

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAGDALENA KOKALJ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAGDALENA KOKALJ

**SISTEMATIČNI PREGLED VPLIVA KAJENJA NA POSPEŠENO STARANJE
KOŽE**

**SYSTEMATIC REVIEW OF THE INFLUENCE OF SMOKING ON PREMATURE
SKIN AGEING**

COSMETIC SCIENCE

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Janeza Mravljaka, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Janezu Mravljaku, mag. farm. za nasvete in pomoč pri pisanju diplomske naloge. Prav tako tudi Justini Lušin, dr. med., specialist pediatrije in šolske medicine, prof. dr. Milošu D. Pavloviću, dr. med., spec. dermatovenerologije za strokovni mnenji in nasvete.

Zahvaljujem se družini in prijateljem, ki so mi ves čas študija stali ob strani in me podpirali.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Janeza Mravljaka, mag. farm.

Ljubljana, 2015

Magdalena Kokalj

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1. UVOD	1
1.1. STARANJE.....	1
1.2. OKSIDATIVNI STRES	4
1.3. ANTIOKSIDANTI	6
2. NAMEN	9
3. METODE DE LA.....	10
3.1. STROKOVNI MNENJI.....	10
3.2. SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE O VPLIVU KAJENJA NA POSPEŠENO STARANJE KOŽE.....	10
4. STROKOVNI MNENJI	12
4.1. PROF. DR. MILOŠ PAVLOVIĆ, SPEC. DERMATOVENEROLOG	12
4.2. JUSTINA LUŠIN, DR. MED., SPECIALIST PEDIATRIJE IN ŠOLSKE MEDICINE.....	13
5. REZULTATI IN RAZPRAVA	15
5.1. REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE.....	15
5.2. REZULTATI STROKOVNIH MNENJ	19
5.3. RAZPRAVA	19
6. SKLEP.....	31
7. VIRI IN LITERATURA.....	32

KAZALO SLIK

Slika 1: Cikel staranja. Povzeto po (3).	2
Slika 2: Primerjava mlade in stare kože. Povzeto po (4).....	3
Slika 3: Nastanek superoksida v dihalni verigi. Povzeto po (1).....	4
Slika 4: Hipotetična shema oksidativnega stresa v koži: učinek različnih oksidativnih stresorjev na kožno bariero in sprožitvev celičnih odgovorov, E = epidermis, D = dermis, SC = stratum corneum. Povzeto po (2).	5

Slika 5: Mreža antioksidantov v koži. Povzeto po (5).....	7
Slika 6: Kronološki pregled publikacij.....	16
Slika 7: Prikaz pregleda literature.	17
Slika 8: Molekularni mehanizem učinka cigaretnega dima na staranje kože. Povzeto po (10).	21
Slika 9: Primerjava enojajčnih dvojčic; leva kadilka, desna nekadilka (12).	22

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Kronološki pregled knjig.....	15
Preglednica II: Kronološki pregled člankov.....	18
Preglednica III: Posledice kajenja.....	22
Preglednica II: Toksične komponente tobaka.....	24

POVZETEK

V proces staranja je vključeno naše celotno telo, vsekakor pa je eden izmed prvih pokazateljev staranja naša koža. Na ta proces vplivajo tako naši geni kot tudi zunanji okoljski dejavniki, ki povzročajo pospešeno staranje kože.

Eden izmed omenjenih stresnih dejavnikov je tudi cigaretni dim oziroma kajenje. Na podlagi strokovnih mnenj Justine Lušin, dr. med., specialist pediatrije in šolske medicine, ter prof. dr. Miloša D. Pavlovića, dr. med., spec. dermatovenerologije in sistematičnega pregleda literature o vplivu kajenja na staranje kože smo ugotovili, kako je ta stresni dejavnik ovrednoten v strokovnih študijah. S pomočjo iskalnega niza smo v podatkovni bazi Web of science našli 54 zadetkov, preko teh pa še 14 dodatnih. Po sistematičnem pregledu literature smo uporabili 24 člankov in dve knjigi. Literaturo smo kronološko pregledali, kar je prikazano grafično v rezultatih. Vsebinsko, glede na predmet raziskave, pa smo članke prikazali v preglednici. Kajenje ima najslabše učinke na kožo v kombinaciji z izpostavljanjem UV svetlobi, vendar tudi samo pospešuje staranje kože. Glavni vzrok so reaktivne kisikove zvrsti (ROS), ki povzročijo povečano sintezo encima metaloproteinaze (MMP). Ta povzroči degradacijo kolagena in nenormalno povišano vsebnost elastinskih vlaken v koži. ROS povzročijo tudi oksidacijo proteinov, kar se nadaljuje v proteolizo in nato poškodbe tkiv oziroma celic. Na sam videz kože nima vpliva le dim, ki ga kadilec inhalira, ampak tudi zunanja izpostavljenost cigaretnemu dimu ter toploti, ki jo cigareta med izgorevanjem oddaja.

Telo ima vzpostavljen obrambni mehanizem kot sistem antioksidantov, vendar je ta lahko učinkovit le, dokler količina ROS in drugih radikalov ne preseže njegove kapacitete. Oksidativni stres je posledica neravnovesja med antioksidanti in nastalimi radikali ter drugimi reaktivnimi zvrstmi. Omilimo ga lahko z dodatnim vnašanjem in apliciranjem (peroralno in dermalno) antioksidantov, preprečimo pa ga najbolje, da se odpovemo razvadam, kot je na primer tudi kajenje.

Ključne besede: staranje kože, cigaretni dim, reaktivne kisikove zvrsti

ABSTRACT

The aging process involves our entire body, but it is certainly the skin one of the first indicators of aging. This process is influenced by both our genes, as well as external environmental factors, which could cause accelerated aging of the skin.

One of the mentioned stress factors is a cigarette smoke or smoking. On the basis of expert opinions of Justina Lušin, dr. med., specialist in pediatrics and school medicine and of professor dr. Miloš D. Pavlović, dr. med., spec. in dermatovenerology and systematic review of the literature about the impact of smoking on skin aging we find out how this stress factor is evaluated in scientific studies. With the help of a search term, we found 54 results in the database Web of Science. Through these we found 14 extra useful studies about smoking. According to a systematic review of the literature, we used 24 articles and two books. We chronologically reviewed the literature, as shown graphically in the results. We also made a table that shows the subject of research. The worst effect of smoking is a combination of exposure to UV light and smoking, but cigarette smoke itself promotes skin aging. The main cause of premature aging are the reactive oxygen species (ROS) those lead to an increased synthesis of the enzyme metalloproteinase (MMP). This causes degradation of collagen and abnormally decreased level of elastin fibers in the skin. ROS also cause oxidation of the protein, which is continued to the proteolysis and then to damage of tissues or cells. On the appearance of the skin it does not affect only the smoke that is inhaled by the smoker, but also external exposure to cigarette smoke and the heat generated by a cigarette.

The body has its own defense mechanism as a system of antioxidants, but this can only be effective as long as the amount of ROS and radicals do not exceed its capacity. Oxidative stress is the result of an imbalance between the antioxidants and radicals and other reactive species. It can be reduced by additional filing and administering (peroral and dermal) antioxidants but the best prevention is to cancel the ugly bad habits, such as smoking.

Keywords: aging, cigarette smoke, reactive oxygen species

SEZNAM OKRAJŠAV

SC – stratum corneum

MK – maščobne kisline

ROS – kisikove reaktivne spojine

MMP – metaloproteinaza

TEWL – transepidermalna izguba vode

ECM – ekstracelularni matrkis

CS – hondroitin sulfat; proteoglikan

SOD – superoskid dismutaza

GSH – glutation

TGF – rastni faktor

PAH – policiklični aromatski ogljikovodiki

Rz – globina gube

Rv – linija brazde

EGR – prezgodnji odziv rasti

1. UVOD

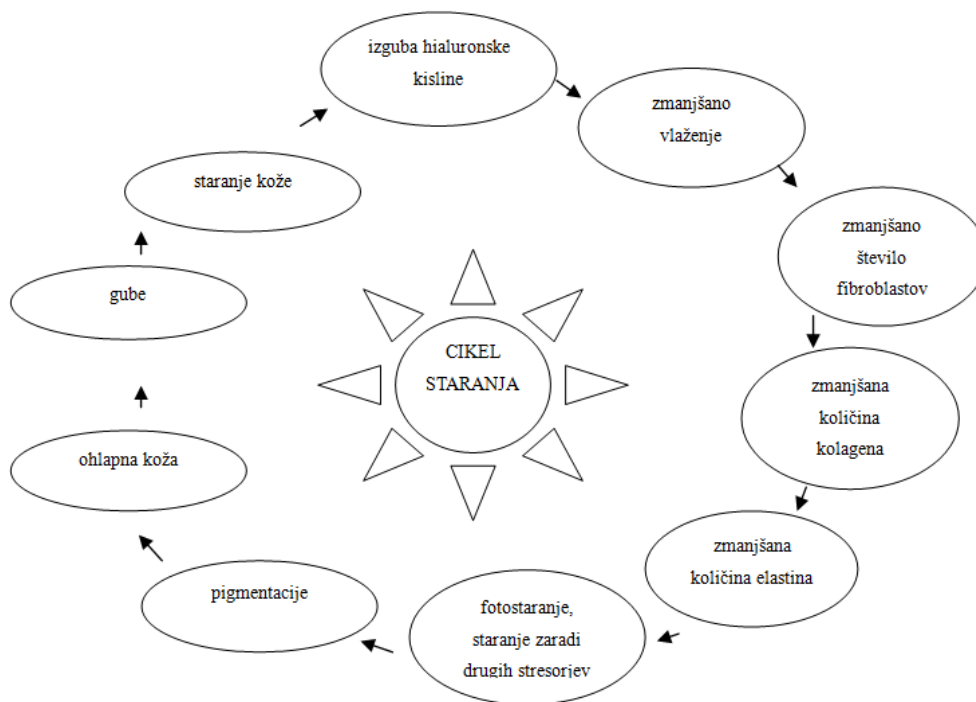
1.1. STARANJE

Staranje je izjemno kompleksen proces. Vzroke pojasnjuje več teorij, vsaka iz svojega zornega kota. Lahko bi jih razdelili na tiste, ki kot vzrok staranja v ospredje dajejo genetske lastnosti ter tiste, ki staranje razlagajo kot posledico okoljskih dejavnikov. Dejansko je ta proces posledica interakcij obojega. Skupno pa jima je kopičenje poškodb celičnih organelov zaradi delovanja radikalov(1).

Staranje je naraven proces, pri katerem se celice vedno bolj počasi in težje obnavljajo. Zmanjša se zmožnost tvorbe proteinov, upada moč imunskega sistema, upada raven nekaterih hormonov (pri moških npr. testosteron, pri ženskah pa estrogen), zmanjša se antioksidativna zaščita (npr. zmanjšan delež koencima Q10). V koži se v manjši meri in počasneje tvorijo kolagenska ter elastinska vlakna, vedno manj je hialuronske kisline. Ti dve komponenti sta za kožo zelo pomembni, saj ji dajeta oporo, volumen, elastičnost, hialuronska kislina pa kožo hidratira oziroma v njej zadržuje zadostne količine vode. Torej je s staranjem koža vedno bolj suha, manj prožna in manj elastična(1).

S staranjem se spreminja tudi videz naše kože. Nekatero spremembo so genetsko pogojene, kar imenujemo notranje ali intrinzično staranje. Prve vidne posledice staranja se pojavijo že okoli 25. leta, v času ko se naravni proces obnavljanja celic oziroma regeneracije začne upočasnjevati. Posledično se celice ne delijo več tako hitro in plasti kože postajajo tanjše. Koža postaja vse tanjša, gube pa so posledica vseh sprememb. Koža ni več sijoča, pojavijo se t.i. starostne pege, pigmentni madeži. Zaradi počasnejše obnove celic pa se tudi počasneje celijo rane (1).

Izpostavljanje ekstremni vročini ali mrazu, pretirano izpostavljanje soncu, ozon, psihični stres, nepravilna prehrana, način spanja, kajenje in podobni dejavniki pripomorejo k prezgodnjemu staranju kože. To vrsto staranja imenujemo zunanje ali ekstrinzično staranje (2).



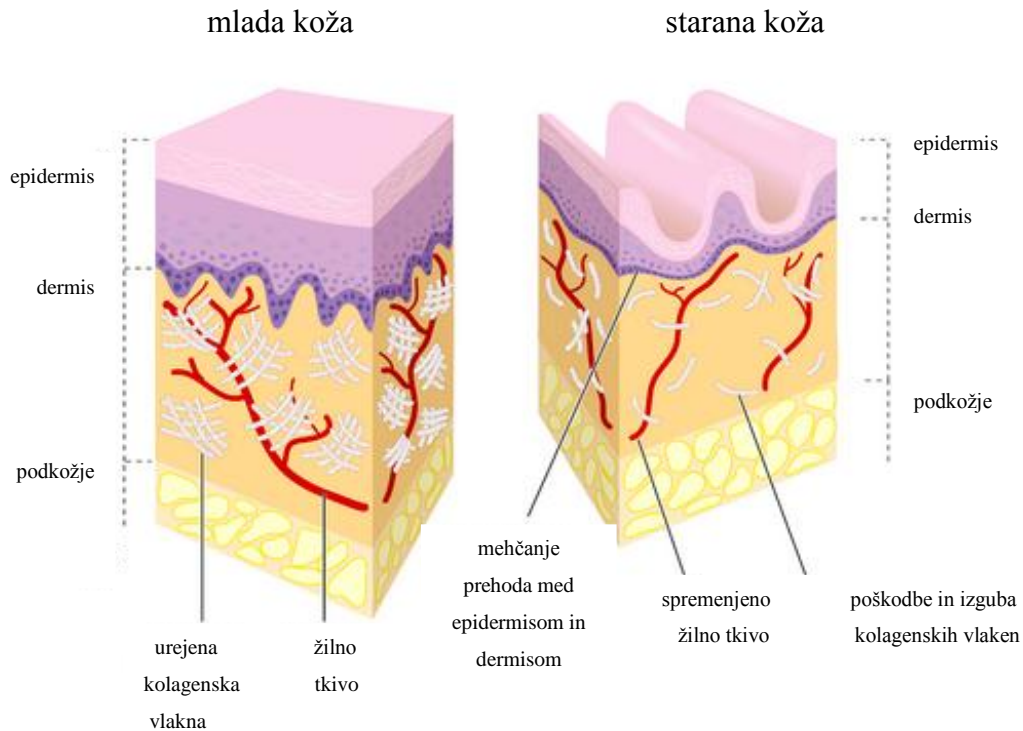
Slika 1: Cikel staranja. Povzeto po (3).

Slika 1 prikazuje t.i. "začarani krog", ki opisuje cikel staranja. Vse spremembe v procesu staranja so rezultat sinergije in so med seboj povezane in odvisne ena od druge. Cikel na kratko opisuje celotno dogajanje (notranje in zunanje spremembe), na sliki 2 pa so spremembe tudi na kratko, vendar bolj nazorno predstavljene.

Naravnega procesa staranja za enkrat ne znamo ustaviti. Z ustrežno nego, zaščito, predvsem pa z zdravim načinom življenja in prehranjevanja lahko vpliv okolja zmanjšamo in s tem ohranimo mladosten videz kože. Teorija radikalov razlaga, da je vzrok staranja posledica delovanja radikalov na celični ravni (1).

Radikal je lahko atom, ion, molekula ali kompleks, ki ima vsaj en neparni elektron.

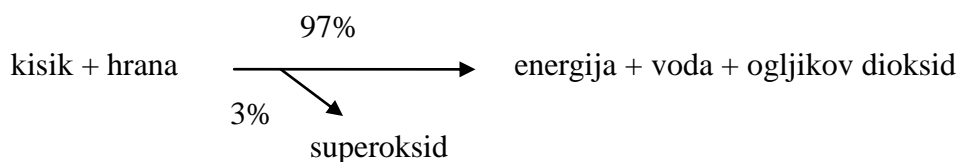
Radikali so zelo reaktivni in nestabilni; npr. hidroksilni radikal (OH^\bullet), superoksid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), tiolni radikal (RS^\bullet), in peroksilni radikal (RO_2^\bullet) (1).



Slika 2: Primerjava mlade in stare kože. Povzeto po (4).

Slika 2 prikazuje primerjavo mlade in stare kože. Stara koža je bolj zgubana. Žilno tkivo je oslabiljeno in med staranjem pride do poškodb ter izgube kolagenskih vlaken. Zaradi zunanjih stresnih dejavnikov pa pojavi, ki spremljajo staranje, pridejo še bolj do izraza. Zunanji dejavniki povzročajo povečan nastanek radikalov v telesu.

Nesparjeni elektroni v radikalih povzročajo veliko reaktivnost in nestabilnost radikalskih spojin, ki so zelo kratko obstojne. Reaktivni radikali iščejo čim večje možnosti po pritegnitvi novega elektrona, ki bi jim omogočil boljšo stabilnost. Zato reagirajo z vsako organsko spojino, ki je v bližini; v telesu so to običajno kar celične beljakovine, membrane ali DNK. Radikali so stranski produkt celičnega dihanja (elektronska transportna veriga), v katerem se energija iz hrane in kisika pretvarja v ogljikov dioksid, vodo in energijo, kar prikazuje slika 3. V samem procesu pride do toka elektronov med reducenti in oksidanti. Elektroni se v elektronski transportni verigi spajajo s kisikom in nastaja voda. Približno 3% kisika pa se vseeno porabi za nastanek superoksida. Ob prenosu elektronov po dihalni verigi molekula kisika privzame dodaten elektron in nastane radikal imenovan superoksidni anion oziroma radikal ($O_2^{\cdot-}$). Lahko bi rekli, da je ta radikal izvor za nadaljnje, še bolj reaktivne in nevarne radikale. (1)



Slika 3: Nastanek superoksida v dihalni verigi. Povzeto po (1).

1.2. OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres pomeni neravnovesje med obrambo anitoksidantov in nastajanjem škodljivih radikalov (v prid radikalom) (1).

Izpostavljanje kože zunanjim stresnim dejavnikom povzroča poškodbe kože zaradi oksidantov in radikalov, kar vodi do t.i. oksidativnega stresa oziroma neravnovesja med oksidanti in antioksidanti (2). To se kaže kot oksidativne poškodbe DNK, lipidov in proteinov v celicah. Oksidativni stres lahko povzročajo tudi notranji dejavniki. V obeh primerih oksidativni stres povzroči, da radikali poškodujejo celice. Povzročijo staranje kože in tudi druge težave, ki organizem spremljajo v času staranja. Ker imajo radikali nesparjene elektrone v zunanji orbitali, hitreje in lažje reagirajo z ostalimi atomi in molekulami (1).

Od vseh plasti v koži je posledicam oksidativnega stresa najbolj izpostavljen stratum corneum (SC). Glede na to, da je to zunanja zaščitna plast, ima za kožo zelo pomembno vlogo. Nadzoruje transepidermalno izgubo vode (TEWL), predstavlja fizično bariero, ki preprečuje penetracijo zunanjih kemikalij in patogenov. Sestavlja tudi edinstveni dvokomponentni sistem korneocitov v lipidnem intercelularnem matriksu, ki sestavljajo dvosloj, bogat s ceramidi (specifična skupina lipidov), holesterolom in prostimi maščobnimi kislinami (2).

Slika 4 prikazuje spremembe v plasteh kože zaradi oksidativnega stresa.



Slika 4: Hipotetična shema oksidativnega stresa v koži: učinek različnih oksidativnih stresorjev na kožno bariero in sprožitev celičnih odgovorov, E = epidermis, D = dermis, SC = stratum corneum. Povzeto po (2).

Ena izmed pomembnih tarč različnih kisikovih reaktivnih spojin so proteini. Kisikovi radikali in ostale reaktivne kisikove spojine povzročajo nastanek modifikacij maščobnih kislin (MK). Reaktivne kisikove zvrsti (ROS) so radikali, ki vsebujejo kisikove ione ali perokside. Nastanejo kot stranski produkt metabolizma kisika. Poleg kisikovih radikalov mednje sodijo tudi spojine, ki niso radikali, vendar povzročajo nastanek radikalov: peroksinitrit (ONOO^-), hipoklorna kislina (HOCl), vodikov peroksid (H_2O_2), singletni kisik ($^1\text{O}_2$) in ozon (O_3) (1).

Posledica nastajanja modifikacij MK so spremembe strukturnih in encimskih proteinov. Modifikacije MK pa lahko povzročijo tudi spremembe polipeptidnih verig. Lahko privede celo do denaturacije proteinov. S študijami so dokazali, da se z leti oksidativne poškodbe v celicah kopičijo, zato imajo kar velik doprinos k staranju. Če se poškodovana DNK molekula ne popravi, se taka prenese na hčerinsko celico, ko se ta deli, se poškodovana molekula ponovno prenese naprej. Z vidika staranja so mutacije, ki jih povzročajo radikali, nezaželene (1).

1.3. ANTIOKSIDANTI

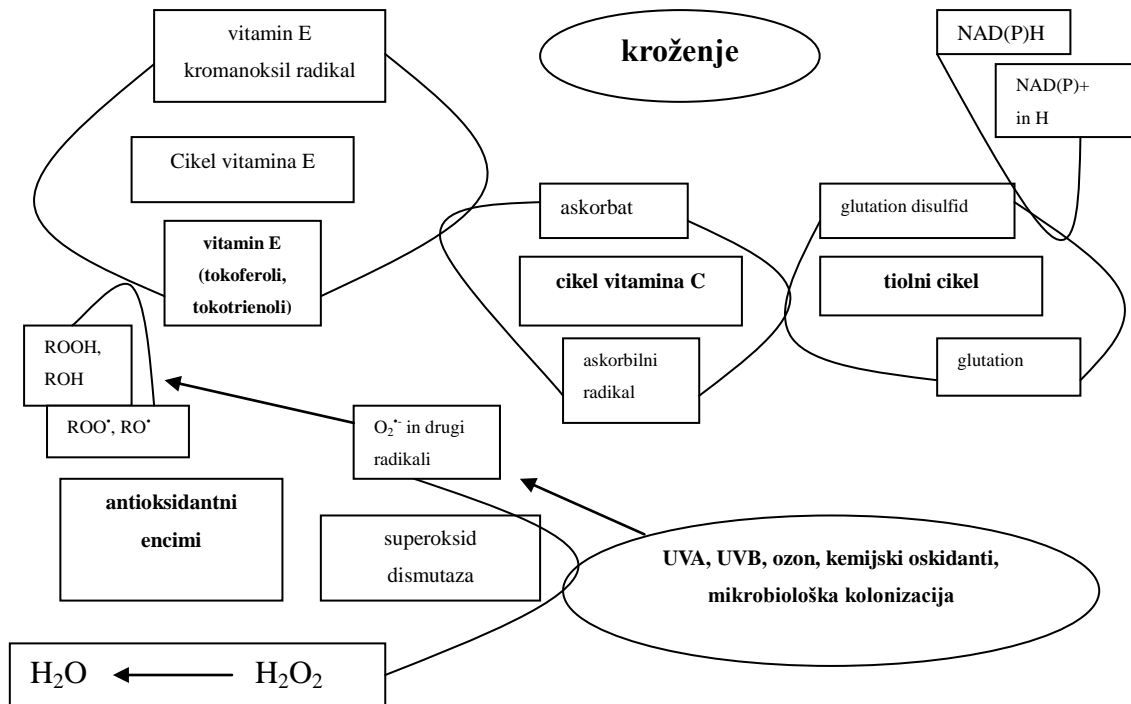
Antioksidanti so spojine, ki zavirajo oksidacijo ali reakcije, v katere vstopajo kisik ali radikali (1).

Zaradi oksidativnega stresa pride do nastanka kisikovih reaktivnih spojin (ROS) in drugih radikalov. Za boj proti tovrstnim molekulam pa je v koži mreža antioksidantov: preventivni antioksidanti npr. vitamin C in pa antioksidanti, ki preprečujejo oksidativni stres npr. vitamin E (2). Antioksidanti so zaviralci oksidacijskih procesov. Vežejo se na radikale in tako preprečijo, da bi se nanje vezali kisik ali druge snovi, ki bi povzročile nastanek reaktivnih intermediatov v koži, ki pa nanjo slabo vplivajo. Po reakciji antioksidantov z radikali nastanejo stabilnejše spojine in se iz telesa izločijo, nekateri antioksidanti pa se lahko celo regenerirajo in ponovno delujejo proti radikalom (1).

Eden pomembnejših vodotopnih antioksidantov v človeški koži je askorbat oziroma vitamin C. Je esencialna spojina, torej jo moramo vnašati v telo z uživanjem hrane, pijače ali v obliki prehranskih dopolnil. Askorbatni radikal (Asc^{\bullet}) je lahko pokazatelj oksidativnega stresa in je zelo uporaben v študijah radikalskih oksidacij v mnogih bioloških sistemih. Asc^{\bullet} pod vplivom nekaterih zunanjih dejavnikov narašča, kar pomeni zaznavanje oksidativnega stresa (5). Interakcije antioksidantov so zelo pomembne in pripomorejo k boljšemu antioksidativnemu učinku (sinergija). Vitamin C lahko regenerira vitamin E (1).

Pomemben antioksidant je tudi v lipidih topen vitamin E (je oznaka za skupino tokoferolov in tokotrienolov), ki ščiti lipide pred lipidno peroksidacijo. Najpomembnejši antioksidant je α -tokoferol. Vitamin E pa prav tako stabilizira lipidni dvosloj v SC. V eni izmed raziskav je bilo ugotovljeno, da je v koži na obrazu, ki je bolj izpostavljena zunanjim dejavnikom, v SC večja količina α -tokoferola kot pa na koži nadlakti, ki je manj izpostavljena. To pa zaradi lipidnega filma, ki nastane na koži obraza z izločanjem sebuma (5).

Najpomembnejši antioksidanti so torej vitamin C, vitamin E, provitamin A (betakaroten). Poleg teh sta pomembna tudi selen in cink, med antioksidante pa štejemo tudi flavonoide, izoflavone, ubikinone (koencim Q10), resveratrol, glutation (GSH) (2).



Slika 5: Mreža antioksidantov v koži. Povzeto po (5).

Slika 5 prikazuje delovanje posameznih antioksidantov, ki so povezani v mrežo. Zunanji dejavniki povzročijo nastanek radikalov, katere antioksidanti pretvorijo v nereaktivne spojine.

Antioksidanti ščitijo celice pred oksidativnimi poškodbami. Kisikove reaktivne spojine (ROS) so povod za oksidacijo lipidov, proteinov in DNA molekul, kar vodi do nastanka škodljivih oksidiranih spojin npr. lipidnih peroksidov. Če količina ROS preseže količino antioksidantov v koži, lahko pride do oksidativnih poškodb celičnih struktur. S povečanjem količine antioksidantov lahko to preprečimo. Za kožo je najbolj primeren dermalen nanos antioksidantov, saj tako doseže vrhnje plasti kože in sistemsko ne ogroža notranjih organov. To pa lahko dosežemo le z aktivnimi antioksidanti, ki penetrirajo v kožo. Ena izmed teh spojin je α -lipojska kislina. Topna je v hidrofilnem in lipofilnem okolju, zato lahko vstopa v različne interakcije z oksidanti ali drugimi antioksidanti. V tkivu se reducira do dihidrolipojske kisline, ki pa je še bolj aktiven antioksidant, ki preide v izvencelični prostor. Najboljši način vnosa antioksidantov v telo pa je seveda z vsakodnevnim uživanjem sadja in zelenjave (5).

Pozitivne antioksidativne učinke pa ima tudi hormon melatonin. Odgovoren je za naš bioritem, staranje in imunobiološke reakcije, hkrati pa z doniranjem elektronov radikalom zmanjšuje število teh škodljivih spojin. Nastajajo nereaktivne spojine (npr. hidroksilni radikal postane voda) (5).

2. NAMEN

Namen diplomske naloge je bil s pomočjo literature in osebnih izkušenj zdravnikov narediti sistematični pregled o vplivu kajenja na pospešeno staranje kože.

Vedno bolj smo deležni ozaveščanja o vplivu sončnih žarkov na pospešeno staranje kože, a o vplivu kajenja se govori zelo malo. V času, ko sem delala na področju tobačne industrije, sem opazila, da je kar velik odstotek ljudi vseh generacij kadilcev. Sama sem opazala prepoznavne gube pri starejših kadilcih, rumeno obarvane prste, zobe in globok glas. Vemo, da je veliko bolezni, predvsem pljučnih, povezanih z izpostavljenostjo cigaretnemu dimu. O dogajanju v naši koži kot posledici kajenja pa sama nisem vedela prav veliko. Zato nas je zanimalo, ali obstaja kakšna raziskava, ki potrjuje, da ima kajenje slabe učinke na kožo, ki je naš največji in tudi zelo pomemben organ. So bolj izrazite gube na obrazu res posledica kajenja? Kaj se v koži dogaja zaradi cigaretnega dima, ali povzroča oksidativni stres in kako preprečiti ali omiliti oksidativni stres, pa so tudi nekatera izmed vprašanj, ki so se pojavila, ko smo se odločili za to temo.

Eksperimentalno bi se zastavljenih vprašanj težko lotili, zato smo se odločili, da sistematično pregledamo literaturo o vplivu kajenja na pospešeno staranje kože na podlagi že opravljenih raziskav. Kot terapevtka v dermatološkem centru pa sem dobila idejo, da bi nam že strokovno mnenje dermatovenerologa postavilo standarde, na katere smo bili pri iskanju literature bolj pozorni. Za dodatno strokovno mnenje smo se odločili, da povprašamo še specialista pediatrije in šolske medicine. Mnenji smo nato podprli s sistematičnim pregledom člankov v podatkovni bazi Web of science.

Temo želimo približati ljudem, ki se morda posledic kajenja na staranje organizma ne zavedajo.

3. METODE DELA

3.1. STROKOVNI MNENJI

Izvedli smo kratka intervjuja, na katera sta odgovarjala dermatovenerolog in družinska zdravnica. Vprašanja se nanašajo izključno na opažanje sprememb na koži kadilcev. Odgovore smo v nadaljevanju podprli s strokovnimi članki.

3.2. SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE O VPLIVU KAJENJA NA POSPEŠENO STARANJE KOŽE

Pregled spoznanj o vplivu kajenja na pospešeno staranje kože smo pripravili s sistematičnim pregledom literature, zbrane v bibliografski zbirki podatkov Web of science. Pri tem smo uporabili iskalni profil: (nitrosamine AND premature skin aging) OR (cigarette smoke AND premature skin aging) OR (cigarette smoke AND reactive oxygen intermediate). Dobili smo rezultate literature v angleškem in nemškem jeziku.

Iskalni profil in obravnavo literature smo omejili na članke, ki obravnavajo tovrstni problem, da bi opravili celovit pregled spoznanj o vplivu kajenja na pospešeno staranje kože. Pregledali smo pregledne članke in na podlagi naslednjih kriterijev izključili naslednje publikacije:

- a. publikacija ne obravnava kajenja v povezavi s pospešenim staranjem kože, ampak opisuje vpliv kajenja na nastanek nekaterih bolezni
- b. publikacija obravnava samo celične poškodbe in oksidativni stres
- c. celoten članek ni bil dostopen, na voljo je bil le povzetek

Publikacije, ki smo jih vključili v sistematični pregled, smo natančno proučili. Dejavnike povezane s kajenjem, ki vplivajo na staranje kože, smo identificirali in opisali v razpravi. Rezultat sistematičnega pregleda literature je seznam faktorjev povezanih s kajenjem, ki vplivajo na pospešeno staranje kože, obravnavanih v izbrani literaturi. Razprava o vplivu kajenja na staranje kože pa vsebuje tudi reference na članke, v katerih se posamezni

faktorji pojavljajo. Kot orodje za prepoznavanje, obravnavo in analizo spoznanj o vplivu kajenja na staranje kože smo uporabili strokovni mnenji, ki opisujeta spremenjen zunanji videz kadilcev in pa spoznanja o pospešenem staranju kože, oksidativnem stresu in antioksidantih. Ta tri orodja so opisana v uvodu, strokovni mnenji pa sta navedeni v točki 4. Razprave nismo kategorizirali po temah, saj se spoznanja o vplivu kajenja na pospešeno staranje kože med seboj povezujejo in dopolnjujejo.

4. STROKOVNI MNENJI

4.1. PROF. DR. MILOŠ PAVLOVIĆ, SPEC.
DERMATOVENEROLOG

Ali v Sloveniji o posledicah kajenju obstaja kakšna statistika? Če obstaja, kakšni so statistični podatki?

Ne.

Kakšne spremembe na koži opazate pri kadilcih?

Koža je bolj nagubana, tudi že na videz bolj suha.

Ali med kadilci in nekadilci iste starosti opazate razlike v obraznih gubah?

Da, pri kadilcih so gube bolj izrazite.

Se pri pacientih kadilcih opaža bolj bleda, sivkasta polt?

Ne, razen če je v povezavi s pljučnimi boleznimi.

Je koža pri kadilcih na otip bolj groba?

Da, že samo zaradi gub je občutek bolj grob.

Je koža kadilcev bolj pogosto neenakomerno pigmentirana kot pri nekadilcih?

Da, zaradi pomanjkanja kisika se pigment neenakomerno porazdeli.

4.2. JUSTINA LUŠIN, DR. MED., SPECIALIST PEDIATRIJE IN
ŠOLSKE MEDICINE

Ali v Sloveniji o posledicah kajenja obstaja kakšna statistika? Če obstaja, kakšni so statistični podatki?

Ne.

Kakšne spremembe na koži opazate pri kadilcih?

Telesni vonj, spremembe na zobeh, rumeno obarvana koža med prsti, spremembe na koži obraza.

Ali med kadilci in nekadilci iste starosti opazate razlike v obraznih gubah?

Da. Pri kadilcih so še posebej gube izrazite perioralno, izrazite so tudi vertikalne gube. So nesorazmerne letom.

Se pri pacientih kadilcih opaža bolj bleda, sivkasta polt?

Da, sploh v povezavi s pljučnimi boleznimi. To se kaže kot posledica pomanjkanja kisika, slabše prekrvavljenosti, kar pa so posledice vazokonstrikcije, ki jo povzroča nikotin.

Je koža pri kadilcih na otip bolj groba?

Ni posebnih opažanj, je pa verjetno to posledica gub.

Je koža kadilcev bolj pogosto neenakomerno pigmentirana kot pri nekadilcih?

Ni dokazano, da na to vpliva kajenje oziroma o tem ne obstaja nobena statistika.

Čeprav sta odgovarjala bolj na kratko, je razvidno, da oba pri svojih pacientih opazata podobne spremembe kože v povezavi s kajenjem. Opazili smo razliko pri odgovoru, ki se nanaša na neenakomerno pigmentirano kožo. Po podrobnejšem pregledu smo ugotovili, da so starostne pege na koži posledica kopičenja lipofuscina. Lipofuscin je ime za rumeno

rjave pigmentne granule, sestavljene iz ostankov lipidov. Ti pa so produkt oksidacije nenasičenih maščobnih kislin. Torej tovrsten pojav verjetno ni posledica pomanjkanja kisika. (6)

5. REZULTATI IN RAZPRAVA

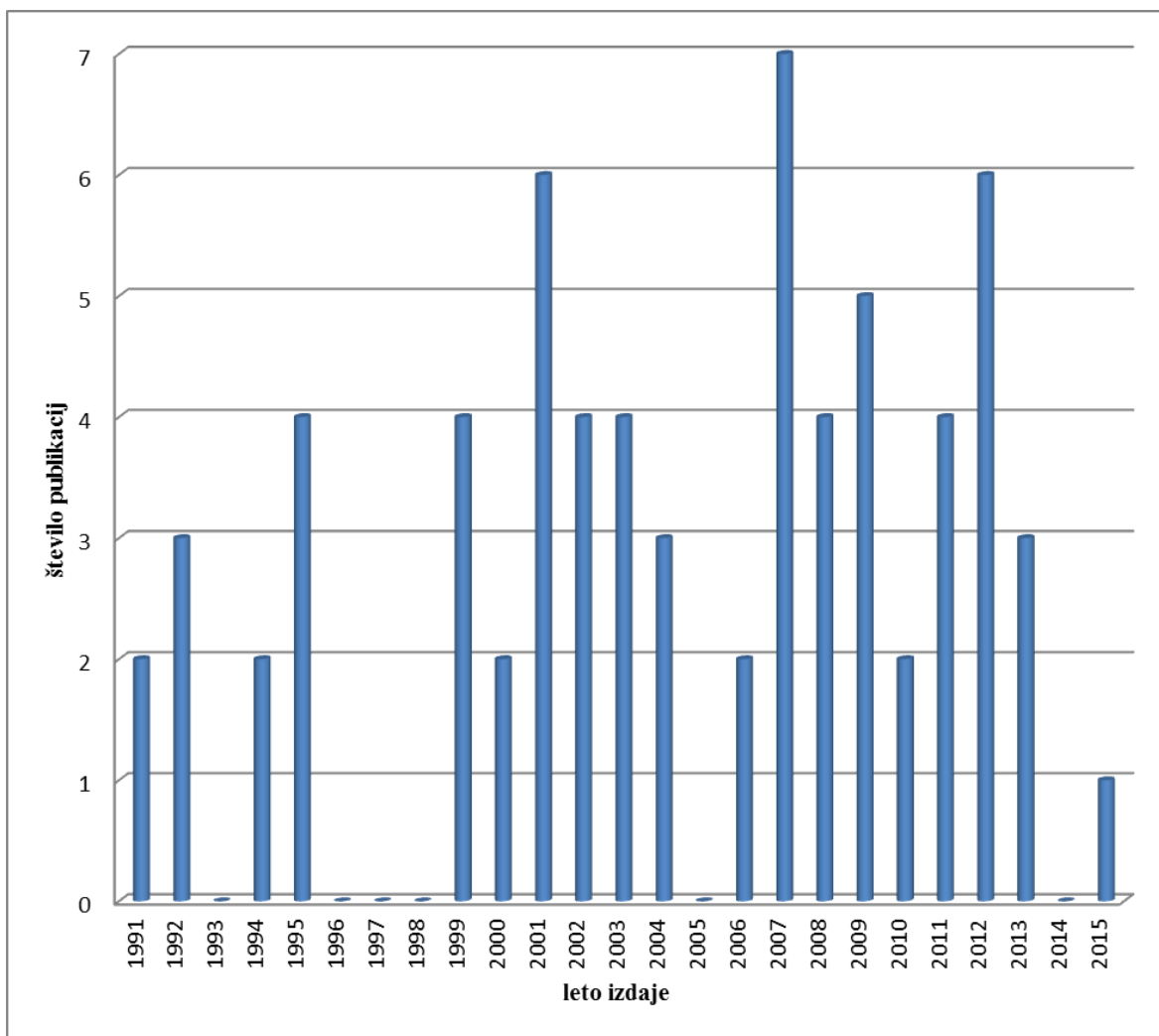
5.1. REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE

V podatkovni bazi Web of science smo z iskalnim nizom, navedenim v točki 3, našli 54 zadetkov. Ob pregledu povzetkov in dostopnosti člankov smo našli še 14 člankov z zanimivo in morebitno uporabno vsebino. Torej je naša baza literature člankov zajemala skupaj 68 publikacij. Po pregledu naslovov in povzetkov člankov, smo 44 neuporabnih izločili. V pregled literature smo vključili 24 člankov (22 v angleškem jeziku in 2 v nemškem), iz katerih smo napisali razpravo in prišli do zaključkov. V sistematični pregled smo vključili tudi 2 knjigi. Kar nekaj člankov je bilo v povezavi s kajenjem in različnimi boleznimi, nekateri so obravnavali le celične poškodbe in oksidativni stres, nekateri pa niso vsebovali povezave med kajenjem in staranjem kože. V sistematični pregled smo vključili tudi literaturo z vsebino, ki opisuje antioksidante in njihovo delovanje na oksidativni stres. Ključna podatka, ki smo ju želeli najprej razbrati iz posamezne raziskave, sta bila prvi avtor in leto izdaje publikacije.

Literaturo smo sproti beležili v Microsoft Excel preglednico. Najprej smo opravili kronološki pregled literature.

Preglednica I: Kronološki pregled knjig.

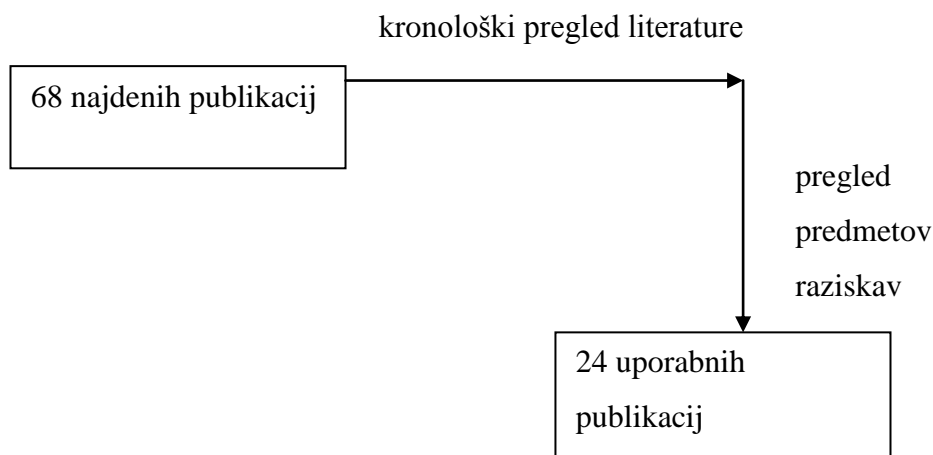
AVTOR/UREDNIK	NASLOV	LETO IZDAJE	OSREDNJA TEMA
Borut Poljšak	Kaj lahko naredim sam, da bi se staral počasneje?: 10 znanstveno utemeljenih nasvetov za lepo in zdravo življenje v poznih letih	2010	staranje
M. A. Farage K. W. Miller H. I. Maibach	Textbook of Ageing Skin	2010	staranje



Slika 6: Kronološki pregled publikacij.

Slika 6 grafično prikazuje število publikacij po letih izdaje. Zajema vseh 68 publikacij, ki so bile najdene z našim iskalnim profilom. V letih 1993, 1996, 1997, 1998, 2005, 2014 med rezultati iskalnega niza ni bilo nobene raziskave. Nizko število literature v drugi polovici 90. let kaže na to, da takrat še niso posvečali prav velike pozornosti slabim vplivom kajenja na stanje kože. V kasnejših letih pa število in zgoščenost publikacij na temo kajenja naraščata, kar kaže na večji poudarek na kajenje, cigaretni dim in s tem povezane težave, ki se odražajo na koži pri kadilcih. Glede na število raziskav v zadnjih letih lahko v prihodnje sklepamo, da bo vedno več podrobnih strokovnih raziskav, katerih rezultati bodo še bolj ozaveščali ljudi. Sicer glede na razširjeno in napredujočo tobačno industrijo ne moremo pričakovati hitrega zmanjšanja števila kadilcev. Bo pa področje

vseeno vedno bolj raziskano, kar pa dolgoročno lahko za sabo pusti pozitivne posledice in se število kadilcev zmanjša.



Slika 7: Prikaz pregleda literature.

Poleg izpisovanja avtorjev in leta izdaje pa smo posvetili pozornost tudi vsebini člankov. Potek pregleda literature prikazuje slika 7. Izmed vseh smo glede na predmet obravnave članka izločili neuporabne in prišli do naslednjih zadetkov. To nam kronološko pregledno prikazuje preglednica II, v kateri so zbrani vsi članki, ki smo jih uporabili v diplomski nalogi. Velika večina vsebin se med seboj povezuje in dopolnjuje. Glavna predmeta vsebin sta kajenje in staranje kože, s tem pa tudi povezana dogajanja v koži, ki so posledica cigaretnega dima.

Preglednica II: Kronološki pregled člankov.

PRVI AVTOR	REVIJA	LETO IZDAJE	PREDMET RAZISAKVE	ŠT. REFERENCE
R. Anderson	The American Journal of Clinical Nutrition	1991	antioksidanti	16
D. Lapenna	Free Radical Biology & Medicine	1995	lipidna peroksidacija in plazemski baker pri kadilcih	17
K. Panda	Free Radical Biology & Medicine	1999	antioksidanti in kajenje	19
U. F. Haustein	Hautarzt	2000	kajenje in pospešeno staranje kože	31
G. Burg	Current Problems in Dermatology	2001	oksidanti in antioksidanti	5
L. Yin	Journal of Dermatological Science	2001	kajenje in pospešeno staranje kože	21
E. Aizen	International Journal of Dermatology	2001	kajenje in gube	29
L. Yin	Arch Dermatol Res.	2002	vpliv kajenja na ECM	6
A. Knuutinen	British Journal of Dermatology	2002	vpliv kajenja na ECM in kolagen	25
L. Yin	Experimental Dermatology	2003	kajenje in rastni faktor	26
M. Krug	Hautarzt	2004	kajenje in koža	10
A. Morita	Textbook of Ageing Skin	2006	tobak in staranje kože	7
C. H. Chuang	Environmental and Molecular Mutagenesis	2006	poškodbe DNA in lipidna peroksidacija	15
A. Morita	Journal of Dermatological Science	2007	kajenje in pospešeno staranje kože	9
D. Bernhard	Experimental Gerontology	2007	kajenje in pospešeno staranje kože	12
M. Just-Sarobé	Actas Dermosifiliogr.	2008	kajenje in koža	8
N. Kassira	Annals of Plastic Surgery	2009	vpliv kajenja na estrogen	13
A. Morita	Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings	2009	kanje in pospešeno staranje kože	14
P. Pavlou	Toxicology and Industrial Health	2009	koža in kajenje	18
J. N. Kim	Toxicology	2010	kajenje in zgodnji rastni odziv	27
J. N. Kim	Experimental Dermatology	2011	kajenje in izražanje Cyr61	21
G. Colombo	Free Radical Biology & Medicine	2012	kajenje in oksidativne poškodbe	20
F. Guo-Biao	Skin Research and Technology	2012	kajenje in spremembe kisika	30
S. Chaichalotornkul	Biochemical and biophysical research communications	2015	HMGB1 in kajenje	23

5.2. REZULTATI STROKOVNIH MNENJ

Vprašalnik smo zasnovali na podlagi zunanjih sprememb videza pri kadilcih, o katerih se govori oziroma jih opažamo tudi sami. Obe strokovni mnenji navajata, da je koža kadilcev bolj izrazito nagubana in izsušena. Eno strokovno mnenje navaja, da je koža kadilcev bolj bleda, sivkasta, kar je podprto tudi s strani strokovnih člankov, čeprav drugo mnenje navaja to spremembo le v povezavi s pljučnimi boleznimi. Različno mnenje se pojavi pri vplivu kajenja na neenakomerno pigmentacijo kože, za katero pa v nobenem izmed člankov nismo našli raziskave, ki bi to potrdila.

5.3. RAZPRAVA

Že v letu 1971 so ugotovili, da ima kajenje na kožo zelo slab vpliv, predvsem pa so za kadilce značilne izrazite obrazne gube. Izmed vseh dejavnikov, ki vplivajo na staranje kože (starost, spol, pigmentacija, izpostavljenost soncu, uživanje alkohola, kajenje,...), se je za najslabšo izkazala kombinacija cigaretne dima in UV sevanja (7).

Koža na obrazu je izpostavljena tako cigaretne dimu iz cigarete, kot dimu, ki ga kadilec inhalira in nato izdihne. Direktni stik tobačnega dima s kožo zmanjšuje nivo vlage oz. količino vode v SC, zato je koža kadilcev bolj suha. Posreden vpliv pa ima dim tudi na globlje plasti kože preko krvnega obtoka. Na posledične gube vplivata tudi pozicija ustnic kadilca in mimika oči, če dim pride v stik z njimi (8). M. Just-Sarobé je v raziskavi izvedeni na živalih ugotovil, da izpostavljenost IR sevanju, ki oddaja tudi toploto, povzroča tanjšanje elastinskih vlaken. To je ugotovil tudi pri ljudeh, ki so dnevno izpostavljeni toploti (npr. gasilci, peki). Zato sklepajo, da toplota, ki se odvaja z izgorevanjem cigarete, povzroča enake posledice na koži obraza (9).

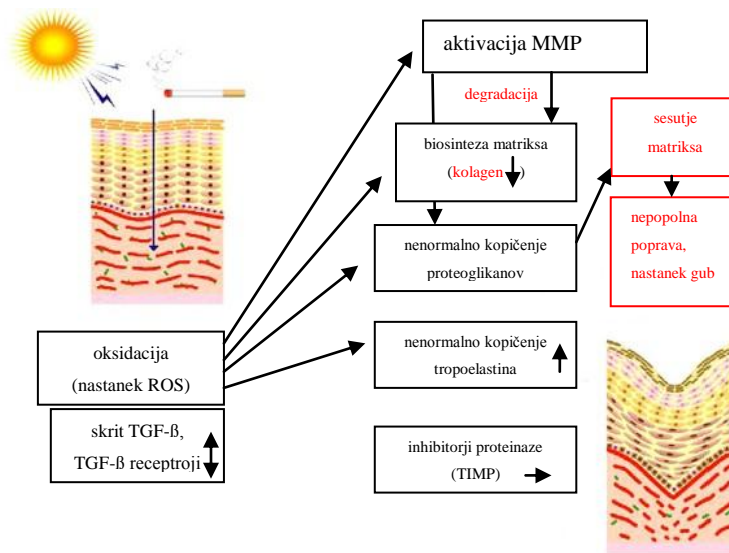
V zadnjih letih so raziskave pokazale, da kajenje lahko povzroča bolj izrazite gube na obrazu pri posameznikih bele rase. Samo tveganje za tovrstne posledice pa v teh raziskavah ni bilo odvisno od starosti posameznika ali izpostavljenosti soncu. Druge študije pa so pokazale, da samo kajenje ne povzroča obraznih gub, lahko pa poslabša škodo, ki nastane zaradi izpostavljanja sončni svetlobi. Kasneje so na podlagi histopatoloških substratov ugotovili, da sta pri kadilcih povečana gostota in število elastinskih vlaken v primerjavi z nekadilci. To velja tako za kožo zaščiteno pred svetlobo

kakor tudi za kožo izpostavljeno soncu, torej samo kajenje vpliva na gube tudi brez povezave z izpostavljanjem sončni svetlobi. Povečana gostota elastinskih vlaken na kožo vpliva degenerativno in ne stimulira sinteze novih vlaken. To pa ima verjetno slab učinek na mikrovlakna, ki sestavljajo kolagenska vlakna (8).

Zaradi toksičnih vplivov tobaka se upočasni sinteza kolagena. Če povzamemo, obstaja povezava med kajenjem in/ali izpostavljanjem sončni svetlobi ter pospešenim staranjem kože. Oba faktorja povzročata sintezo encima metaloproteinaza (MMP), ki pa razgrajuje kolagen. Ugotovili so tudi višji nivo MMP v koži kadilcev, kot v koži nekadilcev. V eksperimentu izvedenem na miših so ugotovili, da gre v koži izpostavljeni soncu in v koži izpostavljeni cigaretnemu dimu za enake spremembe. Hondroitin sulfat (CS) je proteoglikan v koži v povezavi z elastičnimi vlakni, ki pa se lahko vežejo s hialuronsko kislino. Ima pomembno vlogo za interakcije z makromolekulami kot tudi npr. z rastnim faktorjem (TGF). Dekorin (proteoglikan dermatan sulfat) pa sodeluje s kolagenskimi vlakni. Sinteza dekorina zmanjšuje trdnost kože. V koži izpostavljeni soncu je bil nivo CS znižan, nivo dekorina pa povišan. Enaki rezultati so bili ugotovljeni v koži kadilcev. Encim MMP aktivirajo reaktivne kisikove zvrsti, zato so glavni antioksidanti (npr. NaN_3 , askorbinska kislina, vitamin E) singletnega kisika in drugih ROS aktivni zaviralci MMP (8).

Iz teh raziskav lahko sklepamo, da ima kajenje na kožo učinke s fototoksičnimi značilnostmi. Se pa izrazite posledice kajenja začnejo kazati po 35. letu starosti: npr. bolj izraziti podočnjaki, bolj izrazite gube in to, da koža ni napeta, oziroma je manj elastična (8).

Cigaretni dim in njegove komponente povečajo proizvodnjo tropoelastina in encima MMP, ki povzročata poškodbe ECM in nenormalno povečano sintezo elastičnega materiala. Pride do degradacije kolagena, elastičnih vlaken in proteoglikanov. ROS vplivajo tako tudi na vezivna tkiva (7).



Slika 8: Molekularni mehanizem učinka cigaretnega dima na staranje kože. Povzeto po (10).

Slika 8 shematsko prikazuje dogajanje v koži, ki ga povzroča kajenje. Nastanek ROS povzroči povečano aktivacijo MMP, kar privede do degradacije ECM, povečano sintezo elastina ter proteoglikanov. Te spremembe pa privedejo do sesutja matriksa, kar se odraža v spremembah na koži v obliki gub.

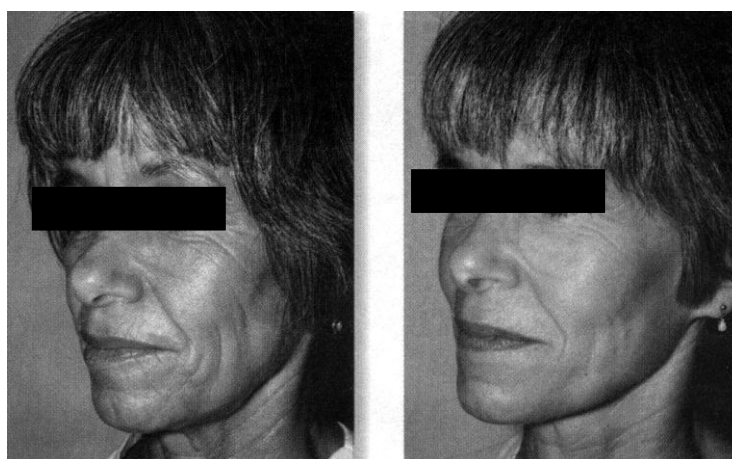
Kajenje prav tako povzroča spremembe reoloških lastnosti krvi, povečano vazokonstrikcijo, poškodbe epitelija. Žile se krčijo in tako pride manj kisika do tkiv, zato koža postane bolj bleda oz. sivkasta. To pa je opazno sploh pri kadilcih, ki trpijo za kakšno pljučno boleznijo (11).

Tobačni izdelki vsebujejo alkaloid nikotin, ki ima pomirjujoče učinke na centralni živčni sistem. Povzroča pa odvisnost, saj se z inhalacijo cigaretnega dima resorbira v sistemski krvni obtok. Acetilholinski receptorji posredujejo učinek nikotina v centralni živčni sistem. Poleg nikotina cigarete vsebujejo še veliko drugih škodljivih snovi npr. benzen, formaldehid, vinilklorid, ogljikov monoksid. Te snovi se med kajenjem sproščajo in tako ogrožajo tudi nekadilce, ki so prisotni. Temu pravimo pasivno kajenje. Poleg tega, da kajenje slabo vpliva na kožo, pa ima tudi kancerogene učinke, vpliva na spremembo kolagenskih vlaken in na interakcije imunskega sistema. Predvsem se vpliv na kolagen povezuje s pospešenim staranjem. V tem procesu pa se opaža tudi antiestrogeno delovanje (11).

Preglednica III: posledice kajenja, povzeto po (11)

	KRVNO ŽILNI SISTEM	KOLAGENSKA VLAKNA	OSTALO
STARANJE KOŽE	vazokonstrikcija ↑	sinteza ↓ nastajanje elastina ↓ degeneracija kolagena ↑	hidroksilacija estrogena ↑

Že v 19. stoletju so opazili, da ima kar 79% kadilcev in le 19% nekadilcev v starostni skupini 35 -84 let bolj blede, sivkasto polt. Čez približno 20 let, pa se je pojavil pojem 'kadilski obraz' – zelo izrazite gube, bolj nejasne obrazne poteze, bleda polt. Ugotovili so tudi, da je koža slabše elastična in podajna (11).



Slika 9: Primerjava enojajčnih dvojčic; leva kadilka, desna nekadilka (12).

Na sliki 9 je predstavljena primerjava enojajčnih dvojčic. Na levi vidimo obraz kadilke (približno 20 cigaret dnevno), na desni pa obraz nekadilke. Vidna je očitna razlika v obraznih gubah, kadilka ima tudi bolj blede ustnice (11).

Samo staranje kože je splet mnogih dejavnikov. So pa spremembe kože sorazmerne s časovnim obdobjem kajenja. Posameznik, ki kadi dlje časa bo imel tudi bolj izrazite spremembe. Krug in sodelavci so v raziskavi pokazali, da pri ženskah kadilkah večkrat pride do bolj nagubane kože na obrazu v primerjavi z moškimi kadilci. Nikotin povzroča povečano hidroksilacijo estrogena, kar privede do bolj suhe kože (11).

Bernhard je s sodelavci v raziskavi proučeval vpliv nikotina na celjenje ran. Pri kadilcih, ki so okrevali po različnih posegih, se je pojavila trikrat težja nekroza v času zdravljenja kot pa pri nekadilcih, ki so okrevali po enakih posegih. Pojavljale so se tudi okužbe ran in epidermoliza. Zaradi povečanja nivoja karboksihemoglobina je prišlo do manjše kapacitete kisika v krvi. Vse to pa je ponovno posledica vazokonstrikcije. V fibroblastih so receptorji,

ki se vežejo z nekaterimi sestavinami tobaka, kar vpliva na počasnejšo rast celic. To pa pojasni oslABLJENO homeostazo kože (13).

Že večkrat omenjeni encim MMP vpliva na degradacijo ekstracelularnega matriksa in je v povezavi s pomanjkanjem estrogena, ki ima veliko vlogo pri staranju organizma. Kassira in sodelavci so izvedli raziskavo na mišjih samicah. Nekatere miši so bile mlajše, nekatere starejše. Naključno so jih izpostavili cigaretnemu dimu. Pri starejših miših so ugotovili, da kajenje in pomanjkanje estrogena vplivata na povečan nivo MMP. Koža sama je zelo odzivna na estrogen. Pomanjkanje hormona vpliva na staranje, pri kadilcih pa je znano, da se raven estrogena zmanjšuje in sčasoma privede celo do tega, da se celoten estrogen izloči iz obtoka. To lahko pri ženskah povzroči prezgodnjo menopavzo, kar pa je lahko povezano tudi s prezgodnjim nastankom nekaterih bolezni, ki so bolj značilne za starejšo populacijo (osteoporozna, kardiovaskularne bolezni,...) (14).

Na ekstracelularni matriks (ECM) ima velik vpliv metaloproteinaza tudi v povezavi z inhibitorji metaloproteinaz (TIMP). Kakršne koli spremembe v tem procesu lahko vodijo do nepravilnosti v ECM. Pri ljudeh, ki imajo fibroblaste izpostavljene cigaretnemu dimu, povzročajo povečano delovanje MMP. Zaradi izgube estrogena pa se koža še dodatno tanjša in ima vpliv na kolagen. To kadilci lahko rešijo z nadomestitvijo estrogena. Ženske imajo v menopavzi višji nivo kolagena v koži kot pa ženske pred menopavzo. Opravljena je bila raziskava na miših (nekatere z, druge brez estradiola), da bi ugotovili ali ima sprememba estrogena v povezavi s kajenjem dejanski vpliv na zgradbo in delovanje ECM. Glede na rezultate sklepajo, da pomanjkanje estrogena in cigaretni dim povzročata spremembe v delovanju metaloproteinaz in tako posledično tudi spremembe v ECM. Niso pa našli povezave z inhibitorji metaloproteinaz. Dokazali so, da ROS, ki nastanejo zaradi interakcij tobačnega dima, tudi vplivajo na regulacijo MMP v celicah in tkivih. ROS lahko direktno ali pa preko delovanja s citokini spodbujajo sintezo in delovanje MMP (14).

Tobačni dim pa nima vpliva le na MMP, ampak tudi na aril ogljikovodikov receptor (Ahr). Ahr je transkripcijski dejavnik, ki posreduje toksičnost nekaterih okoljskih onesnaževalcev (UVA, komponente tobaka). Tobak vsebuje kar nekaj komponent, ki niso topne v vodi, te pa aktivirajo pot Arh. S tem se poveča delovanje MMP in posledično pospeši staranje kože (15).

Cigaretni dim vsebuje več kot 4000 različnih kemikalij, ki se večinoma sproščajo pri zgorevanju cigarete. To mešanico kadilec inhalira, zato so prvi organi, ki pridejo v stik s škodljivimi sredstvi ustna in nosna votlina, zgornji del dihalnega trakta ter pljuča. Na primer katran, ki se v ustni votlini obori, pa kadilec pogoltne in tako spojina pride v prebavni trakt. Nekatere vdihane komponente se torej preko prebavnega trakta prefiltrirajo. Nekatere druge hidrofobne spojine (policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH)) lahko difundirajo skozi celične membrane in tako preko sluznice dosežejo sistemski krvni obtok, posledično pa vse organe v telesu, vključno s kožo. Hidrofilne sestavine pa se v hidrofilnem okolju raztopijo, posledično pa preko krvi prehajajo v pljuča. Ko kemikalije vstopijo v sistemski krvni obtok, vstopijo v biokemijski (albumini) in celični (eritrociti) transportni sistem ali pa se raztopijo v krvnem serumu (13).

Preglednica IV: Toksične komponente tobaka. Povzeto po (9).

Trdna faza (delci)	Plin
Nikotin	Ogljikov dioksid
Fenol	Ogljikov monoksid
Katehol	Hidrogen cianid
Kvinolin	Dušikov oksid
Anilin	Aceton
Toluidin	Formaldehid
Nikelj	Akrolein
<i>N</i> -nitrozodimetilamin	Amonijak
Benzopireni	Piridin
Benzantracen	3-Vinilpiridin
Naftilamin	<i>N</i> -nitrozodimetilamin
	<i>N</i> -nitrozopirolidin

Komponente cigaretnega dima pridejo v stik s sistemom razstrupljanja, kot so npr. encimi citokrom P540 ali pa s kisikovim sistemom razstrupljanja (hemoksigenaza (HO), superoksid dismutaza (SOD) ali paraoksonaza. Naše telo ima razvite različne obrambne

mehanizme, ki poskušajo preprečiti fiziološke spremembe v procesu staranja. Cigarettni dim pa je t.i. vsiljivec za tovrstne mehanizme. Zaradi dima se poveča število potrebnih 'popravlil', prav tako pa je prisotnih več poškodb. Tobačne komponente pridejo v direkten stik z obrambnim mehanizmom in tako zmanjšujejo njegovo učinkovitost. Zaradi kajenja se na primer zmanjša nivo selena in cinka v serumu, ki imata pri antioksidativni obrambi pomembno vlogo. Tako samo kajenje zmanjšuje zmožnosti mehanizmov in omogoča pospešeno staranje. Posledica vsega tega je celična okvara in kopičenje oksidiranih lipidov zunaj in znotraj celic (13).

Chuang je proučil sinergijo UV svetlobe ter 4-(Metil-nitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK). NNK je ena izmed najbolj kancerogenih snovi v tobačnih izdelkih. Ugotovil je, da izpostavljenost obema dejavnikoma hkrati povzroča močno povečano nastajanje ROS. Citokrom P540 aktivira NNK in nastanejo reaktivni intermedii NNK (16).

Aktivacija imunskega obrambnega mehanizma je povezana z večjo porabo kisika, predvsem s strani fagocitov. ROS, ki nastanejo preko njih v kemostazi ali fagocitozi, imajo primarno antibakterijsko delovanje, in pripomorejo k obrambi. Žal pa nastajanje in reaktivnost spojin nista omejena le na znotrajcelični prostor. ROS se v zunajcelični prostor sprostijo med aktivacijo fagocitoze. Če ne pride do nevtralizacije teh spojin, te lahko povzročijo škodo na beljakovinah in naredijo škodo celicam. Encim, ki tudi deluje oziroma uravnava nastajanje ROS preko fagocitov, je NADPH-oksidaža, ki je odgovorna za prenašanje elektronov. Sestavljata jo flavoprotein in citokrom. NADPH-oksidaža je prisotna v neaktivni obliki in se aktivira, ko celica reagira na dražljaj. Aktivna NADPH-oksidaža katalizira prehod molekularnega kisika do superoksida. Superoksid je zelo nestabilen in se spontano ali pa s pomočjo encima superoksid dismutaze (SOD) pretvori v vodikov peroksid (H_2O_2), ki je močan oksidant. Njegov oksidativni potencial izkoristi encim mieloperoksidaza (MPO), ki uporablja vodikov peroksid, da kloridne ione oksidira do hipoklorne kisline (HOCl). H_2O_2 in HOCl sta citotoksična in povzročata celične motnje in celo celično nekrozo. Ravnovesje med nastajanjem in nevtralizacijo toksičnih oksidantov je ključnega pomena za vzdrževanje homeostaze v tkivih. Encimi antioksidanti (SOD), katalaze in glutation peroksidaze ščitijo notranjost celic, tako da odstranijo superoksidne radikale in H_2O_2 . Zunaj celice pa je nevtralizacija ROS predvsem posledica neencimskih mehanizmov. Glavno vlogo antioksidanta v plazmi predstavlja askorbat (vitamin C). Ceruloplazmin (glikoprotein, ki vsebuje baker) odstrani superokside, askorbat

pa lahko tako kot proteinski ali neproteinski tioli odstrani superoksidne anione in HOCl. Celično membrano pa varuje vitamin E – glavni lovilec peroksilnih radikalov. β -karoten, ki odstranjuje singletni kisik, pa lahko deluje tudi kot antioksidant, ki prekine verižne radikalske reakcije (17).

Zmanjšano koncentracijo levkocitov, vitamina C, vitamina E in β -karotena povezujemo z večanjem števila in oksidativnimi mehanizmi nevtrofilcev, kar pa je posledica nekaterih dejavnikov, tudi kajenja in cigaretne dima. V raziskavi, kjer so v skupini mladih kadilcev želeli najti povezavo med spremembo koncentracije vitamina C, vitamina E in β -karotena in nivojem ROS, ki nastanejo preko aktivne fagocitoze, so ugotovili, da so ROS vsekakor povezani s pljučno disfunkcijo. Niso pa mogli dokazati nobene smiselne povezave med spremembami koncentracij in kajenjem. Verjetno zato, ker niso imeli nadzora nad vnašanjem omenjenih vitaminov pri kadilcih, na katerih je bila raziskava izvedena. Ena od možnosti pa je tudi, da so pri oksidativnem stresu kot posledici kajenja antioksidanti neustrezni za obrambo. V raziskavi so bili po kajenju zaradi novih ROS nivoji vseh treh zmanjšani. Najbolj opazni so bili pri kadilcih z največjo koncentracijo ROS (nastanek s fagocitozo). Domnevajo, da imajo antioksidanti selektivno delovanje, torej pri večji koncentracijah ROS so bolj aktivni. Morali bi se osredotočiti na nivo teh spojin v smislu oksidativnih poškodb tkiv. ROS, ki nastanejo z aktivno fagocitozo, po vsej verjetnosti niso odvisni od izpostavljenosti cigaretne dimu (17).

Lapenna in sodelavci pa so preučevali koncentracije bakra v krvni plazmi (14 kadilcev in 14 nekadilcev). Količina bakra je bila pri kadilcih višja kot pri nekadilcih. Cigaretne dim vsebuje veliko prooksidantov, ki povzročajo lipidno peroksidacijo. Vemo, da so oksidativne poškodbe molekul pogojene s prisotnostjo reducirane kovine z ustreznim redoks potencialom. Ena izmed teh snovi je baker, ki lahko sproži lipidno peroksidacijo. Cigarete vsebujejo tudi baker. Stratum corneum pa lahko preko hormonskih mehanizmov spremeni delovanje bakra. Lahko spremeni nivo bakra v plazmi in s tem vpliva na oksidativni stres. Rezultati so pokazali, da je v plazmi kadilcev večja količina bakra in več reakcij lipidne peroksidacije. Prooksidanti lahko v SC denaturirajo tudi druge proteine, ki vsebujejo baker (npr. albumin, metalotiotetin) in preprečijo oksidativno delovanje bakra. Iz beljakovin, ki vsebujejo baker in jih poškoduje H_2O_2 , nastanejo močni oksidanti, saj se baker sprosti iz poškodovane molekule (18).

Pavlou in sodelavci so ugotavljali posledice izpostavljenosti kajenju, UV svetlobi, kombinaciji obojega in v nekaterih skupinah so dodali še piknogenol (specifičen standardiziran izvleček procianidinov (skupina flavonoidov), ki ima antioksidativen učinek). Miši so bile oksidativnim dejavnikom izpostavljene 10 mesecev (izpostavljene so bile cigaretne dimu 8 cigaret dnevno, 5 dni v tednu, UV svetlobi pa so bile izpostavljene 10 min dnevno, piknogenol pa so dobile dodanega v pitno vodo (0,2 g/L) že tri tedne pred začetkom izpostavljanja stresorjema in nato do konca raziskave). Končni rezultati so pokazali, da samo kajenje ni pokazalo drugačnih rezultatov v procentih umrljivosti v primerjavi s kontrolno skupino. V skupini, ki je bila izpostavljena cigaretne dimu in piknogenolu pa je bila po koncu raziskave umrljivost pri samcih večja, pri samicah pa je ostala ista. V skupni, ki je bila izpostavljena dimu in UV svetlobi je bila umrljivost samic 0%, pri samcih pa 57%. V enaki skupini, kateri je bil dodan še piknogenol, pa je bila umrljivost pri miših obeh spolov enaka (29%). Pri vseh skupinah je bila opažena povišana TEWL, tudi v času okrevanja (dobra 2 meseca po 10 mesecih). Je pa bila TEWL nižja v skupinah s piknogenolom kot pri ostalih. Preverjali so tudi pojav karcinoma in piknogenol je ugodno in obrambno deloval na miši. V skupini izpostavljeni cigaretne dimu je bila opazna tudi znižana vrednost melanina, tudi v skupini tretirani s piknogenolom. Ena izmed posledic izpostavljenosti stresnim dejavnikom je bil tudi eritem, kar povezujemo s suho kožo. Zaščitna funkcija kože pada. Oba stresorja povzročata nastanek ROS. Glede na rezultate lahko sklepamo, da kajenje pospešuje staranje kože. Piknogenol pa deluje protivnetno in ščiti pred nastankom raka (19).

Kot že rečeno kajenje vpliva na degradacijo proteinov. ROS povzročajo proteolizo, ki poteka dvostopenjsko: oksidacija proteinov, zaradi oksidantov v cigaretne dimu, nato pa hitra razgradnja oksidiranih proteinov s proteazami, ki so prisotne v mikrosomih. Dim vsebuje reaktivne kisikove spojine, kot sta superoksid in vodikov peroksid, ki lahko povzročita oksidacijo proteinov (npr. albumina). To pa zavirajo askorbat, glutation, superoksid dismutaza, katalaza in manitol. Omenjene ROS niso prvotne komponente cigarete, ampak nastajajo med izgorevanjem tobaka. V raziskavi so rezultati pokazali degradacijo proteinov pri živalih izpostavljenih cigaretne dimu (v prvotni obliki in v obliki vodne raztopine), pri živalih, ki pa tobačnemu dimu niso bile izpostavljene, pa tega niso opazili. Dokazali so, da pri izpostavljenosti cigaretne dimu kot vodni raztopini (cigaretne dim so raztopili v vodni fazi, tako da izpostavljenost ni bila direktna cigaretne dimu

dimu) singletni kisik, superoksid in vodikov peroksid niso vključeni v proces degradacije proteinov. V obeh primerih je bil prisoten askorbat, ki je oksidacijo upočasnjeval. Vendar pa askorbat ne more več preprečiti proteolize, ko je protein že oksidiran (20).

Ena izmed škodljivih komponent je tudi akrolein. Ena cigareta v prostoru 1m^3 v 10-13min dvigne nivo akroleina na 0.84 mg/m^3 . Ta spojina je nenasičen aldehid, ki z nukleofilnimi aminokislinami tvori stabilne kovalentne spojine (s cisteinom, histaminom, lizinom...). Za raziskavo so cigaretному dimu izpostavili človeške fibroblaste z dlesni. Po približno 12 vdihih so bile v fibroblastih že prisotne karbonilne skupine, kar pomeni spremembe proteinov. Torej cigaretni dim direktno škoduje tkivom v ustih, saj so to prve izpostavljene površine (21). Protein Cyr61 je del skupine vezivnih tkiv (22). Spada v skupino ekstracelularnih signalnih proteinov. Sposoben je regulirati kar nekaj celičnih aktivnosti npr. celično adhezijo, prehajanje, proliferacijo, diferenciacijo, apoptozo, staranje preko interakcij med celično površinskimi receptorji in heparan sulfatnimi proteoglikani. Igra pa tudi pomembno vlogo pri vnetju in obnovi tkiva (23). Kim je v raziskavi s sodelavci ugotavljala, ali cigaretni dim povzroča prezgodnji odziv rasti (EGR-1), ki povzroča izražanje Cyr61. Ugotovili so, da kajenje povzroči sintezo EGR-1 v fibroblastih, posledično pa povečano aktivnost spodbujevalcev Cyr61. EGR-1 vpliva na DNA molekule. Tako so domnevali, da je izražanje Cyr61 odvisno od prezgodnjega ravnega odziva, na kar vpliva kajenje (22). Chaichalotornkul je s sodelavci opravil raziskavo na podganah, v kateri so proučevali povezavo med pasivnim kajenjem, izgubo kolagena v koži in citoplazemsko translokacijo beljakovin (HMGB1) (24). HMGB-1 je protein 1 v skupini visoko mobilnih proteinov (high mobility group protein B1). Kodira ga gen HMGB1, ki je eden izmed najpomembnejših kromatinskih proteinov. Ta jedrski protein organizira DNK in uravnava transkripcijo. Izločajo ga celice imunskega sistema (makrofagi, monociti, dendritične celice) po sekretorni poti. Izločajo ga kot posrednika pri vnetju. Protitelesa, ki ga nevtralizirajo, ščitijo pred poškodbami tkiv (25). V primerjavi s kontrolo so ugotovili, da je izpostavljenost cigaretному dimu povzročila izgubo kolagena v dermisu, v epidermisu pa so opazili razširitev HMGB1. Iz jedra se je translociral v citoplazmo in se tako iz tkiva izločil v krvni obtok. Tako domnevajo, da je to lahko razlog za izgubo kolagena. Tudi v tej raziskavi so sklepali, da je kajenje eden izmed stresnih dejavnikov, ki vplivajo na pospešeno staranje kože (24). Degradacijo in sintezo kolagena v povezavi s kajenjem so raziskovali tudi Knuutinen in sodelavci. Sintezi kolagena tipa I in III sta bili

pri kadilcih za 18% in 22% nižji. Raven MMP pa je bila pri kadilcih kar za 100% višja. Tako smo prišli do še ene potrditve, da MMP z vplivom na strukturo ECM kot posledica kajenja vpliva na pospešeno staranje kože (26).

Izvlčki tobačnega dima torej zmanjšajo nivo prokolagena tipa I in III, poveča se nivo mRNA za tropoelastin, povzročajo pa tudi nenormalno kopičenje proteoglikanov v fibroblastih. Vse to je razlog za pospešeno staranje kože, saj gre tudi za nenormalno regulacijo ECM zaradi povečanega delovanja MMP in zmanjšano proizvodnjo kolagena. V procesu staranja sodelujejo ROS, vendar pa so Yin in sodelavci v raziskavi ugotovili, da ima ključni pomen pri staranju rastni faktor TGF- β 1. To je multifunkcijski citokin, ki regulira proliferacijo celic in diferenciacijo, preoblikovanje tkiv in popravi poškodbe celic (14). Odziv fibroblastov na TGF- β 1 je posredovan preko njegove aktivne oblike, ki se veže na receptor (8). Tobačni dim pa blokira celične odzive na TGF- β 1, saj spodbuja izražanje neaktivne oblike rastnega faktorja in zmanjšuje delovanje TGF- β 1 receptorja. Raziskava kaže na povezavo med kajenjem in rastnim faktorjem, staranje kože pa je posledica obojega (27). Kim je v raziskavi z grafi nazorno prikazala, da izpostavljenost cigaretnemu dimu zmanjšuje delovanje TGF- β 1 (28).

Z gumijastimi replikami kože pa so izvedli merjenje topografije kože in raziskali povezavo med kajenjem ter nastankom gub. Preverjali so parametre Rv (varianca gub), Rz (globina gube) in R1 (linija brazde – odraža zmožnost kože, da se povrne v izhodiščno stanje). Globina gub in varianca gub sta bili pri kadilcih povečani, linija brazde pa je bila pri kadilcih bistveno nižja. Potrdili so, da so gube pri kadilcih bolj izrazite (29). Povezavo med kajenjem in nastankom gub pa so potrdili tudi Aizen in sodelavci. V raziskavi so primerjali razlike med kadilci in nekadilci starejše populacije. V skupini kadilcev (40 kadilcev, 20 od teh jih je že zadela kap) so preverili tudi vpliv kapi na nastanek gub in ugotovili, da sama kap ni imela vpliva, kajenje pa. Torej kadilci, ki jih je zadela kap, niso imeli bolj nagubane kože kot kadilci, ki jih ni zadela kap. Da obstajajo razlike v izrazitosti gub med kadilci in nekadilci (40 nekadilcev) starejše populacije pa potrjuje, da kajenje vpliva na staranje kože (30). Spremembe na koži na obrazu pa so tudi posledica manjše količine kisika v tem predelu. Fan je s sodelavci v raziskavi ugotovil, da so spremembe v koži obraza vidne že po 30min kajenja. Temperatura kože se poveča, zmanjša pa se nivo oksihemoglobina in tlak kisika. Oboje je lahko razlog za pospešeno staranje kože in bolj izrazite gube. Nastali ogljikov monoksid zasede mesta kisika, zato se nivo

oksihemoglobina zmanjša, kar pa privede do oslabiljenega celičnega metabolizma. Posledice so zopet zgubana in bolj bleda koža (31).

Če povzamemo, kajenje povzroča bolj zgubano, bledo in hrapavo kožo, ne glede na starost in spol. Dodatno to poslabšata še prekomerno izpostavljanje soncu in prekomerno uživanje alkohola. Poveča se število in velikost elastinskih vlaken, zmanjša pa se sinteza kolegena. Koža kadilcev sčasoma začne vsebovati manj vode in lipidov v primerjavi s kožo nekadilcev. Prav tako ima na omenjene spremembe v koži vpliv sama toplota, ki se odvaja ob izgorevanju cigarete. Poruši se ravnovesje med biosintezo in razgradnjo ECM, zaradi povečane sinteze in aktivnosti MMP. Pride do degradacije ECM, kar povzroči bolj izrazito nagubano kožo. To lahko do neke mere ublaži antioksidativna mreža v telesu dokler delovanje prostih radikalov ne preseže delovanje antioksidantov. Zato je za boj proti oksidativnemu stresu potrebno antioksidante dodatno vnašati telo, najbolje pa je, da se izogibamo stresnim dejavnikom (32).

6. SKLEP

Glede na povezavo med izhodiščnima strokovnima mnenjema in vsebino najdenih člankov lahko sklepamo, da kajenje in cigaretni dim vsekakor slabo vplivata na pospešeno staranje kože. Težko pa je izpostaviti samo kajenje kot zunanji stresni dejavnik, saj smo ves čas izpostavljeni tudi soncu, ozonu in ostalim ključnim dejavnikom. Zato verjetno pri nas ne obstaja statistika na temo obravnavanega problema. Takšno raziskavo oziroma eksperiment bi bilo težko izvesti, saj bi morali sodelujoče popolnoma izolirati iz okolja, vsi bi se morali enako prehranjevati, enako spati... Vsekakor ima veliko vlogo pri kajenju na staranje kože povečano delovanje encima metaloproteinaze in s tem povezana spremenjena struktura ECM. Zgubana koža, ki se počasneje in slabše celi, je gotovo rezultat degradacije kolagena ter povečane sinteze elastina. Kajenje prav tako povzroča zoženje žil, zmanjša se prekrvavljenost kože, kar povzroča blede polt. Ena izmed posledic je tudi povečana TEWL, zato je koža bolj izsušena. Komponente tobačnih izdelkov imajo prav tako vpliv na moteno delovanje nekaterih hormonov npr. estrogena, posledično je tudi zato koža bolj suha. Nikotin vpliva na oslABLJENO celjenje ran.

Težko trdimo, da samo kajenje dokazano povzroča pospešeno staranje. Glede na zaključke raziskav, ki po večini opredeljujejo cigaretni dim in tobačne sestavine kot enega izmed pospeševalcev staranja pa lahko rečemo, da je kajenje v sklopu oziroma sinergiji z drugimi stresnimi dejavniki vsekakor ena izmed razvad, ki slabo vpliva na stanje telesa in kože. Slab vpliv ima prav tako na samo zdravje in biološko, gensko pogojeno staranje. Sploh glede na to, da v telesu deluje na celični ravni, škodljivo deluje na biomolekule in ima negativen vpliv na organe.

7. VIRI IN LITERATURA

1. Poljšak B., Kaj lahko naredim sam, da bi se staral počasneje? : 10 znanstveno utemeljenih nasvetov za lepo in zdravo življenje v poznih letih, samozaložba, Ljubljana, 2012
2. Springer, Endogenous and Exogenous Factors in Skin Aging, Textbook of Skin Ageing, 2010; 410-420
3. <http://www.elimiscar.com/faqs>; dostopano 3.11.2015
4. <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/zascitimo-se/>; dostopano 3.11.2015
5. Burg G., Thiele J., Elsner P., Oxidants and antioxidants in cutaneous biology, Curent Problems in Dermatology, 2001; 29: 1-193
6. Gaugler C., Lipofuscin, Stanislaus Journal of Biochemical Reviews May, 1997
7. Yin L., Morita A., Tsuji T., Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract, Arch Dermatol Res., 2002; 292: 188–194
8. Morita A., Tobacco Smoke and Skin Aging, Halliwell, B.B., Poulsen, H.E. (eds.), Cigarette Smoke and Oxidative Stress, Textbook of Ageing Skin (Springer), 2006; 379–385
9. Just-Sarobé M., Smoking and the Skin, Actas Dermosifiliogr., 2008; 99: 173-84
10. Morita A., Tobacco smoke causes premature skin aging, Journal of Dermatological Science, 2007; 48: 169—175
11. Krug M., Wünsche A., Blum A., Tabakabhängigkeit und die Folgen auf die Haut. Hautarzt, 2004; 55: 301–316
12. <http://naturallooks.com.au/smooth-radiant-skin-is-a-sign-of-inner-health-and-youth-creating-attractiveness/>; dostopano 3.11.2015
13. Bernhard D., Moser C., Backovic A., Wick G., Cigarette smoke – an aging accelerator? , Experimental Gerontology, 2007; 42: 160-165
14. Kassira N., Glassberg M. K., Jones C., Pincus D. J., Elliot S. J., Fritz J. R., Karl M., Thaller S., Estrogen Deficiency and Tobacco Smoke Exposure Promotes Matrix Metalloproteinase-13 Activation in Skin of Aging B6 Mice, Annals of Plastic Surgery 2009; 63: 318-322
15. Morita A., Torii K., Maeda A., Yamaguchi Y., Molecular Basis of Tobacco Smoke-Induced Premature Skin Aging, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2009; 14: 53–55

16. Chuang C. H., Hu M. L., Synergistic DNA Damage and Lipid Peroxidation in Cultured Human White Blood Cells Exposed to 4-(Methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and Ultraviolet A, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2006; 81: 47-73
17. Anderson R., Assessment of the roles of vitamin C, vitamin E, and e modulation of oxidant stress mediated by cigarette smoke-activated phagocytes, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991; 53: 358S-61S
18. Lapenna D., Mezzetti A., de Gioia S., Fierdomenico S. D., Daniele F., Cuccurullo F., Plasma copper and lipid peroxidation in cigarette smokers, *Free Radical Biology & Medicine*, 1995; 19: 849-852
19. Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., Papaioannou G., Grando S. A., In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin, *Toxicology and Industrial Health*, 2009; 25: 231-239
20. Panda K., Chattopadhyay R., Ghosh M. K., Chattopadhyay D. J., Chatterjee I. B., Vitamin C prevents cigarette smoke induced oxidative damage of proteins and increased proteolysis, *Free Radical Biology & Medicine*, 1999; 27: 1064-1079
21. Colombo G., Dalle-Donne I., Orioli M., Giustarini D., Rossi R., Clerici M., Regazzoni L., Aldini G., Milzani A., Butterfield D. A., Gagliano N., Oxidative damage in human gingival fibroblasts exposed to cigarette smoke, *Free Radical Biology & Medicine*, 2012; 52: 1584-1596
22. Ji Na K., Hee Joo K., Sang Hoon J., Young Chul K., Sang Wook S., Cigarette smoke-induced early growth response-1 regulates the expression of the cysteine-rich 61 in human skin dermal fibroblasts, *Experimental Dermatology*, 2011; 20: 992-997
23. Lau L.F., CCN1/CYR61: the very model of a modern matricellular protein, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011; 68: 3149–3163
24. Chaichalotornkul S., Nararatwanchai T., Narkpinit S., Dararat P., Kikuchi K., Maruyama I., Tancharoen S., Secondhand smoke exposure-induced nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 in a rat premature skin aging model, *Biochemical and biophysical research communications*, 2015; 456: 92-97
25. Klune J.R., Dhupar R., Cardinal J., Billiar T.R., Tsung A., HMGB1: endogenous danger signaling, *Mol. Med.* 2008; 14: 476–84

26. Knuutinen A., Kokkonen N., Risteli J., Vahakangas K., Kallioinen M., Salo T., Sorsa T., Oikarinen A., Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin, *British Journal of Dermatology*, 2002; 146: 588-594
27. L. Yin, A. Morita, T. Tsuji, Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-beta, *Experimental Dermatology*, 2003; 12: 51-56
28. Ji Na K., Jeung Tae J., Sang Hoon J., Sun Ae K., Kyung Goo L., Jae Bin S., Young Chul K., Sang Wook S., Cigarette smoke-induced Egr-1 represses T β R-II expression in human skin dermal fibroblasts, *Toxicology*, 2010; 275: 29-35
29. Yin L., Morita A., Tsuji T., Skin premature aging induced by tobacco smoking: the objective evidence of skin replica analysis, *Journal of Dermatological Science*, 2001; 27: S26-S31
30. Aizen E., Gilhar A., Smoking effect on skin wrinkling in the aged population, *International Journal of Dermatology*, 2001; 40: 431-433
31. Guo-Biao F., Pei-Lan W. and Xue-Min W., Changes of oxygen content in facial skin before and after cigarette smoking, *Skin Research and Technology*, 2012; 18: 511–515
32. Hausteil U.F., Anderegg U., Vorzeitige Hautalterung durch Tabakrauchen, *Hautarzt*, 2000; 51: 807–808