

VIST - Visoka šola za storitve v Ljubljani
Oddelek za kozmetiko

Nataša Tavčar

S placebom kontrolirana študija vpliva kreme z ekstraktom
lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.) na kožo

Placebo-Controlled Study Of Cream With the Silver Fir
Wood Extract (*Abies alba* Mill.) on Skin

MAGISTRSKO DELO

Ljubljana, september 2016

VIST - Visoka šola za storitve v Ljubljani
Oddelek za kozmetiko

Nataša Tavčar

S placebom kontrolirana študija vpliva kreme z ekstraktom
lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.) na kožo

Placebo-Controlled Study Of Cream With the Silver Fir
Wood Extract (*Abies alba* Mill.) on Skin

MAGISTRSKO DELO

Ljubljana, september 2016

»Teachers open the door, but you must enter by yourself.«

(kitajski pregovor)

ZAHVALA

Magistrska naloga je odsev pridobljenega predznanja kozmetike in znanja na magistrskem študiju kozmetike, ki mi je odprl nova obzorja v mojem vedenju in razumevanju tega področja.

Iskreno se zahvaljujem mentorici doc. dr. Katji Žmitek za strokovne nasvete in usmerjanje pri magistrski nalogi, za vsa podana mnenja pa gre zahvala tudi somentorju prof. dr. Samu Kreftu iz Fakultete za farmacijo, Univerza v Ljubljani.

Za pomoč pri meritvah se zahvaljujem Tini Pogačnik, dipl. kozm., za pomoč pri laboratorijskem delu Metki Pliberšek in Mateji Kovačič, mag. farm. ter vsem prostovoljkam, ki so si vzele čas in sodelovale v študiju. Prav tako se iskreno zahvaljujem podjetju Alpe Pharma d.o.o. za njegov prispevek pri izvedbi naloge.

Posebno zahvalo pa namenjam tudi vsem bližnjim, ki so mi stali ob strani.

IZJAVA O LEKTORSTVU

Avtorica tega dela izjavljam, da je magistrsko delo lektorirano za kar se Anici Grilj, profesorici slovenščine in primerjalne književnosti najlepše zahvaljujem.

IZJAVA O AVTORSTVU

Izjavljam, da sem avtorica tega dela, ki sem ga samostojno opravila na Visoki šoli za storitve v Ljubljani pod vodstvom mentorice doc. dr. Katje Žmitek in somentorja prof. dr. Sama Krefta iz Fakultete za farmacijo, Univerza v Ljubljani.

Nataša Tavčar

KAZALO

1. UVOD.....	1
1.1. OPREDELITEV PROBLEMA	1
1.2. NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE	2
1.2.1. Namen.....	2
1.2.2. Cilji	2
1.2.2.1. Primarni cilji	2
1.2.2.2. Sekundarni cilji.....	3
1.2.3. Hipoteze	3
1.3. RADIKALI, STARANJE KOŽE IN ANTIOKSIDANTI.....	3
1.3.1. Radikali	3
1.3.1.1. Reakcije radikalov	4
1.3.1.2. Vzroki za nastanek radikalov v telesu	4
1.3.1.2.1. UV sevanja in njihovo prodiranje v kožo	4
1.3.1.3. Reaktivne zvrsti v koži.....	5
1.3.1.3.1. Reaktivne kisikove zvrsti (ROS - reactive oxygene species).....	5
1.3.1.3.2. Reaktivne dušikove zvrsti (RNS - reactive nitrogen species)	6
1.3.1.4. Oksidativni stres.....	7
1.3.2. Staranje kože	8
1.3.2.1. Teorije staranja kože.....	8
1.3.2.2. Intrinzično staranje	9
1.3.2.3. Ekstrinzično staranje	10
1.3.2.3.1. Fotostaranje kože ali dermatohelioza	10
1.3.3. Antioksidanti	11
1.3.3.1. Delitev antioksidantov glede na izvor	12
1.3.3.2. Delitev antioksidantov glede na mehanizma delovanja	12
1.3.3.3. Hierarhija antioksidantov	12
1.4. (POLI)FENOLNE SPOJINE KOT ANTIOKSIDANTI - PREGLED PERORALNIH IN TOPIKALNIH ZAŠČITNIH UČINKOV.....	13
1.4.1. Pycnogenol® - Ekstrakt iz lubja francoskega obmorskega bora (<i>Pinus maritima</i> Mill.)	15
1.4.2. Abigenol® - Ekstrakt iz lubja bele jelke (<i>Abies alba</i> Mill.).....	17
1.4.3. Pregled nekaterih ostalih študij polifenolnih spojin	17
1.5. BELA JELKA (<i>ABIES ALBA</i> MILL., NAVADNA JELKA, HOJA).....	19
1.5.1. Opis bele jelke.....	19

1.5.2. Opis lesa bele jelke	21
1.6. BELINAL® - EKSTRAKT IZ LESA BELE JELKE (<i>ABIES ALBA</i> MILL.)	23
1.6.1. Flavonoida v Belinalu® - katehin in epikatehin	24
1.6.1.1. Katehin.....	24
1.6.1.2. Epikatehin	24
1.6.2. Neflavonoidi v Belinalu® - fenolne kisline in lignani.....	24
1.6.2.1. Fenolne kisline	24
1.6.2.2. Lignani	25
2. RAZISKOVALNI DEL	27
2.1. RAZVOJ FORMULACIJE KREME	27
2.1.1. Laboratorijske naprave in pripomočki	27
2.1.2. Formulacija kreme	27
2.1.2.1. Postopek priprave kreme	29
2.1.2.2. Vrednotenje senzoričnih lastnosti kreme	29
2.1.2.3. Vrednotenje fizikalno-kemijskih lastnosti	30
2.1.2.4. Sestava testne in placebo kreme	31
2.2. IZVEDBA ŠTUDIJE.....	31
2.2.1. Prostovoljke.....	31
2.2.1.1. Vključitveni kriteriji.....	32
2.2.1.2. Izključitveni kriteriji	32
2.2.2. Nega kože v času študije.....	37
2.2.3. Priprava prostovoljk na meritve.....	39
2.2.3.1. Mesta meritev	40
2.2.4. Aparature za analizo kože	41
2.2.4.1. DermaLab Combo Series – Skinlab Combo, cortex technology	41
2.2.4.1.1. Meritve z ultrazvokom.....	41
2.2.4.1.2. Merjenje elastičnosti	42
2.2.4.1.3. Merjenje vlažnosti.....	44
2.2.4.1.4. Merjenje TEWL.....	44
2.2.4.1.5. Merjenje rdečine	44
2.2.4.2. Slikanje obraza in analiza površine kože	45
2.2.4.3. Določanje minimalne eritemske doze (MED).....	45
2.2.4.4. Drugo	45
2.2.5. Termini in temperaturni pogoji meritev	46
2.2.5.1. Termini meritev	46
2.2.5.2. Pogoji meritev	47

2.3. STATISTIČNE METODE	49
3. REZULTATI IN RAZPRAVA	50
3.1. Vpliv testne in placebo kreme na vlažnost kože	50
3.2. Vpliv testne in placebo kreme na TEWL.....	52
3.3. Vpliv testne in placebo kreme na debelino dermisa.....	54
3.4. Vpliv testne in placebo kreme na gostoto (intenziteto) dermisa	56
3.5. Vpliv testne in placebo kreme na Youngov modul, retrakcijo in viskoelastičnost kože	58
3.5.1. Vpliv testne in placebo kreme na Youngov modul.....	58
3.5.2. Vpliv testne in placebo kreme na retrakcijo kože	60
3.5.3. Vpliv testne in placebo kreme na viskoelastičnost kože	62
3.6. Vpliv testne in placebo kreme na minimalno eritemsko dozo	65
3.7. Vpliv testne in placebo kreme na volumen in površino periorbitalnih gub ter ocene periorbitalnih gub po L'Orealovi lestvici	66
3.7.1. Vpliv testne in placebo kreme na volumen periorbitalnih gub.....	66
3.7.2. Vpliv testne in placebo kreme na površino periorbitalnih gub.....	68
3.7.3. Ocena vpliva testne in placebo kreme na stanje periorbitalnih gub po L'Orealovi lestvici	70
3.7.4. Ocene periorbitalnih gub po L'Orealovi lestvici za posamezne prostovoljke.....	71
3.8. Vpliv testne in placebo kreme na hiperpigmentacije.....	82
3.9. Rezultati samoocene stanja kože prostovoljk po terminih	86
4. ZAKLJUČEK.....	91
5. LITERATURA.....	93
5.1. Viri slik	96

KAZALO SLIK

Slika 1. Delitev antioksidantov glede na učinkovitost in zastopanost v organizmu	13
Slika 2. Bela jelka (<i>Abies alba</i> Mill.)	21
Slika 3. Deblo in skorja bele jelke	21
Slika 4. Igljice bele jelke	21
Slika 5. Storži bele jelke	21
Slika 6. Prečni prerez debla bele jelke	22
Slika 7. Makroskopska zgradba lesa bele jelke	23
Slika 8. Glavna sestavina izvlečka Belinal [®] iz lesa bele jelke (<i>Abies alba</i> Mill.) so rastlinski polifenoli, katerih delež znaša približno 70 %.	23
Slika 9. Kemijska formula katehina	24
Slika 10. Kemijska formula epikatehina	24
Slika 11. Kemijska formula para-kumarne kisline.....	24
Slika 12. Kemijska formula protokatehujske kisline.....	25
Slika 13. Kemijska formula galne kisline	25
Slika 14. Kemijska formula lariciresinola - specifičen predstavnik ekstrakta Belinal [®]	26
Slika 15. Področje uporabe krem.....	38
Slika 16. Področje uporabe krem.....	38
Slika 17. Področje meritev parametrov kože.....	40
Slika 18. Natančna določitev merjenega področja glutealnega predela.	40
Slika 19. Ultrazvočna slika dermisa	42
Slika 20. Barvna lestvica intenzitete	42
Slika 21 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	71
Slika 22 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	72
Slika 23 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	72
Slika 24 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	73
Slika 25 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	74
Slika 26 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	74
Slika 27 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	75
Slika 28 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	75
Slika 29 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	76
Slika 30 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	76
Slika 31 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	77
Slika 32 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	77
Slika 33 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	78

Slika 34 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	78
Slika 35 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	79
Slika 36 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	80
Slika 37 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	80
Slika 38 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	81
Slika 39 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila.....	81
Slika 40 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila.....	82
Slika 41. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 1	83
Slika 42. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 3	84
Slika 43. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 3	85

KAZALO GRAFOV

Graf 1. Antioksidativna učinkovitost Belinala®	26
Graf 2. Povprečne vrednosti vlažnosti kože	51
Graf 3. Relativne spremembe vlažnosti kože	52
Graf 4. Povprečne vrednosti TEWL	53
Graf 5. Relativne spremembe TEWL	54
Graf 6. Povprečne vrednosti debeline dermisa	55
Graf 7. Relativne spremembe debeline dermisa	56
Graf 8. Povprečne vrednosti gostote (intenzitete) dermisa	57
Graf 9. Relativne spremembe gostote (intenzitete) dermisa	58
Graf 10. Povprečne vrednosti Youngovega modula elastičnosti kože	59
Graf 11. Relativne spremembe Youngovega modula elastičnosti kože	60
Graf 12. Povprečne vrednosti retrakcije kože	61
Graf 13. Relativne spremembe retrakcije kože	62
Graf 14. Povprečne vrednosti viskoelastičnosti kože	63
Graf 15. Relativne spremembe viskoelastičnosti kože	64
Graf 16. Relativne spremembe minimalne eritemske doze	66
Graf 17. Povprečne vrednosti volumna periorbitalnih gub	67
Graf 18. Relativne spremembe volumna periorbitalnih gub	68
Graf 19. Povprečne vrednosti površine periorbitalnih gub	69
Graf 20. Relativne spremembe površine periorbitalnih gub	70
Graf 21. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Navedite, kakšen je občutek na koži po nanosu posamezne kreme."	89
Graf 22. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Navedite, kako vam je všeč posamezna krema."	89
Graf 23. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Bi kremo uporabljali še naprej?"	90

KAZALO TABEL

Tabela 1. Pregled reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS)	6
Tabela 2. Pregled reaktivnih dušikovih zvrsti (RNS)	7
Tabela 3. Pregled sprememb, ki spremljajo intrinzično staranje kože	10
Tabela 4. Pregled sprememb, ki spremljajo fotostaranje kože	11
Tabela 5. Pregled flavonoidov	14
Tabela 6. Pregled neflavonoidov	15
Tabela 7. Sistematika vrste <i>Abies alba</i> Mill.....	20
Tabela 8. Sestava vseh krem	28
Tabela 9. Lastnosti krem	29
Tabela 10. Sestava testne kreme in placebo kreme	31
Tabela 11. Termini meritev	46
Tabela 12. Pogoji 1. termina meritev	47
Tabela 13. Pogoji 2. termina meritev	48
Tabela 14. Pogoji 3. termina meritev	48
Tabela 15. Vrednosti vlažnosti kože	50
Tabela 16. Vrednosti TEWL	52
Tabela 17. Vrednosti debeline dermisa	54
Tabela 18. Vrednosti gostote (intenzitete) dermisa	56
Tabela 19. Vrednosti Youngovega modula elastičnosti kože	58
Tabela 20. Vrednosti retrakcije kože.....	60
Tabela 21. Vrednosti viskoelastičnosti kože	62
Tabela 22. Vrednosti minimalne eritemske doze	65
Tabela 23. Vrednosti volumna periorbitalnih gub	66
Tabela 24. Vrednosti površine periorbitalnih gub	68
Tabela 25. Ocena periorbitalnih gub po L'Oréalovi vizualni lestvici po terminih za vse prostovoljke	70
Tabela 26. Vrednosti po terminih in relativne spremembe svetlosti in obarvanosti hiperpigmentacije	83
Tabela 27. Vrednosti po terminih in relativne spremembe svetlosti in barve starostne hiperpigmentacije	85
Tabela 28. Vrednosti samoocen prostovoljk za vlažnost, čvrstosti, gladkosti, elastičnosti kože in gube	86
Tabela 29. Vrednosti samoocen prostovoljk za rdečino, pore, pigmentacije, luščenje, mastnosti kože	88

IZVLEČEK

Vodni ekstrakt iz lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.; Belinal[®]) je bogat vir naravnih polifenolov, vsebuje jih približno 70 %, in se že uporablja v prehranskih dopolnilih. Ker o vplivu ekstrakta lesa jelke na kožo ni podatkov, je bil cilj naloge ugotoviti njegove učinke na kožo pri topikalni uporabi. V ta namen je deset prostovoljk, starih od 45 do 65 let, 12 tednov dvakrat dnevno uporabljalo testno kremo z 2 % vodnega ekstrakta lesa bele jelke (Belinal[®]) na eni polovici obraza ter glutealnega predela, ter placebo kremo na drugi polovici obraza ter glutealnega predela. Kožo obraza in telesa so negovale po dosedanjih ustaljenih postopkih, opustiti so morale le uporabo negovalnih izdelkov na mestih testiranja (krem, losijonov, serumov). Stanje kože sem spremljala z meritvami in ocenami, ki sem jih izvedla pred uporabo kreme ter po šestih in dvanajstih tednih uporabe kreme. Z meritvami vlažnosti kože, TEWL, gostote dermisa in retrakcije kože sem med študijo pri uporabi testne kreme potrdila izboljšanje teh parametrov. Testna krema je pripomogla tudi k dvigu minimalne eritemske doze. Prav tako so se pri njeni uporabi pokazali pomlajevalni učinki, saj sta se zmanjšali tako volumen kot površina gub, izboljšala pa se je tudi gladkost mikroreliefa kože.

Ključne besede: polifenoli, antioksidanti, les bele jelke (*Abies alba* Mill.), Belinal[®], krema.

ABSTRACT

A water extract of the white fir (*Abies alba* Mill.; Belinal[®]) is a rich source of natural polyphenols, containing about 70 % of them, and has already been used in dietary supplements. Since there is no data on the impact of this fir wood extract to the skin, the aim of the paper was to identify its effects on skin when used topically. For this purpose, ten volunteers, aged between 45 and 65, used the test cream twice per day for 12 straight weeks. The test cream contained 2 % of the white fir water extract (Belinal[®]) and was applied on the one half of the face including the gluteal part. Contrary, for the other half of the face, including the gluteal part, the placebo cream was utilized. Their faces and body skin were cared for as usually. They only had to stop using the various caring products on the test spots (such as creams, lotions and serums). I observed the skin condition by measurements and the grading procedures, which I had conducted before the usage of the cream and I also used the same procedures after using the cream for 6 and 12 weeks. By measuring the moisture of the skin, TEWL, density of dermis and also the retraction of the skin, I was able to confirm during the course of my study that these parameters do improve by using the test cream. The test cream also contributed to the increase of the minimal erythema dose. Additionally, the rejuvenating effects were also identified when using the cream since both the volume and the surface of the wrinkles decreased while the smoothness of the skin microrelief improved.

Key words: polyphenols, antioxidants, the white fir wood (*Abies alba* Mill.), Belinal[®], cream.

SEZNAM OKRAJŠAV

Polifenoli	Polifenolne spojine, polifenolne učinkovine, polifenolni antioksidanti
UV	Ultravijolično valovanje
UVC	Ultravijolično sevanje C
UVB	Ultravijolično sevanje B
UVA	Ultravijolično sevanje A
angl.	angleško
UZ	Ultrazvok
MED	Minimal Erythema Dose (minimalna eritemska doza)
TEWL	Transepidermal Water Loss (transepidermalna izguba vode)
ROS	Reactive Oxygene Species (reaktivne kisikove snovi)
RNS	Reactive Nitrogen Species (reaktivne dušikove snovi)
SOD	Superoksid dismutaza
CoQ10	Koencim Q10
DNK	Deoksiribonukleinska kislina
TEA	Trietanolamin
CSI	Complete Skin Investigation
VFQ	VisioFace Quick
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
RSD	Relativni standardni odmik
SEM	Standardna napaka povprečja

1. UVOD

1.1. OPREDELITEV PROBLEMA

Polifenoli so raznolika skupina spojin in so glavni sekundarni metaboliti rastlin. To so spojine, ki sicer za rast rastlin in vzdrževanje celičnih funkcij niso nujne, vendar pa so zanje pomembne, saj jim zagotavljajo zaščito. Rastlino ščitijo pred napadi virusov, bakterij, plesni in insektov ter povečujejo odpornost proti škodljivemu UV sevanju, ki sproži nastanek prostih radikalov. Delujejo pa tudi kot kemične signalne spojine pri cvetenju, oplojevanju ter prispevajo k barvi, vonju in okusu. V rastlinah jih je od 1 % do 2 %, v zrelih plodovih okoli 8,5 %. V drevesu se nahajajo predvsem v skorji in jedrovini. Delimo jih na flavonoide in neflavonoide. Njihova osnova je benzenov obroč, na katerega je vezana vsaj ena hidroksilna spojina. Običajno se nahajajo kot spojine z več hidroksilnimi spojinami, zato se je uveljavilo ime - **polifenoli** (1,2).

Prav zaradi zaščitnih učinkov polifenolnih spojin v rastlinah so v zadnjih desetletjih začeli podrobneje preučevati tudi ugodne učinke na živalski (človeški) organizem. V obliki prehranskih dopolnil se je izkazalo, da so učinkovit način za preprečevanja nastanka in napredovanja številnih kroničnih obolenj, kot na primer srčno-žilne bolezni, rak in sladkorna bolezen (3). Uveljavljajo se polifenolni antioksidanti, ki se nahajajo v zelenem čaju, jagodičevju (maline, robidnice, borovnice), grozdju in rdečem vinu, kot dober vir antioksidantov pa so se izkazale tudi polifenolne učinkovine iz skorje nekaterih iglavcev (4). Nekateri biološki učinki teh spojin na organizem so že znanstveno dokazani in razloženi, vendar so za popolno razumevanje na tem področju potrebne še številne raziskave.

1.2. NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE

1.2.1. NAMEN

Belinal® je tržno ime za vodni ekstrakt iz lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.), ki je bogat vir naravnih polifenolov in je že na tržišču v obliki prehranskih dopolnil.

Do sedaj niso bili znani učinki topikalnega nanosa Belinala® na kožo, saj doslej še niso bile narejene in objavljene raziskave *in vivo* delovanja ekstrakta iz lesa bele jelke na kožo živali niti ljudi. V ta namen sem pripravila kremo in izvedla placebo kontrolirano študijo vpliva kreme z Belinalom® na stanje dermisa, gub, vlažnosti in elastičnosti kože ter odziv kože na UV žarke. Ker je v ekstraktu delež nizkomolekularnih polifenolov bistveno večji, kot v dosedaj znanih ekstraktih iz iglavcev, je predvidoma tudi njegova penetracija v kožo boljša (4).

1.2.2. CILJI

Cilj naloge je bil ugotoviti učinke Belinala® na kožo. V ta namen sem izdelala testno in placebo kremo in z njima izvedla placebo kontrolirano slepo študijo učinkov Belinala® na desetih prostovoljkah. Ocenjevala sem stanje kože izbranih prostovoljk pred začetkom izvajanja študije (na podlagi diagnoze kože, anamneze, dermatološkega statusa in uporabe izdelkov ter na podlagi začetnih - referenčnih meritev), po šestih in po dvanajstih tednih uporabe kreme z 2 % Belinalom® v primerjavi s placebo kremo, ki je bila enaka po sestavi, a brez Belinala®.

Tako sem preverjala naslednje predvidene ciljne učinke Belinala®:

1.2.2.1. Primarni cilji

- Izboljšanje stanja dermisa (povečanje količine ustrezno strukturiranega kolagena in elastina): dvig intenzitete UZ slike dermisa.
- Izboljšanje fotozaščitne funkcije kože (povečanje MED).

1.2.2.2. Sekundarni cilji

- Izboljšanje stanja gub obraza.
- Povečanje debeline dermisa (UZ slika).
- Povečanje vlažnosti kože.
- Izboljšanje barierne funkcije kože - znižanje TEWL.
- Povečanje elastičnosti kože.

1.2.3. HIPOTEZE

Hipoteza 1:

Redna uporaba kreme z 2 % vsebnostjo Belinala® 2-krat dnevno, izboljša vlažnost, elastičnost in barierno funkcijo (TEWL) kože.

Hipoteza 2:

Redna uporaba kreme z 2 % Belinalom® ima pomlajevalni učinek na kožo - zmanjša vidnost gub in zgladi mikrorelief.

Hipoteza 3:

Redna uporaba kreme z 2 % Belinalom® lahko izboljša stanje strukturnih proteinov dermisa (povečanje gostote dermisa).

Hipoteza 4:

Redna uporaba kreme z 2 % Belinalom® lahko poveča minimalno eritemsko dozo in prispeva k UV zaščiti kože.

1.3. RADIKALI, STARANJE KOŽE IN ANTIOKSIDANTI

1.3.1. RADIKALI

Radikali so atomi, ioni ali nevtralne spojine, ki imajo vsaj na enem od energijskih nivojev en nesparjen elektron. Zaradi prisotnosti nesparjenega elektrona zelo hitro reagirajo s snovmi v svoji okolici, ker težijo k stanju, kjer so vsi elektroni v parih (5).

1.3.1.1. Reakcije radikalov

Radikalske reakcije razdelimo na pet tipov, ki jih vse srečamo tudi v našem telesu: (6)

- odvzem vodikovega atoma,
- adicija radikala na dvojno vez,
- reakcija med dvema radikaloma,
- reakcija dismutacije,
- reakcija izomeracije.

Pomembne so predvsem reakcije med radikali in neradikali. Pri reakciji med dvema radikaloma se prosta elektrona združita v kovalentno vez, pri reakciji med radikalom in neradikalom pa vedno nastane novi radikal. Ker je v telesu večina molekul neradikalnih, lahko na ta način že en sam radikal sproži obsežno verižno reakcijo. Kisik je nujno potreben za življenje in prehaja v telo s procesom dihanja, hkrati pa pri tem nastajajo mnoge reaktivne kisikove vrste. Radikalni procesi so torej nujni za normalno delovanje organizma, hkrati pa so vzrok staranja in številnih bolezni (7).

1.3.1.2. Vzroki za nastanek radikalov v telesu

Presežek radikalov nastaja zaradi notranjih dejavnikov, ki predstavljajo spontane kemične reakcije v našem telesu: uhajanje elektronov iz dihalne verige v mitohondrijih, encimske reakcije in radikalske reakcije v procesih vnetja oziroma v primerih aktivacije imunskega sistema. Neprestano pa smo izpostavljeni tudi zunanjim dejavnikom iz okolja (kajenje, alkohol, ...). Najpomembnejši zunanji dejavnik, ki igra pomembno vlogo pri učinkih na našo kožo, je UV sevanje, ki povzroči nastanek reaktivnih kisikovih (ROS) in dušikovih zvrsti (RNS), ki so opisane v podpoglavju 1.3.1.3. (6).

1.3.1.2.1. UV sevanja in njihovo prodiranje v kožo

V koži, ki je izpostavljena UV svetlobi, nastajajo radikali. UV žarke glede na različne valovne dolžine in učinke na koži delimo v tri skupine:

UVC - ultravijolično sevanje C (C angl. »cytotoxic«, toksičen za celice), je najmanjših valovnih dolžin (100-280 nm) in navadno (razen v področjih, kjer je ozonska plast najtanjša –

področje okoli južnega pola zemlje) ne dosežejo zemeljske površine, saj se absorbira v ozonski plati atmosfere, zato nimajo vpliva na našo kožo (8).

UVB - ultravijolično sevanje B (B angl. »burning«, opekline), je valovnih dolžin 280-320 nm in so glavni povzročitelj večine učinkov na našo kožo. Kratkotrajno izpostavljanje UV sevanju ima pozitiven učinek na kožo, saj se poveča sinteza vitamina D, ki varuje pred genetskimi poškodbami in karcinogenezo. Ob daljšem izpostavljanju pa prizadane predvsem epidermis in papilarni dermis ter povzroča najmočnejši eritem na koži, saj se ga 70 % absorbira v roženi plasti epidermisa (*stratum corneum*), 20 % v ostalih delih epidermisa in le 10 % doseže zgornjo polovico dermisa. (UVB je za približno 10- do 100-krat bolj eritematogen kot UVA). UVB povzroča fotokemične učinke na keratinocite, melanocite, zarodne celice epidermisa, Langerhansove celice v epidermisu in fibroblaste, limfocite, makrofage, granulocite, mastocite in na kapilare v dermisu. Povzroča akutne (npr. sončne opekline) in različne premaligne spremembe ter kožnega raka. UVB žarki slabše prehajajo skozi oblake in ne prehajajo skozi steklo, prehajajo pa skozi vodo (8,9).

UVA - ultravijolično sevanje A (A angl. »ageing«, staranje), je valovnih dolžin 320-400 nm. V prevelikih dozah povzroči rdečino ter lahko tudi opekline. UVA žarki se večinoma absorbirajo v epidermisu, 20–30 % pa v dermisu, sežejo pa celo do vrhnjih delov podkožja. Učinki UVA sevanja poleg že pri UVB naštetih celic v epidermisu, v dermisu prizadanejo še kolagen, žile, elastična vlakna in fibronektin. UVA sevanje ima pomembno vlogo pri staranju kože in pri nastanku kožnega raka, še posebno pri nastanku melanoma, saj prodre v globlje plasti kože. UVA žarki dobro prehajajo skozi oblake, skozi steklo in tudi globoko v vodo (8,9).

1.3.1.3.Reaktivne zvrsti v koži

V koži nastanejo različne vrste reaktivnih spojin, ki jih delimo v dve skupini: (7):

- reaktivne kisikove zvrsti (ROS),
- reaktivne dušikove zvrsti (RNS).

1.3.1.3.1. Reaktivne kisikove zvrsti (ROS - reactive oxygene species)

Pojem reaktivne kisikove zvrsti zajema kisikove proste radikale ter nekatere neradikalske derivate kisika (Tabela 1). Vsem reaktivnim kisikovim zvrstem je skupno, da so visoko reaktivne in lahko oksidirajo katero koli organsko molekulo v organizmu od ogljikovih hidratov, maščob ali

aminokislin do nukleinskih kislin (7). Tako lahko singletni kisik (1O_2), ki nastaja pri lipidni peroksidaciji in na površini kože ob prisotnosti UVA sevanja in porfirinov v bakterijah, ki so fiziološko prisotne na površini kože oksidira holesterol, skvalen in nenasičene acilne ostanke v sebumu, s čimer pospeši lipidno peroksidacijo. UVB sevanje pa spodbudi predvsem nastanek superoksidnega radikala ($O_2^{\cdot-}$) preko aktivacije nikotinamidadenin dinukleotid fosfatne oksidaze in reakcij v dihalni verigi, nastane pa lahko tudi pod vplivom UVA sevanja (10).

Tabela 1. Pregled reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS) (5).

REAKTIVNE KISIKOVE ZVRSTI			
KISIKOVI RADIKALI		NERADIKALI	
O_2	kisik (v tripletnem stanju)	1O_2	singletni kisik
$O_2^{\cdot-}$	superoksidni anionski radikal	O_3	ozon
HO^{\cdot}	hidroksilni radikal	H_2O_2	vodikov peroksid
HOO^{\cdot}	hidroperoksilni radikal	$HOCl$	hipoklorna kislina
ROO^{\cdot}	peroksilni radikal	$ROOH$	hidroperoksid
RO^{\cdot}	alkoksilni radikal	$ROOR$	peroksid
ArO^{\cdot}	ariloksilni radikal		
UQ^{\cdot}	semikinonski radikal		
$^1O_2^{\cdot}$	vzbujena oblika singletnega kisika		

1.3.1.3.2. Reaktivne dušikove zvrsti (RNS - reactive nitrogen species)

Reaktivne dušikove zvrsti zajemajo tako dušikove radikale kot tudi reaktivne dušikove zvrsti, ki pa po svoji strukturi niso radikali. UV sevanje posredno vpliva tudi na nastanek reaktivnih dušikovih spojin, saj vpliva na povečano nastajanje citokinov, rastnih dejavnikov ter ostalih vnetnih dejavnikov ter s tem vplivajo na stimulacijo dušikovega oksida (NO^{\cdot}). Velike količine NO^{\cdot} so odgovorne za nastanek začetnih procesov pri sončnih opeklinah v koži in sončnemu eritemu ter povečanje vnetnih procesov, spodbujenih z UV žarki (10). Pregled reaktivnih dušikovih zvrsti je prikazan v tabeli 2.

Tabela 2. Pregled reaktivnih dušikovih zvrsti (RNS) (5).

REAKTIVNE DUŠIKOVE SPOJINE			
DUŠIKOVI RADIKALI		NERADIKALI	
NO [·]	dušikov oksid	NO ⁺	nitrozilni kation
NO ₂ [·]	dušikov dioksid	NO ⁻	nitroksidni anion
		HNO ₂	dušikova (III) kislina
		NO ₂ ⁺	nitronijev ion
		ONOO ⁻	peroksinitrit
		ROONO	alkilni peroksinitrit

1.3.1.4. Oksidativni stres

Oksidativni stres je vsako stanje v celici ali tkivu, kjer začnejo prevladovati oksidativni procesi, s čimer se poruši prvotno in z antioksidanti nadzorovano ravnotežje med oksidacijami in redukcijami. Zmanjšuje se kapaciteta antioksidantov, kar vodi v postopno povečanje števila oksidativnih stresov v telesu. V zadnjih letih se je pojavilo razlikovanje med »pozitivnim oksidativnim stresom« in »oksidativnim stresom«. Prvi je oksidativni stres omejenega obsega in intenzitete. Njegovi učinki so za prilagajanje organizma na zunanje dejavnike ugodni in nujni. Oksidativni stres večjega obsega in intenzitete pa je za organizem vedno neugoden in škodljiv. Oksidativni stresi so v svoji osnovi enaki po vsem telesu, vendar pa se po posledicah (simptomih) razlikujejo. Zato so posledice oksidativnega stresa v koži, ki je bila izpostavljena UV sevanju, čisto drugačne, kot so posledice oksidativnega stresa v možganih. Vsak oksidativni stres v koži prizadane celične membrane (zarodna plast epidermisa, dermis in subcutis), in celične komponente (npr. proteine, DNA). Ker v zarodni plasti epidermisa poteka razmnoževanje celic, mutacije postanejo resnejši problem, ker se sorazmerno hitro prenašajo na nove generacije celic, ki v skrajnem primeru pripeljejo do nastanka kožnega raka (8).

Dejavniki, ki povzročajo nastanek oksidativnega stresa in so odgovorni za dvig koncentracij ROS in RNS so: (10, 11)

- **UV sevanje.** Nastane zaradi izpostavljanja solariju in/ali soncu. V večini primerov sta pogostost in obseg odvisna od nas samih, ker se pri sončenju sami odločamo, kako dolgo in v kolikšni meri se bomo sevanju izpostavljali in kako bomo zaščitili kožo. UV žarki in fotostimuliran oksidativni stres sprožijo v koži nastanek vnetja, stimulacijo žlez lojnic, melanogenezo, oksidacijo bioloških molekul ter spremembo v sestavi kože.

Povečana koncentracija oksidiranih lipidov in proteinov vpliva na spremembe v koži. Ta izgubi svojo barierno funkcijo, kar vodi do nastanka kožnih gub.

- **Onesnaženje okolja.**
- **Vdihovanje ozona z zrakom.** Stik pljučnega tkiva in površine dihalnih poti z ozonom postaja vse pogostejši problem v mnogih urbanih okoljih, ker nečistoče v zraku omogočajo nastajanje ozona v zraku.
- **Kajenje in sestavine v cigaretnem dimu.** V tem primeru kadilci sami vplivajo na pojav, obseg in pogostost oksidativnega stresa v pljučih.
- **Prisotnost bolezni.** (okužbe, poškodbe, krvno-žilne bolezni, maligne bolezni, ...)
- **Kronična vnetja.** Njihova pogostost raste s staranjem.
- **Psihološki dejavniki.** (psiho-emocionalni stres)
- **Prekomerne in dolgotrajne fizične obremenitve.**
- **Zmanjšan/moten vnosa antioksidantov s hrano.**
- **Okvara ali zmanjšana prisotnost encimov,** ki so odgovorni za odstranjevanje radikalov (SOD, katalaze, glutation-peroksidaze).

1.3.2. STARANJE KOŽE

Staranje je proces, ki se odvija v vseh organih, za nas najbolj opazne spremembe na koži pa prizadenejo epidermis, dermis in podkožna tkiva (12). Staranje kože je rezultat mnogih procesov, ki potekajo vzporedno ali zaporedno in se med seboj prepletajo ter vodijo v postopno upadanje vseh funkcij kože v času od rojstva do smrti posameznika (8).

Procese staranja opisujejo različne teorije, med katerimi je tudi teorija o postopnem kopičenju poškodb sestavin kože, ki so jih povzročili radikali oziroma ROS in RNS.

1.3.2.1. Teorije staranja kože:

Gensko programiran proces. V našem genomu so zapisi za gene, ki vplivajo na dolžino življenjske dobe. To so geni, ki skrbijo za oblikovanje ustreznih odgovorov na oksidativne strese in zavirajo gene, ki staranje pospešujejo. Ker pa je oksidativni stres tipičen primer reakcij oksidacije, ki so največkrat posledica zunanjih dejavnikov, ne moremo trditi, da je staranje pogojeno le z genskim zapisom. Gre torej za povezavo med genomom in zunanjimi vplivi v pogojih upadanja življenjskih funkcij. Pri keratinocitih so ugotovili, da se s staranjem zmanjšuje izražanje rastnih faktorjev. Po 40. letu je tudi izražanje gena za elastin zmanjšano (8).

Mitohondrijska DNK. S staranjem se kopičijo poškodbe na mitohondrijski DNK, zaradi teh poškodb se s staranjem zmanjšuje tudi produkcija energije v celicah, saj upada oksidativna fosforilacija. Tako bi lahko bila funkcionalnost in mutacijski status mitohondrijev biološka markerja za staranje organizma (8).

Krajšanje telomer. Telomere so regija ponavljajočih nukleotidnih zaporedij na vsakem koncu kromatid, ki ščitijo notranjost kromosoma in zagotavljajo, da ne pride do izgubljanja dednih informacij (8). Ob vsakem podvajanju DNK se telomere skrajšajo in po približno 60. do 70. delitvah, celice izgubijo replikacijsko sposobnost in preidejo v starostno fazo, v kateri se več ne delijo (9).

Zmanjšanje aktivnosti ženskih in moških spolnih hormonov. Po 30. letu začnejo nivoji hormonov (estrogen, testosteron, dehidroepiandrosteron, rastni faktor) v telesu upadati, kar povzroča zmanjšanje sposobnosti za popravila napak na celičnem nivoju. Pojemanje aktivnosti spolnih hormonov tako pospešuje staranje (9, 13).

Zmanjšano delovanje nekaterih limfokinov. Imunski sistem s staranjem izgublja sposobnost zaznavati antigene, ki prihajajo od zunaj, in postaja vedno bolj občutljiv na sebi lastne antigene. Te avtoimunske spremembe prispevajo k degenerativnim spremembam tkiv. Poleg tega T-limfociti s staranjem izgubljajo funkcionalnost in manj učinkovito uničujejo nenormalne (poškodovane) celice kot pri mladem organizmu (14).

Delovanje ROS, RNS in iz njih izviraajočih oksidativnih stresov. Glavni vzrok staranja kože so prav radikali iz skupin ROS in RNS. S staranjem njihova koncentracija raste, učinkovitost in kapaciteta telesnih antioksidantov pa upadeta, kar vodi v oksidativni stres. Prek ROS in RNS se v procesih staranja vključujejo tako notranji dejavniki (metabolizem), kot zunanji dejavniki (UV sevanje - fotostaranje) (8).

1.3.2.2. Intrinzično staranje

Intrinzično staranje je povezano z dogajanjem v organizmu ter vključuje škodljive procese in snovi, ki nastajajo v celicah in tkivih, ter so v določeni meri genetsko pogojeni (9). Znaki intrinzičnega staranja kože so opisani v tabeli 3.

Tabela 3. Pregled sprememb, ki spremljajo intrinzično staranje kože (8,13).

Na ravni epidermisa	Na ravni dermisa	Na ravni subkutisa
Izravnavanje epidermalno-dermalnega stika.	Tanjšanje debeline za približno 1,1 % na leto.	Pride do prerazporeditve podkožnega maščevja in zmanjšanje celokupnega volumna.
Tanjšanje epidermisa za 50 % med 50. in 80. letom starosti.	Zmanjšanje žilne gostote.	
Zmanjšanje deleža vode v roženi plasti kože (<i>stratum corneum</i>) - pojav hrapavosti kože.	Počasnejša in manj učinkovita termoregulacija kože.	
Število celic se zmanjšuje, razmnoževanje v zarodni plasti pa upočasnjuje.	Zmanjšanje količine elastina in kolagena (1-2 % manj na leto).	
Keratinociti že v zarodnem sloju postajajo ploščati.	Upadanje količine hialuronske kisline in glukozaminoglikanov.	
Pojav neenakomerne pigmentacije.	Upadanje števila znojnic in lojnic.	
Zmanjševanje števila Langerhansovih celic (veča se pogostost in obseg infektivnih obolenj).	Zmanjšanje števila živčnih končičev, kar se odraža na spremembi in upadu senzorne funkcije kože.	
Čas celjenja ran se podaljšuje.		

1.3.2.3. Ekstrinzično staranje

Ekstrinzično staranje je staranje, ki ga povzročajo zunanji dejavniki, med katerimi je izpostavljanje UV sevanju, torej soncu in solariju, razlog kar za 80 % ekstrinzičnega staranja. Njegove posledice se odražajo na spremembi strukture, funkcije in videza kože (8,15).

1.3.2.3.1. Fotostaranje kože ali dermatohelioza

Fotostaranje je vedno rezultat fotopoškodbe kože z UV sevanjem. Ti vplivi se kopičijo tekom našega življenja in so odvisni od trajanja izpostavljenosti UV sevanju, od vrste kože in njene pigmentacije. Kot je opisano v podpoglavju 1.3.1.2.1., se krajše valovne dolžine (UVB) večinoma absorbirajo v epidermisu, daljše valovne dolžine (UVA) pa prodrejo v globlje plasti

kože (dermis). Soncu najbolj izpostavljena mesta so obraz, vrat, zgornji del trupa (rame, dekolte), hrbtišča rok ter podlahti (8,9). Spremembe, ki spremljajo fotostaranje kože, so opisane v tabeli 4.

Tabela 4. Pregled sprememb, ki spremljajo fotostaranje kože (8,13).

Na ravni epidermisa	Na ravni dermisa	Na ravni subkutisa
Zadebelitev epidermisa zaradi spremenjene diferenciacije keratinocitov zaradi UV sevanja.	Povečanje prečno zamreženega kolagena, vlakna postanejo neorganizirana. Zmanjšanje količine kolagena I in III zaradi prisotnosti encima kolagenaze, ki ga sproži UV sevanje.	Nespremenjen.
Zmanjšanje deleža lipidov v roženi plasti kože (<i>stratum corneum</i>) - lahko vodi do kseroze kože.	Upadanje količine hialuronske kisline in glukozaminoglikanov (pri fotopoškodovani koži se v dermisu zmanjša količina hialuronske kisline in poveča količina hondroitin sulfata).	
Debel, tog, krhek, fotopoškodovan epidermis.	Nenormalno kopičenje elastina (prisoten kot amorfen elastotičen material).	
Pojav neenakomerne pigmentacije kože z videzom usnjene teksture, pojav sončnih peg (<i>lentigo solaris</i>) ter malignih kožnih lezij, aktiničnih in seboroičnih keratoz.		

1.3.3. ANTIOKSIDANTI

Antioksidanti so encimi, proteini, peptidi in najrazličnejše druge spojine, ki večinoma že v nizkih koncentracijah znatno upočasnijo, odstranijo ali preprečijo verižne reakcije in druge nekontrolirane reakcije oksidacije, ki jih sprožajo reaktivni radikali ali druge reaktivne zvrsti kisika in dušika. Pri reakciji antioksidanta z radikalom nastane stabilen radikal, ki v večini primerov ni več sposoben nadaljevati oksidacije (16).

1.3.3.1. Delitev antioksidantov glede na **izvor**: (7)

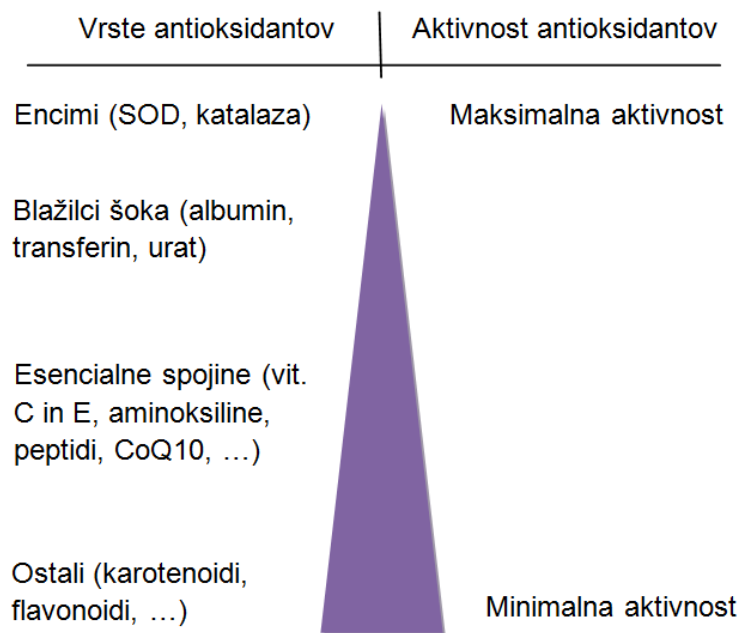
- **Endogeni**, ki nastajajo v telesu in se delijo na:
 - Encimske (SOD, glutacion peroksidaza, glutacion reduktaza, glutacion-S-transferaza, katalaza)
 - Neencimske (glutacion, sečna kislina, bilirubin, CoQ10, ...)
- **Eksogeni**, ki jih v telo vnašamo s hrano (vitamin C, vitamin E, karoteni, polifenoli, ...)

1.3.3.2. Delitev antioksidantov glede na **mehanizma delovanja**: (7,16)

- **Sekvestratorji kovin**. Nase vežejo ione kovin prehoda in s tem zmanjšajo nastanek nevarnih hidroksilnih radikalov. Antioksidanta transferin, laktoferin - kelacija železa, antioksidant albumin - kelacija bakra.
- **Katalitično odstranjevanje ROS**. Katalizirajo pretvorbo radikalov in reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin v manj reaktivne produkte. Sem spadajo: katalaza, glutacion peroksidaza in glutacion-S-transferaza.
- **Lovilci radikalov**. Reagirajo z radikali preden le-ti reagirajo z drugimi pomembnimi molekulami. Delujejo tako, da prekinajo verižne reakcije ali kot inhibitorji sprožitve radikalske reakcije. Vsem tem antioksidantom je skupna lastnost, da imajo v molekuli enega ali več reaktivnih vodikov, vezanih na heteroatom (žveplo ali kisik). Ta vodik enostavno preide na radikal, pri tem pa nastane nov, vendar stabilnejši in manj škodljiv radikal. To so antioksidanti: vitamin C, vitamin E, polifenoli, ...

1.3.3.3. Hierarhija antioksidantov (16)

Antioksidante po hierarhiji delimo glede na učinkovitost in zastopanost v organizmu (Slika 1). Najučinkovitejši so endogeni antioksidanti (encimi), drugi so antioksidanti, ki se imenujejo blažilci šoka, ker so na voljo v krvi in drugih tkivih v visokih koncentracijah (albumin, transferin in sečna kislina). V tretjo skupino spadajo esencialni antioksidanti (vitamini, mikroelementi in elementi v sledovih ter antioksidanti) in spojine, ki jih telo tvori kot intermediate pri sintezi bolj kompleksnih spojin (skvalen, CoQ10). Četrto skupino antioksidantov, ki je najštevilčnejša, pa predstavljajo strukturno različne spojine naravnega, predvsem rastlinskega izvora (karotenoidi, polifenoli, ...).



Slika 1. Delitev antioksidantov glede na učinkovitost in zastopanost v organizmu.

Antioksidanti, ki imajo v molekuli dvojne vezi, lahko reagirajo z radikali tako, da se le-ti adirajo na dvojno vez in pri tem nastane nov, stabilnejši radikal, ki se lahko regenerira ali pa izloči iz telesa (16).

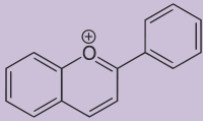
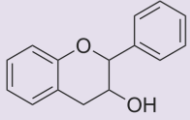
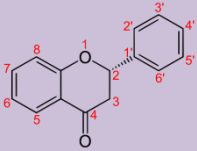
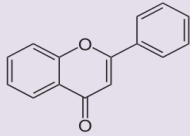
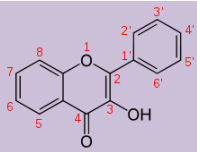
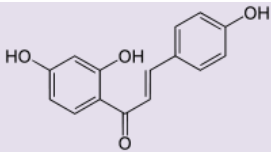
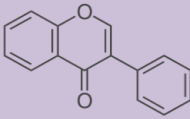
1.4. (POLI)FENOLNE SPOJINE KOT ANTIOKSIDANTI - PREGLED PERORALNIH IN TOPIKALNIH ZAŠČITNIH UČINKOV

Fenol je aromatska organska skupina, s kemijsko formulo C_6H_5OH . Rastlinski fenoli so aromatski metaboliti z eno ali več kislih hidroksilnih skupin, pripetih na aromatski fenilni obroč. Ker se običajno nahajajo kot spojine z več hidroksilnimi spojinami, se je uveljavilo ime **polifenoli** in kot je že zapisano v uvodu, jih delimo na dve skupini: flavonoide in neflavonoide.

Flavonoidi, predstavljajo najbolj preučevano skupino fenolnih spojin. Ime so dobili po prvih izoliranih spojinah iz te skupine, ki so bile rumene barve (lat. flavus = rumen). So najbolj barvita skupina rastlinskih pigmentov. Med najpomembnejše komponente spadajo antocianidini, ki tvorijo pigmente večine rastlin. Dajejo rumeno, rdečo in modro barvo cvetovom, plodovom in listom. Prisotni so povsod v listni kutikuli in epidermalnih celicah lista. Njihove vloge v rastlinah so zelo različne: privabljajo opraševalce, uravnavajo rast, zavirajo bakterijske in virusne encime ter ščitijo pred UVB sevanjem. V terapevtske namene jih uporabljamo zaradi antioksidativnih lastnosti, dokazali pa so tudi pozitivne učinke na vene in kapilare (17,18).

Obstaja okrog 500 naravnih flavonoidov, ki jih glede na kemijsko zgradbo aglikonskega dela (nesladkorni del molekule) lahko razdelimo na 7 skupin, ki so prikazane v tabeli 5 (18,19). Najpomembnejši viri flavonoidov so sadje (plodovi citrusov, šipek, marelice, češnje, grenivke, črni ribez, borovnice, jabolka), zelenjava (čebula, zeleni poper, brokoli, paradižnik, špinača), listi zelenega čaja, soja, med, rdeče vino in zdravilne rastline (ginko, pegasti badelj, šentjanževka in glog) (18).

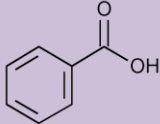
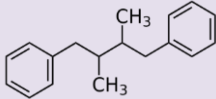
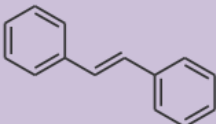
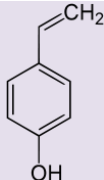
Tabela 5. Pregled flavonoidov (16-19).

FENOLNE SPOJINE - FLAVONOIDI			
DRUŽINA SPOJIN	OSNOVNO OGRODJE	PRIMERI SPOJIN	VIRI
Antocianidini		Malvidin Cianidin Apigenidin	Rdeče grozdje, rdeče vino Češnje, maline, jagode, grozdje Obarvano sadje in lupine
Flavanoli in proantocianidini		Epikatehin Katehin Epigalokatehin Epikatehingalat Epigalokatehin galat	Les bele jelke, zeleni čaj Les bele jelke, rdeče vino Kakav, čokolada
Flavanoni		Naringin Taksifolin Hesperetin Pinocebrin	Citrusi Med, propolis
Flavoni		Apigenin Luteolin Tangeritin Krizin	Zelena, peteršilj
Flavonoli		Kamferol Kvercetin Mircetin	Endivja, brokoli, por, radič, grenivka, črni čaj Čebula, solata, brokoli, brusnice, lupine jabolka, jagodičevje, olive, čaj, rdeče vino Bрусnice, grozdje, rdeče vino
Halkoni		Butein Izolikviritigenin	
Izoflavoni		Formononetin Genistein	Soja

Neflavonoidi (Tabela 6) so neobarvane fenolne spojine, ki pripomorejo k intenziteti in stabilnosti barve (npr. rdeča vina). Fenolne kisline so poznane kot močni antioksidanti. Med

neflavonoide spadajo tudi stilbeni, ki se nahajajo v koži grozdne jagode. Hlapni fenoli so prisotni v manjših koncentracijah kot ostali fenoli, vendar imajo velik vpliv na senzorične lastnosti. Najpomembnejša predstavnika sta vinil in etil fenol (20).

Tabela 6. Pregled neflavonoidov (20).

FENOLNE SPOJINE - NEFLAVONOIDI					
DRUŽINA SPOJIN	OSNOVNO OGRODJE	PRIMERI SPOJIN			VIRI
Fenolne kisline		HIDROKSIBENZOJSKE	HIDROKSICIMETNE	KUMARINI	Les bele jelke, zeleni čaj, olive, hibiskus Les bele jelke, grozdje, zelene alge Les bele jelke
		Protokatehuična			
		Galna	Para-kumarinska		
		Salicilna	Kavna		
		Vanilinska	Ferulina		
Gentinska	Sinapinska				
Lignani		Lariciresinol Ekoizolaricirezinol Ciklolaricirezinol			Les bele jelke
Stilbeni		Resveratrol			Kožica grozdne jagode
Hlapni fenoli		Vinil fenol Etil fenol			

1.4.1. PYCNOGENOL® - EKSTRAKT IZ LUBJA FRANCOSKEGA OBMORSKEGA BORA (*PINUS MARITIMA* MILL.)

Pycnogenol® (v nadaljevanju bom uporabljala nezaščiteno slovensko ime pknogenol) je najbolj znan izvleček iz lubja francoskega obmorskega bora (*Pinus maritima* Mill). Vsebuje polifenolne komponente: flavonoide (katehin, epikatehin, taksifolin), proantocianidine in fenolne kisline (kavna kislina, ferulna kislina, p-hidroksibenzojska kislina). Poleg antioksidativne aktivnosti ima pknogenol pomemben vpliv tudi na bolezn kardiovaskularnega sistema (aterosklerozo) ter na vnetne procese. Deluje kot inhibitor encima angiotenzin-konvertaze in kot inhibitor zlepljanja

trombocitov (21). Značilno za piknogenol je, da vsebuje razmeroma velik delež visokomolekularnih polifenolnih učinkovin, ki se slabo absorbirajo iz črevesja, prav tako pa slabo oziroma ne penetrirajo v kožo (4).

S topikalnim nanosom so bile narejene raziskave na živalih. Na podganah je bila narejena raziskava hitrosti celjenja ran (22). Podgane so razdelili v tri skupine, ki so jim 1-krat dnevno na rano aplicirali gel, ki je vseboval različne koncentracije piknogenola: 1 %, 2 % in 5 %. Ugotovili so, da je gel z 1 % vsebnostjo piknogenola za dan in pol skrajšal čas celjenja rane v primerjavi s skupino, ki piknogenola ni vsebovala. Uporaba 2 % je skrajšala čas za skoraj 3 dni, medtem ko je 5 % vsebnost še pospešila čas celjenja (22). Študija na miših pa opisuje učinkovitost piknogenola pri zmanjševanju vnetne reakcije po izpostavitvi UV sevanju. Miši so 3-krat dnevno zaporedoma izpostavljali UV sevanju in po sevanju aplicirali losjon, ki je vseboval piknogenol. Losjon z vsebnostjo 0,05 % piknogenola je vnetno reakcijo kože zmanjšal za 22 %, z 0,1 % vsebnostjo piknogenola pa za 13 %. Ko pa so 0,2 % piknogenolu dodali še cis-urokainsko kislino, se je vnetna reakcija kože zmanjšala za 18 %. V teh raziskavah je potrjeno, da piknogenol pospešuje celjenje ran ter zmanjša vnetno reakcijo kože po izpostavljanju UV žarkom (23).

Piknogenol je sicer v uporabi po vsem svetu kot prehransko dopolnilo in je bilo o vplivu na kožo narejenih nekaj raziskav na starajočo se kožo pri peroralnem vnosu. V eni od študij izvedenih na 20 zdravih ženskah med 55 in 68 letom starosti, ki so na dan zaužile 75 mg piknogenola (24), so ugotovili zmanjšanje gub ter izboljšano gladkost kože. Piknogenol je povečal tudi produkcijo hialuronske kisline za 44 %, izboljšal elastičnost kože za 25 % in navlaženost za 8 % (pri ženskah s suho kožo celo 21 %). Ugotovili so tudi, da stimulira tvorbo kolagena, izboljša melazmo in dvigne minimalno eritemsko dozo (MED) (24). Študija na stodvanajstih ženskah, mlajših od 60 let, fototip III in IV, s solarnim lentigom in znaki fotopoškodovane kože pa je potekala v dveh delih (25). Najprej so ženske razdelili v dve skupini. 24 žensk je 12 tednov uživalo 100 mg piknogenola na dan, drugo skupino (88 žensk) pa so razdelili v dve podskupini, in sicer prva je 24 tednov dnevno zaužila 40 mg piknogenola in uporabljala kremo z UV zaščitnim faktorjem. Druga podskupina pa je bila prvih 12 tednov le pod opazovanjem in ni uživala piknogenola, naslednjih 12 tednov pa je uživala 40 mg piknogenola na dan in uporabljala kremo z UV zaščitnim faktorjem. Merili so zmanjšanje in posvetlitev pigmentacij, stanje gub in mikroreliefa kože. Ugotovili so, da so se v skupini, ki je na dan zaužila 100 mg piknogenola signifikantno zmanjšale in posvetlile pigmentacije ter izboljšalo stanje gub ter mikroreliefa. V drugi skupini so prav tako zaznali izboljšanje parametrov kože, vendar ne tako izrazito (25).

1.4.2. ABIGENOL® - EKSTRAKT IZ LUBJA BELE JELKE (*ABIES ALBA* MILL.)

Raziskave so pokazale, da poleg bora tudi drugi iglavci vsebujejo podobne zmesi polifenolov, ki so enakovredna ali učinkovitejša alternativa piknogenolu. V ta namen sta zanimivi tudi bela jelka in smreka. Podrobnejša raziskava spojin v skorji smreke je pokazala prisotnost različnih prostih ali glikozidnih monoarilnih spojin (*p*-kumarna kislina, tahiozid), stilbenov (piceid, astringin, izorapontin), lignanov (pinoresinol), flavonoidov (katehin, metilkatehin, dihidrokvercetin, izoramnetin) ter proantocianidinov (procianidin B1 in B3, procianidinski polimeri) (26). Ugotovljeno je bilo, da lubje bele jelke iz kočevskega gozda, predstavlja boljšo alternativo lubju obmorskega bora kot pa lubje navadne smreke (27). Ekstrakt lubja smreke ima namreč le 0,6-kratno, ekstrakt lubja bele jelke (ki so ga poimenovali Abigenol®) pa 1,6-kratno antioksidativno aktivnost piknogenola (27). Na podlagi tekočinske kromatografije visoke ločljivosti so sklepali, da je lubje bele jelke tudi po vrstah spojin, ki jih vsebuje, bolj sorodno lubju bora, kot pa je to lubje smreke. V izvlečku iz lubja bele jelke so identificirali tri flavan-3-ole in tri dimere proantocianidinov: katehin, epikatehin, (epi) galokatehin, (epi) galokatehin-(epi)galokatehin in (epi)ketehin-(epi)katehin (28).

V raziskavah je bil preverjan tudi vpliv izvlečka lubja bele jelke na srčno-žilne bolezni na budrah in podganah (3,29,30). Z izvlečkom iz lubja bele jelke so potrdili, da ima izvleček ugodne učinke na srčno-žilni sistem ter ugodne zaščitne učinke pri ishemično-reperfuzijskih okvarah (3,29,30).

Glede vpliva Abigenola® na kožo ni objavljenih raziskav. Abigenol® se pridobiva iz lubja bele jelke, v nasprotju z Belinalom® ki se pridobiva iz lesa.

1.4.3. PREGLED NEKATERIH OSTALIH ŠTUDIJ POLIFENOLNIH SPOJIN

Polifenole najdemo v zelenjavi, sadju, žitih, lesu in lubju ter imajo naslednje učinke, ki so v nadaljevanju opisani z nekaterimi študijami.

Antioksidativno delovanje - Fenolna skupina v polifenolih lahko sprejme elektron in nastane stabilen fenoksi radikal, s čimer se prepreči oksidacija celičnih komponent. Polifenolne spojine zato delujejo kot lovilci prostih radikalov, predvsem reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS) in s tem ščitijo celične lipide, proteine in DNA pred oksidativnimi poškodbami (31).

Antiinflamatorno delovanje - Vnetje je lokalna reakcija na poškodbo v tkivu, pri kateri pride do oteklina, rdečine in bolečine in ga delimo na akutno in kronično vnetje (nastajanje velikih in

vedno novih količin ROS IN RNS ter izločanje citokinov, ki pripomorejo k vnetju). V več študijah so bili dokazani pozitivni učinki nekaterih polifenolov, predvsem iz belega in rdečega grozdja. Flavonoidi in proantocianidi iz grozdja zmanjšajo kronična vnetja, bodisi z modulacijo vnetnih poti ali z zmanjšanjem ROS (31). Proantocianidini iz grozdnih pešk pa imajo močno protivnetno delovanje, saj odstranijo proste radikale, preprečujejo peroksidacijo lipidov in zavirajo nastanek vnetnih citokinov (31).

Protimikrobno delovanje - Način protimikrobnega delovanja polifenolnih spojin je odvisen od njihove koncentracije. V manjših koncentracijah vplivajo na encime, ki so povezani z oskrbo bakterijske celice z energijo, medtem ko večje koncentracije povzročijo denaturacijo proteinov v bakterijski celici. Na citoplazemski membrani bakterij povzročijo, da pride do sprememb permeabilnosti membran. Lahko pa pride tudi do sprememb v sestavi maščobnih kislin in vsebnosti fosfolipidov v celici (32). Dokazano je, da polifenolne učinkovine p-kumarna, kavna, ferulna in cimetna kislina inhibirajo rast bakterij, tako na po Gramu pozitivne kot po Gramu negativne bakterije (33).

Celjenje ran - je proces, ki obsega 4 faze: Hemostaza (ustavitev krvavitve), inflamatorna faza (vnetna faza), faza proliferacije (nastanek vezivnega tkiva) in faza remodelacije (zorenje tkiva - prične se epitelizacija oz. rast povrhnjega sloja kože). Polifenoli spodbujajo angiogenezo (tvorjenje novega omrežja kapilar in žil) v fazi proliferacije in pospešujejo celjenje rane, kot učinkovit pa se je pokazal ekstrakt grozdnih pešk (31).

Zaščita pred UV sevanjem - Polifenoli ščitijo kožo pred UV sevanjem in so tudi pomembna sestavina v kozmetičnih pripravkih za nego kože po izpostavljanju soncu. Za nekatere fenolne spojine in flavonoide je bilo dokazano, da učinkovito zvišujejo minimalno eritemsko dozo in zmanjšujejo eritem na koži (31). Kot je navedeno v eni od študij je uporaba resveratrola na 15 prostovoljnih pokazala pozitivne učinke proti opeklinam (31). Na kožo hrbta so označili 6 točk. Prostovoljce so štiri dni zaporedoma obsevali z UV žarki. Prve štiri točke so vsebovale: zmes antioksidantov (vitamin C, vitamina E, ekstrakt ameriškega slamnika, ekstrakt kamilice in kofeina), resveratrol, kombinacijo resveratrola in zmesi antioksidantov ter izdelek brez učinkovine. Zadnji dve točki sta bili kontrolni (točko 5 so obsevali z UV sevanjem, na točko 6 pa niso nanесли ne učinkovine, niti je niso obsevali). Na točki, ki je vsebovala zmes antioksidantov niso dokazali zaščitnega učinka pred UV sevanjem, medtem sta točki, ki sta vsebovali resveratrol sam ali v kombinaciji z antioksidanti, pokazali signifikantno izboljšanje zaščite kože pred UV sevanjem, saj je bila rdečina 24 ur po obsevanju komaj vidna (34).

Depigmentacija kože - Melanin nastaja v procesu melanogeneze iz aminokislina tirozin preko verige kemijskih reakcij s pomočjo encima tirozinaze (ta razgrajuje tirozin, eden od produktov pri razpadu molekule pa je prav melanin). Opisano je sinergistično delovanje resveratrola in ekstrakta iz bele murve, ki vplivata na pigmentacijo kože, ker uravnavata oksidacijo tirozina (31).

Anti-age delovanje - Študije opisujejo, da so nekateri rastlinski polifenoli npr. iz zelenega čaja, grozdja, artičoke in soje učinkoviti za preprečevanje prezgodnjega staranja kože, ki ga izzove oksidativni stres (35). V raziskavi s topikalnim nanosom gela so primerjali učinke gela s flavonoidi, ki so jih pridobili iz ginka in gela, ki je vseboval zmes flavonoidov čajevca in rooibosa (36). 20 zdravih prostovoljk starih med 36 in 52 let je nanašalo gela dvakrat dnevno (zjutraj in zvečer). Po 28. dneh uporabe so merili naslednje parametre kože: vlažnost, gladkost, mikrorelief in gube. Ugotovili so, da se je vlažnost kože pri formulaciji z ginkom povečala za 27,9 %, gladkost se je povečala za 4,3 %, hrapavost kože se je zmanjšala za 0,4 %, gube pa so se zmanjšale za 4,6 %. Pri formulaciji, ki je vsebovala zmes čajevca in rooibosa so se pokazali najboljši rezultati pri zmanjšanju gub, za kar 9,9 %, medtem ko se vlažnost in gladkost kože nista izboljšali. Ugotovili so, da bi bili lahko slabši rezultati posledica flavonoidov, ki jih vsebujeta čajevca in rooibos, ki se hitreje razgradijo in vodijo k zmanjšanju antioksidativnega učinka (36).

Polifenolne spojine tako izkazujejo potencial za uporabo v izdelkih za preprečevanje staranja kože, UV poškodb, cejenja ran, depigmentacije kože, vsekakor pa bodo potrebne še nadaljnje raziskave.

1.5. BELA JELKA (*ABIES ALBA* MILL., NAVADNA JELKA, HOJA)

1.5.1. OPIS BELE JELKE

Bela jelka (*Abies alba* Mill., Silver fir) (Slika 2) spada v družino borovk (*Pinaceae*). Imenujejo jo tudi navadna jelka ali pa hoja. Ime izvira iz latinske besede »abire« - oditi, oddaljiti se, kar v prenesenem pomenu pomeni rasti v višino, kar opozarja na izredno višino, ki jo dosežejo (37). Je najvišje drevo iz rodu *Abies* v Evropi in raste v Alpah, Vogezih in Juri, na Balkanskem polotoku in v Karpatih. Manjša območja razširjenosti so še na Apeninskem polotoku, Korziki, v Centralnem masivu in v Pirenejih. V ugodnih razmerah lahko doseže starost od 500 do 600 let in višino od 60 do 65 m. V Sloveniji je za smreko in bukviyo tretja najpogostejša drevesna vrsta in se pojavlja na približno 30 % površine gozdov (38-41). Njena sistematika je prikazana v tabeli 7 (42).

Bela jelka je enodomna. Moški in ženski cvetovi so ločeni, a na istem drevesu. Ženski cvetovi so tipično na koncu najvišjih vej v krošnji, moški so ponavadi nižje v krošnji. Bela jelka cveti med aprilom in junijem. Popolnoma razvito seme raznaša veter od septembra do oktobra istega leta (43).

Tabela 7. Sistematika vrste *Abies alba* Mill. (42).

kraljestvo	<i>Plantae</i>	rastline
deblo	<i>Spermatophyta</i>	semenke
poddeblo	<i>Coniferophyta</i>	igličastolistne golosemnke
razred	<i>Pinopsida</i>	/
podrazred	<i>Pinidae</i>	storžnjaki
Red	<i>Pinales</i>	/
družina	<i>Pinaceae</i>	borovke
Rod	<i>Abies</i>	jelka
vrsta	<i>A. alba</i>	Bela (navadna) jelka

Deblo, katerega obseg meri od 0,5 do 4 m, je pokončno in ravno. Pri mladem drevesu je skorja gladka, sivkasto bela, s smolnimi žlezami, kasneje pa postane razpokana in izloča smolo (37,43) (Slika 3). Igllice so posamične, dolge 2-3 cm, zgornja stran je temno zelena, na spodnji strani iglic pa sta po dve srebrno beli črti, po katerih je drevo dobilo ime. Po tej lastnosti ga tudi prepoznamo (Slika 4). Za razliko od preostalih rodov iglavcev so storži (Slika 5) pokončni, zeleno rjavi, dolgi 10–16 cm, luske pa imajo na vrhu značilen izrastek. Ko so zrele, odpadejo in na drevesu ostane le gola osrednja os storža (37,44).



Slika 2. Bela jelka (*Abies alba* Mill.)



Slika 3. Deblo in skorja bele jelke



Slika 4. Igljice bele jelke



Slika 5. Storži bele jelke

1.5.2. OPIS LESA BELE JELKE

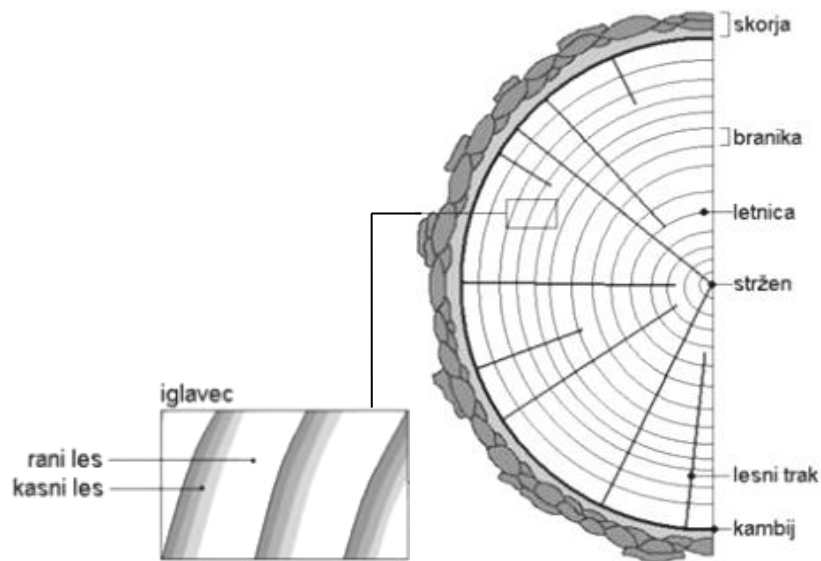
Les bele jelke (Slika 6) je rumeno bele do bele barve, pogosto s sivkastim ali modrikastim tonom in nima leska. Beljava in jedrovina se barvno ne ločita. Beljava ali svetlejši pas lesa je po nastanku mlajši in leži na zunanji strani debla; to je še fiziološko aktiven del lesa, po katerem se še pretakajo rudninske snovi. Jedrovina je osrednji in obenem najstarejši ter najobsežnejši del

debla. Ta del je modificirana beljava, se spreminja z rastjo in staranjem. Branike so različne (37).



Slika 6. Prečni prerez debla bele jelke

Ko drevesno deblo prerežemo prečno, lahko vidimo zanimivo sliko prereza (Slika 7). Najbolj zunanji del prerezanega debla je **skorja**. Njena naloga je, da varuje drevo pred hitrimi temperaturnimi spremembami in atmosfersko vlago. Skorji sledi **kambij**, ki je odgovoren za rast drevesnega debla v širino (37). Skrbi za delitev celic in priraščanje lesa navznoter ter skorje navzven. V lesu v normalnih okoliščinah nastane ena prirastna plast letno in jo imenujemo letna prirastna plast ali **branika**. Mejo med dvema branikama imenujemo **letnica** (44). **Stržen** je osrednji del debla ali enoletne korenine. Iz stržena se navzven širijo **trakovi**, ki potekajo radialno iz stržena proti skorji. Po teh trakovih se pretakajo hranilne snovi v vse dele drevesa (37). **Rani les** je les, ki je nastajal na začetku rastne sezone. Je svetel in pri beli jelki postopoma prehaja v rdečkasto rumen **kasni les**. Ta les je priraščal proti koncu vegetacijske dobe (44,45).



Slika 7. Makroskopska zgradba lesa bele jelke

1.6. BELINAL® - EKSTRAKT IZ LESA BELE JELKE (*ABIES ALBA* MILL.)

Ekstrakt iz lesa bele jelke (Slika 8), Belinal®, ima različne fiziološke učinke, med katerimi je primaren **antioksidativni učinek**. V Belinalu® je 36 različnih sestavin, predvsem polifenolov. Belinal® vsebuje tri glavne tipe polifenolov, katerih skupna vrednost znaša približno 70 %. To so **flavonoidi**, **fenolne kisline (skupaj približno 30 %)** in **lignani (približno 40 %)** (46).

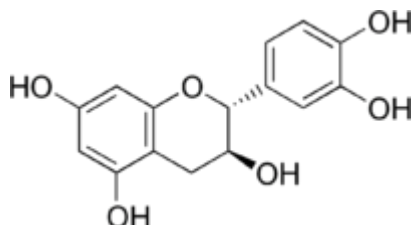


Slika 8. Glavna sestavina izvlečka Belinal® iz lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.) so rastlinski polifenoli, katerih delež znaša približno 70 %.

1.6.1. FLAVONOIDA V BELINALU® - KATEHIN IN EPIKATEHIN

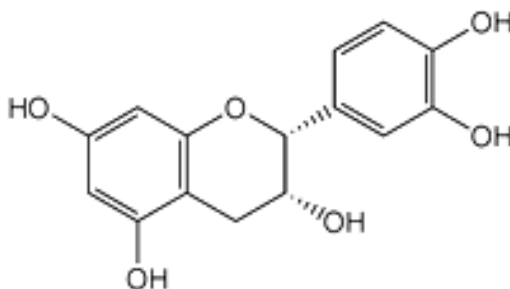
Flavonoidi v ekstraktu Belinal® so iz skupine procianidinov - katehin (Slika 9) in epikatehin (Slika 10), ki delujeta antioksidativno, protibakterijsko, protivnetno, ter varujeta srce in ožilje (46).

1.6.1.1. Katehin



Slika 9. Kemijska formula katehina

1.6.1.2. Epikatehin



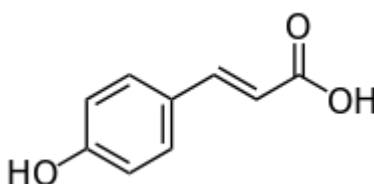
Slika 10. Kemijska formula epikatehina

1.6.2. NEFLAVONOIDI V BELINALU® - FENOLNE KISLINE IN LIGNANI

1.6.2.1. Fenolne kisline

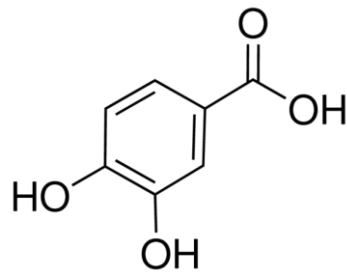
Glavne fenolne kisline v ekstraktu Belinal® so para-kumarna kislina (Slika 11), ki je derivat cimetne kisline in je v naravi najbolj prisotna in protokatehujska kislina (Slika 12) ter galna kislina (Slika 13), ki sta derivata benzojske kisline (46).

Para-kumarna kislina



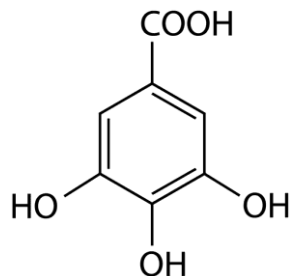
Slika 11. Kemijska formula para-kumarne kisline

Protokatehujska kislina deluje antioksidativno in protivnetno (3).



Slika 12. Kemijska formula protokatehujske kisline

Galna kislina je enostavna fenolna kislina z enim aromatskim obročem. Deluje antioksidativno, protivnetno, antikancerogeno in protimikrobno (47).

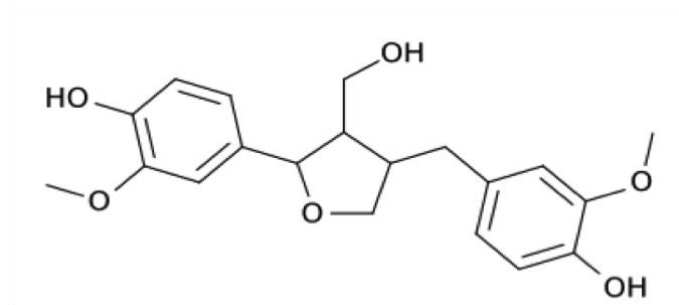


Slika 13. Kemijska formula galne kisline

1.6.2.2. Lignani

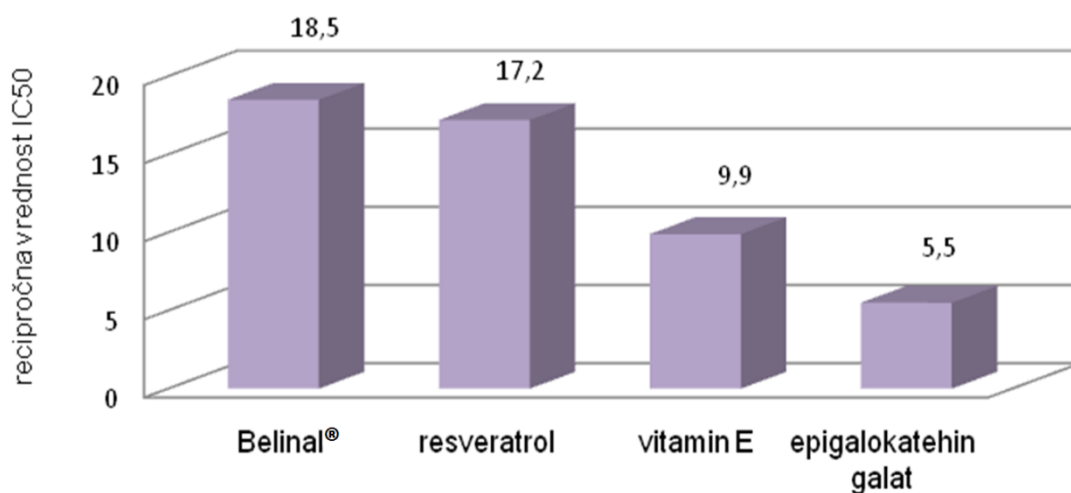
Lignani spadajo med najbolj učinkovite naravne antioksidante in biocide. Njihova primarna funkcija je kemijska obramba drevesa pred vdorom mikroorganizmov, lahko pa sodelujejo tudi pri regulaciji rasti (48).

Lignanov je v ekstraktu Belinal® približno 40 %, največ je lariciresinola in njegovih derivatov. Ta tip lignanov je prav specifičen za Belinal® (Slika 14) (46).



Slika 14. Kemijska formula lariciresinola - specifičen predstavnik ekstrakta Belinal®

Iz grafa 1 je razvidno, da ima Belinal® višjo antioksidativno aktivnost kot Resveratrol®, 2-krat višjo kot vitamin E in skoraj 4-krat višjo kot zeleni čaj (49). Primerjava s piknogenolom še ni bila izvedena. V tej primerjalni študiji različnih antioksidantov, so uporabili ekstrakt iz lesa bele jelke (serije oktober 2014), resveratrol: stilbenoid - tip naravnega fenola, ki se nahaja v rdečem vinu, vodotopno obliko vitamina E: d-alfa-tokoferil sukcinat in epigalokatehin galat: polifenol, ki ga najdemo v zelenem čaju (49).



Graf 1. Antioksidativna učinkovitost Belinala® v primerjavi z drugimi pogosto uporabljenimi antioksidanti (49).

2. RAZISKOVALNI DEL

Izvedla sem enojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (prostovoljke niso vedele, katera krema je testna in katera placebo) vpliva kreme z 2 % Belinala® na kožo na desetih prostovoljkah. Formulacijo za testno in placebo kremo sem izdelala sama. Cilj je bil razvoj formulacije s čim manj sestavinami, ki bi bistveno pripomogle k izboljšanju stanja kože.

2.1. RAZVOJ FORMULACIJE KREME

Izdelka, ki sta bila uporabljena v študiji, sta bila testna krema z 2 % Belinala® (označena kot krema A) ter placebo krema, ki je bila po sestavi enaka testni, a brez Belinala® (označena kot krema B). Recepturo za kremi sem izdelala in optimirala sama, kremo za študijo pa so po razviti recepturi izdelali v Galexu (Murska Sobota). Vse sestavine kreme so opisane v prilogi 1.

2.1.1. LABORATORIJSKE NAPRAVE IN PRIPOMOČKI

Laboratorijske naprave:

- precizna tehtnica Mettler Toledo 3000C,
- električno mešalo Heidolph RZR 2020,
- kuhalnik,
- vodna kopel IKA temperier bad,
- pH meter Iskra MA 5735,
- centrifuga Labofuge 200 Heraeus TCH.

Laboratorijski pripomočki:

- čaše različnih velikosti,
- steklena palčka,
- spatula,
- lonček (100 ml).

2.1.2. FORMULACIJA KREME

Del magistrske naloge je bila tudi izdelava (formulacija) kreme tipa olje v vodi (O/V), ki je najpogosteje uporabljena v negovalnih kozmetičnih izdelkih (homogena krema, ki se na koži

lepo razmaže in ji po nanosu pusti lahek in nemasten občutek). Preden je nastala končna krema z odločitvijo, da se za študijo uporabi 2 % učinkovina, sem na podlagi predhodnega znanja izdelala pet formulacij (Tabela 8). Cilj je bil pripraviti kremo, ki bo pokazatelj učinkovitosti Belinala® in bo sama baza imela čim manjši vpliv na kožo. Zato sem najprej pripravila placebo kremo, ki je bila sestavljena iz osnovnih sestavin, čeprav je popolnoma inerten placebo nemogoče formulirati, saj ima vsaka sestavina določen učinek na kožo. Tako sta bili dve formulaciji brez učinkovine, od katerih ena ni bila obarvana, pri drugi pa sem uporabila rjavo barvilo z namenom, čimbolj se približati barvi testne kreme, saj je ekstrakt bele jelke rjave barve. V ostale tri formulacije pa sem vgradila različne odstotke (1 %, 1,5 % in 2 %) ekstrakta bele jelke (Silver firwood extract *Abies alba* Mill.), serije 3932, november 2014.

Tabela 8. Sestava vseh krem.

	KREMA 1 brez učinkovine	KREMA 2 1 % Belinal®	KREMA 3 1,5 % Belinal®	KREMA 4 2 % Belinal®	KREMA 5 obarvana krema
Lanette N	✓	✓	✓	✓	✓
Stearinska kislina	✓	✓	✓	✓	✓
TEA	✓	✓	✓	✓	✓
Cetanol	✓	✓	✓	✓	✓
Tegosoft CT	✓	✓	✓	✓	✓
Mandljevo olje	✓	✓			
Marelično olje	✓	✓	✓	✓	✓
Cetiol SN	✓	✓	✓	✓	✓
TiO ₂	✓	✓	✓	✓	✓
Parafinsko olje			✓	✓	✓
Voda demineralizirana	✓	✓	✓	✓	✓
Glicerol	✓	✓	✓	✓	✓
Urea	✓	✓	✓	✓	✓
Phenonip	✓	✓	✓	✓	✓
TEA	✓	✓	✓	✓	✓
Belinal®		✓	✓	✓	
1 % raztopina rjava					✓
Dišava p.o. Cotton				✓	✓

2.1.2.1. Postopek priprave kreme

V 200 ml čašo sem zatehtala oljne komponente (Lanette N, Stearinska kislina, Cetanol, Tegosoft CT, Marelično olje, Cetiol SN, parafinsko olje in TiO₂) ter v 100 ml čašo vodne komponente (Demineralizirana voda, Glicerol, Urea, Phenonip, Belinal® - v testni kremi) in obe fazi segrevala na 75 °C. Temperaturo sem vzdrževala do združitve faz. Ko sta bili le-ti segreti, sem ju združila tako, da sem med mešanjem z električnim mehanskim mešalom dodala vodno fazo v oljno. V 10 ml čašo sem zatehtala demineralizirano vodo in TEA (trietanolamin). Dobro sem premešala, da sem dobila bistro raztopino, ki sem jo dodala vzorcu. Mešala sem nekaj minut, nato po vrsti dodala še dišavo in v placebo kremo še 1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151). Združeni fazi sem mešala do ohlaiditve, pri čemer je nastala homogena krema. Postopek dela, ugotovitve in vrednosti parametrov sem sproti zapisovala. Vrednotila sem senzorične lastnosti krem, izmerila pH in jih izpostavila testu centrifugiranja. Kreme sem nato prenesla v embalažo, ki sem jo opremila z osnovnimi informacijami o imenu izdelka ter datumom izdelave.

2.1.2.2. Vrednotenje senzoričnih lastnosti kreme

Pripravljene kreme sem postavila v vrsto glede na delež ekstrakta bele jelke in jih vrednotila. Senzorične lastnosti so opisne lastnosti, ki sem jih vrednotila po občutku. V to področje spada ugotavljanje videza, barve, vonja, mazljivost in občutka po nanosu (Tabela 9). Vzorcem sem ocenila videz, ki je moral biti homogen, brez mehurčkov in/ali grudic. Barvo sem ocenila tako, da sem primerjala vzorce glede na belo podlago. Vonj sem ocenila tako, da sem vonj formulacij primerjala z vonjem kreme brez učinkovine in dišave, ki ni imela značilnega vonja. Mazljivost sem ocenila tako, da sem vzorce razmazala po površini kože in nato ocenila penetracijo v kožo. Nazadnje sem ocenila občutek (lahek/težak, nemasten/masten), ki ga izdelek pusti na koži po nanosu.

Tabela 9. Lastnosti krem.

Formulacija	Videz	Barva	Vonj	Mazljivost	Film na koži	pH
Brez učinkovine	homogen	bela	brez vonja	zadovoljiva	viden zaostanek formulacije	5,9
1 %	homogen	svetlo rjava	rahel vonj po lesu	zadovoljiva	lahek, nemasten, zadovoljiva penetracija	5,8
1,5 %	homogen	rjava	vonj po lesu	dobra	lahek, nemasten, dobra penetracija	5,8
2 %	homogen	temnejše rjava	vonj po lesu	dobra	lahek, nemasten, dobra penetracija	5,7
Obarvana krema	homogen	temnejše rjava	rahel vonj po dišavi	dobra	lahek, nemasten, dobra penetracija	5,9

2.1.2.3. Vrednotenje fizikalno-kemijskih lastnosti

- pH vrednost krem

Izmerila sem tudi pH vrednost krem s pH metrom Iskra MA 5735. pH vrednost je merilo za kislost oziroma bazičnost snovi. Najbolj pomembna fiziološka značilnost kožne bariere je kisli pH na površini kože. Njegova vrednost se giblje med 5,4 in 5,9 in preprečuje razvoj patogenih mikroorganizmov (50). Vrednosti pH krem so se gibale v območju od 5,7 do 5,9, zato so bile vse razvite kreme primerne za nanos na kožo. Formulacija, ki sem jo izbrala je imela pH vrednost 5,7.

Elektrodo, umerjeno v pufrski raztopini s pH vrednostjo 7, sem potopila v vzorec in po določenem času odčitala pH vrednost vzorca. Po vsaki meritvi sem elektrodo sprala z destilirano vodo.

- Centrifugiranje

Centrifugiranje je metoda za preizkušanje fizikalne stabilnosti emulzij. Je test mehanske obremenitve, ki deluje pod vplivom centrifugalne sile, s katerim ugotavljamo morebitno nestabilnost kreme - »creaming« (dispergirane oljne kapljice se združijo in potujejo proti vrhu emulzije). Na koncu sem kreme izpostavila testu centrifugiranja: 10 minut na 5.000 obratih/min. V steklene epruvete sem napolnila vzorce z enako maso (5 g) in jih postavila v centrifugo. Test so prestale vse kreme. Ostale so homogene, to pomeni, da ni prišlo do razpustitve oz. ni prišlo do ločitve oljne in vodne faze.

2.1.2.4. Sestava testne in placebo kreme

Sestavine, ki sem jih uporabila za izdelavo krem in količine, so navedene v tabeli 10.

Tabela 10. Sestava testne kreme in placebo kreme.

SUROVINE TESTNE KREME	IME PO INCI	KOLIČINE	SUROVINE PLACEBO KREME	IME PO INCI	KOLIČINE
Lanette N	Cetearyl alcohol, Sodium cetearyl Sulfate	5,00	Lanette N	Cetearyl alcohol, Sodium cetearyl Sulfate	5,00
Stearinska kislina	Stearic acid	3,50	Stearinska kislina	Stearic acid	3,50
TEA	Trietanolamine	0,20	TEA	Trietanolamine	0,20
Cetanol	Cetyl alcohol	0,50	Cetanol	Cetyl alcohol	0,50
Tegosoft CT	Caprylic glycerides	3,00	Tegosoft CT	Caprylic glycerides	3,00
Marelično olje	Prunus armeniaca Kernel oil	8,00	Marelično olje	Prunus armeniaca Kernel oil	8,00
Cetiol SN	Cetearyl isononanoate	2,00	Cetiol SN	Cetearyl isononanoate	2,00
Tio2	Titanium dioxide	0,20	Tio2	Titanium dioxide	0,20
Parafinsko olje	Paraffinum Liquidum	1,00	Parafinsko olje	Paraffinum Liquidum	1,00
Voda demineralizirana	Aqua	68,10	Voda demineralizirana	Aqua	68,10
Glicerol	Glycerin	3,00	Glicerol	Glycerin	3,00
Urea	Urea	1,00	Urea	Urea	1,00
Phenonip	Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	0,50	Phenonip	Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	0,50
Belinal	<i>Abies alba</i> Mill.	2,00	Belinal	/	/
Dišava p.o. Cotton	/	0,20	Dišava p.o. Cotton	/	0,20
1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151)	/	/	1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151)	/	2,00

2.2. IZVEDBA ŠTUDIJE

2.2.1. PROSTOVOLJKE

Prostovoljke sem izbrala na podlagi vključitvenih in izključitvenih kriterijev ter jih pred izvajanjem raziskave seznanila z namenom in cilji raziskave. Vse so prostovoljno podpisale informirani pristane (Priloga 2). Študija je bila izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo. Odobrila jo je etična komisija Visoke šole za storitve, dne 9.4.2015.

2.2.1.1. Vključitveni kriteriji:

- ženske,
- starost od 45 do 65 let,
- zdrava oseba,
- fototip II in III,
- znaki staranja (mimične gube, površinske gube, slab tonus kože, fotopoškodovana koža),
- pripravljenost prostovoljke, da je v času študije pripravljena slediti predpisanim navodilom,
- pripravljenost prostovoljke, da v času študije za nego kože uporablja le predpisane izdelke,
- pripravljenost prostovoljke, da v času študije odkloni profesionalno nego v kozmetičnih salonih ali obiske estetske ordinacije,
- 2-3 prostovoljke s kuperozo/teleangiektazijami.

2.2.1.2. Izključitveni kriteriji:

- nosečnost,
- bolezni, povezane s presnovo glukoze, ali bolezni z vplivom na presnovo glukoze (sladkorna bolezen, ščitnične bolezni idr.),
- invazivni pomlajevalni posegi (botoks, hialuronski polnilci, iglični valjčki, iglična mezoterapija, kemični piling itd.) 6 mesecev ali manj pred vključitvijo v študijo,
- ne-invazivni pomlajevalni tretmaji (radiofrekvenca, elektroterapija, uz terapija, brez-igelna mezoterapija itd.) 3 mesece ali manj pred vključitvijo v študijo,
- redna vsaj 14-dnevna uporaba naprednih anti-aging kozmetičnih izdelkov (s peptidi, polifenoli, izvlečki matičnih celic, naprednimi dostavnimi sistemi, visoke koncentracije vitaminov, AHA in BHA kisline, vitamin A in derivati...) 3 mesece ali manj pred vključitvijo v študijo,
- redno vsaj enomesečno uživanje dopolnil z antioksidanti (npr. CoQ10, vitamin C, vitamin A, vitamin E, polifenoli...) 6 mesecev ali manj pred vključitvijo v študijo,
- obstoječe vnetne dermatoze (npr. psoriaza, atopijski dermatitis),
- namerno izpostavljanje UV sevanju v času študije.

Prostovoljka 1 je stara 55 let. Je fototip II in ima izrazite hiperpigmentacije v lateralnem periorbitalnem delu obraza. Opazna je slaba elastičnost kože ter posamezne teleangiektazije. Je v menopavzi, kirurških posegov ni imela, stres ni prisoten. Zdravil ne jemlje. Ni kadilka, je pa kadila pred 20. leti. Soncu se izpostavlja sezonsko. Ima alergijo na dekorativno kozmetiko - senčila za oči ter na nikelj. Težave s kožo, ki jih navaja so izrazite hiperpigmentacije, ki jih ima od 14 leta in so nastala ob jemanju kotracepcijskih tablet. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja čistilno mleko (2 do 3-krat tedensko), vlažilni tonik (5-krat tedensko - pred spanjem), piling (enkrat na mesec), masko (enkrat na mesec), dnevno kremo (enkrat dnevno- zjutraj). Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako še ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja trda mila ali pa si naredi kopel z olji. Negovalni izdelek po tuširanju sta olje in anticelulitni izdelki.

Prostovoljka 2 je stara 54 let. Je fototip III z izrazito slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Izraženi sta predvsem glabelarni gubi. Je zdrava, ne kadi, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Je v začetku menopavze (ima vročinske vabe, nespečnost, povišanje telesne teže). Soncu se izpostavlja sezonsko. Ima alergijo na penicilin. Od prehranskih dopolnil občasno, v zimskem času zaradi dviga imunskega sistema, vzame vitaminske pripravke. Zdravil ne jemlje. Težave s kožo, ki jih navaja, so gube. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja čistilne robčke (enkrat dnevno - zvečer), vlažilnega tonika, seruma, maske, ne uporablja, piling pa si naredi občasno. Za negovalno kremo uporablja otroško kremo, ki jo nanese 2-krat dnevno (zjutraj in zvečer). Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon hodi enkrat letno, estetske ordinacije ni obiskala. Za nego telesa uporablja gel za tuširanje. Negovalni izdelek po tuširanju je mleko, ki pa ga ne uporablja vsak dan, največ ga uporablja poleti, ker ima občutek suhe kože.

Prostovoljka 3 je stara 45 let. Je fototip III, z izrazitimi hiperpigmentacijami v lateralnem periorbitalnem delu obraza in mimičnimi gubami na čelu. Opazne so posamezne teleangiektazije. Je zdrava, ne kadi, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Ni noseča ali v menopavzi, kirurških posegov ni imela. Soncu se izpostavlja sezonsko. Ima dokazano alergijo na olive/olivno olje, pred 3 leti pa je dobila preobčutljivostno reakcijo na pik sršena. Prehranskih dopolnil ne uživa, prav tako ne jemlje zdravil. Težave s kožo, ki jih navaja, so gube na čelu. Občasno, predvsem v spomladanskih mesecih, se ji na obrazu pojavijo akne. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja vodo (3-krat dnevno), poleti pa tudi termalno vodo. Vlažilni tonik si naredi sama, seruma ne uporablja. Za masko enkrat mesečno uporablja glino, ki je hkrati tudi njen piling, ker jo z obraza posvaljka. Za negovalno kremo uporablja karitejevo in kokosovo maslo, ki ju nanese 2-krat dnevno (zjutraj in zvečer). Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja trdo milo z eteričimi olji. Negovalni izdelek po tuširanju je karitejevo maslo.

Prostovoljka 4 je bila prisotna samo na prvem terminu meritev, potem je brez posebnih razlogov **od študije odstopila**, zato je v opis nisem vključila. **Prostovoljko sem nadomestila s prostovoljko 11.**

Prostovoljka 5 je stara 52 let. Je fototip III, z izrazito slabo gladkostjo in elastičnostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Izraženi sta predvsem glabelarni gubi ter gube v lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet). Opazne so posamezne teleangiektazije. Je zdrava, ne kadi, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. V menopavzi je približno leto dni in nima posebnih težav. Kirurških posegov ni imela. Ob morebitni daljši izpostavitvi sončnim žarkom se ji na dekolteju, včasih tudi na rokah in nogah naredijo izpuščaji. V času, ko je uporabljala kontaktne leče, je imela alergijo na dekorativno kozmetiko - maskara ter obroba za okrog oči. Prehranskih dopolnil ne uživa, prav tako ne jemlje zdravil. Težave s kožo, ki jih navaja, so tanka, suha koža ter teleangiektazije. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja micelarni losjon in dnevno kremo. Tonika, pilinga, seruma ne uporablja. Masko uporablja pozimi, namenjena je vlaženju in hranjenju kože. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon hodi enkrat letno, estetske ordinacije ni obiskala. Za nego telesa uporablja trdo milo. Negovalni izdelek po tuširanju sta mandljevo in arganovo olje.

Prostovoljka 6 je stara 51. Je fototip III, z izrazito suho kožo v predelu nosu, širšega območja lic in brade, z izraženimi teleangiektazijami v centralnem področju ter izraženo kuperozo. Izražene so mimične gube na čelu, glabelarni gubi ter gube v lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet). Je zdrava, ne kadi, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Ni v menopavzi. Leta 2010 je imela obvod (by-pass) želodca, leta 2014 pa abdominoplastiko. Pred petimi leti je imela alergijo na brezo, ki sta jo spremljale srbenje, eritem na koži. Trenutno težav nima. Soncu se izpostavlja sezonsko. Prehranskih dopolnil ne uživa. Od zdravil redno uživa

tablete Ferrum Lek za zdravljenje pomanjkanja železa. Težave s kožo, ki jih navaja, sta suha koža ter poraščenost na bradi. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja samo vodo 2 do 3-krat na dan ter otroško kremo. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja gel za tuširanje. Negovalnega izdelka po tuširanju ne uporablja.

Prostovoljka 7 je stara 64 let. Je fototip III s fotopoškodovano kožo, izraženimi sončnimi pegami (ephelides) in gubami po morfotipu pečenega jabolka z izrazito slabim stanjem dermisa. Je zdrava, v menopavzi ni več, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Je kadilka že 45 let. Pokadi eno škatlico na dan. Ima alergijo na dekorativno kozmetiko - maskara za oči, ki ob uporabi postanejo pekoče. Soncu se izpostavlja sezonsko. Prehranskih dopolnil ne uživa, vsako jutro pa že vse življenje popije kozarec cedevite. Zdravil ne jemlje. Težave s kožo, ki jih navaja, je suha koža. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja samo vodo ter negovalno kremo, ki ju nanese 2-krat dnevno (zjutraj in zvečer). Dvakrat letno pa si doma pripravi masko za obraz. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja gel za tuširanje. Negovalni izdelek po tuširanju je mleko.

Prostovoljka 8 je stara 50 let. Je fototip III z izrazito slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Je zdrava, ne kadi, nima alergij, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Je v začetku menopavze (ima vročinske vale ter občasno pojav aken). Kirurški poseg je imela pred letom dni, zaradi inkontinence so ji odstranili maternico. Soncu se izpostavlja sezonsko. Prehranskih dopolnil ne uživa redno, občasno vzame multivitaminsko šumečo tableto. Zdravil ne jemlje. Težave s kožo, ki jih navaja, so akne, ki jih dobi približno enkrat mesečno zaradi hormonskih sprememb. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja micelarni losjon dvakrat tedensko. Tonika, seruma ter mask ne uporablja. Piling si naredi enkrat na tri mesece. Za negovalno kremo uporablja ognjičevo kremo, ki jo nanese zjutraj. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon hodi enkrat do dvakrat letno, estetske ordinacije ni obiskala. Za nego telesa uporablja gel ali peno za tuširanje. Negovalnega izdelka po tuširanju ne uporablja.

Prostovoljka 9 je stara 45 let. Je fototip II z izrazito slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Izražene so gube v lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet) ter nasolabialni gubi. Opazna je kuperoza v območju nosu. Je kadilka in pokadi eno škatlico na teden. Stres ni prisoten, krvni pritisk je občasno znižan. Ni v menopavzi in ni noseča. Je zdrava, vendar pa ima išias. Od zdravil občasno zaužije tablete Ketonal, za lajšanje bolečin pri išiasu, prehranskih dopolnil pa ne uživa. Imela je tudi kirurški poseg - menjava kolka. Soncu se izpostavlja sezonsko. Ima alergijo na kovine, kozmetiko za sončenje nizkocenovnih proizvajalcev ter na etiketo na oblačilu - takoj dobi eritem. Težave s kožo, ki jih navaja, so gube in pege na rokah. Pove tudi, da je 10 let nazaj imela težave z nečisto kožo. Največ aken se je pojavilo na hrbtu ter okrog ust. Morebitnih kožnih bolezni ni.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja vodo 2-krat dnevno, domače trdo milo pa, če ima nanešen make-up. Tonika, seruma ter mask ne uporablja. Piling si naredi dvakrat letno. Za negovalno kremo že 5 let uporablja vlažilno kremo, ki jo nanese zjutraj. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja tekoče milo. Negovalni izdelek po tuširanju je mleko.

Prostovoljka 10 je stara 49 let. Je fototip II. Ima izraženo rozaceo v centralnem delu obraza s teleangiektazijami. Opazna je slaba elastičnost kože z izrazito slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Izražene so predvsem gube v lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet). Je zdrava, in je v začetku menopavze, alergij nima, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Je kadilka že 35 let. Pokadi 10, včasih več cigaret na dan. Soncu se izpostavlja sezonsko. Prehranskih dopolnil ne uživa, prav tako ne jemlje zdravil. Težave s kožo, ki jih navaja, je kuperoza, ki je opazna na licih. Pove tudi, da se ji je pred 3 leti v predelu med prsmi in pod pazduho pojavile bele lise, ki včasih srbijo in pečejo. V predelu pod prsmi pa pred približno dvema letoma pojav rjavih lis. Bila je tudi na biopsiji, odkrili niso nič benignega. Za nego na predelih teh uporablja kremo, ki jo naredijo v lekarni, za lajšanje pojava srbečice pa uporablja Locoidon kremo.

Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja vodo. Tonika, seruma ter mask ne uporablja. Piling si naredi enkrat na dve leti. Za negovalno kremo uporablja vlažilno kremo, ki jo nanese zjutraj. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja gel za tuširanje. Negovalnega izdelka po tuširanju ne uporablja.

Prostovoljka 11 je stara 47 let. Je fototip III in ima izrazite hiperpigmentacije v periorbitalnem delu obraza ter na čelu. Opazni sta slaba elastičnost ter gladkost kože. Izraženi sta predvsem glabelarni ter nazolabilani gubi. Je zdrava, ne kadi, stres ni prisoten in ima normalen krvni pritisk. Ni v menopavzi ali noseča, kirurških posegov ni imela. Soncu se izpostavlja sezonsko. Pred približno 4 leti je imela alergijo okrog oči, ki je trajala nekaj dni. Vzroka niso ugotovili. Prehranskih dopolnil ne uživa, prav tako ne jemlje zdravil. Težave s kožo, ki jih navaja, so gube ter hiperpigmentacija na čelu. Morebitnih kožnih bolezni ni.

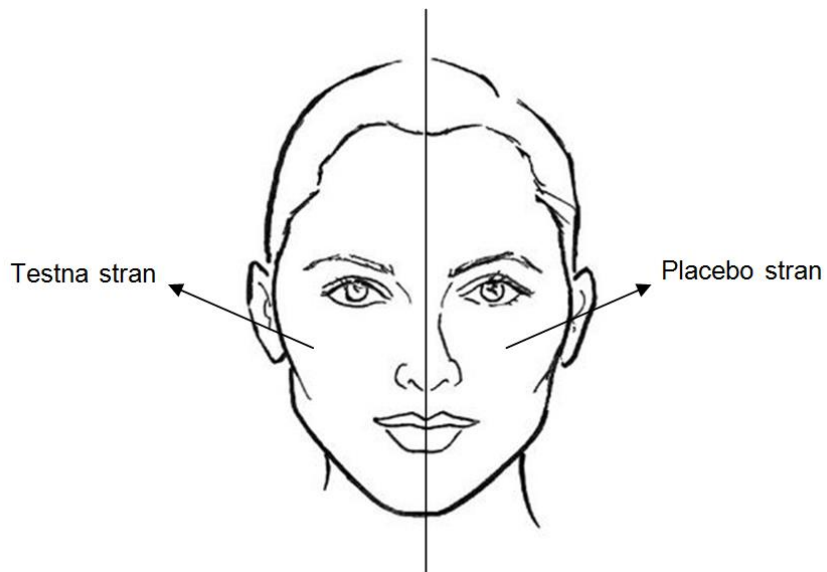
Za domačo kozmetično nego kože obraza uporablja milo (enkrat dnevno - zvečer), tonik in piling občasno. Seruma ne uporablja. Masko uporabi enkrat tedensko. Za negovalno kremo dvakrat dnevno uporablja vlažilno kremo, ki jo nanese zjutraj in zvečer. Na profesionalne kozmetične nege v kozmetični salon ne hodi, prav tako pa ni obiskala estetske ordinacije. Za nego telesa uporablja tekoče milo. Negovalni izdelek po tuširanju je mleko.

2.2.2. NEGA KOŽE V ČASU ŠTUDIJE

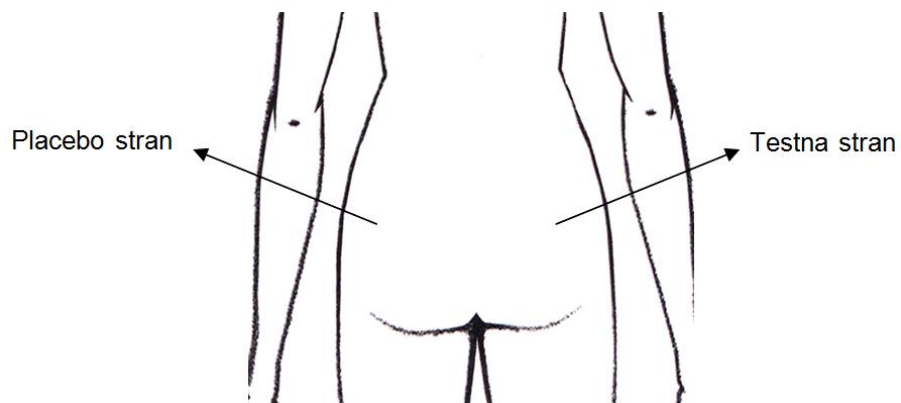
Na prvem terminu meritev sem naredila anamnezo, diagnozo ter dermatološki status (Prilogi 3 in 4). Pred začetkom študije je bil izveden popis izdelkov, ki jih je posamezna prostovoljka do sedaj uporabljala. Prostovoljke sem začela spremljati dan pred uporabo testnih izdelkov in jim dala točna navodila glede uporabe izdelkov (Priloga 5).

Prostovoljke so v času študije (od 1. do 3. termina meritev) kožo obraza in telesa negovale po dosedanjih ustaljenih postopkih, opustiti so morale le dosedanjo uporabo negovalnih izdelkov na mestih testiranja (krem, losijonov, serumov). Tako v času trajanja študije prostovoljke poleg testne in placebo kreme na testnih mestih (obraz, glutealni del) niso uporabljale drugih kozmetičnih izdelkov in pripravkov, razen izdelkov za čiščenje in odstranjevanje ličil na obrazu. Med celotnim izvajanjem študije tudi niso smele hoditi na profesionalno nego v kozmetični salon ali obiskati estetskih ordinacij.

Prostovoljke so prejele kreme za obraz, in sicer testno kremo z 2 % Belinala® in placebo kremo. Zjutraj in zvečer so si na očiščeno kožo obraza z nežnimi krožnimi gibi nanesele tanek sloj testne kreme na desno polovico obraza in placebo kreme na levo polovico obraza (Slika 15). Pri tem so morale paziti, da ju niso zanesle na drugo polovico obraza. Prav tako so si dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) na zgornji del glutealnega predela - zadnjice nanesele tanek sloj testne kreme na desno polovico zadnjice in placebo kreme na levo polovico zadnjice (Slika 16). Ker je bila raziskava enojno slepa, prostovoljke niso vedele, katera krema vsebuje Belinala® in katera ne.



Slika 15. Področje uporabe krem: desna polovica obraza; testna stran (krema z Belinalom®) in leva polovica obraza; placebo stran (placebo krema).



Slika 16. Področje uporabe krem: desna polovica glutealnega dela; testna stran (krema z Belinalom®) in leva polovica glutealnega dela; placebo stran (placebo krema).

2.2.3. PRIPRAVA PROSTOVOLJK NA MERITVE

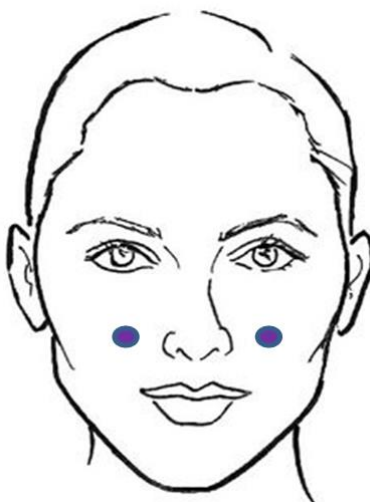
Priprava na termin meritev je zelo pomemben del postopka, ki se ga mora prostovoljka držati, da bi zagotovili čim bolj ponovljive rezultate meritev in izključili morebitne napake pri merjenju. Prostovoljkam je bil posredovan protokol z navodili za izvajanje na meritve. Na izvajanje meritev parametrov so prostovoljke prišle približno 30 minut prej, najmanj dve uri pred tem so si morale očistiti obraz, kot je opisano v prilogi 6. Celotna površina obraza je bila ves čas odkrita, lasje so bili speti.

Na vsakem terminu meritev, torej pred začetkom študije na 1. terminu, po 6. tednih (2. termin) in 12. tednih (3. termin) so prostovoljke najprej izpolnile samoocenitveni vprašalnik, kjer so ocenjevale trenutno stanje kože. Na vprašalniku so bila prva tri vprašanja na vsakem terminu identična, na 2. in 3. terminu pa je bilo dodanih še pet vprašanj (Priloge 7, 8, 9). Nato so bile izvedene meritve na obrazu (desno in levo lice). Na začetku vsakega termina meritev sem z označevanjem določila merilna mesta (od ušesne mečice proti nosnemu robu) in tako lice razdelila na 4 dele, da sem na vseh meritvah merila na enakih mestih. Na zgornji medialni strani sem merila vlažnost, na spodnji debelino in gostoto (intenziteto) dermisa, na zgornji lateralni strani TEWL, na spodnji pa elastičnost. Ultrazvočno analizo dermisa, meritev elastičnosti, TEWL in vlažnosti sem izvedla na vseh treh terminih meritev (Slika 17). Obsevanje z UVB sem izvedla na glutealnem predelu na 1. in 3. terminu, MED in meritve barve pa sem izvedla 24 ur po obsevanju (Slika 18). Vse to sem bležila v meritveni list (Priloga 10).

Na koncu vsakega termina meritev sem izvedla fotografiranje celega obraza z aparatom Visioface Quick. Aparat osvetli obraz z belimi LED-diodami in posname dvodimenzionalne in trodimenzionalne fotografije ter omogoča njihovo analizo. Pri vsaki meritvi sem naredila dve frontalni in dve profilni fotografiji leve in desne polovice obraza in izbrala najboljšo in najbolj ostro fotografijo, ki je bila pomembna za nadaljnjo obravnavo (Priloga 11). Z aparatom sem vizualno spremljala spremembe in stanje gub na koži. Za čiščenje in dezinfekcijo aparature sem uporabila razkužilo Cutasept F.

2.2.3.1. Mesta meritev

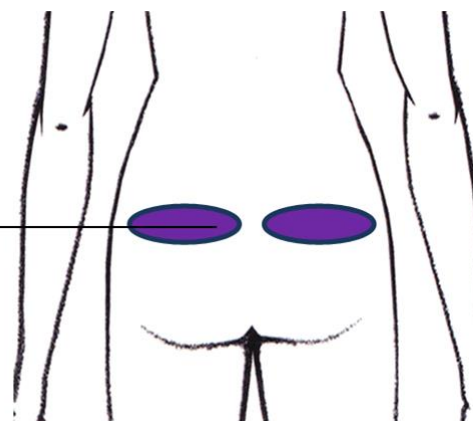
OBRAZ: lice centralno



Slika 17. Področje meritev parametrov kože: od ušesne mečice proti nosnemu robu, označitev s piko in nato razdelitev lica na 4 dele, da so bile meritve na vseh terminih na enakih mestih.

GLUTEALNI PREDDEL

90 %	70 %	50 %	30 %	10 %
100 %	80 %	60 %	40 %	20 %



Slika 18. Natančna določitev merjenega področja glutealnega predela: kvadrati prikazujejo obsevanje z desetimi različnimi dozami UVB žarkov (10 %-100 %).

2.2.4. APARATURE ZA ANALIZO KOŽE

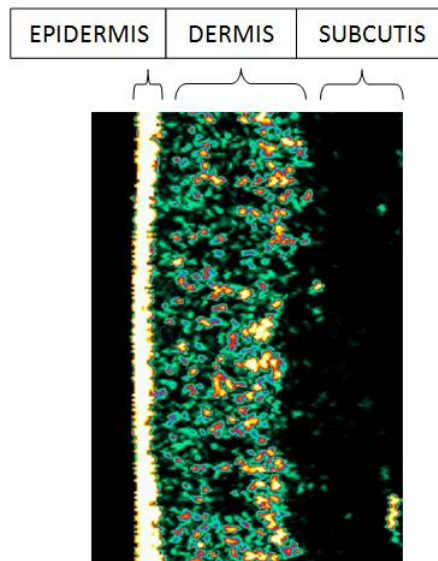
Za analize učinkov kreme na kožo sem uporabljala naslednje aparature:

- Cortex DermaLab Combo SkinLab - Cortex Technology ApS, Smedevaenget 10, 9560 Hadsund, Danska; sonda za ultrazvok (20 MHz, debelina in intenziteta dermisa) (C08101.05-178), sonda za merjenje elastičnosti (C05900.01-130), sonda za merjenje TEWL (C04002.06-945), sonda za merjenje vlažnosti (C06102.03-266), sonda za merjenje barve/rdečine/pigmentacije (CIE L*a*b*) (C09101.04-150).
- VisioFace Quick (VFQ), round shaped model - Courage&Khazaka electronic GmbH, Mathias Brügggen-Str. 91, 50829 Cologne, Nemčija (za fotoanalize).
- Dr. Hoenle Dermalight 80 MED-Tester - Dr. Hoenle, Nemčija (za določanje minimalne eritemske doze - odziva na UV žarke).

2.2.4.1. DermaLab Combo Series – Skinlab Combo, cortex technology

2.2.4.1.1. Meritve z ultrazvokom

Ultrazvočno analizo dermisa (Slika 19) sem izvedla z napravo DermaLab Combo Series - SkinLab Combo s sondo za ultrazvok. Ultrazvok prodira približno 1700 µm v globino, frekvenca ultrazvoka je 20 MHz. Ultrazvočno slikanje kože temelji na merjenju akustičnega odziva, ko v kožo usmerimo akustični pulz. Ultrazvok pošljemo v telo v obliki kratkih impulzov s pretvornikom. Odboji potujejo nazaj do pretvornika, kjer se spremenijo v signale, ki jih nato računalniški sistem procesira in prikaže na zaslonu v obliki slike. Omogoča nam analiziranje stanja debeline dermisa in gostote dermisa, kjer merimo intenziteto, ki je merilo za gostoto in strukturiranost dermisa. Slika 20 prikazuje intenziteto odboja, ki je ponazorjena z barvno lestvico (51).



Slika 19. Ultrazvočna slika dermisa



- Svetlejšje barve so področja z močnim odbojem in so odraz bolj čvrstih struktur - ustrezno strukturiranih proteinov (kolagen, elastin)
- Temnejše barve predstavljajo področja v koži z nizkim odbojem. To so predvsem homogene strukture (maščoba, voda, kri)

Slika 20. Barvna lestvica intenzitete

Pri analizah z ultrazvokom je potrebno nastaviti pravilen »gain« oziroma jakost ultrazvočnega valovanja, ki je nastavljen od 1 do 10. Z njegovim spreminjanjem se spreminja intenzivnost barv ultrazvočne slike. Za vsako prostovoljno sem na 1. terminu določila ustrezen gain, ki je bil enak na vseh nadaljnjih terminih meritev (52).

2.2.4.1.2. Merjenje elastičnosti

Meritve elastičnosti kože sem izvedla z napravo DermaLab Combo Series - SkinLab Combo s sondo za elastičnost. Merjenje elastičnosti temelji na *sukciji* površine kože. Sonda zagotovi vakuumsko komoro, uporablja pa se lepilni trak, ki ga nalepimo na sondo in nato na kožo, z namenom, da se koža ob robu merilne komore ne guba ali zvija. Mlada, gladka koža se

ponavadi hitro dvigne ter se prav tako tudi hitro vrne nazaj v prvotno stanje. Tudi stara in ohlapna koža se hitro dvigne, vendar pa se v prvotno stanje ne vrne hitro (51).

SkinLab Combo meri tri parametre za določevanje elastičnosti kože (51):

1. **Youngov modul elastičnosti E; (MPa)** - Izračun Youngovega modula elastičnosti temelji na diferencialni sili, ki je potrebna za dvig kože za 1,5 mm med dvema infrardečima detektorjema znotraj sondine komore. Izračunamo jo z uporabo naslednje enačbe:

$$\Delta x = \psi \cdot p \cdot (r^4/E \cdot s^3)$$

Δx = dvig, sredina površine (1,5 mm)

ψ = konstanta

P = površinski tlak (Pa)

R = polmer odprtine

E = modul elastičnosti (MPa)

s = debelina kože, ki je opredeljena kot 1 mm

Upoštevajoč predpostavke, znane konstante sonde ter standardno debelino kože 1 mm, dobimo enačbo:

$$E = 0.3125 \cdot (\Delta p / \Delta x)$$

Δx znaša 1,5 mm, modul elastičnosti E pa je odvisen od diferencialne sile, ki je potrebna za dvig kože.

2. **Retrakcija (R); (ms)** - Opisuje čas v sekundah, ki je potreben za vrnitev kože v prvotno stanje po prenehanju vakumskega vleka. Nižja kot je vrednost, boljši je rezultat.
3. **Viskoelastičnost (VE); (MPa)** - Če modul elastičnosti (E) delimo s časom vračanja kože v prvotno stanje (R), dobimo parameter viskoelastičnost (VE), kjer sta upoštevana tako faza dvigovanja kot tudi faza vračanja. Kot R upošteva normirano vrednost 260 ms. Višja VE pomeni boljšo elastičnost.

$$VE = \text{Youngov modul} / R_{\text{normirana}}, \text{ kjer velja, da je } R_{\text{normirana}} = R/260 \text{ ms.}$$

2.2.4.1.3. Merjenje vlažnosti

Meritve vlažnosti kože sem izvedla z napravo DermaLab Combo Series - SkinLab Combo s sondo za vlažnost, ki deluje po koduktometričnem principu. Sonda ima osem kontaktnih zobcev (pinov), ki omogočajo meritve tudi na neravni površini kože. Sonda ima vzmetenje in ob nežnem pritisku na kožo sprožimo meritve. Sonda za vlažnost deluje na podlagi merjenja prevodnosti zgornjega sloja kože (*stratum corneum*) pri frekvenci 300 kHz. Meritve so podane v enoti mikro Siemens (μS). Naredila sem osem zaporednih meritev, kot končni rezultat pa sem vzela povprečje (51).

2.2.4.1.4. Merjenje TEWL

Transepidermalna izguba vode (TEWL) je izguba vode skozi intakten *stratum corneum* in je indikator za barierno funkcijo kože z izključeno perspiracijo. TEWL je povečan pri poškodovani kožni barieri. Odvisen je od relativne vlažnosti, temperature, hidratacije kože in letnega časa. TEWL je merilo za učinkovitost kožne bariere. Meritve sem izvedla z napravo DermaLab Combo Series - SkinLab Combo s sondo za TEWL, in sicer sem naredila eno meritev po ustalitvi TEWL, ko je bil dosežen plato. Meritve so podane v $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$. Nizke vrednosti meritev TEWL pomenijo dobro funkcijo kožne bariere, visoke vrednosti pa oslabiljeno barierno funkcijo (51).

2.2.4.1.5. Merjenje rdečine

Meritve rdečine kože sem izvedla z napravo DermaLab Combo Series - SkinLab Combo s sondo za barvo kože. Pri posamezni meritvi sem dobila podatke o pigmentaciji in rdečini kože ter vrednosti CIE $L^*a^*b^*$ (51). Le-ta omogoča točno določeno umestitev barve izmerjenega področja.

Meritve rdečine sem izmerila na treh z UVB obsevanih in enem kontrolnem polju, 24 ur po obsevanju z napravo Dermalight 80 MED-Tester, in sicer kot določeno na 1. meritvah:

- Kontrolno polje (mesto, ki ni bilo obsevano);
- Polje X: polje, kjer se po 1. obsevanju pojavi jasno viden eritem;
- Polje X+1: prvo naslednje polje po Polju X;
- Polje 10: 100 % doze UVB.

Na zadnjih meritvah sem prav tako izvedla meritve rdečine na mestih obsevanih z enakimi UV dozami kot na 1. terminu. Meritve sem izvedla za primer, če eritema pri določanju MED ne bi morala dovolj dobro zaznati s prostim očesom. A ker sem eritem s prostim očesom lahko dobro določila, rezultatov teh meritev nisem potrebovala.

2.2.4.2. Slikanje obraza in analiza površine kože

Fotoanalizo sem izvedla s slikanjem z aparatom Visioface Quick, Round Shaped Model, Courage & Khazaka electronics. Aparat enakomerno osvetli obraz z belimi LED-diodami in posname dvodimenzionalne in trodimenzionalne fotografije ter omogoča njihovo analizo. Slike so bile obdelane v računalniškem programu CSI - Complete Skin Investigation. Z napravo sem vizualno spremljala spremembe in stanje gub kože frontalne in lateralnih slik obraza. Za slikanje prostovoljka postavi obraz frontalno ali lateralno na predvideno mesto v aparatu. Ker se topografija kože zelo spreminja ob minimalnih razlikah postavitvev, sem enako postavitev obraza dosegla s primerjavo detajlov obraza z osnovno sliko (1. termin) in repositioniranjem obraza, dokler ni bila dosežena natančno ujemajoča postavitev. Aparat meri površino gube v px^2 (px = piksel) in volumen gube v px^3 , % površine pa je razmerje med površino področja, ki ga zavzema guba in površino celotnega merjenega področja.

2.2.4.3. Določanje minimalne eritemske doze (MED)

Določitev minimalne eritemske doze sem izvedla na levi in desni polovici glutealnega predela z aparaturo Dr. Hoenle Dermalight 80 MED-Tester, ki hkrati obseva z desetimi različnimi dozami UVB žarkov (10 %-100 %) valovne dolžine 311 nm. Čas obsevanja sem določila glede na fototip in stanje kože prostovoljke. Fototip II: 1min. 48 s. (100 % = 0,807 J/cm²) ter fototip III: 2 min. 30 s. (100 % = 1,125 J/cm²). Kot MED sem določila dozo UV sevanja, ki je bila uporabljena za obsevanje prvega kvadrata, kjer je že bil ostro viden eritem na mestu obsevanja.

2.2.4.4. Drugo

Pri ocenjevanju gub mi je bila v pomoč L'Oréalova vizualna lestvica ocenjevanja stanja gub (Priloga 12). L'Oréalova vizualna lestvica prikazuje paleto fotografij, ki se uporablja za oceno staranja periorbitalnih gub (Crow's feet) in gub pod očesom kot oceno uspešnosti učinkov po uporabi različnih izdelkov za nego kože. V lestvici se periorbitalne gube (Crow's feet) glede na globino gub razdeli v 6. stopenjsko lestvico, pri kateri je 1. stopnja globina gube najmanjša, 6.

stopnja pa največja. Gube pod očesom pa se razdeli v 5. stopenjsko lestvico, pri kateri stopnja 0 prikazuje stanje brez gub, 5. stopnja pa predstavlja stanje, ko so gube najbolj opazne.

Beležila sem tudi poslabšanje/izboljšanje kože, na vseh terminih sem s tehtanjem preverila porabo kreme, prostovoljke pa so morale uporabo kreme beležiti v dnevnik (Prilogi 13, 14).

2.2.5. TERMINI IN TEMPERATURNI POGOJI MERITEV

2.2.5.1. Termini meritev

Termini, na katerih sem z meritvami, fotoanalizami, ekspertno oceno in samoocenami analizirala stanje kože, so bili trije - dan pred začetkom nanašanja krem (1. termin), po 6. tednih (2. termin) in 12. tednih (3. termin, ki je bil hkrati tudi zadnji dan nanosa kreme). Prvi termin meritev je bil izveden v štirih dneh, in sicer 7.4.2015, 9.4.2015, 13.4.2015 ter 21.4.2015, drugi 19.5.2015 in 22.5.2015, zadnji pa 30.6.2015 in 1.7.2015. Prostovoljke so sicer morale na meritve priti petkrat, saj sem na prvem in zadnjem terminu odčitavala še minimalno eritemsko dozo 24 ur po obsevanju z UVB žarki.

Začetek je bil 7.4.2015, zaključek pa 3.7.2015 z odčitavanjem minimalne eritemske doze (MED) (Tabela 11).

Tabela 11. Termini meritev.

TERMIN MERITEV	DATUM	PROSTOVOLJKA
1. termin meritev	07.04.2015	Prostovoljka 1
1. termin: odčitavanje MED	08.04.2015	Prostovoljka 1
1. termin meritev	09.04.2015	Prostovoljke 2-7
1. termin: odčitavanje MED	10.04.2015	Prostovoljke 2-7
1. termin meritev	13.04.2015	Prostovoljke 8-10
1. termin: odčitavanje MED	14.04.2015	Prostovoljke 8-10
1. termin meritev	21.04.2015	Prostovoljka 11
1. termin: odčitavanje MED	22.04.2015	Prostovoljka 11
2. termin meritev	19.05.2015	Prostovoljke 1,2,3,5,9
2. termin meritev	22.05.2015	Prostovoljke 6,7,8,10,11
3. termin meritev	30.06.2015	Prostovoljke 1,2,3,5,6
3. termin: odčitavanje MED	01.07.2015	Prostovoljke 1,2,3,5,6
3. termin meritev	02.07.2015	Prostovoljke 7,8,9,10,11
3. termin: odčitavanje MED	03.07.2015	Prostovoljke 7,8,9,10,11

2.2.5.2. Pogoji meritev

Meritve so potekale od aprila do začetka julija v prostorih Visoke šole za storitve v Ljubljani. Za to prehodno obdobje med pomladjo in poletjem je značilno spremenljivo vreme. Ker na izide meritev vplivata tako temperatura kot relativna vlažnost v prostoru, sem parametre beležila na vsakem od terminov meritev, za vsako prostovoljko posebej (Tabele 12, 13, 14). Prav tako sem ravno zaradi prehodnega obdobja med pomladjo in poletjem beležila tudi zunanjo temperaturo. Podatki so bili pridobljeni s spletne strani Agencije Republike Slovenije za okolje »Javne informacije Slovenije«, ARSO - met. Podatki o parametrih v prostoru so bili pridobljeni s pomočjo vremenske postaje Oregon scientific BAR208HG.

Tabela 12. Pogoji 1. termina meritev: temperatura in relativna vlažnost zraka v prostoru, kjer sem izvajala meritve, ter zunanji pogoji v času meritev.

PROSTOVOLJKA	1. TERMIN MERITEV	URA MERITEV	TEMPERATURA ZRAKA V PROSTORU	RELATIVNA VLAŽNOST ZRAKA V PROSTORU	ZUNANJA TEMPERATURA
Prostovoljka 1	07.04.2015	12.30	24,9 °C	22 %	11,2 °C
Prostovoljka 2	07.04.2015	14.00	24,3 °C	30 %	15,0 °C
Prostovoljka 3	07.04.2015	15.00	24,9 °C	31 %	16,3 °C
Prostovoljka 4*	07.04.2015	16.00	24,2 °C	29 %	16,7 °C
Prostovoljka 5	07.04.2015	17.00	24,4 °C	29 %	16,4 °C
Prostovoljka 6	07.04.2015	18.00	25,0 °C	30 %	15,1 °C
Prostovoljka 7	07.04.2015	19.00	25,1 °C	30 %	13,6 °C
Prostovoljka 8	13.04.2015	12.30	24,5 °C	31 %	23,0 °C
Prostovoljka 9	13.04.2015	17.00	24,8 °C	31 %	22,4 °C
Prostovoljka 10	13.04.2015	11.30	24,3 °C	31 %	22,2 °C
Prostovoljka 11	21.04.2015	15.00	24,8 °C	34 %	22,8 °C

*Prostovoljka 4 je bila prisotna samo na 1. terminu meritev.

Tabela 13. Pogoji 2. termina meritev: temperatura in relativna vlažnost zraka v prostoru, kjer sem izvajala meritve, ter zunanji pogoji v času meritev.

PROSTOVOLJKA	2. TERMIN MERITEV	URA MERITEV	TEMPERATURA ZRAKA V PROSTORU	RELATIVNA VLAŽNOST ZRAKA V PROSTORU	ZUNANJA TEMPERATURA
Prostovoljka 1	19.05.2015	18.15	24,5 °C	52 %	25,5 °C
Prostovoljka 2	19.05.2015	14.00	23,5 °C	52 %	27,5 °C
Prostovoljka 3	19.05.2015	15.15	23,5 °C	48 %	27,5 °C
Prostovoljka 5	19.05.2015	16.15	23,8 °C	49 %	26,8 °C
Prostovoljka 6	22.05.2015	17.15	23,5 °C	52 %	11,6 °C
Prostovoljka 7	22.05.2015	15.15	23,1 °C	52 %	11,8 °C
Prostovoljka 8	22.05.2015	13.00	22,9 °C	52 %	13,3 °C
Prostovoljka 9	19.05.2015	17.15	24,2 °C	51 %	26,5 °C
Prostovoljka 10	22.05.2015	16.15	23,3 °C	53 %	11,6 °C
Prostovoljka 11	22.05.2015	14.15	23,1 °C	52 %	12,5 °C

Tabela 14. Pogoji 3. termina meritev: temperatura in relativna vlažnost zraka v prostoru, kjer sem izvajala meritve, ter zunanji pogoji v času meritev.

PROSTOVOLJKA	3. TERMIN MERITEV	URA MERITEV	TEMPERATURA ZRAKA V PROSTORU	RELATIVNA VLAŽNOST ZRAKA V PROSTORU	ZUNANJA TEMPERATURA
Prostovoljka 1	30.06.2015	18.45	24,8 °C	55 %	27,7 °C
Prostovoljka 2	30.06.2015	14.00	24,0 °C	55 %	28,1 °C
Prostovoljka 3	30.06.2015	15.15	24,7 °C	58 %	28,3 °C
Prostovoljka 5	30.06.2015	16.15	23,8 °C	49 %	28,6 °C
Prostovoljka 6	30.06.2015	17.55	24,8 °C	55 %	27,7 °C
Prostovoljka 7	02.07.2015	15.15	26,0 °C	57 %	31,8 °C
Prostovoljka 8	02.07.2015	13.00	25,3 °C	56 %	30,6 °C
Prostovoljka 9	02.07.2015	17.30	25,8 °C	55 %	30,8 °C
Prostovoljka 10	02.07.2015	16.40	25,3 °C	56 %	31,0 °C
Prostovoljka 11	02.07.2015	14.15	25,3 °C	55 %	31,8 °C

2.3. STATISTIČNE METODE

Pri vseh obdelavah podatkov sem si pomagala s pomočjo programa Microsoft Excel (verzija 2010, Microsoft). Za statistično analizo sem uporabila program SPSS verzija 23.0 (IBM Corporation). Izmerjene vrednosti so prikazane kot povprečje \pm standardna napaka povprečja (SEM). Izračunala sem tudi povprečne procentualne spremembe parametrov glede na začetno vrednost posameznega parametra.

Primerjave razlik v izmerjenih vrednostih v času za posamezno skupino ter primerjave relativnih sprememb med skupinama sem izvedla s pomočjo parnega t-testa, v primeru normalne porazdelitve, ter Wilcoxonovega testa, v primeru nenormalne porazdelitve spremenljivk.

3. REZULTATI IN RAZPRAVA

Rezultate za večino parametrov podajam kot povprečje za vseh deset prostovoljk, ločeno za stran, kjer je bila uporabljena testna krema (krema z Belinalom®; testna stran) in stran, kjer je bila uporabljena placebo krema (placebo stran). Rezultate za pigmentacije pa podajam opisno, saj so bile prisotne le pri manjšem številu prostovoljk in se jih ni dalo statistično vrednotiti. Tabela z vsemi meritvami po prostovoljkah je v prilogi 15.

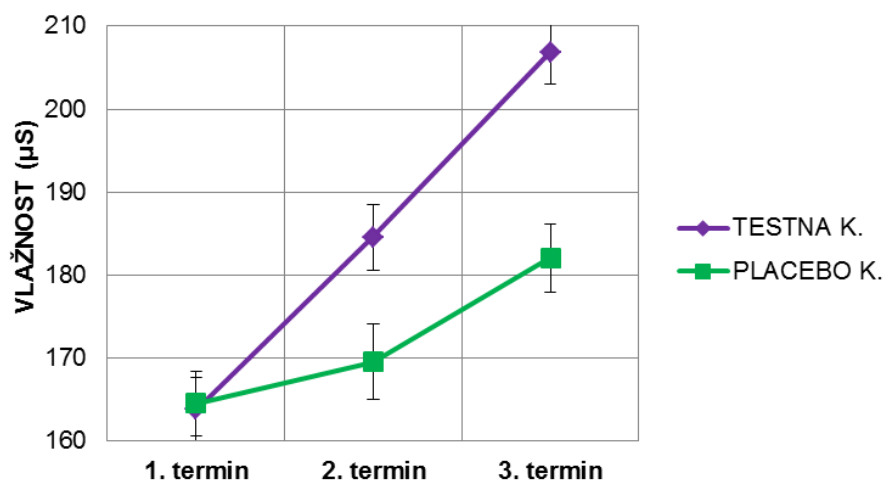
Tabele prikazujejo povprečne vrednosti s pripadajočimi standardnimi napakami ob pričetku študije, po šestih tednih in ob koncu študije (po 12. tednih) za testno in placebo stran obraza oz. glutealnega dela za določitev MED. Prikazane so tudi relativne spremembe kot razlika med povprečji npr. (povprečje v šestem tednu - povprečje na začetku) / povprečje na začetku. Prikazana je p-vrednost Wilcoxonovega testa (*modra barva*) ali t-testa (*črna barva*). Vrednost p podaja statistično značilnost rezultata ($p < 0,05$) za testno in placebo stran. Stolpec v tabelah na sredini in zadnji stolpec v tabelah prikazujta rezultat testiranja razlik v merjeni vrednosti po šestih tednih in ob koncu študije (po dvanajstih tednih) med testno in placebo stranjo. p vrednost $< 0,05$ je pokazala statistično signifikanten rezultat. Grafi prikazujejo povprečne merjene vrednosti po terminih za vse prostovoljke in relativne spremembe po 6. in 12. tednih. Zvezdice na stolpčnih grafih prikazujejo statistično značilno razliko, in sicer črna barva za primerjavo sprememb glede na začetno stanje in oranžna barva za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.1. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA VLAŽNOST KOŽE

Tabela 15. Vrednosti vlažnosti kože: podane kot povprečje \pm standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb (p).

	Ted.0 (μ S)	Ted.6 (μ S)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (μ S)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	164 \pm 11	185 \pm 12	12,6	0,005	0,009	207 \pm 11	26,2	0,005	0,005
Placebo krema	165 \pm 11	170 \pm 13	3,0	0,444		182 \pm 12	7,4	0,007	

Opomba: Ted. = teden

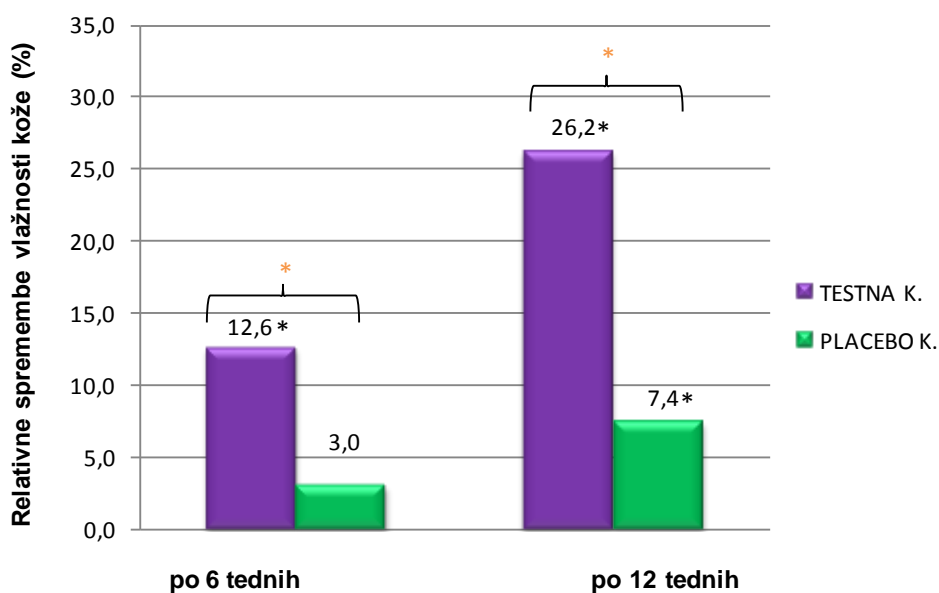


Graf 2. Povprečne vrednosti vlažnosti kože: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 15 in grafa 2 vidimo, da je povprečna vlažnost kože s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala $164 \pm 11 \mu\text{S}$, po šestih tednih $185 \pm 12 \mu\text{S}$ in ob koncu študije $207 \pm 11 \mu\text{S}$. Razlika v vlažnosti kože po šestih tednih je glede na vrednost ob pričetku študije statistično značilna (13 % izboljšanje; $p = 0,005$) in ravno tako ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije (26 % izboljšanje; $p = 0,005$) (Graf 3). Povprečna vlažnost kože s pripadajočo standardno napako je na placebo strani ob začetku študije znašala $165 \pm 11 \mu\text{S}$, po šestih tednih $170 \pm 13 \mu\text{S}$ (3 % dvig, $p = 0,44$) in ob koncu študije $182 \pm 12 \mu\text{S}$ (7 % dvig, $p = 0,007$). Razlika v vlažnosti kože po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije za placebo kremo ni statistično značilna, je pa ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije, a bistveno nižja kot pri testni kremi.

Razlika v vlažnosti kože med placebo in testno stranjo je tako po šestih ($p = 0,009$) kot po dvanajstih tednih uporabe krem statistično značilna ($p = 0,005$).

V študiji se je torej pokazala statistično značilna razlika v vplivu na vlažnost kože med testno in placebo kremo, na osnovi česar lahko zaključim, da Belinal® izboljša hidratacijo kože.



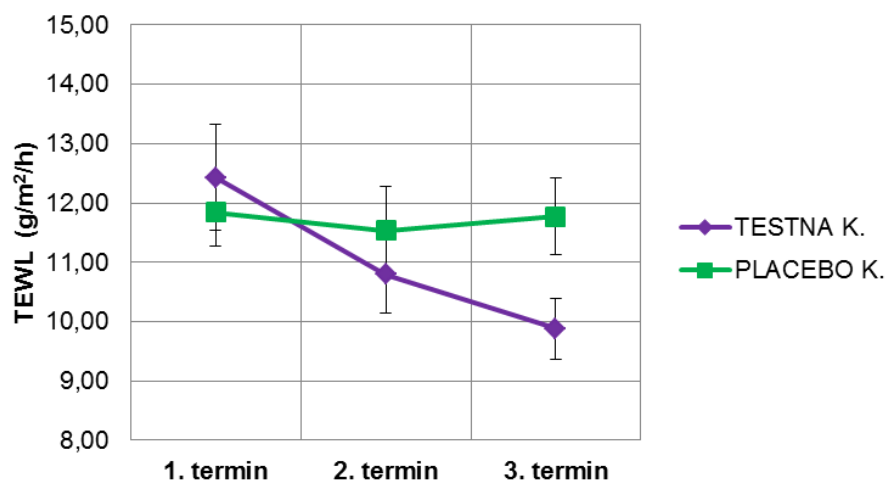
Graf 3. Relativne spremembe vlažnosti kože: po 6. tednih in 12. tednih glede na začetno stanje, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.2. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA TEWL

Tabela 16. Vrednosti TEWL: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb (p).

	Ted.0 (g/m ² /h)	Ted.6 (g/m ² /h)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (g/m ² /h)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	12,4 ± 0,9	10,8 ± 0,7	-13,1	0,007	0,031	9,9 ± 0,5	-20,5	0,005	0,005
Placebo krema	11,9 ± 0,6	11,5 ± 0,7	-2,5	0,404		11,8 ± 0,6	2,0	0,953	

Opomba: Ted. = teden

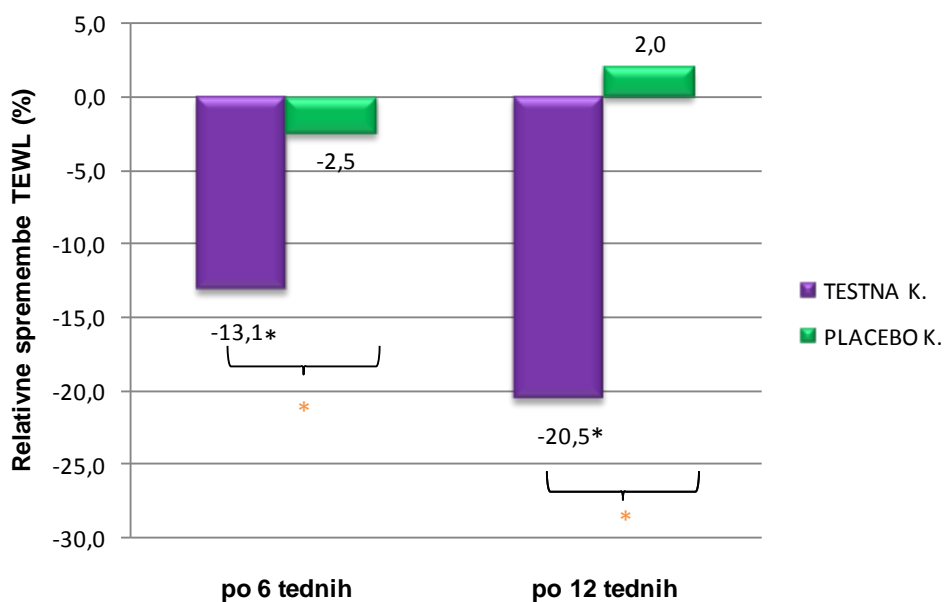


Graf 4. Povprečne vrednosti TEWL: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 16 in grafa 4 vidimo, da je povprečna transepidermalna izguba vode (TEWL) s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala $12,4 \pm 0,9 \text{ g/m}^2/\text{h}$, po šestih tednih $10,8 \pm 0,7 \text{ g/m}^2/\text{h}$ in ob koncu študije $9,9 \pm 0,5 \text{ g/m}^2/\text{h}$. TEWL je tako po šestih tednih padel za 13 % po dvanajstih tednih pa za 20 % (Graf 5). Obe spremembi sta bili statistično značilni ($p = 0,007$ in $0,005$) glede na začetno stanje. Povprečen TEWL s pripadajočo standardno napako na placebo strani je ob začetku študije znašal $11,9 \pm 0,6 \text{ g/m}^2/\text{h}$, po šestih tednih $11,5 \pm 0,7 \text{ g/m}^2/\text{h}$ in ob koncu študije $11,8 \pm 0,6 \text{ g/m}^2/\text{h}$. Razlika v TEWL-u po šestih in dvanajstih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,40$; $p = 0,95$).

Razlika v TEWL-u med placebo in testno stranjo je tako po šestih ($p = 0,031$) kot po dvanajstih tednih uporabe krem statistično značilna ($p = 0,005$).

TEWL je merilo za učinkovitost kožne bariere (boljša kot je, nižji je TEWL). Rezultati kažejo, da je ob uporabi testne kreme TEWL tekom študije signifikantno padel, medtem ko na placebo strani ni bilo bistvenih sprememb. Znižanje TEWL, do katerega je prišlo ob uporabi testne kreme, kaže pozitiven vpliv Belinala® na kožno bariero.



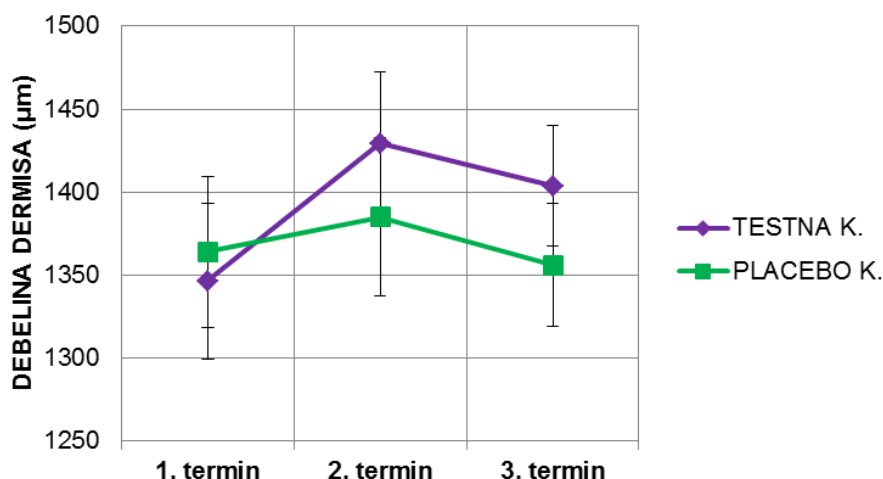
Graf 5. Relativne spremembe TEWL: po 6. tednih in 12. tednih glede na začetno stanje, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.3. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA DEBELINO DERMISA

Tabela 17. Vrednosti debeline dermisa: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (µm)	Ted.6 (µm)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (µm)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	1346 ± 47	1430 ± 43	6,17	0,011	0,017	1407 ± 36	4,47	0,096	0,089
Placebo krema	1364 ± 45	1385 ± 47	1,54	0,052		1356 ± 37	-0,58	0,670	

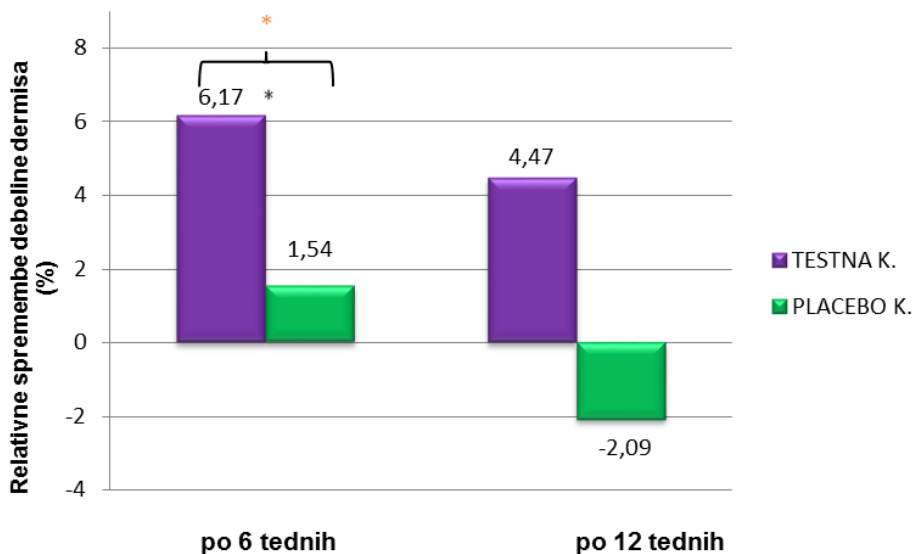
Opomba: Ted. = teden



Graf 6. Povprečne vrednosti debeline dermisa: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 17 in grafa 6 vidimo, da je povprečna debelina dermisa s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala $1346 \pm 47 \mu\text{m}$, po šestih tednih $1430 \pm 43 \mu\text{m}$ in ob koncu študije $1407 \pm 36 \mu\text{m}$. Razlika v debelini dermisa (Graf 7) je po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije 6 % in je statistično značilna ($p = 0,011$), ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije pa je 4,5 % in ni več statistično značilna ($p = 0,096$). Povprečna vrednost debeline dermisa s pripadajočo standardno napako na placebo strani je ob začetku študije znašala $1364 \pm 45 \mu\text{m}$, po šestih tednih $1385 \pm 47 \mu\text{m}$ in ob koncu študije $1356 \pm 37 \mu\text{m}$. Debelina dermisa se je po šestih tednih povečala za 1,5 % in po dvanajstih tednih upadla za 0,6 % glede na začetno stanje, a nobena od teh sprememb ni statistično značilna ($p = 0,052$ in 0,67).

S študijo se je pokazala statistično značilna razlika med stranema po šestih tednih uporabe krem ($p = 0,017$), ki nakazuje na učinkovito delovanje Belinala® na dvig debeline dermisa, po dvanajstih tednih pa ne $p = 0,089$. Slednji rezultat je lahko posledica velikih nihanj v vrednostih med posameznicami ter premajhnega vzorca glede na velikost spremembe. Hkrati bi lahko bil upad debeline dermisa med šestim in dvanajstim tednom tudi posledica vpliva zunanjih dejavnikov, zaradi prehodnega pomladno poletnega obdobja in povečane izpostavljenosti soncu nekaterih prostovoljk.



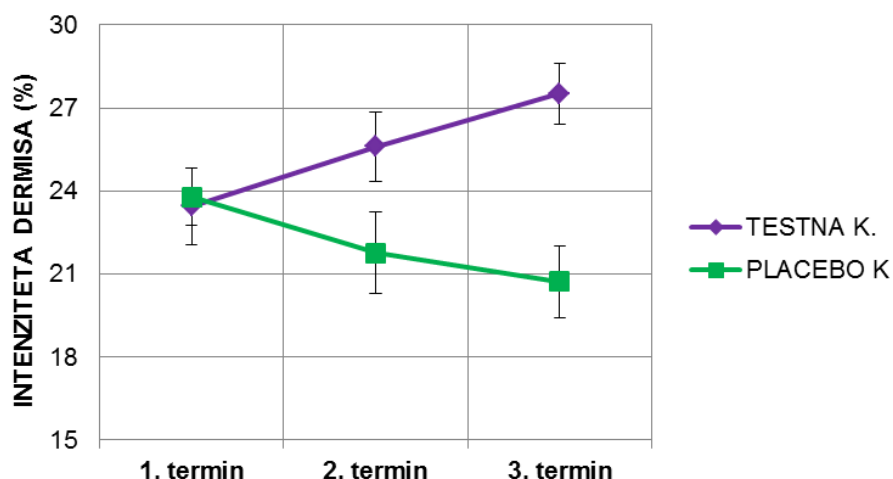
Graf 7. Relativne spremembe debeline dermisa: po 6. tednih in 12. tednih glede na začetno stanje, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.4. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA GOSTOTO (INTENZITETO) DERMISA

Tabela 18. Vrednosti gostote (intenzitete) dermisa: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0	Ted.6	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	23,5 ± 1,4	25,6 ± 1,24	9,2	0,015	0,005	27,5 ± 1,1	17,3	0,048	0,005
Placebo krema	23,8 ± 1,0	21,8 ± 4,6	-8,5	0,009		20,7 ± 1,3	-12,9	0,013	

Opomba: Ted. = teden

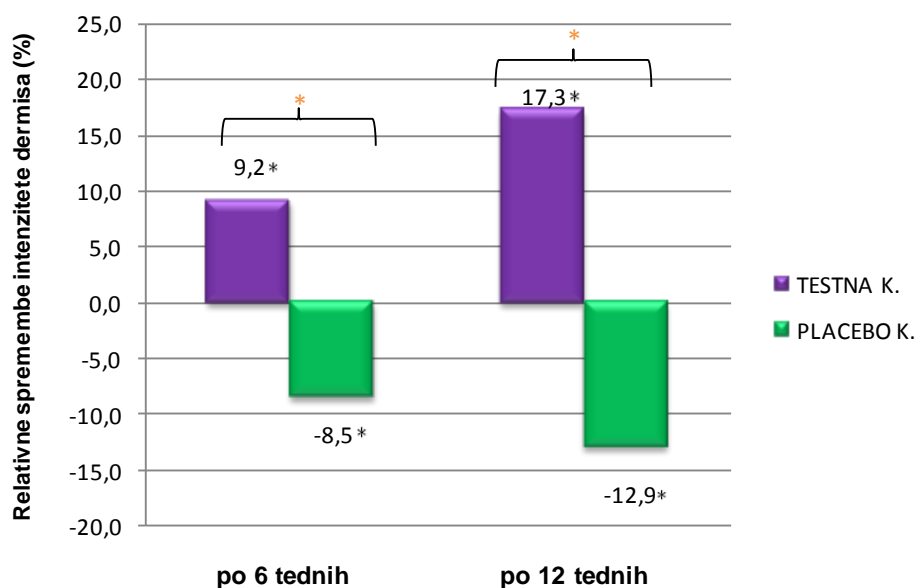


Graf 8. Povprečne vrednosti gostote (intenzitete) dermisa: podane kot indeks 0-100, izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 18 in grafa 8 vidimo, da je povprečna gostota dermisa s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala $23,5 \pm 1,4$ %, po šestih tednih $25,6 \pm 1,24$ % in ob koncu študije $27,5 \pm 1,1$ %. Izboljšanje gostote dermisa je na testni strani statistično značilno tako po šestih tednih, ko se je izboljšala za 9 % ($p = 0,015$), kot po dvanajstih tednih, ko je bilo izboljšanje 17 % ($p = 0,048$) (Graf 9). Na placebo strani je nasprotno gostota dermisa tekom študije statistično značilno upadla, po šestih tednih je padla za 8,5 % ($p = 0,009$) in po dvanajstih tednih pa za 13 % ($p = 0,013$) glede na začetno stanje.

Po šestih tednih je med placebo in testno stranjo razlika statistično značilna ($p = 0,005$) in enako po dvanajstih tednih ($p = 0,005$). Medtem ko se gostota dermisa na testni strani poveča, se na placebo strani zmanjša.

S študijo se je tako pokazal učinkovit vpliv Belinala® na stanje dermisa, saj se je ob uporabi testne kreme gostota dermisa bistveno izboljšala, medtem ko se je na placebo strani nasprotno celo poslabšala. Poslabšanje gostote bi lahko bilo posledica vpliva zunanjih dejavnikov, predvsem izpostavljenosti UV žarkom v prehodno pomladno-poletnem času med vsakodnevnimi opravili, medtem ko je testna krema očitno delovala preventivno ter dodatno spodbujala obnovo dermisa. Ultrazvočne slike debeline in gostote (intenzitete) dermisa so v prilogi 16.



Graf 9. Relativne spremembe gostote (intenzitete) dermisa: po 6. tednih in 12. tednih glede na začetno stanje, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

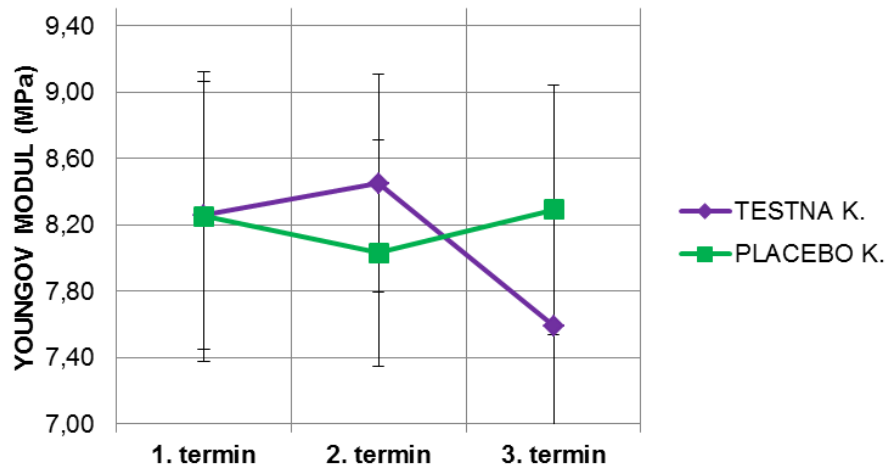
3.5. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA YOUNGOV MODUL, RETRAKCIJO IN VISKOELASTIČNOST KOŽE

3.5.1. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA YOUNGOV MODUL

Tabela 19. Vrednosti Youngovega modula elastičnosti kože: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (MPa)	Ted.6 (MPa)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (MPa)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	8,26 ± 0,81	8,45 ± 0,65	2,3	0,171	0,139	7,59 ± 0,64	-8,1	0,212	0,212
Placebo krema	8,25 ± 0,87	8,03 ± 0,68	-2,7	0,811		8,29 ± 0,75	3,2	0,405	

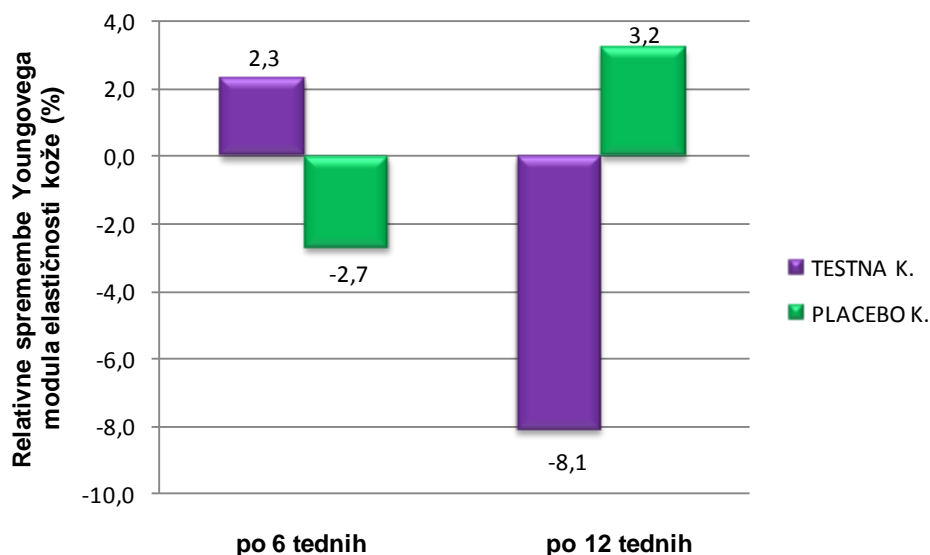
Opomba: Ted. = teden



Graf 10. Povprečne vrednosti Youngovega modula elastičnosti kože: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 19 in grafa 10 vidimo, da je povprečen Youngov modul elastičnosti kože s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašal $8,26 \pm 0,81$ MPa, po šestih tednih $8,45 \pm 0,65$ MPa in ob koncu študije $7,59 \pm 0,64$ MPa. Razlika v Youngovem modulu elastičnosti kože po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,171$) in ravno tako ne ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ($p = 0,212$). Povprečen Youngov modul elastičnosti je s pripadajočo standardno napako na placebo strani ob začetku študije znašal $8,25 \pm 0,87$ MPa, po šestih tednih $8,03 \pm 0,68$ MPa in ob koncu študije $8,29 \pm 0,75$ MPa. Razlika v Youngovem modulu elastičnosti kože po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,811$) in ravno tako ne ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ($p = 0,405$).

Primerjava vrednosti Youngovega modula elastičnosti kože po šestih tednih med placebo in testno stranjo ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,139$) in prav tako ne ob koncu študije ($p = 0,212$).



Graf 11. Relativne spremembe Youngovega modula elastičnosti kože: po 6. tednih in 12. tednih, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

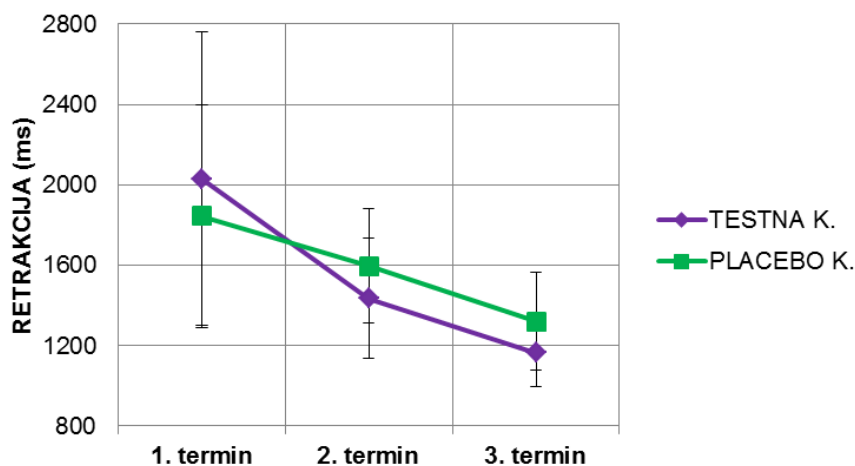
Kot je razvidno iz grafa 11, se je Youngov modul elastičnosti kože po šestih tednih na testni strani povečal za 2 %, po dvanajstih tednih pa se je zmanjšal za 8 %. Na placebo strani pa se po šestih tednih znižal na približno 3 %, po dvanajstih tednih uporabe kreme pa se je zvišal za 3 % a te spremembe niso statistično značilne. Iz navedenih rezultatov ne morem potrditi pozitivnega vpliva Belinala® na Youngov modul kože.

3.5.2. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA RETRAKCIJO KOŽE

Tabela 20. Vrednosti retrakcije kože: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (ms)	Ted.6 (ms)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (ms)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	2031 ± 728	1436 ± 299	-29,3	0,005	0,126	1164 ± 167	-42,7	0,005	0,202
Placebo krema	1844 ± 554	1597 ± 284	-13,4	0,445		1321 ± 243	-17,2	0,074	

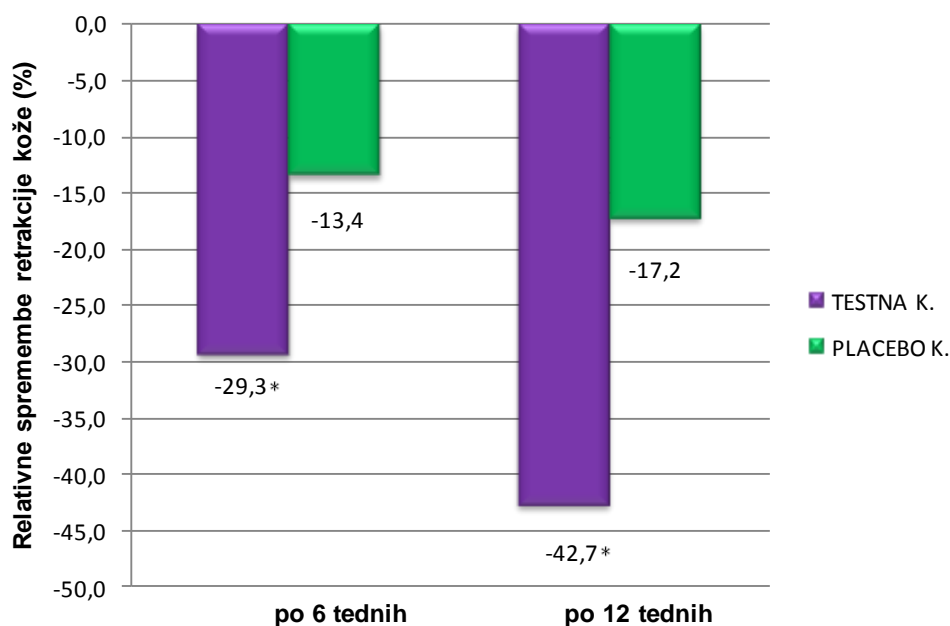
Opomba: Ted. = teden



Graf 12. Povprečne vrednosti retrakcije kože: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 20 in grafa 12 vidimo, da je povprečen retrakcijski čas tekom študije na testni strani padal. Retrakcija kože s pripadajočo standardno napako je na testni strani ob začetku študije znašala 2031 ± 728 ms, po šestih tednih 1436 ± 299 ms (29 % znižanje) in ob koncu študije 1164 ± 167 ms (43 % znižanje). Razlika v retrakciji kože po šestih tednih je glede na vrednost ob pričetku študije statistično značilna ($p = 0,005$) in ravno tako ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ($p = 0,005$). Tudi na placebo strani je retrakcijski čas padal, a bistveno manj - povprečna retrakcija kože je s pripadajočo standardno napako na placebo strani ob začetku študije znašala 1844 ± 554 ms, po šestih tednih 1597 ± 284 ms (13 % znižanje) in ob koncu študije 1321 ± 243 ms (17 % znižanje). Razlika v retrakciji na placebo stranjo po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,445$) in ravno tako ne ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ($p = 0,074$).

Primerjava vrednosti retrakcije kože po šestih tednih med placebo in testno stranjo ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,126$), prav tako ne ob koncu študije ($p = 0,202$).



Graf 13. Relativne spremembe retrakcije kože: po 6. tednih in 12. tednih, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje.

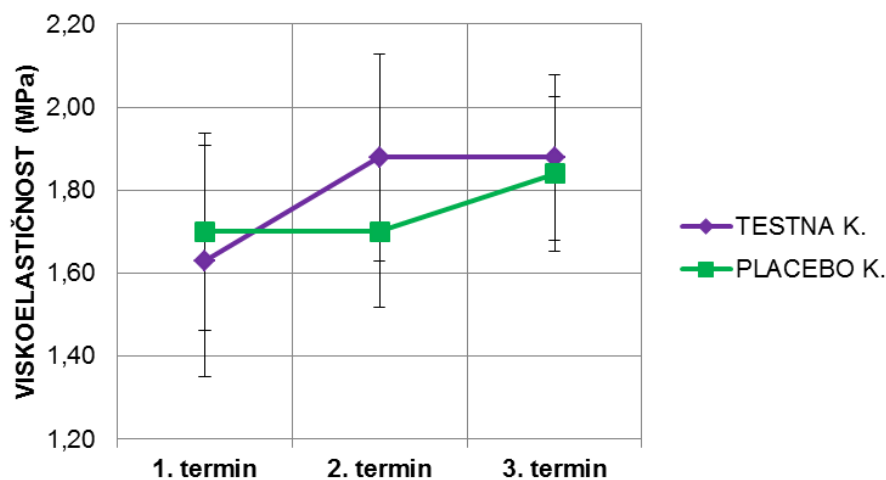
Kot je razvidno iz grafa 13, se je retrakcija kože po šestih tednih na testni strani zmanjšala za 29 % in po dvanajstih tednih za 43 %. Na placebo strani pa se je po šestih tednih zmanjšala za 13 % in po dvanajstih tednih za 17 %. S študijo se je na testni strani pokazala statistično značilna razlika v hitrosti vračanja kože v prvotno stanje med začetnim terminom ter po šestih in dvanajstih tednih uporabe kreme z Belinalom®.

3.5.3. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA VISKOELASTIČNOST KOŽE

Tabela 21. Vrednosti viskoelastičnosti kože: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (MPa)	Ted.6 (MPa)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (MPa)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	1,63 ± 0,28	1,88 ± 0,25	15,3	0,173	0,404	1,88 ± 0,20	15,3	0,180	0,861
Placebo krema	1,7 ± 0,24	1,7 ± 0,18	0,0	1,000		1,84 ± 0,19	8,2	0,394	

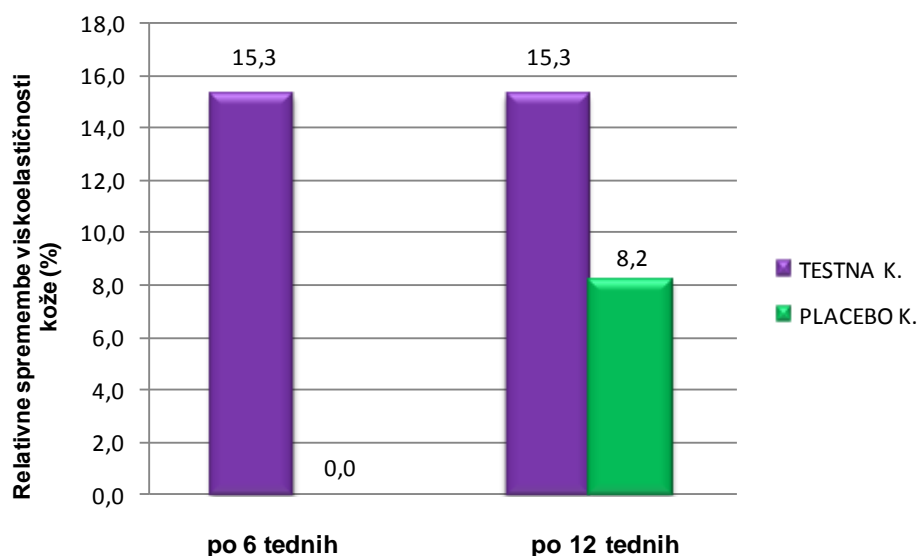
Opomba: Ted. = teden



Graf 14. Povprečne vrednosti viskoelastičnosti kože: izmerjene z DermaLab Combo po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 21 in grafa 14 vidimo, da je povprečna viskoelastičnost s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala $1,63 \pm 0,28$ MPa, po šestih tednih $1,88 \pm 0,25$ MPa in ob koncu študije $1,88 \pm 0,20$ MPa. Razlika v viskoelastičnosti po šestih tednih znaša 15 % glede na vrednost ob pričetku študije, a ni statistično značilna ($p = 0,173$) in ravno tako ne ob koncu študije, ko je ostala enaka kot po šestih tednih ($p = 0,180$). Povprečna viskoelastičnost je s pripadajočo standardno napako na placebo strani ob začetku študije znašala $1,7 \pm 0,24$ MPa, po šestih tednih $1,7 \pm 0,18$ MPa (ni spremembe) in ob koncu študije $1,84 \pm 0,19$ MPa (8 % zvišanje). Razlika v viskoelastičnosti po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 1,000$) in ravno tako ne ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ($p = 0,394$).

Primerjava vrednosti viskoelastičnosti po šestih tednih študije med placebo in testno stranjo ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,404$), prav tako ne ob koncu študije ($p = 0,861$).



Graf 15. Relativne spremembe viskoelastičnosti kože: glede na začetno stanje po 6. tednih in 12. tednih, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Kot je razvidno iz grafa 15, se je viskoelastičnost kože na testni strani po šestih tednih povečala za 15 %, po dvanajstih tednih pa se ni dodatno spremenila. Na placebo strani je po šestih tednih ostala nespremenjena, po dvanajstih tednih uporabe kreme pa se je zvišala za 8 %, a te spremembe niso statistično značilne za nobeno od strani. Iz navedenih rezultatov ne morem potrditi pozitivnega vpliva Belinala® na viskoelastičnost kože.

Iz navedenih rezultatov za parametre povezane z elastičnostjo kože je tako razvidno, da se je retrakcija kože tekom študije znižala na obeh straneh, a na testni strani bolj kot na placebo. Znižanje je bilo statistično značilno le na testni strani. Bolj kot je koža elastična, hitreje se vrača v prvotno stanje, zato je zaželjena nižja retrakcija. Znižanje retrakcije na testni strani kaže na pozitiven vpliv Belinala® na elastičnost kože. Youngov modul (sila, ki je potrebna za dvig kože) ni pokazal sprememb uporabe krem v nobenem časovnem obdobju, ne glede na začetno stanje, ne glede primerjave sprememb med testno in placebo stranjo. Ker pa se tako mlada kot starejša koža lahko hitro dvigneta, vendar pa starejša koža potrebuje daljši čas, da se vrne v prvotno stanje, moramo upoštevati obe fazi - tako fazo dvigovanja (Youngov modul) kot tudi fazo vračanja kože (retrakcija), ki podata izračun viskoelastičnosti kože, kjer je zaželjena višja vrednost, ki pomeni boljšo elastičnost. S študijo se pri teh dveh parametrih niso pokazale statistično značilne razlike, zato ne morem potrditi pozitivnega vpliva Belinala® na Youngov modul in viskoelastičnost kože.

3.6. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA MINIMALNO ERITEMSKO DOZO

Tabela 22. Vrednosti minimalne eritemske doze: podane kot povprečje \pm standardna napaka v J/cm² pred uporabo krem (teden 0) ter po 12 tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

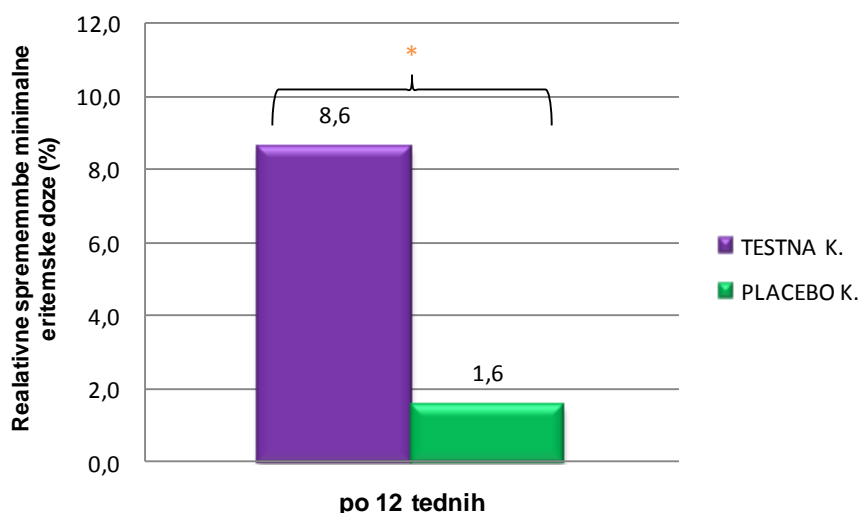
	Ted.0 (J/cm ²)	Ted.12 (J/cm ²)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	0,64 \pm 0,05	0,69 \pm 0,06	8,6	0,066	0,045
Placebo krema	0,64 \pm 0,05	0,65 \pm 0,05	1,6	0,317	

Opomba: Ted. = teden

Iz tabele 22 vidimo, da je povprečna minimalna eritemska doza s pripadajočo standardno napako na testni strani ob začetku študije znašala 0,64 \pm 0,05 J/cm², ob koncu študije pa 0,69 \pm 0,06 J/cm². Razlika v minimalni eritemski dozi ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna (p = 0,066). Minimalna eritemska doza s pripadajočo standardno napako na placebo strani ob začetku študije znašala 0,64 \pm 0,05 J/cm² in ob koncu študije 0,65 \pm 0,05 J/cm². Razlika v minimalni eritemski dozi ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije prav tako ni statistično značilna (p = 0,32).

Primerjava spremembe vrednosti minimalne eritemske doze med začetkom in koncem študije med placebo in testno stranjo pokaže statistično značilne razlike med stranema (p = 0,045). Dvig minimalne eritemske doze je na testni strani v primerjavi s placebo stranjo statistično značilen. Rezultati tako kažejo, da Belinal® pri topikalnem nanosu prispeva k UV zaščiti kože, saj je imel vpliv na zmanjšanje nastanka eritema po izpostavljenosti UVB žarkom. Za bolj statistično značilne rezultate bi bilo smiselno narediti raziskavo na večjem vzorcu.

Prostovoljka 11 je po prvi izpostavljenosti UVB žarkom (preden je začela uporabljati tesno in placebo kremo) imela na obeh straneh glutealnega predela pekoč občutek na koži. Po 12. tednih uporabe krem in ponovnem obsevanju je povedala, da je občutek bistveno manj pekoč na desni strani, torej tam, kjer je uporabljala kremo z Belinalom®. Po treh dneh pa je dodatno sporočila, da na desni strani nima več pekočega občutka, medtem ko ga je na levi še imela. To je v skladu z ugotovljenim vplivom Belinala® na MED.



Graf 16. Relativne spremembe minimalne eritemske doze: po 12. tednih, izmerjene z DermaLab Combo za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

Kot je razvidno iz grafa 16, se je minimalna eritemska doza po dvanajstih tednih na testni strani povečala za skoraj 9 %, medtem ko se je na placebo strani povečala le za 1,6 %.

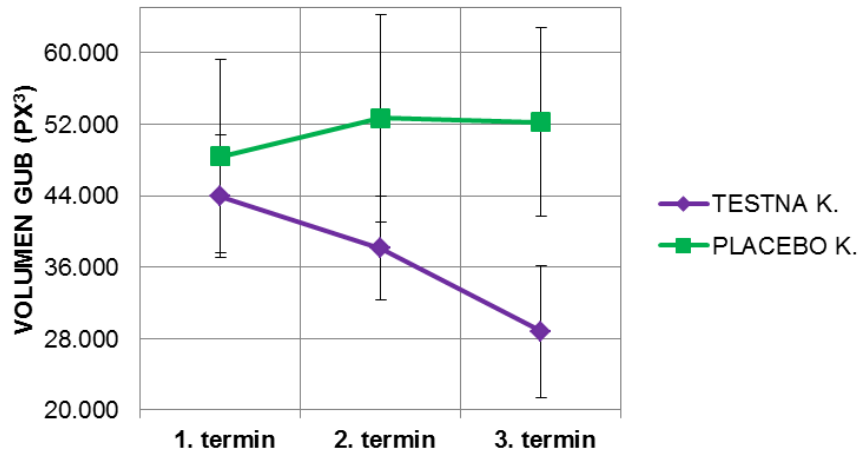
3.7. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA VOLUMEN IN POVRŠINO PERIORBITALNIH GUB TER OCENE PERIORBITALNIH GUB PO L'OREALOV LESTVICI

3.7.1. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA VOLUMEN PERIORBITALNIH GUB

Tabela 23. Vrednosti volumna periorbitalnih gub: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (px ³)	Ted.6 (px ³)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (px ³)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	43921 ± 6827	38126 ± 5784	-13,2	0,093	0,333	28806 ± 6589	-34,4	0,037	0,047
Placebo krema	48423 ± 9687	52674 ± 10355	8,8	0,047		52232 ± 9406	-0,8	0,139	

Opomba: Ted. = teden

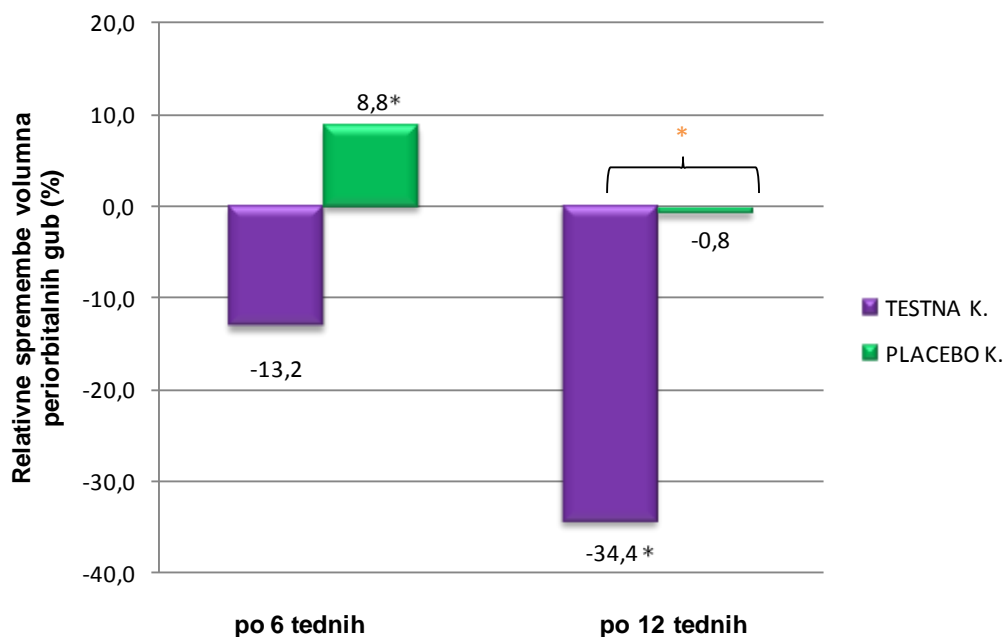


Graf 17. Povprečne vrednosti volumna periorbitalnih gub: izmerjene z Visioface Quick po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 23 in grafa 17 vidimo, da je povprečen volumen periorbitalnih gub s pripadajočo standardno napako na testni strani po šestih tednih upadel za 13 % in kar za 34 % po dvanajstih tednih (Graf 18). Razlika v volumnu periorbitalnih gub po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,093$), ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije pa je ($p = 0,037$). Na placebo strani se je stanje gub po šestih tednih celo poslabšalo, saj je bil izmerjen 9 % višji volumen, sprememba je bila statistično značilna ($p = 0,047$) po dvanajstih tednih pa se je volumen znižal na stanje primerljivo začetnemu, a sprememba ni signifikantna v primerjavi z začetnim stanjem ($p = 0,14$) (Graf 18).

Po šestih tednih med placebo in testno stranjo ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,33$), po dvanajstih tednih pa je razlika statistično značilna ($p = 0,047$).

Navedeni rezultati za spremembo volumna periorbitalnih gub so tako pokazali pozitiven vpliv Belinala® v kremi na zmanjšanje volumna gub okrog oči.



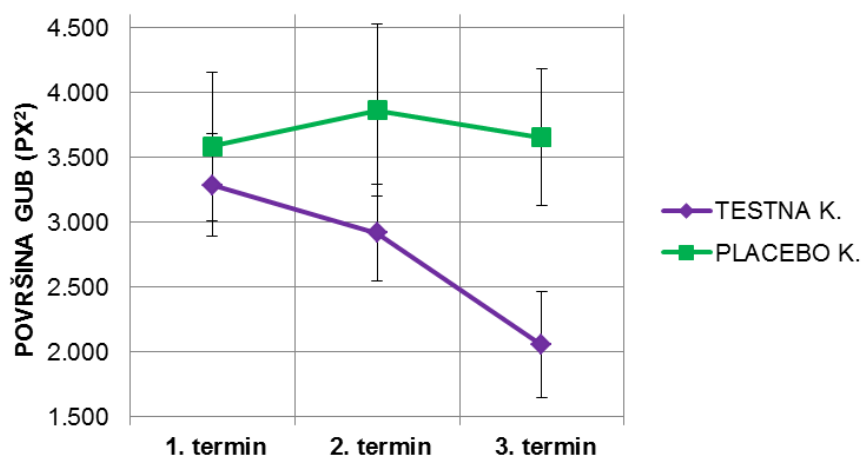
Graf 18. Relativne spremembe volumna periorbitalnih gub: po 6. tednih in 12. tednih, izmerjene z Visioface Quick za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.7.2. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA POVRŠINO PERIORBITALNIH GUB

Tabela 24. Vrednosti površine periorbitalnih gub: podane kot povprečje ± standardna napaka pred uporabo krem (teden 0) ter po 6. in 12. tednih uporabe krem, relativne spremembe med termini glede na začetno stanje ter statistična signifikantnost sprememb.

	Ted.0 (px ²)	Ted.6 (px ²)	Ted.6 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12 (px ²)	Ted.12 - Ted.0 (%)	p-vrednost	p-vrednost za primerjavo sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
Testna krema	3290 ± 395	2921 ± 373	-11,2	0,141	0,193	2058 ± 367	-37,5	0,017	0,011
Placebo krema	3587,1 ± 515	3865 ± 594	7,8	0,153		3658 ± 471	-5,4	0,727	

Opomba: Ted. = teden

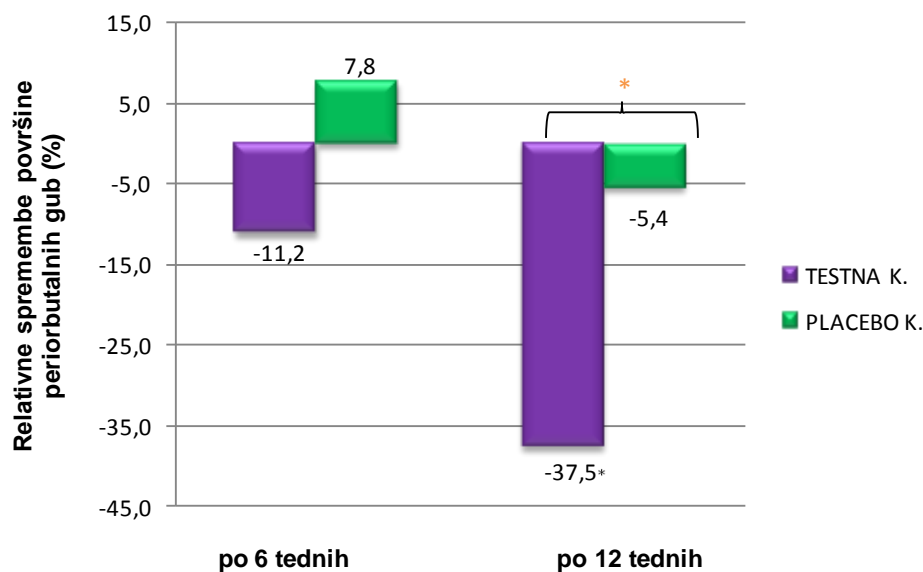


Graf 19. Povprečne vrednosti površine periorbitalnih gub: izmerjene z Visioface Quick po terminih za vse prostovoljke za testno in placebo kremo.

Iz tabele 24 in grafa 19 vidimo, da je povprečna površina periorbitalnih gub s pripadajočo standardno napako na testni strani po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije padla za 11 %, a statistično neznačilno ($p = 0,14$), ob koncu študije pa se je zmanjšala kar za 38 % (Graf 20) glede na vrednost ob pričetku študije. Sprememba je bila statistično značilna ($p = 0,017$). Razlika v površini gub na placebo strani po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna (8 % dvig, $p = 0,15$) in prav tako ne ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije (5 % upad, $p = 0,73$).

Primerjava vrednosti površine periorbitalnih gub po šestih tednih med placebo in testno stranjo še ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,19$), po dvanajstih tednih pa statistično značilne razlike so ($p = 0,011$).

S študijo se je torej pokazala statistično tudi značilna razlika med stranema. Rezultati za površino gub so pokazali pozitiven vpliv Belinala® na zmanjšanje površine gub okrog oči.



Graf 20. Relativne spremembe površine periorbitalnih gub: po 6. tednih in 12. tednih, izmerjene z Visioface Quick za vse prostovoljke za testno in placebo kremo; *p < 0,05 za primerjavo sprememb glede na začetno stanje ter *p < 0,05 za primerjavo sprememb med testno in placebo stranjo.

3.7.3. OCENA VPLIVA TESTNE IN PLACEBO KREME NA STANJE PERIORBITALNIH GUB PO L'OREALLOVI LESTVICI

Po L'Orealovi lestvici sem iz fotografij, pridobljenih z VFQ, na vseh treh terminih ocenila stanje periorbitalnih gub pri prostovoljkah. Rezultati so prikazani v tabeli 26.

Tabela 25. Ocena periorbitalnih gub po L'Oréalovi vizualni lestvici po terminih za vse prostovoljke: za testno in placebo kremo, povprečje ter standardna napaka (SEM).

	Testna krema			Placebo krema		
	1. TERMIN MERITEV	2. TERMIN MERITEV	3. TERMIN MERITEV	1. TERMIN MERITEV	2. TERMIN MERITEV	3. TERMIN MERITEV
Prostovoljka 1	4	3	2	3	3	3
Prostovoljka 2	3	3	3	2	2	2
Prostovoljka 3	3	2	1	3	3	3
Prostovoljka 5	4	4	4	4	4	4
Prostovoljka 6	4	3	4	4	4	5
Prostovoljka 7	6	6	5	6	6	6
Prostovoljka 8	3	3	3	3	3	3
Prostovoljka 9	3	3	1	4	5	3
Prostovoljka 10	3	3	1	4	4	4
Prostovoljka 11	4	4	4	3	3	3
Povprečje	3,7	3,4	2,8	3,6	3,7	3,6
SEM	0,3	0,3	0,5	0,3	0,4	0,4

Tudi ocena po L'Oréalovi vizualni lestvici globine gub (1-6) (Tabela 25) potrjuje rezultate meritev volumna in površine gub izmerjene z Visioface Quick. Iz rezultatov ocen po lestvici je razvidno, da je že po šestih tednih prišlo do zmanjšanja vidnosti gub na testni strani, a ta sprememba je bila, podobno kot izmerjena sprememba volumna in površine gub, še majhna in statistično nesignifikantna - ocena se je v povprečju znižala s 3,7 na 3,4 ($p = 0,16$). Po dvanajstih tednih uporabe testne kreme pa je bilo zmanjšanje bistveno večje in signifikantno, in sicer s 3,7 na 2,8 ($p = 0,018$), medtem ko se je na placebo strani povprečna ocena po šestih tednih uporabe kreme minimalno povečala s 3,6 na 3,7, ob koncu študije pa je bila enaka kot na začetku, torej 3,6. Pri uporabi placebo kreme se stanje tako ni spremenilo.

Glede na navedene rezultate za periorbitalne gube lahko zaključim, da so tudi ocene gub po lestvici pokazale pozitiven vpliv Belinala® na zmanjšanje vidnosti periorbitalnih gub in so trendi skladni z rezultati meritev volumna in površine gub.

3.7.4. OCENE PERIORBITALNIH GUB PO L'OREALLOVI LESTVICI ZA POSAMEZNE PROSTOVOLJKE

Slike prikazujejo stanje gub periorbitalnega dela ali lateralnega periorbitalnega dela očesa (Crow's feet) pri posameznih terminih meritev, in sicer pred pričetkom uporabe, po šestih tednih uporabe in po dvanajstih tednih uporabe testne in placebo kreme.

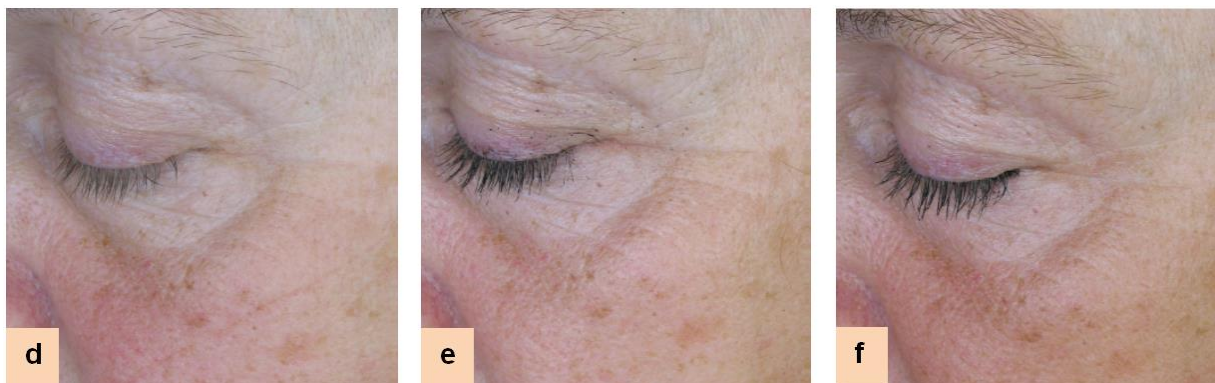
Prostovoljka 1



Slika 21 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 1 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) izražene periorbitalne gube. Pod očesom je imela dve bolj izraženi gubi, ki sta se skozi čas uporabe testne kreme krajšali in postaljali manj globoki. Gube po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po

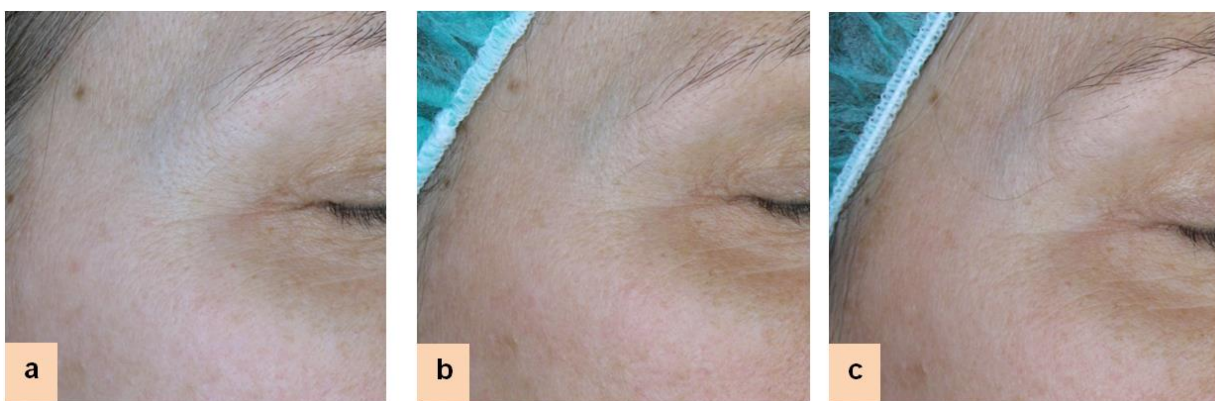
šestih tednih (Slika b) je prišlo do vidnega izboljšanja površinskih linij in dinamičnih mimičnih gub. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) sta obe gubi postali manj izraziti in manj globoki, manjša pa je postala tudi dolžina gube. Po L'Oréalovi vizualni lestvici spadata v 2. stopnjo.



Slika 22 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 1 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene periorbitalne gube, ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) je prišlo do poslabšanja stanja gub, kar je posledica izpostavljenosti soncu prostovoljke v času med meritvami. Gube po šestih tednih uporabe placebo kreme spadajo v 3. stopnji po L'Oréalovi vizualni lestvici, prav tako po dvanajstih tednih uporabe placebo kreme (Slika f), kjer ni vidnega izboljšanja, saj je dolžina gub ostala enaka.

Prostovoljka 2



Slika 23 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 2 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) eno bolj izraženo gubo na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet) in dve izraženi gubi pod očesom. Gube po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Njena koža je delovala izčrpano, brez zdravega leska s slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Po šestih tednih (Slika b) še ni prišlo do vidnega izboljšanja stanja gub, ki še vedno spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) se je stanje gub izboljšalo, saj so ob robovih postale manj izrazite in krajše, vendar pa še vedno spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Izboljšalo se je tudi stanje mikroreliefa, zato je prostovoljka izgledala bolj sveže in manj utrujeno.



Slika 24 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 2 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) eno bolj izraženo gubo na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet) in prisotne drobne in površinske gube, ki po globini spadajo v 2. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gube. Guba po šestih tednih uporabe placebo kreme spada v 2. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici, prav tako po dvanajstih tednih uporabe placebo kreme (Slika f), kjer pa je prišlo do izboljšanja stanja gube, saj se je dolžina gube skrajšala. Ten kože je po dvanajstih tednih temnejši, kar je posledica izpostavljenosti soncu prostovoljke v času študije.

Prostovoljka 3



Slika 25 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

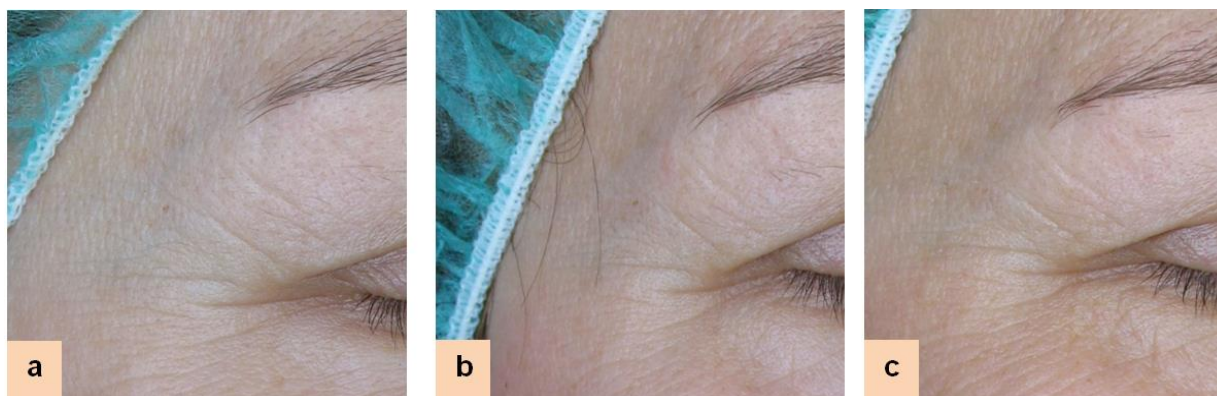
Prostovoljka 3 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) eno bolj izraženo gubo na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet) in prisotne drobne in površinske gube, ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika b) je prišlo do izboljšanja stanja izražene gube. Tako je prej izražena guba postala manj izrazita, manjša pa je postala tudi dolžina gube. Guba po šestih tednih uporabe testne kreme spada v 2. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) se je stanje še izboljšalo, guba je postala neopazna, zato spada v 1. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Ten kože je po dvanajstih tednih temnejši, kar je posledica izpostavljenosti soncu prostovoljke v času študije.



Slika 26 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 3 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) je prišlo do izboljšanja stanja gub, ki so postale manj izrazite in manj globoke, vendar pa so zaradi temnejšega tena kože bolj vidne. Gube po šestih tednih uporabe placebo kreme spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika f) se je stanje poslabšalo, še vedno pa spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.

Prostovoljka 5



Slika 27 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 5 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Prisotne pa so tudi površinske gube, slaba gladkost kože ter izražen mikrorelief. Po šestih tednih (Slika b) je prišlo do izboljšanja stanja gub, ki so postale manj izrazite in manj globoke. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme še vedno spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) se je stanje še izboljšalo, še vedno pa spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 28 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

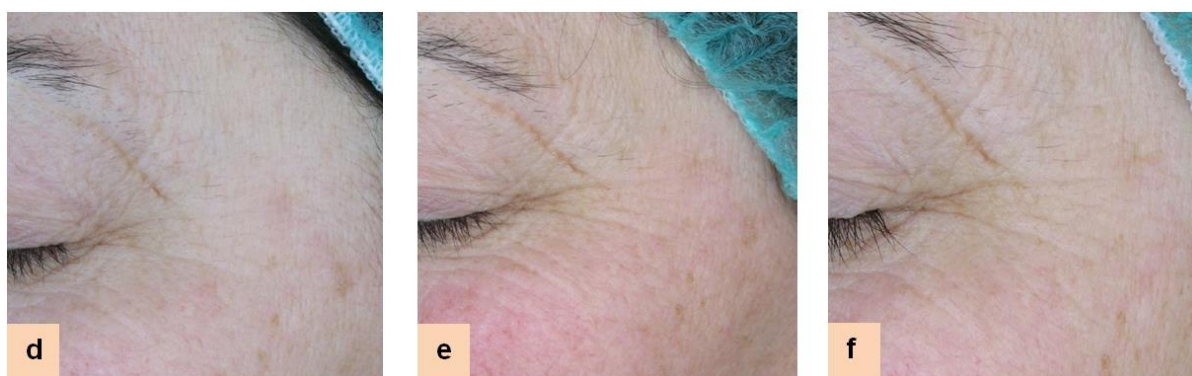
Prostovoljka 5 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gub. Večina njenih gub je ostala enako izražena in še vedno spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici, prav tako po dvanajstih tednih uporabe placebo kreme (Slika f), kjer pa gube izgledajo manj globoke, vendar so daljše in bolj opazne.

Prostovoljka 6



Slika 29 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 6 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) štiri bolj izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Njena koža je bila izrazito suha, brez zdravega leska, s slabo gladkostjo. Po šestih tednih (Slika b) je prišlo do izboljšanja stanja gub, saj so postale manj izrazite in manj globoke, manjša pa je postala tudi dolžina gube. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Stanje vseh gub se je na zadnjem terminu poslabšalo, gube so postale daljše in bolj izrazite, kar je posledica izpostavljenosti soncu prostovoljke v času študije. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) zato spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 30 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 6 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, kar je razvidno tudi iz slike. Gube po šestih tednih uporabe placebo kreme spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni

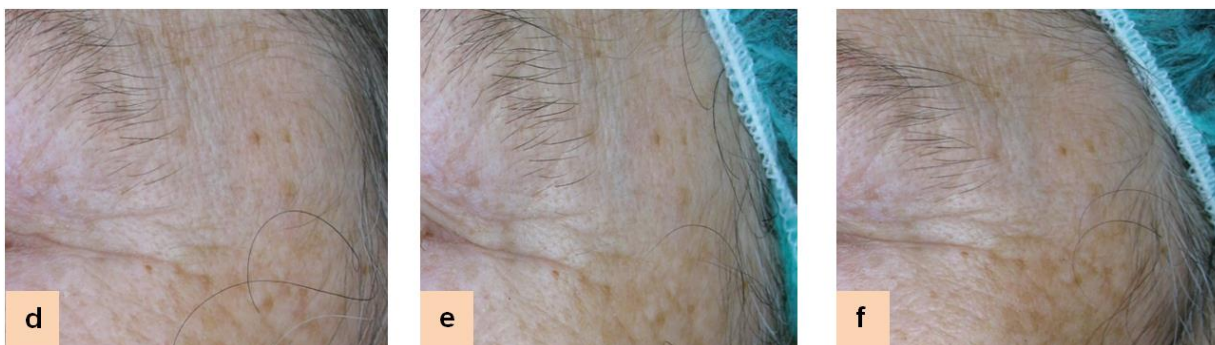
lestvici. Po dvanajstih tednih uporabe placebo kreme (Slika f) se je stanje lateralnih periorbitalnih gub še poslabšalo (gube so postale daljše in tudi bolj globoke) in spadajo v 5. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na poslabšanje stanje je morda vplivalo tudi izpostavljanje soncu v času študije.

Prostovoljka 7



Slika 31 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 7 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) štiri bolj izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 6. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Njena koža je delovala brez zdravega leska, prisotne so fotopoškodbe ter atrofične gube, kar je verjetno posledica dolgoletnega kajenja in izpostavljanja soncu ter slaba zaščita pred soncem. Po šestih tednih (Slika b) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, saj so gube ostale enako dolge in globoke. Po šestih tednih uporabe testne kreme še vedno spadajo v 6. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) se pa se je stanje gub izboljšalo, postale so manj izrazite, krajše in manj globoke in spadajo v 5. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 32 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

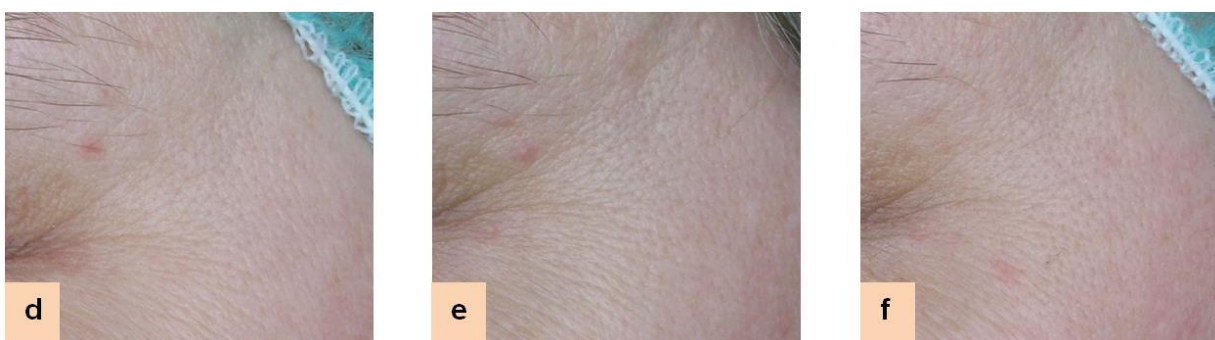
Prostovoljka 7 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) tri bolj izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 6. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, kar je razvidno tudi iz slike. Gube po šestih tednih uporabe placebo kreme še vedno spadajo v 6. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Prav tako po dvanajstih tednih uporabe placebo kreme (Slika f), kjer pa se je stanje gub poslabšalo, sa so postale daljše.

Prostovoljka 8



Slika 33 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

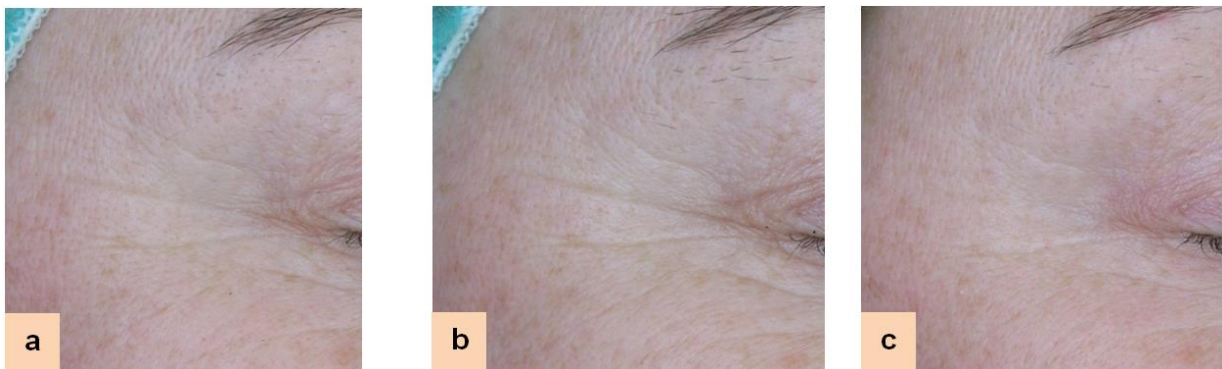
Prostovoljka 8 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) izražene gube pod očesom, ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Njena koža je delovala brez zdravega leska, z izrazito slabo gladkostjo kože ter izraženim mikroreliefom. Po šestih tednih (Slika b) je prišlo do poslabšanja stanja gub, saj so postale bolj izražene. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme še vedno spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici, prav tako po dvanajstih tednih uporabe testne kreme (Slika c), kjer ni vidnih sprememb.



Slika 34 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 8 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) dve bolj izraženi gubi na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadata v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici, in prisotne drobne ter površinske gube. Po šestih tednih (Slika e) je prišlo do poslabšanja stanja gub, saj sta izraziti gubi postali daljši in bolj globoki. Gubi po šestih tednih uporabe placebo kreme še vedno spadata v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika f) se je stanje malo izboljšalo, gubi sta se skrajšali, še vedno pa spadata v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.

Prostovoljka 9



Slika 35 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

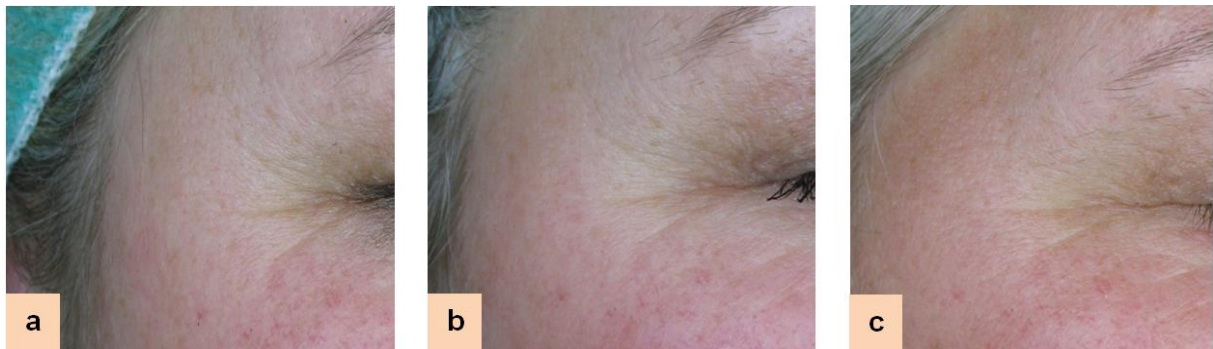
Prostovoljka 9 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Imela je izrazito slabo gladkost kože ter izražen mikrorelief kože. Po šestih tednih (Slika b) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, kar je razvidno tudi iz slike. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) pa se je stanje gub zelo izboljšalo, saj so postale manj izrazite, krajše in manj globoke in na nekaterih predelih skoraj niso več vidne. Po dvanajstih tednih gube spadajo v 1. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 36 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 9 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet). Izražene gube po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) je prišlo do poslabšanja stanja gub, saj so postale bolj izrazite in daljše. Gube po šestih tednih uporabe placebo kreme spadajo v 5. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika f) se je stanje gube izboljšalo, zmanjšali sta se tako dolžina kot globina gub, ki spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.

Prostovoljka 10



Slika 37 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 10 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) tri izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Opazna je slaba gladkost kože in izražen mikrorelief. Po šestih tednih (Slika b) je že prišlo do izboljšanja stanja gub, ki so postale manj izrazite in manj globoke. In tudi ten kože je postal bolj izenačen. Gube po šestih tednih uporabe testne kreme spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika c) se je stanje gub zelo izboljšalo,

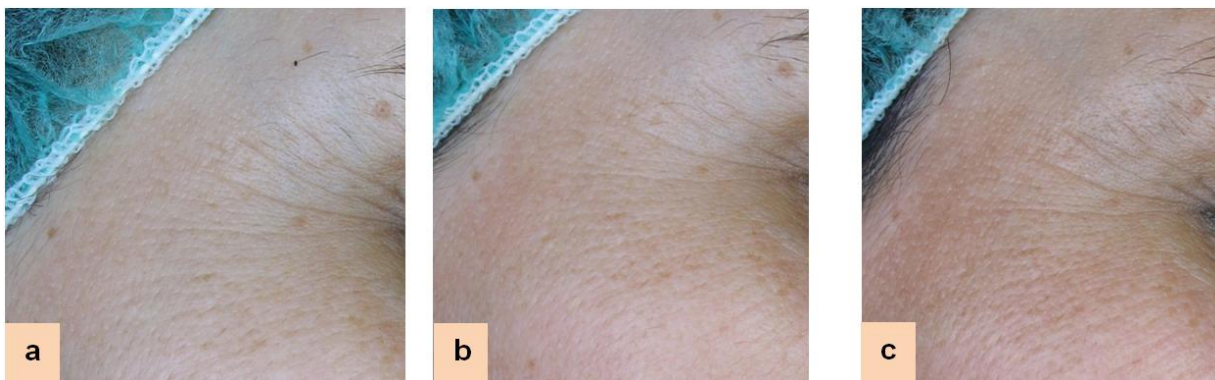
saj so postale manj izrazite, krajše in manj globoke in na nekaterih predelih skoraj niso več vidne. Gube po dvanajstih tednih spadajo v 1. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 38 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

Prostovoljka 10 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) tri izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, kar je razvidno tudi iz slike, zato jih uvrščam v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika f) se je stanje ene od gub poslabšalo, saj je postala bolj globoka. Po dvanajstih tednih še vedno spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.

Prostovoljka 11



Slika 39 a - c. Stanje gub desnega periorbitalnega dela, slikano iz desnega profila: (a) pred uporabo testne kreme, (b) po 6. tednih uporabe in (c) po 12. tednih uporabe testne kreme.

Prostovoljka 11 je imela pred uporabo testne kreme (Slika a) izražene gube in gubice na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Opazna je slaba gladkost kože in izražen mikrorelief. Po šestih tednih (Slika b) ni prišlo do izboljšanja stanja gub, ki še vedno spadajo v 4. stopnjo po

L'Oréalovi vizualni lestvici. Prav tako ni prišlo do sprememb na zadnjem terminu meritev (Slika c), zato še vedno spadajo v 4. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.



Slika 40 d - f. Stanje gub levega periorbitalnega dela, slikano iz levega profila: (d) pred uporabo placebo kreme, (e) po 6. tednih uporabe in (f) po 12. tednih uporabe placebo kreme.

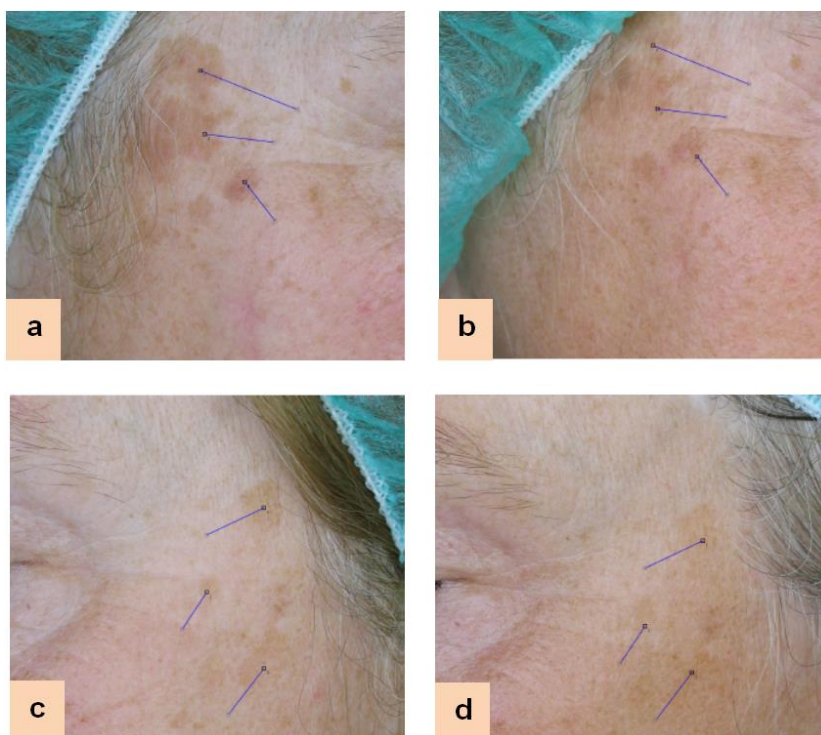
Prostovoljka 11 je imela pred uporabo placebo kreme (Slika d) izražene gube na lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), ki po globini spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Po šestih tednih (Slika e) ni prišlo do izboljšanja stanja gub zato še vedno spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici. Na zadnjem terminu meritev (Slika f) se stanje gub ni spremenilo, zato še vedno spadajo v 3. stopnjo po L'Oréalovi vizualni lestvici.

3.8. VPLIV TESTNE IN PLACEBO KREME NA HIPERPIGMENTACIJE

Izrazite hiperpigmentacije sta za obravnavo imeli dve prostovoljki in je zaradi premajhnega vzorca ta del opisen. Prav tako je odstranjevanje in/ali ublažitev že nastalih hiperpigmentacij dolgotrajen proces, zato bi bilo za dokaz vpliva na zmanjšanje hiperpigmentacije in vpliv na posvetlitev in barvo glede na rezultate potrebno izvesti študijo v daljšem časovnem obdobju.

Prostovoljka 1 je imela izrazite hiperpigmentacije v lateralnem periorbitalnem delu obraza, ki so nastale ob jemanju kontracepcijskih tablet. Prostovoljka 3 pa je imela izrazite starostne hiperpigmentacije (solarne lentige) v lateralnem periorbitalnem predelu obraza.

Slike 41 (a-d) prikazujejo spremembo svetlosti in barve hiperpigmentacije pri prostovoljki 1, in sicer pred pričetkom uporabe in po dvanajstih tednih uporabe testne kreme in placebo kreme. Na sliki 41 b je vidna manjša sprememba pigmentiranega dela pri uporabi testne kreme. Na sliki 41 d je vidna manjša sprememba pigmentiranega dela pri uporabi placebo kreme; konci črtic označujejo mesta primerjav.



Slika 41. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 1: slika (a) prikazuje stanje pred pričetkom uporabe in (b) po 12. tednih uporabe testne kreme; slika (c) pred pričetkom in (d) po 12. tednih uporabe placebo kreme; konci črtic označujejo mesta primerjav.

Tabela 26. Vrednosti po terminih in relativne spremembe svetlosti in obarvanosti hiperpigmentacije: po uporabi testne in placebo kreme pri prostovoljki 1, izmerjene z Visioface Quick.

	Testna krema			Placebo krema		
	1. termin	3. termin	Δ (%) Ted. 12 - Ted. 0	1. termin	3. termin	Δ (%) Ted. 12 - Ted. 0
Sprememba svetlosti ΔL (prva točka)	-5,9	-3,1	-47,6	-4,4	-2,4	-46,0
Sprememba svetlosti ΔL (druga točka)	-8,5	-6,5	-23,3	-4,8	-4,1	-14,6
Sprememba svetlosti ΔL (tretja točka)	-2,8	-2,0	-27,0	-6,7	-4,8	-13,3
Povprečje	-5,7	-3,90	-32,3	-5,3	-4,1	-22,8
Sprememba barve ΔE (prva točka)	7,0	3,7	-48,3	8,4	5,63	-32,8
Sprememba barve ΔE (druga točka)	11,5	8,7	-24,4	8,7	7,09	-18,6
Sprememba barve ΔE (tretja točka)	4,9	2,6	-46,4	7,8	7,37	-5,0
Povprečje	7,8	5,0	-36,2	8,3	6,70	-19,1

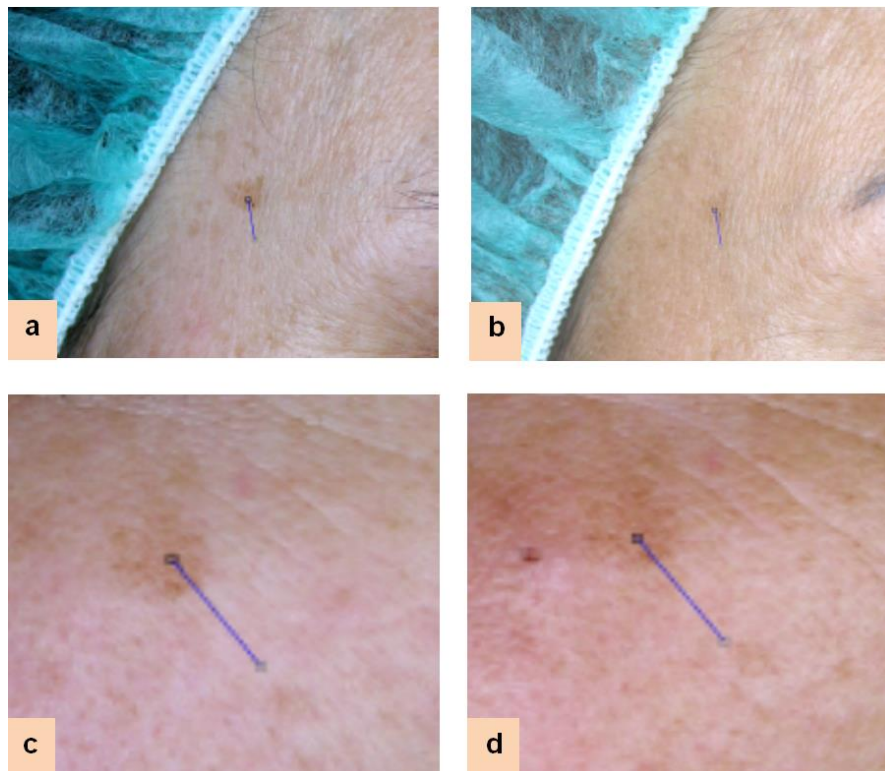
Opomba: Ted. = teden

Tabela 26 prikazuje stanje svetlosti in obarvanosti treh merjenih točk pri prostovoljki 1 po terminih meritev. Vrednosti kažejo spremembo svetlosti in obarvanosti hiperpigmentacije po

uporabi testne kreme (-32 % za svetlost in -36 % za obarvanost) in placebo kreme (-23 % ter -19 %) po dvanajstih tednih uporabe krem. Ti rezultati so skladni z mojimi opažanji.

Tekom študije se je tako pri uporabi testne kreme vidnost hiperpigmentacije zmanjševala, prav tako tudi pri uporabi placebo kreme, a pri testni kremi bolj izrazito.

Slika 42 (a-d) prikazuje spremembo svetlosti in barve hiperpigmentacije pri prostovoljki 3, in sicer pred pričetkom uporabe in po dvanajstih tednih uporabe testne kreme in placebo kreme. Na sliki 42 b je vidna manjša sprememba pigmentiranega dela po uporabi testne kreme. Na sliki 42 d ni vidne spremembe pigmentiranega dela po uporabi placebo kreme; konci črtic označujejo mesta primerjav.



Slika 42. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 3: slika (a) prikazuje stanje pred pričetkom uporabe in (b) po 12. tednih uporabe testne kreme; slika (c) pred pričetkom in (d) po 12. tednih uporabe placebo kreme; konci črtic označujejo mesta primerjav.

Tabela 27. Vrednosti po terminih in relativne spremembe svetlosti in barve starostne hiperpigmentacije: po uporabi testne in placebo kreme, pri prostovoljki 3, izmerjene z Visioface Quick.

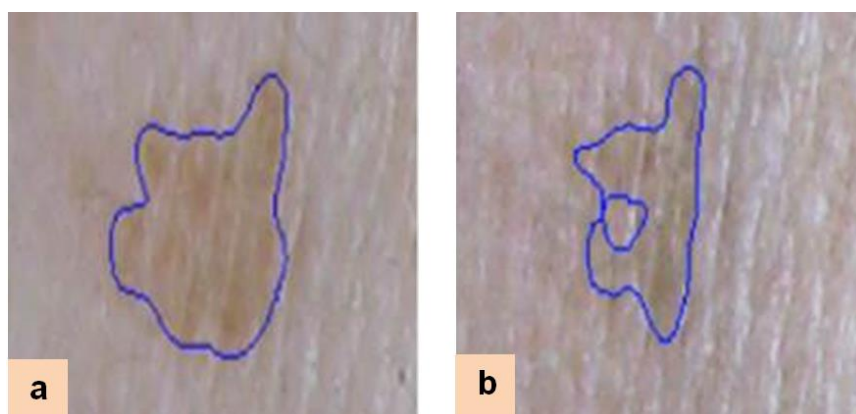
	Testna krema			Placebo krema		
	1. termin	3. termin	Δ (%) Ted. 12 - Ted. 0	1. termin	3. termin	Δ (%) Ted. 12 - Ted. 0
Sprememba svetlosti ΔL	-4,39	-2,25	-14,75	-9,50	-9,05	-4,74
Sprememba barve ΔE	6,62	3,03	-64,23	13,77	13,42	-2,54

Opomba: Ted. = teden

Iz tabele 27 vidimo, da se je starostna hiperpigmentacija pri prostovoljki 3 posvetlila (-15 % za testno in -5 % za placebo) in spremenila barvo po dvanajstih tednih (-64 % za testno in -2,5 % za placebo) bistveno bolj na testni kot na placebo strani, kar je skladno z mojimi opažanji.

Navedeni rezultati kažejo na to, da ima testna krema potencialno lahko vpliv na posvetlitev različnih hiperpigmentacij, a za ustrezno potrditev bi bilo potrebno študijo izvesti na večjem vzorcu.

Slika 43 (a-b) prikazuje zmanjšanje površine hiperpigmentacije kože pri prostovoljki 3, in sicer hiperpigmentacije pred pričetkom uporabe in po dvanajstih tednih uporabe testne kreme. Na sliki 43 b je vidno precejšnje zmanjšanje pigmentiranega dela pri uporabi testne kreme.



Slika 43. Stanje hiperpigmentacije pri prostovoljki 3: (a) pred uporabo testne kreme in (b) po 12. tednih uporabe testne kreme.

3.9. REZULTATI SAMOOCENE STANJA KOŽE PROSTOVOLJK PO TERMINIH

Prostovoljke so na vsakem terminu izpolnile samoocenitveni vprašalnik. Tabeli 28 in 29 prikazujeta samooceno posamezne lastnosti stanja kože v vsakem terminu posebej. Prikazane so povprečne vrednosti, standardne napake povprečja in statistična signifikantnost sprememb med stranema obraza. Grafi pa prikazujejo delež odgovorov glede na vse prostovoljke.

Tabela 28. Vrednosti samoocen prostovoljk za vlažnost, čvrstosti, gladkosti, elastičnosti kože in gube: podane kot povprečje ± standardna napaka, ter p-vrednosti za statistično signifikantnost sprememb (<0,05).

		Ted.0	Ted.6	p-vrednost	Primerjava sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12	p-vrednost	Primerjava sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
VLAŽNOST	Testna stran obraza	2,6 ± 0,34	3,9 ± 0,28	0,025	1,000	4,2 ± 0,29	0,016	0,005
	Placebo stran obraza	2,6 ± 0,34	3,9 ± 0,28	0,025		3,4 ± 0,31	0,142	
ČVRSTOST	Testna stran obraza	3,1 ± 0,23	3,8 ± 0,25	0,142	0,157	4 ± 0,26	0,075	0,046
	Placebo stran obraza	3,1 ± 0,23	3,6 ± 0,22	0,248		3,6 ± 0,16	0,190	
GLADKOST	Testna stran obraza	3,1 ± 0,23	4,3 ± 0,21	0,008	0,034	4,4 ± 0,16	0,010	0,02
	Placebo stran obraza	3,1 ± 0,23	3,7 ± 0,21	0,131		3,7 ± 0,21	0,161	
ELASTIČNOST	Testna stran obraza	2,8 ± 0,25	4 ± 0,26	0,121	0,257	4 ± 0,26*	0,033	0,102
	Placebo stran obraza	2,8 ± 0,25	3,6 ± 0,31	0,121		3,6 ± 0,22	0,071	
GUBE	Testna stran obraza	2,1 ± 0,18	3,2 ± 0,25	0,021	1,000	3,3 ± 0,15	0,010	0,157
	Placebo stran obraza	2,1 ± 0,18	3,2 ± 0,25	0,018		3,1 ± 0,23	0,026	

Opomba: Ted. = teden

Tabela 28 prikazuje povprečne rezultate za samoocene vlažnosti, čvrstosti, gladkosti, elastičnosti in stanja gub na testni (desni) in placebo (levi) strani obraza. Iz tabele vidimo, da na začetku (pred uporabo izdelkov) ni bilo razlik med povprečno vrednostjo samoocene med levo in desno stranjo obraza za vse navedene parametre.

Prostovoljke so zaznale izboljšanje vlažnosti kože na testni strani tako po šestih kot po dvanajstih tednih uporabe testne kreme, izboljšanje je statistično značilno na obeh terminih ($p = 0,025$ in $0,016$). Na placebo strani obraza (leva stran obraza) so prostovoljke prav tako ocenile, da je prišlo do izboljšanja vlažnosti, a to izboljšanje je statistično značilno le po šestih tednih, po dvanajstih tednih pa ne ($p = 0,025$ in $0,142$). Po šestih tednih se med desno in levo polovico obraza ne pokažejo statistično značilne razlike ($p = 1,00$), po dvanajstih tednih pa je razlika statistično značilna ($p = 0,005$). Glede na samooceno, je tako vlažnost kože po uporabi testne kreme bistveno boljša na testni strani.

Prostovoljke so ocenile, da je prišlo do izboljšanja čvrstosti kože na obeh straneh obraza, a izboljšanje je bilo večje na testni strani. Vendar pa te spremembe na nobeni od strani niso statistično značilne ne po šestih ($p = 0,142$ in $p = 0,075$) in ne po dvanajstih tednih ($p = 0,075$ in $p = 0,19$) glede na začetno samooceno. Prav tako se po šestih tednih med testno in placebo polovico obraza ne pokažejo statistično značilne razlike ($p = 0,157$), po dvanajstih tednih pa je razlika med stranema statistično značilna ($p = 0,046$). Iz navedenih rezultatov lahko zaključim, da se je glede na samooceno čvrstost kože na testni strani bolj izboljšala kot na placebo strani.

Prostovoljke so zaznale tudi izboljšanje gladkosti kože na testni strani tako po šestih kot po dvanajstih tednih uporabe testne kreme, izboljšanje je statistično značilno na obeh terminih ($p = 0,008$ in $0,010$). Na placebo strani obraza (leva stran obraza) so prav tako ocenile, da je prišlo do izboljšanja vlažnosti, ki pa ni bilo statistično značilno ($p = 0,13$; $0,16$). Tudi primerjava med stranema pokaže, da se je gladkost na testni strani statistično značilno izboljšala v primerjavi s placebo stranjo tako po šestih kot po dvanajstih tednih.

Glede na samoocene se je tudi elastičnost kože izboljševala med študijo tako na testni kot placebo strani, vendar na testni nekoliko bolj, a razlika po šestih tednih glede na vrednost ob pričetku študije na testni polovici obraza ni statistično značilna ($p = 0,121$), ob koncu študije glede na vrednost ob pričetku študije pa je ($p = 0,033$). Razlika samoocene elastičnosti kože na levi polovici obraza tako po šestih kot po dvanajstih tednih glede na vrednost ob pričetku študije ni statistično značilna ($p = 0,121$ in $p = 0,071$). Primerjava vrednosti samoocene elastičnosti kože po šestih in dvanajstih tednih med desno in levo polovico obraza ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 0,257$ in $p = 0,102$).

Prostovoljke so zaznale tudi izboljšanje gub na testni strani tako po šestih kot po dvanajstih tednih uporabe testne kreme, izboljšanje je statistično značilno na obeh terminih ($p = 0,021$ in $0,010$). Na placebo strani obraza so prav tako ocenile, da je prišlo do izboljšanja stanja gub,

izboljšanje je prav tako statistično značilno ($p = 0,018; 0,026$). Primerjava vrednosti samoocene gub na obrazu tako po šestih kot po dvanajstih tednih med desno in levo polovico obraza ne pokaže statistično značilnih razlik ($p = 1,00; 0,157$).

Glede na rezultate samoocen parametrov vlažnosti, čvrstosti, gladkosti, elastičnosti kože in stanja gub lahko zaključim, da se je tudi glede na samoocene izkazal pozitiven vpliv Belinala® na izboljšanje parametrov kože. Prostovoljke so ob celotni študiji navajale boljše občutke desne polovice obraza, medtem ko za levo polovico obraza razlik v čvrstosti, gladkosti, elastičnosti kože niso zaznale.

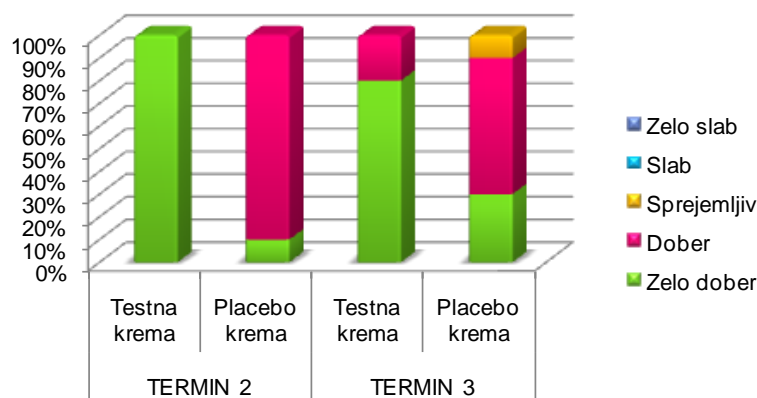
Tabela 29. Vrednosti samoocen prostovoljk za rdečino, pore, pigmentacije, luščenje, mastnosti kože: podane kot povprečje \pm standardna napaka, ter p-vrednosti za statistično signifikantnost sprememb ($<0,05$).

		Ted.0	Ted.6	p-vrednost	Primerjava sprememb med stranema [Ted. 6 - Ted. 0]	Ted.12	p-vrednost	Primerjava sprememb med stranema [Ted. 12 - Ted. 0]
RDEČINA	Testna stran obraza	3,2 \pm 0,33	3,8 \pm 0,29	0,222	0,083	3,7 \pm 0,21	0,236	0,18
	Placebo stran obraza	3,2 \pm 0,33	3,5 \pm 0,34	0,558		3,4 \pm 0,34	0,666	
PORE	Testna stran obraza	3,4 \pm 0,31	3,6 \pm 0,22	0,564	1,000	3,6 \pm 0,16	0,557	0,157
	Placebo stran obraza	3,4 \pm 0,31	3,6 \pm 0,22	0,564		3,4 \pm 0,22	0,942	
PIGMENTACIJE	Testna stran obraza	3,2 \pm 0,44	3,5 \pm 0,27	0,656	0,343	3,5 \pm 0,31	0,576	0,138
	Placebo stran obraza	3 \pm 0,39	3,3 \pm 0,3	0,647		3 \pm 0,33	1,000	
LUŠČENJE	Testna stran obraza	4 \pm 0,39	4,6 \pm 0,31	0,244	0,317	4,6 \pm 0,22	0,157	0,317
	Placebo stran obraza	4 \pm 0,39	4,5 \pm 0,31	0,344		4,5 \pm 0,22	0,317	
MASTNOST	Testna stran obraza	3,9 \pm 0,31	3,8 \pm 0,29	0,655	1,000	3,3 \pm 0,15	0,058	1,000
	Placebo stran obraza	3,9 \pm 0,31	3,8 \pm 0,29	0,655		3,3 \pm 0,15	0,058	

Opomba: Ted. = teden

Kot je razvidno iz tabele 29, pa prostovoljke niso zaznale pomembnih sprememb v vidnosti rdečine, por, pigmentacij, luščenja in mastnosti kože.

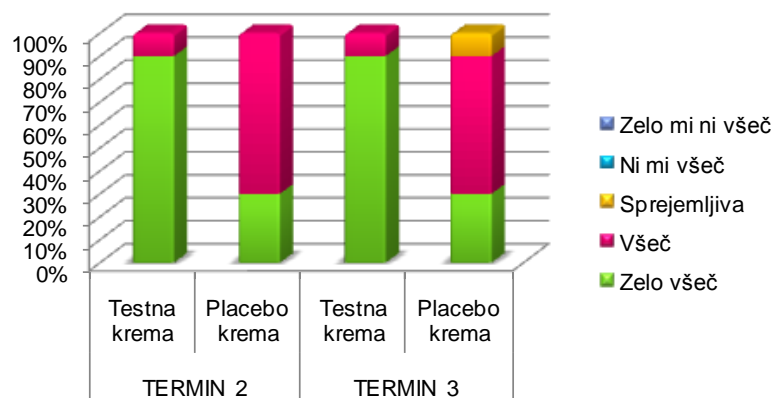
Občutek na koži po nanosu



Graf 21. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Navedite, kakšen je občutek na koži po nanosu posamezne kreme."

Graf 21 prikazuje odgovore samoocen na vprašanje, kakšen je občutek na koži po nanosu posamezne kreme. Na 2. terminu meritev je za testno kremo (označeno kot kremo A) vseh 10 prostovoljk odgovorilo, da je zelo dober, za placebo kremo (označeno kot kremo B) pa je ena odgovorila, da je zelo dober in devet, da je občutek dober. Na 3. terminu pa je bilo za testno kremo osem odgovorov, da je zelo dober in dva, da je dober. Za placebo kremo pa so tri odgovorile, da je zelo dober, šest, da je dober in ena, da je sprejemljiv.

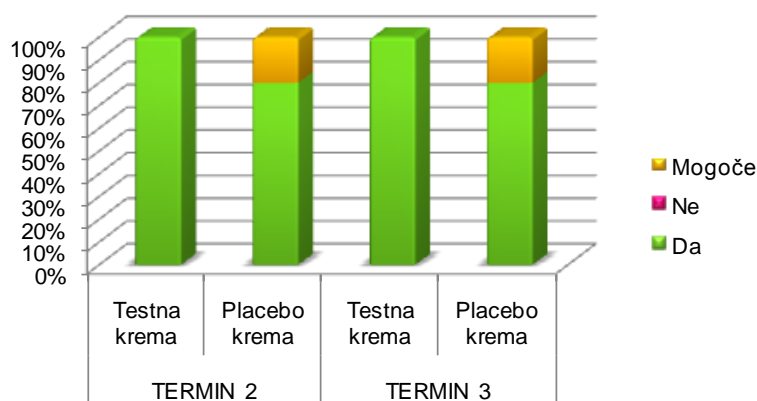
Krema mi je ...



Graf 22. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Navedite, kako vam je všeč posamezna krema."

Prostovoljke so odgovarjale tudi, kako všeč jim je krema (Graf 22). Da jim je testna krema zelo všeč, jih je na 2. terminu meritev odgovorilo devet, eni je bila všeč. Placebo krema pa je bila zelo všeč trem, všeč pa sedmim. Na 3. terminu pa je bila testna krema zelo všeč devetim, eni pa je bila všeč.

Bi kremo uporabljali še naprej?



Graf 23. Delež prostovoljk (n=10) po odgovoru na vprašanje: "Bi kremo uporabljali še naprej?"

Graf 23 prikazuje odgovore prostovoljk na vprašanje, ali bi kremo uporabljale še naprej. Da bi testno kremo uporabljale še naprej, je vseh deset prostovoljk tako na 2. kot na 3. terminu odgovorilo, da bi jo. Placebo kremo pa bi uporabljajo osem prostovoljk, dve pa mogoče.

Prostovoljke so bile glede na nanos kreme, samo kremo in njeno uporabo bolj naklonjene testni kremi, torej kremi z Belinalom® čeprav niso vedele, da je to krema z učinkovino. Testna krema je bila večini zelo všeč in placebo všeč. Nobena prostovoljka ni odgovorila, da ji katerakoli krema (testna ali placebo) ne bi bila všeč. Občutek po uporabi testne kreme so v povprečju ocenile kot zelo dober, medtem ko je bil po nanosu placebo kreme v povprečju dober. Dve od prostovoljk sta omenili še, da po nanosu testne kreme nista čutili zategovanja kože kot pri nekaterih drugih kremah, ki sta jih uporabljali do sedaj. Vse prostovoljke so izrazile željo, da bi kremo uporabljale še naprej. Večina bi tudi placebo kremo uporabljala še naprej, saj so povedale, da jim je bila všeč sama konsistenca kreme.

4. ZAKLJUČEK

V magistrskem delu sem na desetih prostovoljkah, starih od 45 do 65 let preverjala vpliv dnevne negovalne kreme tipa olje v vodi (O/V), ki sem ji vgradila 2 % vodni ekstrakt lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.; Belinal®) in njeno učinkovitost primerjala s placebo kremo. Prostovoljke so dvanajst tednov na desno polovico obraza in desno polovico glutealnega dela dvakrat dnevno nanašale testno kremo z 2 % Belinala®, na levo polovico obraza in levo polovico glutealnega dela pa placebo kremo. Kožo obraza in telesa so negovale po dosedanjih ustaljenih postopkih, opustiti so morale le uporabo negovalnih izdelkov na mestih testiranja (krem, losijonov, serumov). Stanje kože sem spremljala z meritvami in ocenami, ki sem jih izvedla pred uporabo kreme, ter po šestih in dvanajstih tednih uporabe kreme.

Z meritvami vlažnosti kože, TEWL, gostote dermisa in retrakcije kože sem med študijo potrdila izboljšanje teh parametrov pri uporabi testne kreme, saj so bili rezultati statistično značilni. Vlažnost kože se je po dvanajstih tednih izboljšala za 26 %, TEWL se je po dvanajstih tednih uporabe testne kreme izrazito znižal (20 %), gostota dermisa se je po uporabi testne kreme po dvanajstih tednih izboljšala za 17 %, kar je posledica izboljšanja stanja strukturnih proteinov kot sta kolagen in elastin. Po uporabi testne kreme se je izboljšala tudi retrakcija kože, saj se je hitrost vračanja kože v prvotno stanje po aplikaciji vakumskega vleka izboljšala za kar 43 %. Signifikantnih sprememb v debelini dermisa nisem opazila za nobeno kremo. Testna krema je vplivala na dvig minimalne eritemske doze, ki se je dvignila za 8,6 %, rezultat je statistično signifikanten v primerjavi s placebom. Topikalni nanos testne kreme torej lahko nekoliko prispeva k UV zaščiti kože.

Po uporabi testne kreme je bilo ob koncu študije vidno izboljšanje gub v periorbitalnem delu in lateralnem periorbitalnem delu očesa (Crow's feet), kar se je potrdilo tudi z meritvami volumna in površine lateralnih periorbitalnih gub ter z oceno globine po L'Orealovi lestvici (ocena 3,7 na začetku; 2,8 po dvanajstih tednih). Volumen lateralnih periorbitalnih gub se je v povprečju zmanjšal za 34 % in površina za 37 % na testni strani, medtem ko na placebo strani ni bilo signifikantnih sprememb.

Na dveh prostovoljkah s hiperpigmentacijami sem opazila in izmerila posvetlitev pigmentacij po uporabi testne kreme, a za jasnejše zaključke bi bilo potrebno izvesti študijo na večjem številu prostovoljcev.

Potrdim lahko vse pred študijo postavljene hipoteze. Redna uporaba kreme z 2 % vsebnostjo Belinala® 2-krat dnevno izboljša vlažnost, elastičnost in barierno funkcijo (TEWL) kože, ima pomlajevalni učinek na kožo - izboljša stanje gub in mikroreliefa, izboljša stanje strukturnih proteinov dermisa in lahko prispeva k UV zaščiti kože.

5. LITERATURA

1. N. Balasundram, K. Sundram, S. Samman, »Phenolic compounds in plants and agricultural by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses«. *Food Chemistry*, 99(1), 191-203 (2006).
2. V. Abram, M. Simčič, »Fenolne spojine kot antioksidanti«. *Farm. vestn.*, 48, 573-589 (1997).
3. N. Koritnik, »Primerjava akutnih učinkov para-kumarne in protokatehajske kisline ter izvlečka lubja navadne jelke na ishemično-reperguzijske okvare izoliranega srca podgane: diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2014).
4. K. Žmitek, N. Tavčar, T. Pogačnik, P. Keršmanc, T. Rejac, U. Petric, B. Štrukelj, S. Kreft, »Izvleček iz lesa dreves iz rodu jelka za preprečevanje, lajšanje in zdravljenje neželenih sprememb kože ter pripravki«, P-201500214, 2015.
5. S. Pečar, J. Mravljak, »Uvod in osnovne definicije« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 2, str. 11-15.
6. S. Pečar, J. Mravljak, »Radikali in druge reaktivne spojine« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 3, str. 16-42.
7. J. Osredkar, »Oksidativni stres«. *Zdravniški vestnik*, 81, 393-406 (2012).
8. S. Pečar, J. Mravljak, »Radikali in fotostaranje kože« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 11, str. 242-274.
9. A. Kansky, »Fotodermatoze« v »Kožne in spolne bolezni«, A. Kansky (ured.), (Združenje slovenskih dermatovenerologov, Ljubljana, 2009), pogl. 17, str. 186-200.
10. B. Žgavec, S. Pečar, Ž. Jakopin, M. S. Dolenc, K. Bolko, T. Vovk, P. Kocbek, M. Ravnikar, M. R. Namestnik, »Kozmetologija II: koža in sonce: kozmetičnoaktivne sestavine: izdelki za zaščito in aktivno nego kože«, N. K. Glavač, A. Zvonar (ured.). (Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2012).
11. S. Pečar, J. Mravljak, »Oksidativni stres« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 10, str. 199-241.
12. L. Baumann, S. Saghari, »Wrinkled Skin« v »Cosmetics Dermatology: Principles and Practice«, 2. izdaja, Leslie Baumann (ured.), (The McGraw-Hill Companies, 2009), pogl. 19, str. 145-147.

13. M. A. Farage, K. W. Miller, H. I. Maibach, »Degenerative Changes in Aging Skin« v »Textbook of Aging Skin«, M. A. Farage, K. W. Miller, H. I. Maibach (ured.), (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 2010), pogl. 4, str. 25-35.
14. G. Serša, »Kaj uravnava dolžino življenja celic in organizma?« v »Genialna prihodnost - genetika, determinizem in svoboda«, S. Strgulc-Krajšek, T. Popit, M. Vičar (ured.), (Zavod Republike Slovenije za šolstvo, Ljubljana, 2007), str. 45-54.
15. L. Baumann, S. Saghari, »Photoaging« v »Cosmetics Dermatology: Principles and Practice«, 2. izdaja, Leslie Baumann (ured.), (The McGraw-Hill Companies, 2009), pogl. 6, str. 34-41.
16. S. Pečar, J. Mravljak, »Antioksidanti« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 9, str. 138-198.
17. N. K. Glavač, »Antioksidanti«, v »Sodobna fitoterapija - z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin«, S. Kreft, N. K. Glavač (ured.), (Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2013), pogl. 10, str. 512-537.
18. K. Nina, I. Glavač, S. Kreft, »Flavonoidi«. Farmaceutski vestnik, 58, 145-148 (2007).
19. S. H. Thilakarathna, H. P. V. Rupasinghe, »Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement«. Nutrients, 5(9), 3367-3387 (2013).
20. M. Rentzsch, »Phenolic compounds« v »Wine chemistry and biochemistry«, M. Moreno-Arribas, M. C. Polo (ured.), (Madrid, Springer, 2009), pogl. 9, str. 437-571.
21. L. Packer, G. Rimbach, F. Virgili, »Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, Pycnogenol«. Free Radical Biology & Medicine, 27, 704-724 (1999).
22. G. Blazsó, M. Gábor, F. Schönlau, P. Rohdewald, »Pycnogenol® accelerates wound healing and reduces scar formation«. Phytotherapy Research, 18(7), 579-581 (2004).
23. S. Sime, V. Reeve, »Protection from Inflammation, Immunosuppression and Carcinogenesis Induced by UV Radiation in Mice by Topical Pycnogenol«. Photochemistry and Photobiology, 79(2), 193-198 (2004).
24. A. Marini, S. G. Beck S, T. Jaenicke, M. Weber, C. Burki, P. Formann, H. Brenden, F. Schönlau, J. Krutmann, »Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women«. Pharmacology and Physiology, 25(2), 86-92 (2012).
25. M. Furumura, N. Sato, N. Kusaba, K. Takagaki, J. Nakayama, »Oral administration of French maritime pine bark extract (Flavangenol®) improves clinical symptoms in photoaged facial skin«. Journal of Clinical Interventions in Aging, 7, 275-286 (2012).
26. H. Pan, L. N. Lundgren, »Phenolic extractives from root bark of *Picea abies*«. Phytochemistry, 39, 1423-1428 (1995).

27. V. Mravlje, »Analiza antioksidativnih spojin v skorji navadne smreke in skorji navadne jelke: diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2008).
28. A. Čajić, »Karakterizacija in poskus identifikacije komponent antioksidativnega ekstrakta lubja navadne jelke (*Abies alba*): diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2011).
29. M. Žibert, »Akutni učinki izvlečka navadne jelke na ishemično-reperfuzijske okvare srca in sposobnost razširitve torakalne aorte pri podganah: diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2013).
30. G. Drevenšek, M. Lunder, E. T. Benkovič, A. Mikelj, B. Štrukelj, S. Kreft, »Silver fir (*Abies alba*) trunk extract protects guinea pig arteries from impaired functional responses and morphology due to an atherogenic diet«. *Phytomedicine*, 22 (9), 856-861 (2015).
31. M. L. Soto, E. Falqué, H. Domínguez, »Relevance of Natural Phenolics from Grape and Derivative Products in the Formulation of Cosmetics«. *Cosmetics*, 2(3), 259-276 (2015).
32. G. J. E. Nychas, »Natural antimicrobials from plants«, v »New Methods of Food Preservation«, G. W. Gould (ured.), (Blackie Academics and Professional, Glasgow 1995), str. 58-89.
33. R. Puupponen-Pimiä, L. Nohynek Hartmann-Schmidlin, M. Kähkönen, M. Heinonen, K. Määttä-Riihinen, »Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens«. *Journal of Applied Microbiology*, 98, 991-1000 (2005).
34. Y. Wu, L. L. Jia, Y. N. Zheng et al., »Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation«. *International J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 27, 345-350 (2013).
35. N. A. Joi, K. K. Santosh, »Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms«. *Archives of Dermatological Research*, 302(2), 71-83 (2010).
36. P. Chuarithong, N. Lourith, P. Leelapornpisud, »Clinical efficacy comparison of anti-wrinkle cosmetics containing herbal flavonoids«. *International Journal of Cosmetics Science*, 32, 99-106 (2010).
37. P. Lanzara, M. Pizzetti, »Drevesa«, (Mladinska knjiga, Ljubljana, 1984).
38. R. Brus, »Drevesne vrste na Slovenskem«, (Mladinska knjiga, Ljubljana, 2004), str. 399.
39. J. Mlakar, »Dendrologija - drevesa in grmi Slovenije«, (Zavod RS Slovenije za šolstvo, Ljubljana, 1985), str. 164.
40. H. Wolf, »Tehnične smernice za ohranjanje in rabo genskih virov: bela jelka (*Abies alba*)«, (Zveza gozdraskih društev Slovenije in Silva Slovenica, Ljubljana, 2010), str. 6, http://www.euforgen.org/fileadmin/templates/euforgen.org/upload/Countries/Slovenia/Abies_alba.pdf.

41. M. Westergren, A. Poljanec, H. Kraigher, »Tehnične smernice za ohranjanje in rabo genskih virov: bela jelka (*Abies alba*)«, (Zveza gozdraskih društev Slovenije in Silva Slovenica, Ljubljana, 2003), 4 str.
http://www.euforgen.org/fileadmin/templates/euforgen.org/upload/Countries/Slovenia/Abies_alba.pdf
42. T. Grohar, »Separacija in identifikacija flavonoidov v polietilenglikolnem izvlečku lubja navadne jelke: diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2012).
43. D. Krakar, »Optimizacija metod za ugotavljanje antioksidativne aktivnosti izvlečka lubja navadne jelke (*Abies alba* Mill.): diplomsko delo«, (Univerza v Ljubljani, FFA, Ljubljana, 2011).
44. I. Leban, »Zgradba lesa«, (Srednja lesarska šola, Škofja Loka), str. 4-7,
http://www.cpi.si/files/cpi/userfiles/Lesarstvo_tapetnistvo/3-LES_ZGRADBA.pdf
45. K. Čufar, M. Zupančič, »Les Jelke (*Abies alba*) kot material in tkivo dreves«. Zbornik gozdarstva in lesarstva, 89, 55-66 (2009).
46. T. Benkovič, B. Štrukelj, S. Kreft, »Study report on the phytochemical investigation of Belinal«, (Univerza v Ljubljani, FFA-BE-01, Ljubljana, 2014).
47. A. Chanwitheesuk, A. Teerawutgulrag, J. D. Kilburn, N. Rakariyatham, »Antimicrobial gallic acid from *Caesalpinia mimosoides*«, Food Chemistry, 100 (3), 1044-1048 (2007).
48. J. Zule, G. Kozjan, »Polifenoli v različnih vrstah macesna (*Larix* spp.)«. Zbornik gozdarstva in lesarstva, 86, 51 - 58 (2008).
49. B. Štrukelj, S. Kreft, »Study report on the in vitro antioxidative activity of Belinal: hydroxyl radical scavenging activity«, (Univerza v Ljubljani, FFA-BE-02, Ljubljana, 2014).
50. S. A. Ansari, »Skin pH and Skin Flora« v »Handbook of cosmetic science and technology«, 3rd ed., A. O. Barel, M. Paye, H. I. Maibach (ured.), (Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2009), pogl. 21, str. 221-232.
51. DermaLab® Series SkinLab Combo, »Instruction Manual SkinLab, Z5010110 UK«, (DermaLab® Series SkinLab Combo, Denmark, 2013).
52. J. Serup, G. B. E. Jemec, G. L. Grove, »Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin«, 2nd ed., (CRC Press, Boca Raton, 2006).

5.1. VIRI SLIK

Slika 1.: S. Pečar, J. Mravljak, »Antioksidanti« v »Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu«, (Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015), pogl. 9, str. 138-198,

Slika 2.: Gobarsko društvo Lisička Maribor: »*Abies alba*, srebrna jelka«,

<http://www.gobe.si/Drevesa/AbiesAlba>, obiskano dne 16.5.2015.

Slika 3.: Gozdraski blog: »Deblo in skorja drevesnih vrst«,

<http://gozdarski-blog.com/deblo-in-skorja-drevesnih-vrst/#>, obiskano dne 16.5.2015.

Slika 4.: Biopix: »Silver fir (*Abies alba*)«, http://www.biopix.com/silver-fir-abies-alba_photo-5806.aspx, obiskano dne 16.5.2015.

Slika 5.: Giardino della Flora Appenninica di Capracotta: »*Abies alba*«, <http://www.giardinocapracotta.unimol.it/archivio/hq/pinaceae/Abies%20alba%20coni%20ovulati%203.jpg>, obiskano dne 16.5.2015.

Slika 6.: Alpe Pharma: »Kaj so polifenoli in kje se nahajajo?«, <http://www.belinal.com/belinal-ekstrakt/polifenoli.html>, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 7.: I. Leban: »Zgradba lesa«, (Srednja lesarska šola, Škofja Loka), str. 4-7, http://www.cpi.si/files/cpi/userfiles/Lesarstvo_tapetnistvo/3-LES_ZGRADBA.pdf.

Slika 8.: Alpe Pharma: »Les bele jelke iz globine pragozda?«, <http://si.belinal.com/belinal-ekstrakt/belinal-ekstrakt.html>, obiskano dne 10.8.2016.

Slika 9.: Wikipedia: »Katehin«, <http://sr.wikipedia.org/wiki/Katehin>, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 10.: Wikipedia: »Flavonoidi«, <http://sl.wikipedia.org/wiki/Flavonoidi>, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 11.: Wikipedia: »P-Kumarna kiselina«, http://sr.wikipedia.org/wiki/P-Kumarna_kiselina, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 12.: MP biomedical: »Protocatechuic acid«, <http://www.mpbio.com/product.php?pid=02156421>, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 13.: LKT Laboratories, Inc.: »Gallic acid«, http://www.lktlabs.com/products/Gallic_acid_3_4_5_Trihydroxybenzoic_acid-88-37.html, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 14.: Alpe Pharma, »Kemijaska formula laricirecinola«, <http://si.belinal.com/belinal-izvlecek/raziskave.html>, obiskano dne 15.5.2015.

Slika 15.: Stock Photos and Royalty Free Images, »Woman Face Vector«, <http://www.123rf.com/>, obiskano dne 20.5.2015.

Slika 16.: Stock Photos and Royalty Free Images, »Vector Illustration Of Women'S Figure«, »<http://www.123rf.com/>«, obiskano dne 20.5.2015.

Slika 17.: Stock Photos and Royalty Free Images, »Woman Face Vector«, <http://www.123rf.com/>, obiskano dne 20.5.2015.

Slika 18.: Stock Photos and Royalty Free Images, »Vector Illustration Of Women'S Figure«, <http://www.123rf.com/>, obiskano dne 20.5.2015.

Slika 19.: DermaLab® Series SkinLab Combo, »Instruction Manual SkinLab, Z5010110 UK«, (DermaLab® Series SkinLab Combo, Denmark, 2013).

Slika 20.: DermaLab® Series SkinLab Combo, »Instruction Manual SkinLab, Z5010110 UK«, (DermaLab® Series SkinLab Combo, Denmark, 2013).

PRILOGE

Priloga 1. Sestava izdelkov

Priloga 2. Informirani pristaneek

Priloga 3. Vključitveni list prostovoljke

Priloga 4. Ekspertna ocena

Priloga 5. Navodila za uporabo kreme

Priloga 6. Navodila za pripravo kože na izvajanje meritev

Priloga 7. Samoocenitveni vprašalnik 1. termin

Priloga 8. Samoocenitveni vprašalnik 2. termin

Priloga 9. Samoocenitveni vprašalnik 3. termin

Priloga 10. Meritveni list

Priloga 11. Slike prostovoljk

Priloga 12. L'Oréalova vizualna lestvica

Priloga 13. Tehtalni list

Priloga 14. Dnevnik uporabe kreme

Priloga 15. Ultrazvočne slike dermisa prostovoljk

Priloga 16. Tabela z vsemi meritvami po prostovoljkah

Priloga 1. Sestava izdelkov

1. KREMA - EMULZIJA O/V

Prostovoljke bodo 12 tednov, 2-krat dnevno uporabljale testno ter placebo kremo.

- Testna krema bo krema z 2 % Belinala[®], prostovoljke jo bodo uporabljale na polovici obraza ter polovici glutealnega predela,
- Placebo krema bo po sestavi enaka testni, a brez Belinala[®], prostovoljke jo bodo uporabljale na polovici obraza ter polovici glutealnega predela.

1.1. Osnovni podatki - Sestavine testne krema z 2 % Belinalom[®]

Surovine	Ime po INCI	Kemijsko ime	Vloga v sestavi
Lanette N	Cetearyl alcohol, Sodium cetearyl Sulfate	Alkoholi,C16 - C18 + Mešani cetil in stearyl Estri, natrijeve soli, sulfati	Emolient, neionski emulgator O/V, Stabilizator emulzij, Sredstvo za Urnavanje viskoznosti; PAS
Stearinska kislina	Stearic acid	Stearinska kislina	Emulgator O/V, stabilizator emulzij
TEA	Trietanolamine	2,2',2"-nitrilotrietanol	Alkalizator, pufer
Cetanol	Cetyl alcohol	Heksadekan-1-ol	Emolient, ko-emulgator, sredstvo Za motenje, sredstvo za Urnavanje viskoznosti
Tegosoft CT	Caprylic glycerides	Gliceridi, mešani dekanolil in oktanolil	Emolient
Marelično olje	Prunus armeniaca Kernel oil	Olje iz koščic marelice Prunus armeniaca	Mehčalo za kožo, nega kože
Cetiol SN	Cetearyl isononanoate	Ester maščobnih kislin z nasičenimi maščobnimi alkoholi C16-C18	Emolient
Tio ₂	Titanium dioxide	Titanov dioksid	UV absorber
Parafinsko olje	Paraffinum Liquidum	Parafinska olja, tekoči Ogljikovodiki iz nafte	Emolient, topilo,
Voda demineralizirana	Aqua	Aqua purificata	Vehikel, topilo
Glicerol	Glycerin	Glicerol	Humektant, topilo
Urea	Urea	Sečnina	Humektant
Phenonip	Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	2-fenoksietanol, Methyl-4-hidroksibenzoat, Etil-4-hidroksibenzoat, Propil-4-hidroksibenzoat, Isobutil-4-hidroksibenzoat, Butil-4-hidroksibenzoat	Kombiniran Konzervans
Belinal [®]	<i>Abies alba</i> Mill.	<i>Abies alba</i> Mill.	Antioksidant
Dišava p.o. Cotton	/	/	Dišava

1.2. Osnovni podatki - Sestavine placebo kreme

Surovine	Ime po INCI	Kemijsko ime	Vloga v sestavi
Lanette N	Cetearyl alcohol, Sodium cetearyl Sulfate	Alkoholi,C16 - C18 + Mešani cetil in stearyl Estri, natrijeve soli, sulfati	Emolient, neionski emulgator O/V, Stabilizator emulzij, Sredstvo za Uravnavanje viskoznosti; PAS
Stearinska kislina	Stearic acid	Stearinska kislina	Emulgator O/V, stabilizator emulzij
TEA	Trietanolamine	2,2',2"-nitrilotrietanol	Alkalizator, pufer
Cetanol	Cetyl alcohol	Heksadekan-1-ol	Emolient, ko-emulgator, sredstvo Za motnenje, sredstvo za Uravnavanje viskoznosti
Tegosoft CT	Caprylic glycerides	Gliceridi, mešani dekanolil in oktanolil	Emolient
Marelično olje	Prunus armeniaca Kernel oil	Olje iz koščic marelice Prunus armeniaca	Mehčalo za kožo, nega kože
Cetiol SN	Cetearyl isononanoate	Ester maščobnih kislin z nasičenimi maščobnimi alkoholi C16-C18	Emolient
Tio ₂	Titanium dioxide	Titanov dioksid	UV absorber
Parafinsko olje	Paraffinum Liquidum	Parafinska olja, tekoči Ogljikovodiki iz nafte	Emolient, topilo,
Voda demineralizirana	Aqua	Aqua purificata	Vehikel, topilo
Glicerol	Glycerin	Glicerol	Humektant, topilo
Urea	Urea	Sečnina	Humektant
Phenonip	Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	2-fenoksietanol, Methyl-4-hidroksibenzoat, Etil-4-hidroksibenzoat, Propil-4-hidroksibenzoat, Isobutil-4-hidroksibenzoat, Butil-4-hidroksibenzoat	Kombiniran Konzervans
Barvilo rjavo	1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151)	1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151)	Barvilo
Dišava p.o. Cotton	/	/	Dišava

Podatki o surovinah:

1. Lanette N

Vsebuje 90 delov cetostearilnega alkohola in 10 delov natrijevega cetil stearyl sulfata. Cetearyl alcohol oz. cetostearil alkohol je mešanica trdnih alifatskih alkoholov, pretežno stearylnega (C18H38O) in cetilnega (C16H34O) alkohola. Razmerje obeh lahko variira, običajno pa je 50 – 70 % stearylnega in 20–35 % cetilnega alkohola. V manjši količini so prisotni še drugi alkoholi, pretežno miristolni alkohol (C14H30O). Komercialni surovini je dodan še Na cetostearil sulfat v količini najmanj 7 % kot površinsko aktivna snov.

Lanette N se veliko uporablja v topikalnih proizvodih; učinkuje kot sredstvo za povišanje viskoznosti in tako doprinese k strukturi V/O in O/V emulzij. Stabilizira emulzijo in učinkuje kot ko-emulgator, tako da se lahko uporabi manjša količina PAS, ki je potrebna za nastanek in ohranitev stabilne emulzije. Uporablja se tudi pri izdelavi nevodnih krem in stikov. V kombinaciji s PAS tvori emulzije z zelo kompleksno mikrostrukturo, v katero lahko vključimo tekoče kristale, lamelne faze ali gelne faze.

Lastnosti: bela do rumenkasto bela voskasta masa v obliki ploščic, lusk ali zrn, značilnega vonja. Je nekompatibilna z močnimi oksidanti in kovinskimi solmi.

pH vrednost (1 % vodna raztopina): 6.5 - 8.0

Strdišče: 50 – 54 °C

Topnost: topi se v etanolu (95 %), etru in oljih, je netopna v vodi.

Shranjevanje: shranjujemo jo v dobro zaprti embalaži, na suhem mestu, pri temperaturi pod 30 °C.

2. Stearinska kislina

Stearinska kislina je kemično oktadekanojska kislina, nasičena maščobna kislina. Empirična formula stearinske kisline je $C_{18}H_{36}O_2$, molska masa 284,47 g/mol. Komerčni stearinski kislini je običajno primešana palmitinska kislina. Palmitinska kislina ali heksadekanojska kislina ($C_{16}H_{32}O_2$), molekulska masa 256,42 g/mol. Komerčna zmes vsebuje ne manj kot 40 % stearinske kisline in ne manj kot 90 % obeh kislin. Stearinska kislina se veliko uporablja v topikalnih izdelkih kot emulgator in solubilizator. Uporablja se v kremah ob delni nevtralizaciji z alkalijami ali trietanolaminom in situ (nevtralizacija ob samem poteku izdelave krem - nastanejo stearati, ki so anionski O/V emulgatorji). Delno nevtralizirana stearinska kislina tvori osnovo kreme, če se zmeša s 5–15-kratno količino vode. Videz in plastičnost kreme je odvisna od razmerja uporabljene baze. V sestavih je vključena v koncentraciji 1 do 20 %.

Lastnosti: bela do rumenkasto obarvana trdna masa ali prašek, značilnega vonja in okusa. Tali se nad 54 °C.

Topnost: topi se v organskih topilih (benzen, kloroform, eter), etanolu (95 %), propilenglikolu. Ne topi se v vodi. Je nekompatibilna z večino kovinskih hidroksidov in z oksidanti. Shranjujemo jo v dobro zaprti embalaži, na suhem in hladnem mestu.

3. TEA

Trietanolamin se veliko uporablja v topikalnih proizvodih in emulzijah kot emulgator, alkalizator in humektant. Pri mešanju z ekvimolarnim razmerjem z maščobnimi kislinami kot npr. stearinska in oleinska kislina tvori neionsko milo s pH okoli 8, ki učinkuje kot emulgator stabilnih O/V emulzij.

Lastnosti: bistra, brezbarvna ali rahlo rumena viskozna tekočina z rahlim vonjem po amonijaku. Je zelo higroskopen. Dobro se meša z vodo, alkoholom. pH: okoli 10.5 (0.1N razt.)

Viskoznost: 590 mPa s (pri 30 °C)

Shranjevanje: Trietanolamin se na svetlobi ali zraku lahko rjavo obarva zato se mora shranjevati v zrakotesno zaprtih posodah, zaščiteno pred svetlobo in na hladnem mestu.

Nekompatibilnosti: lahko reagira z mineralnimi kislinami (tvori kristalne soli in estre), tvori mila z maščobnimi kislinami, z bakrom tvori kompleksne soli, se obarva in precipitira v prisotnosti soli težkih kovin, tvori tipične reakcije terciarnih aminov.

Rokovanje: je iritant za kožo, oči, sluznico, vdihavanje hlapov je škodljivo. Je vnetljiv, ob segrevanju pa tvori toksične nitrozne pline. Potrebna je ustrezna zaščitna oprema: zaščitna obleka, rokavice, očala in respirator, delo v digestoriju.

4. Cetanol ali cetaryl alcohol ali cetostearil alkohol

je mešanica trdnih alifatskih alkoholov, pretežno stearilnega (C₁₈H₃₈O) in cetilnega (C₁₆H₃₄O) alkohola. Stearilni alkohol (oktadekan-1-ol) se uporablja v kremah in mazilih zaradi zviševanja viskoznosti in s tem izboljšanja stabilnosti emulzij. Učinkuje tudi kot emolient in ima blage emulgirajoče lastnosti. Razmerje obeh alkoholov lahko variira, običajno pa je 50–70 % stearilneg in 20–35 % cetilnega alkohola. V manjši količini so prisotni še drugi alkoholi, pretežno miristolni alkohol (C₁₄H₃₀O). Cetanol se veliko uporablja v topikalnih proizvodih; učinkuje kot sredstvo za povišanje viskoznosti in tako doprinese k strukturi v/o in o/v emulzij. Stabilizira emulzijo in učinkuje kot ko-emulgator, tako da se lahko uporabi manjša količina PAS, ki je potrebna za nastanek in ohranitev stabilne emulzije. Uporablja se tudi pri izdelavi nevodnih krem in stikov. V kombinaciji s PAS tvori emulzije z zelo kompleksno mikrostrukturo, v katero lahko vključimo tekoče kristale, lamelne faze ali gelne faze.

Lastnosti: bela do rumenkasto bela voskasta masa v obliki ploščic, lusk ali zrn, značilnega vonja. Je nekompatibilen z močnimi oksidanti in kovinskimi solmi.

Tališče: pri 49 – 56 °C

Topnost: topi se v etanolu (95 %), etru in oljih, je netopen v vodi.

Shranjevanje: shranjujemo ga v dobro zaprti embalaži, na suhem mestu, pri temperaturi pod 30 °C.

5. Tegosoft CT

je komercialno ime za trigliceride kaprilne in kaprinske kisline. So trigliceridi s srednje dolgo ogljikovodikovo verigo, z molsko maso okoli 500 g/mol. Pridobivajo se večinoma iz endosperma rastline *Cocos nucifera* L in vsebujejo mešanico trigliceridov nasičenih maščobnih kislin, večinoma kaprilne in kaprinske. Tegosoft CT je univerzalen emolient na rastlinski osnovi. Je polaren in se uporablja tudi kot topilo za lipofilne substance in UV filtre. Vstopa v kozmetične izdelke, kot so kreme, losjoni, sredstva za zaščito pri sončenju, šminke, olja, šampone, sredstva za čiščenje kože in telesa.

Lastnosti: brezbarvna, polarna oljna tekočina, brez vonja in okusa, netopna v vodi, topna v organskih topilih.

Shranjevanje: v dobro zaprti embalaži, zaščiteno pred svetlobo. Pri nizkih temperaturah se viskoznost trigliceridov poveča, lahko se strdijo. Trigliceridi so v splošnem netoksični in nimajo iritabilnega učinka.

6. Marelično olje

se pridobiva s stikanjem jeder iz pešk marelic (*Prunus armeniaca*). Jedra vsebujejo 40-50% olj podobne sestave kot mandljevo ali breskvino olje. Prodira v kožo, ne daje oljnega občutka, ima vlažilni, negovalni učinek, mehča kožo in pomirja. Primerno je za nego vseh vrst kože, tudi za suho in starajočo kožo. Poleg esencialnih olj vsebuje tudi vitamina A in E.

Okvirni deleži maščobnih kislin:

- oleinska kislina: 58-74 %
- linolenska kislina: 20-34 %
- palmitinska kislina: 4-7 %

Lastnosti: belo viskozno olje, brez vonja

Shranjevanje: na suhem in hladnem mestu, zaščiteno pred svetlobo.

7. Cetiol SN

Cetearyl Isononanoat je ester maščobnih kislin z nasičenimi maščobnimi alkoholi in je dodan kot emolient.

Lastnosti: brezbarvna do rumenkasta oljna tekočina, netopna v vodi; shranjujemo jo v dobro zaprti embalaži, na suhem mestu, pri temperaturi do 30 °C.

8. TiO₂

Titanov dioksid zaradi visokega indeksa refrakcije sipa svetlobo in se zato veliko uporablja kot beli pigment in sredstvo za motnenje (opacifier). Pri tem učinku je pomembna velikost delcev: pri velikosti delcev okoli 230 nm odbija vidno svetlobo, pri velikosti delcev okoli 60 nm pa tudi UV svetlobo. Veliko se uporablja v dermatoloških in v kozmetičnih izdelkih, npr. v izdelkih za zaščito pri sončenju.

Lastnosti: bel amorfni prašek, brez vonja in okusa; ni higroskopen

Topnost: je praktično netopen v vodi, organskih topilih, razredčenih kislinah. Topi se v žvepleni in fluorovodikovi kislini. Je stabilen, je netoksičen, ni iritant.

9. Parafinsko olje

je mešanica prečiščenih tekočih nasičenih alifatskih (C₁₄ - C₁₈) in cikličnih ogljikovodikov dobljenih pri destilaciji nafte. Uporablja se v topikalnih izdelkih (to je izdelkih, ki se uporabljajo za nanos na kožo) kot emolient, v O/V emulzijah, kot topilo, je odličen odstranjevalec ličil, zlasti vodoodpornih. Uporabljena koncentracija variira od 0.1-95 % v sestavi.

Parafinsko olje je podvrženo oksidaciji ob izpostavljanju svetlobi in toploti, pri tem nastajajo aldehidi in organske kisline, ki spremenijo vonj in okus. Stabiliziramo ga z dodatkom antioksidantov.

Lastnosti: je prozorno, brezbarvno, viskozno olje, ohlajen praktično brez vonja in okusa in blagega vonja po nafti če je ogret.

Viskoznost: 110-230 mPa s pri 20 °C.

Topnost: praktično netopen v etanolu, glicerinu in vodi; topen v acetonu, benzenu in drugih organskih topilih. Meša se s hlapnimi in nehlapnimi olji razen z ricinusovim oljem.

Nekompatibilnosti: nekompatibilen je z močnimi oksidanti.

Rokovanje: priporoča se uporaba zaščitnih rokavic in obleke, da preprečimo stik s kožo. Izogibajmo se vdihavanju hlapov. Je vnetljiv.

10. Voda demineralizirana

Demineralizirana voda je kemijsko voda, ki je prečiščena. Empirična formula je H₂O, molska masa 18,02 g/mol. Voda se največ uporablja v kozmetičnih in farmacevtskih izdelkih kot topilo in kot vehikel, to je sestavina, ki daje izdelku volumen. Zaradi zahtev po čistosti izdelka, odsotnosti mineralov in soli ter mikroorganizmov uporabljamo demineralizirano vodo. Z izrazom voda označujemo pitno vodo. Kemična sestava pitne vode variira in je odvisna od izvora, vendar mora ustrezati predpisom za pitno vodo. Običajno vsebuje soli aluminija, kalcija, železa, magnezija, kalija, natrija in cinka, pa tudi druge soli v manjših količinah in raztopljene pline.

Nacionalni standardi predpisujejo maksimalno vrednost za anorganske snovi v vodi ter za vsebnost mikroorganizmov, detergentov, fenolov, kloriranih fenolov in drugih substanc.

Demineralizirana voda, ki se shranjuje pri sobni temperaturi, lahko tvori biofilm, zato je rok uporabe omejen. Za uporabo v kozmetičnih izdelkih vodo prečistimo s pretokom preko ionskih izmenjevalcev. S tem se odstranijo vsi raztopljeni ioni in raztopljeni plini, klor eliminira sama smola. Organski in koloidni delci se odstranijo z adsorbicijo in filtracijo. Drugi ustrezen način je prečiščevanje vode z reverzno osmozo, kjer voda prehaja preko semipermeabilne (polpropustne) membrane v obratni smeri kot ob normalni difuziji. S tem postopkom odstranimo anorganske soli, predvsem pa viruse, pirogene in visokomolekularne organske spojine. Kvaliteto demineralizirane vode predpisujejo farmakopeje. V Sloveniji upoštevamo zahteve po Evropski farmakopeji (PhEur).

Lastnosti: bistra, brezbarvna tekočina, brez vonja in okusa. Vrelišče ima pri 100 °C, tališče pri 0 °C in specifično težo 0,9971 pri 25 °C.

Topnost: meša se z večino polarnih topil. Voda je kemijsko stabilna v vseh agregatnih stanjih.

11. Glicerol

Glicerol je kemijsko propan-1,2,3-triol. Empirična formula je $C_3H_8O_3$, molska masa 92,09 g/mol. Glicerol se veliko uporablja v kozmetičnih in topikalnih proizvodih predvsem kot humektant (vlažilec) in emolient (mehčalec), pa tudi kot topilo in sredstvo za zvišanje viskoznosti (v koncentracijah pod 30 %), izkazuje pa tudi antimikrobno delovanje (v koncentraciji pod 20 %). Veliko se uporablja zlasti v farmaceutiki v oralnih pripravkih kot topilo, sladilo, konzervans. Je netoksičen in neškodljiv.

Lastnosti: bistra, brezbarvna, viskozna tekočina, brez vonja, sladkega okusa; je higroskopen. Glicerol se dobro meša z vodo in etanolom.

Viskoznost: 5 % vodne raztopine je 1,143 mPa s, 50 % raztopine pa 6,05 mPa s (pri 20 °C). Mešanice glicerola z vodo, etanolom in propilen glikolom so kemijsko stabilne. Pri mešanju z močnimi oksidanti kot krom-trioksid, K-klorat in K-permanganat lahko tvori eksplozivno zmes. Ob prisotnosti svetlobe, kontaktu s Zn oksidom ali bazičnim Bi nitratom pride do temnega obarvanja.

Shranjevanje: shranjevati ga mramo v tesno zaprtih posodah, na suhem in hladnem mestu. Pri nizkih temperaturah lahko kristalizira.

Rokovanje: pri delu z glicerolom se priporoča uporaba zaščitnih očal in rokavic.

12. Urea

Urea ima pomembno vlogo v metabolizmu dušikovih spojin v telesu živali in ljudi. Je glavna dušikova spojina v urinu sesalcev.

Uporablja se v kozmetičnih in topikalnih dermatoloških izdelkih kot pospeševalec rehidracije kože (vlažilec).

Lastnosti: bela brezbarvna substanca (lahko je v obliki pelet, kristalov zrn, lusk), brez vonja, nevtralnega značaja, topna v vodi. Urea reagira z alkoholi in tvori uretane.

Topnost v vodi: 108 g /100 mL (20 °C) oz. 167 g /100 mL (40 °C)

Rokovanje: je iritant za kožo, oči in dihala, zato je pri delu potrebna uporaba rokavic, očal in zaščitne maske.

13. Phenonip

je komercialno ime za zmes konzervansov in 2-fenoksietanola. Vsebuje : fenoksietanola 30 %, metilparabena 15 – 30 %, etilparabena do 5 %, propilparabena do 5 %, izobutilparabena do 5 % in butilparabena do 5 %. Kombinacija konzervansov je dodana za preprečitev mikrobiološkega kvarjenja izdelkov, ki bazirajo na vodni osnovi.

Vsi parabeni so estri para-hidroksibenzoijeve kisline in se pridobivajo z esterifikacijo te kisline z ustreznimi alkoholi. Učinkoviti so v pH območju od 4-8. Njihov antimikrobni učinek se zmanjša v prisotnosti neionskih PAS zaradi micelizacije, zlasti v kombinaciji s polisorbitom 80, medtem ko propilenglikol (10 %) njegov učinek poveča.

Lastnosti: viskozna brezbarvna do svetlo rumena tekočina, značilnega vonja.

Tališče: 11 – 13 °C

Shranjevanje: v tesno zaprti embalaži, zaščiteno pred direktno sončno svetlobo, toploto in vlago, pri temperaturi +5 do +40 °C.

Rokovanje: potrebna je uporaba zaščitne obleke, rokavic in očal (draži oči in kožo).

14. Belinal®

Ekstrakt iz lesa bele jelke (*Abies alba* Mill.) in je bogat vir naravnih polifenolov. Polifenoli so učinkoviti lovilci prostih radikalov.

15. Barvilo rjavo

1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151) za obarvanje placebo kreme.

16. Dišava po izboru

je dodana za ustvarjanje prijetnega vonja. Izberemo nežno, neagresivno dišavo.

1.3. Sestava (receptura)

	Sestava	100 g Testna krema - 2 % Belinal®	100 g Placebo krema
a.)	Lanette N	5,00	5,00
	Stearinska kislina	3,50	3,50
	Cetanol	0,50	0,50
	Tegosoft CT	3,00	3,00
	Marelično olje	8,00	8,00
	Cetiol SN	2,00	2,00
	TiO ₂	0,20	0,20
	Parafinsko olje	1,00	1,00
b.)	Voda demineralizirana	68,10	68,10
	Glicerol	3,00	3,00
	Urea	1,00	1,00
	Phenonip	0,50	0,50
	Belinal®	2,00	/
c.)	Voda demineralizirana	2,00	2,00
	TEA	0,20	0,20
d.)	Dišava p.o. Cotton	0,20	0,20
e.)	1 % raztopina rjavega barvila (E102, E122, E151)	/	2,00

Priloga 2. Informirani pristanek

Naziv študije: Placebo kontrolirana študija vpliva kreme z ekstraktom lesa bele jelke (*Abies alba*) na kožo

Namen: Namen raziskave je ugotoviti učinke Belinala® v kremi na stanje starajoče kože po 12. tednih redne uporabe.

Številka odobritve etične komisije: _____

Izvajalka študije: Nataša Tavčar, dipl. kozm. (VŠ)

Vodja študije: doc. dr. Katja Žmitek

Prostovoljka: _____

ID: _____

Podpisana kot prostovoljka v navedeni študiji sem seznanjena, da sodelujem v slepi, placebo kontrolirani študiji vpliva kreme z ekstraktom iz lesa bele jelke. Razumela sem namen, cilje, postopke in metode ter predvidene učinke in moje obveznosti. Prejela sem **Navodila za nego doma** kreme A in kreme B ter **Navodila prostovoljki za pripravo na termine meritev**, v skladu s katerimi bom ravnala.

Opozorjena sem, da izvajalko sproti informiram o opažanjih, še posebej o morebitnih neprijetnostih oziroma težavah.

Moje sodelovanje v študiji je popolnoma prostovoljno in ga lahko odklonim ali izstopim iz raziskave.

Obveščena sem, da bodo rezultati te raziskave služili napredku stroke.

Dobrobiti, tveganja in nevšečnosti so mi razumljivi, v zadostni meri mi jih je razložila podpisana izvajalka študije. Seznanjena sem tudi, da se za dodatna pojasnila oziroma v primeru morebitnih nevšečnosti lahko kadarkoli obrnem na izvajalko študije.

Zaradi navedenega prostovoljno in informirano pristajam na sodelovanje v tej študiji. Dovoljujem, da VIST rezultate raziskave in fotografije, če bodo med raziskavo posnete, uporabi v študijske namene in za objave oz. javne predstavitve raziskave, vendar brez navajanja mojih osebnih podatkov.

Podpis prostovoljke: _____

Datum: _____

Izjava izvajalke:

Podpisana sem razumljivo razložila prostovoljki namene, cilje, postopke in metode ter dobrobiti in morebitna tveganja študije.

Podpis izvajalke: _____

Datum: _____

Priloga 3. Vključitveni list prostovoljke

1. Osnovni podatki

Ime in priimek: _____

Starost: _____

Oznaka prostovoljke: _____ Spol: _____ Fototip kože: _____

Kirurški posegi:	DA	NE	
Nosečnost:	DA	NE	
Menopavza:	DA	NE	
Stres:	DA	NE	
Kajenje:	DA	NE	
Izpostavljenost UV sevanju:	NIKOLI	POGOSTO	OBČASNO
Krvni pritisk:	NORMALEN	POVIŠAN	ZNIŽAN

2. Anamneza

2.1. Zdravstvena anamneza

2.1.1. Alergije in preobčutljivostne reakcije

2.2. Otroške bolezni

2.3. Družinska anamneza

2.4. Dermatološki status

3. Kozmetična nega

3.1. Nega obraza

Čistilno sredstvo _____

Tonik _____

Piling _____

Serum _____

Maska _____

Negovalna krema _____

Krema z zaščitnim faktorjem _____

3.2. Nega telesa

Čistilni izdelek _____

Negovalni izdelek _____

Obisk kozmetičnega salona _____

Obisk estetske ordinacije _____

4. Uporaba prehranskih dopolnil

5. Uporaba zdravil

6. Težave s kožo, ki jih navaja stranka

7. Objektivne težave s kožo

8. Vključitveni in izključitveni kriteriji

8.1. Vključitveni kriteriji

DA	NE	Ženske
DA	NE	Starost od 45 do 65 let
DA	NE	Zdrava oseba
DA	NE	Fototip II in III
DA	NE	Znaki staranja (mimične gube/površinske gube/slab tonus/fotopoškodovanost
DA	NE	Pripravljenost prostovoljke, da je v času študije pripravljena slediti predpisanim navodilom
DA	NE	Pripravljenost prostovoljke, da v času študije za nego kože uporablja le predpisane izdelke
DA	NE	Pripravljenost prostovoljke, da v času študije odkloni profesionalno nego v kozmetičnih salon ali obiske estetske ordinacije v času

8.2. Izključitveni kriteriji

DA	NE	Nosečnice
DA	NE	Bolezni, povezane s presnovo glukoze, ali bolezni z vplivom na presnovo glukoze (sladkorna bolezen, ščitnične bolezni idr.)
DA	NE	Invazivni pomlajevalni posegi (botoks, hialuronski polnilci, iglični valjčki, iglična mezoterapija, kemični piling itd.) 6 mesecev ali manj pred vključitvijo v študijo
DA	NE	Ne-invazivni pomlajevalni tretmaji (radiofrekvenca, elektroterapija, uz terapija, brez-igelna mezoterapija itd.) 3 mesece ali manj pred vključitvijo v študijo
DA	NE	Redna vsaj 14- dnevna uporaba naprednih anti-aging kozmetičnih izdelkov (s peptidi, polifenoli, izvlečki matičnih celic, naprednimi dostavnimi sistemi, visoke koncentracije vitaminov, AHA in BHA kisline, A vitamin in derivati...) 3 mesece ali manj pred vključitvijo v študijo
DA	NE	Redno vsaj 1- mesečno uživanje dopolnil z antioksidanti (npr. Q10, C vitamin, A vitamin, E vitamin, polifenoli...) 6 mesecev ali manj pred vključitvijo v študijo
DA	NE	Obstoječe vnetne dermatoze (npr. psoriaza, atopijski dermatitis)
DA	NE	Namerno izpostavljanje UV sevanju v času študije

Priloga 4. Ekspertna ocena

Q1 - Stanje leve in desne polovice obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA				DESNA POLOVICA OBRAZA			
	Zelo slaba	Slaba	Dobra	Zelo dobra	Zelo slaba	Slaba	Dobra	Zelo dobra
Vlažnost kože								
Čvrstost kože								
Gladkost kože								
Elastičnost kože								

Q2 - Stanje leve in desne polovice obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA				DESNA POLOVICA OBRAZA			
	Zelo izrazite/a/o	Izrazite/a/o	Manj izrazite/a/o	Ne-izrazite/a/o	Zelo izrazite/a/o	Izrazite/a/o	Manj izrazite/a/o	Ne-izrazite/a/o
Stanje gub								
Stanje por								
Rdečina								
Stanje žil								
Pigmentacije								
Luščenje								

Q3 - Stanje leve in desne polovice obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA				DESNA POLOVICA OBRAZA			
	Zelo mastna	Mastna	Manj mastna	Ni mastna	Zelo mastna	Mastna	Manj mastna	Ni mastna
Mastnost kože								

Q4 - Tip gub:

Q9 - Ime in priimek:

Q5 - Tip kože:

Q10 - ID prostovoljke:

Q6 - Fototip:

Q11 - Starost:

Q7 - Morfotip staranja:

Q12 - Datum vnosa:

Q8 - Druga opažanja:

Priloga 5. Navodila za uporabo kreme

V času trajanja študije, vas prosim, da ne uporabljate drugih kozmetičnih izdelkov in pripravkov, razen izdelkov za čiščenje obraza in make up-a! Med celotnim izvajanjem študije vas prosim, da ne hodite na profesionalno nego v kozmetični salon ali obiskujete estetskih ordinacij.

NEGOVALNI POSTOPKI

Kožo obraza in telesa negujte po dosedanjih ustaljenih postopkih, opustite le dosedanjo uporabo krem/losijonov/serumov ipd. negovalnih izdelkov na mestih testiranja.

1. Zjutraj in zvečer - OBRAZ

12 tednov zjutraj in zvečer na očiščeno kožo obraza nanesite tanek sloj kreme A in B:

- Kremo A nanesite na **desno polovico** obraza;
- Kremo B na **levo polovico** obraza.

Z nežnimi krožnimi gibi ju vmasirajte v kožo; pri tem pazite, da ju ne zanesete na drugo polovico obraza.

2. Zjutraj in zvečer- GLUTEALNI PREDEL (ZADNJICA)

Negovalna faza glutealnega predela

12 tednov zjutraj in zvečer na zgornji del zadnjice nanesite tanek sloj kreme A in B:

- Kremo A nanesite na **desno polovico** zadnjice;
- Kremo B na **levo polovico** zadnjice.

Z nežnimi krožnimi gibi ju vmasirajte v kožo; pri tem pazite, da ju ne zanesete na drugo polovico zadnjice.

Opozorila:

- Pozorni bodite, da po postopku čiščenja in nanosu kreme, delov kjer ste kremo nanesli ponovno ne čistite ali spirate vsaj 2 uri.
- Nanos krem na obraz izvedite vsaj 30 min pred spanjem.
- Pred oblačenjem počakajte, da se izdelki dobro vpijejo v kožo.
- Obraza vsaj 2 uri ne prijemajte z rokami.

Priloga 6. Navodila za pripravo kože na izvajanje meritev

Ime in priimek: _____

Oznaka prostovoljke: _____

Datum: _____

1. Namen priprave

Priprava na termin meritev je zelo pomemben del postopka, ki se ga mora prostovoljka držati, da bi zagotovili čim bolj ponovljive rezultate meritev in izključili morebitne napake pri merjenju.

2. Priprava na merjenje

2.1. Čiščenje obraza in telesa pred začetkom merjenja

Kožo obraza in telesa negujte po dosedanjih ustaljenih postopkih. Prosim vas, da **kozmetičnih izdelkov in pripravkov med študijo NE menjate**.

Na dan meritev obraz očistite vsaj **dve uri** pred prihodom na meritve. V primeru, da imate na obrazu dekorativno kozmetiko, jo morate odstraniti vsaj **dve uri** pred prihodom na meritve. Negovalni izdelek nanesite vsaj **dve uri** pred prihodom na meritve.

2.2. Aklimatizacija v prostoru

Na mesto, kjer se bodo izvajale meritve (Gerbičeva 51 a, 1000 Ljubljana), pridite vsaj 30 minut prej. To je minimalni čas, v katerem se koža adaptira na temperaturo in relativno vlažnost, upočasnijo se procesi v telesu (srčni utrip se zmanjša na nivo mirovanja, pretok krvi se zmanjša in posledično tudi rdečina, izključi se možnost popačenja rezultatov zaradi termoregulacije itd.). V sedečem položaju mirno počakajte, da 30 minut aklimatizacije mine in nato začnemo s pričetkom merjenja.

Alkohol, energijske napitke (kava, Red Bull itd.), pekočo hrano lahko zaužijete najkasneje dve uri pred meritvami.

2.3. Nega obraza po končanem merjenju

Po končanih meritvah nadaljujete z nego obraza in telesa po ustaljenih postopkih.

2.4. Uporaba kreme

Kremo uporabljajte v skladu z Navodili za uporabo kreme.

Opombe:

Na vsak termin meritev s sabo prinesite lončka s kremo, saj ju bomo stehali.

Priloga 7. Samoocnitveni vprašalnik 1. termin

Q1 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra
Vlažnost moje kože										
Čvrstost moje kože										
Gladkost moje kože										
Elastičnost moje kože										

Q2 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni
Gube										
Stanje por										
Rdečina										
Pigmentacije										
Luščenje										

Q3 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna
Mastnost kože										

Q4 - Ime in priimek:

Q5 - ID prostovoljke:

Q6 - Starost:

Q7 - Datum vnosa:

Priloga 8. Samoocnitveni vprašalnik 2. termin

Q1 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra
Vlažnost moje kože										
Čvrstost moje kože										
Gladkost moje kože										
Elastičnost moje kože										

Q2 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni
Gube										
Stanje por										
Rdečina										
Pigmentacije										
Luščenje										

Q3 - Prosim ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna
Mastnost kože										

Q4 - Ocenite stanje kože na levi in desni strani obraza glede na začetno stanje (pred študijo)

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo izboljšalo	Izboljšalo	Se ni spremenilo	Poslabšalo	Zelo poslabšalo	Zelo izboljšalo	Izboljšalo	Se ni spremenilo	Poslabšalo	Zelo poslabšalo
Stanje vlažnosti kože obraza se je glede na 1. termin										
Stanje čvrstosti kože obraza se je glede na 1. termin										
Gladkost kože obraza se je glede na 1. termin										
Elastičnost kože obraza se je glede na 1. termin										
Stanje gub na obrazu se je glede na 1. termin										
Luščenje kože obraza se je glede na 1. termin										
Pigmentacije kože obraza se je glede na 1. termin										
Rdečina kože obraza se je glede na 1. termin										

Q5 – Navedite, kakšen je občutek na koži po nanosu posamezne kreme:

	Zelo dober	Dober	Sprejemljiv	Slab	Zelo slab
KREMA A					
KREMA B					

Q6 – Navedite, kako vam je všeč posamezna krem:

	Zelo všeč	Všeč	Sprejemljiva	Ni mi všeč	Zelo mi ni všeč
KREMA A					
KREMA B					

Q7 - Bi kremo A in/ali B uporabljali še naprej?

	Da	Ne	Mogoče
KREMA A			
KREMA B			

Q8 - Bi nam želeli še kaj sporočiti glede krem, kože ob njihovi uporabi, ... ?

--

Q9 - Ime in priimek:

--

Q10 - ID prostovoljke:

--

Q11 - Starost:

--

Q12 - Datum vnosa:

--

Priloga 9. Samoocenitveni vprašalnik 3. termin

Q1 – Prosim, ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra	Zelo slaba	Slaba	Srednja	Dobra	Zelo dobra
Vlažnost moje kože										
Čvrstost moje kože										
Gladkost moje kože										
Elastičnost moje kože										

Q2 – Prosim, ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni	Zelo izrazite/a	Izrazite/a	Delno izrazite/a/o	Ne izrazite/a	Jih/ga/je ni
Gube										
Stanje por										
Rdečina										
Pigmentacije										
Luščenje										

Q3 – Prosim, ločeno označite stanje leve in desne strani obraza.

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna	Zelo mastna	Mastna	Normal.	Manj mastna	Ni mastna
Mastnost kože										

Q4 - Ocenite stanje kože na levi in desni strani obraza glede na začetno stanje (pred študijo)

	LEVA POLOVICA OBRAZA					DESNA POLOVICA OBRAZA				
	Zelo izboljšalo	Izboljšalo	Se ni spremenilo	Poslabšalo	Zelo poslabšalo	Zelo izboljšalo	Izboljšalo	Se ni spremenilo	Poslabšalo	Zelo poslabšalo
Stanje vlažnosti kože obraza se je glede na 1. Termin										
Stanje čvrstosti kože obraza se je glede na 1. Termin										
Gladkost kože obraza se je glede na 1. termin										
Elastičnost kože obraza se je glede na 1. Termin										
Stanje gub na obrazu se je glede na 1. Termin										
Luščenje kože obraza se je glede na 1. Termin										
Pigmentacije kože obraza se je glede na 1. Termin										
Rdečina kože obraza se je glede na 1. Termin										

Q5 – Navedite, kakšen je občutek na koži po nanosu posamezne kreme:

	Zelo dober	Dober	Sprejemljiv	Slab	Zelo slab
KREMA A					
KREMA B					

Q6 – Navedite, kako vam je všeč posamezna krem:

	Zelo všeč	Všeč	Sprejemljiva	Ni mi všeč	Zelo mi ni všeč
KREMA A					
KREMA B					

Q7 - Bi kremo A in/ali B uporabljali še naprej?

	Da	Ne	Mogoče
KREMA A			
KREMA B			

Q8 - Bi nam želeli še kaj sporočiti glede krem, kože ob njihovi uporabi, ... ?

--

Q9 - Ime in priimek:

--

Q10 - ID prostovoljke:

--

Q11 - Starost:

--

Q12 - Datum vnosa:

--

Priloga 10. Meritveni list

Oznaka prostovoljke: _____

Datum: _____

Zaporedna številka meritev: _____

Fototip: _____

Termin meritev

- Meritev - (0) = tik pred začetkom uporabe izdelkov
- Meritev - 6 tednov uporabe izdelkov
- Meritev - 12 tednov uporabe izdelkov

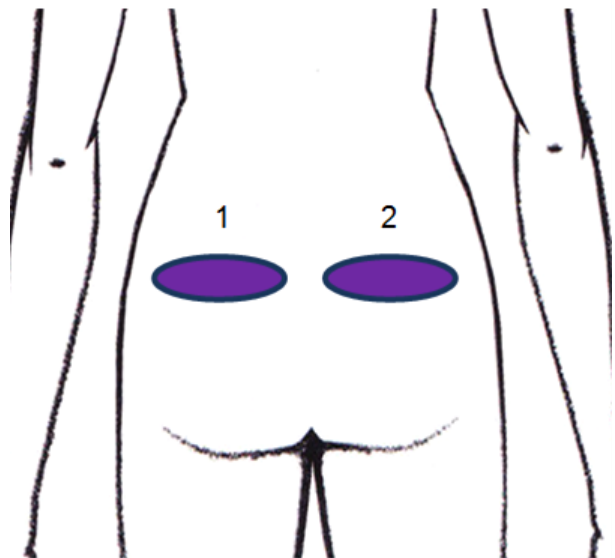
Ura izvajanja meritev: _____

Sobni pogoji

Relativna vlažnost ozračja v rostoru: _____

Temperatura v prostoru: _____

Merilna mesta



Meritev

A. Cortex DermaLab Combo SkinLab

Cortex Technology ApS, Smedevaenget 10, 9560 Hadsund, Denmark

Število mest merjenja: 2 za vsak parameter

Mesta merjenja: levo in desno lice

Frekvenca/termini meritev: vsi termini (1., 2., 3.)

PARAMETER	DESNO LICE CENTRALNO			LEVO LICE CENTRALNO		
	VE (MPa)	E (MPa)	RETRAC. (ms)	VE (MPa)	E (MPa)	RETRAC. (ms)
Elastičnost (1 meritev)						
TEWL (g/m²/h) (1 meritev po ustalitvi, ko je dosežen plato)		Tu	RHu		Tu	RHu
		TI	RHI		TI	RHI
Vlažnost (μS) (8 ponovitev s prestavljanjem sonde na majhnem območju do 5 cm ²)						
UZ (debelina, intenziteta) (1 slikanje oz. dokler ne dobimo ustrezne ponovljive slike)	LEB (μm)	DEBEL. (μm)	INTENZ.	LEB (μm)	DEBEL. (μm)	INTENZ.
Gain =						

B. VisioFace Quick (VFQ)

Fotodokumentiranje ter ocena stanja gub po L'Orealovi lestvici

Mesta merjenja:

Frontalna ter lateralni sliki obraza za fotodokumentiranje in oceno gub po **L'Orealovi lestvici.**
Frekvenca/termini meritev: vsi termini (1., 2., 3.)

Št. ponovitev: toliko, da zagotovljena ustrezno ostra slika s primerno postavitvijo

Fotografije so shranjene v programu CSI za vsak termin posebej po naslednjem principu zapisa: Frontalni del: 1term/1slika/št.prostovoljke - npr. 1, 2, 3, ... (datum izvedbe).

Lateralni del: 1term/1slika/L (leva polovica)ali D (desna polovica) št.prostovoljke-npr. 1, 2, 3,... (datum izvedbe).

C. MED in rdečina (Cortex DermaLab Combo)

Datum in ura odčitavanja: _____

Določitev minimalne eritemske doze (MED): hkratno obsevanje z 10 različnimi dozami UVB žarkov (10 %-100 %) valovne dolžine 311 nm; čas bo določen glede na fototip in stanje kože prostovoljke.

Frekvenca MED: 10 točk LEVA POLOVICA glutealnega predela. Merimo na 1. in 3. terminu.
10 točk DESNA POLOVICA glutealnega predela. Merimo na 1. in 3. terminu.

Frekvenca barve: 4 točke LEVA POLOVICA glutealnega predela. Merimo na 1. in 3. terminu.
4 točke DESNA POLOVICA glutealnega predela. Merimo na 1. in 3. terminu.

Zaporedje meritev: 1. Kontrola (mesto, ki ni bilo obsevano)
2. Polje, kjer se prvič pojavi jasno viden eritem
3. Naslednje polje
4. Polje 10

Čas obsevanja:

- Fototip II: 1 min., 48 s.
- Fototip III: 2 min., 30 s.

Čas se lahko dodatno prilagodi stanju kože ustrezno.

GLUTEALNI PREDEL - DESNA POLOVICA

Kontrola	Polje 9	Polje 7	Polje 5	Polje 3	Polje 1	Parameter
						melanin rdečina (CIE)-L-a-b
	Polje 10	Polje 8	Polje 6	Polje 4	Polje 2	Parameter
						melanin rdečina (CIE)-L-a-b

GLUTEALNI PREDEL - LEVA POLOVICA

Kontrola	Polje 9	Polje 7	Polje 5	Polje 3	Polje 1	Parameter
						melanin rdečina (CIE)-L-a-b
	Polje 10	Polje 8	Polje 6	Polje 4	Polje 2	Parameter
						melanin rdečina (CIE)-L-a-b

D. Dino-lite DIGITALNI MIKROSKOP - VIZUALNA SLIKA

Opomba: **TELEANGIEKTAZIJE**

- Potrebno je bilo slikanje
- Ni bilo potrebno slikanje

E. Spremljanje stranskih učinkov (če prisotni)

F. Kratka ocena stanja kože (opažanja)

Vpisala: _____

Priloga 11. Slike prostovoljk

Prostovoljka 1

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 2

1. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 3

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 5

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 6

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 7

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 8

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 9

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 10

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



Desna polovica obraza



Leva polovica obraza



Prostovoljka 11

1. TERMIN

2. TERMIN

3. TERMIN

Frontalne slike obraza



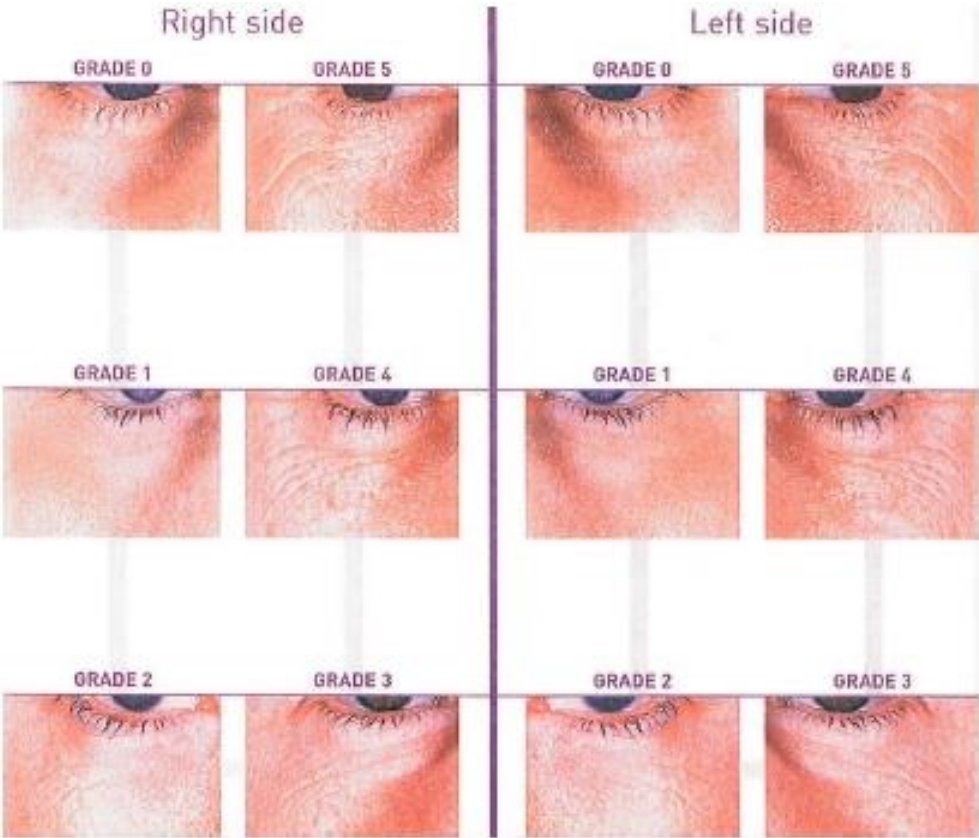
Desna polovica obraza



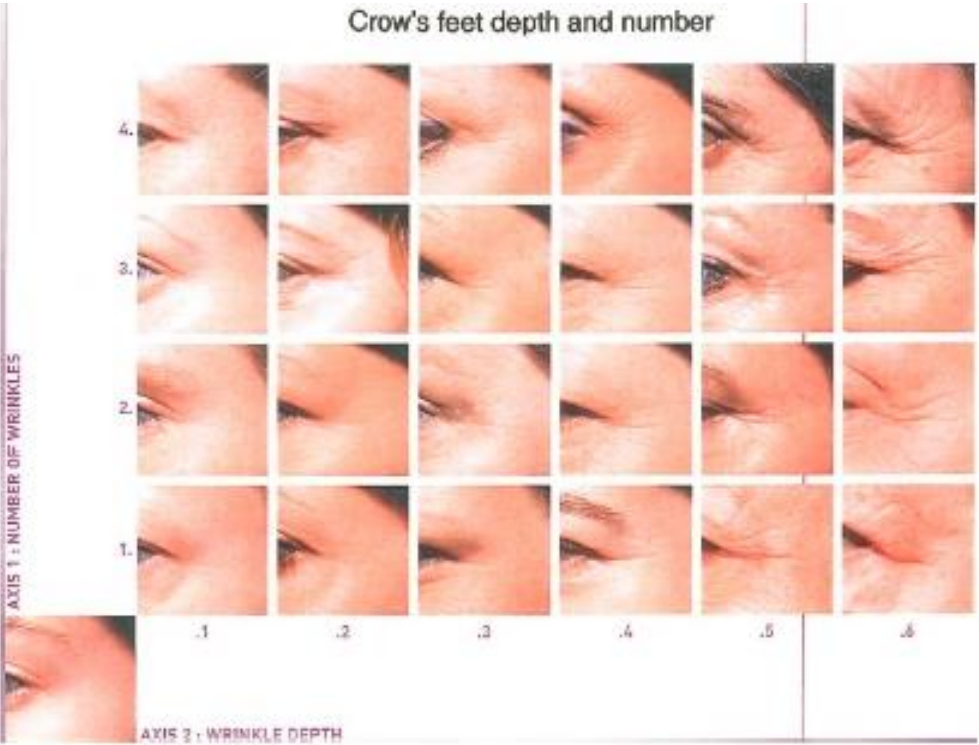
Leva polovica obraza



Priloga 12. L'Oréalova vizualna lestvica



▲ FIGURE 39-3 L'Oréal Visual Scale for the evaluation of Caucasian type, female underneath eye.



▲ FIGURE 39-2 L'Oréal Visual Scale for the evaluation of Caucasian type, female crow's feet depth and number.

Priloga 13. Tehtalni list

Ime in priimek: _____

Oznaka prostovoljke: _____

Datum: _____

DATUM	TEŽA KREME A1	TEŽA KREME A2	TEŽA KREME B1	TEŽA KREME B2
*				

*Teža izdelkov pred pričetkom uporabe kreme

Priloga 15. Ultrazvočne slike dermisa prostovoljk

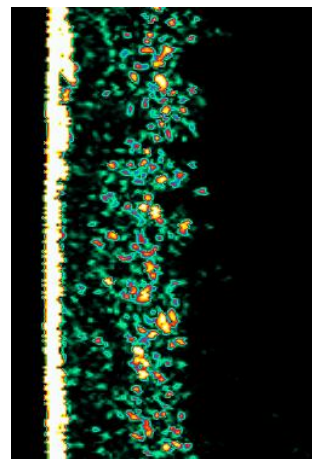
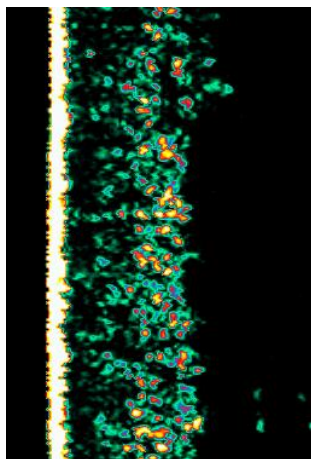
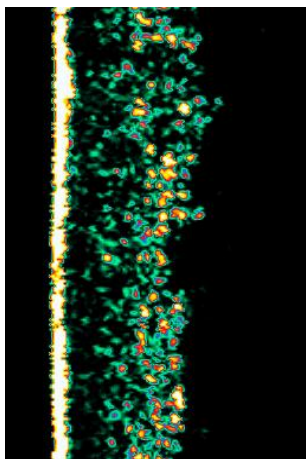
Prostovoljka 1

1. TERMIN

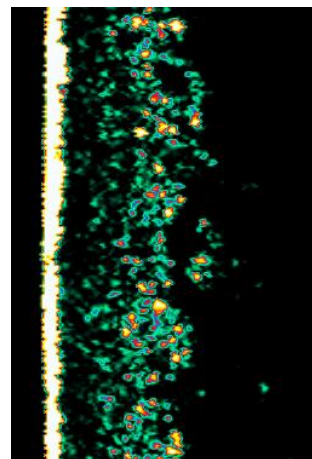
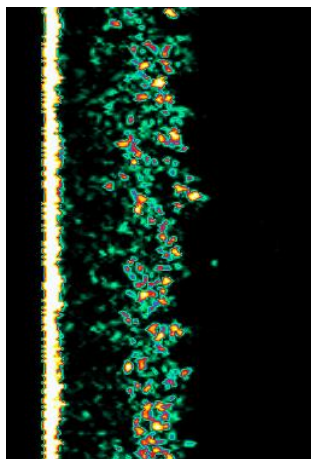
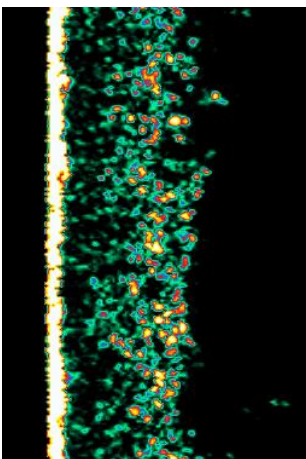
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



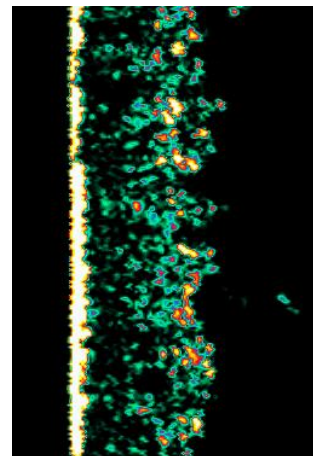
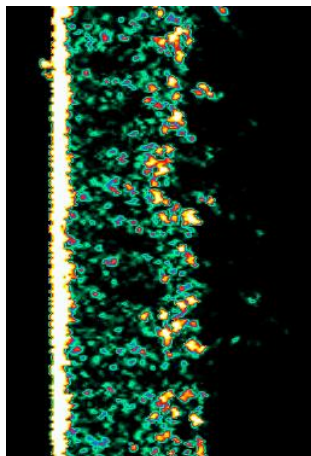
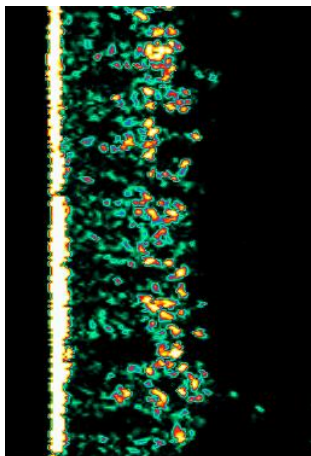
Prostovoljka 2

1. TERMIN

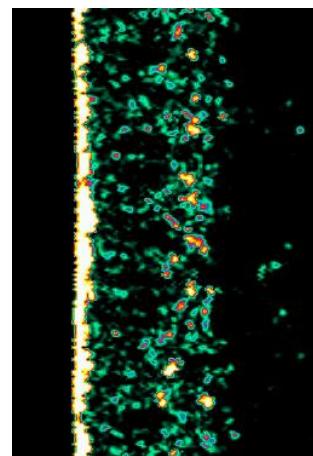
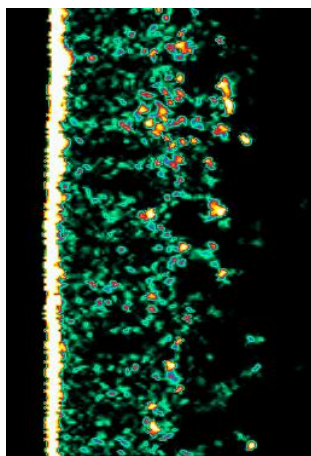
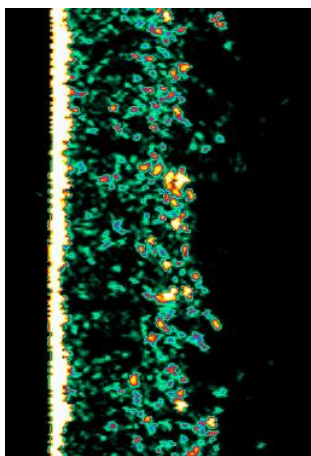
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



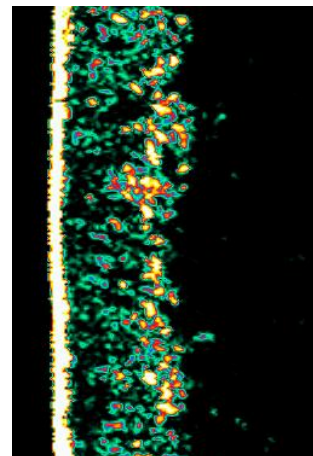
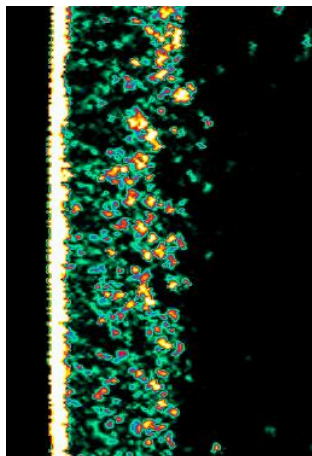
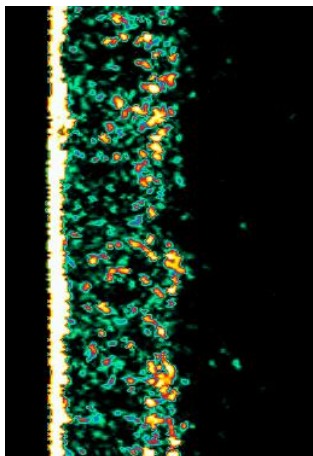
Prostovoljka 3

1. TERMIN

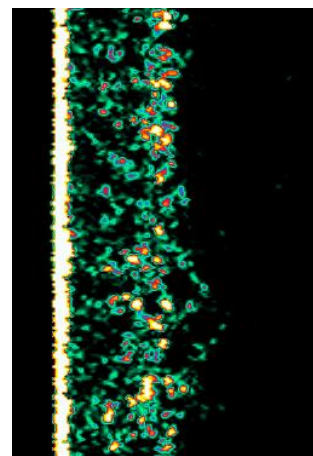
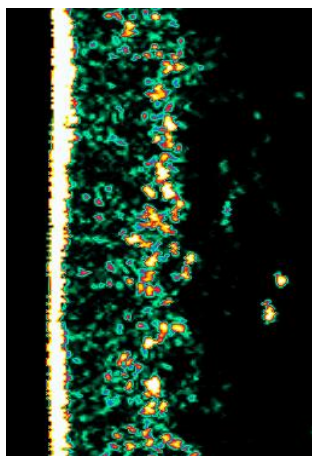
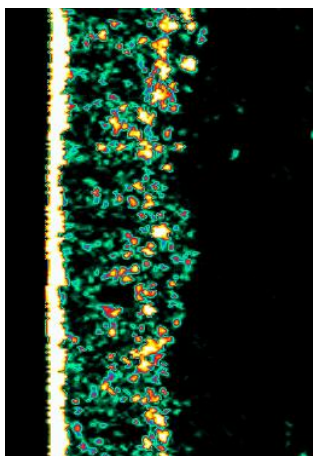
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



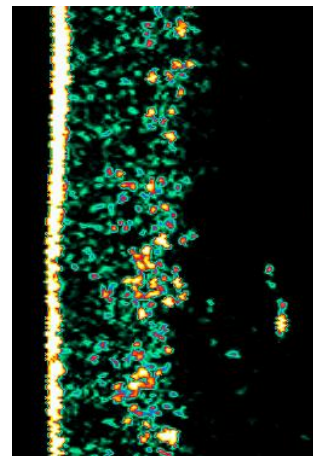
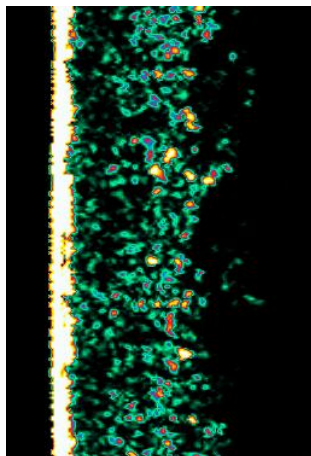
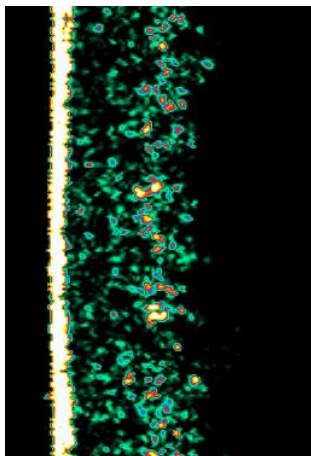
Prostovoljka 5

1. TERMIN

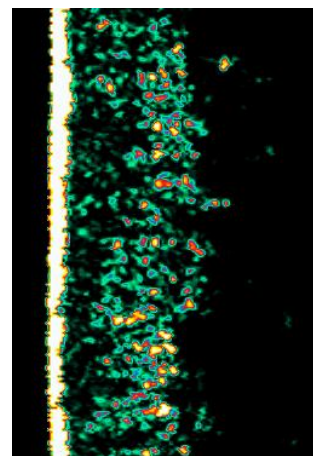
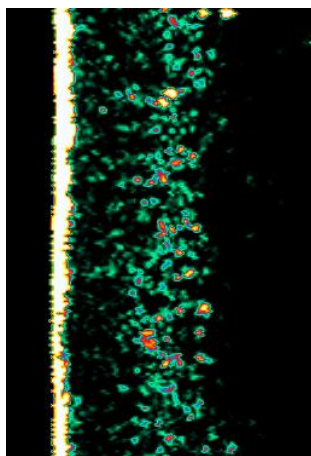
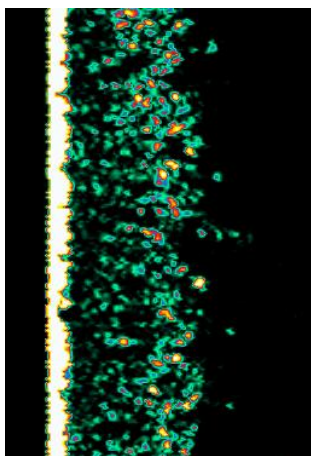
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



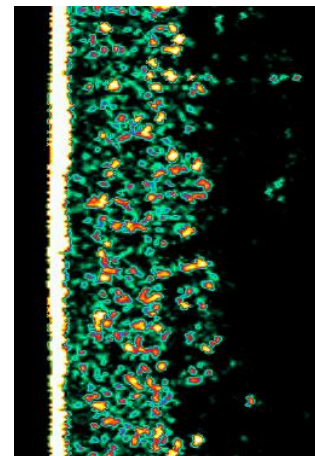
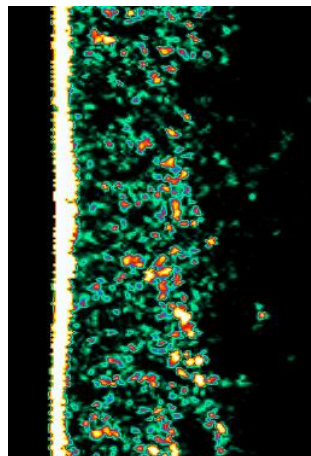
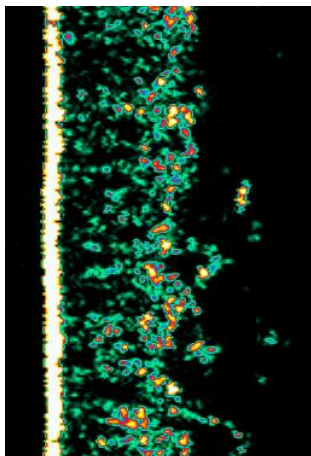
Prostovoljka 6

1. TERMIN

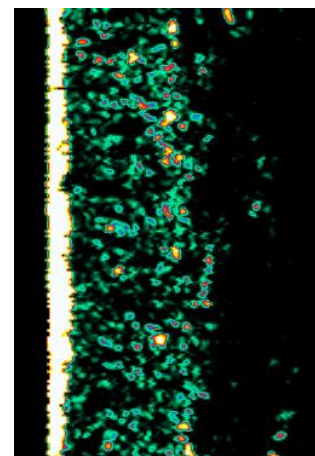
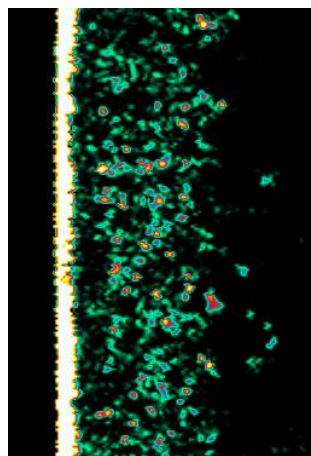
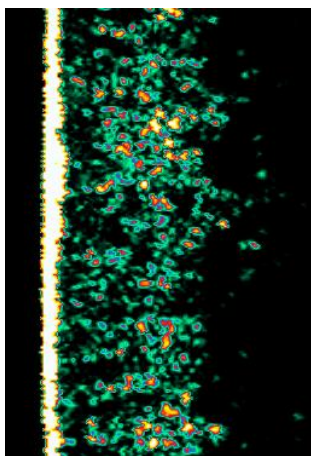
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



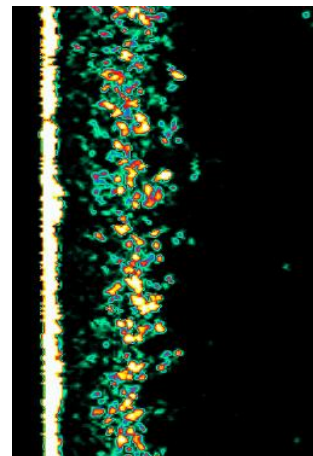
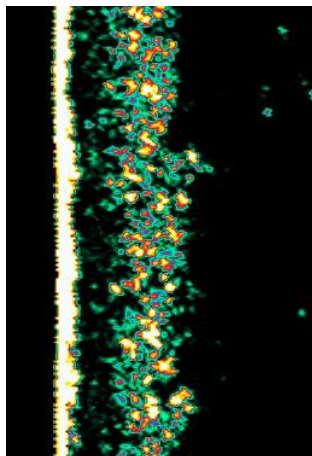
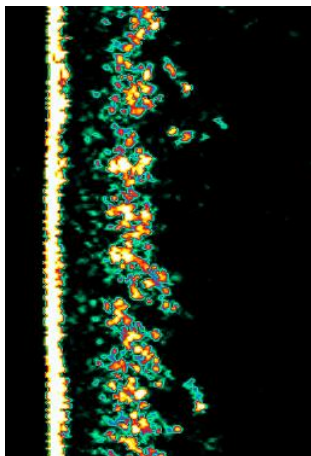
Prostovoljka 7

1. TERMIN

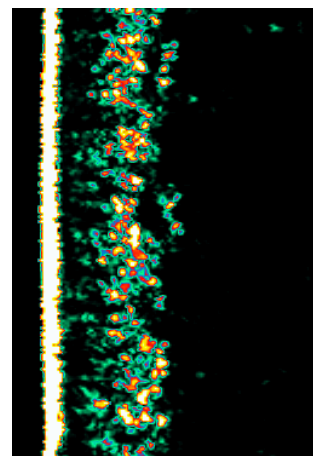
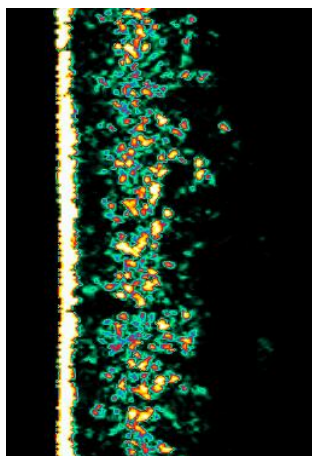
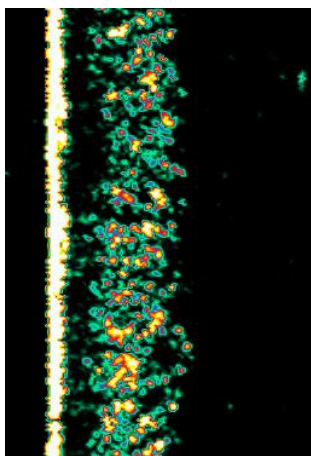
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



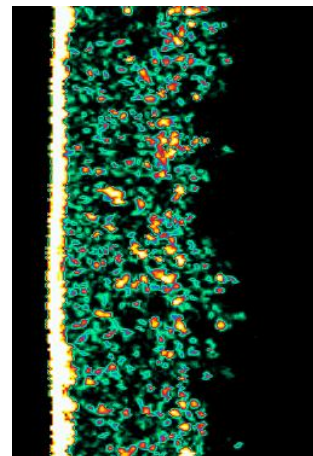
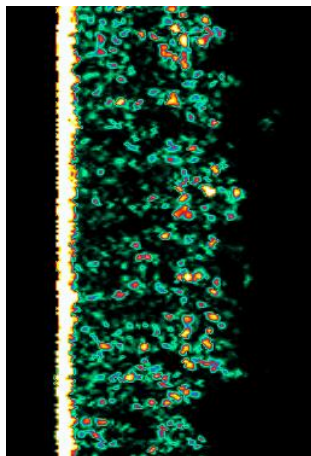
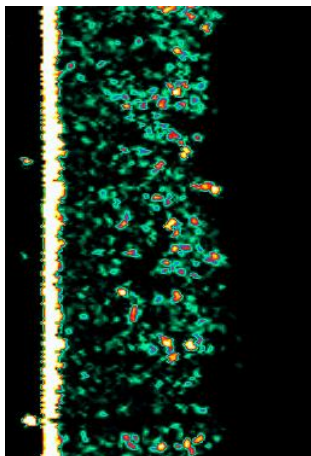
Prostovoljka 8

1. TERMIN

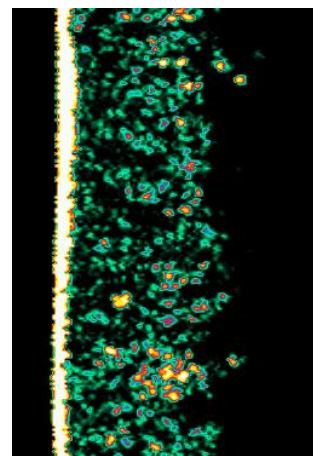
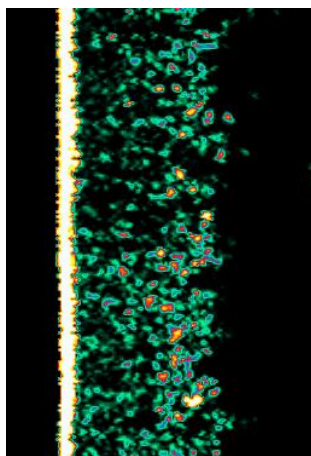
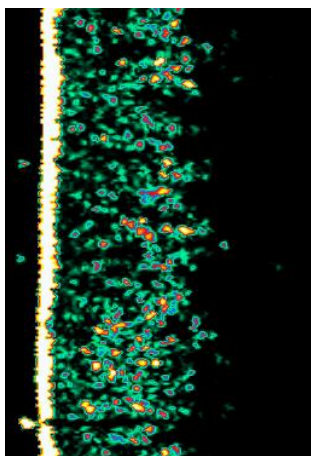
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



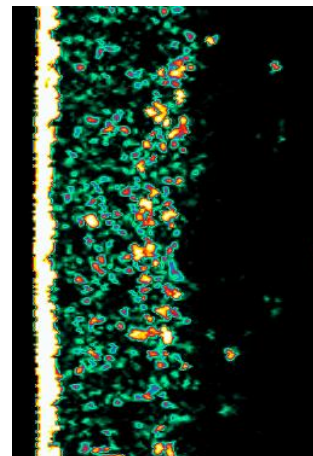
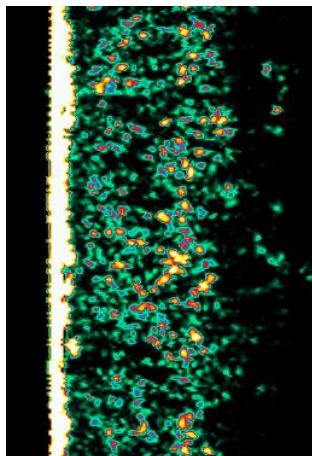
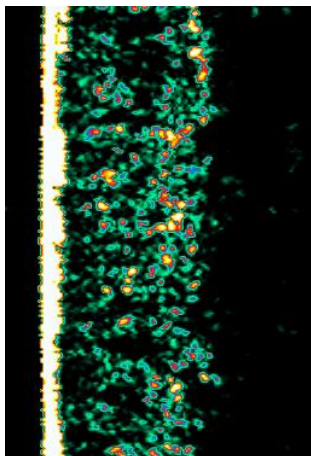
Prostovoljka 9

1. TERMIN

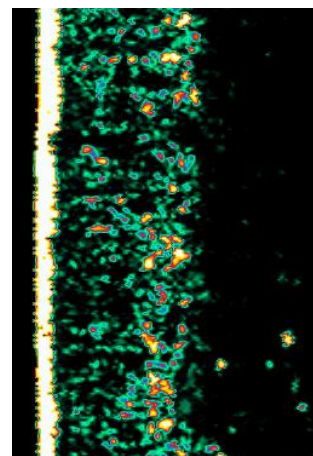
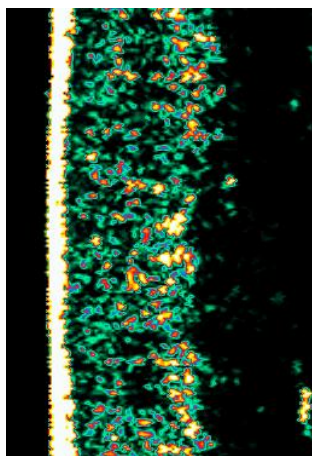
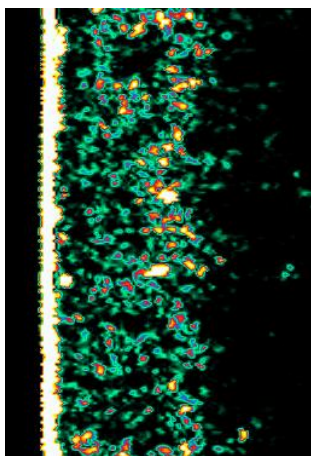
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



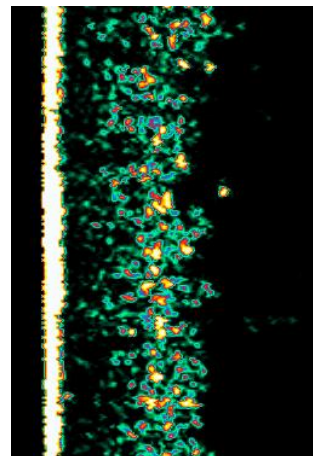
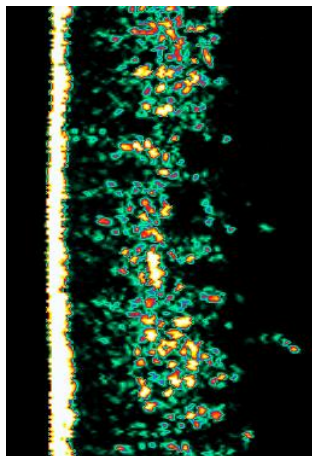
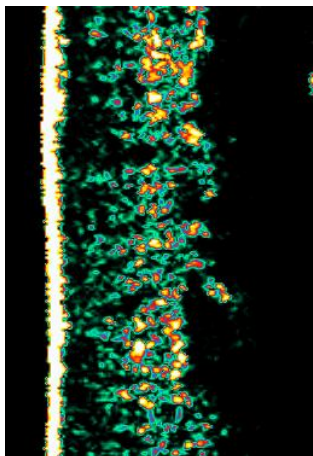
Prostovoljka 10

1. TERMIN

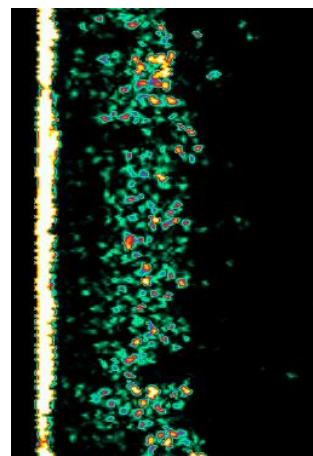
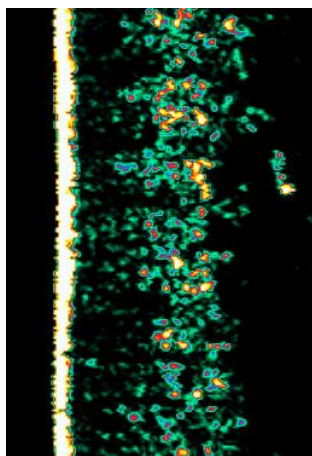
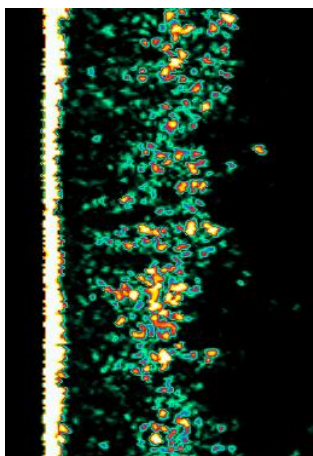
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



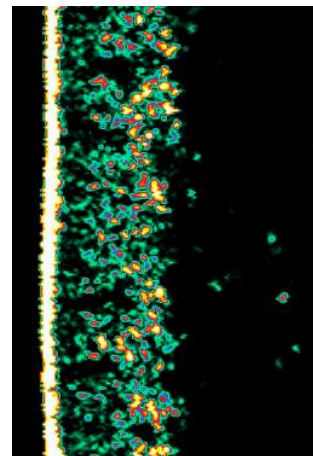
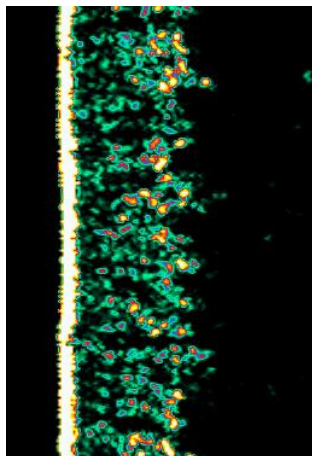
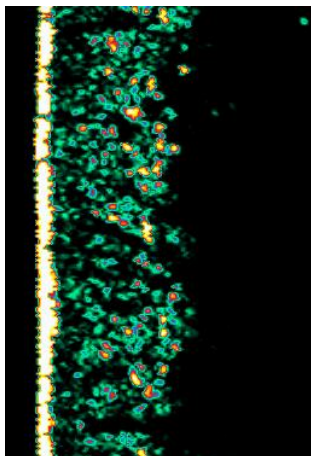
Prostovoljka 11

1. TERMIN

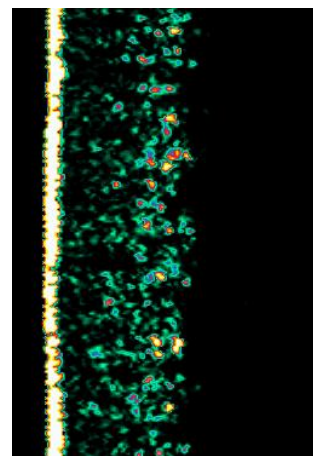
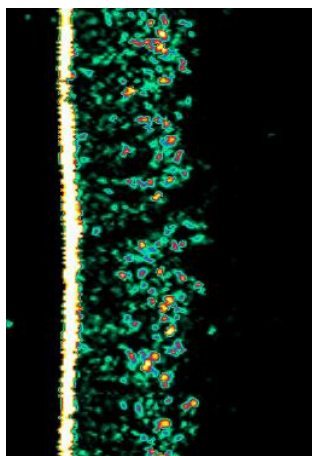
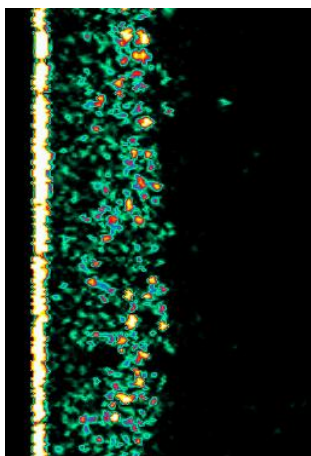
2. TERMIN

3. TERMIN

Ultrazvočne slike dermisa desne polovice obraza; (krema z Belinalom®)



Ultrazvočne slike dermisa leve polovice obraza; (placebo krema)



Priloga 16. Tabela z vsemi meritvami po prostovoljках

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na vlažnost kože (μS) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	VLAŽNOST (μS) - BELINAL						VLAŽNOST (μS) - PLACEBO							
	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R
Prostovoljka 1	150,00	176,00	202,00	26,00	52,00	17,33	34,67	140,00	180,00	189,00	40,00	49,00	28,57	35,00
	149,00	180,00	195,00	31,00	46,00	20,81	30,87	144,00	175,00	193,00	31,00	49,00	21,53	34,03
	161,00	181,00	210,00	20,00	49,00	12,42	30,43	148,00	185,00	185,00	37,00	37,00	25,00	25,00
	150,00	170,00	208,00	20,00	58,00	13,33	38,67	140,00	179,00	190,00	39,00	50,00	27,86	35,71
	150,00	169,00	210,00	19,00	60,00	12,67	40,00	148,00	173,00	199,00	25,00	51,00	16,89	34,46
	163,00	166,00	203,00	3,00	40,00	1,84	24,54	150,00	182,00	195,00	32,00	45,00	21,33	30,00
	155,00	175,00	200,00	20,00	45,00	12,90	29,03	145,00	188,00	189,00	43,00	44,00	29,66	30,34
	153,00	184,00	193,00	31,00	40,00	20,26	26,14	150,00	178,00	188,00	28,00	38,00	18,67	25,33
Prostovoljka 2	170,00	196,00	215,00	26,00	45,00	15,29	26,47	168,00	170,00	192,00	2,00	24,00	1,19	14,29
	168,00	180,00	212,00	12,00	44,00	7,14	26,19	164,00	165,00	185,00	1,00	21,00	0,61	12,80
	175,00	199,00	222,00	24,00	47,00	13,71	26,86	159,00	168,00	180,00	9,00	21,00	5,66	13,21
	179,00	186,00	229,00	7,00	50,00	3,91	27,93	154,00	173,00	189,00	19,00	35,00	12,34	22,73
	165,00	190,00	218,00	25,00	53,00	15,15	32,12	160,00	178,00	198,00	18,00	38,00	11,25	23,75
	170,00	179,00	216,00	9,00	46,00	5,29	27,06	169,00	179,00	200,00	10,00	31,00	5,92	18,34
	176,00	183,00	219,00	7,00	43,00	3,98	24,43	165,00	169,00	206,00	4,00	41,00	2,42	24,85
	175,00	189,00	220,00	14,00	45,00	8,00	25,71	153,00	179,00	203,00	26,00	50,00	16,99	32,68
Prostovoljka 3	240,00	273,00	279,00	33,00	39,00	13,75	16,25	226,00	251,00	260,00	25,00	34,00	11,06	15,04
	246,00	277,00	281,00	31,00	35,00	12,60	14,23	244,00	259,00	268,00	15,00	24,00	6,15	9,84
	246,00	269,00	292,00	23,00	46,00	9,35	18,70	240,00	260,00	273,00	20,00	33,00	8,33	13,75
	250,00	275,00	292,00	25,00	42,00	10,00	16,80	243,00	250,00	265,00	7,00	22,00	2,88	9,05
	231,00	280,00	291,00	49,00	60,00	21,21	25,97	230,00	262,00	271,00	32,00	41,00	13,91	17,83
	250,00	282,00	281,00	32,00	31,00	12,80	12,40	248,00	266,00	263,00	18,00	15,00	7,26	6,05
	242,00	268,00	289,00	26,00	47,00	10,74	19,42	249,00	276,00	268,00	27,00	19,00	10,84	7,63
	245,00	263,00	294,00	18,00	49,00	7,35	20,00	236,00	271,00	276,00	35,00	40,00	14,83	16,95
Prostovoljka 5	162,00	180,00	205,00	18,00	43,00	11,11	26,54	166,00	162,00	168,00	-4,00	2,00	-2,41	1,20
	152,00	185,00	213,00	33,00	61,00	21,71	40,13	153,00	174,00	173,00	21,00	20,00	13,73	13,07
	146,00	179,00	217,00	33,00	71,00	22,60	48,63	154,00	177,00	179,00	23,00	25,00	14,94	16,23
	160,00	183,00	213,00	23,00	53,00	14,38	33,13	162,00	165,00	183,00	3,00	21,00	1,85	12,96
	163,00	178,00	216,00	15,00	53,00	9,20	32,52	154,00	163,00	170,00	9,00	16,00	5,84	10,39
	158,00	187,00	208,00	29,00	50,00	18,35	31,65	151,00	172,00	169,00	21,00	18,00	13,91	11,92
	163,00	180,00	220,00	17,00	57,00	10,43	34,97	152,00	170,00	184,00	18,00	32,00	11,84	21,05
	144,00	181,00	205,00	37,00	61,00	25,69	42,36	147,00	163,00	176,00	16,00	29,00	10,88	19,73
Prostovoljka 6	108,00	138,00	156,00	30,00	48,00	27,78	44,44	115,00	120,00	123,00	5,00	8,00	4,35	6,96
	113,00	145,00	159,00	32,00	46,00	28,32	40,71	121,00	115,00	120,00	-6,00	-1,00	-4,96	-0,83
	109,00	134,00	168,00	25,00	59,00	22,94	54,13	108,00	108,00	125,00	0,00	17,00	0,00	15,74
	116,00	146,00	152,00	30,00	36,00	25,86	31,03	120,00	104,00	129,00	-16,00	9,00	-13,33	7,50
	112,00	146,00	144,00	34,00	32,00	30,36	28,57	110,00	114,00	119,00	4,00	9,00	3,64	8,18
	120,00	156,00	148,00	36,00	28,00	30,00	23,33	115,00	106,00	127,00	-9,00	12,00	-7,83	10,43
	110,00	147,00	159,00	37,00	49,00	33,64	44,55	123,00	110,00	130,00	-13,00	7,00	-10,57	5,69
	113,00	157,00	159,00	44,00	46,00	38,94	40,71	116,00	123,00	133,00	7,00	17,00	6,03	14,66
Prostovoljka 7	198,00	224,00	225,00	26,00	27,00	13,13	13,64	209,00	211,00	218,00	2,00	9,00	0,96	4,31
	194,00	219,00	228,00	25,00	34,00	12,89	17,53	204,00	207,00	205,00	3,00	1,00	1,47	0,49
	192,00	204,00	230,00	12,00	38,00	6,25	19,79	219,00	208,00	220,00	-11,00	1,00	-5,02	0,46
	195,00	213,00	227,00	18,00	32,00	9,23	16,41	200,00	220,00	200,00	20,00	0,00	10,00	0,00
	194,00	211,00	225,00	17,00	31,00	8,76	15,98	221,00	210,00	210,00	-11,00	-11,00	-4,98	-4,98
	217,00	226,00	220,00	9,00	3,00	4,15	1,38	219,00	216,00	217,00	-3,00	-2,00	-1,37	-0,91
	207,00	220,00	232,00	13,00	25,00	6,28	12,08	225,00	213,00	208,00	-12,00	-17,00	-5,33	-7,56
	191,00	208,00	235,00	17,00	44,00	8,90	23,04	215,00	205,00	198,00	-10,00	-17,00	-4,65	-7,91

	VLAŽNOST (μS) - BELINAL							VLAŽNOST (μS) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 8	158,00	175,00	221,00	17,00	63,00	10,76	39,87	150,00	156,00	170,00	6,00	20,00	4,00	13,33
	146,00	187,00	217,00	41,00	71,00	28,08	48,63	159,00	159,00	163,00	0,00	4,00	0,00	2,52
	162,00	183,00	206,00	21,00	44,00	12,96	27,16	163,00	159,00	168,00	-4,00	5,00	-2,45	3,07
	159,00	177,00	211,00	18,00	52,00	11,32	32,70	155,00	152,00	177,00	-3,00	22,00	-1,94	14,19
	159,00	170,00	208,00	11,00	49,00	6,92	30,82	164,00	148,00	180,00	-16,00	16,00	-9,76	9,76
	165,00	188,00	218,00	23,00	53,00	13,94	32,12	164,00	159,00	171,00	-5,00	7,00	-3,05	4,27
	143,00	185,00	222,00	42,00	79,00	29,37	55,24	159,00	144,00	165,00	-15,00	6,00	-9,43	3,77
	166,00	180,00	203,00	14,00	37,00	8,43	22,29	167,00	150,00	170,00	-17,00	3,00	-10,18	1,80
Prostovoljka 9	148,00	163,00	176,00	15,00	28,00	10,14	18,92	157,00	141,00	159,00	-16,00	2,00	-10,19	1,27
	150,00	155,00	180,00	5,00	30,00	3,33	20,00	150,00	134,00	155,00	-16,00	5,00	-10,67	3,33
	154,00	167,00	170,00	13,00	16,00	8,44	10,39	161,00	125,00	160,00	-36,00	-1,00	-22,36	-0,62
	148,00	164,00	181,00	16,00	33,00	10,81	22,30	145,00	130,00	169,00	-15,00	24,00	-10,34	16,55
	141,00	156,00	175,00	15,00	34,00	10,64	24,11	148,00	138,00	163,00	-10,00	15,00	-6,76	10,14
	139,00	158,00	189,00	19,00	50,00	13,67	35,97	153,00	129,00	152,00	-24,00	-1,00	-15,69	-0,65
	151,00	148,00	183,00	-3,00	32,00	-1,99	21,19	142,00	139,00	150,00	-3,00	8,00	-2,11	5,63
	146,00	150,00	188,00	4,00	42,00	2,74	28,77	160,00	140,00	159,00	-20,00	-1,00	-12,50	-0,63
Prostovoljka 10	134,00	161,00	170,00	27,00	36,00	20,15	26,87	131,00	156,00	154,00	25,00	23,00	19,08	17,56
	134,00	160,00	187,00	26,00	53,00	19,40	39,55	145,00	147,00	157,00	2,00	12,00	1,38	8,28
	144,00	152,00	175,00	8,00	31,00	5,56	21,53	142,00	147,00	154,00	5,00	12,00	3,52	8,45
	142,00	167,00	177,00	25,00	35,00	17,61	24,65	147,00	140,00	160,00	-7,00	13,00	-4,76	8,84
	152,00	165,00	189,00	13,00	37,00	8,55	24,34	150,00	160,00	155,00	10,00	5,00	6,67	3,33
	148,00	177,00	177,00	29,00	29,00	19,59	19,59	150,00	153,00	162,00	3,00	12,00	2,00	8,00
	150,00	164,00	181,00	14,00	31,00	9,33	20,67	146,00	161,00	165,00	15,00	19,00	10,27	13,01
	155,00	174,00	171,00	19,00	16,00	12,26	10,32	158,00	152,00	158,00	-6,00	0,00	-3,80	0,00
Prostovoljka 11	153,00	167,00	197,00	14,00	44,00	9,15	28,76	156,00	140,00	166,00	-16,00	10,00	-10,26	6,41
	147,00	167,00	197,00	20,00	50,00	13,61	34,01	159,00	148,00	162,00	-11,00	3,00	-6,92	1,89
	151,00	150,00	191,00	-1,00	40,00	-0,66	26,49	158,00	153,00	170,00	-5,00	12,00	-3,16	7,59
	146,00	168,00	200,00	22,00	54,00	15,07	36,99	151,00	158,00	175,00	7,00	24,00	4,64	15,89
	155,00	159,00	192,00	4,00	37,00	2,58	23,87	150,00	154,00	179,00	4,00	29,00	2,67	19,33
	148,00	162,00	187,00	14,00	39,00	9,46	26,35	160,00	143,00	163,00	-17,00	3,00	-10,63	1,88
	159,00	160,00	182,00	1,00	23,00	0,63	14,47	155,00	149,00	169,00	-6,00	14,00	-3,87	9,03
	160,00	169,00	191,00	9,00	31,00	5,63	19,38	160,00	150,00	177,00	-10,00	17,00	-6,25	10,63
Povprečje	163,86	184,56	206,84	20,70	42,98	12,63	26,23	164,59	169,58	182,08	4,99	17,49	3,03	10,63
Standardna napaka povprečja	3,84	3,97	3,87	1,20	1,44	0,93	1,16	3,87	4,53	4,11	1,93	1,79	1,23	1,13

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na TEWL (g/m2/h) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	TEWL (g/m2/h) - BELINAL							TEWL (g/m2/h) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	10,70	9,80	9,10	-0,90	-1,60	-8,41	-14,95	10,50	10,00	10,30	-0,50	-0,20	-4,76	-1,90
Prostovoljka 2	9,60	9,20	8,70	-0,40	-0,90	-4,17	-9,38	10,40	11,30	10,60	0,90	0,20	8,65	1,92
Prostovoljka 3	10,40	10,60	10,00	0,20	-0,40	1,92	-3,85	11,20	9,60	12,00	-1,60	0,80	-14,29	7,14
Prostovoljka 5	13,50	10,60	9,70	-2,90	-3,80	-21,48	-28,15	12,90	11,60	11,10	-1,30	-1,80	-10,08	-13,95
Prostovoljka 6	18,10	15,00	13,10	-3,10	-5,00	-17,13	-27,62	16,00	17,30	16,50	1,30	0,50	8,13	3,13
Prostovoljka 7	9,90	8,60	8,20	-1,30	-1,70	-13,13	-17,17	9,70	9,00	9,10	-0,70	-0,60	-7,22	-6,19
Prostovoljka 8	15,90	13,50	11,80	-2,40	-4,10	-15,09	-25,79	12,30	11,20	12,30	-1,10	0,00	-8,94	0,00
Prostovoljka 9	12,20	11,30	9,30	-0,90	-2,90	-7,38	-23,77	12,40	13,30	13,30	0,90	0,90	7,26	7,26
Prostovoljka 10	13,30	11,00	10,90	-2,30	-2,40	-17,29	-18,05	11,50	11,50	11,80	0,00	0,30	0,00	2,61
Prostovoljka 11	10,70	8,40	8,00	-2,30	-2,70	-21,50	-25,23	11,50	10,60	10,70	-0,90	-0,80	-7,83	-6,96
Povprečje	12,43	10,80	9,88	-1,63	-2,55	-13,11	-20,51	11,84	11,54	11,77	-0,30	-0,07	-2,53	-0,59
Standardna napaka povprečja	0,89	0,66	0,51	0,35	0,46	2,43	2,60	0,56	0,74	0,64	0,32	0,26	2,65	2,12

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na viskoelastičnost kože (MPa) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	ELASTIČNOST VE (MPa) - BELINAL							ELASTIČNOST VE (MPa) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	0,40	0,90	1,20	0,50	0,80	125,00	200,00	0,50	1,10	1,10	0,60	0,60	120,00	120,00
Prostovoljka 2	2,50	2,50	2,20	0,00	-0,30	0,00	-12,00	2,40	2,30	2,40	-0,10	0,00	-4,17	0,00
Prostovoljka 3	3,50	3,30	3,00	-0,20	-0,50	-5,71	-14,29	2,90	2,30	2,20	-0,60	-0,70	-20,69	-24,14
Prostovoljka 5	1,10	1,30	1,50	0,20	0,40	18,18	36,36	0,90	1,10	1,30	0,20	0,40	22,22	44,44
Prostovoljka 6	0,90	2,30	1,60	1,40	0,70	155,56	77,78	2,00	2,60	2,40	0,60	0,40	30,00	20,00
Prostovoljka 7	1,20	1,40	1,50	0,20	0,30	16,67	25,00	1,20	1,20	1,60	0,00	0,40	0,00	33,33
Prostovoljka 8	1,60	1,20	1,60	-0,40	0,00	-25,00	0,00	2,40	1,90	2,70	-0,50	0,30	-20,83	12,50
Prostovoljka 9	2,10	2,60	2,30	0,50	0,20	23,81	9,52	1,60	1,10	1,10	-0,50	-0,50	-31,25	-31,25
Prostovoljka 10	1,50	1,20	1,20	-0,30	-0,30	-20,00	-20,00	1,80	1,50	1,50	-0,30	-0,30	-16,67	-16,67
Prostovoljka 11	1,50	2,10	2,70	0,60	1,20	40,00	80,00	1,30	1,90	2,10	0,60	0,80	46,15	61,54
Povprečje	1,63	1,88	1,88	0,25	0,25	15,34	15,34	1,70	1,70	1,84	0,00	0,14	0,00	8,24
Standardna napaka povprečja	0,28	0,25	0,20	0,17	0,17	19,11	21,24	0,24	0,18	0,19	0,15	0,16	14,34	14,47

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na Youngov modul (MPa) kože za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	ELASTIČNOST E (MPa) - BELINAL							ELASTIČNOST E (MPa) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	11,80	13,40	10,20	1,60	-1,60	13,56	-13,56	11,10	12,90	13,10	1,80	2,00	16,22	18,02
Prostovoljka 2	6,70	6,70	5,10	0,00	-1,60	0,00	-23,88	5,70	5,60	5,50	-0,10	-0,20	-1,75	-3,51
Prostovoljka 3	6,90	6,70	6,40	-0,20	-0,50	-2,90	-7,25	5,50	4,80	4,50	-0,70	-1,00	-12,73	-18,18
Prostovoljka 5	11,00	9,30	9,20	-1,70	-1,80	-15,45	-16,36	13,30	8,50	9,20	-4,80	-4,10	-36,09	-30,83
Prostovoljka 6	3,20	6,80	4,60	3,60	1,40	112,50	43,75	5,80	7,40	8,00	1,60	2,20	27,59	37,93
Prostovoljka 7	7,90	8,10	7,80	0,20	-0,10	2,53	-1,27	8,50	7,90	8,90	-0,60	0,40	-7,06	4,71
Prostovoljka 8	10,90	7,90	9,50	-3,00	-1,40	-27,52	-12,84	9,60	7,60	9,90	-2,00	0,30	-20,83	3,13
Prostovoljka 9	7,70	9,50	8,10	1,80	0,40	23,38	5,19	6,60	8,50	8,50	1,90	1,90	28,79	28,79
Prostovoljka 10	9,00	6,90	5,60	-2,10	-3,40	-23,33	-37,78	10,50	8,60	7,10	-1,90	-3,40	-18,10	-32,38
Prostovoljka 11	7,50	9,20	9,40	1,70	1,90	22,67	25,33	5,90	8,50	8,20	2,60	2,30	44,07	38,98
Povprečje	8,26	8,45	7,59	0,19	-0,67	2,30	-8,11	8,25	8,03	8,29	-0,22	0,04	-2,67	0,48
Standardna napaka povprečja	0,81	0,65	0,64	0,65	0,51	12,62	7,53	0,87	0,68	0,75	0,72	0,73	8,19	8,35

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na retrakcijo kože (ms) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	ELASTIČNOST RETRAKCIJA (ms) - BELINAL							ELASTIČNOST RETRAKCIJA (ms) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	8.364,00	3.785,00	2.193,00	-4.579,00	-6.171,00	-54,75	-73,78	6.054,00	3.514,00	2.998,00	-2.540,00	-3.056,00	-41,96	-50,48
Prostovoljka 2	699,00	674,00	603,00	-25,00	-96,00	-3,58	-13,73	624,00	642,00	622,00	18,00	-2,00	2,88	-0,32
Prostovoljka 3	510,00	505,00	495,00	-5,00	-15,00	-0,98	-2,94	492,00	546,00	546,00	54,00	54,00	10,98	10,98
Prostovoljka 5	2.514,00	1.869,00	1.626,00	-645,00	-888,00	-25,66	-35,32	3.780,00	2.043,00	1.779,00	-1.737,00	-2.001,00	-45,95	-52,94
Prostovoljka 6	945,00	756,00	756,00	-189,00	-189,00	-20,00	-20,00	774,00	738,00	582,00	-36,00	-192,00	-4,65	-24,81
Prostovoljka 7	1.680,00	1.476,00	1.359,00	-204,00	-321,00	-12,14	-19,11	1.815,00	1.737,00	1.473,00	-78,00	-342,00	-4,30	-18,84
Prostovoljka 8	1.758,00	1.737,00	1.569,00	-21,00	-189,00	-1,19	-10,75	1.020,00	2.038,00	963,00	1.018,00	-57,00	99,80	-5,59
Prostovoljka 9	966,00	963,00	941,00	-3,00	-25,00	-0,31	-2,59	1.098,00	2.043,00	1.983,00	945,00	885,00	86,07	80,60
Prostovoljka 10	1.587,00	1.476,00	1.194,00	-111,00	-393,00	-6,99	-24,76	1.551,00	1.530,00	1.248,00	-21,00	-303,00	-1,35	-19,54
Prostovoljka 11	1.284,00	1.116,00	906,00	-168,00	-378,00	-13,08	-29,44	1.230,00	1.134,00	1.020,00	-96,00	-210,00	-7,80	-17,07
Povprečje	2.030,70	1.435,70	1.164,20	-595,00	-866,50	-29,30	-42,67	1.843,80	1.596,50	1.321,40	-247,30	-522,40	-13,41	-28,33
Standardna napaka povprečja	727,97	298,79	167,34	446,74	594,82	5,29	6,54	554,10	284,02	243,65	346,52	360,45	15,13	11,87

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na debelino dermisa (μm) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	DEBELINA DERMISA (μm) - BELINAL							DEBELINA DERMISA (μm) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R
Prostovoljka 1	1.290,00	1.343,00	1.396,00	53,00	106,00	4,11	8,22	1.290,00	1.290,00	1.290,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Prostovoljka 2	1.317,00	1.396,00	1.396,00	79,00	79,00	6,00	6,00	1.317,00	1.369,00	1.369,00	52,00	52,00	3,95	3,95
Prostovoljka 3	1.211,00	1.342,00	1.294,00	131,00	83,00	10,82	6,85	1.211,00	1.238,00	1.238,00	27,00	27,00	2,23	2,23
Prostovoljka 5	1.317,00	1.343,00	1.264,00	26,00	-53,00	1,97	-4,02	1.343,00	1.343,00	1.264,00	0,00	-79,00	0,00	-5,88
Prostovoljka 6	1.396,00	1.580,00	1.448,00	184,00	52,00	13,18	3,72	1.422,00	1.501,00	1.448,00	79,00	26,00	5,56	1,83
Prostovoljka 7	1.060,00	1.238,00	1.290,00	178,00	230,00	16,79	21,70	1.159,00	1.185,00	1.159,00	26,00	0,00	2,24	0,00
Prostovoljka 8	1.554,00	1.580,00	1.475,00	26,00	-79,00	1,67	-5,08	1.554,00	1.580,00	1.475,00	26,00	-79,00	1,67	-5,08
Prostovoljka 9	1.554,00	1.580,00	1.580,00	26,00	26,00	1,67	1,67	1.527,00	1.527,00	1.501,00	0,00	-26,00	0,00	-1,70
Prostovoljka 10	1.396,00	1.580,00	1.580,00	184,00	184,00	13,18	13,18	1.554,00	1.580,00	1.475,00	26,00	-79,00	1,67	-5,08
Prostovoljka 11	1.369,00	1.313,00	1.343,00	-56,00	-26,00	-4,09	-1,90	1.264,00	1.238,00	1.343,00	-26,00	79,00	-2,06	6,25
Povprečje	1.346,40	1.429,50	1.406,60	83,10	60,20	6,17	4,47	1.364,10	1.385,10	1.356,20	21,00	-7,90	1,54	-0,58
Standardna napaka povprečja	46,77	42,76	36,12	26,19	31,27	2,11	2,59	45,42	47,60	37,07	9,41	17,99	0,69	1,29

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) in placebo kreme (leva polovica obraza) na intenziteto dermisa (%) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	INTENZITETA DERMISA (%) - BELINAL							INTENZITETA DERMISA (%) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R	1. termin	2. termin	3. termin	$\Delta 1-2$ A	$\Delta 1-3$ A	$\Delta 1-2$ R	$\Delta 1-3$ R
Prostovoljka 1	23,40	24,10	25,60	0,70	2,20	2,99	9,40	23,00	21,40	19,30	-1,60	-3,70	-6,96	-16,09
Prostovoljka 2	24,30	25,20	21,00	0,90	-3,30	3,70	-13,58	23,00	19,00	16,00	-4,00	-7,00	-17,39	-30,43
Prostovoljka 3	27,50	27,50	30,80	0,00	3,30	0,00	12,00	28,00	26,10	23,00	-1,90	-5,00	-6,79	-17,86
Prostovoljka 5	19,70	20,50	23,20	0,80	3,50	4,06	17,77	19,50	17,10	21,00	-2,40	1,50	-12,31	7,69
Prostovoljka 6	24,00	26,30	30,40	2,30	6,40	9,58	26,67	23,50	19,00	20,50	-4,50	-3,00	-19,15	-12,77
Prostovoljka 7	32,00	34,30	28,60	2,30	-3,40	7,19	-10,63	30,00	32,00	30,60	2,00	0,60	6,67	2,00
Prostovoljka 8	17,80	20,30	31,00	2,50	13,20	14,04	74,16	21,70	19,80	20,10	-1,90	-1,60	-8,76	-7,37
Prostovoljka 9	20,70	27,00	28,00	6,30	7,30	30,43	35,27	25,60	25,20	21,80	-0,40	-3,80	-1,56	-14,84
Prostovoljka 10	26,30	26,10	26,20	-0,20	-0,10	-0,76	-0,38	23,20	19,20	18,80	-4,00	-4,40	-17,24	-18,97
Prostovoljka 11	18,90	24,80	30,40	5,90	11,50	31,22	60,85	20,30	18,90	16,10	-1,40	-4,20	-6,90	-20,69
Povprečje	23,46	25,61	27,52	2,15	4,06	9,16	17,31	23,78	21,77	20,72	-2,01	-3,06	-8,45	-12,87
Standardna napaka povprečja	1,39	1,24	1,09	0,72	1,78	3,70	9,15	1,03	1,46	1,31	0,61	0,81	2,51	3,53

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) na volumen periorbitalnih gub (px³) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	VOLUMEN PERIORBITALNIH GUB (px ³) - BELINAL						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	64.969,00	52.692,00	5.244,00	-12.277,00	-59.725,00	-18,90	-91,93
Prostovoljka 2	42.108,00	33.954,00	23.951,00	-8.154,00	-18.157,00	-19,36	-43,12
Prostovoljka 3	87.350,00	63.471,00	59.121,00	-23.879,00	-28.229,00	-27,34	-32,32
Prostovoljka 5	48.647,00	36.551,00	32.733,00	-12.096,00	-15.914,00	-24,86	-32,71
Prostovoljka 6	25.479,00	13.177,00	25.911,00	-12.302,00	432,00	-48,28	1,70
Prostovoljka 7	38.106,00	36.900,00	32.581,00	-1.206,00	-5.525,00	-3,16	-14,50
Prostovoljka 8	17.481,00	18.778,00	22.843,00	1.297,00	5.362,00	7,42	30,67
Prostovoljka 9	41.177,00	59.236,00	14.110,00	18.059,00	-27.067,00	43,86	-65,73
Prostovoljka 10	18.754,00	15.295,00	3.985,00	-3.459,00	-14.769,00	-18,44	-78,75
Prostovoljka 11	55.135,00	51.209,00	67.583,00	-3.926,00	12.448,00	-7,12	22,58
Povprečje	43.920,60	38.126,30	28.806,20	-5.794,30	-15.114,40	-13,19	-34,41
Standardna napaka povprečja	6.826,72	5.783,86	6.588,76	3.505,51	6.521,41	7,79	13,06

Rezultati meritev vpliva placebo kreme (leva polovica obraza) na volumen periorbitalnih gub (px³) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

	VOLUMEN PERIORBITALNIH GUB (px ³) - PLACEBO						
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	29.089,00	34.671,00	26.664,00	5.582,00	-2.425,00	19,19	-8,34
Prostovoljka 2	15.418,00	17.787,00	21.213,00	2.369,00	5.795,00	15,37	37,59
Prostovoljka 3	39.723,00	24.621,00	38.387,00	-15.102,00	-1.336,00	-38,02	-3,36
Prostovoljka 5	29.447,00	32.213,00	39.033,00	2.766,00	9.586,00	9,39	32,55
Prostovoljka 6	29.025,00	37.053,00	44.182,00	8.028,00	15.157,00	27,66	52,22
Prostovoljka 7	123.820,00	125.522,00	124.543,00	1.702,00	723,00	1,37	0,58
Prostovoljka 8	65.992,00	84.139,00	71.392,00	18.147,00	5.400,00	27,50	8,18
Prostovoljka 9	51.401,00	67.179,00	43.247,00	15.778,00	-8.154,00	30,70	-15,86
Prostovoljka 10	41.150,00	43.076,00	46.901,00	1.926,00	5.751,00	4,68	13,98
Prostovoljka 11	59.169,00	60.479,00	66.755,00	1.310,00	7.586,00	2,21	12,82
Povprečje	48.423,40	52.674,00	52.231,70	4.250,60	3.808,30	8,78	7,86
Standardna napaka povprečja	9.687,23	10.355,44	9.406,06	2.872,95	2.120,36	6,35	6,88

Rezultati meritev vpliva 2 % kreme z Belinalom® (desna polovica obraza) na površino periorbitalnih gub (px²) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

POVRŠINA PERIORBITALNIH GUB (px ²) - BELINAL							
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	3.492,00	3.446,00	481,00	-46,00	-3.011,00	-1,32	-86,23
Prostovoljka 2	3.461,00	2.869,00	2.211,00	-592,00	-1.250,00	-17,10	-36,12
Prostovoljka 3	5.624,00	4.188,00	2.998,00	-1.436,00	-2.626,00	-25,53	-46,69
Prostovoljka 5	4.101,00	2.668,00	1.886,00	-1.433,00	-2.215,00	-34,94	-54,01
Prostovoljka 6	2.088,00	1.280,00	2.346,00	-808,00	258,00	-38,70	12,36
Prostovoljka 7	3.123,00	2.834,00	2.284,00	-289,00	-839,00	-9,25	-26,87
Prostovoljka 8	1.880,00	1.896,00	2.454,00	16,00	574,00	0,85	30,53
Prostovoljka 9	3.818,00	4.751,00	1.293,00	933,00	-2.525,00	24,44	-66,13
Prostovoljka 10	1.373,00	1.356,00	354,00	-17,00	-1.019,00	-1,24	-74,22
Prostovoljka 11	3.944,00	3.926,00	4.270,00	-18,00	326,00	-0,46	8,27
Povprečje	3.290,40	2.921,40	2.057,70	-369,00	-1.232,70	-11,21	-37,46
Standardna napaka povprečja	394,65	372,78	366,61	228,87	419,73	6,04	12,51

Rezultati meritev vpliva placebo kreme (leva polovica obraza) na površino periorbitalnih gub (px) za vse prostovoljke (1.- 3. termin).

POVRŠINA PERIORBITALNIH GUB (px) - PLACEBO							
	1. termin	2. termin	3. termin	Δ1-2 A	Δ1-3 A	Δ1-2 R	Δ1-3 R
Prostovoljka 1	2.013,00	2.086,00	1.886,00	73,00	-127,00	3,63	-6,31
Prostovoljka 2	1.298,00	1.412,00	1.449,00	114,00	151,00	8,78	11,63
Prostovoljka 3	3.064,00	2.064,00	2.701,00	-1.000,00	-363,00	-32,64	-11,85
Prostovoljka 5	2.708,00	3.102,00	3.228,00	394,00	520,00	14,55	19,20
Prostovoljka 6	2.461,00	3.024,00	3.286,00	563,00	825,00	22,88	33,52
Prostovoljka 7	6.651,00	6.919,00	6.105,00	268,00	-546,00	4,03	-8,21
Prostovoljka 8	4.495,00	5.631,00	5.551,00	1.136,00	1.056,00	25,27	23,49
Prostovoljka 9	4.980,00	5.804,00	4.059,00	824,00	-921,00	16,55	-18,49
Prostovoljka 10	3.355,00	3.459,00	3.681,00	104,00	326,00	3,10	9,72
Prostovoljka 11	4.846,00	5.152,00	4.635,00	306,00	-211,00	6,31	-4,35
Povprečje	3.587,10	3.865,30	3.658,10	278,20	71,00	7,76	1,98
Standardna napaka povprečja	514,49	593,87	470,77	178,34	196,74	5,10	5,43