Uloga ljekarnika u prevenciji raka kože

Pogačić Makek, Maja

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:121975

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Pogačić Makek

ULOGA LJEKARNIKA U PREVENCIJI RAKA KOŽE

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

PSS studij: Dermatofarmacija i kozmetologija
Mentor: prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić
Specijalistički rad obranjen je 14. listopada 2016. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:
1. izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
3. dr. sc. Biserka Cetina Čižmek, znanstvena savjetnica

Rad ima 47 listova.

PREDGOVOR

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Jeleni Filipović Grčić koja je pratila cijeli proces nastajanja specijalističkog rada i svojim savjetima i entuzijazmom usmjeravala me kako da prevladam probleme koji bi se pojavili prilikom izrade rada. Zahvale i mojoj obitelji, posebno suprugu i kćerkama Niki i Miji koji su imali strpljenja i omogućili mi da pohađam poslijediplomski specijalistički studij uza sve obaveze obiteljskog i poslovnog života.

SAŽETAK

Karcinomi kože su u današnje vrijeme jedna od najzastupljenijih vrsta karcinoma u većini zemalja svijeta te njihov broj neprestano raste. Uzrok tome je ponajprije povećana izloženost suncu (UV zrakama), duži životni vijek (rak kože se češće javlja u starijoj životnoj dobi) kao i sve tanji ozonski omotač.

Cilj ovog rada jest upoznavanje s najčešćim prekancerozama i tumorima kože, koji se posljednjih godina javljaju sve češće i kod sve mlađe populacije, prvenstveno kako bi ljekarnik, kao jedan od najdostupnijih zdravstvenih djelatnika, mogao prepoznati navedena stanja i pravovremeno uputiti pacijenta liječniku. Obrađena je aktinička keratoza kao jedna od najčešćih prekanceroza, planocelularni karcinom, bazocelularni karcinom i melanom kao najčešći zloćudni tumori kože koji se javljaju kao posljedica izloženosti UV zrakama. Također, rad obrađuje preventivne mjere kojih bi se trebalo držati kako do navedenih stanja ne bi došlo, gdje je bitna uloga ljekarnika u edukaciji stanovništva kao i u odabiru odgovarajuće zaštite za svakog pojedinog pacijenta. Prema dostupnoj literaturi, analizirane su vrste zaštitnih sredstava prisutne trenutno na tržištu, njihove karakteristike, prednosti i nedostaci, trenutno važeća regulativa koja se odnosi na takvu vrstu preparata. Nadalje, bilo je riječi i o antioksidansima za koje se smatra da mogu apsorbirati neke od slobodnih radikala koji nastaju u koži kao posljedica prekomjernog izlaganja UV zračenju. Antioksidansi mogu biti osobito korisni kod promjena na koži uvjetovanih UVA zračenjem koje su velikim dijelom određene oksidativnim procesom. Dugoročna ispitivanja na ljudima su potrebna kako bi se odredila učinkovitost tih proizvoda, međutim oni nisu opasni i mogu biti učinkoviti zbog čega su spomenuti u radu.

Pojam sekundarna prevencija označava rano otkrivanje i dijagnostiku zloćudnih tumora kože čime se povećava stopa izliječenja i smanjuje smrtnost. Potrebno je redovito provoditi samopregled lica, tijela i vlasišta kako bi se na vrijeme uočile promjene na koži. Uz to, potrebno je povremeno kontrolirati kožu i kod dermatologa, a osobe s povećanim rizikom za nastanak tumora kože bi trebale obaviti dermatoskopski pregled svakih 6 mjeseci ili češće. I za primarnu i za sekundarnu prevenciju zloćudnih tumora kože važna je edukacija stanovništva te provedba odgovarajućih mjera za ranu dijagnostiku i ranu terapiju od strane svih zdravstvenih djelatnika, uključujući i ljekarnika.

SUMMARY

Skin cancer is nowadays one of the most common types of cancer in most countries of the world and its number is constantly increasing. The reason for this primarily lies in increased exposure to the sun (UV rays), longer lifetime (skin cancer is more common in old age) and thinner ozone layer.

The objective of this paper is to introduce the most common precancerous lesions and skin tumours, which in recent years appear more frequently and with increasingly younger population, primarily in order to enable the pharmacist, as one of the most accessible health care professionals, to recognize the listed conditions and promptly refer the patient to the doctor. The paper deals with actinic keratosis as one of the most common precancerous lesions, and squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and melanoma, the most common malignant skin tumours that occur as a result of UV exposure. Furthermore, the paper discusses the preventive measures to be followed in order to avoid the stated conditions, where again the pharmacist has the key role in educating the population as well as in selecting adequate protection for each individual patient. According to available literature, this paper analyses types of sunscreens present on the market, their characteristics, advantages and disadvantages and the applicable regulations relating to such preparations. In addition, there was discussion about antioxidants that are thought to be able to absorb some of the resulting free radicals that occur in the skin as a result of excessive exposure to UV radiation. Antioxidants may be particularly useful for skin changes caused by UVA radiation, which are largely determined by oxidative process. Long-term clinical trials are needed to determine the effectiveness of these products, however they are not dangerous and can be effective, which is why they are mentioned in the paper.

The notion of secondary prevention refers to early detection and diagnosis of malignant skin tumours which enables higher cure rate and reduces mortality. It is necessary to regularly conduct self-examination of face and body in order to timely detect skin changes. It is also necessary to periodically have the skin examined by a dermatologist, and persons with an increased risk of skin tumour should undergo a dermoscopic examination every 6 months or more often. Both for primary and secondary prevention of malignant skin tumours it is important to educate the public and to implement appropriate measures for the early diagnosis and early treatment by all health care professionals, including pharmacists.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA……1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA…….2
3. MATERIJAL I METODE……3
4. RASPRAVA…….4
   4.1. ULTRALJUBIČASTA A I B SVJETLOST……4
   4.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAK KOŽE……...6
   4.3. NAJČEŠĆE PREKANCEROZE I TUMORI KOŽE…….8
      4.3.1. AKTINIČKA KERATOZA…….8
      4.3.2. BAZOCELULARNI KARCINOM……..10
      4.3.3. PLANOCELULARNI KARCINOM……12
      4.3.4. MELANOM……..16
   4.4. PREVENCIJA MALIGNIH KOŽNIH TUMORA…….21
   4.5. ULOGA LJEKARNIKA U ODABIRU PREPARATA ZA FOTOZAŠTITU……..21
   4.6. KEMOPREVENCIJA FOTOOŠTEĆENJA……30
      4.6.1. Karotenoidi……30
      4.6.2. Flavonoidi i biofenoli…….34
      4.6.3. Vitamin C……36
      4.6.4. Vitamin E……37
      4.6.5. Polypodium leucotomos……...38
      4.6.6. Piknogenol…… .40
   4.7. SEKUNDARNA PREVENCIJA MALIGNIH KOŽNIH TUMORA……41
5. ZAKLJUČAK……....42
6. LITERATURA……43

7. ŽIVOTOPIS……...46

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Karcinomi kože su u današnje vrijeme jedna od najzastupljenijih vrsta karcinoma u većini zemalja svijeta te njihov broj neprestano raste. Uzrok tome je ponajprije povećana izloženost suncu (UV zrakama), duži životni vijek (rak kože se češće javlja u starijoj životnoj dobi), kao i sve tanji ozonski omotač. Kao ključni rizični čimbenik za nastanak bazocelularnog karcinoma kože smatra se intenzivna izloženost UV zrakama u djetinjstvu, dok se planocelularni karcinom povezuje s kroničnom izloženosti UV svjetlu. Maligni melanom, čija incidencija u posljednje vrijeme najviše raste, nije povezan s kumulativnim, nego s povremenim, jakim izlaganjem suncu. U tom smjeru moraju se provoditi preventivni programi i aktivnosti (1).

Posljednjih nekoliko godina provodi se sve veći broj javnozdravstvenih kampanja u cilju edukacije stanovništva vezano za provođenje preventivnih mjera zaštite od pojave raka kože. Ljekarnik je jedan od najdostupnijih zdravstvenih djelatnika te je vrlo često u kontaktu s pacijentima koji ne odlaze liječniku iz raznih razloga, straha, neznanja, nedostatka vremena. Stoga on ima važnu ulogu u promicanju važnosti samopregleda kože, ima mogućnost uputiti rizičnog pacijenta liječniku, dati savjet vezano uz primjenu proizvoda za zaštitu od sunca. Na tržištu postoji čitav niz preparata stoga ljekarnik kao stručnjak na tom području ima važnu ulogu pri odabiru najprikladnije zaštite za pojedinog pacijenta ovisno o njegovoj anamnezi. Stoga je bitno iskoristiti sve potencijale ljekarnika kako bi dermatolozi imali što manje pacijenata koji su došli prekasno.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada jest upoznavanje s najčešćim prekancerozama i tumorima kože, koji se posljednjih godina javljaju sve češće i kod sve mlađe populacije, prvenstveno kako bi ljekarnik, kao jedan od najdostupnijih zdravstvenih djelatnika, navedena stanja mogao prepoznati i pravovremeno uputiti pacijenta liječniku. Također, rad obrađuje preventivne mjere kojih bi se trebalo držati kako do navedenih stanja ne bi došlo, gdje je opet bitna uloga ljekarnika u edukaciji stanovništva kao i u odabiru prikladne zaštite za svakog pojedinog pacijenta.

3. MATERIJAL I METODE

Metoda istraživanja temeljena je na pretraživanju literature prema opisanoj temi specijalističkog rada.

Osnovni materijal bio je udžbenik Jasne Lipozenčić, Aide Pašić i suradnika: Dermatološka onkologija, Medicinska naknada Zagreb, 2009. Korišten je i udžbenik Leslie Baumann: Kozmetička dermatologija, Interpreta, 2011.

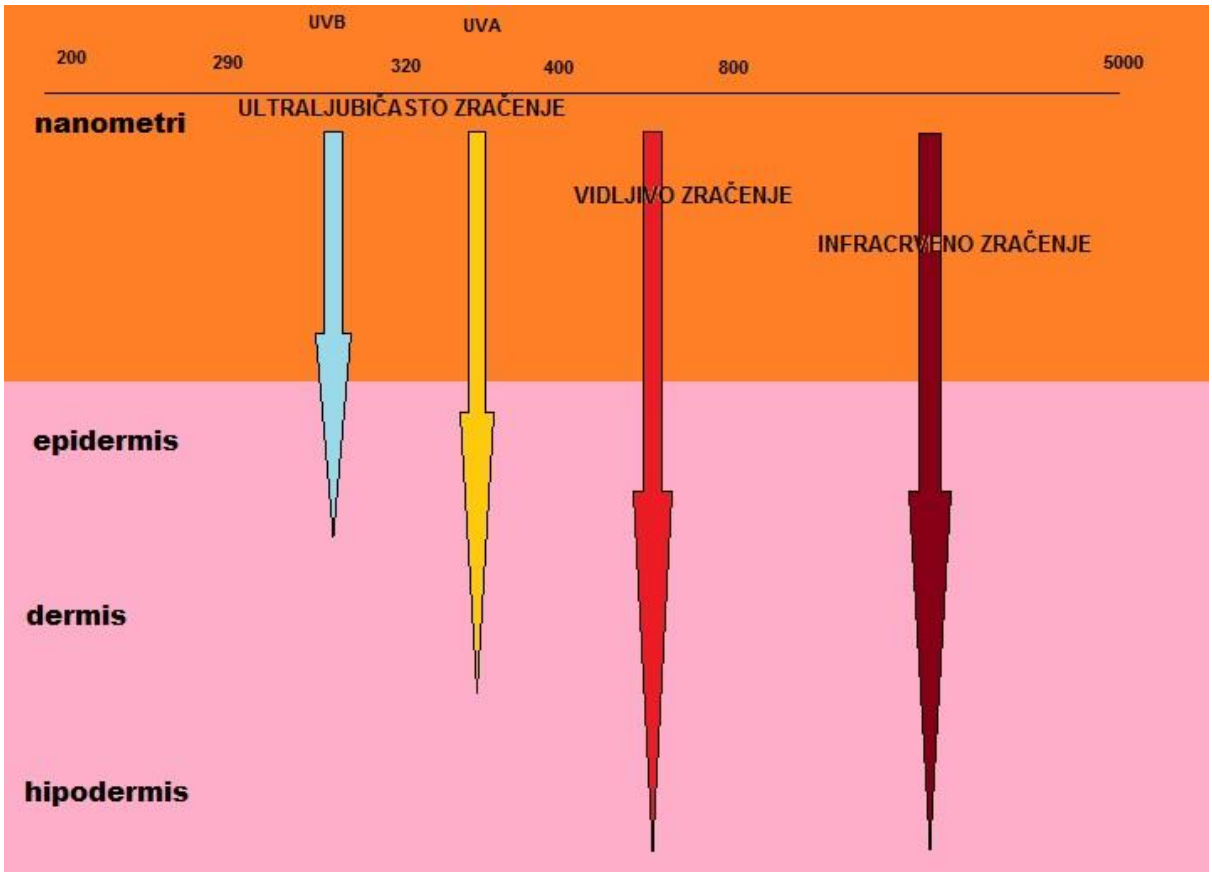
U pretrazi su korištene konstruktivne sintakse na bibliografskoj bazi podataka (PubMed) i bazi podataka s cjelovitim tekstovima (Science Direct). Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima. Pretraživanjem je obuhvaćeno razdoblje od ukupno 20 godina, od 1995. do 2015. godine.

Dostupni podaci su kritički sagledani i uspoređeni te sveobuhvatno prikazani kao pregledni rad.

4. RASPRAVA

4.1. ULTRALJUBIČASTA A I B SVJETLOST

Sunčeva je svjetlost sastavljena od različitih tipova zračenja koje se prema duljini vala dijeli na infracrveno, vidljivo i ultraljubičasto zračenje (Slika 1). UV zračenje je najvažnije u nastanku zloćudnih kožnih tumora. Ono obuhvaća valne duljine između 200 i 400 nm te se dijeli na UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) i UVC (200-290 nm) zračenje. UVC zrake ne dopiru do površine Zemlje jer ozonski omotač zaustavlja zrake valnih duljina kraćih od 300nm. Za razliku od UVC zraka, UVB i UVA zrake dopiru do površine Zemlje. One prodiru u kožu te u većim dozama mogu uzrokovati oštećenja kože ukoliko ona nije prikladno zaštićena. UVA zrake zbog veće valne duljine prodiru u kožu dublje od UVB zraka. Dubina prodiranja pojedinih zraka ovisno o valnoj duljini shematski je prikazana na slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz Sunčevog zračenja i dubine prodiranja u kožu

UVB zrake djeluju najštetnije na kožu. Prodiru do bazalnog sloja epidermisa te u većim dozama uzrokuju opekline, oštećenja DNK (nastaju diskerotične tzv. sunburn stanice) i karcinom kože. One ne prolaze kroz prozorsko staklo, ali prolaze kroz vodu. Na koži uzrokuju eritem ubrzo nakon izlaganja, a nakon 48-72 h koža tamni. Nukleinske kiseline i proteini apsorbiraju UVB zračenje što uzrokuje oštećenja DNK. Zloćudni tumori kože nastaju ako stanica ne uspije ukloniti nastala oštećenja. UVB zračenje uzrokuje dva tipa oštećenja DNK: 6-4 fotoprodukte koji nastaju između dvaju pirimidina u lancu DNK i ciklobutanske dimere koji nastaju između timina i citozina (1, str. 94). Ciklobutanski su dimeri karcinogeniji od 6-4 fotoprodukta i njihov je popravak manje djelotvoran (1, str.94). Zdrava stanica ima sposobnost uklanjanja oštećenja

procesom ekscizijske reparacije što je pod kontrolom tumorskog supresora p53. Tumorski supresorski geni sprječavaju nastanak tumora te su u mnogim tumorima oni inaktivirani ili nestali. Najpoznatiji tumorski supresor p53 ima sposobnost prepoznati oštećenje DNK te zaustaviti staničnu diobu kako bi se oštećenje popravilo te na taj način spriječilo stvaranje mutirane i oštećene DNK. Stanice s oštećenim p53 ne mogu popraviti oštećenja DNK stoga na njih UV zračenje djeluje izrazito štetno. Djelovanje tumorskog supresora p53 ovisi o valnoj duljini i dozi UV zračenja (1).

UVA zrake zbog veće valne duljine prodiru dublje u kožu te kod veće izloženosti na kožu djeluju imunosupresivno, te uzrokuju kronična oštećenja kože, poput preranog starenja. One uzrokuju stvaranje slobodnih radikala, te mogu izazvati alergijske reakcije. Uloga u nastanku zloćudnih kožnih tumora nije tako dobro opisana kao uloga UVB zračenja. Za razliku od UVB zračenja UVA zračenje prolazi kroz prozorsko staklo. Danas postoje posebna stakla koja blokiraju prolazak UVA zraka.

4.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAK KOŽE

Sunčevo UV zračenje jedan je od najvažnijih rizičnih faktora za nastanak karcinoma kože. Osobito su osjetljive osobe svijetlije puti (crvena/plava kosa, plave oči). Nadalje, veći rizik za nastanak promjena na koži ima populacija starije životne dobi, zatim osobe koje su iz nekog razloga na imunosupresivnoj terapiji ili terapiji zračenjem, osobe koje imaju u obitelji osobu oboljelu od raka kože (genetska predispozicija). Ljudi koji žive u područjima s jačim UV zračenjem (ekvator) su u većoj opasnosti od obolijevanja od raka kože. Rizik obolijevanja je veći i u slučaju infekcije nekim tipovima HPV-a, kod oštećene kože, primjerice kronično upaljene kože, ožiljaka, opeklina na koži. Neke nasljedne bolesti npr. xeroderma pigmentosum i albinizam također povećavaju rizik obolijevanja (1).

U praksi se često koristi Fitzpatrickovo određivanje fototipa kože. Fitzpatrickova klasifikacija kože koristi se još od 1975. a uveo ju je dr. Thomas B. Fitzpatrick. Pomoću ove klasifikacije može se predvidjeti kako će pojedina osoba, ovisno o tjelesnim karakteristikama (put, boja kose/očiju) reagirati na UV zračenje. Klasifikacija se prvotno koristila za određivanje točne količine UV svjetlosti za liječenje psorijaze. Klasifikacija obuhvaća 6 fototipova kože, a svaki od njih različito reagira na sunce (Tablica 1). U praksi je to važno jer se na taj način, između ostalog, mogu predvidjeti reakcije pojedinog tipa kože na traumu i dermatološke postupke poput primjene lasera, raznih kirurških zahvata na koži i slično (2).

Tablica 1. Fitzpatrickova klasifikacija fototipova kože, prilagođeno iz ref. (2)

Fototip kože prema Fitzpatricku	**Osobine kože**	**Reakcija na UV zračenje**	**Vrijeme potrebno za nastanak opeklina (min)**
FOTOTIP – I	Vrlo svijetla put, svijetle oči, svijetla kosa (plava/crvena), pjegice	Ne tamni, brzo izgori	10-15
FOTOTIP – II	Svijetla put, plave oči, svijetla kosa (plava)	Lako izgori	15-30
FOTOTIP – III	Boja kože/kose različita no put je svijetla, najčešći fototip	Ponekad izgori, polako tamni	30-40
FOTOTIP – IV	Put nešto tamnija nego u prethodnom fototipu	Tamni, uglavnom ne izgori	40-60
FOTOTIP – V	Tamnosmeđa put	Tamni, rijetko izgori	60-120
FOTOTIP – VI	Crna put	Lako tamni, nikada ne izgori, nije osjetljiva na sunce	60-120

4.3. NAJČEŠĆE PREKANCEROZE I TUMORI KOŽE

4.3.1. AKTINIČKA KERATOZA

Aktinička ili solarna keratoza je najčešća prekancerozna promjena kože. Prekanceroze su patološke promjene na koži i sluznicama koje mogu i ne moraju prijeći u karcinom. Oko 10-20% prekanceroza (ako se ne liječe) kroz nekoliko godina prelazi u karcinom. Aktinička keratoza najčešće prelazi u planocelularni karcinom i to se češće događa kod osoba s transplatiranim organima. Ona se obično javlja na dijelovima kože izloženima suncu (čelo, nos, uške, podlaktice, nadlaktice). Češće se javlja kod osoba svijetle puti (fototip kože I i II) (1).

Pod povećanim rizikom za nastanak aktiničke keratoze su osobe s genetskom predispozicijom za nastanak tumora kože te osobe svijetle puti sa plavom ili crvenom kosom te svijetlim očima. Rizik povećava i zadobivanje opeklina prilikom izlaganja suncu kao i korištenje solarija. Zbog smanjenog imuniteta, osobe koje su na terapiji imunosupresivima (primjerice nakon transplatacije organa) ili na terapiji citostaticima, također su u opasnosti od obolijevanja. Bolesti poput albinizma ili xeroderme pigmentosum također povećavaju šanse za obolijenje kao i sve kronične patološke promjene na koži (1).

Aktinička keratoza se može, u nekim slučajevima, smatrati i profesionalnom bolesti kože jer se češće javlja kod određenih zanimanja, prvenstveno kod ljudi koji puno vremena provode na otvorenom (poljoprivrednici, građevinski radnici). Bolest se češće javlja u starijoj životnoj dobi te prevalencija u sedmom desetljeću iznosi čak do 80%. Zbog veće izloženosti muškaraca suncu prevalencija bolesti je veća u muškaraca nego u žena (1).

Najvažniji čimbenik za nastanak aktiničke keratoze predstavlja izlaganje UV zračenju, osobito UVB zrakama (valne duljine od 280 do 320 nm) te rad na otvorenom prostoru. UVB zrake oštećuju pirimidinski lanac DNK što dovodi do nastanka premalignih stanica u bazalnom sloju epidermisa koje se onda dijele i putuju prema površini. Za nastanak oštećenja kože potrebno je 10-20 godina. Osim UVB zraka, kod osoba s aktiničkom keratozom češće su aberacije tumor supresorskog gena p53 koji kodira protein odgovoran za popravak DNK (1).

Promjene su najčešće smještene na dijelovima kože izloženima suncu: vanjska strana šake, obrazi, čelo, uške, nos, vlasište kod ćelavih ljudi. Radi se o ružičastim, okruglim ili ovalnim promjenama veličine 0.5-2 cm prekrivenim ljuskama koje se teško mogu odvojiti od površine. Nakon uklanjanja ljuski ostaje krvareća, crvena promjena. Promjene su oštro ograničene od okolne kože koja je kod takvih bolesnika obično stanjena, nejednolično pigmentirana i s brojnim teleangiektazijama (1).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i anamneze nakon čega slijedi histološka pretraga za potvrdu bolesti.

Liječenje ovisi o veličini promjene, proširenosti, histološkom nalazu te mjestu na kojem je promjena smještena. Od metoda liječenja uspješno se primjenjuje krioterapija, elektrokoagulacija, dermoabrazija te kirurška ekscizija promjene. Izbor metode liječenja ovisi i o dobi bolesnika (1).

Da bi se spriječio nastanak aktiničke keratoze vrlo je važna preventiva u vidu zaštite od izlaganja UVA i UVB zrakama, posebice u mladih ljudi, te osoba svijetle puti, a osobama sa aktiničkom keratozom preporučuje se barem jednom godišnje pregled kod dermatologa (1).

Prognoza kod liječenja bolesti je dobra. U slučaju pojave recidiva on se najčešće odstranjuje kirurški (1).

4.3.2. BAZOCELULARNI KARCINOM

Bazocelularni karcinom (bazaliom, epiteliom) je najčešći zloćudni kožni tumor. Jedna od glavnih karakteristika bazalioma jest spori rast, no ako se ne liječi , može se lokalno proširiti. Ne pojavljuje se na sluznicama. Uglavnom ne metastazira. Smrtnost je vrlo mala. Najčešće se pojavljuje na dijelovima tijela izloženim suncu, obično u starijoj životnoj dobi (iza 40. godine života). Češće se javlja kod muškaraca te kod osoba svijetlije puti. Ukoliko se ne liječi može uzrokovati kozmetske defekte i stvoriti čir, poznat kao ulcus rodens, što često dovodi do sekundarnih infekcija (Slika 2).



Slika 2. Bazocelularni karcinom (ulcus rodens) (izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Basalcell_carcinoma#/media/File:An_introduction_to_dermatology_(1905)_rodent_ulcer.jpg)

UVB zračenje koje uzrokuje mutaciju tumor supresorskog gena je najvažniji čimbenik u nastanku bazocelularnog karcinoma. Razdoblje od pojave oštećenja do pojave tumora može iznositi 20-50 godina. Povećani rizik za nastanak bazalioma imaju osobe koje su povremeno, ali intenzivno izložene suncu (npr. za vrijeme godišnjeg odmora), za razliku od kontinuirane izloženosti suncu (npr. kod profesionalne izloženosti tijekom većeg dijela godine) (1).

Od ostalih faktora koji utječu na pojavu karcinoma su i izloženost arsenu, ionizirajuće zračenje i imunosupresija. Kod pacijenata na terapiji imunosupresivima nakon transplatacije organa, kao i kod osoba liječenih od limfoma i leukemije, postoji povećani rizik pojave planocelularnog karcinoma, dok je incidencija bazalioma nešto manja ali također povećana u odnosu na opću populaciju. Pozitivna obiteljska anamneza za zloćudne kožne tumore ukazuje na povećani rizik nastanka bazocelularnog karcinoma. Bazaliom može nastati na mjestima na kojima je koža duže vrijeme oštećena. Xeroderma pigmentosum je nasljedna bolest koju karakterizira manjak enzima endonukleaze. Taj enzim je odgovoran za popravak oštećenja DNK nastalih uslijed izlaganja UV zračenju. Stoga su osobe oboljele od te bolesti od najranije dobi izložene povećanom riziku za nastanak prekanceroznih promjena i karcinoma kože (1).

U početku bazocelularni karcinom izgleda kao sitna mrlja ili kvržica prožeta teleangiektazijama. Rjeđe počinje kao sitna erozija koja ne cijeli. Zato, bilo koja ranica na licu koja traje neko vrijeme zahtijeva pregled dermatologa. Promjena povremeno krvari i prekrivena je krustom. Krusta spontano otpada pa se nakon nekog vremena ponovno stvara (1).

Dijagnoza se postavlja biopsijom i patohistološkim nalazom.

Liječenje ovisi o mjestu nastanka tumora, njegovoj veličini i tipu, te o dobi bolesnika. Standardna kirurška ekscizija je terapija prvog izbora. Izliječenje se postiže u 98 % slučajeva. Ukoliko tumor nije u potpunosti uklonjen kirurškim putem primjenjuje se terapija zračenjem. Od ostalih metoda primijenjuje se elektrodisekcija i kiretaža te krioterapija. Lokalna terapija uključuje primjenu imiquimoda, 5-fluorouracila i interferona alfa 2-b. Zračenje se primjenjuje i kod ljudi koji nisu skloni kirurškom zahvatu, kod starijih pacijenata te kod velikih tumora (1).

Prognoza je uglavnom dobra. Nakon liječenja potrebne su redovite periodične kontrole cijele površine kože (1, 3, 6 mjeseci nakon završetka terapije te jednom godišnje sljedećih pet godina). Kod takvih osoba povećan je rizik za nastanak novog kožnog tumora. Prognoza u ljudi sa metastazama je loša (u prosjeku žive 8-10 godina) (1).

Za sprječavanje bazalioma važna je edukacija stanovništva.

Osobe liječene od bazocelularnog karcinoma trebaju izbjegavati izlaganje suncu u vrijeme najjače insolacije (10-16 sati) te se prikladno zaštititi (kreme sa UV zaštitom, mehanička zaštita). Potrebno je provodi samopreglede (jednom mjesečno) te kod dermatologa (periodično) kako bi se spriječio nastanak novih tumora.

4.3.3. PLANOCELULARNI KARCINOM

Planocelularni karcinom ili karcinom pločastih stanica (spinalioma, epithelioma) je zloćudni kožni tumor koji nastaje iz keratinocita u epidermisu. Drugi je po učestalosti među zloćudnim tumorima kože. Može nastati kao karcinoma in situ ili karcinoma invasivum. Nastaje iz aktiničkih keratoza ili neovisno o njima (1).

Obično se javlja u starijoj životnoj dobi. Može rasti sporo ali je agresivniji od bazalioma. Ukoliko se ne liječi, može se proširiti na druge organe. Kod

imunokompromitiranih osoba se osobito brzo širi. Najčešće se javlja na fotoeksponiranim dijelovima kože. Češće nastaje kod muškaraca nego kod žena te kod osoba svijetle puti, svijetlih očiju, plave/crvene kose, osoba s pjegama (fototip kože I i II).

UVB zračenje je glavni uzročnik nastanka karcinoma pločastih stanica. Pod utjecajem UVB svjetla dolazi do oštećenja DNK u epidermalnim keratinocitima i nastanka diskeratotičkih stanica (tzv. „sunburn“ stanica). Da bi se te stanice uništile i spriječio daljnji maligni rast potreban je funkcionalni tumor supresorski gen p53. Ukoliko p53 ne funkcionira neće doći do apoptoze što za posljedicu ima daljnju diobu malignih stanica te nastanak planocelularnog karcinoma.

Osim UV zračenja nastanku planocelularnog karcinoma pogoduje i izloženost ionizirajućem zračenju, česti i dugogodišnji kontakti sa nekim kemijskim karcinogenima kod pojedinih profesija (arsen, policiklički aromatski ugljikovodici, insekticidi, herbicidi). Povećan rizik je i kod imunosuprimiranih osoba. Konzumacija alkohola i pušenje povećava rizik za nastanak karcinoma u usnoj šupljini. Pozitivna obiteljska ili osobna anamneza za melanomske i nemelanomske tumore povećava rizik obolijevanja, kao i infekcije kože nekim tipovima HPV-a (u keratinocitima inficiranim HPV-om smanjena je funkcija tumor supresorskog gena p53). Planocelularni karcinom vrlo često nastaje na mjestima kroničnih iritacija i upala, na mjestu ožiljaka, opekotina i povreda (1).

Početni stadij razvoja planocelularnog karcinoma je obično neupadljiv. Na mjestu aktiničke keratoze ili na naizgled zdravoj koži nastaje žućkasta hiperkeratotična promjena ili verukozni čvorić veličine nekoliko milimetara. Može izgledati i kao ulkus koji ne može zacijeliti. Promjena u najvećem broju slučajeva nastaje na fotoeksponiranim dijelovima tijela (nos, čelo, donja usna, šake), rjeđe na drugim

mjestima (Slika 3). Nastala promjena raste brže ili sporije, ali vrlo često metastazira, obično brzo nakon liječenja, najčešće u regionalne limfne čvorove.



Slika 3. Planocelularni karcinom (izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Squamous-cell_carcinoma#/media/File:Squamous_Cell_Carcinoma.jpg)

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i patohistološke analize.

Ovisno o stadiju bolesti i općem stanju pacijenta planira se liječenje. Terapija izbora kod većine pacijenata sa karcinomom pločastih stanica jest standardna kirurška ekscizija. Nakon operacije odlučuje se o dodatnoj radioterapiji što ovisi o stadiju bolesti i patohistološkom nalazu (1).

Od ostalih metoda liječenja koristi se još krioterapija, disekcija sentinel limfnih čvorova, te elektrodisekcija i kiretaža. Lokalno se primijenjuje 5% imiquimod krema (imunomodulator, inducira apoptozu i zaustavlja daljni rast tumora), 5-fluorouracil (kemoterapeutik, ometa sintezu DNK i RNK). Zračenje se primjenjuje u slučaju kada iz nekog razloga nije moguće provesti kirurško uklanjanje tumora. Bolesnici koji u

trenutku postavljanja dijagnoze imaju udaljene metastaze liječe se kemoterapijom (1).

Kako bi se spriječio recidiv kod osoba koje su prethodno liječene od planocelularnog karcinoma nužno se pridržavati redovitih kontrola kod dermatologa te provoditi samopreglede kože. Prvih godinu dana nakon izliječenja kontrole se provode svaka 3 mjeseca, a kasnije svakih 6 mjeseci kroz 5 godina (1). Kao i kod ostalih zloćudnih tumora kože, potrebno je izbjegavati izlaganje suncu te koristiti fotozaštitne kreme.

Prognoza ovisi o veličini i lokalizaciji primarnog tumora, stadiju bolesti te o prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima odnosno udaljenih metastaza. Preživljenje ovisi i o općem stanju bolesnika te pridruženim bolestima. Ukoliko se karcinom otkrije i liječi u početnom stadiju, petogodišnje preživljenje je preko 90%. Kod pojave metastaza u regionalnim limfnim čvorovima preživljenje je upola manje (uz liječenje kirurškom ekscizijom i radioterapijom do 70%) (1).

Primarna prevencija pojave planocelularnog karcinoma zasniva se na edukaciji stanovništva, posebno rizičnih skupina, o izbjegavanju izlaganja suncu u periodu kada je UV zračenje najveće (10-16h u toplijem dijelu godine) te o pravilnoj upotrebi kozmetičkih proizvoda sa UVA i UVB zaštitom. Korištenje solarija se ne preporučuje. Sekundarna prevencija se odnosi na rano otkrivanje karcinoma kože čime se smanjuje smrtnost. Ona uključuje edukaciju pacijenata o samopregledima, poznavanje faktora rizika i redovite posjete dermatologu.

Pacijenti koji imaju na koži kronične rane, ožiljke ili koji su inficirani nekim tipovima HPV-a trebaju biti upozoreni na veću vjerojatnost pojave planocelularnog karcinoma na tim mjestima (1).

4.3.4. MELANOM



Slika 4. Melanom (izvor: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Melanoma.jpg)

Melanom (Slika 4) je jedan od najzloćudnijih tumora kože. Broj oboljelih je u stalnom porastu. Nastaje iz pigmentnih stanica melanocita. Uglavnom se javlja kod bijelaca, češće u područjima bliže ekvatoru. U svijetu najveću incidenciju melanoma ima Australija (oko 40 oboljelih na 100 000), a u Europi Norveška. U Hrvatskoj broj oboljelih neprestano raste. Najveću prevalenciju imaju Zagreb, Zadar i Dubrovnik (1). Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi iako se u novije vrijeme sve češće nalazi i kod mlađe populacije. Podjednako je zastupljen u oba spola. Kod žena se najčešće javlja na nogama a u muškaraca na trupu. Vrlo je agresivan i sklon metastaziranju.

Kako bi se spriječila pojava melanoma kod rizičnih skupina (i opće populacije), te na vrijeme postavila dijagnoza i provelo odgovarajuće liječenje (sekundarna prevencija), vrlo je bitno poznavanje čimbenika koji pogoduju nastanku melanoma.

Za nastanak melanoma važni su genetska predispozicija i čimbenici okoliša. Melanom se puno češće javlja u osoba svijetle puti, crvene ili plave kose, svijetlih očiju.

Kod osoba sa pjegama javlja se dva puta češće u odnosu na opću populaciju. U povećanoj opasnosti od razvoja melanoma su i osobe s većim brojem nevusa (što je veći broj nevusa veći je i rizik od obolijevanja) kao i osobe s displastičnim nevus sindromom. Dokazano je da se korištenjem fotozaštitnih preparata kod djece smanjuje broj madeža u odrasloj dobi (1).

Ultraljubičasto zračenje (prvenstveno UVB zrake) je najvažniji okolišni čimbenik u patogenezi melanoma. U posljednje se vrijeme pretpostavlja da, osim UVB zraka, i UVA zrake pridonose nastanku melanoma. Opekline od sunca, posebice kod djece, dvostruko povećavaju rizik. Rizik nastanka melanoma ne povezuje se s kumulativnim već s povremenim, jakim izlaganjem suncu. Pojam „rekreativno sunčanje“ koje podrazumijeva prekomjerno izlaganje suncu za vrijeme godišnjeg odmora ili vikendom kako bi se u kratko vrijeme postigla preplanula boja kože često dovodi do opeklina i u značajno pridonosi nastanku bolesti. U ostale rizične čimbenike spadaju imunosupresija, kemijske tvari te ionizirajuće zračenje. Korištenje solarija povećava rizik za nastanak melanoma (1).

Melanom nastaje zloćudnom preobrazbom melanocita. Melanociti su smješteni u bazalnom sloju epidermisa. U njima se sintetizira smećkastocrni pigment melanin (u organelama melanosomima) koji fagocitozom prelazi u okolne stanice epidermisa te daje daje boju koži (kosi i očima). On štiti kožu jer apsorbira slobodne radikale koji nastaju zbog djelovanja UV zračenja te na taj način sprječava oštećenje DNK i nastanak tumora. Melanociti povećavaju proizvodnju melanina kao odgovor na izlaganje suncu. Iz tog se razloga zloćudni tumori kože kod tamnoputih ljudi javljaju rjeđe. Dvije su vrste melanina: eumelanin, u tamnoj koži i kosi, te feomelanin u svijetloj koži. Sintezu eumelanina potiče amelanocitni hormon. Ukoliko su receptori za hormon

iz nekog razloga nefunkcionalni, smanjena je sinteza eumelanina te je posljedično koža osjetljivija na štetno djelovanje UV zračenja i nastanak melanoma (1).

Melanom se može razviti iz madeža ili nastaje kao promjena na koži koje prije nije bilo. Ukoliko se prekursorske promjene prepoznaju na vrijeme, rizični pacijenti se češće kontroliraju što omogućuje pravovremeno liječenje melanoma. Melanom se najčešće razvija iz displastičnih (atipičnih) nevusa, kod osoba sa sindromom displastičnih nevusa te osoba sa kongenitalnim melanocitnim nevusom (1).

Atipični nevusi su stečeni melanocitni nevusi, obično nepravilnog oblika, različite boje, često na ružičastoj podlozi (obično u različitim nijansama smeđe, za razliku od melanoma koji uz navedene boje često ima i tamnosmeđa, crna i crvena područja te bijela depigmentirana područja). Često na površini imaju papule ili čvoriće. Karakterizira ih poremećaj građe te atipija melanocita. Obično su veći od „običnih madeža“, blago asimetrični te nejasno ograničeni od okolne kože. Ljudi s displastičnim nevusima trebaju smanjiti izlaganje suncu i koristiti zaštitna sredstva. Trebaju redovito provoditi samopreglede kako bi uočili promjene na postojećim ili novim madežima, kontrolirati se češće kod dermatologa (fotografiranje površine tijela) te znati prepoznati osobine melanoma. Osobe sa sindromom displastičnih nevusa karakterizira pozitivna obiteljska anamneza za melanom te pojava velikog broja madeža (više od 50) od kojih je dio displastičan. Takve osobe su pod izrazito velikim rizikom za nastanak melanoma (148 puta veći rizik u odnosu na opću populaciju). Prirođeni melanocitni nevus nastaje prije rođenja, može biti promjera od nekoliko mm do nekoliko cm. Nastaje zasebno ili s drugim prirođenim anomalijama. Često je prekriven dlakama. Uzrok nastanka nije poznat. Ukoliko je veći od 20 cm velika je vjerojatnost prelaska u maligni melanom (5-40%) te je to najčešći uzrok nastanka melanoma u dječjoj dobi (1).

U prevenciji melanoma najvažnije je pravovremeno otkrivanje. Važno je znati prepoznati i razlikovati nevuse koji se mogu razviti u melanom od „običnih“ benignih nevusa. Takve nevuse je potrebno češće pratiti te u slučaju sumnje na melanom provesti biopsiju.

Postavljanje dijagnoze temelji se na anamnezi, kliničkom pregledu, te dermoskopskom pregledu. Prema potrebi se koriste još dodatne dijagnostičke metode. Ekscizijska biopsija i histološka analiza čine osnovu dijagnoze bolesti. Dermoskopija ili dermatoskopija je neinvazivna dijagnostička metoda koja omogućuje promatranje pigmentnih promjena pod povećanjem od 6 do 100 puta. Fotografije se kompjutorski pohranjuju. Prilikom svakog sljedećeg pregleda mogu se uspoređivati te se pri uočavanju promjena u promatranoj leziji postavlja indikacija za eventualno uklanjanje.

Praćenje madeža olakšava primjena sljedećih metoda:

Metoda „ABCDE“

A: asimetrija (engl. asimmetry)

B: rubovi (engl. border)

C: boja (engl. color)

D: promjer (engl. diameter)

E: evolucija (engl. evolution)

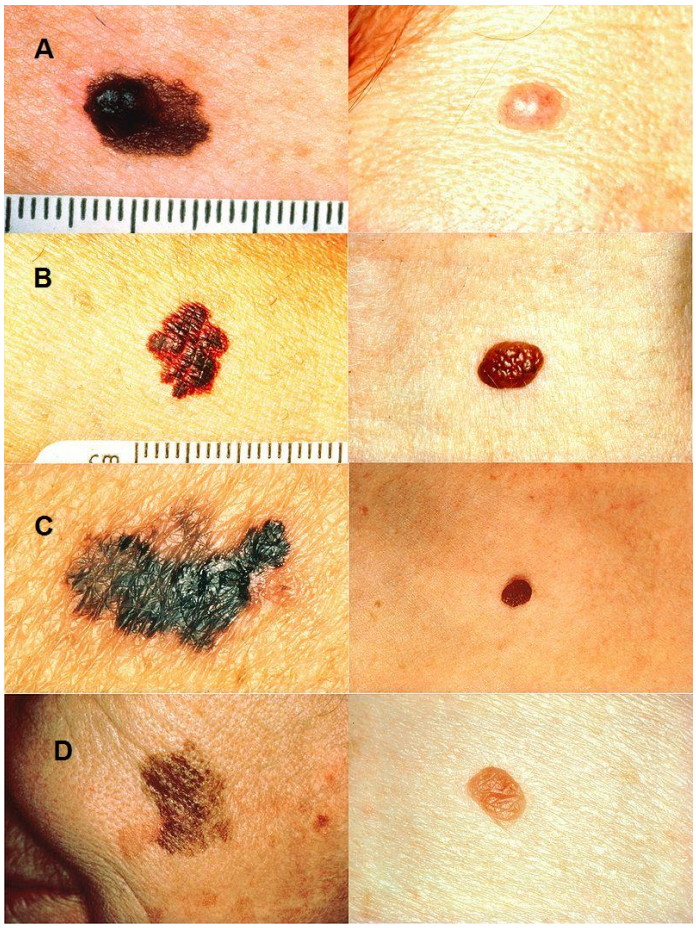
Metoda „Tri C“

C: boja (engl. color)

C: kontura (engl. contour)

C: promjena (engl. change)

(1, str. 125,126)



Slika 5. ABCDE pravilo (izvor:https://en.wikipedia.org/wiki/Melanoma#/media/File:Melanoma_vs_normal_mole_ABCD_rule_NCI_Visuals_Online.jpg)

Slika broj 5 prikazuje promjene koje treba na vrijeme uočiti i javiti se liječniku. Pozornost treba obratiti na madeže koji nisu ovalni ili okrugli, koji imaju neravnomjerno raspoređenu boju, nepravilne rubove te promjer veći od 6 mm. Sumnjivi su madeži koji mijenjaju veličinu, oblik ili boju, uzdižu se iznad površine. U slučaju pojave krvarenja iz madeža, peckanja, svrbeža, ranice ili osjetljivosti treba se obratiti dermatologu. Navedene promjene mogu ali i ne moraju biti znak zloćudne preobrazbe. O tome treba odlučiti iskusni liječnik nakon pregleda.

Osnovno liječenje melanoma je kirurško. Daljnja terapija ovisi o nalazu patologa. Površinski melanomi rijetko metastaziraju i dovoljno je ukloniti zdravi rub kože i potkožnog tkiva oko promjene. Kod tumora koji su dublje prodrli u kožu, osim proširene ekscizije, potrebno je odstraniti i pripadajuće limfne čvorove. Kod početnog stadija prognoza bolesti je dobra, a kod uznapredovalih stadija gdje se bolest proširila i na druge organe potrebno je nastaviti s dodatnom terapijom lijekovima. Standard u liječenju ne postoji već se pacijentu pristupa individualno. Liječenje varira od monokemoterapije dakarbazinom preko različitih polikemoterapijskih protokola, kombinacije citostatika i citokina pa sve do složenih biokemoterapijskih shema (1, str. 141). U slučaju metastatske bolesti prognoza je znatno lošija. Za uspješno liječenje najavažnje je da se terapija započne na vrijeme.

Nakon liječenja bolesti pacijenti su pod pojačanim nadzorom kako bi se spriječila ponovna pojava bolesti.

4.4. PREVENCIJA MALIGNIH KOŽNIH TUMORA

Primarna prevencija zloćudnih tumora kože obuhvaća edukaciju stanovništva i mjere zaštite od prekomjernog izlaganja suncu. Sekundarna prevencija se odnosi na rano postavljanje dijagnoze i liječenje čime se smanjuje stopa smrtnosti.

4.5. ULOGA LJEKARNIKA U ODABIRU PREPARATA ZA FOTOZAŠTITU

Pojam fotoprotekcija označava sve mjere zaštite kojima se pokušava smanjiti štetno djelovanje sunca na ljudsku kožu. Fotoprotektivnim ponašanjem smanjuje se rizik nastanka raka kože, prerano starenje (fotostarenje) i druga oštećenja kože. Ono obuhvaća primjenu zaštitne odjeće i naočala, primjenu proizvoda za zaštitu od sunca

(topičkih i oralnih) kao i izbjegavanje boravka na otvorenom u periodu kada je UV zračenje najjače.

Najbolja zaštita tijela od sunca jest mehanička zaštita odnosno pokrivanje tijela odjećom. Osim uobičajene ljetne odjeće koja sama po sebi pruža određenu razinu zaštite, danas se proizvode posebne tkanine koje pružaju točno definiranu zaštitu. Zaštitni faktor odjeće se označava kao UPF (Ultraviolet Protection Factor) i predstavlja omjer intenziteta UV zračenja prije i nakon prolaska kroz odjevni predmet. Takva odjeća se izrađuje na dva načina. U tkaninu se mogu utkati mineralni filteri ili se ona premazuje UV zaštitnim sredstvom (zaštita se može isprati pa je to lošija varijanta). Na tržištu danas postoje razne majice, šeširi i hlače, u različitim veličinama, za djecu i odrasle. Tamna sintetička odjeća pruža bolju zaštitu od bijele pamučne odjeće koja ima malu sposobnost apsorbiranja UV zraka. Osim zaštitne odjeće, u ljetnim mjesecima preporuka je nositi šešir širokog oboda te sunčane naočale kako bi se spriječile promjene na očima uzrokovane UV zračenjem (katarakta, karcinom). Naočale moraju zadovoljavati europske standarde kvalitete (označene su oznakom CE). Svrstane su u kategorije od 0 do 4. Za opću populaciju se preporuča kategorija 3, a kod intenzivnije izloženosti suncu (jedrenje, planinarenje) kategorija 4. Posebnu pozornost treba posvetiti zaštiti očiju kod djece jer su njihove oči osjetljivije na UV zračenje (4).

Uz zaštitnu odjeću, naočale i šešire, veliku ulogu u zaštiti kože od štetnog djelovanja UV zraka imaju proizvodi za zaštitu od sunca. Oni sprječavaju nastanak opeklina, fotostarenje, oštećenja kože te mogu spriječiti neke vrste raka kože. Vrlo je važno znati odabrati odgovarajući proizvod za zaštitu ovisno o karakteristikama kože. Tu ključnu ulogu ima farmaceut koji može i treba savjetovati pacijenta.

Da bi se proizvodi za zaštitu od sunca standardizirali te se potrošačima omogućio lakši odabir najprikladnijeg preparata, Europska komisija je propisala preporuke za testiranje učinkovitosti i obilježavanje istih (Preporuka Europske komisije od 22.09.2006.-2006/647/EC). Prema Preporuci, kozmetički proizvodi za zaštitu od sunca se definiraju kao pripravci koji se nanose na kožu ljudi primarno da bi je zaštitili od štetnog djelovanja UV zračenja. Preporuci ne podliježu proizvodi koji služe za dnevnu njegu, a u sebi imaju dodatak UV filtera, ukoliko na njima ne stoji da su namijenjeni zaštiti od sunca. EU Preporuka sadrži popis tvrdnji koje se ne smiju navoditi na kozmetičkim proizvodima za zaštitu od sunca, upute za upotrebu i mjere opreza, standarde minimalne učinkovitosti kao i metode kojima se dokazuje učinkovitost tih proizvoda (3).

SPF označava faktor zaštite od sunca (Sun Protection Factor). On predstavlja omjer vremena potrebnog za nastanak opeklina od sunca na zaštićenoj koži i vremena potrebnog za pojavu crvenila na nezaštićenoj koži te predstavlja sposobnost sredstva za zaštitu od sunca da odgodi nastanak eritema. Što je veći SPF, veća je zaštita od sunca. Primjerice, ukoliko osoba koristi sredstvo sa zaštitnim faktorom 25, vrijeme provedeno na suncu koje neće uzrokovati nastanak opeklina povećava se 25 puta u odnosu na okolnosti bez zaštite za tu istu osobu. Međutim, u praksi to nije uvijek tako jednostavno. Razlog tome je što količina UV zračenja koja prodire kroz kožu nije uvijek ista već ovisi i o dijelu dana, geografskom položaju, vremenskim uvjetima i drugim faktorima. Prilikom nanošenja sredstva za zaštitu od sunca bitno je da se ono nanese ravnomjerno i u dovoljnoj količini.

SPF se određuje ispitivanjem na nepreplanuloj koži dobrovoljaca na koju se standardnim postupkom nanosi 2 mg po cm^2 kože sredstva za zaštitu od sunca čiji se SPF određuje. U stvarnosti je izmjereno da se kreme/losioni nanose u znatno manjim

količinama stoga se smatra da većina pacijenata postiže SPF između 20% i 50% od navedenog na deklaraciji proizvoda (2).

Sredstva za zaštitu od sunca se prema stupnju zaštite mogu svrstati u nekoliko skupina (prema EU Preporuci): nisku, srednju, visoku ili vrlo visoku (Tablica 3). Kategorija zaštite mora biti deklarirana i jasno vidljiva na proizvodu uz zaštitni faktor. Osim toga, određena je i minimalna zaštita od UVB zračenja (SPF 6) koju proizvod mora zadovoljavati da bi se označio kao proizvod za zaštitu od sunca.

Tablica 2. Kategorizacija stupnjeva zaštite (prilagođeno prema ref. 3, str.3)

Kategorija zaštite	Deklarirani zaštitni faktor (SPF)	Izmjeren zaštitni faktor za UVB
Niska zaštita	6	6- 9,9
	10	10-14,9
Srednja zaštita	15	15-19,9
	20	20-24,9
	25	25-29,9
Visoka zaštita	30	30-49,9
	50	50-59,9
Vrlo visoka zaštita	50+	60 ≤

Osim UVB zaštite, proizvodi za zaštitu od sunca moraju štititi i od UVA zraka. PPD (Persistent Pigment Darkening) procijenjuje pigmentaciju koja nastaje 2 sata nakon izlaganja UVA zrakama te je PPD metoda temelj standardizirane metode za utvrđivanje UVA zaštitnog faktora za kozmetičke proizvode za zaštitu od sunca u

Europi i Hrvatskoj. Studije su pokazale da su UVA i UVB faktori međusobno povezani te da se štetno djelovanje sunca može spriječiti i smanjiti ukoliko je omjer UVA i UVB zaštite minimalno 1:3. EU Preporukom je uveden UVAPF-UVA zaštitni faktor koji se na proizvodu označava slovima UVA u krugu. Proizvodi s takvom oznakom imaju UVA zaštitni faktor koji iznosi barem 1/3 navedenog SPF. SPF i UVAPF faktori se određuju standardiziranim metodama (3).

Kozmetički proizvod za zaštitu od sunca se smatra vodootpornim ukoliko SPF ostane učinkovit 40 minuta nakon uranjanja u vodu. Vrlo vodootporno sredstvo se mora zadržati na koži nakon 80 minuta kupanja. Takve osobine fotozaštitnim proizvodima daje lipofina komponenta u sastavu, no zbog nje oni često ostavljaju mastan i ljepljiv trag na koži (osobito oni sa višim SPF-om). Niti jedan proizvod za zaštitu od sunca nije u potpunosti vodootporan (2).

S obzirom na mehanizam djelovanja, sredstva za zaštitu od sunca se dijele na organska (kemijska) i anorganska (fizikalna) zaštitna sredstva.

Organska ili kemijska sredstva za zaštitu od sunca su najčešće sintetski dobivene organske tvari bez boje i mirisa. Djeluju tako da apsorbiraju i djelomično filtriraju ultraljubičasto zračenje. Takvo djelovanje omogućuju dvostruke veze u strukturi tih molekula koje upijaju energiju UV zračenja pri određenim valnim duljinama pri čemu dolazi do promjene izomeričke strukture molekule. Ta energija se onda ponovno oslobađa u okolinu u obliku topline ili fluorescencije. Obično se kombiniraju s anorganskim (fizikalnim) sredstvima za zaštitu od sunca radi postizanja većeg SPF-a, a budući da imaju specifični apsorpcijski spektar, mogu se podijeliti na UVA i UVB kemijska zaštitna sredstva. Često izazivaju alergijske reakcije kod osjetljivije populacije.

U formulacijama koje se najčešće koriste a koje apsorbiraju UVB svjetlost se kao filteri koriste paraaminobenzoična kiselina, cinamati, salicilati te fenilbenzimidazol sulfonska kiselina (2).

PABA je jedan od prvih korištenih UVB filtera. Zbog slabe topljivosti u vodi primjenjuje se samo u sredstvima koja sadrže alkohol. Često izaziva iritacije na koži te ostavlja mrlje na odjeći zbog čega je zamijenjena derivatima koji nemaju navedene nedostatke i toplijvi su u vodi (oktildietil PABA ili padimat O). Često izazivaju fotoalergijske reakcije na koži. U novije vrijeme, umjesto PABA derivata se sve češće koriste cinamati, posebice u vodootpornim i vrlo vodootpornim formulacijama (slabo su topljivi u vodi i zadržavaju se na koži). Najčešće se koristi oktil metoksicinamat, s maksimumom apsorpcije pri valnoj duljini od 310 nm. Ponekad mogu izazvati alergijske reakcije. Salicilati imaju maksimum apsorpcije UV svjetlosti na 310 nm. Gotovo nikad se ne koriste sami (jer pružaju preslabu zaštitu) već se kombiniraju s drugim UV filterima (često s benzofenonima). Oni su stabilni, rijetko izazivaju alergije i netopljivi su u vodi. Najčešće se koriste oktil salicilat (2-etil-heksil salicilat) i homosalat (homomentil salicilat). Od UVB filtera topljivih u vodi treba spomenuti fenilbenzimidazolsulfonsku (PSA) kiselinu. Zbog navedenog svojstva PSA manje masti kožu ali nije prikladna za vodootporne preparate. Kombinira se s ostalim filterima (2).

Od UVA filtera najčešće se koriste benzofenoni, mentil antranilat, parsol 1789 te mexoryl® (2).

Raspon apsorpcije za benzofenone je uglavnom u UVA dijelu spektra između 320 i 350 nm. Najčešće se koristi oksibenzon koji ima apsorpcijski maksimum na 326 nm i to za povećanje UVB zaštite te kao izvrsni blokator UVA2 (manje UVA valne duljine).

Vrlo često izaziva fotoalergijski kontaktni dermatitis. Također u ispitivanjima je dokazano da dolazi do sustavne apsorpcije oksibenzona. Oksibenzon ima nisku akutnu toksičnost u ispitivanjima na životinjama međutim još uvijek se ne zna puno o njegovoj kroničnoj toksičnosti nakon primjene kod ljudi stoga se to sredstvo ne preporučuje za primjenu kod djece. Mentil antranilat je slab UVB filter ali nudi učinkovitu UVA2 zaštitu. Parsol 1789 (avobenzon, butil metoksidiibenzoilmetan) ima apsorpcijski maksimum na 355 nm i pruža odličnu UVA zaštitu. Pošto je avobenzon bio fotonestabilan, ubrzo su proizvedene novije stabilnije formulacije. Mexoryl je filter u vlasništvu L'oreala te se nalazi u mnogim L'orealovim brandovima (La roche posay, Vichy, Lancome). Mexoryl SX je topljiv u vodi, manje mastan te prikladniji za svakodnevnu upotrebu. Mexoryl XL je topljiv u ulju zbog čega je prikladniji kao filter u vodootpornim sredstvima za zaštitu od sunca. Mexoryl XS je vrlo učinkovit protiv UVA zraka manje valne duljine (320-340 nm). Mexoryl se može kombinirati s drugim UV filterima te je fotostabilan (2).

U mnogim preparatima kombiniraju se dva ili više filtera kako bi se postigao veći zaštitni faktor (SPF) uz nižu koncentraciju korištenih kemikalija (filtera). FDA određuje koje su kombinacije filtera dozvoljene. Kombinacijom određenih filtera postiže se ne samo bolja UVA i UVB zaštita već se može utjecati i na karakteristike proizvoda kao što je vodootpornost, stabilnost i drugo (2).

Nedostatak upotrebe kemijskih sredstava za zaštitu od sunca jest vrlo česta pojava fotoalergijskih i fototoksičnih reakcija, kontaktnih dermatitisa te općenito alergija, stoga ih ne bi trebale primjenjivati osobe s osjetljivom kožom i djeca. Za takve pacijente pogodna su sredstva s anorganskim ili fizičkim zaštitnim sredstvima. Kao što je već spomenuto, kemijski zaštitni filtri djeluju tako da apsorbiraju UV zračenje. Apsorbirana energija se potom oslobađa u obliku topline, svjetlosti ili se koristi u nekoj kemijskoj

reakciji u organizmu (može doći do stvaranja slobodnih radikala). Ukoliko se energija oslobađa kao toplina dolazi do zagrijavanja kože na mjestu primjene što ne odgovara pacijentima s osjetljivom kožom. Nedostatak je i mogućnost sustavne apsorpcije kod pojedinih filtera iz ove skupine.

U anorganska ili fizička sredstva za zaštitu od sunca ubrajaju se titanov dioksid, magnezijev oksid, željezni oksid i cinkov oksid. Djeluju tako da reflektiraju ili raspršuju UV zrake. Rijetko izazivaju alergijske reakcije pa su pogodni za primjenu kod osoba sa osjetljivom kožom. Zadržavaju se na površini kože pa se koriste u proizvodima za zaštitu od sunca namijenjenima djeci. Fotostabilni su. Djelovanje im ovisi o promjeru i veličini čestica te debljini nanesenog sloja koji reflektira ili raspršuje zrake, zato je bitno da se na kožu nanose u dovoljnoj količini.

Sigurnost anorganskih i organskih UV filtera regulirana je Uredbom o kozmetičkim proizvodima 1223/2009. Za svaki UV filter provodi se procjena sigurnosti za ljudsko zdravlje od strane SCCS (Scientific Commitee on Consumer Safety) (5).

Anorganska sredstva za zaštitu od sunca (TiO_2 i ZnO) vrlo rijetko izazivaju alergijske reakcije i iritacije te se smatraju iznimno sigurnim za primjenu u ljudi.

Nedostatak sredstava za zaštitu od sunca s anorganskim filterima jest ostavljanje vidljivog bijelog traga na koži nakon nanošenja (zbog velikih čestica koje ostaju na površini kože gdje osim UV zraka reflektiraju i vidljivu svjetlost). Kako bi se uklonio ovaj nedostatak, u novije vrijeme na tržištu su se pojavili mineralni filteri s česticama u nano dimenzijama. One ne raspršuju vidljivu svjetlost ali zbog male veličine čestica prodiru u dublje slojeve kože zbog čega je njihova sigurnost upitna. SCCS je u srpnju 2013. objavio mišljenje o sigurnosti takvih preparata s nanočesticama te ih proglasio sigurnima ukoliko se minerali koriste u količini do 25% (3).

Da bi se postigla širokospektralna zaštita, UV filteri se često kombiniraju. Titanov dioksid se gotovo uvijek kombinira sa cinkovim oksidom čime se postiže zadovoljavajuća UVA i UVB zaštita kao i transparentnost pripravka (3).

Pri odabiru zaštitnog faktora u obzir treba uzeti tip kože, UV indeks, vrijeme u danu i godišnje doba, obiteljsku i osobnu anamnezu. UV indeks je broj koji izražava jačinu UV zračenja u određeno vrijeme na određenom mjestu. Izračunava se pomoću kompjuterskih metoda. Mijenja se tijekom godine ali i tijekom dana. Najviši je u svibnju, lipnju, srpnju i kolovozu. Što je on veći, veća je opasnost od oštećenja kože. Ovisno o vrijednostima UV indeksa treba prilagoditi vrijeme provedeno na otvorenom te se primjereno zaštititi. Osobe sa obiteljskom ili osobnom anamnezom raka kože, djeca kao i osobe sa većim brojem nevusa (posebice displastičnih) trebaju koristiti preparate s visokim zaštitnim faktorom. Solarije treba izbjegavati.

Zaštitna sredstva primjenjuju se na kožu u obliku losiona, mlijeka, stika, aerosola, gela i kreme. Za suhu kožu prikladnije su kreme i mlijeka za tijelo, a za masnu ili mješovitu kožu gelovi i aerosoli koji manje maste kožu. Stikovi su dobri za ograničena područja kože, primjerice nos i usne. Aerosoli se lako i brzo apliciraju na velike površine tijela (2).

Idealan kozmetički proizvod za zaštitu od sunca trebao bi pružati učinkovitu zaštitu od UVA i UVB zraka, biti fotostabilan i siguran za zdravlje ljudi. Poželjno je da su takva sredstva vodootporna (znoj, voda), ugodne i lako razmazive teksture te ugodnih organoleptičkih svojstava (miris, boja). Poželjno je da budu bez mirisa te s minimalnim koncentracijama konzervansa i antioksidansa. Novije studije su pokazale da takvi, širokospektralni fotozaštitni kozmetički proizvodi pružaju zaštitu od nastanka zloćudnih tumora kože, posebno melanoma (6).

4.6. KEMOPREVENCIJA FOTOOŠTEĆENJA

Za UVB zrake se smatra da su najkancerogenije, izazivaju eritem i mutaciju DNK. Međutim, najzastupljenije su UVA zrake koje čine 90% UV zraka koje dopiru do površine Zemlje. One prodiru duboko u kožu te dovode do oštećenja i starenja kože. Potiču stvaranje slobodnih radikala (ROS-reaktivnih kisikovih spojeva) te uzrokuju fotooksidativni stres pri čemu dolazi do oštećenja DNK, lipida i proteina. Izvor slobodnih radikala može biti i stres, pušenje, neodgovarajuća prehrana, zagađenje zraka. ROS u velikoj mjeri pridonose razvoju mnogih kožnih bolesti, starenju kože, upali te se smatra da su uključeni u proces karcinogeneze. Postoje brojne studije koje opisuju vezu između slobodnih radikala i raka kože. Točan mehanizam nije u potpunosti objašnjen. Antioksidansi djeluju tako da apsorbiraju slobodne radikale zbog čega djeluju protektivno na kožu i organizam u cijelosti. Također potiču obnavljanje kože. Neke kombinacije antioksidanasa primijenjene zajedno pokazuju sinergističke učinke te time veću učinkovitost. Da bi se utvrdila stvarna vrijednost ovih proizvoda potrebna su daljnja ispitivanja, no oni nisu opasni i mogu biti od koristi.

Neki od pripravaka kojima se pripisuje učinak fotoprotekcije su beta-karoten, astaksantin, likopen, vitamin C, vitamin E.

U novije vrijeme smatra se da fotoprotektivni učinak imaju i ekstrakt Tropske paprati (Polypodium leucotomos), zeleni čaj, piknogenol i neki drugi.

4.6.1. Karotenoidi

Karotenoidi su velika skupina prirodnih pigmenata žute, crvene i narančaste boje. Sintetiziraju se u biljkama procesom fotosinteze, a životinje i ljudi ih moraju unositi u organizam prehranom. Topljivi su u uljima i organskim otapalima. Osnovna građevna

jedinica u ovim spojevima jest izoprenska jedinica. One su međusobno povezane kovalentnim vezama a na kraju svakog lanca nalazi se prsten ili otvoreni lanac po čemu se karotenoidi međusobno razlikuju. Dijele se na karotene i ksantofile.

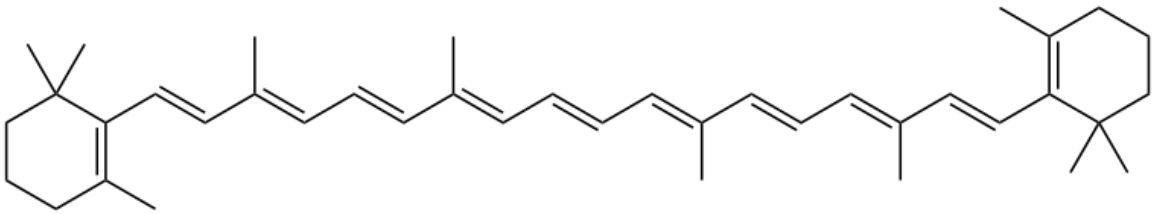
Ksantofili (lutein, zeaksantin i kriptoksantin) sadrže karboksilnu ili hidroksilnu grupu na kraju izoprenskog lanca. Karoteni se nazivaju ugljikovodičnim karotenoidima jer ne sadrže kisik. Tu spada beta-karoten, alfa-karoten i likopen. To su spojevi sa provitaminskom aktivnošću (u ljudskom tijelu se mogu pretvoriti u vitamin A). Karotenoidi, uključujući beta-karoten, lutein, likopen i astaksantin su važni antioksidansi, djeluju kao „hvatači" slobodnih radikala kisika (zbog dvostrukih veza u polienskom lancu), te je in vivo i in vitro studijama pokazano da imaju značajan fotoprotektivni utjecaj.

Beta-karoten (Slika 6) je najpoznatiji predstavnik karotenoida. To je najaktivniji karotenoid nađen u biljkama, žute je do crvene boje, prisutan u različitom voću i povrću. Važan je antioksidans. Ima veliki utjecaj na fotozaštitu kože. Rezultati velikog broja studija pokazuju da beta-karoten djeluje zaštitno protiv oštećenja nastalih izlaganjem UV zračenju. Smanjuje oksidativni stres i potiče diferencijaciju keratinocita što dovodi do zaustavljanja staničnog ciklusa i apoptoze.

Studija koju su proveli Stahl i Sies (7) pokazala je da uzimanje beta-karotena (samog ili u kombinaciji s vitaminom E) smanjuje eritem nakon izlaganja UV zračenju nakon 8 tjedana uzimanja. Slični rezultati dobiveni su i za likopen i to pri dozi od 16 mg dnevno nakon 10 tjedana suplementacije. Isti rezultati su dobiveni i in vitro (7).

Studija iz 2008. godine koju su proveli Köpcke i Krutmann pokazala je da uz određeni režim doziranja, oralna suplementacija beta-karotenom osigurava djelomičnu zaštitu od oštećenja kože uzrokovanih UV zračenjem (8).

Preporučena dnevna doza beta-karotena jest 2-5 mg na dan. Da bi se postigao najbolji učinak suplementaciju treba započeti mjesec dana prije sunčanja. Može se uzimati sam ili u kombinaciji s drugim antioksidansima, primjerice s vitaminom E (sinergistički učinak). Štetan je pri dozama od 20 mg ili većim pri čemu nastaje karotenodermia (žutilo kože i sluznica). Smanjenjem unosa žutilo nestaje. Također studije su pokazale da su visoke doze beta-karotena (veće od 20mg) povezane s povećanjem rizika od raka pluća kod teških, dugogodišnjih pušača i ljudi izloženih azbestu stoga se pušačima suplementacija ne preporučuje (9).



Slika 6. Beta-karoten (izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-Carotene#/media/File:Beta-Carotin.svg)

Likopen je otvoreno lančani, nezasićeni karotenoid koji se nalazi crvenom voću i povrću (rajčica je posebno bogata likopenom). Zbog velikog broja konjugiranih dvostrukih veza djeluje kao snažan antioksidans.

Klinička studija s proizvodima od rajčica koje sadrže likopen kao glavni sastojak pokazala je sinergistično djelovanje likopena s ostalim hranjivim sastojcima u

smanjenju biomarkera oksidativnog stresa i karcinogeneze. Studija se provodila na zdravim pojedincima, pacijentima sa rakom prostate te dijabetesom tipa 2 (10).

Studija koju su proveli Stahl i Heinrich iz 2006. godine pokazala je smanjenje eritema i osjetljivosti na koži izloženoj UV zračenju nakon uzimanja proizvoda s likopenom. Učinak likopena se manifestirao nakon 10-12 tjedana peroralne suplementacije (11).

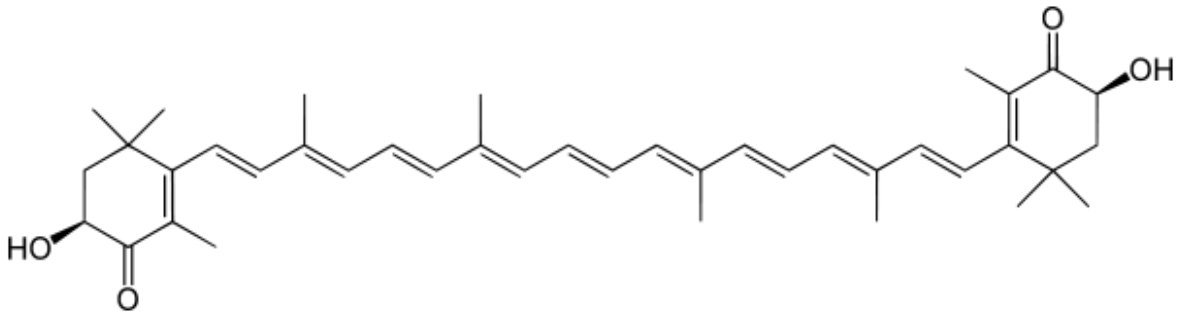
Astaksantin (Slika 7) je crveno-narančasti pigment prisutan u biljkama, morskim životinjama (losos, škampi, jastog), nekim bakterijskim vrstama i kvascima. U prirodi ga najviše sadrži mikroalga H. pluvialis (preko 80% staničnog sadržaja je astaksantin) te se ona koristi kao sirovina u industrijskoj proizvodnji astaksantina.

U dermatologiji se često koristi jer smanjuje hiperpigmentacije uzrokovane UV zrakama (peroralno primijenjen), odnosno u topikalnoj primjeni za smanjenje bora.

Zbog njegove strukture, koju karakteriziraju hidroksilne i keto skupine na prstenovima, u novije se vrijeme smatra da astaksantin pruža veću zaštitu od oštećenja kože nastalih izlaganjem suncu u odnosu na beta-karoten i likopen. Razlog tome je mogućnost esterifikacije kao i polarnija konfiguracija (12).

Učinkovitost i sigurnost oralno primijenjenog astaksantina u svrhu smanjenja fotostarenja kože ispitivana je u 4-mjesečnoj studiji na 40 ispitanika. Kod ispitanika koji su uzimali astaksantin pokazalo se poboljšanje stanja kože, manje bora i održanje regenerativnih procesa u odnosu na kontrolnu, placebo skupinu (13).

Astaksantin se obično uzima u dozama od 2-16 mg. Pri uzimanju većih doza može se javiti blago narančasto obojenje fecesa, dok ostali neželjeni ili toksični učinci dosad nisu zabilježeni.



Slika 7. Astaksantin

(izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Astaxanthin#/media/File:Astaxanthin.svg)

4.6.2. Flavonoidi i biofenoli

Flavonoidi predstavljaju najveću i najznačajniju skupinu biljnih fenola. Izvode se iz flavana (2-fenol-benzo-dihidro-piran) i dijele se u pet skupina: antocijanidini, flavoni, flavonoli, flavanoni, katehini, leukoantocijani i proantocijanidini. To su ljubičasto-crveni pigmenti topljivi u vodi.

Flavonoidi i biofenoli su snažni antioksidansi, a dokazano im je zaštitno djelovanje protiv fotokarcinogeneze potaknute UV zrakama. Jedan od najpoznatijih antioksidanasa s navedenim djelovanjem je ekstrakt čaja – epigalokatehin (EGCG) iz zelenog čaja. Tu još spadaju i kofein, kora citrusa, proantocijanidini i biofenoli iz crnog vina.

Zeleni čaj (Camellia sinensis) (Slika 8) je jedan od najpoznatijih antioksidanasa. Djelatne tvari u zelenom čaju su polifenoli od kojih je najznačajniji EpiGalokatehin 3-O-Galat (EGCG). Osim antioksidativnog djelovanja, polifenoli iz zelenog čaja pokazuju protuupalni i antikancerogeni učinak. Proizvodi sa zelenim čajem variraju u kvaliteti ovisno o vrsti i postotku polifenola u samom proizvodu. Najbolji proizvodi sadrže 50-

90% polifenola u svom sastavu te su obično tamne boje. EGCG je najsnažniji polifenol u sastavu zelenog čaja. Pri pripravi samog čaja treba obratiti pozornost na temperaturu pripreme kako se djelatne sastavnice zbog termolabilnosti ne bi uništile (2).

Mnoge studije su pokazale fotoprotektivni učinak polifenola zelenog čaja. Oni inhibiraju nastanak slobodnih radikala, smanjuju nastanak mutacija i oštećenje DNK. Ublažavaju i starenje kože uzrokovano dugotrajnom izloženošću UV zračenju (14).

U kliničkoj studiji koju su proveli Heinrich i suradnici dokazano je da peroralna primjena zelenog čaja statistički značajno smanjuje eritem i crvenilo uzrokovano UV zračenjem. Učinci su bili vidljivi nakon 6 i 12 tjedana primjene u odnosu na kontrolnu placebo skupinu (15).



Slika 8. Zeleni čaj

(izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis#/media/File:Csinensis.jpg)

4.6.3. Vitamin C

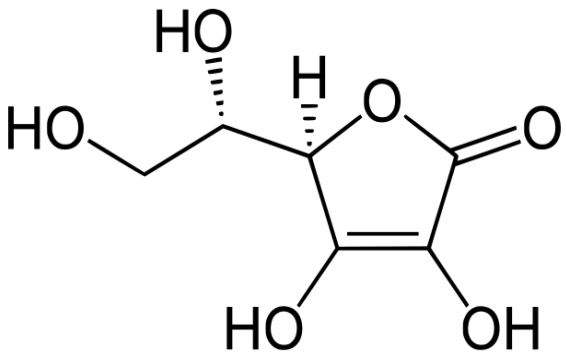
Vitamin C ili askorbinska kiselina (Slika 9) je jedan od najispitivanijih vitamina. Topljiv je u vodi i alkoholu. Osjetljiv je na svjetlo i zrak (podložan je oksidaciji), ne smije se čuvati u metalnim posudama. U organizmu sudjeluje u brojnim biološkim procesima. U koži je važan za sintezu (pro)kolagena iz lizina i prolina. U prirodi se nalazi u svježem voću i povrću. Snažan je antioksidans.

U više studija je dokazano da su proizvodi s vitaminom C kao djelatnom sastavnicom učinkoviti u prevenciji i smanjenju štetnih učinaka UV zračenja. Osim toga, vitamin C smanjuje hiperpigmentacije, strije i bore pa je njegova primjena u dermatologiji vrlo popularna.

U ispitivanju fotozaštitnih učinaka vitamina C i E, utvrđeno je da su ovi vitamini topički primijenjeni učinkovitiji nego primijenjeni oralno. Oralna primjena vitamina C povezuje se sa smanjenjem incidencije kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, a ukoliko se primijeni topikalno, u odgovarajućoj i stabilnoj formulaciji, značajno smanjuje UV inducirana oštećenja kože. Smanjuje eritem i nastajanje oštećenih tzv. sunburn stanica te se smanjuje incidencija tumora na tretiranoj koži (16). Proizvodi s vitaminom C za topikalnu primjenu (kreme, serumi) su osjetljivi na zrak i svijetlo pa moraju biti ispravno izrađeni i skladišteni.

Fotozaštitno djelovanje oralno primijenjenog vitamina C značajno je veće ukoliko se koristi u kombinaciji s drugim antioksidansima . U jednoj od studija ispitivan je učinak oralnog uzimanja kombinacije vitamina C i E na kožu izloženu UV zračenju kroz 3 mjeseca. Značajno je smanjeno stvaranje dimera timina a time i oštećenje DNK (17).

Kombinacija vitamina C i E, beta-karotena, likopena i proantocijanidina iz grožđa, u kliničkom, dvostruko-slijepom pokusu pokazala je također značajno smanjenje nastanka eritema na koži nakon izlaganja UVB zračenju (18).



Slika 9. Askorbinska kiselina

(izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Ascorbic_acid#/media/File:L-Ascorbic_acid.svg)

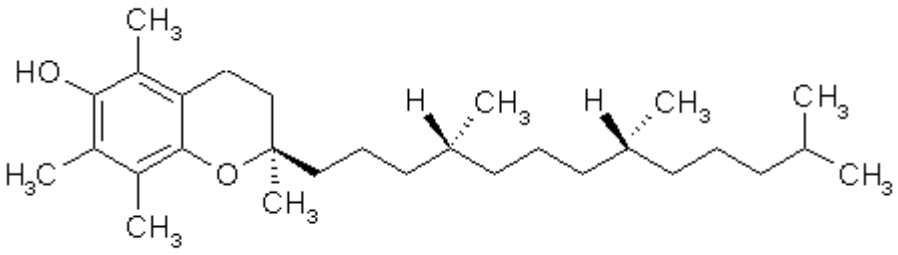
4.6.4. Vitamin E

Vitamin E ili tokoferol je naziv za skupinu spojeva topljivih u mastima, koji u organizmu djeluju kao antioksidansi. Od četiri tokoferola (alfa, beta, gama i delta) alfa-tokoferol je najznačajniji (Slika 10). On veže slobodne radikale te na taj način štiti stanične membrane i DNK od oštećenja. Zbog svojih antioksidativnih svojstava sprječava starenje kože („vitamin mladosti“) a smanjuje i suhoću kože (posebice kod osoba na terapiji oralnim retinoidima).

Rezultati studija koje su ispitivale fotoprotektivne učinke vitamina E na kožu su kontradiktorni. Neke studije su pokazale povoljan učinak alfa-tokoferola pri oralnom

uzimanju u smislu smanjenja učestalosti i broja tumora (provedeno na modelu ćelavog miša) (19). Međutim, u kliničkoj studiji provedenoj na 16 zdravih dobrovoljaca koji su oralno uzimali vitamin E i beta-karoten tijekom 8 tjedana te bili izloženi UV zračenju, taj učinak nije potvrđen (20).

Dok se fotozaštitni učinak oralno primijenjenog alfa-tokoferola još istražuje, poznato je da kombinacija vitamina C i E primijenjena oralno pokazuje snažan fotoprotektivni učinak. Kombinacija tih dvaju antioksidanasa sprječava nastanak kožnih tumora i fotostarenje (17).



Slika 10. Alfa-tokoferol

(izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Tocopherol#/media/File:RRR_alpha-tocopherol.png)

4.6.5. Polypodium leucotomos (Tropska paprat)

Polypodium leucotomos ili Tropska paprat raste u središnjoj i južnoj Americi. Od davnina se biljka koristi za liječenje raznih upalnih stanja i kožnih bolesti (vitiligo, psorijaza, dermatitis). Ekstrakt ove paprati djeluje protuupalno, fotoprotektivno te kao

snažan antioksidans. U svom sastavu sadrži 3,4-dihidroksi-benzensku kiselinu, 4-hidroksibenzensku kiselinu, vanilnu kiselinu, kavenu kiselinu, 4-hidroksi cimetnu kiselinu, 4-hidroksicimetnakviničnu kiselinu, zatim ferulnu kiselinu te 5 izomera klorogenske kiseline (2).

Zaštitni učinak od UV zračenja dokazan je i kod oralnog i kod topičkog uzimanja u raznim studijama. Primjena ekstrakta osobito je korisna kod osoba osjetljivih na sunce kao i onih koji boluju od polimorfne svjetlosne erupcije i ostalih fotodermatoza.

Neki od mehanizama fotoprotektivnog djelovanja ekstrakta tropske paprati koji su uočeni u studijama jesu: smanjenje broja oštećenih keratinocita („sunburn“ stanica), inhibicija stvaranja timin-dimera čime se sprječava oštećenje DNK, inhibicija izomerizacije trans-urokanske kiseline, zaustavljanje infiltracije mastocita u kožu (smanjeno oslobađanje tvari koje uzrokuju upalu, crvenilo i svrbež). Ekstrakt djeluje kao čistač slobodnih radikala te sprječava depleciju Langerhansovih stanica (21, 22).

U studiji koju je proveo Gonzales i suradnici (21) dokazana je zaštitna uloga ekstrakta paprati nakon oralne i topičke primjene. Studija se provodila na zdravim dobrovoljcima od kojih je jedna skupina bila bez terapije a druga na oralnoj PUVA terapiji. Nakon izlaganja UV zračenju procijenjivali su se sljedeći parametri: trenutno tamnjenje pigmenta (IPD), minimalna doza eritema (MED), minimalna melanogenična doza (MMD) i minimalna fototoksična doza (MPD). Uspoređivani su dobiveni rezultati prije primjene ekstrakta te nakon oralne odnosno topičke primjene. Kod osoba kod kojih je primijenjen ekstrakt (bilo topički bilo oralno) dokazano je smanjen eritem i crvenilo u odnosu na placebo skupinu. Smanjene su i fototoksične reakcije uzrokovane psoralenima (21).

4.6.6. Piknogenol

Piknogenol je zaštićeno ime za ekstrakt izoliran iz kore primorskog bora (Pinus Pinaster) koji raste u Francuskoj, Španjolskoj i Italiji. Smatra se da ima antioksidativno, protuupalno i antikancerogeno djelovanje. Sadrži brojne ljekovite tvari od kojih su najznačajniji flavonoidi i monomerni fenolni sastojci uključujući katehin, epikatehin, taksifolin i proantocijanidine. Danas je zanimljiv u dermatologiji zbog fotoprotektivnog učinka jer se smatra da smanjuje mogućnost nastanka opeklina i oštećivanje kože UV zrakama.

Studijom koju su proveli Saliou i suradnici dokazana je zaštitna uloga piknogenola u prevenciji nastanka opeklina i crvenila na koži kod ljudi djelovanjem UV zraka. Peroralnim uzimanjem piknogenola značajno je smanjena razina UV zračenja potrebna da se postigne minimalna doza eritema (MED) (23).

Protutumorski učinak topički primijenjenog piknogenola dokazan je studijom na ćelavim miševima. Na leđa miševa je apliciran piknogenol u koncentraciji od 0.05 % do 0.2 % te su miševi izloženi UV zračenju. Dokazano je smanjenje nastanka eritema i upale kao i nastanka tumora (24).

Osim navedenog, piknogenol smanjuje nastajanje i posvijetljuje već prisutne hiperpigmentacije pa se koristi u kremama za izbjeljivanje kože. Neka istraživanja su pokazala da smanjuje crvenilo i upalu kože kod psorijaze. Treba napomenuti da su to malobrojne studije koje zahtijevaju daljnju potvrdu da bi se razjasnila učinkovitost piknogenola kod primjene na ljudima.

4.7. SEKUNDARNA PREVENCIJA MALIGNIH KOŽNIH TUMORA

Pojam sekundarna prevencija označava rano otkrivanje i dijagnosticiranje zloćudnih tumora kože čime se povećava stopa izliječenja i smanjuje smrtnost.

U Hrvatskoj postoji Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja zloćudnih kožnih tumora čija je zadaća rano otkrivanje i liječenje bolesti. Od 2008. godine u Hrvatskoj se u sklopu kampanje „Euromelanoma day“ svake godine organiziraju besplatni preventivni pregledi stanovništva. Pregledavaju se svi zainteresirani a cilj programa je prepoznavanje osoba s rizičnim faktorima za razvoj karcinoma kože (svijetla put, tip kože I i II, opekline u djetinjstvu, nekontrolirano izlaganje suncu bez zaštite u djetinjstvu). U sklopu kampanje tiskaju se edukativne brošure i letci te pregledavaju svi zainteresirani.

U slučaju urednog nalaza preporuča se redovna kontrola kod dermatologa svake druge godine. Osim toga, pacijente treba educirati o važnosti samopregleda kod kuće kako bi sami uočili eventualne promjene te se u tom slučaju ranije javili liječniku. U tome važnu ulogu, uz edukativne brošure, ima ljekarnik kao jedan od najdostupnijih zdravstvenih djelatnika (1).

5. ZAKLJUČAK

Najbolja prevencija malignih kožnih bolesti jest odgovorno ponašanje na suncu i to već od najranije dobi. Dojenčad ne treba izlagati suncu a djecu treba propisno zaštititi. Adolescente treba educirati o važnosti zaštite od UV zračenja i upozoriti ih na moguće štetne učinke prevelike izloženosti suncu. UV indeks daje informacije o razini UV zračenja te se može koristiti pri planiranju aktivnosti na otvorenom. Kada je UV indeks 3 (umjeren) ili viši treba izbjegavati otvorene prostore između 10 i 16 sati, koristiti kreme za zaštitu od sunca te nositi prikladnu odjeću (šeširi, pokrivene ruke/noge). Kako bi se spriječila oštećenja očiju potrebno je nositi kvalitetne naočale sa UV zaštitom.

Sekundarna prevencija odnosi se na rano otkrivanje i pravovremenu terapiju malignih kožnih tumora kako bi se smanjila smrtnost. Stoga je potrebno redovito provoditi samopreglede kože lica i tijela kako bi se uočile eventualne promjene na koži- novi madeži, promjene u već postojećim madežima, ranice koje ne cijele. Uz to je potrebno povremeno kontrolirati kožu i kod liječnika, a osobe s prisutnim rizičnim čimbenicima bi trebale obaviti pregled dermatoskopom svakih 3-6 mjeseci. I za primarnu i za sekundarnu prevenciju zloćudnih tumora kože nužna je poduka i informiranost stanovništva te provedba odgovarajućih mjera za ranu dijagnostiku i ranu terapiju od strane svih zdravstvenih djelatnika, uključujući i ljekarnika.

6. LITERATURA

1. Jasna Lipozenčić, Aida Pašić i suradnici: Dermatološka onkologija, Medicinska naknada Zagreb, 2009.
2. Bauman L. Kozmetička dermatologija. Interpreta. 2011.
3. http://www.hdkk-cscc.hr/wp-content/uploads/2013/01/Odrziva-zastita-od-sunca.pdf; 25.08.2015.
4. http://www.inpharma.hr/index.php/news/1002/20/Fotoprotekcija; 25.08.2015.
5. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions; 17.09.2015.
6. Gilaberte Y, Gonzales S. Update on Photoprotection. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(8):659-672
7. Stahl W, Sies H. Carotenoids and protection against solar UV radiation. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2002;15:291– 296
8. Köpcke W, Krutmann J. Protection from Sunburn with beta-Carotene—A Meta-analysis. Photochemistry and Photobiology. 2008;84(2):284–288
9. Huang HY, Caballero B, Chang S, et al.Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. 2006;2:234
10. Basu A., Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis:conclusions from clinical trials Eur J Clin Nutr. 2007;61:295
11. Stahl W, Heinrich U, Aust O, et al. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. Photochem Photobiol Sci 2006;5:238-42.
12. Martin Guerin et al. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. TRENDS in Biotechnology Vol.21 No.5 May 2003.

13. Camera E. et al. Astaxanthin, Cantaxanthin and Beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzyme. Experimental Dermatology. 2009;18(3):223-31.

14. Zhu J, Luo D, Shen CH, Xu J. Photo–protection of epigallocatechin-3-gallate on aging and gene mutation of human skin fibroblasts caused by ultraviolet radiation: an in vitro experiment; 2007;87(20):1398-401

15. Heinrich U, Moore CE, De Spirt S, Tronnier H, Stahl W. Green Tea Polyphenols Provide Photoprotection, Increase Microcirculation, and Modulate Skin Properties of Women. J. Nutr. 2011;141(6):1202-1208.

16. Werninghaus K. The role of antioxidants in reducing photodamage. In: Gilchrest B, ed. Photodamage. London, UK: Blackwell Science; 1995;249

17. Placzek M, Gaube S, Kerkmann U, et al. Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbicacid and D alpha tocopherol. J. Invest Dermatol. 2005;124:304

18. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002;15:307-15.

19. Kuchide M, Tokuda H, Takayasu J, et al. Cancer chemopreventive effects of oral feeding alpha-tocopherol on ultraviolet light B induced photocarcinogenesis of hairless mouse. Cancer Lett. 2003;196:169

20. McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, et al. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stres sin human skin. Am J Clin Nutr. 2004;80:1270

21. Gonzalez S, Pathak MA, Cuevas J, et al. Topical or oral administration with an extract of Polypodium leucotomos prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1997;13:50
22. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. Clin Dermatol. 2008; 26:614–626
23. Saliou c, Rimbach G, Moini H, et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratynocites are modulated by a French maritime pine bark extract. Free Radic Biol Med. 2001;30:154
24. Sime S, ReeveVE.Protection from inflammation, immunosuppression andcarcinogenesisinduced by UVradiation in mice by topical Pycnogenol.Photochem Photobiol. 2004;79:193