκε μελέτη τόσο για την τοπική εφαρμογή γέλης που περιείχε NIM, όσο και για την υποδόρια εφαρμογή της NIM. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η NIM, ειδικά σε μορφή γέλης, μείωσε αποτελεσματικά το πάχος του δέρματος, τη φλεγμονή και ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Ακόμη, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, IL-1 β, TGF-β1, IL-17, IL-22) που εμπλέκονται στην εξέλιξη της ψωρίασης, με την τοπική θεραπεία να δείχνει καλύτερα αποτελέσματα. Η μελέτη υπογραμμίζει τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της NIM καταστέλλοντας τη σηματοδότηση NF-κΒ και μειώνοντας την έκφραση των TNF-α, COX-2 και IL-6 (189).

#### 4.9 *Tripterygium wilfordii* Hook. F.

Το *Tripterygium wilfordii* Hook. F. (TwHF) [κν. Thunder God Vine, Lei Gong Teng, Huang Teng] ανήκει στην οικογένεια Celastraceae. Έχει μακρά ιστορία καλλιέργειας κυρίως στην νότια Κίνα. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία για αρκετούς τύπους αρθρίτιδας. Το TwHF περιέχει πάνω από 400 φυσικά συστατικά, όπως σεσκιτερπένια, διτερπένια, τριτερπένια, λιγνάνια, γλυκοσίδες και αλκαλοειδή. Μεταξύ αυτών των ενώσεων, η τριπτολίδη (διτερπένιο) και η σελαστρόλη (τριτερπένιο) είναι οι ουσίες με τη μεγαλύτερη βιολογική δράση (190).



Η σελαστρόλη έχει μελετηθεί για τις θεραπευτικές της ιδιότητες έναντι διαφόρων φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών, όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, οι φλεγμονές του δέρματος, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα και οι αλλεργίες (191).

Μια μελέτη διερεύνησε την προστατευτική επίδραση της σελαστρόλης έναντι της ψωρίασης που προκαλείται από ιμικιμόδη (IMQ) σε ποντίκια. Οι ερευνητές συνέκριναν τα αποτελέσματα με τη μεθοτρεξάτη (MTX). Η σελαστρόλη βελτίωσε σημαντικά τις δερματικές βλάβες και μείωσε την επιδερμική υπερπλασία. Η μελέτη διερεύνησε περαιτέρω τους μοριακούς μηχανισμούς, που διέπουν τα προστατευτικά αποτελέσματα της σελαστρόλης. Η θεραπεία με σελαστρόλη μείωσε σημαντικά την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6, ο TNF- $\alpha$ , η IL-17A και η IL-23 στο δέρμα ψωριασικών ποντικών. Επιπλέον, μείωσε τη σηματοδοτική οδό NF $\kappa$ B. Ακόμη, η σελαστρόλη ανέστειλε (με δοσοεξαρτώμενο τρόπο) την απόκριση SOCE [Store operated calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entry, επαγωγή εισροής  $\text{Ca}^{+2}$ ]. Αυτή η αναστολή συσχετίστηκε με μείωση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων (191).

Μια ακόμη μελέτη διερεύνησε τα θεραπευτικά αποτελέσματα μιας τοπικής γέλης με συγκέντρωση 0,06% σελαστρόλης σε μοντέλο ποντικού με ψωρίαση που προκλήθηκε από ιμικιμόδη. Η σελαστρόλη στόχευσε τα κύτταρα Langerhans. Πιο συγκεκριμένα, η σελαστρόλη μείωσε την έκκριση ιντερλευκίνης (IL)-23 από τα κύτταρα Langerhans, κατέστειλε την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων Langerhans και των κυττάρων  $\gamma\delta$ T (gamma delta T cells) και μείωσε τον αριθμό των ενεργοποιημένων κυττάρων  $\gamma\delta$ T και της έκκρισης IL-17. Η γέλη εμφάνισε παρόμοια αποτελέσματα με τα κορτικοστεροειδή και κατέστειλε την επανεμφάνιση της φλεγμονής (192).



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

## ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

### 5.1 Εισαγωγή

Η ατοπική δερματίτιδα (Atopic Dermatitis, AD) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος. Πρόκειται για μια πολύπλοκη νόσο με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και συνδυασμούς συμπτωμάτων (193). Η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από έκζεμα, ξηροδερμία και κνησμό. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την ηλικία και συχνά σχετίζονται με άλλες παθήσεις (αλλεργικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και τροφικές αλλεργίες). Πολλοί κληρονομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη και στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Τα τελευταία ευρήματα σχετικά με την παθογένεση υποδεικνύουν διαταραχή στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού, διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης, αποικισμό του δέρματος από μικροοργανισμούς και εμπλοκή ορισμένων ψυχολογικών παραγόντων (194).

Ο Πάπυρος Ebers, που χρονολογείται από το 1500 π.Χ. στην Αίγυπτο, είναι ένα από τα πρώτα ιατρικά έγγραφα που αναφέρει θεραπείες για τον κνησμό του δέρματος. Ακόμη, οι Ρωμαίοι, συμπεριλαμβανομένου του ιατρού Κέλσιου, έκαναν αναφορές για δερματικές παθήσεις παρόμοιες με την ατοπική δερματίτιδα, περιγράφοντας συμπτώματα όπως «σκληρότητα του δέρματος με φλύκταινες μερικές υγρές και άλλες ξηρές». Γύρω στο 400 π.Χ., ο Ιπποκράτης έγραψε ότι οι δερματικές παθήσεις είναι εκδηλώσεις εσωτερικής χυμικής ανισορροπίας (195).

Το 1835, ο Pierre-François Olive Rayer εισήγαγε την αντίληψη ότι το έκζεμα θα μπορούσε να είναι μια χρόνια πάθηση, αναγνωρίζοντας τη φύση του να υποτροπιάζει και να υποχωρεί. Οι Fred Wise (1881–1950) και Marion Sulzberger (1895–1983) θεωρείται πως εισήγαγαν πρώτοι τον όρο «ατοπική δερματίτιδα» στη δερματολογία το 1933. Αυτός ο όρος βασίστηκε στην «ατοπία», μια έννοια που δημιουργήθηκε για πρώτη φορά από τους Arthur Coca (1875–1959) και Robert Cooke (1880–1960) το 1923, όταν αναγνώρισαν μια συσχέτιση της πάθησης με την αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα. Τέλος, το 1980, ο Jon Hanifin και ο Georg Rajka πρότειναν το πρώτο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύνολο διαγνωστικών κριτηρίων της ατοπικής δερματίτιδας (196).

## 5.2 Επιδημιολογία

Η ατοπική δερματίτιδα επηρεάζει περίπου το 15-20% των παιδιών και το 1-3% των ενηλίκων, με σημαντική αύξηση της επίπτωσης στις βιομηχανικές χώρες τις τελευταίες δεκαετίες. Η Διεθνής Μελέτη για το Άσθμα και τις Αλλεργίες στην παιδική ηλικία (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), η οποία αποτελεί μια πολύτιμη πηγή δεδομένων στην οποία συμμετέχουν σχεδόν 2 εκατομμύρια παιδιά από 100 χώρες, δείχνει διακυμάνσεις στον επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως, με ορισμένες χώρες να αναφέρουν επικράτηση άνω του 20% μεταξύ των παιδιών. Για παράδειγμα, σε παιδιά ηλικίας 6-7 ετών, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,9% στην Ινδία έως 22,5% στον Ισημερινό και για τα παιδιά ηλικίας 13-14 ετών, κυμαίνεται από 0,2% στην Κίνα έως 24,6% στην Κολομβία (193).

Η συμβατική πεποίθηση ότι η ατοπική δερματίτιδα επηρεάζει κυρίως τα παιδιά και είναι σπάνια στους ενήλικες έχει αμφισβητηθεί. Πρόσφατες μελέτες του NHIS (National Health Interview Survey) δείχνουν ότι η νόσος είναι πιο συχνή στους ενήλικες από ό,τι θεωρούνταν παλαιότερα με επιπολασμό σε διάρκεια ενός έτους 10,2% και 7,2% σε δύο εθνικές έρευνες (197).

## 5.3 Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολυπαραγοντική. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ συγκεκριμένων γονιδίων, ενός δυσλειτουργικού επιδερμικού φραγμού, ανωμαλίες στο μικροβίωμα του δέρματος και ανοσολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου (198).

Δύο θεωρίες έχουν προταθεί για την ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας: «η υπόθεση από μέσα προς τα έξω» ("inside-to-outside hypothesis") και «η υπόθεση από έξω προς τα μέσα» ("outside-to-inside hypothesis"). Στην πρώτη περίπτωση οι ανοσολογικές διαταραχές πιστεύεται ότι αποτελούν πρωταρχικό συμβάν στην ανάπτυξη της νόσου. Στο αρχικό στάδιο της νόσου κυριαρχεί η Th2 (T-βοηθητικών τύπου 2 λεμφοκυττάρων) ανοσολογική απόκριση που οδηγεί σε αυξημένη ιντερλευκίνη 4 (IL-4), ιντερλευκίνη 5 (IL-5), ιντερλευκίνη 13 (IL-13) και ανοσοσφαιρίνη E (IgE), αλλά όταν η νόσος γίνει χρόνια, επικρατεί και η ανοσολογική απόκριση Th1 (T-βοηθητικών τύπου 1 λεμφοκυττάρων). Αυτή η ανοσολογικά ανώμαλη αντίδραση εμφανίζεται πρώτα και μετά

ακολουθεί η επιδερμική φλεγμονή και οι βλάβες του επιδερμικού φραγμού. Ο δεύτερος μηχανισμός που έχει προταθεί, υποθέτει ότι υπάρχει μια εγγενής δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού. Λόγω αυτού, αλλεργιογόνα και λοιποί ερεθιστικοί παράγοντες μπορούν εύκολα να διεισδύσουν και να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση (199).

### **5.3.1 Γενετική Προδιάθεση**

Στην ατοπική δερματίτιδα υπάρχει γενετική προδιάθεση. Πιο συγκεκριμένα, όταν νοσεί ο ένας γονέας, υπάρχει 56% πιθανότητα να νοσήσει και το παιδί, ενώ όταν νοσούν και οι δυο γονείς, 81% πιθανότητα. Δύο μεγάλες ομάδες γονιδίων εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου: 1) Γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του ανοσολογικού συστήματος (πχ ιντερλευκίνες) 2) Γονίδια που κωδικοποιούν τη δομή επιδερμικών ή επιθηλιακών πρωτεϊνών (πχ φιλαγγρίνη) (200).

Πρόσφατες εξελίξεις δείχνουν πως οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης είναι ο ισχυρότερος γνωστός γενετικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης συνδέονται με βλάβη του δερματικού φραγμού, που οδηγεί σε αυξημένη διαδερμική απώλεια νερού (TEWL), ξηρότητα και αυξημένη ευαισθησία σε αλλεργιογόνα και λοιμώξεις. Ο επιπολασμός των μεταλλάξεων του γονιδίου της φιλαγγρίνης ποικίλλει ευρέως. Εκτιμάται ότι περίπου το 20-50% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα και το 8-10% του υγιούς πληθυσμού φέρουν μια μετάλλαξη στο συγκεκριμένο γονίδιο (201). Η φιλαγγρίνη είναι μια πρωτεΐνη του επιδερμικού φραγμού του δέρματος που εκφράζεται στα εξωτερικά στρώματα της επιδερμίδας και όλες οι μεταλλάξεις μειώνουν την έκφραση της και σχετίζονται με πιο σοβαρό φαινότυπο και πρόωμη έναρξη της νόσου (202).

### **5.3.2 Δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού**

Η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού παρατηρείται σε προσβεβλημένο και μη προσβεβλημένο δέρμα ασθενών με ατοπική δερματίτιδα. Αυτό φαίνεται από την αυξημένη διαδερμική απώλεια νερού και το αυξημένο pH, την αυξημένη διαπερατότητα, τη μειωμένη συγκράτηση νερού και την αλλοιωμένη σύνθεση των λιπιδίων (198). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση των ολικών λιπιδίων, των φωσφολιπιδίων, των εστέρων στερολών και των κεραμιδίων. Μειωμένο παρατηρείται, επίσης, και το γ-λινελαϊκό οξύ, ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ για τη λειτουργικότητα του δερματικού φραγμού. Η διαδερμική απώλεια νερού στην ατοπική δερματίτιδα είναι αυξημένη 4-8

φορές στο πάσχον δέρμα και 2-5 φορές στο φαινομενικά υγιές δέρμα. Έτσι, η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού οδηγεί στην αυξημένη είσοδο αλλεργιογόνων, μικροβίων και ερεθιστικών παραγόντων από το δέρμα (200).

### **5.3.3 Ο ρόλος του μικροβιώματος**

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το pH, η θερμοκρασία, η χρήση αντιβιοτικών και οι πρακτικές υγιεινής, παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση και τη σταθερότητα του μικροβιώματός μας. Η απορρύθμιση αυτών των παραγόντων μπορεί να διαταράξει την ισορροπία του μικροβιώματος, μια κατάσταση γνωστή ως «δυσβίωση», κατά την οποία συχνά παρατηρείται κυριαρχία ενός μικροβίου και ποιοτική και ποσοτική μείωση των υπόλοιπων μικροβίων (203).

Σε πολλές περιπτώσεις, η δυσβίωση μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ομοιόστασης του δέρματος και ανάπτυξη ασθένειας (203). Μάλιστα, η δυσβίωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των Gram-θετικών ειδών σταφυλόκοκκου, ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus epidermidis*) είναι ο κυρίαρχος τύπος σε υγιές δέρμα με την ικανότητα να αναστέλλει την ανάπτυξη του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*). Όμως, περίπου στο 90% των ασθενών που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα, το δέρμα τους αποικίζεται από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Οι τοξίνες που παράγει συμβάλλουν στη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος του ξενιστή (204). Επίσης, το δέρμα των ατοπικών ασθενών εκτός από αυξημένα επίπεδα *Staphylococcus aureus*, χαρακτηρίζεται και από μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία (205).

### **5.3.4 Ανοσολογική Απορρύθμιση και Φλεγμονή**

Η δερματική φλεγμονή έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Το φλεγμονώδες προφίλ είναι πολύπλοκο και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών δενδριτικών κυττάρων του δέρματος, των εγγενών λεμφοειδών κυττάρων και των κυττάρων Langerhans (198). Οι κύριες πτυχές της ανοσολογικής απορρύθμισης στην ατοπική δερματίτιδα αναφέρονται στη συνέχεια.

- **Υπεροχή ανοσολογικής απάντησης των T-βοηθητικών τύπου 2 λεμφοκυττάρων (Th2):** Στα αρχικά στάδια της οξείας φάσης της νόσου, η ενεργοποίηση των Th2 οδηγεί στη σύνθεση των κυτοκινών ιντερλευκίνη 4 (IL-

4), ιντερλευκίνη 5 (IL-5), ιντερλευκίνη 10 (IL-10), ιντερλευκίνη 13 (IL-13) και στην αναστολή της απάντησης των Τ-βοηθητικών τύπου 1 λεμφοκυττάρων (Th 1). Σε βρέφη που αναπτύσσουν βρεφικό ατοπικό έκζεμα, η παραγωγή ιντερφερόνης-γ είναι ιδιαίτερα χαμηλή και η Th2 ανοσολογική απόκριση επιμένει. Αν και η ανάπτυξη οξέων βλαβών της ατοπικής δερματίτιδας χαρακτηρίζεται από Th2 κυτοκίνες, η χρόνια μορφή σχετίζεται επίσης και με την παραγωγή Th1 (206,207).

- **Ο ρόλος των κυτοκινών:** Οι κυτοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες που λειτουργούν ως μόρια σηματοδότησης και παίζουν κύριο ρόλο στη φλεγμονή. Στην ατοπική δερματίτιδα, η ανώμαλη ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει την υπερπαραγωγή ορισμένων κυτοκινών. Πιο συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 4 (IL-4) και ιντερλευκίνης 13 (IL-13) συμβάλλουν στη φλεγμονή και στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας που παρατηρούνται στο δέρμα. Ακόμη, η ιντερλευκίνη 31 (IL-31) ενεργοποιεί τις νευρικές ίνες που μεταδίδουν την αίσθηση του κνησμού, ένα κυρίαρχο σύμπτωμα της ατοπικής δερματίτιδας (208).
- **Ανοσολογική απόκριση με τη μεσολάβηση της ανοσοσφαιρίνης E (IgE):** Περίπου το 80% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν αυξημένες ποσότητες ολικής IgE. Εάν η δερματίτιδα είναι η μόνη κλινική εκδήλωση ατοπίας, οι ποσότητες της ολικής IgE μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένες, ενώ εάν συνυπάρχει άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να είναι πολύ αυξημένες σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές. Η αυξημένη παραγωγή IgE είναι η κύρια ανωμαλία ανοσοσφαιρίνης στην ατοπική δερματίτιδα [οι τιμές της ανοσοσφαιρίνης G (IgG), της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) και της ανοσοσφαιρίνης M (IgM) είναι συνήθως φυσιολογικές] (206).
- **Ενεργοποίηση μαστοκυττάρων:** Τα αντισώματα IgE συνδέονται με τα μαστοκύτταρα, προκαλώντας την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών. Αυτή η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων συμβάλλει στον κνησμό, στην ερυθρότητα και στη φλεγμονή που παρατηρείται στο δέρμα (209).
- **Διήθηση ηωσινόφιλων:** Τα ηωσινόφιλα, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, συχνά αυξάνονται στο δέρμα ατόμων με ατοπική δερματίτιδα. Οι κυτοκίνες Th2 προάγουν τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση των ηωσινόφιλων, τα οποία ενισχύουν περαιτέρω τη φλεγμονή (209).

### 5.3.5 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με την παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Ανάμεσά τους περιλαμβάνονται τροφικά αλλεργιογόνα, αεριοαλλεργιογόνα, βακτήρια, ακόμη και το συναισθηματικό στρες. Τροφές όπως τα φυστίκια, το γάλα, το σιτάρι, τα αυγά και η σόγια θεωρούνται εκλυτικοί παράγοντες για πάνω από το 40% των παιδιών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Επίσης, συναισθηματικοί στρεσογόνοι παράγοντες φαίνεται πως συμβάλλουν στην αύξηση των ηωσινοφίλων και των NK-κυττάρων (Natural Killer Cells) (210). Επιπλέον, η κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων ή/και ενεργειακών ποτών καθώς και η προγεννητική έκθεση σε ορισμένα βαρέα μέταλλα μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου. Άλλες ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν ατοπική δερματίτιδα είναι το μονογλουταμινικό νάτριο, η γύρη της ελιάς, το αλλεργιογόνο που παράγει ο μύκητας *Aspergillus* sp.) και τα ακάρεα σκόνης (211).

## 5.4 Διάγνωση & Κλινικές Μορφές

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια σύνθετη, συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή που σχετίζεται με ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών (212). Η διάγνωση της γίνεται κλινικά και βασίζεται στη μορφολογία, στην κατανομή των δερματικών βλαβών και στα σχετικά κλινικά σημεία. Τα κριτήρια των Hanifin και Rajka είναι από τα παλαιότερα και πιο αναγνωρισμένα σύνολα διαγνωστικών κριτηρίων (213). Τα κύρια κριτήρια περιλαμβάνουν (214):

- 1) Παρουσία κνησμού
- 2) Τυπική μορφολογία και κατανομή: λειχνοποίηση των πτυχών στους ενήλικες, χαρακτηριστικό εξάνθημα στο πρόσωπο στα βρέφη
- 3) Χρόνια ή υποτροπιάζουσα δερματίτιδα
- 4) Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα).

Τα δευτερεύοντα κριτήρια είναι:

1. ξηρότητα δέρματος,
2. ιχθύαση,

3. αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I,
4. αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό,
5. πρώιμη εμφάνιση (σε μικρή ηλικία),
6. αυξημένη ευαισθησία σε δερματικές λοιμώξεις (πχ. *Staphylococcus aureus*, απλός έρπητας),
7. μη ειδική δερματίτιδα χεριών/ ποδιών,
8. έκζεμα θηλής μαστού,
9. χειλίτιδα
10. υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα,
11. πτυχές Dennie – Morgan (πτυχώσεις στο δέρμα των βλεφάρων)
12. κερατόκωνος,
13. υποκαψικός καταρράκτης,
14. μαύροι κύκλοι κάτω από τα μάτια,
15. ωχρότητα / ερύθημα προσώπου,
16. λευκή πιτυρίαση,
17. πτυχές στο μπροστινό μέρος του λαιμού,
18. κνησμός μετά την εφίδρωση,
19. δυσανεξία στα μάλλινα και σε διαλύτες,
20. περιθυλακική υπερκεράτωση
21. δυσανεξία σε τροφές,
22. πορεία νόσου επηρεαζόμενη από περιβαλλοντικού και συναισθηματικούς παράγοντες
23. λευκός δερμογραφισμός

Για τη διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας απαιτείται να πληρούνται 3 από τα 4 κύρια κριτήρια και τα 3 από τα 23 δευτερεύοντα κριτήρια. Η διάγνωση της νόσου παραμένει κλινική, επειδή δεν υπάρχει επί του παρόντος αξιόπιστος βιοδείκτης, που να μπορεί να διακρίνει τη νόσο από άλλες. Το πιο συχνά συσχετιζόμενο εργαστηριακό χαρακτηριστικό είναι το αυξημένο ολικό ή/και ειδικό για το αλλεργιογόνο επίπεδο IgE ορού, το οποίο, όμως, δεν υπάρχει σε περίπου 20% των προσβεβλημένων ατόμων (213).

Διακρίνουμε τις ακόλουθες κλινικές μορφές της νόσου, ανάλογα με την ηλικία:

### **1) Την ατοπική δερματίτιδα της βρεφικής ηλικίας/βρεφικό έκζεμα (<2ετών):**

Η βρεφική ατοπική δερματίτιδα ξεκινά τυπικά με ερυθματώδεις βλατίδες και κυστίδια που εμφανίζονται στα μάγουλα, στο μέτωπο ή/και στο τριχωτό της κεφαλής, τα οποία είναι έντονα κνησμώδη και εξιδρωματικά. Αυτές οι βλάβες μπορεί να παραμείνουν εντοπισμένες ή να επεκταθούν στον κορμό και στα άκρα, ιδιαίτερα στις εκτεινόμενες επιφάνειες. Οι πληγείσες περιοχές είναι οιδηματώδεις, οδηγώντας σε ορορροή και σχηματισμό κρούστας (215). Η γενικευμένη ξήρωση είναι επίσης χαρακτηριστική και υπάρχει πιθανότητα μικροβιακής επιμόλυνσης (216).

Σχεδόν τα μισά παιδιά με βρεφικό έκζεμα παρουσιάζουν ύφεση μέχρι την ηλικία των 3 ετών. Η ποιότητα ζωής επηρεάζεται σημαντικά, με τους ασθενείς να υποφέρουν από έντονο κνησμό και διαταραχές ύπνου και τους γονείς να επηρεάζονται από κακή ποιότητα ύπνου, οικονομικό κόστος και έντονο στρες (215).

### **2) Την ατοπική δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας (2-12 ετών)**

Συνήθως, η ατοπική δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας αποτελεί συνέχεια του βρεφικού εκζέματος (216). Όμως, στην παιδική ηλικία το έκζεμα γίνεται πιο εντοπισμένο με πιο ήπιο ερύθημα, ξηρό δέρμα (ξήρωση) και κακώς καθορισμένες βλάβες που συνήθως επηρεάζουν τις επιφάνειες των καμπτήρων με πάχυνση (λειχηνοποίηση) των περιοχών (198). Ακόμη, πιθανόν να εμφανιστεί μεταφλεγμονώδης υπερμελάχρωση ή υπομελάχρωση. Τέλος, υπάρχει πιθανότητα μικροβιακής ή ιογενούς επιμόλυνσης (216).

### **3) Την ατοπική δερματίτιδα των εφήβων και των ενηλίκων (>12 ετών)**

Σε εφήβους και ενήλικες, οι εκζεματώδεις βλάβες επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τις καμπτικές περιοχές, τον αυχένα και το κεφάλι. Επίσης, εμπλέκονται και οι περικογχικές περιοχές (κυρίως στις γυναίκες) και μπορεί να εμφανιστεί ερυθροδερμία (217). Ακόμη, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης νομισματοειδών βλαβών, βλαβών τύπου κνήφης, και ιογενών ή σταφυλοκοκκικών επιμολύνσεων. Ακόμη, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης επαγγελματικών δερματοπαθειών (216).



Τέλος, η **ατοπική δερματίτιδα των ηλικιωμένων (>60 ετών)** είναι ένας υποεκτιμημένος κλινικός φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες εκζεματώδεις βλάβες με ερυθροδερμική όψη (217).

Μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 2013 έως το 2019 με στόχο τον εντοπισμό των φαινοτυπικών διαφορών στην ατοπική δερματίτιδα ανάλογα με την ηλικία έδειξε πως αν και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά είναι ίδια ανεξαρτήτου ηλικίας, υπάρχουν και αρκετές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε πως ο κνησμός είναι παρών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με τους παιδιατρικούς ασθενείς να εμφανίζουν εντονότερα το σύμπτωμα. Τέλος, ανάμεσα στις διαφορές που παρατηρήθηκαν είναι η αυξημένη πιθανότητα αλλοιώσεων γύρω από τα μάτια σε νεαρούς ενήλικες και η μειωμένη λειχνοποίηση σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (218).

Μια άλλη κατηγοριοποίηση της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει τη διάκριση της νόσου σε δυο μορφές: την ενδογενή και την εξωγενή. Η ενδογενής μορφή κλινικά είναι ακριβώς ίδια με την εξωγενή, όμως δεν εμφανίζει αυξημένο ολικό ή ειδικό IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. Πολλοί από τους ασθενείς εμφανίζουν την ενδογενή μορφή σαν βρέφη, αλλά ευαισθητοποιούνται σε διάφορα αλλεργιογόνα καθώς μεγαλώνουν, οπότε πλέον εμφανίζουν την εξωγενή μορφή (199).

## **5.5 Συννοσηρότητες**

Η ατοπική δερματίτιδα σχετίζεται με πολυάριθμες ατοπικές και μη ατοπικές συννοσηρότητες. Στις πρώτες συμπεριλαμβάνεται το άσθμα, η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, η τροφική αλλεργία και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Στις μη ατοπικές συννοσηρότητες ανήκουν η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, το άγχος, η κατάθλιψη, οι αυτοκτονικές τάσεις, οι λοιμώξεις, η παχυσαρκία και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Η σχέση μεταξύ της ατοπικής δερματίτιδας και των συννοσηροτήτων είναι πιθανώς αμφίδρομη και πολυπαραγοντική (219).

Ο όρος «ατοπική πορεία» (“atopic march”) περιγράφει την τάση της ατοπικής δερματίτιδας να προηγείται της ανάπτυξης άλλων ατοπικών ασθενειών, όπως οι τροφικές αλλεργίες, το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργικό άσθμα θεωρείται ότι έχουν την ατοπική τριάδα (220).

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων στην ατοπική δερματίτιδα είναι η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού, η καταστολή της έμφυτης δερματικής ανοσίας από την τύπου 2 φλεγμονή, ο αποικισμός από τον *Staphylococcus aureus* και η δερματική δυσβίωση. Οι δερματικές λοιμώξεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης απειλητικών για τη ζωή συστηματικών λοιμώξεων (221).

Οι περισσότερες συννοσηρότητες επηρεάζουν τα παιδιά, ενώ άλλες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης σε ασθενείς με χρόνια νόσο, υποστηρίζοντας τη συστηματική φύση της ατοπικής δερματίτιδας. Τέλος, η ατοπική δερματίτιδα έχει συσχετιστεί με κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος, με τον κίνδυνο να αυξάνει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (222).

## 5.6 Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς και τη σοβαρότητα της νόσου. Η αντιμετώπιση απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση με στόχο τον έλεγχο της φλεγμονής, του κνησμού, της βακτηριακής λοίμωξης και την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού (223).

Η σύγχρονη αντιμετώπιση διακρίνεται σε τρεις φάσεις:

1. φάση εφόδου,
2. φάση συντήρησης του αποτελέσματος και
3. φάση θεραπείας των εξάρσεων.

Και στις τρεις φάσεις και ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη βασική θεραπεία, που είναι η ενυδάτωση και η φροντίδα του δέρματος, την αποφυγή εκλυτικών παραγόντων (όπως λοιμώξεις, ερεθιστικές ουσίες, περιβαλλοντικά και τροφικά αλλεργιογόνα), την ψυχολογική υποστήριξη για τη μείωση του άγχους και τη φαρμακευτική αγωγή (τοπική και συστηματική) (223).

### 5.6.1 Μαλακτικοί Παράγοντες (*Emollients*)

Η θεμελιώδης θεραπεία για την ατοπική δερματίτιδα, η οποία είναι αποτελεσματική σε ήπιες περιπτώσεις, περιλαμβάνει τη χρήση **μαλακτικών παραγόντων (emollients)**. Τα

μαλακτικά στοχεύουν στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού, στην καταπολέμηση της ξηρότητας και στην ανακούφιση του κνησμού. Η τακτική χρήση τους παρατείνει το χρόνο μεταξύ των υποτροπών και μειώνει τη σοβαρότητα των οξέων φάσεων. Μάλιστα, προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόωμη και συνεπής χρήση μαλακτικών από τη βρεφική ηλικία μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά. Τέλος, το μαλακτικό προϊόν θα πρέπει να περιέχει τα λιγότερα δυνατόν συστατικά, να μην περιέχει άρωμα ούτε γνωστά αλλεργιογόνα συντηρητικά (π.χ. parabens) και κατά προτίμηση να περιέχει φυσικά λιπίδια όπως τα κεραμίδια (223).

### **5.6.2 Καθαρισμός του δέρματος**

Το τακτικό μπάνιο βοηθά στην ενυδάτωση και στον καθαρισμό του δέρματος αφαιρώντας φολίδες, βακτήρια, αλλεργιογόνα και ερεθιστικούς παράγοντες. Γενικά, συνιστάται μπάνιο μία φορά την ημέρα με χλιαρό νερό διάρκειας πέντε έως δέκα λεπτών. Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν ήπιο καθαριστικό χωρίς σάπωνα, χωρίς χρωστικές και χωρίς άρωμα. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να στεγνώνουν το δέρμα με απαλές κινήσεις (χωρίς τριβή) και να εφαρμόζουν μαλακτικά προϊόντα μέσα σε τρία λεπτά από το μπάνιο για να βοηθήσουν στη συγκράτηση της υγρασίας του δέρματος (224).

### **5.6.3 Τοπικά Κορτικοστεροειδή**

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή, τα οποία αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για τις εξάρσεις της ατοπικής δερματίτιδας, μειώνουν τη φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση. Πρέπει να εφαρμόζονται δύο φορές την ημέρα και η διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθως δύο εβδομάδες ή λιγότερο. Για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το στεροειδές με τη χαμηλότερη αποτελεσματική δράση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Ανάμεσα στα τοπικά κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται ανήκουν η υδροκορτιζόνη (πολύ χαμηλή δραστηριότητα), η βαλεριανική βηταμεθαζόνη (μέτρια δραστηριότητα) και η προπιονική κλομπεταζόλη (πολύ υψηλή δραστηριότητα). Η συχνότητα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών είναι χαμηλή. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες αποτυγχάνουν να παρακολουθήσουν τους ασθενείς μακροπρόθεσμα για πιθανές επιπλοκές. Κάποιες από τις δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι

τηλεαγγειεκτασίες, οι ραβδώσεις, η υπερτρίχωση, τα εξανθήματα τύπου ακμής, η ροδόχρου ακμή και η δερματική ατροφία (224,225).

#### **5.6.4 Τοπικοί Αναστολείς Καλσινευρίνης**

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (τακρόλιμους και πιμεκρόλιμους) είναι μακρολακτάμες με ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά και συνήθως χρησιμοποιούνται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Και οι δύο θεωρείται ότι ασκούν την ανοσοκατασταλτική τους δράση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, μειώνοντας έτσι την απελευθέρωση των διαφόρων προφλεγμονωδών κυτοκινών (226). Το πιμεκρόλιμους (pimecrolimus) συνιστάται για ήπια έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα, ενώ το τακρόλιμους (tacrolimus) ενδείκνυται για μέτρια έως σοβαρή νόσο. Συνολικά, το τακρόλιμους είναι πιο αποτελεσματικό, αλλά και τα δύο μειώνουν τη φλεγμονή και τον κνησμό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα καύσου, τσούξιμο και κνησμό (224).

Στη χώρα μας κυκλοφορεί σκεύασμα (αλοιφή) που περιέχει τακρόλιμους (ως τακρόλιμους μονοϋδρικό) σε περιεκτικότητες 0,03% και 0,1%. Η χρήση της αλοιφής συνιστάται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Μάλιστα, τα παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν μόνο την αλοιφή χαμηλότερης περιεκτικότητας δύο φορές την ημέρα. Οι ενήλικες και οι έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω) θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με την αλοιφή υψηλής περιεκτικότητας (0,1%) δύο φορές την ημέρα. Στη συνέχεια, αν η κλινική εικόνα το επιτρέπει, πρέπει να γίνει προσπάθεια μείωσης της συχνότητας εφαρμογής ή χρήση της αλοιφής χαμηλότερης περιεκτικότητας (227).

Επίσης, κυκλοφορεί σκεύασμα (κρέμα) που περιέχει πιμεκρόλιμους σε περιεκτικότητα 1%. Το σκεύασμα δεν έχει εγκριθεί για παιδιά κάτω των 2 ετών και έχει ένδειξη αποκλειστικά για την ατοπική δερματίτιδα. Η κρέμα πρέπει να εφαρμόζεται δύο φορές την ημέρα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα με φωτοθεραπείες (όπως UVA, PUVA, UVB) ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (όπως αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη) (228).

### **5.6.5 Φωτοθεραπεία**

Η φωτοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας από τη δεκαετία του 1970. Με τα χρόνια, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι φωτοθεραπείας με υπεριώδη ακτινοβολία, όπως PUVA ή φωτοχημειοθεραπεία (UVA και ψωραλένια), ευρυζωνική UVB (μήκος κύματος 280-315nm), στενής ζώνης UVB (311nm), UVA (315-400nm), UVA1 (340-400nm) και UVAB (UVA ακολουθούμενη από UVB ή ταυτόχρονη έκθεση και στα δύο) (229). Η φωτοθεραπεία θεωρείται γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί ορισμένες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες (ανάλογα με τη φύση της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται) και δεν έχει αποκλειστεί ο κίνδυνος καρκινογένεσης. Αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συστηματικά φάρμακα, ιδιαίτερα κορτικοστεροειδή (230). Τέλος, τοπικά κορτικοστεροειδή και μαλακτικά μπορούν να συνδυαστούν με τη φωτοθεραπεία για τη μείωση των εξάρσεων, ενώ οι αναστολές της καλσινευρίνης αποφεύγονται για να περιοριστεί ο κίνδυνος καρκινογένεσης (231).

### **5.6.6 Συστηματικά Φάρμακα**

Οι σοβαρές μορφές ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ασθενείς απαιτούν συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, οι οποίες ασκούν τη δράση τους μειώνοντας τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων της νόσου και την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Ανάμεσα σε αυτά τα φάρμακα ανήκουν τα κορτικοστεροειδή, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του μυκοφαινολικού οξέος (μυκοφαινολάτη μοφετίλ) και η μεθοτρεξάτη. Όλα αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων (“off label”), εκτός από την κυκλοσπορίνη, η οποία είναι αδειοδοτημένη και εγκεκριμένη για βραχυπρόθεσμη θεραπεία σοβαρής και ανθεκτικής μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες (συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας) (231).

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα λιπόφιλο κυκλικό πολυπεπτίδιο που αναστέλλει αποτελεσματικά τη μεταγραφή της ιντερλευκίνης-2 και αρκετών άλλων κυτοκινών. Αυτό οδηγεί σε αναστολή της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση της κυκλοσπορίνης μειώνει αποτελεσματικά τη σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας σε ασθενείς στους οποίους οι συμβατικές τοπικές

θεραπείες δεν μπορούσαν να ελέγξουν επαρκώς την πορεία της νόσου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με κυκλοσπορίνη περιλαμβάνουν νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, υψηλή αρτηριακή πίεση, γαστρεντερικά συμπτώματα, λοιμώξεις, παραισθησία, πονοκεφάλους και είναι δοσοεξαρτώμενες (232,233).

### **5.6.7 Βιολογικοί Παράγοντες**

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι μία σχετικά νέα κατηγορία θεραπευτικών ουσιών που έφεραν τεράστια πρόοδο στη διαχείριση πολλών φλεγμονωδών νόσων, συμπεριλαμβανομένης και της ανθεκτικής στις συμβατικές θεραπείες ατοπικής δερματίτιδας. Το dupilumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει λάβει έγκριση για τις παρακάτω ενδείξεις (234):

- μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.
- σοβαρή ατοπική δερματίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών, τα οποία είναι υποψήφια για συστηματική θεραπεία.

Το dupilumab δρα κατά του υποδοχέα-α της ιντερλευκίνης-4 (IL-4) (IL-4Rα) αναστέλλοντας τις συνεργικές επιδράσεις της IL-4 και της IL-13 στην αλλεργική φλεγμονή. Επιπλέον, το dupilumab αποδείχθηκε ότι μειώνει την έκφραση των επιπέδων βιοδεικτών Th2 και των γονιδίων που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και ευνοεί ένα γενετικό προφίλ που συμβάλλει στη λειτουργία του δερματικού φραγμού (235–237).

Το 2021 η τραλοκινουμάμπη έλαβε έγκριση από τον EMA (European Medicine Agency) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικους και εφήβους ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Η τραλοκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα και λειτουργεί στοχεύοντας και αναστέλλοντας την ιντερλευκίνη-13 (IL-13). Αναστέλλοντας την IL-13, η τραλοκινουμάμπη ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και μειώνει τη φλεγμονή (238,239).

Άλλοι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, όπως το nemolizumab, το lebrikizumab, το ustekinumab και η apremilast φαίνονται υποσχόμενοι, αλλά χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους (235).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

#### 6.1 Γενικά

Παρόλο που υπάρχουν ποικίλα σχήματα για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και το κόστος συχνά περιορίζουν τη χρήση τους. Αντίθετα, ορισμένα φυσικά προϊόντα είναι αποτελεσματικά και εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακόμη, το χαμηλό τους κόστος τα καθιστά ιδανικά για χρήση, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι ευεργετικές επιδράσεις αυτών των συστατικών μπορούν να αποδοθούν στην αναστολή της έκφρασης κυτοκίνης και χημειοκίνης, της παραγωγής IgE, της διήθησης φλεγμονωδών κυττάρων, της απελευθέρωσης ισταμίνης και στην ενίσχυση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού (240,241). Τέλος, τα φυσικά συστατικά, που χρησιμοποιούνται στη φυτοθεραπεία έχουν πλειοτροπική δράση και θεωρούνται χρήσιμα για τη θεραπεία ασθενειών με σύνθετους παθολογικούς μηχανισμούς, όπως η ατοπική δερματίτιδα (242).

#### 6.2 *Liquiritiae radix* (Liquorice root, γλυκύρριζα)

Προέρχεται από τα φυτά *Glycyrrhiza glabra* L., *G. inflata* Bat. και *G. uralensis* Fisch. Ανήκει στην οικογένεια Fabaceae (γνωστή και ως Leguminosae) και χρησιμοποιείται ευρέως ως γλυκαντικό. Το γένος *Glycyrrhiza* L. αποτελείται από 30 είδη συνολικά. Τα δύο πιο σημαντικά είδη είναι η *G. glabra* και η *G. uralensis* (243). Στην Κίνα, η γλυκύρριζα είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φυτικά φάρμακα της Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής (Traditional Chinese Medicine, TCM) (244).

Η *G. glabra* είναι ιθαγενές φυτό στην Ευρασία και καλλιεργείται στην Ευρώπη, στη Μέση Ανατολή και στην Ασία. Είναι ένα τυπικό ποώδες πολυετές φυτό, με ύψος 1 m, τα άνθη του είναι ιώδη, διατεταγμένα σε ταξιανθία ερμαφρόδιτου, ενώ ο καρπός είναι επιμήκης με μήκος 2-3 cm και περιέχει αρκετά σπέρματα. Τα μέρη του φυτού που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι οι αποξηραμένες ρίζες, οι οποίες συλλέγονται το φθινόπωρο, ενώ τα φύλλα θεωρούνται αγροχημικά απόβλητα (245, 246). Η *G. uralensis*

είναι ιθαγενές φυτό στην ερημική στέπα και καλλιεργείται σε άνυδρο έως ημίξηρο αμμώδες έδαφος στην κεντρική Ασία (247). Πιο συγκεκριμένα, καλλιεργείται ευρέως στη Μογγολία και στην Κίνα (Gansu, Σιντζιάνγκ Xinjiang, Ningxia) (248). Αυτά τα δύο είδη γλυκύρριζας εμφανίζουν μερικές μικρές μορφολογικές διαφορές. Για παράδειγμα, το ύψος του στελέχους της *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. είναι λίγο χαμηλότερο και ο καρπός έχει σχήμα δρεπανοειδές (249).

Η γλυκύρριζα εμφανίζει ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζει αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή καθώς και αντική δράση. Επίσης, έχει ηπατοπροστατευτικές, αντικαρκινικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες. Ακόμη, έχει ηρεμιστικές και αντικαταθλιπτικές ιδιότητες και παρουσιάζει οιστρογονική δράση (246). Παραδοσιακά χρησιμοποιείται για την ανακούφιση πεπτικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της αίσθησης καύσου και της δυσπεψίας. Επίσης, χρησιμοποιείται ως αποχρεμπτικό σε βήχα, που σχετίζεται με κρυολόγημα (EMA) (250). Σχετικά με τις θεραπευτικές της ιδιότητες που σχετίζονται με το δέρμα, τα εκχυλίσματα της γλυκύρριζας προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες, επιταχύνουν την επιθηλιοποίηση του τραύματος, βοηθούν στην ανάπλαση του δέρματος και μειώνουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας (251).

#### *Ανεπιθύμητες Ενέργειες:*

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας λόγω παρατεταμένης χρήσης (πάνω από 4 εβδομάδες) ή/και λόγω λήψης μεγάλης ποσότητας, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κατακράτηση νερού, υποκαλιαιμία, υπέρταση, αρρυθμίες και υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (EMA) (250).

#### *Αντενδείξεις - Ειδικές προειδοποιήσεις:*

Αντενδείκνυται σε υπερευαισθησία στις δραστικές ενώσεις του φυτού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Επίσης, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλειά της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, οπότε η χρήση της αντενδείκνυται (μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σκευάσματα γλυκύρριζας δεν πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα άλλα προϊόντα που περιέχουν το ίδιο φυτό, καθώς μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κατακράτηση νερού, υποκαλιαιμία, υπέρταση, καρδιακές αρρυθμίες. Επίσης, αντενδείκνυται η χρήση σε ασθενείς με



υπέρταση, νεφρικές παθήσεις, ηπατικές διαταραχές, καρδιαγγειακές διαταραχές ή υποκαλιαιμία, καθώς είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες της γλυκύρριζας (EMA) (250).

#### *Αλληλεπιδράσεις:*

Ταυτόχρονη χρήση με διουρητικά, καρδιατονωτικούς γλυκοσίδες, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά και άλλα φάρμακα μπορεί να επιδεινώσει την ηλεκτρολυτική ανισορροπία (EMA) (250).

Η ρίζα περιέχει τριτερπενικές σαπωνίνες, флаβονοειδή, κουμαρίνες και διάφορα άλλα συστατικά (EMA) (252).

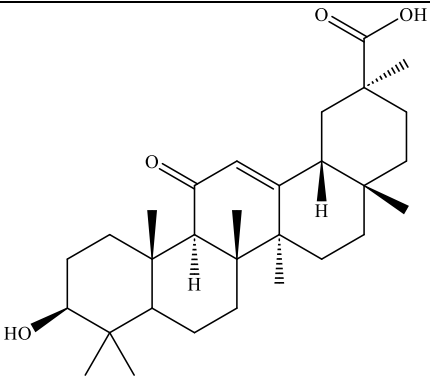
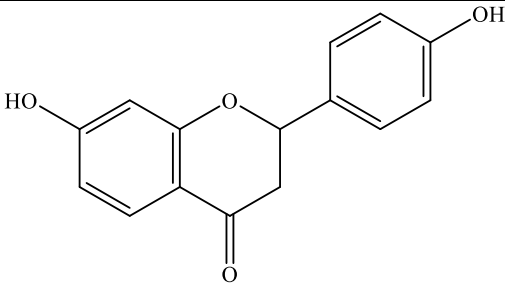
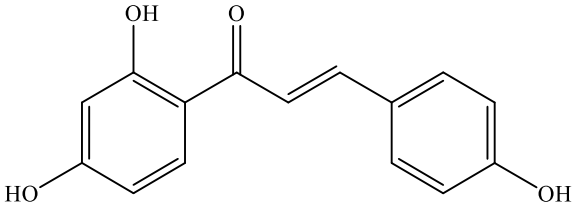
#### *Σαπωνίνες*

Η γλυκύρριζα περιέχει τριτερπενικές σαπωνίνες (4–20%), κυρίως γλυκυρριζίνη. Η γλυκυρριζίνη είναι ένα μείγμα αλάτων ασβεστίου και καλίου του 18β-γλυκυρρητικού οξέος (επίσης γνωστό ως γλυκυρρητινικό οξύ), το οποίο είναι 50 φορές πιο γλυκό από τη ζάχαρη. Άλλα τριτερπένια που υπάρχουν είναι η γλυκυρρητόλη και το γλυκυρρηζινικό οξύ (=γλυκυρριζίνη). Η γλυκυρριζίνη είναι η κύρια βιοδραστική ένωση της ρίζας του φυτού, διαθέτει ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων και χρησιμοποιείται παγκοσμίως ως φυσική γλυκαντική ουσία. Η γλυκυρριζίνη και η γενίνη της (το 18β-γλυκυρρητινικό οξύ) εμφανίζουν θεραπευτικές ιδιότητες που αποδίδονται κυρίως στη δομή της γενίνης, η οποία ομοιάζει με στεροειδές και έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Υπάρχουν επίσης ίχνη της α-μορφής του γλυκυρρητινικού οξέος στις ρίζες του φυτού, αλλά δεν έχουν φαρμακολογική δράση.

#### *Φλαβονοειδή*

Είναι υπεύθυνα για το κίτρινο χρώμα της γλυκύρριζας. Τα флаβονοειδή μπορεί να είναι είναι: флаβανόνες (π.χ. λικιριτιγενίνη και λικιριτίνη), χαλκόνες (π.χ. ισολικιριτιγενίνη και ισολικιριτίνη), флаβόνες, ισοφλαβόνες, ισοφλαβανόνες κ.α. Μεταξύ αυτών, οι флаβανόνες και οι χαλκόνες είναι οι κύριοι τύποι флаβονοειδών. Οι ποσότητες ισολικιριτίνης, λικιριτιγενίνης και λικιριτίνης στη *G. uralensis* είναι σημαντικά

υψηλότερες από εκείνες στη *G. glabra*. Επομένως, αυτά τα συστατικά είναι χαρακτηριστικά της *G. uralensis* (253).

Γλυκυρρητινικό οξύ	
Λικριτιγενίνη	
Ισολικριτιγενίνη	

Η λικριτιγενίνη έχει απομονωθεί κυρίως από τη ρίζα της *G. uralensis*, αλλά βρίσκεται και σε πολλά άλλα φυτά, όπως το *Sinofranchetia chinensis* (Franch.) Hemsl., η *Jacaranda obtusifolia* subsp. *rhombofolia* (G.Mey.) και το *Spatholobus suberectus* Dunn. Ανάμεσα στις πολλές φαρμακολογικές της δράσεις διαθέτει και αντιφλεγμονώδεις και αντιβακτηριακές ιδιότητες. Πειράματα *in vivo* και *in vitro* έχουν αποδείξει ότι η λικριτιγενίνη έχει δράση κατά της ατοπικής δερματίτιδας μέσω του ελέγχου της ενεργοποίησης των T κυττάρων. Επίσης, πειραματικά δεδομένα *in vivo* αποδεικνύουν ότι η από του στόματος χορήγηση λικριτιγενίνης μειώνει την ερυθρότητα του δέρματος σε ποντικούς με ατοπική δερματίτιδα και έχει συστηματική επίδραση στα επίπεδα έκφρασης των κυτοκινών που σχετίζονται με την ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, TNF- $\alpha$ , και IL-17 (254,255).

Η ισολικιριτιγενίνη είναι ένα φλαβονοειδές με δομή χαλκόνης, το οποίο βρίσκεται σε φυτά όπως η γλυκύριζα και η *Dalbergia* sp.. Διαθέτει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση (256). Μια μελέτη των Haiyang Yu et al. διερεύνησε τις επιδράσεις της ισολικιριτιγενίνης σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας σε ποντικό που προκλήθηκε από 2,4-δινιτροχλωροβενζόλιο. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων (257):

- Βελτίωση των συμπτωμάτων, που ομοιάζουν με ατοπική δερματίτιδα: Η θεραπεία μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης συμπεριφοράς εκδορών και τη σοβαρότητα των δερματικών βλαβών στα ποντίκια.
- Συστημικές επιδράσεις: Η ισολικιριτιγενίνη κατέστειλε σημαντικά τις κυτοκίνες IgE και Th2 στο αίμα.
- Επιδράσεις στις τοπικές αλλοιώσεις του δέρματος: Η ισολικιριτιγενίνη ανέστειλε τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- $\alpha$ , IL-6) και την παραγωγή mRNA της IL-4 στο σημείο της δερματικής βλάβης.

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ισολικιριτιγενίνη διαθέτει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη ως θεραπευτικός παράγοντας για τη χρόνια ατοπική δερματίτιδα (257).

Μια υδρόφιλη αλοιφή με 2% γλυκυρρητινικό οξύ ως κύριο δραστικό συστατικό δοκιμάστηκε σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 281 ενήλικα άτομα με ήπια έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα. Η εφαρμογή γινόταν τρεις φορές την ημέρα στις πληγείσες περιοχές. Μετά από πέντε εβδομάδες χρήσης, η αλοιφή με το γλυκυρρητινικό οξύ ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σχέση με το placebo (80% έναντι 10% βελτίωση) (258).

Τέλος, τα αποτελέσματα μιας διπλά τυφλής κλινικής δοκιμής που πραγματοποιήθηκε το 2003 με 78 εθελοντές έδειξαν ότι η γλυκύριζα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας αποτελεσματικός παράγοντας για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση τοπικής γέλης γλυκύριζας 1% και 2% έδειξε μείωση του κνησμού, του οιδήματος και του ερυθήματος σε σχέση με το placebo (με τη γέλη 2% να είναι η πιο αποτελεσματική). Η γέλη παρασκευάστηκε με τυποποιημένο εκχύλισμα της ρίζας του φυτού *Glycyrrhiza glabra* L. (με περιεκτικότητα 20,3% σε γλυκυρρητινικό οξύ) το οποίο διαλύθηκε σε προπυλενογλυκόλη και προστέθηκε σε διασπορά πολυμερούς Carbopol 940 (245).

### **6.3 *Hypericum perforatum* L., herba (St. John's wort, πόα υπερικού)**

Η πόα υπερικού είναι ένα πολυετές ανθοφόρο βότανο της οικογένειας Clusiaceae (ή Guttiferae). Το γένος *Hypericum* sp. αποτελείται από περίπου 400 είδη. Το είδος *H. perforatum* είναι ιθαγενές στην Ευρώπη, αλλά έχει εξαπλωθεί σε εύκρατες περιοχές στην Ασία, στην Αφρική, στην Αυστραλία και στην Αμερική (259).

Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορα συστήματα παραδοσιακής ιατρικής, συμπεριλαμβανομένης της παραδοσιακής κινεζικής ιατρικής, της ισλαμικής ιατρικής και της κλασσικής ελληνικής ιατρικής. Αρχαίοι Έλληνες ιατροί όπως ο Διοσκουρίδης, ο Θεόφραστος και ο Γαληνός χρησιμοποίησαν το φυτό για τη θεραπεία ασθενειών όπως δήγματα φιδιών ή άλλων ερπετών, γαστρεντερική δυσφορία, κράμπες περιόδου, μελαγχολία, κατάθλιψη, έλκη, επιφανειακά τραύματα, εγκαύματα και ισχιαλγία. Ακόμη, το έλαιο του φυτού χρησιμοποιούταν από χειρουργούς για την απολύμανση πληγών (260).

*Θεραπευτικές ενδείξεις* (EMA) (261):

- Για τη θεραπεία ελαφριών έως μέτριων καταθλιπτικών επεισοδίων (per os).
- Παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευματικής εξάντλησης (per os).
- Για τη συμπτωματική ανακούφιση της ήπιας γαστρεντερικής δυσφορίας (per os).
- Για την ανακούφιση της ανησυχίας που σχετίζεται με δυσκολίες στον ύπνο (per os).
- Τοπικά σκευάσματα, όπως βάμματα, χρησιμοποιούνται για την συμπτωματική θεραπεία μικρών φλεγμονών του δέρματος (όπως το ηλιακό έγκαυμα) και για την επούλωση μικροτραυμάτων.

*Αντενδείξεις* (EMA) (261):

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία.
- Η χρήση (per os και τοπική) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού αντενδείνεται.

*Ειδικές Προφυλάξεις* (EMA) (261):

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τόσο σε τοπική χρήση όσο και σε per os) η έντονη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να αποφεύγεται.

- Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, η per os χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν προτείνεται για καμία από τις παραπάνω θεραπευτικές ενδείξεις.
- Όσον αφορά την τοπική χρήση, δεν προτείνεται σε παιδιά κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων.
- Στην περίπτωση της τοπικής χρήσης, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί τον ιατρό του ή έναν επαγγελματία υγείας αν εμφανίσει συμπτώματα δερματικής λοίμωξης.

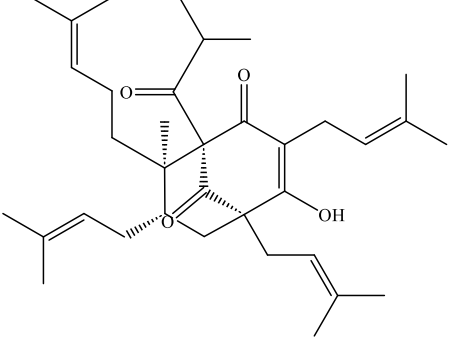
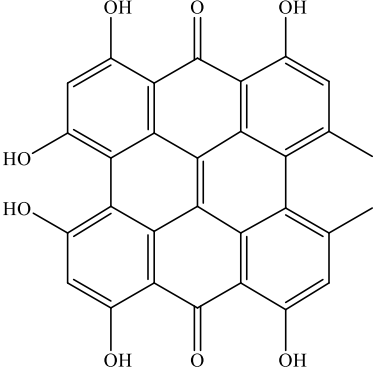
*Αλληλεπιδράσεις (EMA) (261):*

- Per os χρήση: Το φυτό εμφανίζει πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συμβουλευτούν τον ιατρό τους ή το φαρμακοποιό τους πριν ξεκινήσουν τη χρήση του.
- Τοπική χρήση: δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες (EMA) (261):*

- Per os χρήση: γαστρεντερικές διαταραχές (όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος και διάρροια), δερματικές αλλεργίες, κόπωση και ανησυχία.
- Τοπική χρήση: δερματικές αντιδράσεις.

Ένα συστατικό του φυτού με μεγάλο ενδιαφέρον για την ατοπική δερματίτιδα, είναι η υπερφορίνη η οποία διαθέτει αντιβακτηριακή δράση και αναστέλλει την ανάπτυξη πολυανθεκτικών στελεχών *Staphylococcus aureus*. Το υπερικό περιέχει επίσης ταννίνες, флаβονοειδή και την υπερικίνη, συστατικό που έχει κόκκινο φθορισμό και φωτοδυναμική δραστηριότητα (262,263).

Υπερφορίνη	
Υπερικίνη	

### Υπερφορίνη

Η υπερφορίνη επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και είναι ένα πολλά υποσχόμενο συστατικό για τη ρύθμιση της διαταραγμένης διαφοροποίησης που παρατηρείται σε διάφορες δερματικές παθήσεις όπως η ατοπική δερματίτιδα.

Σε μια μελέτη των Martina C. Meinke et al. έγινε χρήση της μικροσκοπίας σάρωσης με λέιζερ (Laser Scanning Microscopy, LSM) για τη διερεύνηση αλλαγών σε διάφορες παραμέτρους του δέρματος πριν και μετά την εφαρμογή αλοιφής πλούσιας σε υπερφορίνη. Η αλοιφή περιείχε εκχύλισμα *Hypericum perforatum* L. 1,5% w/w και έκδοχα (νερό, βαζελίνη, προπυλενογλυκόλη, καρυλικό τριγλυκερίδιο, στεατικό γλυκερύλιο PEG-20, κετυλική αλκοόλη, στεατικό γλυκερύλιο, πανθενόλη, φαινοξυαιθανόλη, τοκοφερόλη, οξικός τοκοφερυλεστέρας και αλλαντοΐνη). Δεκατέσσερις εθελοντές με ξηρό ή ατοπικό δέρμα μελετήθηκαν για διάστημα 14 έως 28 ημερών. Μετρήθηκαν διάφορες παράμετροι συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας φραγμού, του ποσοστού υγρασίας και της λιπιδικής σύνθεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτιώσεις στον κνησμό, στην ξηρότητα, στην υγρασία και στα λιπίδια του δέρματος μετά την εφαρμογή της αλοιφής. Όμως, η φλεγμονή σε βαθύτερα στρώματα της

επιδερμίδας και στο χόριο δεν υποχώρησε. Συμπερασματικά, η πλούσια σε υπερφορίνη αλοιφή σταθεροποίησε και βελτίωσε τον φραγμό του δέρματος, αλλά η φλεγμονή στα βαθύτερα στρώματα επέμεινε στις περισσότερες περιπτώσεις (264).

Μια ακόμη μελέτη με 11 εθελοντές είχε στόχο να διερευνήσει την επίδραση μιας κρέμας πλούσιας σε υπερφορίνη στις ιδιότητες φραγμού του δέρματος. Η έρευνα επικεντρώθηκε στην επίδραση της κρέμας σαν αντιοξειδωτικό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μία μόνο εφαρμογή ανέστειλε το σχηματισμό ελευθέρων ριζών μετά από 1 ώρα. Μετά από μια περίοδο 4 εβδομάδων καθημερινής εφαρμογής, η πλούσια σε υπερφορίνη κρέμα έδειξε σημαντική μείωση του σχηματισμού ελευθέρων ριζών σε σύγκριση με το placebo. Η μελέτη πρότεινε ότι η υπερφορίνη μπορεί να συσσωρευτεί στο δέρμα με την πάροδο του χρόνου, ενισχύοντας την ικανότητα σάρωσης των ελευθέρων ριζών. Επιπλέον, τόσο η πλούσια σε υπερφορίνη κρέμα όσο και το placebo επηρέασαν το λιπιδικό προφίλ του δέρματος, προάγοντας τα εξωκυτταρικά λιπίδια και βελτιώνοντας τη λειτουργία του δερματικού φραγμού (265).

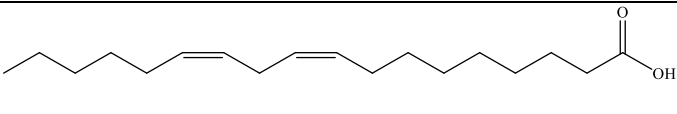
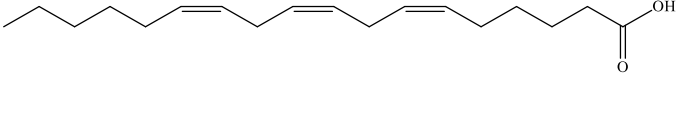
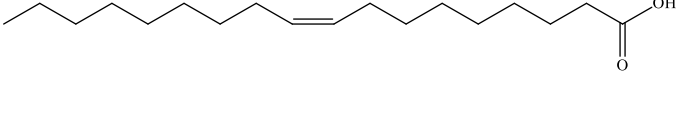
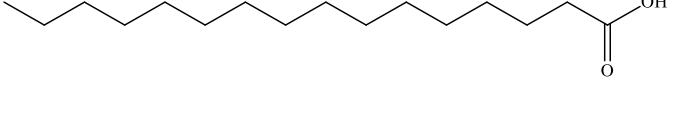
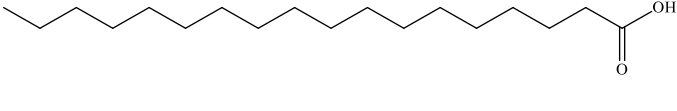
Επίσης, μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κρέμα με *Hypericum perforatum* L. ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία της υποξείας ατοπικής δερματίτιδας. Στη μελέτη συμμετείχαν 21 ασθενείς που έπασχαν από ήπια έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα και η θεραπεία με την κρέμα υπερίκου ή το placebo κατανεμήθηκε τυχαία στην αριστερή ή στη δεξιά πλευρά του σώματος αντίστοιχα. Η κρέμα περιείχε τιτλοδοτημένο εκχύλισμα με 1,5% υπερφορίνη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία δύο φορές την ημέρα για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Δεκαοχτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε χρησιμοποιώντας έναν τροποποιημένο Δείκτη Βαρύτητας της Ατοπικής Δερματίτιδας (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD), εστιάζοντας στην ένταση των δερματικών αλλοιώσεων. Η κρέμα εμφάνισε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με στατιστικά σημαντική μείωση των δερματικών αλλοιώσεων. Η μελέτη αξιολόγησε επίσης τον βακτηριακό αποικισμό, δείχνοντας μια αξιοσημείωτη μείωση του *Staphylococcus aureus*. Τέλος, καταγράφηκαν τέσσερις ανεπιθύμητες ενέργειες, όλες σχετιζόμενες με οξεία επεισόδια ατοπικής δερματίτιδας, που οδήγησαν σε απόσυρση (262).

Μια ακόμη μελέτη διερεύνησε την αντιοξειδωτική ικανότητα της υπερφορίνης *in vitro* και *ex vivo*, καθώς και την φωτοπροστατευτική και αντιφλεγμονώδη της δράση *in vivo*. Οι δοκιμές *in vitro* με χρήση κερατινοκυττάρων HaCaT και *ex vivo* (σε δέρμα αυτιού

χοίρου) έδειξαν ότι η υπερφορίνη είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη σάρωση των ελεύθερων ριζών στα κύτταρα του δέρματος, ακόμη και όταν εκτίθενται σε προσομοίωση ηλιακής ακτινοβολίας, αποδεικνύοντας τα πιθανά οφέλη της στην προστασία του δέρματος από το οξειδωτικό στρες. Τέλος, η *in vivo* μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από placebo και συμμετείχαν 20 εθελοντές. Η κρέμα υπερφορίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση του ερυθήματος, που προκλήθηκε από UVB ακτινοβολία σε σύγκριση με το placebo. Αυτό υποδηλώνει ότι η υπερφορίνη δρα αντιοξειδωτικά και παρουσιάζει επίσης αντιφλεγμονώδη και φωτοπροστατευτική δράση (266).

#### 6.4 *Oenotherae oleum* (Evening primrose oil, έλαιο νυχτολούλουδου)

Προέρχεται από τα σπέρματα των φυτών *Oenothera biennis* L. ή *Oenothera lamarckiana* L. Το έλαιο νυχτολούλουδου περιέχει 65-85% λινελαϊκό οξύ, 7-14% γ-λινολενικό οξύ και έως 0,5% α-λινολενικό οξύ. Περιέχει, επίσης, 5-12% ελαϊκό οξύ, 1-4% στεατικό οξύ, 4-10% παλμιτικό οξύ και έως 0,3% κορεσμένα λιπαρά οξέα (EMA) (267).

Λινελαϊκό οξύ	
γ- Λινολενικό οξύ	
Ελαϊκό οξύ	
Παλμιτικό οξύ	
Στεατικό οξύ	

Το έλαιο ήταν ήδη γνωστό από τις αρχές του 17ου αιώνα ως ένα είδος πανάκειας. Στις αρχές του 20ου αιώνα τα ακόρεστα λιπαρά οξέα απομονώθηκαν από το έλαιο και μελετήθηκαν εκτενώς ο μεταβολισμός και οι πιθανές θεραπευτικές ιδιότητες του γ-



λινολενικού οξέος. Σήμερα, η αποτελεσματικότητα του ελαίου νυχτολούλουδου στη διαχείριση διαφόρων ασθενειών (ατοπική δερματίτιδα, προεμμηνόρροϊκό σύνδρομο, διαβητική νευροπάθεια, ρευματοειδής αρθρίτιδα κλπ.) έχει γίνει αντικείμενο μεγάλων κλινικών δοκιμών (268).

*Θεραπευτικές ενδείξεις (EMA) (267):*

- Παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική ανακούφιση του κνησμού σε οξείες και χρόνιες παθήσεις του δέρματος.

*Ειδικές Προφυλάξεις & Αντενδείξεις (EMA) (267):*

- Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων.
- Αντενδείκνυται η χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, διότι υπάρχουν περιορισμένες μόνο πληροφορίες σχετικά με την αναπαραγωγική και την αναπτυξιακή τοξικότητα.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες (EMA) (267):*

- Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως δυσπεψία και ναυτία
- Πυρετός, πονοκέφαλος
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξανθήματα

Μερικοί ερευνητές θεωρούν πως η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να σχετίζεται με τον ανώμαλο μεταβολισμό των βασικών λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα με ανωμαλία στην παραγωγή γ-λινολενικού οξέος (γ-linolenic acid, GLA). Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι η ατοπική δερματίτιδα θα μπορούσε να προκληθεί από ένα (πιθανώς κληρονομικό) ελάττωμα ή ανεπάρκεια του ενζύμου δ6-δεσατουράση ή/και του ενζύμου δ5-δεσατουράση. Αυτά τα ένζυμα είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή του λινολεϊκού οξέος σε γ-λινολενικό οξύ, μια ουσία με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η μειωμένη μετατροπή μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια του δέρματος σε γ-λινολενικό οξύ, α-λινολενικό οξύ και στεαριδονικό οξύ (C18:4). Το έλαιο νυχτολούλουδου αποτελεί μια φυσική πηγή λινολενικού οξέος και γ-λινολενικού οξέος και θεωρείται ότι διαθέτει χάρη σε αυτά τα συστατικά αντιφλεγμονώδη δράση (269,270).

Ο στόχος μιας τυχαίοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ελαίου νυχτολούλουδου σε Κορεάτες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Στην μελέτη

συμμετείχαν 50 ασθενείς με ήπια ατοπική δερματίτιδα. Η πρώτη ομάδα έλαβε κάψουλες που περιείχαν 450 mg ελαίου νυχτολούλουδου ανά κάψουλα, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε κάψουλες placebo, πανομοιότυπες στην εμφάνιση, αλλά περιείχαν 450 mg σογιέλαιου ανά κάψουλα. Η δόση ήταν τέσσερις κάψουλες την ημέρα για τους ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 και 12 ετών και οκτώ κάψουλες την ημέρα για τους υπόλοιπους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (Eczema Area and Severity Index, EASI) ήταν σημαντικά βελτιωμένος στην ομάδα που λάμβανε το έλαιο νυχτολούλουδου. Επίσης, οι τιμές της διαδερμικής απώλειας νερού (Transepidermal Water Loss, TEWL) και της ενυδάτωσης του δέρματος έδειξαν τάση βελτίωσης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μελέτη συμπεραίνει πως τα αποτελέσματα μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση του νυχτολούλουδου ως συμπληρωματικού θεραπευτικού παράγοντα σε ασθενείς με ήπια ατοπική δερματίτιδα (269).

Μια ακόμη μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει τις δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις του ελαίου νυχτολούλουδου στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 παιδιά και έφηβοι με ατοπική δερματίτιδα, που χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες και έλαβαν διαφορετικές δόσεις ελαίου νυχτολούλουδου για οκτώ εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν τα επίπεδα λιπαρών οξέων στον ορό, η βαρύτητα της νόσου [μετρούμενη με Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας Εκζέματος (EASI)] και έγινε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπαρών οξέων και της βελτίωσης της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δύο δόσεις οδήγησαν σε αυξημένα επίπεδα λινολενικού οξέος και αραχιδονικού οξέος στον ορό, με μεγαλύτερη αύξηση στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη δόση. Κλινική βελτίωση στα συμπτώματα παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, αλλά η ομάδα που έλαβε υψηλότερη δόση εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση. Η μελέτη πρότεινε ότι το έλαιο νυχτολούλουδου μπορεί να είναι ευεργετικό για τους ασθενείς με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, δίνοντας έμφαση στη δυνατότητα καθιέρωσης κατάλληλων δοσολογικών σχημάτων για αποτελεσματική θεραπεία. Τέλος, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της μελέτης (271).

## 6.5 Φόρμουλα Shi Zhen ( Shi Zhen Formula, SZF)

Η φόρμουλα SZF αποτελείται από εννέα βότανα, συμπεριλαμβανομένων των *Rehmanniae Radix*, *Paeoniae Radix rubra*, *Scutellariae Radix*, *Phellodendri Cortex*, *Dictamni Cortex*, *Kochiae Fructus*, *Forsythiae Fructus*, *Plantaginis Semen* και *Vignae Semen*. Τα παραπάνω εννέα βότανα κονιοποιούνται και αναμιγνύονται σε αναλογία 10:5:5:5:6:5:5:5:5. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2020, διερεύνησε τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του SZF στην ατοπική δερματίτιδα χρησιμοποιώντας πειράματα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Οι ερευνητές διεξήγαγαν πειράματα *in vitro* χρησιμοποιώντας κύτταρα RAW264.7. Παρατήρησαν μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στην απελευθέρωση φλεγμονωδών δεικτών, υποδεικνύοντας τη δράση του SZF ως αντιφλεγμονώδους παράγοντα. Στο πείραμα *in vivo*, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας σε ποντίκια, που προκλήθηκε από 2,4-δινιτροχλωροβενζόλιο και η θεραπεία με SZF είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συμπτωμάτων. Η μελέτη συμπεραίνει ότι το SZF λειτουργεί αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα-κάππα Β (NF-κΒ). Επιπλέον, η μελέτη εξέτασε την επίδραση του SZF στη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού και παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με SZF αποκατέστησε την έκφραση των βασικών πρωτεϊνών (φιλαγγρίνη, λoricρίνη), που είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της λειτουργικότητας του δερματικού φραγμού. Συμπερασματικά, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το SZF εμφανίζει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, βελτιώνει τα συμπτώματα που ομοιάζουν με ατοπική δερματίτιδα και αποκαθιστά τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού, καθιστώντας τον έναν πολλά υποσχόμενο υποψήφιο για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (272).

## 6.6 Φόρμουλα Qingxue jiedu (Qingxue jiedu Formula, QF)

Η συγκεκριμένη φόρμουλα έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά για περισσότερους από 5 αιώνες στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική για τη θεραπεία διαφόρων φλεγμονών του δέρματος, όπως η ατοπική δερματίτιδα. Η φόρμουλα QF περιέχει τα ακόλουθα φυσικά συστατικά: *Rehmannia glutinosa* Libosch., *Chrysanthemum indicum* L., *Angelicae sinensis* (Oliv.) Diels, *Forsythia suspensa* (Thunb.), *Paeonia lactiflora* Pall., *Paeonia suffruticosa* Andr., *Poria cocos* Wolf., *Scutellaria baicalensis* Georgi., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Σε μια

μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Xin Xiong et al., οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας σε ποντίκια που προκλήθηκε από 2,4-δινιτροφθοροβενζόλιο για να αξιολογήσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα της φόρμουλας QF. Παρατήρησαν ότι η φόρμουλα βοήθησε στη μείωση διάφορων συμπτωμάτων, όπως η πάχυνση δέρματος και η αιμορραγία. Επίσης, βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τις κυτοκίνες τύπου Th2 (IL-4, IL-6 και IgE) ενώ αυξάνει τις κυτοκίνες τύπου Th1 (IFN- $\gamma$ ). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι μπορεί να ρυθμίσει την ανοσοαπόκριση που σχετίζεται με την ατοπική δερματίτιδα. Οι ερευνητές διερεύνησαν επίσης τους μοριακούς μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από τα αποτελέσματα. Διαπίστωσαν ότι η φόρμουλα QF ανέστειλε την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης STAT3, η οποία εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση και τη μετάδοση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Επιπλέον, κατέστειλε το μονοπάτι σηματοδότησης NF- $\kappa$ B, αποτρέποντας την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών και των κυτοκινών. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η συγκεκριμένη φόρμουλα αναστέλλει μερικώς το μονοπάτι σηματοδότησης MAPK, το οποίο είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην ατοπική δερματίτιδα (273).

### **6.7 *Avena sativa* L., fructus (καρπός βρώμης)**

Η βρώμη (οικογένεια Poaceae) είναι μοναδική ανάμεσα σε όλες τις καλλιέργειες δημητριακών, επειδή διαθέτει πολλά θρεπτικά συστατικά που έχουν αξία για την ανθρώπινη διατροφή, την υγεία και τα καλλυντικά. Η καλλιέργειά της είναι ετήσια και καλλιεργείται για περισσότερα από 2000 χρόνια σε διάφορα μέρη του κόσμου. Αυτό το δημητριακό αποτελεί μια σημαντική πηγή υδατανθράκων, διαιτητικών διαλυτών ινών, πρωτεϊνών, λιπιδίων, διαφορετικών φαινολικών ενώσεων, βιταμινών και μετάλλων (274). Η κατανάλωση βρώμης είναι ευρέως γνωστή για τα θετικά της οφέλη για την υγεία έναντι μεταβολικών διαταραχών, όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η υπεργλυκαιμία. Αυτές οι ευεργετικές ιδιότητες της βρώμης οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στις αντιοξειδωτικές ενώσεις που περιέχει (τοκοτριενόλες, φλαβονοειδή, φαινολικά, αβενανθραμίδες) και στις διαλυτές ίνες όπως η  $\beta$ -γλυκάνη. Πιο πρόσφατα, το φυτό μελετήθηκε για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις του στο δέρμα και, πιο συγκεκριμένα, για την δράση του στη λειτουργία του δερματικού φραγμού (275).

## **Κολλοειδές βρώμης**

Ο αποξηραμένος καρπός της βρώμης καθαρίζεται και κονιοποιείται. Το αλεύρι βρώμης ονομάζεται *κολλοειδές βρώμης* (EMA) (276). Το *κολλοειδές βρώμης* αποτελεί συστατικό πολλών σκευασμάτων, όπως αφρόλουτρα και κρέμες ξυρίσματος (277). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι τοπικές συνθέσεις που περιέχουν *κολλοειδές βρώμης* ανακουφίζουν από τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, αποκαθιστώντας τον δερματικό φραγμό. Επιπλέον, το *κολλοειδές βρώμης* μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τη μείωση της χρήσης των κορτικοστεροειδών και των αναστολέων της καλσινευρίνης στην ατοπική δερματίτιδα (278,279).

*Θεραπευτικές ενδείξεις* (EMA) (276):

Παραδοσιακά χρησιμοποιείται για την συμπτωματική θεραπεία μικρών φλεγμονών του δέρματος (όπως το ηλιακό έγκαυμα) και για την επούλωση μικροτραυμάτων.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες* (EMA) (276):

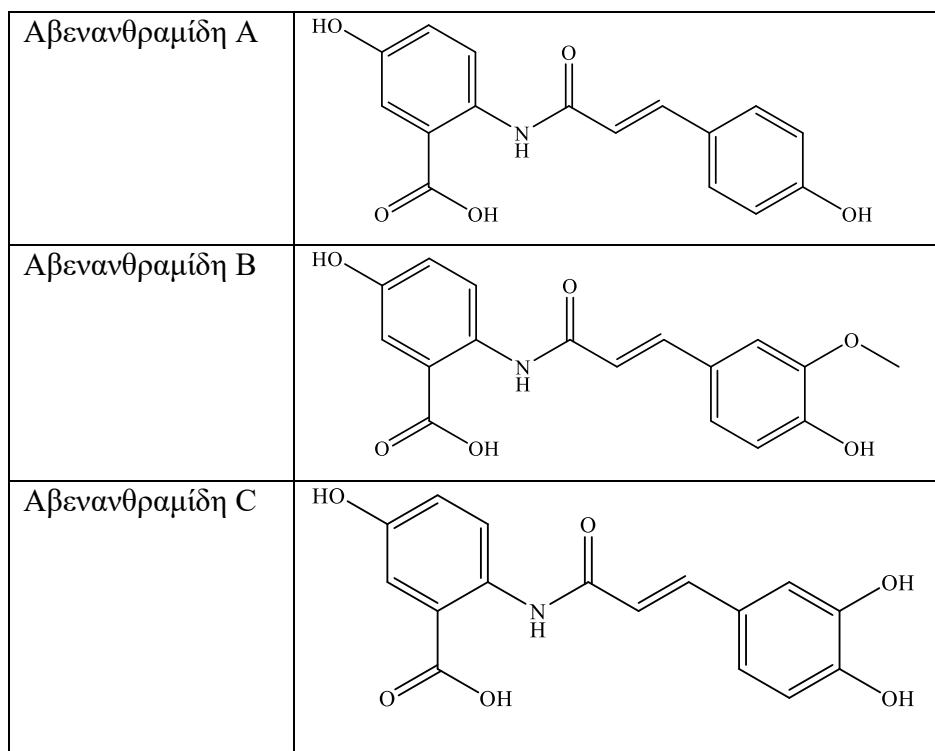
Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ατοπικούς ασθενείς και σε ασθενείς με δερματίτιδα εξ επαφής.

## **Μηχανισμός δράσης**

Έχει αποδειχθεί ότι το εκχύλισμα βρώμης μειώνει το αραχιδονικό οξύ, την κυτοσολική φωσφολιπάση A2 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α). Επιπλέον, το εκχύλισμα βρώμης αναστέλλει τη δραστηριότητα του NF-κB στα κερατινοκύτταρα και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και ισταμίνης (277).

Οι αβενανθραμίδες είναι τα κύρια υδατοδιαλυτά φαινολαμίδια που λαμβάνονται αποκλειστικά από τη βρώμη (276). Περισσότερες από 20 ισομορφές αβενανθραμιδών έχουν εντοπιστεί στη βρώμη, οι οποίες ποικίλλουν ως προς τους υποκαταστάτες των δακτυλίων. Οι αβενανθραμίδες που παραλαμβάνονται από τη βρώμη και αυτές που παρασκευάζονται συνθετικά παρουσιάζουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*. Η αντιοξειδωτική δράση τους είναι 10–30 φορές μεγαλύτερη από αυτή των άλλων φαινολικών αντιοξειδωτικών της βρώμης, όπως η βανιλίνη και το καφεϊκό οξύ. Τρεις είναι οι κύριες ισομορφές αβενανθραμιδών [αβενανθραμίδη A (A<sub>ν</sub>nA), αβενανθραμίδη B (A<sub>ν</sub>nB) και αβενανθραμίδη C (A<sub>ν</sub>nC)] και έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η ισομορφή A<sub>ν</sub>nC έχει την υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση *in vitro*. Έχει αποδειχθεί

ότι οι αβενανθραμίδες αναστέλλουν τη δραστηριότητα της NF-κB λουσιφεράσης, η οποία ενεργοποιείται από τον TNF-α και μειώνουν την έκκριση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης, ιντερλευκίνης-8 (IL-8). Φαίνεται ότι πιθανώς δρουν μέσω της αναστολής της σηματοδότησης της ισταμίνης και ότι ασκούν καταπραϋντική δράση στο ερεθισμένο δέρμα (280,281).



Σε μια μελέτη των Olha Ihnytska et al., το *κολλοειδές βρώμης* ενίσχυσε την έκφραση πολλαπλών γονιδίων-στόχων που σχετίζονται με τον δερματικό φραγμό και είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της βλάβης του φραγμού σε ένα *in vitro* μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας. Στη συνέχεια, οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια τυφλή μελέτη με 50 υγιείς γυναίκες, που εμφάνισαν αμφοτερόπλευρη μέτρια έως σοβαρή ξηροδερμία στα κάτω άκρα τους. Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μια λοσιόν με *κολλοειδές βρώμης*. Εντοπίστηκαν σημαντικές κλινικές βελτιώσεις στην ξηρότητα του δέρματος, στην ενυδάτωση και στο δερματικό φραγμό. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το *κολλοειδές βρώμης* μπορεί να προσφέρει κλινικά οφέλη ενισχύοντας τον φραγμό του δέρματος (282).

Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα HaCaT έδειξαν ότι το εκχύλισμα βρώμης (*Avena sativa cv. Daeyang*), προστάτευσε σημαντικά από τις βλάβες του οξειδωτικού στρες (το οποίο είχε προκληθεί στα κύτταρα με υπεροξειδίου του υδρογόνου). Αυτή η προστασία αποδείχθηκε με τη διατήρηση της βιωσιμότητας των κυττάρων, τη μείωση των ενδοκυτταρικών επιπέδων αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και την πρόληψη της βλάβης του DNA. Επιπλέον, το εκχύλισμα βρώμης επέδειξε προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της απόπτωσης που προκαλείται από το υπεροξειδίου του υδρογόνου. Παρατηρήθηκε, επίσης, προστατευτική δράση του εκχυλίσματος βρώμης έναντι των βλαβών, που προκαλούνται από την UVB, δείχνοντας τις δυνατότητές του στην πρόληψη της βλάβης του δέρματος από το περιβαλλοντικό στρες. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το εκχύλισμα βρώμης (*Avena sativa cv. Daeyang*) προστατεύει το δέρμα από το οξειδωτικό στρες, το οποίο σχετίζεται με τη φλεγμονή (275).

Μια ακόμη μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τα αποτελέσματα μιας κρέμας με *κολλοειδές βρώμης* 1% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα, εστιάζοντας στη βελτίωση του δερματικού φραγμού. Διεξήχθησαν δύο κλινικές δοκιμές, στην πρώτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω και στη δεύτερη ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω. Η εφαρμογή της κρέμας οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας Εκζέματος (EASI), βελτιώσεις στην βαθμολογία εκτίμησης των ερευνητών (Investigator Global Atopic Dermatitis Assessment, IGADA) και στη σοβαρότητα του κνησμού. Στη δεύτερη κλινική δοκιμή, οι ασθενείς ανέφεραν μειωμένη σοβαρότητα κνησμού, βελτιωμένη βαθμολογία EASI και παρατηρήθηκαν μειωμένη διαδερμική απώλεια νερού και αυξημένη ενυδάτωση του δέρματος. Η κρέμα με *κολλοειδές βρώμης* επέδειξε καλή ανοχή και κλινική αποτελεσματικότητα, υποδεικνύοντας πως μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας (283).

Τέλος, μια ανοιχτή κλινική μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει τις επιδράσεις ενός τοπικού αφρού κατά του κνησμού, στον φραγμό του δέρματος και στον κνησμό σε άτομα με ατοπική δερματίτιδα. Το σκεύασμα περιείχε γλυκερίνη και μια συνθετική αβενανθραμίδη. Στην έρευνα συμμετείχαν 26 ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα χωρίς ενεργές βλάβες. Στο ένα κάτω άκρο των ασθενών πραγματοποιήθηκε μία μόνο εφαρμογή του αφρού και παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στην ξηρότητα, στην απολέπιση, στην τραχύτητα και στο σκάσιμο. Η ενυδάτωση του δέρματος αυξήθηκε σημαντικά 6 ώρες μετά την εφαρμογή. Η επαναλαμβανόμενη χρήση για 7,5 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα

μειωμένη διαεπιδερμική απώλεια νερού (TEWL) και βελτιωμένη ενυδάτωση του δέρματος (284).

## 6.8 *Panax ginseng radix* (Ginseng root, τζίνσενγκ)

Προέρχεται από το φυτό *Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae) και χρησιμοποιείται ευρέως στην Ασία λόγω των αντιφλεγμονωδών, των αντιδιαβητικών και των αντιαλλεργικών ιδιοτήτων του. Η πιο συχνή παραδοσιακή του χρήση είναι για τη θεραπεία συμπτωμάτων, όπως η κόπωση και η αδυναμία (EMA) (285). Το τζίνσενγκ μπορεί να χωριστεί σε 3 τύπους ανάλογα με την χρονική απόσταση που παρεμβάλλεται από την καλλιέργεια του έως τη συγκομιδή του (286):

- Λιγότερο από 4 χρόνια: είναι γνωστό ως φρέσκο τζίνσενγκ.
- Από 4 έως 6 χρόνια: στεγνώνει αμέσως μετά το ξεφλούδισμα και ονομάζεται λευκό τζίνσενγκ (*Ginseng Radix Alba*).
- Τζίνσενγκ που καλλιεργείται για περισσότερα από 6 χρόνια: υποβάλλεται σε διεργασία με ατμό σε θερμοκρασία περίπου 100 °C για 2 έως 3 ώρες. Στη συνέχεια, στεγνώνει μέχρι η περιεκτικότητα σε υγρασία να είναι μικρότερη από 15%. Μετά από αυτό, το είδος ονομάζεται κόκκινο τζίνσενγκ (*Ginseng Radix Rubra*).

*Αντενδείξεις* (EMA) (285):

Η χρήση της ρίζας του *Panax ginseng* σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών αντενδείκνυται λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων. Επίσης, αντενδείκνυται η χρήση του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.

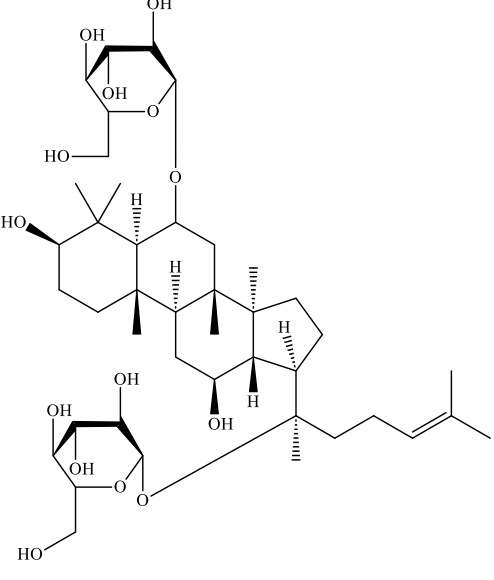
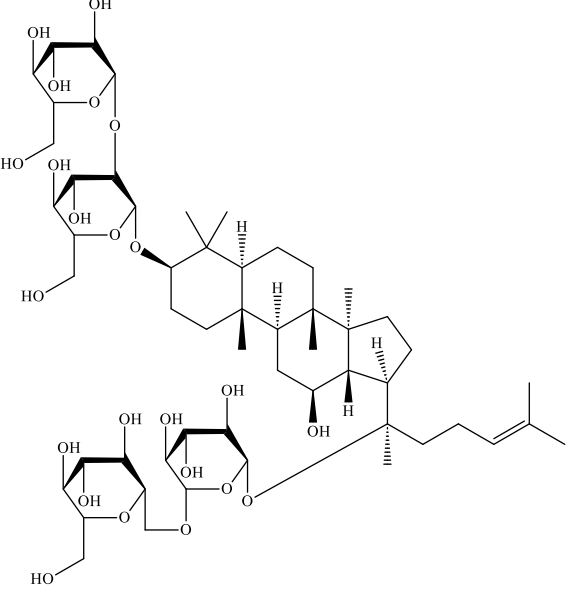
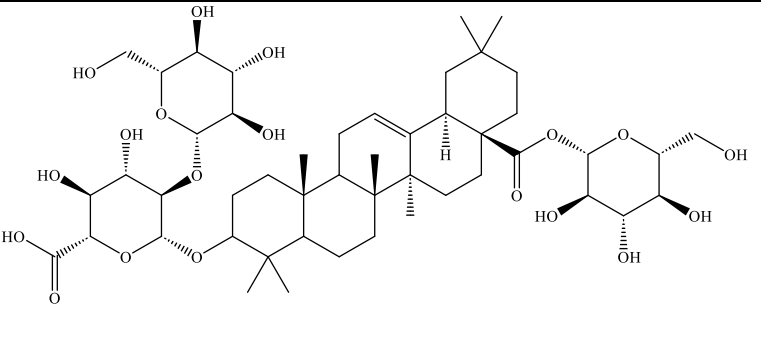
*Ανεπιθύμητες ενέργειες* (EMA) (285):

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση, και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και δυσκοιλιότητα.



## Τζινσενοσίδες

Οι τζινσενοσίδες, τα κύρια βιοδραστικά συστατικά του φυτού ομοιάζουν δομικά με κορτικοστεροειδή και εντοπίζονται μόνο στο συγκεκριμένο είδος. Εκτός από τη χρήση τους στη θεραπεία πολλών φλεγμονωδών ασθενειών, οι τζινσενοσίδες φαίνονται αποτελεσματικοί στη θεραπεία πολλών δερματικών παθήσεων ανάμεσα στις οποίες ανήκει και η ατοπική δερματίτιδα (287). Οι τζινσενοσίδες είναι τριτερπενικές σαπωνίνες. Οι περισσότεροι τζινσενοσίδες αποτελούνται από 17 άνθρακες σε δομή τεσσάρων δακτυλίων, με διάφορα σάκχαρα (π.χ. γλυκόζη, ραμνόζη, ξυλόζη και αραβινόζη) συνδεδεμένα στις θέσεις C-3 και C-20. Μέχρι στιγμής έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 150 φυσικοί τζινσενοσίδες από ρίζες, φύλλα/μίσχους, καρπούς και/ή κεφαλές ανθέων από το γένος *Panax* L. και οι περισσότεροι μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες από τον σκελετό των άγλυκών τους, δηλαδή τύπου δαμμαράνης (dammarane-type) και τύπου ολεανάνης (oleanane-type). Η ποιότητα και η σύνθεσή τους επηρεάζονται από μια σειρά παραγόντων όπως το είδος, η ηλικία, το μέρος του φυτού, η μέθοδος καλλιέργειας, η περίοδος συγκομιδής και η μέθοδος συντήρησης. Το κόκκινο τζίνσενγκ έχει ένα μοναδικό προφίλ από σαπωνίνες, πιθανώς ως αποτέλεσμα του θερμικού μετασχηματισμού και της απογλυκοζυλίωσης των φυσικών τζινσενοσίδων. Η παρουσία αυτών των ενώσεων μπορεί να επιβεβαιώσει τη λαϊκή γνώση ότι το κόκκινο *Panax ginseng* είναι υψηλότερης φαρμακευτικής αξίας από το λευκό (288,289).

<p>Ginsenoside Rg1 (Τύπου δαμμαράνης)</p>	
<p>Ginsenoside Rb1 (Τύπου δαμμαράνης)</p>	
<p>Ginsenoside Ro (Τύπου ολεάννης)</p>	

Το όνομα κορεάτικο κόκκινο τζίνσεγκ (Korean Red Ginseng) αναφέρεται σε ένα νοτιοκορεάτικο προϊόν το οποίο προέρχεται από τη ρίζα του *Panax ginseng* C.A. Meyer και παρασκευάζεται και καλλιεργείται εδώ και χιλιάδες χρόνια με παραδοσιακές μεθόδους σύμφωνα με την ιστορική συνταγή της παραδοσιακής κορεάτικης ιατρικής.

Περιέχει συγκεκριμένη περιεκτικότητα από κάθε είδος τζινσενοσιδών και αποτελείται από την κύρια ρίζα και το πλευρικό ρίζωμα του φυτού σε αναλογία περίπου 75:25 (290). Σε μια μελέτη η οποία διερεύνησε τις επιδράσεις του εκχυλίσματος του κορεάτικου κόκκινου τζίνσενγκ (Red Ginseng Extract, RGE) στην ατοπική δερματίτιδα, το RGE έδειξε προστατευτικά αποτελέσματα σε ένα μοντέλο ποντικού με ατοπική δερματίτιδα μειώνοντας σημαντικά την κλινική βαρύτητα, το πάχος του αυτιού και τον TNF-α. Η μελέτη επικεντρώθηκε στην έκφραση χημειοκινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών που σχετίζονται με δερματικές βλάβες, που ομοιάζουν με αυτές της ατοπικής δερματίτιδας. Το RGE ανέστειλε την έκφραση αυτών των παραγόντων μέσω των MAPKs και της οδού NF-kB, τόσο σε συνθήκες *in vivo* όσο και *in vitro*. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το RGE μπορεί να είναι ευεργετικό στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας και σχετικών αλλεργικών ασθενειών καταστέλλοντας τη φλεγμονή μέσω της αναστολής της οδού MAPK/NF-kB (291).

Μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ατοπικοί ασθενείς διερεύνησε την κλινική αποτελεσματικότητα του κορεάτικου κόκκινου τζίνσενγκ (3 g/ημέρα per os) στην ατοπική δερματίτιδα με τη χρήση του δείκτη βαρύτητας της ατοπικής δερματίτιδας (SCORAD), της διαδερμικής απώλειας νερού (TEWL), του δείκτη απόπτωσης (Desquamation Index- DI), του ποσοστού υγρασίας στην επιφάνεια του δέρματος κ.α. Τα αποτελέσματα την 16η εβδομάδα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλους τους δείκτες, υποδεικνύοντας βελτιωμένη λειτουργία του δερματικού φραγμού. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική μείωση στα επίπεδα IgE του ορού. Τα κλινικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το KRG θα μπορούσε να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας (292).

## 6.9 Κεραμίδια

Εκτός από τις αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, οι στρατηγικές για την άμεση αποκατάσταση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού φαίνονται ελπιδοφόρες για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Περίπου το 50% των μεσοκυττάρων λιπιδίων είναι κεραμίδια, με τη χοληστερόλη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα να αντιπροσωπεύουν τα υπόλοιπα συστατικά. Σε ορισμένα άτομα με ευαίσθητο δέρμα, τα κεραμίδια 1 και 3 πιστεύεται ότι είναι ελλιπή. Έτσι, προκύπτει ότι μια προσέγγιση για τη βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας και του ευαίσθητου δέρματος είναι η εφαρμογή κεραμιδίων. Τα συνθετικά

κεραμίδια μιμούνται τα φυσικά κεραμίδια, αλλά είναι απαλλαγμένα από ρύπους, σταθερά στη σύνθεση και πιο οικονομικά. Διάφορα συνθετικά ψευδοκεραμίδια έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί. Έχουν επίσης αναπτυχθεί διάφορα σκευάσματα για την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας των κεραμιδίων, όπως σκευάσματα με λιποσώματα και πολυδιαμερισματικά γαλακτώματα (Multi-Vesicular Emulsion- MVE) (293,294).

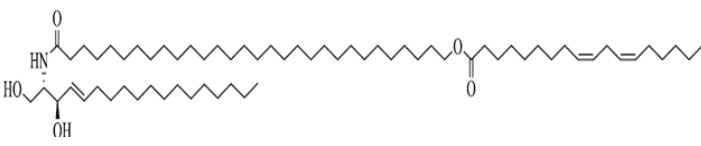
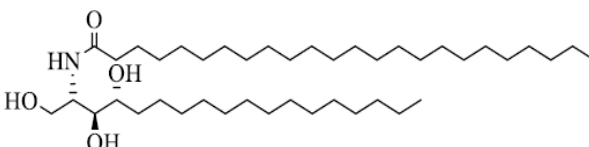
Σε αντίθεση με τα παραδοσιακά γαλακτώματα, τα γαλακτώματα με τεχνολογία MVE αποτελούνται από πολυστρωματικές ομόκεντρες σφαίρες γαλακτωματοποιημένου ελαίου και νερού που αιωρούνται σε ένα υδατικό μέσο. Το National Institute for Health and Care Excellence (NICE) προτείνει την εφαρμογή ενυδατικής κρέμας τέσσερις φορές την ημέρα, κάτι που μπορεί να είναι δύσκολο για τους ασθενείς. Η τεχνολογία MVE παρέχει ενυδάτωση για μεγάλο χρονικό διάστημα και έτσι μειώνει τον αριθμό των εφαρμογών που απαιτούνται ανά ημέρα (295). Πιο συγκεκριμένα, οι σφαίρες «ανοίγουν» σταδιακά όταν έρχονται σε επαφή με την επιφάνεια του δέρματος και απελευθερώνουν κεραμίδια, χοληστερόλη, ελεύθερα λιπαρά οξέα και άλλα ενυδατικά συστατικά, όπως διμεθικόνη, γλυκερίνη και υαλουρονικό οξύ, στην επιφάνεια του δέρματος (296). Επιπλέον, οι ενυδατικές κρέμες και τα καθαριστικά που περιέχουν κεραμίδια έχουν αποδειχθεί ότι δρουν ως παράγοντες, που μειώνουν τη διάρκεια χρήσης των κορτικοστεροειδών (steroid sparing agents) ή μειώνουν την ανάγκη για έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή περιορίζοντας τις εξάρσεις της νόσου (297).

Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 60 άτομα με ήπιο έως μέτριο έκζεμα, οι ερευνητές αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα ενός υγρού καθαριστικού και μιας ενυδατικής κρέμας, που περιείχαν κεραμίδια με τεχνολογία MVE, στη μείωση της διάρκειας και της έντασης των συμπτωμάτων όταν συνδυάζονται με τοπικά κορτικοστεροειδή υψηλής ισχύος (φλουοκινονίδη 0,05%). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη ενός υγρού καθαριστικού και μιας ενυδατικής κρέμας που περιέχει κεραμίδια MVE ενίσχυσε σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα της κρέμας φλουοκινονίδης 0,05% σε σύγκριση με τη χρήση μιας καθαριστικής ράβδου με το κορτικοστεροειδές. Αυτός ο συνδυασμός οδήγησε σε ταχύτερη κάθαρση της νόσου και ταχύτερη μείωση των συμπτωμάτων, υποδηλώνοντας συνεργικές επιδράσεις μεταξύ των συνταγογραφούμενων κορτικοστεροειδών και των προϊόντων περιποίησης δέρματος (296).

Μια μελέτη με 50 εθελοντές έδειξε ότι ο συνδυασμός κεραμιδίου PC-104, palmitamide MEA, γλυκυρρητινικού οξέος και εκχυλίσματος σπερμάτων σταφυλιού σε φορέα γλυκερίνης, διμεθικόνης και βαζελίνης είναι αποτελεσματικός στη μείωση των σημείων

και συμπτωμάτων της ήπιας έως μέτριας ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά και ενήλικες (294).

Ακόμη, μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 15 υγιείς Ασιάτισες, είχε ως στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης γαλακτωμάτων που περιέχουν κεραμίδια 1 και 3. Στο δέρμα των εθελοντών προκλήθηκε ερεθισμός με λαυρυλοθειικό νάτριο (sodium lauryl sulfate-SLS). Το γαλάκτωμα, που περιείχε και τα δύο κεραμίδια (1 και 3), επέδειξε σημαντική συνεργική επίδραση στην ενυδάτωση του δέρματος, τονίζοντας τον πιθανό ρόλο αυτών των κεραμιδίων στη διατήρηση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού. Η μελέτη πρότεινε ότι η συνέργεια θα μπορούσε να οφείλεται σε πλευρικούς δεσμούς υδρογόνου και σε αλληλεπιδράσεις van der Waals μεταξύ των κεραμιδίων 1 και 3. Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι ένα γαλάκτωμα που περιέχει 0,2% κεραμίδια 1 και 3 είχε θετική συνεργική επίδραση στην ενυδάτωση του δέρματος και στο TEWL σε δέρμα ερεθισμένο με SLS. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η χρήση γαλακτωμάτων που περιέχουν κεραμίδια μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του δερματικού φραγμού (298).

Κεραμίδιο 1	 <p>The chemical structure of Ceramide 1 (Cer-1) is shown. It consists of a sphingosine backbone with a long-chain fatty acid (phosphatidylethanolamine) attached to the amino group and another long-chain fatty acid (oleic acid) attached to the hydroxyl group at the 2-position. The sphingosine backbone has hydroxyl groups at the 1 and 3 positions.</p>
Κεραμίδιο 3	 <p>The chemical structure of Ceramide 3 (Cer-3) is shown. It consists of a sphingosine backbone with a long-chain fatty acid (stearic acid) attached to the amino group and another long-chain fatty acid (stearic acid) attached to the hydroxyl group at the 2-position. The sphingosine backbone has hydroxyl groups at the 1 and 3 positions.</p>

Ο στόχος μιας διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 100 ασθενείς, ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα ενός μαλακτικού που περιέχει κεραμίδια και μαγνήσιο (Cer-Mg). Ο ρόλος του μαγνησίου στην ατοπική δερματίτιδα είναι σχετικά άγνωστος. Ωστόσο, το λουτρό με νερό πλούσιο σε μαγνήσιο έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετική επίδραση στον φραγμό του δέρματος σε ατοπικό δέρμα. Επιπλέον, το μαγνήσιο είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στη σύνθεση κεραμιδίων, στη ρύθμιση του επιδερμικού πολλαπλασιασμού και στην κυτταρική διαφοροποίηση. Σε αυτή τη μελέτη, η αποτελεσματικότητα της κρέμας Cer-Mg συγκρίθηκε με 2 άλλες κρέμες, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία της ήπιας

και μέτριας ατοπικής δερματίτιδας: ένα τοπικό κορτικοστεροειδές χαμηλής ισχύος (οξική υδροκορτιζόνη 1%) και ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μη συνταγογραφούμενο μαλακτικό. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, η κρέμα Cer-Mg εμφάνισε περισσότερα οφέλη σε σχέση με το μαλακτικό προϊόν και συγκρίσιμη κλινική αποτελεσματικότητα με την υδροκορτιζόνη. Πιο συγκεκριμένα, η κρέμα Cer-Mg μείωσε το SCORAD κατά περισσότερες από 8,7 μονάδες κάτι που θεωρείται κλινικά σημαντικό (299).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΟΡΙΣΜΕΝΑ ΚΟΙΝΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

#### 7.1 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν λαμβάνονται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή» (300). Τα στελέχη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έχουν αναδειχθεί ως δύο από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά, αν και νεότερα στελέχη όπως το *Bacillus coagulans* διερευνώνται με θετικά αποτελέσματα (301). Διάφορες έρευνες αποδεικνύουν ότι οι διαταραχές στην εντερική μικροχλωρίδα θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ακμής, της ατοπικής δερματίτιδας και της ψωρίασης. Το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να μεσολαβεί στη σύνδεση μεταξύ του δέρματος και του εντέρου. Ο άξονας εντέρου-δέρματος (gut-skin axis) υποδηλώνει μια σχέση στην οποία οι ανοσοποιητικές ιδιότητες της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορούν επίσης να επηρεάσουν την υγεία του δέρματος. Έτσι, τα προβιοτικά, αποτελούν μεγάλης σημασίας θεραπευτική μέθοδο και έχει μελετηθεί τόσο η τοπική όσο και η per os χρήση τους για την θεραπεία διάφορων φλεγμονωδών παθήσεων του δέρματος (302).

Τοπικά προβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση της υγείας του δέρματος από τις αρχές του 20ου αιώνα και την τελευταία δεκαετία υπάρχει μια μεγάλη αύξηση στα εμπορικά διαθέσιμα τοπικά προϊόντα, που περιέχουν προβιοτικά (303). Η τοπική εφαρμογή προβιοτικών βακτηρίων μπορεί να βοηθήσει την ενίσχυση του δερματικού φραγμού, έχοντας άμεση επίδραση στο σημείο εφαρμογής και ενισχύοντας τη φυσική

άμυνα του δέρματος. Επίσης, τα προβιοτικά μπορούν να παράγουν ορισμένα αντιμικροβιακά πεπτιδία που ωφελούν τις δερματικές ανοσολογικές αποκρίσεις και εξαλείφουν τα παθογόνα (304).

Η χρήση προβιοτικών από το στόμα για τη θεραπεία της ακμής έχει αναφερθεί σε μια προοπτική δοκιμή στην οποία ασθενείς με ακμή υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με προβιοτικά, μόνο με αντιβιοτικά ή με συνδυασμό αντιβιοτικών και προβιοτικών. Το προβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε περιείχε συνδυασμό *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* και *B. bifidum*. Η συνδυαστική θεραπεία μπόρεσε να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των βλαβών σε σύγκριση με τις άλλες δύο μονοθεραπείες. Η μελέτη καταλήγει πως τα προβιοτικά παρέχοντας ένα συνεργικό αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα με τα συστηματικά αντιβιοτικά, ενώ παράλληλα μειώνοντας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των αντιβιοτικών, θα μπορούσαν να θεωρηθούν μια καλή θεραπευτική προσθήκη στη θεραπεία της ακμής (305).

Επίσης, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, ασθενείς με ακμή λάμβαναν ημερησίως για 12 εβδομάδες είτε γάλα που είχε υποστεί ζύμωση, είτε γάλα που είχε υποστεί ζύμωση και περιείχε 200 mg λακτοφερρίνης. Η λακτοφερρίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη, είναι συστατικό του ανοσοποιητικού συστήματος με βακτηριοκτόνες και μυκητοκτόνες ιδιότητες. Η ομάδα που έλαβε το εμπλουτισμένο με λακτοφερρίνη γάλα εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση στον αριθμό των συνολικών βλαβών σε σύγκριση με την άλλη ομάδα (56% έναντι 32,2%). Αν και η πρόσθετη λακτοφερρίνη έδειξε μεγαλύτερη μείωση, η σημαντική μείωση των βλαβών και της ποσότητας σμήγματος που σημειώθηκε και στις δύο περιπτώσεις υποστηρίζει περαιτέρω τον επικουρικό ρόλο των προβιοτικών στη θεραπεία της ακμής (306).

Ακόμη, τα ευρήματα μιας κλινικής μελέτης των Muizzuddin et al. έδειξαν μείωση στον αριθμό, στο μέγεθος των βλαβών της ακμής, καθώς και στο ερύθημα μετά από τοπική εφαρμογή προβιοτικών. Πιο συγκεκριμένα, αποτελεσματικότητα εμφάνισε το εκχύλισμα που περιείχε *Lactobacillus plantarum* 5%, ενώ το ίδιο εκχύλισμα με περιεκτικότητα 1% δεν εμφάνισε αποτελεσματικότητα. Αυτό υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα της χρήσης των τοπικών προβιοτικών μπορεί να είναι δόσοεξαρτώμενα (307).

Φαίνεται ότι υπάρχει μια έντονη σχέση μεταξύ της ατοπικής δερματίτιδας του μικροβιώματος του δέρματος και του επιδερμικού φραγμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι μεγάλες αποικίες *S. aureus* κατοικούν στο δέρμα ατόμων με ατοπική δερματίτιδα. Η δυσβίωση στο μικροβίωμα που χαρακτηρίζεται από χαμηλή βακτηριακή ποικιλομορφία και αυξημένο πληθυσμό *S. aureus* στο δέρμα οδηγεί σε εξάρσεις της ασθένειας (303).

Μια μετα-ανάλυση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργιολογίας (World Allergy Organization, WAO) έδειξε ότι η χρήση συμπληρωμάτων προβιοτικών κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή σε θηλάζουσες μητέρες θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εκζέματος στα βρέφη, αν και η βεβαιότητα των στοιχείων ήταν χαμηλή (308).

Η τοπική μικροχλωρίδα φαίνεται πως εμπλέκεται και στη νόσο της ψωρίασης. Πιο συγκεκριμένα, η χλωρίδα του δέρματος των ασθενών με ψωρίαση εμφανίζει λιγότερη ποικιλομορφία και διαφορές στο σχετικό αριθμό των βακτηρίων σε σύγκριση με τη χλωρίδα υγιών ατόμων (309). Μια ανοιχτή κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της *per os* χρήσης συμπληρώματος προβιοτικών (*Bacillus indicus*, *B.subtilis*, *B.coagulans*, *B.licheniformis* και *B.clausii*) και πρεβιοτικών σε ασθενείς με ψωρίαση. Συνολικά, αξιολογήθηκαν 63 ασθενείς, από τους οποίους οι 42 ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης και οι 21 στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης που έλαβαν τοπική αντιψωριασική θεραπεία και το συμπλήρωμα εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε μια σειρά μετρήσεων σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο τοπική θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Πιο συγκεκριμένα, εμφάνισαν βελτίωση στο δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης (PASI), στο δείκτη ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI), στους φλεγμονώδεις δείκτες και στο πάχος του δέρματος (310).

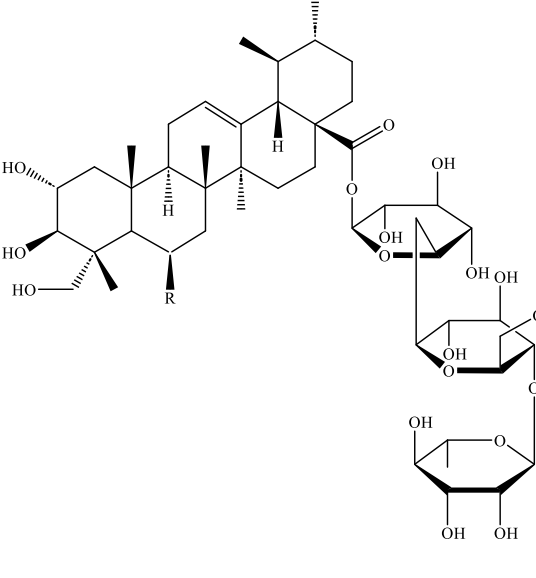
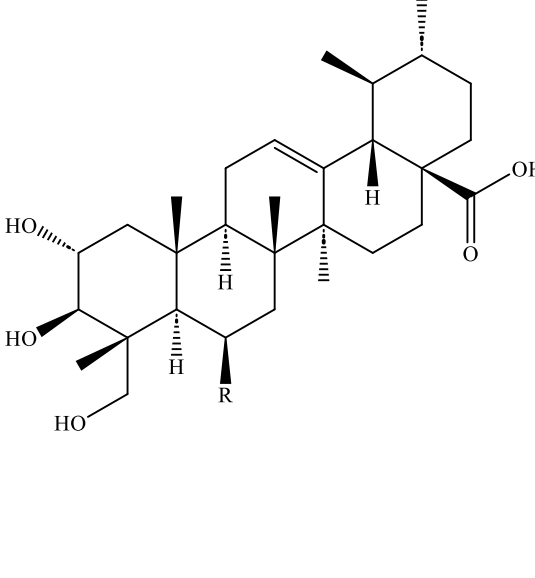
Σε μια ακόμη μελέτη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) χρησιμοποιήθηκε για τη διέγερση του ανώμαλου πολλαπλασιασμού κυττάρων HaCaT και εξετάστηκαν οι πιθανές κατασταλτικές επιδράσεις των προβιοτικών στον υπερπολλαπλασιασμό. Μεταξύ 102 στελεχών, επιλέχθηκαν το *Bifidobacterium animalis* CCFM1148 και το *Lactobacillus paracasei* CCFM1147 και άλλα δύο επιλέχθηκαν ως στελέχη ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα στελέχη CCFM1148 και CCFM1147 ανέστειλαν την επαγόμενη ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα κάπα-B (NF-κB) και άλλαξαν την κυτταρική απόκριση στην ιντερλευκίνη (IL)-8, ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στα δύο στελέχη ελέγχου. Συλλογικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα CCFM1148 και CCFM1147 έχουν τη δυνατότητα να ανακουφίσουν την ψωρίαση καταστέλλοντας τον υπερπολλαπλασιασμό, μειώνοντας τη ρύθμιση προφλεγμονωδών παραγόντων και επηρεάζοντας τις μεταβολικές διεργασίες (311).



## 7.2 *Centella asiatica* (L.) Urb.

Η *Centella asiatica* είναι ένα πολυετές ποώδες αναρριχητικό φυτό που ανήκει στην οικογένεια Apiaceae (Umbelliferae) και αναπτύσσεται σε υγρά μέρη μέχρι το υψόμετρο των 1800 m. Βρίσκεται στις περισσότερες τροπικές και υποτροπικές χώρες και αναπτύσσεται σε ελώδεις περιοχές, συμπεριλαμβανομένων αρκετών περιοχών της Ινδίας, του Πακιστάν, της Σρι Λάνκα, της Μαδαγασκάρης, της Νότιας Αφρικής, του Νότιου Ειρηνικού και της Ανατολικής Ευρώπης. Ευδοκίμει μέσα και γύρω από το νερό. Έχει μικρά πράσινα φύλλα σε σχήμα βεντάλιας με λευκά μετρίως ιώδη έως ρόδινα ή λευκά άνθη και φέρει μικρούς ωοειδείς καρπούς (312). Το φυτό χρησιμοποιήθηκε ως «πανάκεια» πριν από τρεις χιλιάδες χρόνια στην Κίνα, την Ινδία, την Αφρική, τις Φιλιππίνες, τη Σρι Λάνκα και τη Μαδαγασκάρη. Τον 19ο αιώνα, η *Centella asiatica* και το εκχύλισμα του φυτού συμπεριλήφθηκαν στην Ινδική Φαρμακοποιία. Σταδιακά ενσωματώθηκε και σε άλλες Φαρμακοποιίες, όπως η Γαλλική Φαρμακοποιία (French Pharmacopoeia, 1884), η Κινεζική Φαρμακοποιία (Chinese Pharmacopoeia) και η Βρετανική Φυτοθεραπευτική Φαρμακοποιία (British Herbal Pharmacopoeia, 1983) (313,314).

Οι δευτερογενείς μεταβολίτες που βρίσκονται στα υπέργεια τμήματα του φυτού ταξινομούνται σε πεντακυκλικά τριτερπενοειδή, σесκιτερπένια, στερόλες και σαπωνίνες. Το φυτό είναι πλούσιο σε πεντακυκλικά τριτερπενοειδή, από τα οποία οι πιο άφθονες βιοδραστικές ουσίες περιλαμβάνουν τον ασιατικοσίδη, το μαντεκασσοσίδη, το ασιατικό οξύ και το μαντεκασσικό οξύ. Το αιθέριο έλαιο του φυτού περιέχει υψηλά επίπεδα σесκιτερπενίων και μονοτερπενίων, συμπεριλαμβανομένου του α-χουμουλενίου, του β-καρνοφυλλενίου, του μυρκενίου, του δικυκλογερμακρένιου και του γερμακρινίου-D. Άλλα συστατικά που βρέθηκαν στα υπέργεια τμήματα του φυτού περιλαμβάνουν διάφορα φλαβονοειδή όπως η κατεχίνη, η επικατεχίνη και η κερκετίνη (315,316).

	
<p>R= H Ασιατικοσίδης</p> <p>R=OH Μαντεκασσοσίδης</p>	<p>R= H Ασιατικό οξύ</p> <p>R=OH Μαντεκασσικό οξύ</p>

Η δρόγη διαθέτει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων, όπως επουλωτική, αντιφλεγμονώδη, αντική, αντιβακτηριακή και αντιοξειδωτική, καθώς και ηπατοπροστατευτική, αντισπασμωδική, ηρεμιστική, ανοσοδιεγερτική, καρδιοπροστατευτική, αντιδιαβητική και κυτταροτοξική (317). Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται με *C.asiatica* μπορεί να είναι per os (δισκία και σταγόνες), τοπικές αγωγές (αλοιφές και σκόνη) ή ενέσιμα. Όταν εφαρμόζονται στις συνιστώμενες δόσεις δεν είναι τοξικά και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες. Αυτές περιλαμβάνουν τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις και αίσθημα καύσου όταν χρησιμοποιούνται εξωτερικά και υποδόρια (313). Μετά από χορήγηση από το στόμα σκευασμάτων *C.asiatica*, γαστρικά προβλήματα και ναυτία αναφέρθηκαν περιστασιακά, αλλά δεν ήταν σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (318).

Η *C.asiatica* βρίσκει πολλές εφαρμογές στη δερματολογία, όπως η επούλωση πληγών και εγκαυμάτων, η ακμή, η ατοπική δερματίτιδα, η ψωρίαση, το σκληρόδερμα, η κυτταρίτιδα και οι ραβδώσεις (313,319). Στην Ελλάδα κυκλοφορεί φαρμακευτικό σκεύασμα με εκχύλισμα του φυτού, που περιέχει ασιατικοσίδη (~ 40.0 %), ασιατικό οξύ (~ 29-30.0 %), μακεδοκασσικό οξύ (~ 29-30.0 %) και μαδασιατικό οξύ (~ 1.0 %). Είναι διαθέσιμο σε δύο μορφές: αλοιφή 1% και σκόνη 2% (318).

Ερευνητές χρησιμοποίησαν τεχνικές *in vivo* για να αξιολογήσουν σκευάσματα *C.asiatica* (γαλάκτωμα o/w και υδρογέλη) διαφορετικών συγκεντρώσεων (2,5% και 5%) στην

ενυδάτωση του δέρματος, στη διαδερμική απώλεια νερού (TEWL) και στη μικροφλεγμονή. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση στην ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται για τα σκευάσματα που περιέχουν 5% εκχύλισμα. Επίσης, η διαδερμική απώλεια νερού (TEWL) μειώθηκε σημαντικά και πάλι με τα καλύτερα αποτελέσματα για τα σκευάσματα 5%. Ακόμη, παρατηρήθηκε μείωση του ερυθήματος. Συνολικά, η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα καλλυντικά σκευάσματα που περιέχουν εκχύλισμα *C.asiatica* έχουν ενυδατικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (320).

Ο μαντεκασσοσίδης, μια κύρια πεντακυκλική τριτερπενική σαπωνίνη του φυτού, σε αντίθεση με τη χαμηλή αντιμικροβιακή δράση του εκχυλίσματος *C. asiatica* έναντι του *C.acnes*, ανέστειλε σημαντικά την παραγωγή της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β), της έκφρασης του TLR2 (Toll Like Receptor- 2) και της πυρηνικής μετατόπισης του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB) σε ανθρώπινα THP-1 κύτταρα (321).

Ερευνητές δημιούργησαν ένα επίθεμα διπλής στιβάδας από ζελατίνη και χιτοσάνη, το οποίο περιείχε εκχυλίσματα δύο δρογών, του Cortex *Phellodendri amurensis* και της *C. asiatica*. Η δομή του επιθέματος σχεδιάστηκε ώστε να επιτρέπει τη διείσδυση οξυγόνου, να δημιουργεί ένα δυσμενές περιβάλλον για τα αναερόβια βακτήρια, όπως το *C.acnes* και να απορροφά το εξίδρωμα από τους δοθηίνες. Η μελέτη έδειξε ότι τα επιθέματα διπλής στιβάδας ανέστειλαν αποτελεσματικά την ανάπτυξη του *C. acnes*, προήγαγαν τη βιωσιμότητα των κυττάρων και είχαν υψηλή ικανότητα απορρόφησης εξιδρώματος. Σε σύγκριση με ένα εμπορικό έμπλαστρο που περιέχει γλωρεξιδίνη, τα επιθέματα έδειξαν αποτελεσματική αντιβακτηριακή δράση χωρίς να προκαλέσουν υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (322).

Σε μια μελέτη των Sampson et al. έγινε σύγκριση του εκχυλίσματος της *C. asiatica* με εκχύλισμα από τα σπέρματα της *Psoralea corylifolia*, που περιέχουν ψωραλένιο, έναντι διθρανόλης. Σε *in vitro* προσδιορισμούς σε κερατινοκύτταρα, υδατικά εκχυλίσματα της *P. corylifolia* και της *C. asiatica* ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Επίσης, ο μαντεκασσοσίδης και ο ασιατικοσίδης, επέδειξαν συγκρίσιμα ανασταλτικά αποτελέσματα με τη διθρανόλη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το εκχύλισμα της *C. asiatica* μπορεί να είναι αποτελεσματικό ως τοπικός αντιψωριασικός παράγοντας (323).

Μια ακόμη μελέτη διερεύνησε την πιθανή προστατευτική επίδραση του ασιατικού οξέος, σε ένα μοντέλο ψωρίασης ποντικού (που προκλήθηκε από ιμικιμόδη). Τα ποντίκια έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση (25 mg/kg) και υψηλή δόση (100 mg/kg) ασιατικού

οξέος από το στόμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλή δόση ασιατικού οξέος απέτρεψε τις δερματικές βλάβες, προστάτευσε τη δερματική ακεραιότητα και μείωσε τη διήθηση των μαστοκυττάρων. Επιπλέον, η υψηλή δόση ασιατικού οξέος κατέστειλε την αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης 17A (IL-17A) και της ιντερλευκίνης 23 (IL-23) στον ορό, που σχετίζονται με την ψωρίαση. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το ασιατικό οξύ εμφανίζει αντιψωριασικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας την πιθανή χρήση του στην ψωρίαση (324).

Μια μελέτη σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας ποντικού διερεύνησε τις δυνατότητες του τιτλοδοτημένου εκχύλισματος *C. asiatica* για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Το εκχύλισμα που περιείχε ασιατικοσίδη, ασιατικό οξύ και μαντεκασικό οξύ, τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* προσδιορισμούς, έδειξε ανασταλτικά αποτελέσματα στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), της αναστολής της ενεργοποίησης του NF- $\kappa$ B και της μείωσης της ρύθμισης της προκλητής συνθάσης νιτρικού οξειδίου (iNOS) και της έκφρασης της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2). Η μελέτη προτείνει ότι το εκχύλισμα θα μπορούσε να είναι ένας πολλά υποσχόμενος υποψήφιος παράγων για θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (325).

Τέλος, μια μελέτη διερεύνησε τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις αιθανολικού εκχυλίσματος *C. asiatica* χρησιμοποιώντας μοντέλα *in vitro* και *in vivo*. Το εκχύλισμα ανέστειλε τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6, COX-2 και TNF- $\alpha$  σε μοντέλο ατοπικής δερματίτιδας ποντικού. Επιπλέον, ανέστειλε προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των IL-6 και COX-2, σε κύτταρα HaCaT. Επίσης, χάρη στην περιεκτικότητα του εκχυλίσματος σε φλαβονοειδή παρατηρήθηκε αντιοξειδωτική δράση. Ακόμη, το εκχύλισμα εμφάνισε αντιαλλεργική δράση αναστέλλοντας τον TNF- $\alpha$ , που παράγεται από μαστοκύτταρα. Η μελέτη προτείνει ότι η *C. asiatica* έχει τη δυνατότητα να καταστέλλει τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας. Τα κύρια συστατικά του φυτού θεωρείται ότι συμβάλλουν στις ανοσοκατασταλτικές της επιδράσεις (326).

### **7.3 *Matricaria chamomilla* L. flos (άνθος χαμομηλιού)**

Η *Matricaria chamomilla* L., είναι ένα πολύ γνωστό φαρμακευτικό φυτό της οικογένειας Asteraceae. Είναι ετήσιο, φύεται σε όλους τους τύπους εδάφους και είναι ανθεκτικό στο

κρύο, αυτοφύες στη νότια και ανατολική Ευρώπη και στη βόρεια και δυτική Ασία. Σήμερα, είναι ευρέως διαδεδομένο σε όλο τον κόσμο (327).

*Παραδοσιακές χρήσεις (EMA, 328):*

- Για την συμπτωματική θεραπεία γαστρεντερικών ενοχλήσεων, όπως τυμπανισμός και σπασμοί.
- Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του κρυολογήματος.
- Για τη θεραπεία μικρών πληγών και φλεγμονών της στοματικής κοιλότητας και του λαιμού.
- Ως επικουρική θεραπεία σε ερεθισμούς του δέρματος και των βλεννογόνων στην περιοχή του πρωκτού και των γεννητικών οργάνων (εφόσον σοβαρές παθήσεις έχουν αποκλειστεί από τον ιατρό).
- Για τη θεραπεία φλεγμονών του δέρματος και επιφανειακών τραυμάτων.

*Αντενδείξεις (328):*

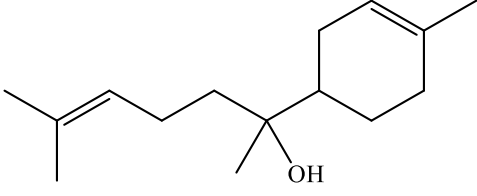
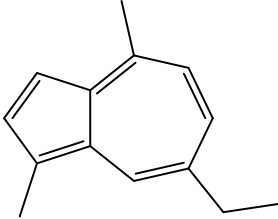
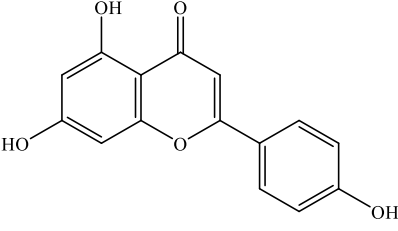
- Σε υπερευαισθησία στη δραστική ουσία και σε άλλα φυτά της οικογένειας Asteraceae.
- Το πλήρες λουτρό με χαμομήλι αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ανοιχτών πληγών, μεγάλων τραυματισμών του δέρματος, σοβαρών λοιμώξεων, σε οξείες δερματικές παθήσεις, σε υψηλό πυρετό και σε καρδιακή ανεπάρκεια.
- Το μερικό λουτρό με χαμομήλι αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ανοιχτών τραυμάτων, μεγάλων δερματικών κακώσεων, οξέων δερματικών παθήσεων, υψηλού πυρετού και σοβαρών λοιμώξεων.

*Αλληλεπιδράσεις (328):*

Σε ασθενείς μετά από νεφρική μεταμόσχευση, οι οποίοι έκαναν χρήση μεγάλων δόσεων για περίπου 2 μήνες (λόγω επιδράσεων στο CYP450).

Περισσότεροι από 120 δευτερογενείς μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί στο άνθος του χαμομηλιού, συμπεριλαμβανομένων 28 τερπενοειδών, 36 φλαβονοειδών, και 52 επιπλέον ενώσεων με πιθανή φαρμακολογική δράση (329). Τα κύρια συστατικά στο αιθέριο έλαιο είναι τα τερπενοειδή: η α-βισαβολόλη και αζουλένια, όπως το χαμαζουλένιο (1–15%). Το αιθέριο έλαιο που παραλαμβάνεται από το γερμανικό χαμομήλι έχει βαθύ κυανό χρώμα λόγω των υψηλών επιπέδων χαμαζουλενίου. Η απιγενίνη, η οποία απαντάται στα επιδίσκια ανθίδια, θεωρείται δείκτης ποιότητας του

χαμομηλιού. Η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία προτείνει ότι τα άνθη του χαμομηλιού πρέπει να περιέχουν τουλάχιστον 0,25% κοσμοσίδη (7-O-γλυκοσίδη της απιγενίνης), ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε φυτοθεραπευτικά προϊόντα. Ομοίως, η Αμερικανική Φαρμακοποιία αναφέρει ότι τα αποξηραμένα άνθη χαμομηλιού δεν πρέπει να περιέχουν κοσμοσίδη λιγότερο από 0,3% (330).

α-Βισαβολόλη	
Χαμαζουλένιο	
Απιγενίνη	

Μια μελέτη σε εθελοντές έδειξε ότι τα φλαβονοειδή και το αιθέριο έλαιο του χαμομηλιού διεισδύουν στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Αυτό είναι σημαντικό για τη χρήση του αιθέριου ελαίου ως τοπικός αντιφλογιστικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας (331). Μία από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις του χαμομηλιού είναι η αναστολή της απελευθέρωσης προσταγλανδίνης E2 και η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX-2) χωρίς να επηρεάζεται η κυκλοοξυγενάση 1 (COX-1) (332).

Μια ακόμη μελέτη προχώρησε στη διερεύνηση των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων του αιθέριου ελαίου χαμομηλιού μέσω πειραμάτων *in vitro* και *in vivo*. Τα πειράματα *in vitro* έγιναν με τη χρήση ανθρώπινων κερατινοκυττάρων HaCaT, που διεγείρονται με φλεγμονώδεις παράγοντες, δείχνοντας ότι το αιθέριο έλαιο αναστέλλει τη φλεγμονή, πιθανώς μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας της οδού PI3K/Akt/mTOR και

p38MAPK. Για τα πειράματα *in vivo* χρησιμοποιήθηκε μοντέλο ποντικού με ψωρίαση και αποδείχθηκε ότι η θεραπεία με αιθέριο έλαιο χαμομηλιού ανακουφίζει τη φλεγμονή του δέρματος, το ερύθημα, την πάχυνση και την απολέπιση. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της ρύθμισης των IL-1β, IL-6, TNF-α και IL-10, αλλά όχι της IL-17A. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το αιθέριο έλαιο χαμομηλιού έχει πιθανή θεραπευτική αξία στην πρόληψη και στη θεραπεία της ψωρίασης (333).

Επίσης, οι τοπικές εφαρμογές του χαμομηλιού έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (334). Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν 80 ασθενείς με νευροδερματίτιδα, το εκχύλισμα χαμομηλιού αποδείχθηκε χρήσιμο εργαλείο στη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα, οι μισοί ασθενείς χρησιμοποίησαν υδροκορτιζόνη 1% και υπόλοιποι εκχύλισμα χαμομηλιού 1%. Η μελέτη προτείνει πως το χαμομήλι θα μπορούσε να αντικαταστήσει τα τοπικά κορτικοστεροειδή χαμηλής δραστηριότητας σε ασθενείς με υποξύ έκζεμα που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με ισχυρά κορτικοστεροειδή (335).

Σε μια διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε με σύγκριση μισής πλευράς σώματος, κρέμα, η οποία περιέχει εκχύλισμα *M. chamomilla* συγκρίθηκε με κρέμα υδροκορτιζόνης 0,5% και ένα εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα μεσαίου βαθμού. Μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, η κρέμα έδειξε μια ελαφρά υπεροχή έναντι της υδροκορτιζόνης 0,5% και μια οριακή διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (336).

Ακόμη, η α-βισαβολόλη ανέστειλε τη δερματίτιδα αυτιού ποντικού, που προκλήθηκε από επιβλαβείς παράγοντες (αραχιδονικό οξύ, φαινόλη και καψαϊκίνη), υποδηλώνοντας ότι η α-βισαβολόλη μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τοπικός αντιφλεγμονώδης παράγοντας (337). Επιπλέον, η απιγενίνη θεωρείται πως μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας μειώνοντας τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των φλεγμονωδών μεσολαβητών και ρυθμίζοντας τα μονοπάτια σηματοδότησης MAPK, NF-κB και Jak/STAT (338).

Τέλος, σε μια δοκιμή θεραπείας 6 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 30 παιδιά με χρόνια ήπια έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα, μια κρέμα χωρίς κορτικοστεροειδή, με άμυλο, γλυκυρρητινικό οξύ, οξείδιο ψευδαργύρου και βισαβολόλη αξιολογήθηκε ως προς την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα. Η συνολική βαθμολογία βαρύτητας εκζέματος (Total Eczema Severity Score, TESS), μειώθηκε σημαντικά κατά 51% μετά από 3 εβδομάδες και 74% μετά από 6 εβδομάδες. Η εφαρμογή της κρέμας γινόταν δύο

φορές την ημέρα. Περίπου το 87% των ατόμων πέτυχε τουλάχιστον 50% μείωση στο TESS μέχρι το τέλος της μελέτης. Η κρέμα ήταν καλά ανεκτή, με μόνο έναν ασθενή να αναφέρει μια ήπια αίσθηση καψίματος. Η δοκιμή υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της κρέμας για τη θεραπεία της χρόνιας ήπιας έως μέτριας ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά (339).

#### **7.4 Καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη)**

Η καφεΐνη είναι ένα αλκαλοειδές που εντοπίζεται στον καφέ, στο τσάι κ.ά. Η καφεΐνη είναι γνωστή ως ήπιο διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου μεταφέρεται με το αίμα μετά την απορρόφησή της από το στομάχι και το λεπτό έντερο. Χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στα καλλυντικά λόγω της υψηλής βιολογικής δραστηριότητας και της καλής ικανότητας διείσδυσης από τον φραγμό του δέρματος (340).

Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 42 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, η τοπική εφαρμογή καφεΐνης διαπιστώθηκε αποτελεσματική. Από τους συμμετέχοντες, 39 ολοκλήρωσαν τη μελέτη και η μέση ηλικία ήταν τα 32 έτη, με 66,7% άνδρες και 33,3% γυναίκες. Οι βαθμολογίες του δείκτη περιοχής και σοβαρότητας της ψωρίασης (PASI) έδειξαν σημαντική μείωση στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με καφεΐνη σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου μετά από 8 εβδομάδες. Ήπιος κνησμός ήταν η μόνη αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μελέτη προτείνει ότι η καφεΐνη είναι μια χρήσιμη θεραπεία για την ψωρίαση, η οποία πιθανώς δρα μέσω της ανασταλτικής της δράσης στη φωσφοδιεστεράση και της ρύθμισης των ενδοκυτταρικών επιπέδων cAMP (cyclic Adenosine Monophosphate) (341).

Μια διπλά τυφλή μελέτη συνέκρινε τοπικά εφαρμοζόμενη υδρόφιλη αλοιφή καφεΐνης 30%- υδροκορτιζόνης 0,5% με κρέμα βαλερικής βηταμεθαζόνης 0,1% και με υδρόφιλη αλοιφή υδροκορτιζόνης 0,5%. 83 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα αξιολογήθηκαν σε διάστημα τριών εβδομάδων. Οι ομάδες βηταμεθαζόνης και καφεΐνης-υδροκορτιζόνης έδειξαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα υδροκορτιζόνης, όσον αφορά τη λειχνοποίηση, την απολέπιση και τη γενική κατάσταση του δέρματος (342).



## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η έρευνα υιοθετεί την προσέγγιση της συστηματικής ανασκόπησης για τη συλλογή και ανάλυση σχετικής βιβλιογραφίας σχετικά με τις παθήσεις (ακμή, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα) και τα φυσικά προϊόντα που είναι βοηθητικά σε αυτές. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε πολλαπλές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως οι PubMed, Scopus, Web of Science και Google Scholar, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό λέξεων-κλειδιών.

Η διαδικασία επιλογής της βιβλιογραφίας περιλαμβάνει την αρχική εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων για τον εντοπισμό δυνητικά σχετικών άρθρων. Στη συνέχεια, ολόκληρα τα άρθρα, που πληρούν τα κριτήρια συμπερίληψης, ανακτήθηκαν και αξιολογήθηκαν ως προς την καταλληλότητά τους.

Τα κριτήρια αποδοχής ή αποκλεισμού διαμορφώθηκαν ως εξής: 1) το άρθρο να αφορά την περιγραφή των παθήσεων (παθοφυσιολογία, επιδημιολογία, θεραπεία κλπ) ή/και να αφορά αποτελεσματικά φυσικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων φυτικών εκχυλισμάτων, αιθέριων ελαίων και συμπληρωμάτων διατροφής βοηθητικά για τις παραπάνω παθήσεις, 2) το άρθρο να έχει δημοσιευθεί σε έγκυρο περιοδικό, 3) το άρθρο να είναι γραμμένο (ή μεταφρασμένο) στα αγγλικά ή στα ελληνικά.

Τα εξαγόμενα δεδομένα συντίθενται χρησιμοποιώντας μια αφηγηματική προσέγγιση, εστιάζοντας στη σύνοψη και την ενσωμάτωση ευρημάτων από επιλεγμένες μελέτες.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία έχει εμβαθύνει στην πολύπλευρη σφαίρα των φυσικών προϊόντων ως πιθανών θεραπευτικών παραγόντων για τη διαχείριση ήπιων περιπτώσεων ακμής, ψωρίασης και ατοπικής δερματίτιδας. Η ποικιλία βοτανικών εκχυλισμάτων, αιθέριων ελαίων και μη πτητικών φυσικών προϊόντων που διερευνήθηκαν υπογραμμίζει τις πολλά υποσχόμενες οδούς για την ενσωμάτωση φυσικών θεραπειών στη συμβατική δερματολογική φροντίδα.

Μέσα από μια ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας γίνεται προφανές ότι τα φυσικά προϊόντα παρουσιάζουν σημαντικές αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες, καθώς και ιδιότητες ενίσχυσης του δερματικού φραγμού,

καθιστώντας τα πολύτιμα υποψηφία προϊόντα για την αντιμετώπιση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας αυτών των δερματολογικών παθήσεων. Επιπλέον, οι ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με πολλά φυσικά προϊόντα αποτελούν βασική αιτία για τη συμπερίληψή τους στα θεραπευτικά σχήματα, ιδιαίτερα για ασθενείς που αναζητούν εναλλακτικές λύσεις.

Καθώς διανύουμε μια εποχή που χαρακτηρίζεται από μια αυξανόμενη προτίμηση για ολιστικές και φυσικές θεραπευτικές λύσεις, τα ευρήματα που παρουσιάζονται σε αυτή την εργασία συμβάλλουν στον αυξανόμενο όγκο στοιχείων που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των φυσικών προϊόντων σε δερματολογικές παθήσεις. Ωστόσο, είναι επιτακτική ανάγκη η μελλοντική έρευνα να επικεντρωθεί σε αυστηρές κλινικές δοκιμές και τυποποιημένες μεθοδολογίες για να διαπιστωθεί οριστικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των φυσικών προϊόντων. Επίσης, είναι ζωτικής σημασίας να αναγνωρίσουμε τους περιορισμούς που σχετίζονται με τη χρήση φυσικών προϊόντων ως θεραπεία. Η μεταβλητότητα στη σύνθεση και στην ισχύ και η περιορισμένη τυποποίηση θέτουν σημαντικά εμπόδια. Επιπλέον, η έλλειψη σαφώς καθορισμένων μηχανισμών δράσης για ορισμένα φυσικά προϊόντα μπορεί να εμποδίσει την ευρεία υιοθέτησή τους σε κλινικά περιβάλλοντα.

Συμπερασματικά, ενώ αναγνωρίζουμε τους τρέχοντες περιορισμούς, η μελλοντική χρήση των φυσικών προϊόντων για τη διαχείριση της ακμής, της ψωρίασης και της ατοπικής δερματίτιδας παραμένει λαμπρή. Η αναγνώριση των δραστικών ενώσεων και οι νέες τεχνολογίες μορφοποίησης σκευασμάτων μπορούν να αντιμετωπίσουν ορισμένους από τους υπάρχοντες περιορισμούς. Επιπλέον, η διερεύνηση συνεργικών συνδυασμών φυσικών προϊόντων με τις συμβατικές θεραπείες μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Ακόμη, η συνεχιζόμενη έρευνα για τον ρόλο του μικροβιώματος στην υγεία του δέρματος ανοίγει νέους δρόμους για την κατανόηση του ολιστικού αντίκτυπου των φυσικών προϊόντων στις δερματικές παθήσεις. Η ενοποίηση της παραδοσιακής γνώσης με τις σύγχρονες επιστημονικές μεθοδολογίες παρέχει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τον εντοπισμό φυσικών ενώσεων και την ανάπτυξη τυποποιημένων, αποτελεσματικών σκευασμάτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aydemir EH. Acne vulgaris. *Turk Pediatri Ars.* 2017;49(1):13–6.
2. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology.* 2015;172(S1):3–12.
3. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month.* 2021;67(4):101103.
4. Grant RNR. The History of Acne. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1951;44(8):647–52.
5. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics.* 2012;30(1):99–106.
6. Tosti A, Grimes PE, De Padova MP, editors. *Color Atlas of Chemical Peels* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cited 2023 Jul 18]. 96–100 p. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20270-4>
7. Δεσινιώτη Κ., Κούκου Ε., Αντωνίου Χρ., Κατσάμπας Α. Ενήλικος Ακμή: Από τη διάγνωση στη θεραπεία. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας.* 2010;21(3):168.
8. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-Endocrinology.* 2010;2(1):9–16.
9. Kligman AM. Acne Cosmetica. *Arch Dermatol.* 1972;106(6):843.
10. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;60(5):S1–50.
11. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in Dermatology.* 2004;22(5):360–6.
12. Lanigan SW, Zaidi Z. *Dermatology in Clinical Practice* [Internet]. London: Springer London; 2010 [cited 2023 Jul 23]. 337–338 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-84882-862-9>
13. Mahto A. Acne vulgaris. *Medicine.* 2017;45(6):386–9.
14. Suh DH, Kwon HH. What’s new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015;172:13–9.
15. Akaza N, Takasaki K, Nishiyama E, Usui A, Miura S, Yokoi A, et al. The Microbiome in Comedonal Contents of Inflammatory Acne Vulgaris is Composed of

an Overgrowth of Cutibacterium Spp. and Other Cutaneous Microorganisms. *CCID*. 2022;Volume 15:2003–12.

16. Yang J, Yang H, Xu A, He L. A Review of Advancement on Influencing Factors of Acne: An Emphasis on Environment Characteristics. *Front Public Health*. 2020;8:450.
17. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-973.e33.
18. Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne Scars: How Do We Grade Them? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):139–44.
19. Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S, et al. Interventions for acne scars. *Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016 [cited 2023 Jul 27];2016(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011946.pub2>
20. Gieler U, Gieler T, Kupfer Jp. Acne and quality of life - impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:12–4.
21. Harris VR, Cooper AJ. Modern management of acne. *Medical Journal of Australia*. 2017;206(1):41–5.
22. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(Supplement\_2):S225–30.
23. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Retinoids containing medicinal products [Internet]. EMA/254364/2018; 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)
24. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012;379(9813):361–72.
25. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *DIC*. 2021;10:1–18.
26. Patel DJ, Bhatia N. Oral Antibiotics for Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):193–204.
27. Hester C, Park C, Chung J, Balkrishnan R, Feldman S, Chang J. Medication Adherence in Children and Adolescents with Acne Vulgaris in Medicaid: A Retrospective Study Analysis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):49–55.
28. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2987–92.
29. Tan X, Park C, Kim G, Patel I, Chang J. Improving adherence to acne treatment: the emerging role of application software. *CCID*. 2014;65.

30. Sinha P, Srivastava S, Mishra N, Yadav NP. New Perspectives on Antiacne Plant Drugs: Contribution to Modern Therapeutics. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–19.
31. Bruneton, J. *Elements de Phytochimie et de Pharmacognosie*. Lavoisier; 2003.
32. Stevensen CJ. Aromatherapy in dermatology. *Clinics in Dermatology*. 1998;16(6):689–94.
33. Bungau AF, Radu AF, Bungau SG, Vesa CM, Tit DM, Purza AL, et al. Emerging Insights into the Applicability of Essential Oils in the Management of Acne Vulgaris. *Molecules*. 2023;28(17):6395.
34. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, *aetheroleum* [Internet]. European Medicines Agency; 2015. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melaleucaae-aetheroleum#ema-inpage-item-documents>
35. Nascimento T, Gomes D, Simões R, Da Graça Miguel M. Tea Tree Oil: Properties and the Therapeutic Approach to Acne—A Review. *Antioxidants*. 2023;12(6):1264.
36. Hammer KA. Treatment of acne with tea tree oil (*melaleuca*) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;45(2):106–10.
37. Iacovelli F, Romeo A, Lattanzio P, Ammendola S, Battistoni A, La Frazia S, et al. Deciphering the Broad Antimicrobial Activity of *Melaleuca alternifolia* Tea Tree Oil by Combining Experimental and Computational Investigations. *IJMS*. 2023;24(15):12432.
38. Larson D, Jacob SE. Tea Tree Oil. *Dermatitis*. 2012;23(1):48–9.
39. Cox S, Mann C, Markham J, Gustafson J, Warmington J, Wyllie S. Determining the Antimicrobial Actions of Tea Tree Oil. *Molecules*. 2001;6(12):87–91.
40. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatology*. 2013;52(7):784–90.
41. Jooya A, Siadat A, Iraj F, Enshaieh S. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(1):22.
42. Malhi HK, Tu J, Riley TV, Kumarasinghe SP, Hammer KA. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. *Aust J Dermatology*. 2017;58(3):205–10.
43. Bassett IB, Barnetson RSC, Pannowitz DL. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Medical Journal of Australia*. 1990;153(8):455–8.

44. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Effects of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Essential Oil and the Major Monoterpene Component Terpinen-4-ol on the Development of Single- and Multistep Antibiotic Resistance and Antimicrobial Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):909–15.
45. Mazzarello V, Donadu M, Ferrari M, Piga G, Usai D, Zanetti S, et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *CPAA*. 2018;Volume 10:175–81.
46. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on *Citrus bergamia* Risso et Poiteau, aetheroleum [Internet]. European Medicines Agency; 2012. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/final-public-statement-citrus-bergamia-risso-et-poiteau-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/final-public-statement-citrus-bergamia-risso-et-poiteau-aetheroleum_en.pdf)
47. Sun P, Zhao L, Zhang N, Wang C, Wu W, Mehmood A, et al. Essential Oil and Juice from Bergamot and Sweet Orange Improve Acne Vulgaris Caused by Excessive Androgen Secretion. Chen S, editor. *Mediators of Inflammation*. 2020 Oct 5;2020:1–10.
48. Perna S, Spadaccini D, Botteri L, Girometta C, Riva A, Allegrini P, et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Science & Nutrition*. 2019;7(2):369–84.
49. Adorisio S, Muscari I, Fierabracci A, Thi Thuy T, Marchetti MC, Ayroldi E, et al. Biological effects of bergamot and its potential therapeutic use as an anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer agent. *Pharmaceutical Biology*. 2023;61(1):639–46.
50. Albash R, Badawi NM, Hamed MIA, Ragaie MH, Mohammed SS, Elbesh RM, et al. Exploring the Synergistic Effect of Bergamot Essential Oil with Spironolactone Loaded Nano-Phytosomes for Treatment of Acne Vulgaris: In Vitro Optimization, In Silico Studies, and Clinical Evaluation. *Pharmaceuticals*. 2023;16(1):128.
51. Forlot P, Pevet P. Bergamot ( *Citrus bergamia* Risso et Poiteau) essential oil: Biological properties, cosmetic and medical use. A review. *Journal of Essential Oil Research*. 2012 Apr;24(2):195–201.
52. Cristiano MC, d'Avanzo N, Mancuso A, Tarsitano M, Barone A, Torella D, et al. Ammonium Glycyrrhizinate and Bergamot Essential Oil Co-Loaded Ultradeformable Nanocarriers: An Effective Natural Nanomedicine for In Vivo Anti-Inflammatory Topical Therapies. *Biomedicines*. 2022;10(5):1039.
53. Nurzyńska-Wierdak R, Pietrasik D, Walasek-Janusz M. Essential Oils in the Treatment of Various Types of Acne—A Review. *Plants*. 2022;12(1):90.
54. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of Lavender essential oil. *Phytotherapy Research*. 2002;16(4):301–8.

55. Białoń M, Krzyśko-Łupicka T, Nowakowska-Bogdan E, Wieczorek PP. Chemical Composition of Two Different Lavender Essential Oils and Their Effect on Facial Skin Microbiota. *Molecules*. 2019;24(18):3270.
56. Zu Y, Yu H, Liang L, Fu Y, Efferth T, Liu X, et al. Activities of Ten Essential Oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 Cancer Cells. *Molecules*. 2010;15(5):3200–10.
57. Frazão DR, Cruz JN, Santana De Oliveira M, Baia-da-Silva DC, Nazário RMF, Rodrigues MFDL, et al. Evaluation of the biological activities of Copaiba (*Copaifera* spp): a comprehensive review based on scientometric analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1215437.
58. Winkelman WJ. Aromatherapy, botanicals, and essential oils in acne. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(3):299–305.
59. da Silva AG, Puziol P de F, Leitao RN, Gomes TR, Scherer R, Martins MLL, et al. Application of the essential oil from copaiba (*Copaifera langsdorfi* Desf.) for acne vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev*. 2012;17(1):69–75.
60. Sisay M, Gashaw T. Ethnobotanical, Ethnopharmacological, and Phytochemical Studies of *Myrtus communis* Linn: A Popular Herb in Unani System of Medicine. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(4):1035–43.
61. Salmanian M, Shirbeigi L, Hashem-Dabaghian F, Mansouri P, Azizkhani M, Alavi S, et al. The Effects of Myrtle (*Myrtus communis*) and Clindamycin Topical Solution in the Treatment of Mild to Moderate Acne Vulgaris: A Comparative Split-Face Study. *J Pharmacopunct*. 2020;23(4):220–9.
62. Gorjian H, Khaligh NG. Myrtle: a versatile medicinal plant. *Nutrire*. 2023;48(1):10.
63. Mulas M, Melis RAM. Essential Oil Composition of Myrtle (*Myrtus communis*) Leaves. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2011;17(1):21–34.
64. Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, Han YH, Kee JY, Kim HJ, et al. Alpha-Pinene Exhibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of MAPKs and the NF- $\kappa$ B Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages. *Am J Chin Med*. 2015;43(04):731–42.
65. Aidi Wannes W, Mhamdi B, Sriti J, Ben Jemia M, Ouchikh O, Hamdaoui G, et al. Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. *Food and Chemical Toxicology*. 2010;48(5):1362–70.
66. Bagatin E, Thouvenin MD, Bacquey A, Baradat S, Lauze C, Mengeaud V, et al. The usefulness of a dermocosmetic containing *Myrtus communis* extract and azelaic acid for maintenance phase of adult female acne: Results from a randomized exploratory investigator-blinded comparative study. *Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(S2):26–30.

67. Mazzarello V, Gavini E, Rassu G, Donadu MG, Usai D, Piu G, et al. Clinical Assessment of New Topical Cream Containing Two Essential Oils Combined with Retinoin in the Treatment of Acne. *CCID*. 2020;Volume 13:233–9.
68. Ünlü B. Herbal medicine and common dermatologic diseases. In: *Herbal Medicines* [Internet]. Elsevier; 2022 [cited 2024 Jan 20]. p. 329–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323905725000196>
69. Yang JH, Yoon JY, Kwon HH, Min S, Moon J, Suh DH. Seeking new acne treatment from natural products, devices and synthetic drug discovery. *Dermato-Endocrinology*. 2017;9(1):e1356520.
70. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of Clinical and Histological Effects between Lactobacillus-Fermented *Chamaecyparis obtusa* and Tea Tree Oil for the Treatment of Acne: An Eight-Week Double-Blind Randomized Controlled Split-Face Study. *Dermatology*. 2014;229(2):102–9.
71. Chaudhuri RK, Bojanowski K. Bakuchiol: a retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. *Intern J of Cosmetic Sci*. 2014;36(3):221–30.
72. Adarsh Krishna TP, Edachery B, Athalathil S. Bakuchiol – a natural meroterpenoid: structure, isolation, synthesis and functionalization approaches. *RSC Adv*. 2022;12(14):8815–32.
73. Jourdan E, Fauger A, Sayag M, Poláková K. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial. *CCID*. 2015;187.
74. Brownell L, Geen S, E Y, Lee WL. A Clinical Study Evaluating the Efficacy of Topical Bakuchiol (UP256) Cream on Facial Acne. *JDD*. 2021;20(3):307–10.
75. Malinauskiene L, Linauskiene K, Černiauskas K, Chomičiene A. Bakuchiol—A new allergen in cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2019;80(6):398–9.
76. Raison-Peyron N, Dereure O. A new case of contact dermatitis to bakuchiol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2020;82(1):61–2.
77. Burlou-Nagy C, Bănică F, Jurca T, Vicaș LG, Marian E, Muresan ME, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants*. 2022;11(9):1244.
78. Hudson JB. Applications of the Phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in Infectious Diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:1–16.
79. Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoruso A, Pane M, Giuliani G, et al. Facial Acne: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Clinical Efficacy of a Symbiotic Dietary Supplement. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(2):577–89.



80. Nasri H, Bahmani M, Shahinfard N, Moradi Nafchi A, Saberianpour S, Rafieian Kopaei M. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 22];8(11). Available from: <https://brieflands.com/articles/jjm-56552.html>
81. Sharma M, Schoop R, Suter A, Hudson JB. The potential use of *Echinacea* in acne: control of *Propionibacterium acnes* growth and inflammation. *Phytotherapy Research*. 2011;25(4):517–21.
82. Lim TK. *Echinacea purpurea*. In: *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2024 Jan 22]. p. 340–71. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7395-0\\_23](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7395-0_23)
83. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. European Medicines Agency; 2015.
84. Saeidnia S, Manayi A, Vazirian M. *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Phcog Rev*. 2015;9(17):63.
85. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med*. 2010;5(1):13.
86. Saric S, Notay M, Sivamani R. Green Tea and Other Tea Polyphenols: Effects on Sebum Production and Acne Vulgaris. *Antioxidants*. 2016;6(1):2.
87. Chilicka K, Rogowska AM, Rusztowicz M, Szyguła R, Yanakieva A, Asanova B, et al. The Effects of Green Tea (*Camellia sinensis*), Bamboo Extract (*Bambusa vulgaris*) and Lactic Acid on Sebum Production in Young Women with Acne Vulgaris Using Sonophoresis Treatment. *Healthcare*. 2022;10(4):684.
88. Lu PH, Hsu CH. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2016;25:159–63.
89. Waranuch N, Phimnuan P, Yakaew S, Nakyai W, Grandmottet F, Onlom C, et al. Antiacne and antiblotch activities of a formulated combination of *Aloe barbadensis* leaf powder, *Garcinia mangostana* peel extract, and *Camellia sinensis* leaf extract. *CCID*. 2019;Volume 12:383–91.
90. Mahmood T, Akhtar N, Ali Khan B, Khan HMS, Saeed T. Outcomes of 3% Green Tea Emulsion on Skin Sebum Production in Male Volunteers. *Bosn J of Basic Med Sci*. 2010;10(3):260–4.
91. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus [Internet]. European Medicines Agency; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf)

92. Vostálová J, Tinková E, Biedermann D, Kosina P, Ulrichová J, Rajnochová Svobodová A. Skin Protective Activity of Silymarin and its Flavonolignans. *Molecules*. 2019;24(6):1022.
93. Camini FC, Costa DC. Silymarin: not just another antioxidant. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2020 May 26;31(4):20190206.
94. Surai P. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants*. 2015;4(1):204–47.
95. Lovelace ES, Wagoner J, MacDonald J, Bammler T, Bruckner J, Brownell J, et al. Silymarin Suppresses Cellular Inflammation By Inducing Reparative Stress Signaling. *J Nat Prod*. 2015;78(8):1990–2000.
96. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. “Silymarin”, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(4):308–17.
97. Atallah DAA, Badran AY, Makhlof AG, Mekkawy MM. Topical Silymarin Cream as a Novel Therapy Versus Salicylic Acid Peels in Acne Vulgaris: A Split-Face Clinical Trial. *J Cutan Med Surg*. 2023;12034754231211568.
98. Shie Morteza M, Hayati Z, Namazi N, Abdollahimajd F. Efficacy and safety of oral silymarin in comparison with oral doxycycline and their combination therapy in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologic Therapy [Internet]*. 2019 [cited 2024 Jan 23];32(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13095>
99. Saurat JH, Reygagne P, Josse G, Hamidou Z, Bianovici S, Ramel F, et al. Long-Term Use of Silybum marianum fruit extract Contributes to Homeostasis in Acne-Prone Skin—A 12-Month Follow-Up International “Real Life” Cohort Study. *JPM*. 2022 Dec 31;13(1):96.
100. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301–15.
101. Willan Robert. On cutaneous diseases. Londres : J. Johnson. Vol. I. 1808. 115–117 p.
102. Καραμπίδου Κ., Μπαλαμώτη Ε. & Αντωνίου, Χ. Ψωρίαση: Βασικές έννοιες, Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας. 2010;21(4):221–34.
103. Langlely RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(suppl\_2):ii18–23.
104. Griffiths CEM, Van Der Walt JM, Ashcroft DM, Flohr C, Naldi L, Nijsten T, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):e4–7.
105. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(2):377–85.

106. Στεφανάκη Χ., Λαγογιάννη Ε., Κοντοχριστόπουλος Γ., Βέρρα Π., Μπάρκος Γ., Κατσάπας, Α. & Κατσαρού, Α. Ψωρίαση της παιδικής ηλικίας. Μια αναδρομική μελέτη. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2010;21(4):236.
107. Kanda N. Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. *IJMS*. 2021;22(6):2979.
108. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *IJMS*. 2019;20(6):1475.
109. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81.
110. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(3):55–65.
111. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *IJMS*. 2017;18(12):2526.
112. Σουρά Ε., Βέργου Θ., Αντωνίου Χρ. Ψωρίαση: Σημειώσεις στη γενετική και την παθογένεια της νόσου. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2014;25(1):13–26.
113. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *IJMS*. 2019;20(18):4347.
114. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience Reports*. 2019;39(12):BSR20193266.
115. Gisondi P. High prevalence of alcohol use disorders in patients with inflammatory skin diseases applies to both psoriasis and eczema. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):606–7.
116. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *PTT*. 2016;65.
117. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely Photosensitive Psoriasis: A Phenotypically Defined Patient Subset. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(12):2861–7.
118. Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(3):284–8.
119. Ceovic R, Mance M, Bukvic Mokos Z, Svetec M, Kostovic K, Stulhofer Buzina D. Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life— Puberty, Pregnancy, and Menopause. *BioMed Research International*. 2013;2013:1–6.
120. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(7):1785–96.

121. Δεσινιώτη Κ., Κατσάμπας Α., Αντωνίου Χ. Ψωρίαση και καρδιαγγειακή συννοσηρότητα. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2010;21(4):255–60.
122. Amin M, Lee E, Tsai T, Wu J. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(3):81–7.
123. Branisteanu D, Pirvulescu R, Spinu A, Porumb E, Cojocaru M, Nicolescu A, et al. Metabolic comorbidities of psoriasis (Review). *Exp Ther Med*. 2021;23(2):179.
124. Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 15]; Available from: [https://www.journalagent.com/nci/pdfs/NCI\\_3\\_1\\_79\\_82.pdf](https://www.journalagent.com/nci/pdfs/NCI_3_1_79_82.pdf)
125. Haderer E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):799–831.
126. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *PTT*. 2017;Volume 7:51–63.
127. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. Cochrane Skin Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 15];2019(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011571.pub2>
128. Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(6):1917–29.
129. Mansouri B, Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *PTT*. 2016;Volume 6:131–44.
130. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva PDL, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):673–88.
131. Liao W, Singh R, Lee K, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *PTT*. 2016;Volume 6:93–104.
132. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *IJMS*. 2023;24(5):4901.
133. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(suppl\_2):ii14–7.
134. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826–50.

135. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):643–59.
136. Ramic L, Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. *J Deutsche Derma Gesell*. 2023;21(6):631–42.
137. Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(s3):52–60.
138. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278–85.
139. Επιστημονική Ομάδα Εργασίας Δερματολογικών Νοσημάτων. Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών- Ψωρίαση [Internet]. Υπουργείο Υγείας- Γενική Γραμματεία Υπηρεσιών Υγείας; 2023. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/therapeytika-prwtokolla-syntagografhshs/diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografhshs/5235-diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-pswriashs>
140. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000Res*. 2016;5:1684.
141. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, et al. The Patient’s Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(3):315–24.
142. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451–85.
143. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatology*. 2014;53(5):525–38.
144. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:1–11.
145. Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Singh RK, Lee KM, et al. The Patient’s Guide to Psoriasis Treatment. Part 3: Biologic Injectables. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(3):325–31.
146. Dabholkar N, Rapalli VK, Singhvi G. Potential herbal constituents for psoriasis treatment as protective and effective therapy. *Phytotherapy Research*. 2021;35(5):2429–44.
147. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma [Internet]. European Medicines Agency; 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf)

148. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma [Internet]. European Medicines Agency; 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf)
149. Di Nardo V, Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Barygina V, Lotti J, et al. Use of Curcumin in Psoriasis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):218–20.
150. Bahraini P, Rajabi M, Mansouri P, Sarafian G, Chalangari R, Azizian Z. Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. *J of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(3):461–6.
151. Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong M, et al. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*. 2016;123:73–80.
152. Sarafian G, Afshar M, Mansouri P, Asgarpanah J, Raoufinejad K, Rajabi M. Topical Turmeric Microemulgel in the Management of Plaque Psoriasis; A Clinical Evaluation. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(3):865–76.
153. Sun L, Liu Z, Wang L, Cun D, Tong HHY, Yan R, et al. Enhanced topical penetration, system exposure and anti-psoriasis activity of two particle-sized, curcumin-loaded PLGA nanoparticles in hydrogel. *Journal of Controlled Release*. 2017;254:44–54.
154. Martin BR. Treatment of Psoriatic Arthritis With Acupuncture, Turmeric (*Curcuma longa*), Sarsaparilla (*Smilax officinalis*) and Vitamin D: A Case Report. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2020;19(3):194–200.
155. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus [Internet]. European Medicines Agency; 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-and-small-fruited-varieties-capsicum-frutescens-l-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-and-small-fruited-varieties-capsicum-frutescens-l-fructus_en.pdf)
156. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus [Internet]. European Medicines Agency; 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-and-small-fruited-varieties-capsicum-frutescens-l-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-and-small-fruited-varieties-capsicum-frutescens-l-fructus_en.pdf)
157. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M, Rosenbaum MM, Roenigk HH. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1986;15(3):504–7.
158. Chan TC, Lee MS, Huang WC, Chang WY, Krueger JG, Tsai TF. Capsaicin attenuates imiquimod-induced epidermal hyperplasia and cutaneous inflammation in a murine model of psoriasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;141:111950.

159. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(4):490–502.
160. Grünenthal GmbH. Qutenza (capsaicin) [package insert] [Internet]. European Medicines Agency Website; 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qutenza#ema-inpage-item-product-info>
161. Kürkçüoğlu N, Alaybeyi F. Topical capsaicin for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2006;123(4):549–50.
162. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Alan Dodd W, Jarratt MT, Katz HI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(3):438–42.
163. Miroddi M, Navarra M, Calapai F, Mancari F, Giofrè SV, Gangemi S, et al. Review of Clinical Pharmacology of *Aloe vera* L. in the Treatment of Psoriasis: ALOE VERA IN THE TREATMENT OF PSORIASIS. *Phytother Res*. 2015;29(5):648–55.
164. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324.
165. Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, Aminiyan A. The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. *Iran J Med Sci*. 2019;44(1):1–9.
166. Aghmiuni AI, Khiavi AA. Medicinal Plants to Calm and Treat Psoriasis Disease. In: El-Shemy HA, editor. *Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature* [Internet]. InTech; 2017 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/aromatic-and-medicinal-plants-back-to-nature/medicinal-plants-to-calm-and-treat-psoriasis-disease>
167. Surjushe A, Vasani R, Saple D. Aloe vera: A short review. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):163.
168. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study\*. *Tropical Med Int Health*. 1996;1(4):505–9.
169. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind, placebo-controlled study of a commercial *Aloe vera* gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):326–31.
170. Divya G, Panonnummal R, Gupta S, Jayakumar R, Sabitha M. Acitretin and aloemodin loaded chitin nanogel for the treatment of psoriasis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;107:97–109.
171. Debanjali Bain. Pharmacological and Biochemical Action of *Angelica Sinensis* (Dong Quai): Natural Product with Therapeutic Potential. *International Journal of Recent Research in Life Sciences (IJRRLS)*. 2015;8–23.

172. Tse TW. Use of common Chinese herbs in the treatment of psoriasis: Use of Chinese herbs in psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2003;28(5):469–75.
173. Van De Kerkhof PCM, Van Der Valk PGM, Swinkels OQJ, Kucharekova M, De Rie MA, De Vries HJC, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting: Calcipotriol vs. dithranol for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):800–7.
174. Dai D, Wu H, He C, Wang X, Luo Y, Song P. Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):671–81.
175. Elkhawaga OY, Ellety MM, Mofty SO, Ghanem MS, Mohamed AO. Review of natural compounds for potential psoriasis treatment. *Inflammopharmacol*. 2023;31(3):1183–98.
176. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205.
177. García-Pérez ME, Royer M, Herbette G, Desjardins Y, Pouliot R, Stevanovic T. Picea mariana bark: A new source of trans-resveratrol and other bioactive polyphenols. *Food Chemistry*. 2012;135(3):1173–82.
178. García-Pérez ME, Allaeys I, Rusu D, Pouliot R, Janezic TS, Poubelle PE. Picea mariana polyphenolic extract inhibits proinflammatory mediators produced by TNF- $\alpha$ -activated psoriatic keratinocytes: Impact on NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;151(1):265–78.
179. Gopinath H, Karthikeyan K. Neem in dermatology: Shedding light on the traditional panacea. *Indian J Dermatol*. 2021;66(6):706.
180. Cseke LJ, Kirakosyan A, Kaufman PB, Warber S, Duke JA, Brielmann HL. *Natural Products from Plants* [Internet]. 0 ed. CRC Press; 2016 [cited 2024 Feb 2]. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420004472>
181. Alzohairy MA. Therapeutics Role of *Azadirachta indica* (Neem) and Their Active Constituents in Diseases Prevention and Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016:1–11.
182. Nagini S. Neem Limonoids as Anticancer Agents. In: *The Enzymes* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2024 Feb 2]. p. 131–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128022153000070>
183. Mordue (Luntz) AJ, Blackwell A. Azadirachtin: an update. *Journal of Insect Physiology*. 1993;39(11):903–24.
184. Nanduri S, Thunuguntla SSR, Nyavanandi VK, Kasu S, Kumar PM, Ram PS, et al. Biological investigation and structure–activity relationship studies on azadirone



- from *Azadirachta indica* A. Juss. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003;13(22):4111–5.
185. Subapriya R, Nagini S. Medicinal Properties of Neem Leaves: A Review. *CMCACA*. 2005;5(2):149–56.
  186. Raghuvanshi P, Bagga R, Malhotra D, Gopalan S, Talwar GP. Spermicidal & contraceptive properties of Praneem polyherbal pessary. *Indian J Med Res*. 2001;113:135–41.
  187. Chandra A, Mahdi AA, Singh RK, Mahdi F, Chander R. Effect of Indian Herbal Hypoglycemic Agents on Antioxidant Capacity and Trace Elements Content in Diabetic Rats. *Journal of Medicinal Food*. 2008;11(3):506–12.
  188. Pandey S. S., Jha A. K., Kaur V. Aqueous extract of neem leaves in treatment of Psoriasis vulgaris. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 1994;60(2):63–7.
  189. More NB, Sharma N, Pulivendala G, Bale S, Godugu C. Natural product topical therapy in mitigating imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation-underscoring the anti-psoriatic potential of Nimbolide. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(4):278–85.
  190. Wang Y, Tian Z, Huang S, Dang N. *Tripterygium wilfordii* Hook. F. and Its Extracts for Psoriasis: Efficacy and Mechanism. *DDDT*. 2023;Volume 17:3767–81.
  191. Yuan X, Tang B, Chen Y, Zhou L, Deng J, Han L, et al. Celastrol inhibits store operated calcium entry and suppresses psoriasis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1111798.
  192. Liu L, Chen X, Lu Y, Sun XY, Ze K, Zhou YQ, et al. Celastrol gel ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by targeting Langerhans cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;147:112644.
  193. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 1):8–16.
  194. Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Potočnjak I, Cindrić T, Ilić I, Lovrić I, et al. Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. *Life*. 2023;13(6):1419.
  195. Bhattacharya T, Strom MA, Lio PA. Historical Perspectives on Atopic Dermatitis: Eczema Through the Ages. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(4):375–9.
  196. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2017;35(4):344–8.
  197. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2017;35(3):283–9.
  198. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020;396(10247):345–60.

199. Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pacific Allergy*. 2013;3(2):79–87.
200. Βοσνιώτη Β., Βερροίου Ι., Κατσαρού Α. Τι νεότερα στην ατοπική δερματίτιδα. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2010;21(1):71–3.
201. Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. In: Fortson EA, Feldman SR, Strowd LC, editors. *Management of Atopic Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 11–9. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1027). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-64804-0\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-64804-0_2)
202. Plant A, Ardern-Jones MR. Advances in atopic dermatitis. *Clin Med*. 2021 May;21(3):177–81.
203. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;122(3):263–9.
204. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *CCID*. 2017;Volume 10:51–6.
205. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *allergy asthma proc*. 2019;40(2):84–92.
206. Sehgal V, Mendiratta V, Saxena D, Srivastava G, Aggarwal A, Khurana A. Atopic dermatitis; Etio-pathogenesis, An overview. *Indian J Dermatol*. 2015;60(4):327.
207. Pastar Z, Lipozencić J, Ljubojević S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis--an overview. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005;13(1):54–62.
208. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021;17(8):835–52.
209. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2011;41(3):298–310.
210. Leung D. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*. 2003;15(6):634–8.
211. Rotaru M, Iancu G, Matran I. Importance of food in the control of inflammation in atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1–1.
212. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2017;35(4):354–9.
213. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338–51.
214. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:44–7.
215. Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS. Current Perspectives on the Management of Infantile Atopic Dermatitis. *JAA*. 2020;Volume 13:563–73.

216. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*, Ninth Edition [Internet]. 1st ed. Wiley; 2016 [cited 2023 Nov 26]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118441213>
217. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021;e2021146.
218. Chatrath S, Silverberg JI. Phenotypic differences of atopic dermatitis stratified by age. *JAAD International*. 2023;11:1–7.
219. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(2):144–51.
220. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8 Suppl):S115–23.
221. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(1):3–12.
222. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–38.
223. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *IJMS*. 2021;22(19):10381.
224. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–8.
225. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116–32.
226. Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Pediatr Drugs*. 2013;15(4):303–10.
227. Astellas Pharma. Protopic (tacrolimus)[package insert] [Internet]. European Medicines Agency Website; 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protopic#ema-inpage-item-authorisation-details>
228. MEDA Pharma GmbH & Co. Elidel (pimecrolimus) [package insert] [Internet]. European Medicines Agency Website; 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/elidel>
229. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Modalidades de fototerapia para el tratamiento de la dermatitis atópica: revisión sistemática de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015;106(5):387–401.

230. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *CCID*. 2015;511.
231. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23.
232. Kim SW, Park YW, Kwon IH, Kim KH. Cyclosporin Treatment of Atopic Dermatitis: Is It Really Associated with Infectious Diseases? *Ann Dermatol*. 2010;22(2):170.
233. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):606–19.
234. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent (Dupilumab) [package insert] [Internet]. European Medicines Agency Website; 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent#ema-inpage-item-product-details>
235. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 7]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6989>
236. Schneider S, Li L, Zink A. The New Era of Biologics in Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;e2021144.
237. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–82.
238. Abduelmula A, Rankin BD, Mufti A, Yeung J, Prajapati VH. Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Skin Therapy Lett*. 2023;28(1):1–6.
239. LEO Pharma A/S. Adtralza (Tralocinumab) [package insert]. European Medicines Agency Website; 2023.
240. Man G, Hu L zhi, Elias PM, Man M qiang. Therapeutic Benefits of Natural Ingredients for Atopic Dermatitis. *Chin J Integr Med*. 2018;24(4):308–14.
241. Man M qiang, Hu L zhi, Elias PM. Herbal Medicines Prevent the Development of Atopic Dermatitis by Multiple Mechanisms. *Chin J Integr Med*. 2019;25(2):151–60.
242. Kwon CY, Lee B, Kim S, Lee J, Park M, Kim N. Effectiveness and Safety of Herbal Medicine for Atopic Dermatitis: An Overview of Systematic Reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1–15.
243. Sharifi-Rad J, Quispe C, Herrera-Bravo J, Belén LH, Kaur R, Kregiel D, et al. Glycyrrhiza Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological

- and Health-Promoting Abilities. Gil G, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:1–20.
244. Wang X, Zhang H, Chen L, Shan L, Fan G, Gao X. Licorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;150(3):781–90.
  245. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi M. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *Journal of Dermatological Treatment*. 2003;14(3):153–7.
  246. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Licorice (*GLYCYRRHIZA GLABRA*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research*. 2018;32(12):2323–39.
  247. Liu Z, Ma Y, Lv X, Li N, Li X, Xing J, et al. Abiotic factors and endophytes co-regulate flavone and terpenoid glycoside metabolism in *Glycyrrhiza uralensis*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023;107(7–8):2671–88.
  248. Shang Z, Liu C, Qiao X, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine licorice (Gan-Cao): An update review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;299:115686.
  249. Jiang M, Zhao S, Yang S, Lin X, He X, Wei X, et al. An “essential herbal medicine”—licorice: A review of phytochemicals and its effects in combination preparations. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;249:112439.
  250. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix [Internet]. European Medicines Agency; 2012. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l-andor-glycyrrhiza-inflata-bat-andor-glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l-andor-glycyrrhiza-inflata-bat-andor-glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf)
  251. Ciganović P, Jakimiuk K, Tomczyk M, Zovko Končić M. Glycerolic Licorice Extracts as Active Cosmeceutical Ingredients: Extraction Optimization, Chemical Characterization, and Biological Activity. *Antioxidants*. 2019;8(10):445.
  252. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, radix - First version [Internet]. European Medicines Agency; 2013. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/liquiritiae-radix>
  253. Tanemoto R, Okuyama T, Matsuo H, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M. The constituents of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) differentially suppress nitric oxide production in interleukin-1 $\beta$ -treated hepatocytes. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2015;2:153–9.
  254. Wu S, Pang Y, He Y, Zhang X, Peng L, Guo J, et al. A comprehensive review of natural products against atopic dermatitis: Flavonoids, alkaloids, terpenes, glycosides and other compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;140:111741.

255. Lee HS, Kim EN, Jeong GS. Oral Administration of Liquiritigenin Confers Protection from Atopic Dermatitis through the Inhibition of T Cell Activation. *Biomolecules*. 2020;10(5):786.
256. Kumar S, Sharma A, Madan B, Singhal V, Ghosh B. Isoliquiritigenin inhibits I $\kappa$ B kinase activity and ROS generation to block TNF- $\alpha$  induced expression of cell adhesion molecules on human endothelial cells. *Biochemical Pharmacology*. 2007;73(10):1602–12.
257. Yu H, Li H, Li Y, Li M, Chen G. Effect of isoliquiritigenin for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(10):805–13.
258. Abramovits W, Boguniewicz M, Adult Atopiclair Study Group. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(3):236–44.
259. Kenneth M. Klemow, Andrew Bartlow, Justin Crawford, Neil Kocher, Jay Shah, and Michael Ritsick. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Vol. Chapter 11. CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
260. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour A, Tafazoli Moghadam A, Emami A. *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences [Internet]*. 2022 [cited 2024 Jan 17];25(9). Available from: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.65112.14338>
261. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba [Internet]. European Medicines Agency; 2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1_en.pdf)
262. 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;10:31–7.
263. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schöpf E, Simon JC. Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram-positive bacteria. *The Lancet*. 1999;353(9170):2129.
264. Meinke MC, Richter H, Kleemann A, Lademann J, Tscherch K, Rohn S, et al. Characterization of atopic skin and the effect of a hyperforin-rich cream by laser scanning microscopy. *J Biomed Opt*. 2014;20(5):051013.
265. 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. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014;86(2):227–33.
266. Meinke MC, Schanzer S, Haag SF, Casetti F, Müller ML, Wölfle U, et al. In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high

- antioxidant activity in vitro and ex vivo. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(2):346–50.
267. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Oenothera biennis* L. or *Oenothera lamarckiana* L., oleum. European Medicines Agency; 2018.
268. Mahboubi M. Evening Primrose ( *Oenothera biennis* ) Oil in Management of Female Ailments. *J Menopausal Med*. 2019;25(2):74.
269. Chung BY, Park SY, Jung MJ, Kim HO, Park CW. Effect of Evening Primrose Oil on Korean Patients With Mild Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol*. 2018;30(4):409.
270. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, Van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. Cochrane Skin Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2024 Jan 17];2020(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004416.pub2>
271. Chung BY, Kim JH, Cho SI, Ahn IS, Kim HO, Park CW, et al. Dose-Dependent Effects of Evening Primrose Oil in Children and Adolescents with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2013;25(3):285.
272. Wang L, Xian YF, Hu Z, Loo SKF, Ip SP, Chan WY, et al. Efficacy and action mechanisms of a Chinese herbal formula on experimental models of atopic dermatitis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;274:114021.
273. Xiong X, Huang C, Wang F, Dong J, Zhang D, Jiang J, et al. Qingxue jiedu formulation ameliorated DNFB-induced atopic dermatitis by inhibiting STAT3/MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;270:113773.
274. Paudel D, Dhungana B, Caffè M, Krishnan P. A Review of Health-Beneficial Properties of Oats. *Foods*. 2021;10(11):2591.
275. Song S, Lee YM, Lee YY, Yeum KJ. Oat (*Avena sativa*) Extract against Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Human Keratinocytes. *Molecules*. 2021;26(18):5564.
276. Committee on Herbal Medicinal Products. Final community herbal monograph on *Avena sativa* L., fructus [Internet]. European Medicines Agency; 2008. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-avena-sativa-l-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-avena-sativa-l-fructus_en.pdf)
277. Feily A, Kazerouni A, Pazyar N, Yaghoobi R. Oatmeal in dermatology: A brief review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(2):142.
278. Eichenfield LF, Fowler JF, Rigel DS, Taylor SC. Natural advances in eczema care. *Cutis*. 2007;80(6 Suppl):2–16.

279. Cerio R, Dohil M, Jeanine D, Magina S, Mahé E, Stratigos AJ. Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(9):1116–20.
280. Dhakal H, Yang EJ, Lee S, Kim MJ, Baek MC, Lee B, et al. Avenanthramide C from germinated oats exhibits anti-allergic inflammatory effects in mast cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):6884.
281. Meydani M. Potential health benefits of avenanthramides of oats. *Nutrition Reviews*. 2009;67(12):731–5.
282. Ilnytska O, Kaur S, Chon S, Reynertson KA, Nebus J, Garay M, et al. Colloidal Oatmeal (Avena Sativa) Improves Skin Barrier Through Multi-Therapy Activity. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):684–90.
283. Lisante TA, Nunez C, Zhang P, Mathes BM. A 1% Colloidal Oatmeal Cream Alone is Effective in Reducing Symptoms of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: Results from Two Clinical Studies. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(7):671–6.
284. Lio PA. Efficacy of a Moisturizing Foam in Skin Barrier Regeneration and Itch Relief in Subjects Prone to Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(11):s77–80.
285. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix. European Medicines Agency; 2014.
286. You L, Cho JY. The regulatory role of Korean ginseng in skin cells. *Journal of Ginseng Research*. 2021;45(3):363–70.
287. Lorz LR, Kim MY, Cho JY. Medicinal potential of *Panax ginseng* and its ginsenosides in atopic dermatitis treatment. *Journal of Ginseng Research*. 2020;44(1):8–13.
288. Leung K, Wong A. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin Med*. 2010;5(1):20.
289. Christensen LP. Chapter 1 Ginsenosides. In: *Advances in Food and Nutrition Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2024 Jan 19]. p. 1–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043452608004014>
290. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, et al. Characterization of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and chemical composition. *Journal of Ginseng Research*. 2015;39(4):384–91.
291. Kee JY, Jeon YD, Kim DS, Han YH, Park J, Youn DH, et al. Korean Red Ginseng improves atopic dermatitis-like skin lesions by suppressing expression of proinflammatory cytokines and chemokines in vivo and in vitro. *Journal of Ginseng Research*. 2017;41(2):134–43.
292. Lee KG, Son SW. Efficacy of Korean Red Ginseng in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Journal of Ginseng Research*. 2011;35(2):149–54.



293. Fujii M. The Pathogenic and Therapeutic Implications of Ceramide Abnormalities in Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(9):2386.
294. Draelos ZD, Raymond I. The Efficacy of a Ceramide-based Cream in Mild-to-moderate Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(5):30–2.
295. Danby SG, Andrew PV, Brown K, Chittock J, Kay LJ, Cork MJ. An Investigation of the Skin Barrier Restoring Effects of a Cream and Lotion Containing Ceramides in a Multi-vesicular Emulsion in People with Dry, Eczema-Prone, Skin: The RESTORE Study Phase 1. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):1031–41.
296. Draelos ZD. The effect of ceramide-containing skin care products on eczema resolution duration. *Cutis*. 2008;81(1):87–91.
297. Zeichner JA, Del Rosso JQ. Multivesicular Emulsion Ceramide-containing Moisturizers: An Evaluation of Their Role in the Management of Common Skin Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(12):26–32.
298. Huang H, Chang T. Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal water loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. *Int J Dermatology*. 2008;47(8):812–9.
299. Koppes S, Charles F, Lammers L, Frings-Dresen M, Kezic S, Rustemeyer T. Efficacy of a Cream Containing Ceramides and Magnesium in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Emollient- and Hydrocortisone-controlled Trial. *Acta Derm Venerol*. 2016;96(7):948–53.
300. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):71–7.
301. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International Journal of Women’s Dermatology*. 2015 Jun;1(2):85–9.
302. Gao T, Wang X, Li Y, Ren F. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut–Skin Axis: A Review. *Nutrients*. 2023;15(14):3123.
303. Habeebuddin M, Karnati RK, Shiroorkar PN, Nagaraja S, Asdaq SMB, Khalid Anwer Md, et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):557.
304. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial Microbes*. 2014;5(2):99–107.
305. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without a Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(2):114–22.
306. Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010;26(9):902–9.

307. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnittger S, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci.* 2012;63(6):385–95.
308. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015;136(4):952–61.
309. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Experimental Dermatology.* 2020;29(1):15–21.
310. Buhaş MC, Candrea R, Gavrilaş LI, Miere D, Tătaru A, Boca A, et al. Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches. *IJMS.* 2023;24(13):11225.
311. Deng Y, Fang Z, Cui S, Zhao J, Zhang H, Chen W, et al. Evaluation of probiotics for inhibiting hyperproliferation and inflammation relevant to psoriasis in vitro. *Journal of Functional Foods.* 2021;81:104433.
312. Gohil K, Patel J, Gajjar A. Pharmacological review on *Centella asiatica*: A potential herbal cure-all. *Indian J Pharm Sci.* 2010;72(5):546.
313. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *pdia.* 2013;1:46–9.
314. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urb., herba [Internet]. European Medicines Agency; 2022. Available from: [https://www.fitoterapia.net/archivos/202209/assessment-report-centella-asiatica-l-urb-herba-revision-1\\_en.pdf?1](https://www.fitoterapia.net/archivos/202209/assessment-report-centella-asiatica-l-urb-herba-revision-1_en.pdf?1)
315. Park KS. Pharmacological Effects of *Centella asiatica* on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanisms. Lu S N, editor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021:1–8.
316. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 4;11:568032.
317. Orhan IE. *Centella asiatica* (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012;2012:1–8.
318. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine.* 2000;7(5):427–48.
319. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Dańczak-Pazdrowska A, Brzezińska M. *Centella asiatica* in Dermatology: An Overview: THE EXPERIMENTS ABOUT USE OF *CENTELLA ASIATICA* IN DERMATOLOGY. *Phytother Res.* 2014;28(8):1117–24.

320. Ratz-Iyko A, Arct J, Pytkowska K. Moisturizing and antiinflammatory properties of cosmetic formulations containing *Centella asiatica* extract. *Indian J Pharm Sci.* 2016;78(1):27.
321. Shen X, Guo M, Yu H, Liu D, Lu Z, Lu Y. *Propionibacterium acnes* related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 2019;83(3):561–8.
322. Kuo CW, Chiu YF, Wu MH, Li MH, Wu CN, Chen WS, et al. Gelatin/Chitosan Bilayer Patches Loaded with Cortex Phellodendron amurense/Centella asiatica Extracts for Anti-Acne Application. *Polymers.* 2021;13(4):579.
323. Sampson JH, Raman A, Karlsen G, Navsaria H, Leigh IM. In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine.* 2001;8(3):230–5.
324. Kukula O, Kırmızıkan S, Tiryaki ES, Çiçekli MN, Günaydın C. Asiatic acid exerts an anti-psoriatic effect in the imiquimod-induced psoriasis model in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2022;44(3):367–72.
325. Park J, Choi J, Son D, Park E, Song M, Hellström M, et al. Anti-Inflammatory Effect of Titrated Extract of *Centella asiatica* in Phthalic Anhydride-Induced Allergic Dermatitis Animal Model. *IJMS.* 2017;18(4):738.
326. Lee Y, Choi HK, N'deh KPU, Choi YJ, Fan M, Kim E kyung, et al. Inhibitory Effect of *Centella asiatica* Extract on DNCB-Induced Atopic Dermatitis in HaCaT Cells and BALB/c Mice. *Nutrients.* 2020;12(2):411.
327. El Mihaoui A, Esteves Da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life.* 2022;12(4):479.
328. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos [Internet]. European Medicines Agency Website; 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos-first-version_en.pdf)
329. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava M. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Phcog Rev.* 2011;5(9):82.
330. Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals.* 2022 Oct 19;15(10):1284.
331. Merfort I, Heilmann J, Hagedorn-Leweke U, Lippold BC. In vivo skin penetration studies of chamomile flavones. *Pharmazie.* 1994;49(7):509–11.
332. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sciences.* 2009;85(19–20):663–9.

333. Chen G, Lv C, Nie Q, Li X, Lv Y, Liao G, et al. Essential Oil of *Matricaria chamomilla* Alleviate Psoriatic-Like Skin Inflammation by Inhibiting PI3K/Akt/mTOR and p38MAPK Signaling Pathway. *CCID*. 2024;Volume 17:59–77.
334. Gupta. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 28];3(6). Available from: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/3/6/895>
335. Hempel B. CO<sub>2</sub>-EXTRACT FROM GERMAN CHAMOMILE-PROPOSED MEDICINAL USE. *Acta Horti*. 1999;(503):15–20.
336. Patzelt-Wenczler R, Ponce-Pöschl E. Proof of efficacy of Kamilloosan(R) cream in atopic eczema. *Eur J Med Res*. 2000;5(4):171–5.
337. Leite GDO, Leite LHI, Sampaio RDS, Araruna MKA, De Menezes IRA, Da Costa JGM, et al. (-)- $\alpha$ -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*. 2011;82(2):208–11.
338. Yoon JH, Kim MY, Cho JY. Apigenin: A Therapeutic Agent for Treatment of Skin Inflammatory Diseases and Cancer. *IJMS*. 2023;24(2):1498.
339. Licari A, Ruffinazzi G, De Filippo M, Castagnoli R, Marseglia A, Agostinis F, et al. A starch, glycyrrhetic, zinc oxide and bisabolol based cream in the treatment of chronic mild-to-moderate atopic dermatitis in children: a three-center, assessor blinded trial. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 28];69(6). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y2017N06A0470>
340. Herman A, Herman AP. Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(1):8–14.
341. Vali A, Asilian A, Khalesi E, Khoddami L, Shahtalebi M, Mohammady M. Evaluation of the efficacy of topical caffeine in the treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment*. 2005;16(4):234–7.
342. Kaplan RJ, Daman L, Rosenberg EW, Feigenbaum S. Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1978;114(1):60–2.