

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SARA PAPLER

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, junij 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SARA PAPLER

VPLIV NAVAD SONČENJA NA POJAVNOST PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI

INFLUENCE OF SUN EXPOSURE HABITS ON DENSITY OF NEVI

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, junij 2015

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Matjaža Jerasa, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Igorja Bartenjeva, dr. med. spec.

Sara Papler

Ljubljana, junij 2015

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm.

Mentor: izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.

Somentor: prof. dr. Igor Bartenjev, dr. med. spec.

## VSEBINA

1. UVOD .....	11
1.2. MELANOM.....	11
1.2. VZROKI ZA NASTANEK IN RAZVOJ MELANOMA .....	12
1.2.1. SONČNA SVETLOBA .....	12
1.2.2. UPORABA SOLARIJA.....	13
1.2.3. SONČNE OPEKLINE .....	13
1.2.4. ŠTEVILO PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI .....	14
1.2.5. TIP KOŽE .....	14
1.2.6. PREDHODNA ZDRAVSTVENA ZGODOVINA POSAMEZNIKA IN NJEGOVE DRUŽINE .....	14
1.2.7. IMUNSKI SISTEM .....	15
1.2.8. GENETIKA .....	15
1.3. SONCE KOT EKSOGENI DEJAVNIK TVEGANJA .....	15
1.3.1. VPLIV SONCA NA GENE.....	15
1.3.2. VPLIV SONCA NA PIGMENTNE RAŠČE .....	16
1.3.3. VPLIV SONCA NA PEGAVOST.....	17
1.3.4. SONCE IN VITAMIN D .....	17
1.3.5. ZAŠČITA KREM ZA SONČENJE IN NJIHOV VPLIV NA POJAVNOST PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI.....	17
1.4. PIGMENTNE RAŠČE NA KOŽI.....	18
1.4.1. VZROKI ZA NASTANEK PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI.....	18
1.4.2. GENETSKI VZROKI ZA NASTANEK PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI .....	18
1.5. KLINIČNO VREDNOTENJE PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI.....	19
1.6. PREGLED KLINIČNIH ŠTUDIJ NA TEMO VPLIVA NAVAD SONČENJA IN OSTALIH DEJAVNIKOV NA POJAVNOST PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI .....	20
1.6.1. KLINIČNE ŠTUDIJE, IZVEDENE NA ODRASLIH .....	20

1.6.2. KLINIČNE ŠTUDIJE, IZVEDENE NA OTROCIH.....	23
2. NAMEN DELA.....	24
3. MATERIALI IN METODE.....	25
3.1. ANKETIRANJE PREISKOVANE SKUPINE OSEB .....	25
3.2. OSEBNI PREGLED PREISKOVANE SKUPINE OSEB .....	25
3.2.1. DOLOČITEV TIPA KOŽE .....	25
3.2.2. DOLOČITEV ŠTEVILA IN LOKALIZACIJ PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI .	26
3.2.3. PRISOTNOST PEG IN POSLEDICE SONČENJA V OBLIKI POVIŠANEGA ŠTEVILA PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI .....	26
3.3. STATISTIČNA ANALIZA.....	27
4. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	27
4.1. REZULTATI ANKETNEGA VPRAŠALNIKA .....	27
4.2. REZULTATI OSEBNEGA PREGLEDA .....	30
4.3. ODVISNOST ŠTEVILA PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI OD RAZLIČNIH DEJAVNIKOV.....	33
4.4. ODVISNOST LOKALIZACIJ PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI OD IZPOSTAVLJANJA SONCU .....	40
5. SKLEP.....	41
6. VIRI.....	42
7. PRILOGA 1: ANKETNI VPRAŠALNIK .....	45
8. PRILOGA 2: VPRAŠANJA PRI OSEBNEM PREGLEDU .....	46

## KAZALO SLIK

Slika 1: Starost anketirancev (leta).....	27
Slika 2: Spol anketirancev (%).....	27
Slika 3: Izpostavljenost soncu v mladosti (%) .....	28
Slika 4: Delež preiskovancev, ki so oz. niso imeli sončnih opeklin v mladosti (%).....	28
Slika 5: Delež anketiranih, ki so bili v mladosti manj ali več kot 10x opečeni (%).....	28
Slika 6: Delež anketirancev, ki obiskujejo solarij in tistih, ki ga nikoli (%).....	28
Slika 7: Pogostost obiskovanja solarija (%).....	28
Slika 8: Reaktivnost oz. odzivnost kože preiskovancev na sonce (%).....	29
Slika 9: Delež preiskovancev, ki so jim odstranili sumljiva znamenja (%).....	29
Slika 10: Pojavnost kožnega raka pri družinskih članih anketiranih oseb (%) .....	29
Slika 11: Delež preiskovancev, ki so jemali zdravila z delovanjem na imunski sistem (%) ...	30
Slika 12: Deleži različnih tipov kože 50 anketirancev (%).....	30
Slika 13: Delež preiskovancev z različnimi barvami las (%).....	31
Slika 14: Delež preiskovancev z različnimi barvami oči (%) .....	31
Slika 15: Delež preiskovancev z različnimi števili nevusov na koži (%) .....	31
Slika 16: Delež preiskovancev z različnimi lokalizacijami nevusov (%).....	32
Slika 17: Delež oseb s pegami in brez njih (%) .....	32
Slika 18: Delež oseb s povečanim številom nevusov, ki je posledica izpostavljenosti UV žarkom (%).....	32
Slika 19: Število pigmentnih rašč na koži glede na spol (%).....	33
Slika 20: Število pigmentnih kožnih rašč glede na pogostost izpostavljanja soncu v mladosti (%).....	34
Slika 21: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost sončnih opeklin v mladosti (%) .....	34
Slika 22: Število pigmentnih rašč na koži glede na število sončnih opeklin v mladosti (%)...	35
Slika 23: Število pigmentnih kožnih rašč glede na obiskovanje solarija (%) .....	35
Slika 24: Število pigmentnih rašč na koži glede na pogostost uporabe solarija (%).....	36
Slika 25: Število pigmentnih rašč na koži glede na reaktivnost oz. odzivnost kože na sonce (%).....	36
Slika 26: Odvisnost števila pigmentnih kožnih rašč od tipa kože (%).....	37
Slika 27: Število pigmentnih rašč na koži v odvisnosti od barve las (%) .....	37

Slika 28: Število pigmentnih rašč na koži glede na barvo oči (%) .....	38
Slika 29: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost peg (%).....	38
Slika 30: Število pigmentnih rašč na koži glede na predhodne odstranitve sumljivih znamenj (%).....	39
Slika 31: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost kožnega raka v družini (%).....	39
Slika 32: Lokalizacije pigmentnih rašč na koži glede na izpostavljanje soncu (frekvence) ....	40

## SEZNAM KRATIC

ang. – angleško

**DNA** – (ang. Deoxyribonucleic Acid); deoksiribonukleinska kislina

**UV** – (ang. Ultraviolet light); ultravijolična svetloba

**IARC** – (ang. International Agency for Research on Cancer); Mednarodna agencija za raziskave raka

**BRAF** – (ang. V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1); homolog B1 virusnega onkogenega V-raf mišjega sarkoma

**CDKN2A** – (ang. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A); od ciklina odvisni inhibitor kinaze 2A

**MC1R** – (ang. Melanocortin 1 Receptor); receptor za melanokortin 1

**S.** – statistično značilno

**N.S.** – statistično neznačilno



## POVZETEK

Melanom je najnevarnejša vrsta kožnega raka. Njegova pojavnost po svetu strmo narašča, prav tako pa tudi smrtnost zaradi te bolezni. Obstaja več eksogenih in endogenih dejavnikov, ki povečajo tveganje za pojavnost melanoma, npr. pretirano izpostavljanje UV svetlobi (sonce, solarij, sončne opekline) kot eksogeni ter telesne značilnosti v smislu števila pigmentnih rašč na koži, oslavljen imunski sistem in genetske predispozicije kot endogeni dejavniki.

V prvem delu diplomske naloge smo pregledali razpoložljivo znanstveno literaturo o melanomu in vzrokih za njegovo pojavnost, s poudarkom na vplivu sončnih žarkov kot samostojnemu dejavniku tveganja in njegovi interakciji z ostalimi dejavniki tveganja (geni, pigmentne rašče na koži, pege). Pregledali smo rezultate kliničnih študij, v katerih so preučevali vplive sonca in telesnih značilnosti preiskovancev (tip in svetlost kože, barva oči in las, pegavost) na pojavnost pigmentnih rašč na koži. Ugotovili smo, da so izsledki precej nasprotujoči. Ta protislovnost je lahko posledica nenatančnega kliničnega vrednotenja pigmentnih rašč na koži, nepopolnega spomina preiskovancev glede števila preteklih sončnih opeklin in pogostosti izpostavljanja soncu ter drugih dejavnikov, npr. genetskih, ki vplivajo na pojavnost pigmentnih rašč na koži in so pomembni za končni rezultat. Nato smo postavili hipotezo, in sicer, da navade sončenja posameznikov v kombinaciji z njihovimi telesnimi značilnostmi vplivajo na pojavnost pigmentnih rašč na koži.

V drugem delu diplomske naloge pa smo anketirali in osebno pregledali 50 posameznikov z namenom ugotavljanja njihovih navad sončenja, telesnih značilnosti in zdravstvene zgodovine. Rezultati ankete in osebne pregleda so pokazali, da navade sončenja, to so izpostavljenost soncu in število sončnih opeklin, pridobljenih v mladosti ter telesne značilnosti glede na tip kože, barvo las in pegavost pomembno vplivajo na pojavnost in število pigmentnih rašč na koži, s čimer smo potrdili našo hipotezo.

**Ključne besede:** melanom, pigmentne rašče na koži, nevusi, sonce, klinične študije

## **ABSTRACT**

Melanoma is the most dangerous form of skin cancer. The frequency and mortality of this disease are increasing rapidly all over the world. There are many exogenous (environmental) and endogenous factors that can increase the risk for melanoma, such as *UV* exposure (sun bathing, use of tanning beds and frequent sunburns), individual physical characteristics, high nevi counts, weakened immune system and genetic dispositions.

In the first part of our thesis we analysed scientific literature concerning melanoma and its risk factors with the emphasis on influence of *UV* rays either as an independent risk factor or as influence on other risk factors (genes, nevi counts, freckles). We reviewed clinical studies concerning the influence of sun exposure habits and individual physical characteristics like skin type, hair and eye color and freckles on nevi counts. We found that the results of these studies are often contradictory. This may be due to inaccurate clinical evaluation of nevi, incomplete memories about sunburns and sun exposures in the past and other factors like genetics, that affect the density of nevi and importantly influence the final results. We set-up the hypothesis that sun exposure habits and individual physical characteristics do in fact affect the density of nevi.

In the second part of our work we studied the effects of sun exposure habits and other factors, like individual physical characteristics and personal as well as family history of skin cancer, by using a questionnaire and performing personal examination of 50 subjects in order to either confirm or disprove our hypothesis. Our results show that sun exposure habits, the frequency of sunburns, skin type, hair color and freckles have an important influence on density and high nevi counts. Therefore we were able to confirm our hypothesis.

**Key words:** melanoma, pigmented skin growths, nevi, sun, clinical studies

# 1. UVOD

## 1.2. MELANOM

Melanom je najagresivnejša oblika kožnega raka. Pri tej bolezni se rakave tvorbe pojavijo takrat, ko nepopravljive poškodbe *DNA* v celicah sprožijo mutacije oz. genetske spremembe. To vodi v nenadzorovano delitev celic in posledično v nastanek in rast malignih tumorjev. Ti pri melanomu izvirajo iz melanocitov, celic, ki proizvajajo melanin, zaščitni pigment naše kože, in se nahajajo v bazalni plasti epidermisa. Melanom se pogosto kaže v obliki novih pigmentnih rašč na koži ali pa se razvije iz že obstoječih. Te so črne ali rjave, le redko pa kožne, rdeče, rožnate, vijolične, modre ali bele barve. Čeprav melanom ni najpogostejša oblika kožnega raka, je nedvomno najbolj nevarna in ima najvišjo stopnjo smrtnosti.

Melanom je na koži dobro viden (1). V začetnem stadiju začnejo melanociti, ki se nahajajo med epidermisom in dermisom, najprej nenadzorovano rasti. V tem stadiju so tumorji debeli manj kot 1 mm, in še ne segajo do ožilja v spodnjih plasteh kože. Težava nastane po tem, ko se tumorske celice pomikajo v drugo smer, in sicer navpično skozi epidermis v papilarno plast dermisa (2). Takrat melanom hitro napreduje in se širi tudi v druge dele telesa, kjer ga je težko zdraviti, zato je v veliko primerih tudi smrten (1).

Glede na dejstvo, da je ta oblika kožnega raka v začetnih stadijih pogosto popolnoma ozdravljiva, je pravzaprav žalostno, da v zadnjih 20 letih nismo uspeli zmanjšati smrtnosti, kar kaže na to, da naša družba preprosto ni dovolj izobražena in ozaveščena. Smrtnost zaradi drugih vrst raka, kot sta rak na črevesju in prsih, se po svetu v zadnjih letih zmanjšuje, v primeru melanoma pa na žalost le stagnira (3).

Melanom je epidemski rak. Njegova pojavnost že desetletja strmo narašča v ZDA in drugih zahodnih državah. Trenutno predstavlja peto oz. šesto najpogostejšo vrsto raka pri ženskah in moških. Njegova pojavnost je glede na geografska območja v svetu različna, in sicer je višja v tistih državah, ki so bližje ekvatorju, saj so izpostavljene večji stopnji *UV* sevanja, odvisna pa je tudi od pigmentacije populacije oz. tipa kože in navad sončenja.

Pojavnost te bolezni je večja pri starejših moških. Starostne skupine, pri katerih se melanom najpogosteje pojavlja v ZDA, se razlikujejo med moškimi in ženskami. Pri mladih ljudeh je melanom pogostejši pri ženskah, po letu 45 pa pri moških. Podoben vzorec so opazili tudi na Švedskem, kjer je ta rak pogostejši pri moških po 54. letu starosti (4).

Največkrat se bolezen pojavi na trupu (pri moških), spodnjih in zgornjih okončinah (pri ženskah), najmanjkrat pa na glavi in vratu (5). Od leta 1950-1990 se je smrtnost zaradi melanoma povečala za 191% pri moških in za 84% pri ženskah (4). Melanom se lahko pojavi

kjerkoli na telesu, vključno z notranjimi organi. Kadar se pojavi na koži, ga imenujemo kutani maligni melanom (1).

Na splošno velja, da je to bolezen populacije s svetlo kožo. Njegov nastanek je odvisen od številnih endogenih in eksogenih dejavnikov. Med prve, ki povečajo tveganje za to vrsto kožnega raka, sodijo tip kože, barva las in oči, število melanocitnih nevusov, predhodna zdravstvena zgodovina posameznika in njegovih družinskih članov in genetika. Zunanji dejavniki, ki so odvisni od okolja, v katerem se nahajamo, pa so: vrsta in stopnja izpostavljanja soncu oz. *UV* žarkom, zgodovina in število sončnih opeklin ter morebitna uporaba solarija (5). V nadaljevanju bomo sinonimno uporabljali tako izraz nevus kot besedno zvezo pigmentne rašče.

## **1.2. VZROKI ZA NASTANEK IN RAZVOJ MELANOMA**

### **1.2.1. SONČNA SVETLOBA**

Že leta 1991 so ugotovili, da je izpostavljanje soncu edini zanesljivo potrjeni eksogeni dejavnik za razvoj melanoma v belski populaciji. Tudi v združenju *IARC* menijo, da je izpostavljanje sončni svetlobi najpogostejši in najpomembnejši vzrok za nastanek te bolezni. *UV* sevanje kot dejavnik tveganja deluje na dva načina, in sicer kot iniciator nastanka sončnih opeklin in kot promotor, saj vzpodbuja nastanek nevusov in ima pomemben vpliv na melanocite, skupki le-teh pa tvorijo same melanocitne nevuse (6).

S pomočjo številnih študij so opredelili klinične lastnosti pacientov z melanomom glede na njihovo predhodno izpostavljanje sončni svetlobi, ki so jo razdelili na 3 skupine: kronično (pogosto), občasno oz. neredno in nično (7).

Največje tveganje med temi tremi skupinami predstavlja občasno intenzivno izpostavljanje soncu, npr. 2 tedna med poletnimi počitnicami, za to neprilagojene kože. Taka vrsta izpostavljanja je najbolj nevarna v starostnem obdobju do 18. leta, torej v otroštvu in dobi adolescence, saj takrat najbolj vpliva na morebitno pojavnost melanoma (8). Seveda pa tudi nespametno oz. pretirano izpostavljanje soncu v kasnejši dobi življenja ni zanemarljivo.

V nasprotju s tem pa redno dnevno izpostavljanje soncu, npr. pri poklicih in športih, ki potekajo na prostem, predstavlja precej manjše tveganje za razvoj melanoma.

Po drugi strani pa študije, ki so jih izvedli v Avstraliji, torej na področju z visokim *UV* indeksom, ne kažejo bistvenih razlik med kroničnim in občasnim izpostavljanjem soncu pri pojavnosti melanoma. Dokazi, da igra sonce veliko vlogo pri nastanku te bolezni, so tako kot melanom sam zelo kompleksni, zagotovo pa drži, da gre za enega od najpomembnejših

dejavnikov tveganja, ki je, kot smo to že omenili, v primeru občasnega oz. nerednega sončenja v obsegu, ki je večje od normalne stopje izpostavljenosti za posameznika (8).

Ne smemo pozabiti, da je sončna svetloba nujna za tvorbo vitamina D, ki ga naše telo potrebuje za pravilno delovanje. Kljub temu pa so vse vrste *UV* svetlobe glede na klasifikacijo *IARC* potencialno kancerogene za ljudi. To združenje je celo uvrstilo solarije in vse druge naprave, ki proizvajajo umetno *UV* svetlobo, v 1. skupino karcinogenov, kar pomeni, da obstajajo trdni dokazi o tem, da tovrstne naprave lahko povzročijo nastanek kožnega raka pri ljudeh (9).

### **1.2.2. UPORABA SOLARIJA**

Vse aktivnosti, ki spodbujajo porjavitev kože, lahko torej vplivajo na nastanek melanoma. Poleg sončnega sevanja na prostem na pojav te bolezni močno vpliva tudi uporaba solarija pred dopolnjenim 30. letom, saj poveča verjetnost za njen nastanek pri tistih, ki so ga obiskovali, v primerjavi s tistimi, ki ga niso, za kar 75% (9).

### **1.2.3. SONČNE OPEKLINE**

Izpostavljanje soncu do te mere, da pride do opečenosti kože, je ena od glavnih komponent v procesu nastanka melanoma pri ljudeh, ki so že v osnovi nagnjeni k temu, pri čemer to velja za naslednje starostne skupine: <10, 10-19 ter 20-29 (10). Sončne opekline, ki nastanejo v teh starostnih obdobjih, so namreč glede na najnovejše študije najpomembnejše za kasnejšo pojavnost melanoma tekom življenja, pri čemer se stopnja pomembnosti zmanjšuje od prve preko druge do tretje starostne skupine. Tveganje za nastanek melanoma se s starostjo posameznikov, ki so bili na soncu opečeni med 30. - 39. letom, zmanjša ter postane popolnoma zanemarljivo v starostni skupini od 40. - 49. leta (11).

Zvišano tveganje za nastanek melanoma pri osebah, ki so bile v preteklosti pogostokrat opečene, je bilo 2-3x višje kot pri tistih, ki niso bile opečene. Do teh rezultatov so prišli v petih od šestih izvedenih študij. Tip kože, ki v bistvu določa njeno dovzetnost za nastanek sončne opekline, so v treh študijah opredelili kot pomemben dejavnik, kar zmanjšuje trdnost povezave med opekljami in nastankom melanoma.

Študiji, ki sta ju izvedla Green in Weinstock, zagovarjata tezo, da je sončna opekline biološki marker, ki ga povzroči visok odmerek *UV* sevanja s penetracijo do melanocitov, in sicer ne glede na stopnjo pigmentiranosti posameznika. To pomeni, da naj tip kože ne bi vplival na opaženo povezavo med sončnimi opekljami in pojavnostjo melanoma. Zanetti in sodelavci so potrdili kar 5x večjo verjetnost za pojav melanoma pri ljudeh, ki jih je sonce opeklo v mladosti v primerjavi s tistimi, ki so bili opečeni kasneje v življenju. Vendar pa lahko

dvomimo v verodostojnost rezultatov teh študij, in sicer že zaradi zelo verjetnega pomanjkljivega spomina o preteklih sončnih opeklinah preiskovancev. Prav tako obstaja za otroke in mladostnike večja možnost, da so bili soncu večkrat izpostavljeni z večjim deležem razkrite kože in bili več na prostem, npr. med igro s prijatelji, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek melanoma. Preiskovanci so se dejansko bolje spomnili nedavnih opeklin kot pa tistih, ki so jih dobili v otroštvu (10).

#### **1.2.4. ŠTEVILO PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Število nevusov je eden od najpomembnejših dejavnikov za razvoj melanoma, pri čemer imajo tisti posamezniki s 100-120 nevusi kar 7x večjo možnost, da bodo v življenju zboleli za melanomom, kot tisti, ki jih imajo manj kot 15, kar so ugotovili v 47 študijah. Potrdili so, da so posamezniki z velikim številom nevusov močno nagnjeni k pojavnosti melanoma na tistih delih telesa, ki so jih občasno izpostavljali soncu, npr. med poletnimi počitnicami. Ker so bile te osebe že v osnovi nagnjene k nastanku novih nevusov zaradi večje sposobnosti za proliferacijo melanocitov, so bile, če so se soncu izpostavljale občasno in intenzivno, podvržene večjemu tveganju za pojavnost melanoma (9).

#### **1.2.5. TIP KOŽE**

Individualne značilnosti, ki so povezane z občutljivostjo na sonce in s pigmentacijo kože, nedvomno igrajo pomembno vlogo pri dovzetnosti posameznika za pojavnost melanoma.

Povezava med barvo las in boleznijo je zelo močna, saj imajo osebe s svetlimi lasmi kar 2x večjo možnost za nastanek melanoma, tisti z rdečimi lasmi pa kar 4x večjo v primerjavi z ljudmi, ki imajo rjave ali črne lase (11). Najbolj nagnjeni k nastanku melanoma so tisti, ki imajo fototip kože II, temu pa sledijo tisti s fototipom III (5). Tipe kože bomo v nadaljevanju diplomske naloge natančneje predstavili.

Ljudje, ki so podvrženi nastanku peg in so mlajši od 40 let, imajo 3x večjo možnost za pojavnost melanoma v primerjavi s tistimi, ki peg nimajo (4).

#### **1.2.6. PREDHODNA ZDRAVSTVENA ZGODOVINA POSAMEZNIKA IN NJEGOVE DRUŽINE**

Posamezniki, ki so v preteklosti zboleli za katerokoli vrsto kožnega raka ali pa je za njimi zbolel kateri od njihovih ožjih družinskih članov, imajo povečano tveganje za pojavnost melanoma (1).

### **1.2.7. IMUNSKI SISTEM**

Imunski sistem je dejavnik, ki lahko poveča tveganje za pojavnost melanoma, in sicer takrat, ko je oslabljen, npr. zaradi kemoterapije, presaditve organov, avtoimunskih bolezni ali pa bolezni, kot so AIDS in limfom (1).

### **1.2.8. GENETIKA**

Mutacija v nedavno odkritem genu, *BRAF*, je lahko vzročno povezana z nastankom melanoma, saj jo najdemo kar v polovici primerov. Mutacije v tem genu vplivajo na nenadzorovano rast celic in s tem na nastanek tumorjev. Gen so odkrili leta 2011 in s tem vzpodbudili razvoj novih zdravil in izboljšanje nekaterih pasti melanomskih terapij (1).

Mutacije, ki prav tako dokazano vplivajo na nastanek melanoma, so vezane na gen *CKDN2A* (12). Prisotne so v 20 - 45% melanomov po svetu (13). Ena od njih namreč vodi v destabilizacijo proteina p53, ki je pomemben transkripcijski dejavnik, ki zavira nastanek tumorjev in sodeluje v apoptozi. Druga od mutacij v genu *CDKN2A* pa ima za posledico nastanek nefunkcionalnega inhibitorja CDK4, kinaze, ki spodbuja delitev celic. Ker so razpršene skozi celoten genom, omenjene mutacije zmanjšujejo sposobnost celic za popravljanje lastnih molekul *DNA*. V nastanek in razvoj melanoma je vpleten tudi gen *MC1R* (12). Ta kodira receptor za melanokortin 1, ki stimulira melanocite in igra pomembno vlogo pri pigmentaciji kože, izražen pa je na površini melanocitov (14). Vpliva na barvo las (rdečo), ljudje s tem genom pa imajo 2-4x večjo možnost, da tekom življenja zbolijo za melanomom (12).

## **1.3. SONCE KOT EKSOGENI DEJAVNIK TVEGANJA**

Že stari Egipčani so častili boga sonca Ra in mu celo postavili mesto v znamenje in dokaz oboževanja. Tudi večina konvencij dermatologov taktično poteka v krajih, kjer je toplo in sončno podnebje, saj s tem povečajo število udeležencev. Po drugi strani pa njihovi napotki za preprečevanje kožnega raka poudarjajo izogibanje soncu. Morda je prav bitka s soncem ena tistih, v kateri realistično gledano ne moremo zmagati (3)?

### **1.3.1. VPLIV SONCA NA GENE**

V študiji, ki so jo izvedli Whitman in sodelavci, zagovarjajo tezo, da se kutani maligni melanom največkrat razvije po dveh osnovnih poteh, čeprav obstajajo tudi alternativne. Prva je povezana z visoko nagnjenostjo za rast nevusov, druga pa z izpostavljanjem sončni svetlobi. Melanomi, ki so se razvili zaradi mutacij v genu *BRAF* na delih telesa, ki so bili občasno izpostavljeni soncu, naj bi potrjevali pomen obeh poti. Predvidena povezanost med

melanomi, ki so nastali zaradi mutacij v genu *BRAF* in izpostavljanjem soncu v otroštvu in dobi odraščanja, temelji na predpostavki, da je replikacija celic, nagnjenim k poškodbam *DNA*, nastalim zaradi *UV* sevanja, vzrok za nastanek mutiranega gena v melanocitnih tumorjih. Mutacije *BRAF* naj bi torej nastale v melanocitih že v otroštvu in med adolescenco kot rezultat prekomerne izpostavljenosti *UV* žarkom. Tako spremenjeni melanociti pa se nato tekom življenja lahko razvijejo v melanom.

Tako kot v ostalih študijah so ugotovili, da je tveganje za pojavnost melanoma največje pri tistih osebah, ki so bile soncu izpostavljene v obdobju do 18. leta starosti, četudi za kratek čas, morda le enkrat na leto med npr. poletnimi počitnicami. Izpostavljanje soncu v tem starostnem obdobju očitno poveča tveganje za nastanek mutacij *BRAF*, odgovornih za razvoj melanoma. Prav tako tveganje za omenjene mutacije poveča tudi izrazita nagnjenost k nastanku novih nevusov (15).

Tudi pri tistih posameznikih, ki imajo že v osnovi genetske predispozicije za povečano tveganje, torej gen *CDKN2A*, igra izpostavljanje soncu pomembno vlogo, saj so ugotovili, da imajo osebe z mutacijami v genu *CDKN2A* kar 26x večjo možnost za nastanek melanoma, v kolikor so v preteklosti dobili sončne opekline (16).

Družine, katerih člani imajo mutacijo v genu *CDKN2A*, imajo v Avstraliji kar za 91% večje tveganje za razvoj melanoma do dopolnjenega 80. leta v primerjavi z Evropo, kjer je tovrstno tveganje 58%. To kaže na dejstvo, da stopnja sončnega *UV* sevanja, ki je statistično izrazito višja v Avstraliji, močno vpliva na mutacije v genu *CDKN2A* in s tem posledično na morebiten pojav same bolezni (17).

Realistično gledano so torej vsi najpomembnejši kritični dejavniki, izpostavljenost soncu, število pigmentnih rašč in tip kože povezani s soncem. To je po eni strani dobro, ker na izpostavljanje soncu kot na eksogeni dejavnik lahko v veliki meri vplivamo sami ter s tem zmanjšujemo možnost za nastanek te najnevarnejše vrste kožnega raka.

### **1.3.2. VPLIV SONCA NA PIGMENTNE RAŠČE**

Posamezniki, ki so se tekom življenja manj izpostavljali sončni svetlobi, naj bi imeli manjšo pojavnost novonastalih nevusov v primerjavi s tistimi, ki so bili soncu izpostavljeni večkrat. V študiji, ki so jo izvedli v Avstraliji, so ugotovili, da so imeli tamkajšnji otroci, ki so bili večkrat izpostavljeni soncu in bili pri tem večkrat opečeni, več nevusov v primerjavi s tistimi z manjšim številom nevusov. Prav tako so na zdravniških pregledih, kjer so določenim posameznikom prešteli nevuse, ugotovili, da so bili preiskovanci z večjim številom



pigmentnih rašč več na soncu. Izsledki novejših študij potrjujejo dejstvo, da je sonce nedvomno odgovorno za večjo pojavnost nevusov na telesu (4).

### **1.3.3. VPLIV SONCA NA PEGAVOST**

Pege so skoncentrirani skupki melanina, najbolj vidni na koži ljudi s svetlo poltjo. Pri pegah ne gre za povečano število melanocitov, ampak za povečano proizvodnjo granul melanina, ki spreminjajo obarvanost kože (18). Nastanek peg sproži izpostavljanje sončni svetlobi, pri čemer *UV* žarki aktivirajo melanocite, ti pa začnejo pospešeno proizvajati melanin. Največ peg najdemo na obrazih posameznikov, lahko pa so prisotne tudi na delih telesa, ki so bila pogosto izpostavljena soncu, npr. na zgornjih okončinah in ramenih (19).

### **1.3.4. SONCE IN VITAMIN D**

Vitamin D ali kalciferol uravnava absorpcijo kalcija in fosforja iz prebavil in posledično vpliva na rast in popravljanje kosti. Nahaja se v določeni hrani, npr. v ribah in jajčnem rumenjaku, a le v majhnih količinah. Večino vitamina D v telesu pa nastaja po izpostavljanju sončni svetlobi (20).

Newton – Bishop in sodelavci so ugotovili statistično zelo pomembno vlogo vitamina D pri melanomu, saj so potrdili hipotezo, da nas lahko redno izpostavljanje soncu na območjih z nizko stopnjo *UV* sevanja, seveda le v primeru, da pri tem ne pride do opeklin, celo ščiti pred nastankom melanoma. Razlogi za to niso čisto razjasnjeni. Morda gre pri takem načinu izpostavljanja soncu za fotoadaptacijo kože (manj verjetna hipoteza) ali pa za neposredno delovanje visokih odmerkov vitamina D, ki so posledica rednega izpostavljanja soncu (21). Ugotovili so, da naj bi metaboliti vitamina D zavirali rast rakavih celic (19).

Eno izmed dejstev, ki naj bi bilo v prid soncu, je, da je vitamin D nujno potreben za dobro delovanje našega telesa in da njegovo pomanjkanje lahko privede do različnih okvar. Kljub temu, da je glavni vir nastanka vitamina D svetloba, natančneje *UV* žarki, pa nimamo določenega varnega odmerka sončne svetlobe, nasprotno, *UV* žarki so dokazano kancerogeni za ljudi. Ker pa vitamin D lahko dobimo tudi iz hrane in prehranskih dopolnil, izpostavljanja soncu za endogeno tvorbo objektivno gledano pravzaprav sploh ne potrebujemo.

### **1.3.5. ZAŠČITA KREM ZA SONČENJE IN NJIHOV VPLIV NA POJAVNOST PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Pogostost nastajanja nevusov se močno poveča z večjim izpostavljanjem soncu v vročih področjih z visoko stopnjo *UV* sevanja. Zanimivo je, da je pogostost pojavljanja nevusov višja pri tistih posameznikih, ki pri sončenju vedno uporabljajo zaščitne kreme s faktorjem 15 ali

več, manjša pa pri tistih, ki krem bodisi niso uporabljali ali pa so le občasno aplicirali kreme z zaščito 10 ali manj. Do takih rezultatov so prišli s pomočjo več študij.

Dokazali so, da je omenjena večja pojavnost nevusov pri posameznikih, ki so uporabljali zaščitne kreme s faktorjem 15 ali več celo neodvisna od tipa kože (22). V eni izmed študij so ugotovili, da je bila pojavnost melanoma pogostejša pri moških, ki so uporabljali kreme za sončenje. Sončne kreme na nek način zatrejo naravna opozorila telesa, torej odziv kože na sončenje, in tako dovoljujejo prekomerno izpostavljanje tistim valovnim dolžinam *UV* žarkov, ki jih ne blokirajo (19). Njihova uporaba je tako na nek način zavajajoča, saj ljudje zmotno verjamejo, da so z njihovo uporabo na soncu lahko dlje časa in da do škodljivih poškodb kože ne bo prišlo (22). Po drugi strani pa se moramo zavedati, da je v zadnjem desetletju kozmetična industrija v razvoju širokospektralnih *UV* filtrov močno napredovala, s čimer novejša sončna kreme nudijo boljšo zaščito kože in omilijo dolgoročne posledice sonca.

#### **1.4. PIGMENTNE RAŠČE NA KOŽI**

Pigmentne rašče, materina znamenja oz. melanocitni nevusi so majhne benigne lezije na koži. Pigmentne rašče so v svoji osnovi torej skupki melanocitov. Večina se jih pri človeku pojavi med 20. in 30. letom starosti, nekateri pa so prisotni že ob rojstvu (23). Nevusi nastanejo takrat, ko se melanociti na koži združijo v skupek in se ne razpršijo po tkivu. Ker proizvajajo pigment melanin, so nevusi rjave oz. temnejše barve od barve same kože.

Z leti se počasi spreminjajo, lahko se izbočijo ali pa spremenijo barvo (posledica sončenja ali vpliva hormonov). Nekateri se tekom življenja ne spremenijo, lahko pa celo izginejo (24).

##### **1.4.1. VZROKI ZA NASTANEK PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Osnovni razlog za nastanek nevusov so geni, ki jih podedujemo od staršev, obstajajo pa tudi drugi vzroki, ki vplivajo na njihovo pojavnost, in sicer izpostavljanje sončni svetlobi in hormoni. Tako lahko hormonske spremembe med nosečnostjo pomembno vplivajo na njihov nastanek (23).

##### **1.4.2. GENETSKI VZROKI ZA NASTANEK PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Najnovejše študije dokazujejo, da gen *CKDN2A* kodira enega izmed inhibitorjev celičnega cikla, in sicer p16. Ta zavira proliferacijo celic in je pomemben dejavnik v procesu biološkega celičnega staranja. Eden od mehanizmov biološkega staranja, ki izrazito vpliva na sposobnost replikacije celic, je krajšanje telomerov in posledično manjša odzivnost celic na poškodbe *DNA*. Telomeri so specializirani proteinski kompleksi *DNA*, nujni za zagotavljanje stabilnosti in celovitosti celičnega genoma. Njihovo krajšanje se dogaja naravno, in sicer pri vsaki delitvi

somatskih celic v organizmu. Nasprotno pa v rakavih celicah povečana aktivnost telomeraz omogoča, da le-te vzdržujejo daljše telomere, s čimer se izognejo biološkemu staranju. Številne študije so dokazale, da je dolžina telomerov do neke mere dedna, delno pa nanjo vplivajo tudi dejavniki iz okolja, kot so kajenje, vnetja in prekomerna telesna teža. Krajše telomere povezujejo s kroničnimi obolenji, npr. z aterosklerozo, osteoartritisom in sladkorno boleznijo, daljše pa z rakavimi obolenji.

V eni izmed najnovejših študij so dokazali povezavo med dolžino telomerov in velikim številom nevusov. Prav tako so ugotovili, da je velikost nevusov povezana z dolžino telomerov. Ti rezultati potrjujejo hipotezo, da daljši telomeri vplivajo na večjo sposobnost celične proliferacije v melanocitnih nevusih. Za posameznike z daljšimi telomeri naj bi bilo tako značilno upočasnjeno biološko staranje celic, kar se na koži odraža v obliki večje pogostosti, števila in velikosti nevusov. Daljši telomeri naj bi tudi vplivali na upočasnjeno biološko staranje keratinocitov in fibroblastov. Zato koža bolnikov z melanomom kaže manj znakov fotostaranja.

Na samo število nevusov naj bi torej vplivala tako genetika (60%), kot tudi okoljski dejavniki (40%) (25).

## **1.5. KLINIČNO VREDNOTENJE PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Na temelju histoloških preiskav, ki dokazujejo, da se veliko melanomov razvije iz že obstoječih pigmentnih rašč, so lahko nekatere pigmentne rašče prekurzorji za to vrsto kožnega raka. Raziskave, ki temeljijo na preučevanju melanocitnih nevusov in njihovih epidemioloških in kliničnih lastnosti nam lahko zagotovijo veliko informacij o izvoru malignega melanoma.

Za pravilno določanje števila nevusov moramo poznati točno določene klinične kriterije, sicer so lahko pridobljeni rezultati napačni. V eni izmed prvih študij, ki so jo izvedli Pack in sodelavci, niso uporabili nikakršnih kliničnih kriterijev, s pomočjo katerih bi prišli do pravih rezultatov glede števila nevusov, saj niso nobenega od njih patološko preiskali. Veliko število kožnih lezij, ki so na videz izgledale kot melanocitni nevusi in so jih ponavadi upoštevali pri štetju, se je po histoloških testih izkazalo za drugo vrsto sprememb na koži.

Leta 1973 so v raziskavi, izvedeni v Avstraliji, Nichollis in sodelavci določili mejni premer nevusov, ki so jih vključili v študijo. Morali so meriti 2 mm ali več in biti otipljivi, torej rahlo izbočeni v primerjavi z ostalim tkivom kože. Tako so nedvomno izključili lezije, kot so npr. pege, dopustili pa možnost vključitve benignih kožnih tumorjev, kot so seboroične keratoze. V drugih raziskavah so za določanje števila nevusov izbrali drugačen kriterij, in sicer so šteli

vse pigmentne rašče ne glede na njihovo velikost in izbočenost, pri čemer pa so prav tako lahko pridobili napačne rezultate, saj so npr. upoštevali manjše temnejše obarvane pigmentne kožne madeže solar lentigo.

Združenje *IARC* je nedavno izdelalo standardiziran protokol za metodično določanje števila nevusov, a tudi pri uporabi tega napake niso izključene. Večina študij, s katerimi so želeli priti do rezultatov, ki bi omogočili boljše razumevanje in poznavanje melanoma, se je osredotočila na nevuse, saj ti, prav tako kot melanom, izvirajo iz melanocitov in imajo zato nekatere skupne klinične lastnosti (26).

To je ena od težav, ki lahko vpliva na verodostojnost raziskav, torej tudi na našo. Vse kožne lezije, ki jih pomotoma vključimo v štetje, nam seveda kvarijo končni rezultat, saj razen dejanskih melanocitnih nevusov ostale benigne kožne spremembe ne vplivajo na porast tveganja za nastanek melanoma.

Zaradi obstoja številnih različnih kliničnih kriterijev, ki so jih tekom let uporabljali v raziskavah ugotavljanja pogostosti nevusov, je zelo težko reči, ali so dokazi za porast pogostosti nevusov v novejših študijah v primerjavi s prvimi iz obdobja med leti 1950 in 1960 dejansko pravilni. Prav tako prihaja do nasprotujočih si rezultatov med raziskavami, izvedenimi v Avstraliji, v primerjavi s tistimi, opravljenimi v Evropi ali severni Ameriki (26). Menimo, da so tovrstne razlike prisotne predvsem zaradi različnih stopenj *UV* sevanja na teh področjih sveta. V Avstraliji je namreč *UV* indeks veliko višji kot v Evropi ali severni Ameriki.

## **1.6. PREGLED KLINIČNIH ŠTUDIJ NA TEMO VPLIVA NAVAD SONČENJA IN OSTALIH DEJAVNIKOV NA POJAVNOST PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Preden smo začeli izvajati našo raziskavo, smo poiskali in pregledali poročila kliničnih študij, v katerih so dokazovali, ali navade sončenja vplivajo na pojavnost pigmentnih rašč na koži. Njihov pregled smo razdelili na dve kategoriji:

### **1.6.1. KLINIČNE ŠTUDIJE, IZVEDENE NA ODRASLIH**

- **Študija 1 (27):** eno izmed prvih študij, s katero so želeli preučiti dejavnike tveganja za nastanek nevusov, so leta 1985 izvedli MacKie in sodelavci. Vanjo so vključili 432 posameznikov belske populacije na Škotskem, starih od 4 dni do 96 let. Preiskovance so izbrali v različnih delovnih okoljih. Nekateri so opravljali delo v bolnišnicah (znotraj), nekateri pa v športnih centrih in na terenu v vojski (na prostem). Z raziskavo

niso dokazali nobene povezave med pogostostjo prisotnosti nevusov in barvo las, kože, oči in prisotnostjo peg ali dovzetnostjo tipa kože, da na soncu pordeči. Glede na dostopne informacije o načinu pridobitve podatkov o barvi las ni jasno, ali so v analizi upoštevali tudi sive lase pri starejših. Število pigmentnih rašč je bilo v vseh starostnih skupinah višje pri ženskah kot pri moških. Možno je, da so imele ženske večjo pogostost nevusov zaradi hormonskih sprememb, ki lahko vplivajo na njihov nastanek.

- **Študija 2 (28):** v nasprotju z rezultati prejšnje študije, kjer je pogostost nevusov prevladovala pri ženskah, pa je bilo v raziskavi, ki so jo v Novi Zelandiji izvedli Cooke in sodelavci, število nevusov pri obeh spolih podobno. Starostna skupina, v kateri je bila pogostost nevusov najvišja, je bila tista med 20. - 39. letom.
- **Študija 3 (29):** English in sodelavci so preučevali populacijo 197 ljudi v Angliji, ki so jo uporabili že v prvotni študiji dejavnikov tveganja za nastanek melanoma. Rezultati so pokazali večjo pogostost nevusov pri posameznikih s tipi kože III in IV ter temnejšo barvo las in oči.
- **Študija 4 (30):** to raziskavo so Schwartzbaum in sodelavci opravili na populaciji delavcev v nacionalnem laboratoriju Lawrence Livermore z namenom, da bi določili dejavnike, ki vplivajo na pojavnost nevusov s premeri, ki so  $\geq 5$  mm. Ugotovili so statistično neznačilno povezavo večjih kožnih pigmentnih rašč z barvo las, in sicer pri blondincih ali rdečelasih. Preiskovanci, katerih starši ali bližnji sorodniki so imeli v preteklosti kožnega raka, so bili le šibko povezani z večjim številom velikih nevusov. Prav tako so ugotovili, da so imele tudi sončne opekline, ki so jih preiskovanci utrpeli pred 21. letom, šibek vpliv na pojavnost večjih nevusov. Sicer pa je bilo število preiskovancev z večjimi pigmentnimi raščami na koži majhno, kar je omejevalo zmožnost, da bi dovolj zanesljivo določili dejavnike tveganja, ki vplivajo na njihov nastanek. Najverjetneje zaradi tega ni bila nobena od ugotovljenih povezav dovolj močna, da bi bila statistično pomembna.
- **Študija 5 (31):** na švedskem Augustsson in sodelavci niso uspeli najti nikakršne povezave med številom nevusov in nagnjenostjo kože k temu, da na soncu pordeči, kar so preiskovali na populaciji 310 ljudi, starih med 20 in 50 let. Preiskovanci, ki so svoje poklice opravljali znotraj, so imeli celo večje število nevusov kot tisti, ki so delali na prostem. Tisti, ki so poročali o 3 ali več sončnih opeklinah, in sicer ne glede na to, v kateri starosti je do njih prišlo, so imeli večje število nevusov v primerjavi z osebami,

ki so bile na soncu opečene manj kot trikrat ali nikoli. Ta podatek kaže na to, da ima koža, ki je neprilagojena na sonce, po tem, ko mu je prekomerno izpostavljena, pomemben vpliv na število nevusov.

- **Študija 6 (32):** v raziskavi, ki so jo Kopf in sodelavci izvedli v New Yorku, so preučevali nevuse s premerom 2 mm ali več, in ugotovili močno povezavo med pogostostjo nevusov na delih telesa, ki so bili večkrat izpostavljeni soncu v primerjavi s tistimi, pri katerih se je to zgodilo zelo redko.
- **Študija 7 (33):** Green in sodelavci so v Queenslandu skušali določiti dejavnike, ki so povezani z nastankom nevusov, ki so v premeru  $\geq 2$  mm. Dokazali so vplive barve las (rdeče), svetlega tipa kože, zelenih ali rjavozelenih oči, prisotnosti peg in nagnjenosti kože k pordečitvi. Od vseh teh je bila kot dejavnik za pogostost nevusov statistično pomembna le prisotnost peg na koži.
- **Študija 8 (34):** Richard in sodelavci so preiskovali populacijo mladih moških, starih med 17 in 24 let. Ugotovili so močno povezavo med pojavnostjo nevusov in izpostavljenostjo soncu ter nagnjenostjo kože, da pordeči. Gre za tip kože, ki so ga avtorji študije opisali kot »rdeči fenotip«: blondinci ali rdečelasi ter svetla koža, ki na soncu vedno pordeči in ne porjavi. Podobne rezultate pa so dobili tudi pri »temnem fenotipu« kože: rjavo ali črnolasci brez peg ter koža, ki na soncu zlahka porjavi.

Rezultati navedenih študij so si med seboj očitno protislovní, za kar je več možnih razlogov. Eden od njih je morda v tem, da so bile starostne razlike med preiskovanci prevelike. Vzrok je lahko tudi v različni stopnji izpostavljenosti *UV* sevanju zaradi razlike v *UV* indeksu med državami, v katerih so potekale raziskave in nepopolnega spomina o sončnih opeklinah, ki so jih preiskovanci utrpeli v preteklosti.

Sončna svetloba naj bi na razvoj in nastanek nevusov pomembneje vplivala v mlajših letih, v starejših pa lahko izzove celo njihovo izginjanje. Povezava med tipom kože, barvo las in številom pigmentnih kožnih rašč je lahko protislovná tudi zato, ker se posamezniki s svetlim tipom kože, ki na soncu hitreje pordeči, temu že v osnovi bolj izogibajo. Ker pa se večina nevusov pojavi v prvih dveh desetletjih našega življenja, so se novejšé raziskave na to temo bolj osredotočile na preučevanje dejavnikov tveganja v obdobju otroštva in adolescence (26).

### 1.6.2. KLINIČNE ŠTUDIJE, IZVEDENE NA OTROCIH

- **Študija 1** (35): v Švici sta Sigg in Peloni preučevala 939 otrok, starih med 8 - 16 in dokazala, da imajo tisti z večjim številom nevusov svetel tip kože in pege. Dečki so imeli v primerjavi z dekleti več pigmentnih kožnih rašč.
- **Študija 2** (36): podrobnejšo raziskavo so v Avstraliji na 211 otrocih med 7. in 11. letom starosti opravili Green in sodelavci. Ugotovili so, da so z velikim številom nevusov močno povezani naslednji dejavniki: svetel tip kože, svetla barva las in oči ter nagnjenost kože, da na soncu pordeči. Prav tako je bilo število nevusov višje pri posameznikih, katerih ožji družinski člani so v preteklosti zboleli za melanomom in pri tistih otrocih, ki so bili več izpostavljeni soncu. Tudi v tem primeru so imeli dečki večje število nevusov kot dekleta.
- **Študija 3** (37): Sorahan in sodelavci so izvedli raziskavo, v kateri je sodelovalo 187 angleških otrok, starih 8 in 9 let. Dokazali so, da imajo posamezniki z veliko nevusi svetel tip kože in družinske člane, ki so v preteklosti zboleli za kožnim rakom.
- **Študija 4** (38, 39): v Vancouvru so Gallagher in sodelavci preučevali pojavnost nevusov premera 2 mm ali več pri 1146 otrocih belske populacije, starih od 6 - 18 let in ocenjevali, kakšno je bilo njihovo število na kvadratnem metru kože posameznika. V vseh starostnih skupinah je bila pogostost nevusov večja pri dečkih kot pri deklicah ter pri preiskovancih s svetlim tipom kože z večjo nagnjenostjo pordečitve kože na soncu in z zgodovino sončnih opeklin. Otroci s pegami so imeli prav tako več nevusov kot tisti brez njih. Niso pa našli nobene povezave med pogostostjo nevusov in barvo las ter izpostavljenostjo soncu v preteklosti.
- **Študija 5** (40): Pope in sodelavci so v Angliji preiskovali število nevusov vseh velikosti na 2140 otrocih, starih od 4 - 11 let. Pigmentne kožne rašče so prevladovale pri tistih s svetlimi očmi in svetlim tipom kože. Rdečelasi so imeli manjše število nevusov v primerjavi z blondinci ali rjavolasci. Dokazali pa so tudi povezavo med izpostavljenostjo soncu, sončnimi opeklinami in pegami ter velikim številom nevusov.
- **Študiji 6 in 7** (41, 42, 43): obe raziskavi so izvedli v Avstraliji. V prvi so Kelly in sodelavci preiskovali nevuse s premerom 2 mm ali več ter ugotovili večjo pogostost nevusov pri dečkih kot pri deklicah. Dokazali so tudi povezavo med prisotnostjo peg, nagnjenostjo kože, da na soncu pordeči, svetlim tipom kože in svetlo barvo oči ter velikim številom nevusov. Študijo so izvedli v treh različnih mestih z različnimi zemljepisnimi širinami. Preiskovanci z manjših zemljepisnih širin, ki so bližje

ekvatorju, so imeli večje število nevusov, kar potrjuje hipotezo, da sonce vpliva nanje. V drugi avstralski študiji, ki sta jo izvedla English in Armstrong, je v raziskavi sodelovalo 2576 otrok, starih med 5 in 14 let. Šteli so nevuse s premeri 2 mm ali več. Tudi v tem primeru so večjo pogostost nevusov zabeležili pri dečkih in posameznikih s svetlim tipom kože. Barva las ni imela vpliva na pogostost nevusov, a rezultati študije so pokazali zanimiv trend, in sicer da so imeli preiskovanci z rdečo barvo las najnižje število nevusov.

Možna razlaga za tak rezultat je, da se preiskovanci z rdečimi lasmi, ki imajo praviloma svetlo in na sonce občutljivo kožo, bolj izogibajo soncu in solarijem v primerjavi z osebami, ki imajo temnejšo barvo las.

Po pregledu rezultatov študij, ki so jih izvedli na otrocih, veliko jasneje kaže na to, da izpostavljanje soncu in sončne opekline vplivajo na pogostost pojavljanja in večje število nevusov. Tovrsten vpliv imajo tudi pege, svetel tip kože in svetla barva oči.

## **2. NAMEN DELA**

V sklopu diplomske naloge bomo preučili povezanost med navadami glede izpostavljanja soncu in pojavnostjo pigmentnih rašč na koži pri 50 posameznikih. V prisotnosti zdravnika specialista dermatologa bomo opravili osebne preglede preiskovancev in jim določili tip in reaktivnost kože v skladu z barvo las in oči, število in lokalizacijo pigmentnih rašč (nevusov) ter morebitno prisotnost peg, kar bomo skušali povezati z zgodovino sončnih opeklin, morebitnih obiskov solarija ter osebno in družinsko zdravstveno zgodovino obolenja za kožnim rakom.

Do omenjenih podatkov bomo prišli z anketiranjem in ugotovitvami pri osebni pregledu. Z njihovo analizo pa bomo nato bodisi potrdili ali ovrgli našo delovno hipotezo, ki se glasi: osebe, ki so bile v preteklosti bolj izpostavljene soncu in so obiskovale solarij ter bile večkrat opečene, imajo na koži več pigmentnih rašč v primerjavi s tistimi, ki so se izogibali soncu, niso hodili v solarij in so le redko ali nikoli utrpeli sončne opekline.



### **3. MATERIALI IN METODE**

#### **3.1. ANKETIRANJE PREISKOVANE SKUPINE OSEB**

Sestavili smo anketni vprašalnik, s katerim smo želeli izvedeti navade sončenja preiskovancev. Anketo smo izvedli na populaciji 50 ljudi, starih med 17 in 49 let. Celoten anketni vprašalnik je predstavljen v Prilogi 1. Vprašanja, ki smo jih postavili, se močno navezujejo na vzroke za nastanek in pojavnost melanoma ter na domnevni vpliv navad sončenja na pojavnost pigmentnih kožnih rašč preiskovancev.

Anketnih vprašanj je bilo 7. Vsa so bila zaprtega in izbirnega tipa. Na začetku ankete pa so preiskovanci morali vpisati še podatke o starosti in spolu. Vprašanja so se navezovala na izpostavljenost posameznikov soncu v mladosti, na zgodovino in število morebitnih sončnih opeklin, uporabo solarija, reaktivnost in odzivnost kože na sonce, osebno in družinsko zgodovino glede kožnega raka in morebitno uporabo zdravil z delovanjem na imunski sistem.

#### **3.2. OSEBNI PREGLED PREISKOVANE SKUPINE OSEB**

Poleg upoštevanja anketnega vprašalnika, ki so ga naši preiskovanci predhodno izpolnili, smo jih nato še osebno pregledali, da bi določili njihov tip kože, barvo oči in las, število in lokalizacije pigmentnih rašč, morebitno prisotnost peg in glede na njihove odgovore na anketni vprašalnik ugotovili, ali so na koži vidne posledice sončenja v obliki povečanega števila pigmentnih rašč.

Pri vsakem posamezniku smo na osnovi osebnega pregleda odgovorili na dodatnih 7 vprašanj zaprtega tipa, od katerih je bilo le eno takšno, pri katerem je možnih več odgovorov – vprašanje o lokalizaciji kožnih pigmentnih rašč. Celoten anketni vprašalnik je predstavljen v Prilogi 2. Vse podatke, to je odgovore na anketna vprašanja in odgovore na 7 vprašanj pri osebnem pregledu, smo uredili s pomočjo anketnega vprašalnika 1KA, ki je dostopen na spletu. Tako smo podatke uredili in obdelali na način, ki nam je omogočil lažjo kasnejšo analizo rezultatov.

##### **3.2.1. DOLOČITEV TIPRA KOŽE**

Lestvico tipov kože, imenovano tudi Fitzpatrickova lestvica, je leta 1975 razvil dermatolog s Harvarda, Thomas Fitzpatrick. Klasifikacija tipov kože je odvisna od količine melanina v koži. Koliko ga je, določata sama pigmentiranost (bela, rjava ali črna barva kože) in pa izpostavljanje soncu oz. UV žarkom. Lestvica torej v bistvu ponazarja toleranco in odzivnost tipa kože na sončno svetlobo (44).

Fitzpatrickova lestvica vsebuje 6 fototipov kože, mi pa smo se s pomočjo anketnega vprašalnika osredotočili le na prve 4, saj smo raziskavo opravili na izključno belski populaciji:

- **Tip I:** zelo bleda in svetla koža, svetli ali rdeči lasje, modre oči, pege. Tak tip kože na soncu vedno le pordeči in nikoli ne porjavi.
- **Tip II:** svetla koža, svetlo rjavi, blond ali rdeči lasje, modre, zelene ali zeleno rjave oči. Ta tip kože na soncu večinoma pordeči in le malo porjavi.
- **Tip III:** srednje svetla, bela barva kože in sočasna možnost prisotnosti vseh barv las in oči; ta je zelo pogost tip kože v slovenski populaciji. Na soncu bolj poredko pordeči in zmerno do krepko porjavi.
- **Tip IV:** svetlo rjav tip kože, ki je tipičen za mediteransko populacijo; na soncu zelo redko oz. sploh ne pordeči, temveč le porjavi (44).

Glede na Fitzpatrickovo lestvico smo med osebnim pregledom vsakemu preiskovancu določili tip kože, in sicer glede na njegov odgovor o odzivnosti kože na sonce ter barvo las in oči.

### **3.2.2. DOLOČITEV ŠTEVILA IN LOKALIZACIJ PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Prešteli smo pigmentne rašče na koži, torej hiperpigmentirane rjave ali črne plake, ki odstopajo od barve kože, ki so bili v premeru  $\geq 2$  mm.

Pri štetju nismo upoštevali drugih kožnih lezij, npr. bradavic in peg. Končno število pigmentnih rašč smo uvrstili v eno izmed sledečih skupin: skupina z majhnim številom (0-10; 10-20), skupina s srednjim številom (20-50) in skupina z velikim številom pigmentnih rašč (50-75; 75-100; > 100). Pregledali smo tudi območja oz. lokalizacije, kjer so se pigmentne rašče pojavljale v največjem številu. Ta področja smo razdelili na: obraz, hrbet, prsi, trebuh, spodnje in zgornje okončine.

### **3.2.3. PRISOTNOST PEG IN POSLEDICE SONČENJA V OBLIKI POVIŠANEGA ŠTEVILA PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI**

Vsak preiskovanec je bil poleg štetja pigmentnih rašč pregledan tudi na prisotnost peg kot posledico izpostavljanja soncu. Na koncu pregleda smo določili še, ali so na koži glede na predhodne odgovore na anketna vprašanja in število prešteti nevusov prisotne tudi vidne posledice sončenja na koži, bodisi v obliki peg ali velikega števila pigmentnih rašč.

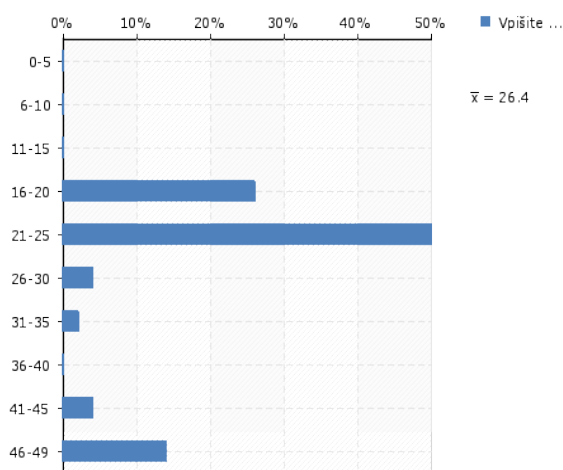
### 3.3. STATISTIČNA ANALIZA

Izsledke smo analizirali s programsko opremo GraphPad Prism®, in sicer s pomočjo kontingenčnih tabel, pri čemer smo statistično značilnost posameznih vplivov oz. dejavnikov opredelili s pomočjo testa Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ). Kot statistično značilne bomo upoštevali vse rezultate pri vrednosti  $p < 0,05$ .

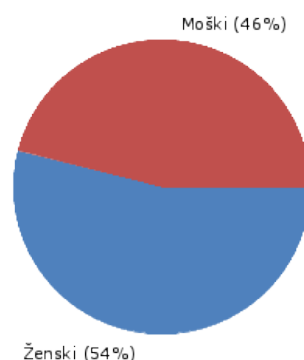
## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1. REZULTATI ANKETNEGA VPRAŠALNIKA

Demografski podatki preiskovancev so prikazani na Slikah 1 in 2. Starost anketirancev je bila med 17 in 49 leti, pri čemer je prevladovala starostna skupina od 21 do 25 let (50% anketirancev), sledila pa ji je skupina preiskovancev, starih od 16 do 20 let. Od 50 anketirancev jih je bilo 27 (54%) ženskega, 23 (46%) pa moškega spola.

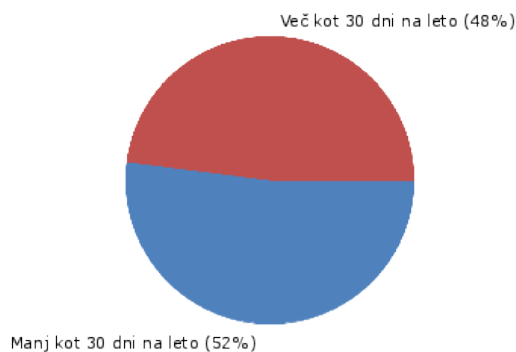


Slika 1: Starost anketirancev (leta);  $\bar{x} = 26,4$  let



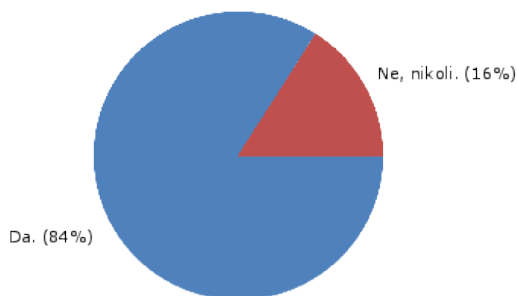
Slika 2: Spol anketirancev (%)

V odgovoru na prvo anketno vprašanje o izpostavljenosti soncu v mladosti (do 18. leta starosti) je 26 preiskovancev (52%) navedlo, da so bili takrat soncu izpostavljeni manj kot 30 dni, 24 (48%) pa jih je bilo soncu izpostavljenih več kot 30 dni na leto (Slika 3).

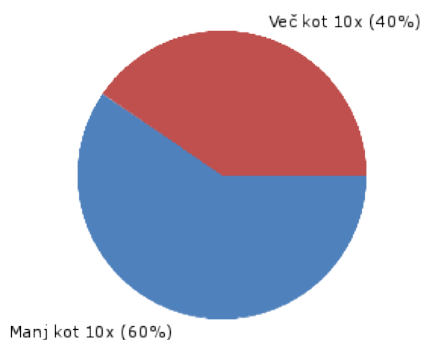


**Slika 3: Izpostavljenost soncu v mladosti (%)**

V mladosti je bilo opečenih 42 anketirancev (84%), 8 (16%) pa je tistih, ki v mladosti ni bilo nikoli opečenih (Slika 4). Petindvajset anketiranih (60%) je bilo v mladosti opečenih manj kot 10x, 17 (40%) pa več kot 10x (Slika 5).

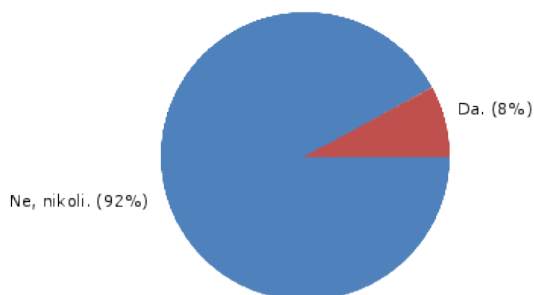


**Slika 4: Delež preiskovancev, ki so oz. niso imeli sončnih opeklin v mladosti (%)**

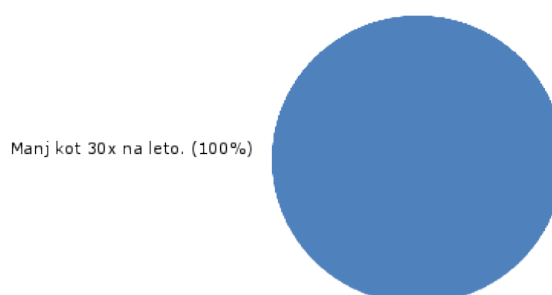


**Slika 5: Delež anketiranih, ki so bili v mladosti manj ali več kot 10x opečeni (%)**

Solarij so obiskovali 4 anketiranci (8%), 46 (92%) pa tega nikoli ni storilo (Slika 6). Vsi omenjeni preiskovanci so bili v solariju manj kot 30x na leto (Slika 7).

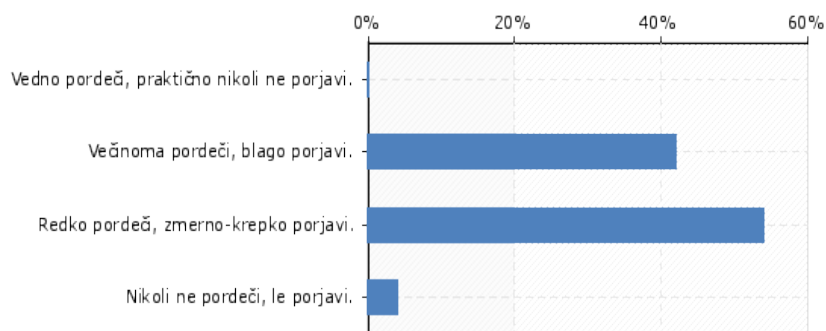


**Slika 6: Delež anketirancev, ki obiskujejo solarij in tistih, ki ga nikoli (%)**



**Slika 7: Pogostost obiskovanja solarija (%)**

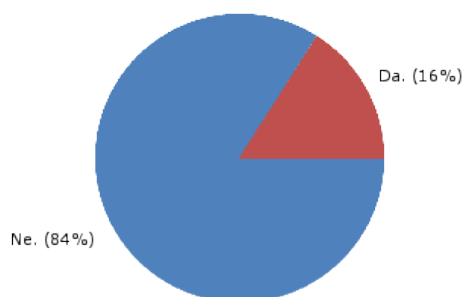
Koža večine preiskovancev (54%) na soncu redko pordeči in zmerno do krepko porjavi, sledijo tisti, katerih koža na soncu večinoma pordeči in blago porjavi (42%), koža 4% anketirancev pa na soncu le porjavi in nikoli ne pordeči (Slika 8).



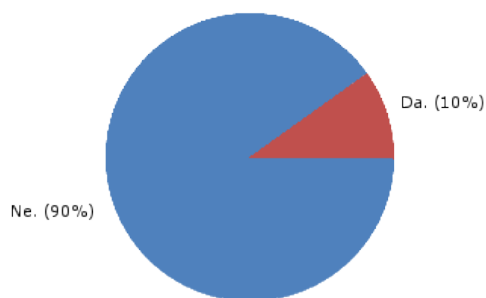
**Slika 8: Reaktivnost oz. odzivnost kože preiskovancev na sonce (%)**

Od 50 anketiranih oseb je bilo 8 (16%) tistih, ki so jim v preteklosti odstranili sumljivo znamenje, 42 (84%) pa takih, pri katerih to ni bilo potrebno (Slika 9).

Med 50 anketiranimi osebami jih je imelo 5 (10%) družinskega člana, ki je zbolel za kožnim rakom, medtem ko v družinah ostalih 45 preiskovancev (90%) takega primera ni bilo (Slika 10).

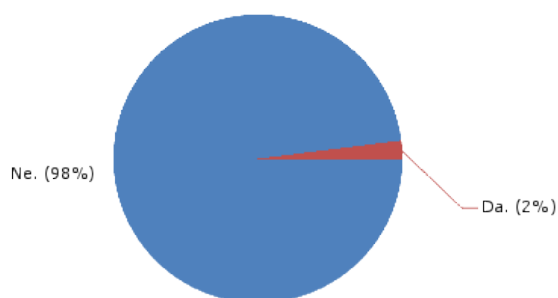


**Slika 9: Delež preiskovancev, ki so jim odstranili sumljiva znamenja (%)**



**Slika 10: Pojavnost kožnega raka pri družinskih članih anketiranih oseb (%)**

Zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, je jemala le 1 oseba (2%) od 50 anketiranih (Slika 11).

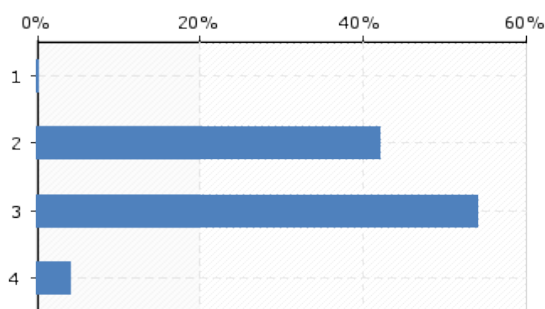


**Slika 11:** Delež preiskovancev, ki so jemali zdravila z delovanjem na imunski sistem (%)

## 4.2. REZULTATI OSEBNEGA PREGLEDA

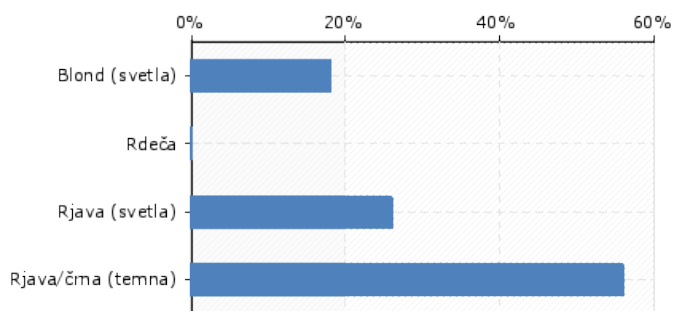
Po opravljenem osebnem pregledu anketirancev smo odgovorili na 7 vprašanj zaprtega tipa in prišli do ugotovitev, ki so navedene v nadaljevanju.

Nihče od preiskovancev ni imel tipa kože I. Največ anketiranih oseb, in sicer 27 (54%) je imelo tip kože III, sledi jim 21 (42%) takih s tipom kože II in 2 osebi (4%) s tipom kože IV (Slika 12).

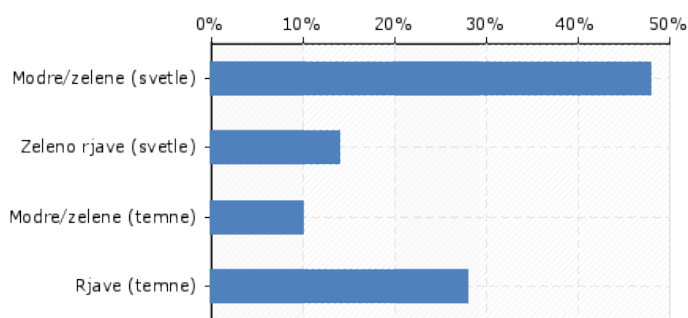


**Slika 12:** Deleži različnih tipov kože 50 anketirancev (%)

Osemindvajset preiskovancev (56%) je imelo temno barvo las (rjavo ali črno), 13 (26%) svetlo rjavo, 9 (18%) pa je bilo blondincev. Nihče od preiskovancev ni imel rdečih las (Slika 13). Svetlo modre ali zelene oči je imelo 24 anketiranih (48%). Temno rjave oči je imelo 14 oseb (28%), 7 (14%) svetle rjavo zelene, 5 (10%) pa temno modre ali temno zelene oči (Slika 14).

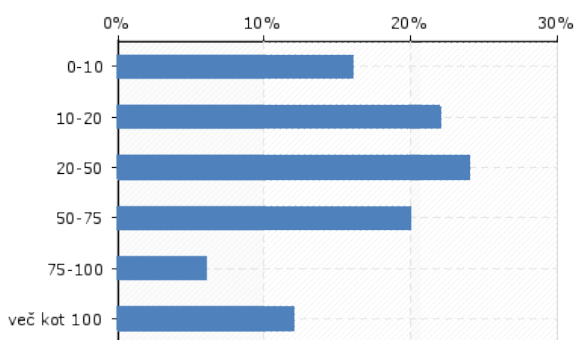


**Slika 13: Delež preiskovancev z različnimi barvami las (%)**



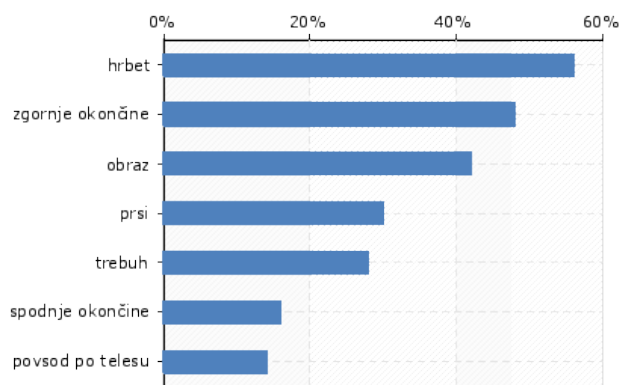
**Slika 14: Delež preiskovancev z različnimi barvami oči (%)**

Največ anketiranih, in sicer 12 (24%), je imelo srednje veliko, to je od 20-50 pigmentnih rašč na koži. Pri 11 osebah (22%) smo našli 10-20 pigmentnih rašč (nizko število nevusov), pri 10 (20%) 50-75 (visoko število nevusov), pri 8 (16%) 0-10 (nizko število nevusov), pri 6 (12%) več kot 100 (zelo visoko število nevusov) in pri 3 osebah (6%) 75-100 pigmentnih kožnih rašč (visoko število nevusov) (Slika 15).

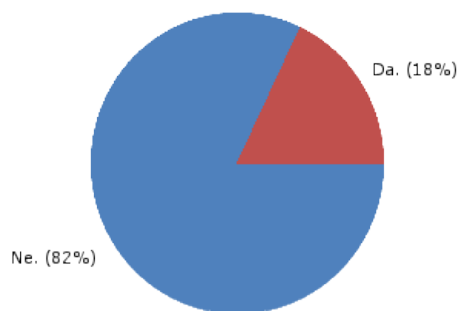


**Slika 15: Delež preiskovancev z različnimi števili nevusov na koži (%)**

Šestinspetdeset odstotkov anketiranih je imelo pigmentne rašče prisotne na hrbtu, 48% na zgornjih okončinah, 42% na obrazu, 30% na prsih, 28% na trebuhu, 16% na spodnjih okončinah, 14% pa povsod po telesu (Slika 16). Od 50 preiskovancev jih je imelo 9 (18%) pege (Slika 17).

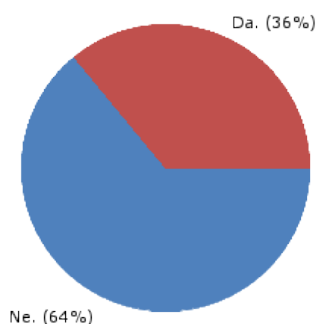


**Slika 16: Delež preiskovancev z različnimi lokalizacijami nevusov (%)**



**Slika 17: Delež oseb s pegami in brez njih (%)**

Glede na odgovore, navedene v anketi in izsledke osebnih pregledov, je imelo 18 oseb (36%) na koži povečano število nevusov zaradi njihovih navad sončenja (Slika 18). Ti rezultati pa niso povsem kredibilni, in sicer zaradi več razlogov. Preiskovanci z velikim številom nevusov, ki so bili soncu izpostavljeni več kot 30 dni letno, bili opečeni ali pa obiskovali solarij, imajo morda genetske predispozicije za nastanek velikega števila pigmentnih kožnih rašč, zato lahko njihove navade sončenja predstavljajo dodaten dejavnik, ki to pospešuje. Tudi dejstvo, da 64% anketiranih ni imelo opaznih posledic sončenja v obliki večje pojavnosti nevusov na koži, si lahko razlagamo na več načinov. Ena od razlag je, da ti preiskovanci niso bili soncu izpostavljeni v tolikšni meri (manj kot 30 dni letno), da niso bili opečeni in niso obiskovali solarija. Druga razlaga pa je ta, da so imele osebe z majhnim ali srednjim številom nevusov, ki so bile kljub temu na soncu več kot 30 dni letno, bile opečene ali so obiskovale solarij, temnejši tip kože, ki je manj reaktiven na UV žarke in manj nagnjen k posledično povečani proliferaciji melanocitov.

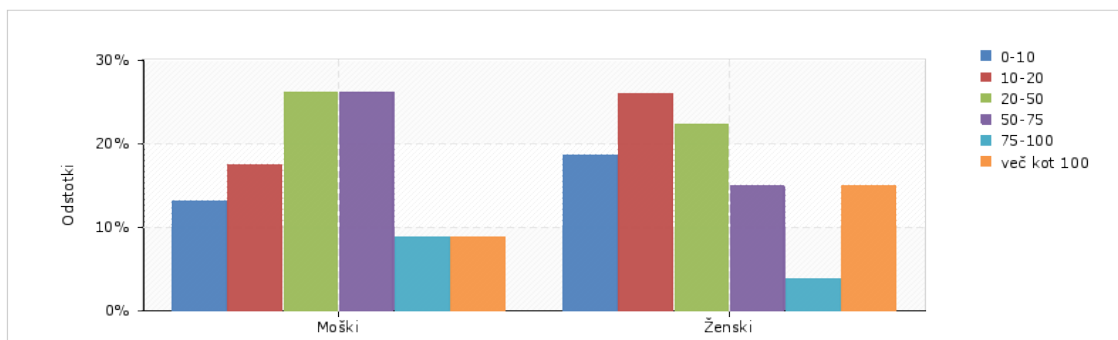


**Slika 18: Delež oseb s povečanim številom nevusov, ki je posledica izpostavljenosti UV žarkom (%)**



### 4.3. ODVISNOST ŠTEVILA PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI OD RAZLIČNIH DEJAVNIKOV

Spol ni statistično pomembno vplival na pojavnost nevusov (N.S.,  $p = 0,59$ ). Deset moških od 23 anketiranih (44%) in 9 žensk od 27 anketiranih (33%) je imelo veliko število nevusov (od kategorije 50-75 dalje). Majhno število pigmentnih rašč (od 0-20) je imelo 7 moških (30%) in 12 žensk (45%), srednje število (20-50) pa 6 moških (26%) in 6 žensk (22%) (Slika 19).

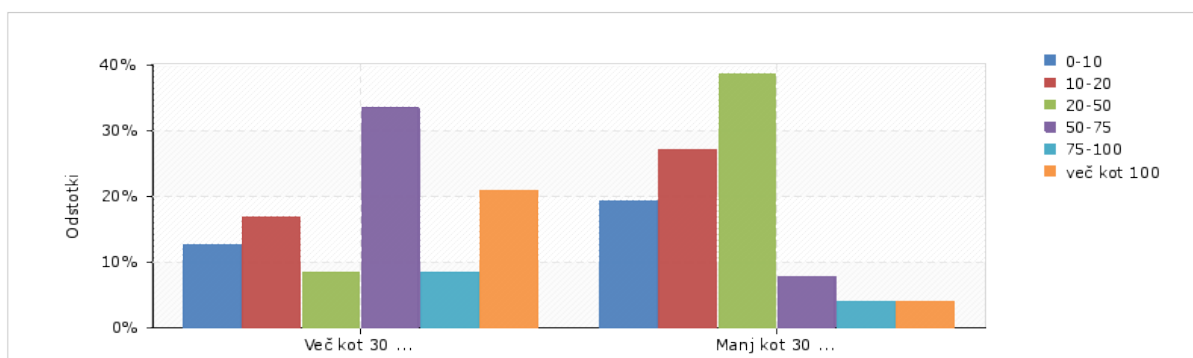


Slika 19: Število pigmentnih rašč na koži glede na spol (%)

Od 50 anketiranih jih je bilo 24 v mladosti soncu izpostavljenih več kot 30 dni na leto, 26 pa manj kot toliko. Petnajst preiskovancev (62%) od 24, ki so bili soncu izpostavljeni več kot 30 dni na leto, je imelo veliko število pigmentnih rašč na koži, 2 (8%) srednje, 7 (30%) pa majhno število. Od 26 oseb, ki so bile soncu izpostavljene manj kot 30 dni na leto, pa so imele 4 (16%) veliko število nevusov, 10 (38%) srednje in 12 (46%) majhno število (Slika 20).

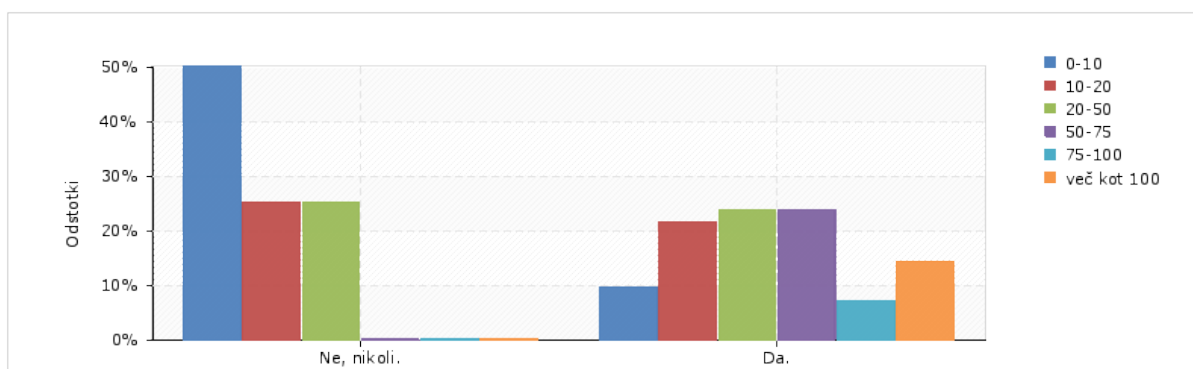
Ti rezultati potrjujejo našo hipotezo o vplivu sonca na pojavnost pigmentnih rašč na koži. Tisti, ki so bili soncu v mladosti izpostavljeni več kot 30 dni letno, so imeli v primerjavi s tistimi, ki so bili v otroštvu na soncu manj kot 30 dni na leto statistično značilno večje število nevusov (\*\*S.,  $p = 0,002$ ).

Prej omenjeni 4 preiskovanci (16%) od 26, ki so imeli veliko število nevusov kljub temu, da so bili v mladosti na soncu manj kot 30 dni na leto, bi lahko imeli genetske predispozicije ali hormonska neravnovesja, ki bi pojasnili ta odstopanja od pričakovanj. Trideset odstotkov od 24 anketiranih, ki so bili v preteklosti na soncu več kot 30 dni letno in so imeli kljub temu majhno število nevusov, pa je imelo bodisi temnejši tip kože (tip III ali IV) in zato boljše zaščitno funkcijo kože pred poškodbami UV sevanja ali pa manjšo sposobnost proliferacije melanocitov.



**Slika 20: Število pigmentnih kožnih rašč glede na pogostost izpostavljanja soncu v mladosti (%)**

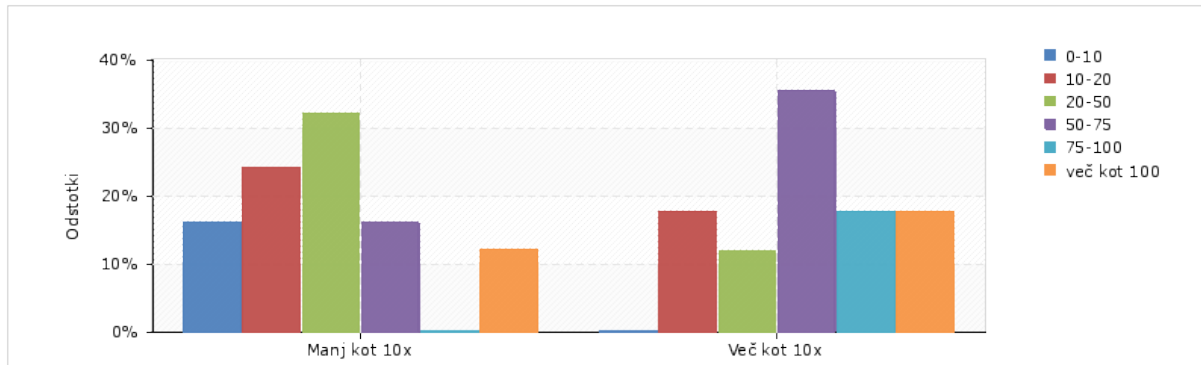
Od 50 anketiranih jih je bilo 42 (84%) takih, ki so bili v mladosti opečeni, 8 (16%) pa takih, ki niso utrpeli sončnih opeklin. Od omenjenih 16%, ki niso bili v tej dobi nikoli opečeni, jih je imelo kar 75% majhno število nevusov, 25% srednje visoko, nihče pa visokega števila pigmentnih rašč. Med 84% preiskovancev, ki so bili v preteklosti opečeni zaradi izpostavljanja soncu, jih je imelo 13 (31%) majhno število nevusov, 10 (24%) srednje, 19 (45%) pa veliko število pigmentnih rašč (Slika 21). Tudi ti rezultati kažejo na povezavo med sončnimi opeklinami in večjim številom nevusov. Statistična analiza je pokazala, da je razlika statistično značilna (\*S.,  $p = 0,029$ ). Tiste osebe, ki niso bile nikoli opečene, sploh nimajo velikega števila nevusov v primerjavi s tistimi, ki so utrpeli sončne opekline (45% od 42 preiskovancev). Pregledali smo tudi, ali število sončnih opeklin, ki smo jih razvrstili v 2 skupini, in sicer manj kot 10 in več kot 10, pri tistih, ki so dobili sončne opekline v preteklosti, vpliva na pojavnost nevusov.



**Slika 21: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost sončnih opeklin v mladosti (%)**

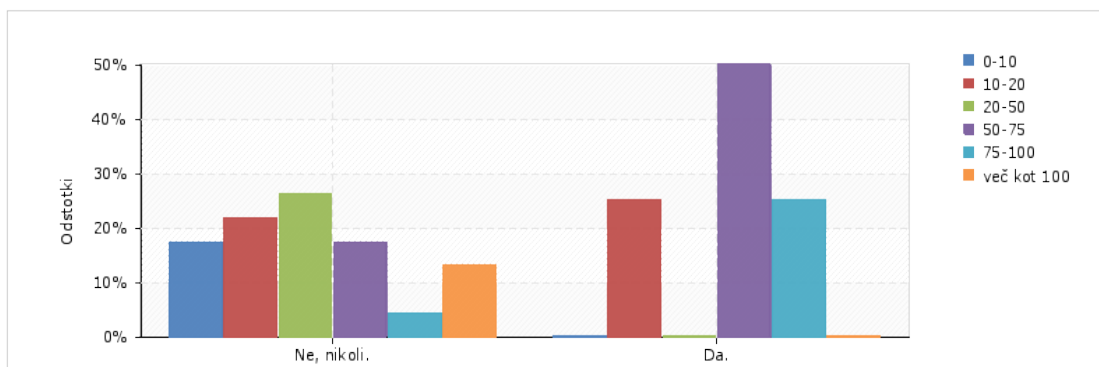
Od 42 anketirancev, ki so v mladosti dobili sončne opekline, jih je bilo 25 opečenih manj kot 10x, 17 pa več kot 10x. Od tistih, ki so bili opečeni manj kot 10x, jih je imelo 10 (40%) majhno število nevusov, 8 (32%) srednje visoko in 7 (28%) veliko število pigmentnih rašč. Od 17 anketiranih, ki so bili v mladosti opečeni več kot 10x, so imeli le 3 (18%) majhno število nevusov, 2 (12%) srednje in kar 12 (71%) veliko število pigmentnih rašč (Slika 22).

Tudi ti rezultati kažejo na vpliv sončnih opeklin na pojavnost nevusov in s tem potrjujejo našo hipotezo. Statistična analiza je pokazala, da je ta razlika statistično značilna (\*S.,  $p = 0,024$ ). Tako kot v objavljenih kliničnih študijah obstaja tudi v naši raziskavi možnost, da rezultati niso verodostojni zaradi nepravilnih odgovorov anketirancev, ki so posledica nepopolnega spomina o številu sončnih opeklin v mladosti.



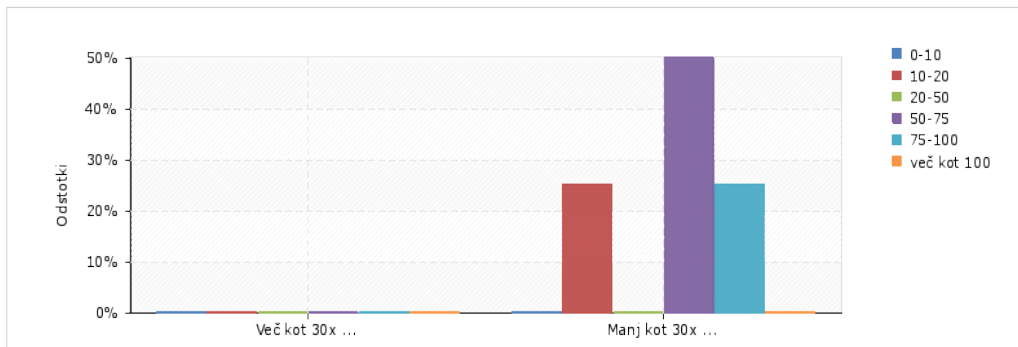
Slika 22: Število pigmentnih rašč na koži glede na število sončnih opeklin v mladosti (%)

Od 50 anketiranih so solarij obiskovali le 4. Števila nevusov pri 46 preiskovancih, ki solarija niso obiskovali, so različnih vrednosti in nobeno od njih ne izstopa. Tako je imelo 18 (39%) omenjenih preiskovancev majhno število pigmentnih rašč, 12 (26%) srednje veliko in 16 (34%) veliko število nevusov. Od 4 anketirancev, ki so obiskovali solarij, pa je imel 1 (25%) majhno število, 3 (75%) pa veliko število nevusov (Slika 23). Zaradi premajhnega števila oseb, ki so obiskovale solarij, ti rezultati niso dovolj za statistično vrednotenje povezave med UV sevanjem solarija in pojavnostjo nevusov.



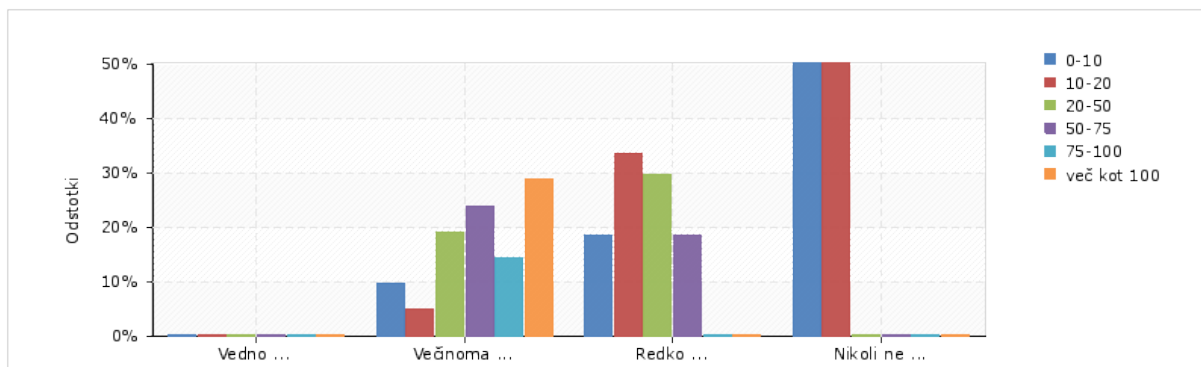
Slika 23: Število pigmentnih kožnih rašč glede na obiskovanje solarija (%)

Vsi 4 preiskovanci, ki so obiskovali solarij, so to počeli manj kot 30x na leto. Ena oseba (25%) od 4, ki so obiskovale solarij manj kot 30x letno, je imela majhno število nevusov, preostale 3 (75%) pa veliko število pigmentnih kožnih rašč (Slika 24).



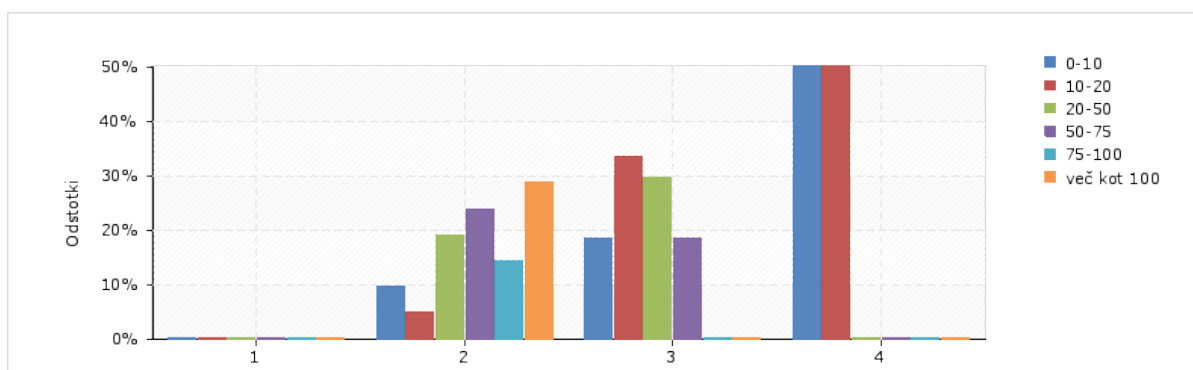
**Slika 24:** Število pigmentnih rašč na koži glede na pogostost uporabe solarija (%)

Od 50 anketiranih ni imel nihče tipa kože, ki na soncu vedno pordeči in nikoli ne porjavi. Od 21 preiskovancev s tipom kože, ki na soncu večinoma pordeči in blago porjavi, so imeli 3 (15%) majhno število nevusov, 4 (19%) srednje visoko in kar 14 (67%) veliko število pigmentnih rašč. Šest oseb od 21 s tem tipom kože je imelo zelo veliko število nevusov (več kot 100). Sedemindvajset anketiranih je imelo tip kože, ki na soncu redko pordeči in zmerno do krepko porjavi. Od teh jih je imelo 14 (52%) majhno število nevusov, 8 (30%) srednje veliko in le 5 (19%) veliko število nevusov, pri čemer nihče ni imel zelo velikega števila letih. Dve osebi pa sta imeli tip kože, ki na soncu le porjavi in nikoli ne pordeči. Pri obeh smo našteali majhno število nevusov (Slika 25). Ti izsledki kažejo na povezavo med odzivnostjo kože na UV sevanje sonca in pojavnostjo nevusov, pri čemer imajo osebe s tipom kože, ki na soncu večinoma pordeči in le blago porjavi, večje število nevusov v primerjavi s tistimi, ki na soncu redko ali nikoli ne pordečijo. Statistična analiza je pokazala, da je ta razlika statistično značilna (\*S.,  $p = 0,016$ ).



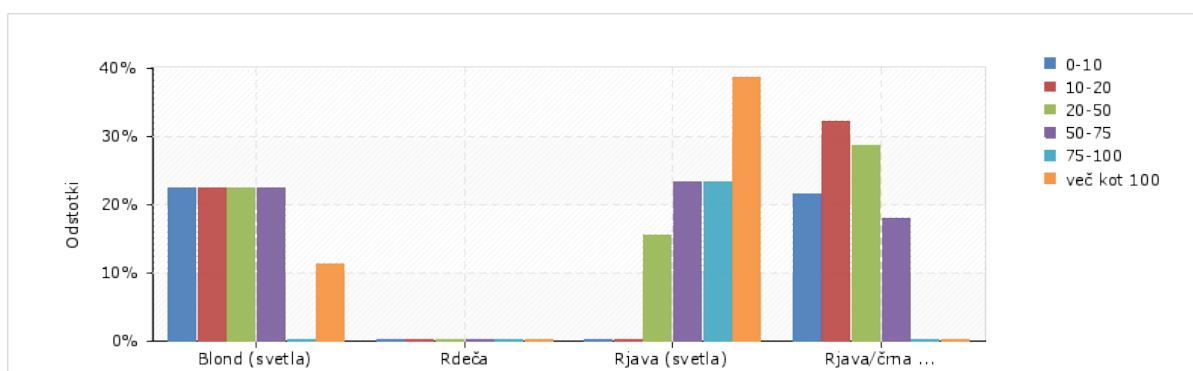
**Slika 25:** Število pigmentnih rašč na koži glede na reaktivnost oz. odzivnost kože na sonce (%)

Rezultati, prikazani na Sliki 25, ki predstavljajo odgovore na vprašanje v anketi, so skladni s tistimi rezultati, prikazanimi na Sliki 26, na kateri je predstavljena povezanost med številom pigmentnih rašč in tipom kože glede na Fitzpatrickovo lestvico, ki upošteva reaktivnost kože preiskovancev in barvo njihovih las in oči.



**Slika 26: Odvisnost števila pigmentnih kožnih rašč od tipa kože (%)**

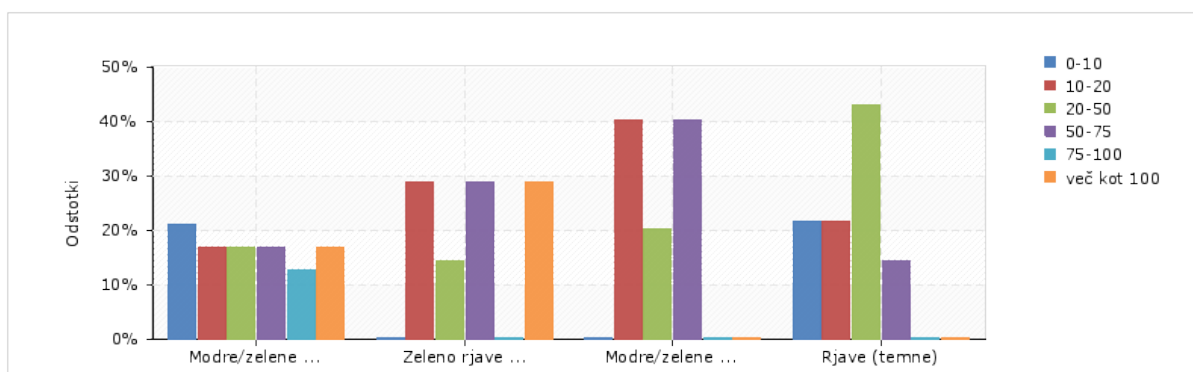
Od 50 anketiranih jih je bilo 9 blondincev, 13 s svetlo rjavimi in 28 s temno rjavo ali črno barvo las. Nihče od preiskovancev ni imel rdeče barve las. Od 9 anketiranih s svetlimi lasmi (blondinci) so imeli 4 (44%) majhno število nevusov, 2 (22%) srednje veliko in 3 (33%) veliko število nevusov. Od 13 preiskovancev s svetlo rjavimi lasmi ni imel nihče majhnega števila pigmentnih rašč, 2 (15%) sta imela srednje veliko število in kar 11 (84%) veliko število nevusov. Od omenjenih 13 anketiranih s svetlo rjavimi lasmi jih je imelo 5 (38%) zelo veliko število nevusov (več kot 100). Od 28 preiskovancev s temno rjavo ali črno barvo las jih je imelo 15 (53%) majhno število nevusov, 8 (29%) srednje veliko in le 5 (18%) veliko število pigmentnih rašč (Slika 27). Vseh omenjenih 18% je imelo od 50 do 75 nevusov. Tudi barva las vpliva na število pigmentnih rašč. Anketiranci s svetlimi rjavimi lasmi so imeli več nevusov v primerjavi s tistimi s temno rjavo ali črno barvo las. Podoben, a manj izrazit rezultat smo dobili tudi pri blondincih. Statistična analiza je pokazala, da so razlike v barvi las in pogostosti nevusov statistično značilne (\*\*S.,  $p = 0,0013$ ).



**Slika 27: Število pigmentnih rašč na koži v odvisnosti od barve las (%)**

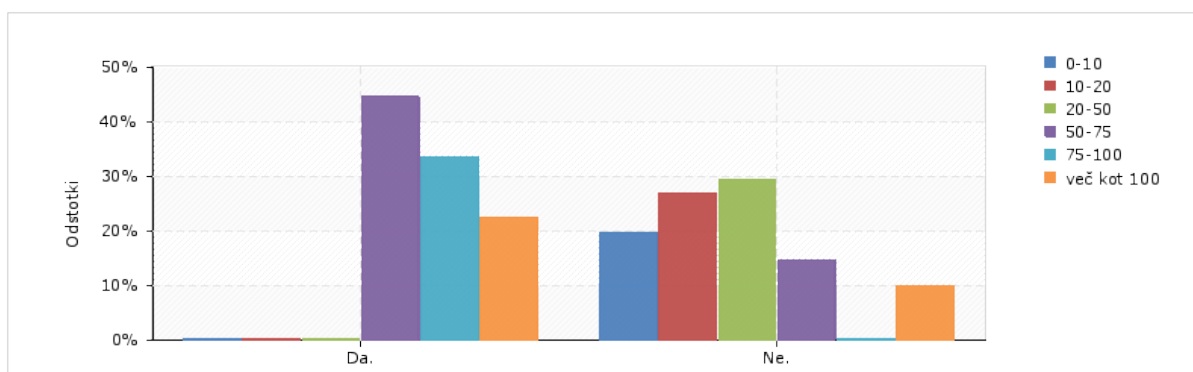
Od 24 anketiranih s svetlo modrimi ali svetlo zelenimi očmi jih je imelo 9 (38%) majhno število nevusov, 4 (17%) srednje veliko in 11 (47%) veliko število pigmentnih rašč. Od 7 preiskovancev s svetlimi zeleno rjavimi očmi sta imela 2 (29%) majhno število, 4 (58%) pa veliko število nevusov. V primerjavi z osebami s svetlimi modrimi ali zelenimi očmi so imeli

tisti s svetlimi rjavo zelenimi očmi več nevusov. Tako smo pri 17% anketiranih s svetlo modrimi ali zelenimi očmi našli zelo veliko število nevusov (več kot 100) v primerjavi z 29% preiskovanci s svetlimi rjavo zelenimi očmi. Od 5 anketiranih, ki so imeli temne modre ali zelene oči, sta imela 2 (40%) majhno število nevusov, 1 (20%) srednje veliko in 2 (40%) veliko število pigmentnih rašč (Slika 28). Na podlagi teh rezultatov zaradi premajhnega števila preiskovancev z določeno barvo oči ne moremo priti do zanesljivih zaključkov. Štirinajst anketiranih je imelo temno rjavo barvo oči, od tega smo pri 6 (42%) našli majhno število nevusov, pri 6 (43%) srednje visoko in le pri 2 (14%) veliko število pigmentnih rašč na koži (Slika 28). Preiskovanci s svetlimi očmi (zelenimi, modrimi ali zeleno rjavimi) so imeli večje število nevusov kot tisti s temno rjavimi očmi, vendar ta razlika ni statistično značilna (N.S.,  $p = 0,39$ ).



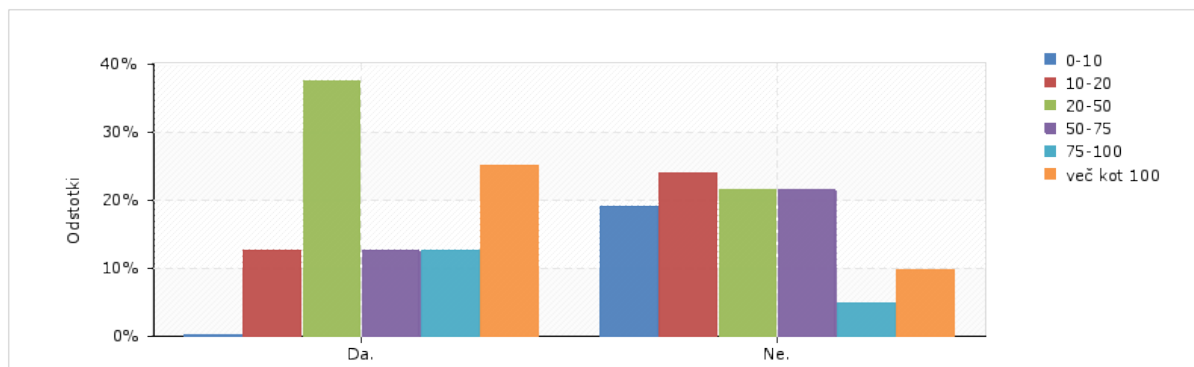
**Slika 28: Število pigmentnih rašč na koži glede na barvo oči (%)**

Pege je imelo 9 anketiranih od 50. Pri vseh teh 9 smo našli veliko število nevusov, in sicer pri 4 (44%) od 50 do 75, pri 3 (33%) od 75 do 100 in pri 2 (22%) več kot 100. Od 41 preiskovanih, ki peg niso imeli, jih je bilo 19 (47%) takih z majhnim številom nevusov, 12 (29%) s srednje velikim in pa 10 (25%) z velikim številom pigmentnih rašč (Slika 29). To kaže na močno povezavo med pegavostjo in pojavnostjo večjega števila nevusov v primerjavi s tistimi, ki peg nimajo (\*\*\*) $S.$ ,  $p = 0,0001$ ).



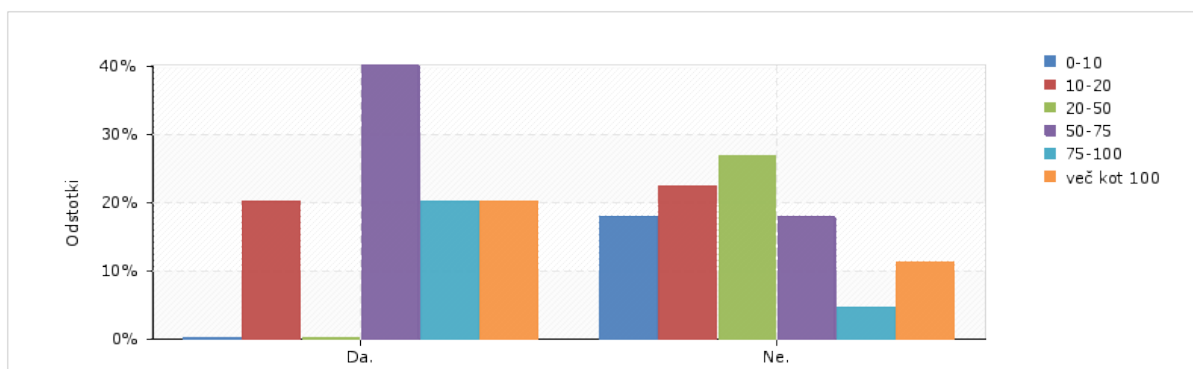
**Slika 29: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost peg (%)**

Osmim anketirancem od 50 so v preteklosti odstranili sumljivo znamenje. Od teh je imel 1 (13%) majhno število nevusov, 3 (38%) srednje visoko in 4 (51%) veliko število pigmentnih rašč. Med 42 preiskovanci, ki jim niso nikoli odstranili sumljivega znamenja, jih je imelo 18 (43%) majhno število nevusov, 9 (21%) srednje veliko in 15 (36%) veliko število nevusov (Slika 30). Čeprav ti rezultati kažejo določen trend odstopanja v korist tistih, ki so jim znamenje odstranili, pa je vzorec 8 oseb v primerjavi z 42 enostavno premajhen, da bi lahko prišli do verodostojnih zaključkov.



**Slika 30: Število pigmentnih rašč na koži glede na predhodne odstranitve sumljivih znamenj (%)**

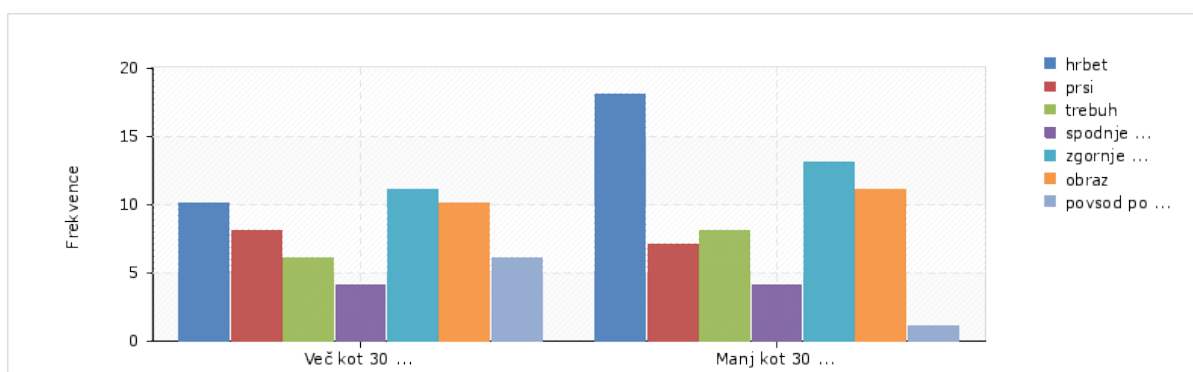
Pet oseb od 50 anketiranih je poročalo o družinskih članih, ki so v preteklosti zboleli za kožnim rakom. Od teh je imel 1 (20%) majhno število, ostali 4 (80%) pa veliko število nevusov. Med 45 anketiranci, ki niso poročali o družinskih članih, ki so zboleli za kožnim rakom, jih je imelo 18 (40%) majhno število nevusov, 12 (27%) srednje veliko in 15 (33%) veliko število pigmentnih rašč (Slika 31). Tako kot v prejšnjem primeru je bil tudi tu vzorec 5 preiskovancev, katerih družinski člani so zboleli za kožnim rakom glede na 45 oseb, pri katerih v družini ni bilo primerov kožnega raka, za primerjavo bistveno premajhen, da bi lahko prišli do verodostojnih zaključkov.



**Slika 31: Število pigmentnih rašč na koži glede na prisotnost ali odsotnost kožnega raka v družini (%)**

#### 4.4. ODVISNOST LOKALIZACIJ PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI OD IZPOSTAVLJANJA SONCU

Od 26 preiskovancev, ki so bili soncu izpostavljeni manj kot 30 dni letno, jih je imelo 18 nevuse na hrbtu, 13 na zgornjih okončinah, 11 na obrazu, 8 na trebuhu, 7 na prsih, 4 na spodnjih okončinah in le 1 povsod po telesu. Od 24 oseb, ki so bile na soncu več kot 30 dni na leto, pa jih je imelo največ, to je 11, nevuse na zgornjih okončinah, 10 na obrazu, 10 na hrbtu, 8 na prsih, 6 na trebuhu, 6 povsod po telesu in 4 na spodnjih okončinah (Slika 33). V skupini oseb, ki so bile soncu izpostavljene več kot 30 dni na leto, je več takih z nevusi po celem telesu, kot pa je tistih, ki so bili na soncu manj kot 30 dni na leto. To pomeni, da na posameznike z velikim številom nevusov, ki imajo verjetno nagnjenost k večji proliferaciji melanocitov, sonce vpliva tako, da se pigmentne rašče pojavijo tudi na delih telesa, ki večinoma niso izpostavljeni UV žarkom. Dokaz za to so preiskovanci, ki so bili na soncu manj kot 30 dni letno in so imeli v primerjavi s tistimi, ki so bili soncu izpostavljeni kot 30 dni na leto, več nevusov po hrbtu, ki večinoma ni bil izpostavljen soncu. Ostale razlike med lokalizacijami pigmentnih rašč pa so bile minimalne. Statistična analiza teh rezultatov ni pokazala značilnih razlik (N.S.,  $p = 0,42$ ).



Slika 32: Lokalizacije pigmentnih rašč na koži glede na izpostavljanje soncu (frekvence)



## 5. SKLEP

Izvedli smo anketo in osebni pregled 50 oseb, starih od 17 - 49 let. Glede na pridobljene rezultate smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Izpostavljanje soncu v mladosti je statistično značilno ( $p = 0,002$ ) vplivalo na število pigmentnih rašč, prisotnih na koži preiskovancev, ki so bili soncu v tem obdobju izpostavljeni več kot 30 dni letno. Petnajst posameznikov (62%) od 24, ki so bili soncu izpostavljeni več kot 30 dni na leto, je imelo veliko število pigmentnih rašč na koži v primerjavi z le 4 (16%) od 26, ki so bili v mladosti na soncu manj kot 30 dni letno.
- Sončne opekline v mladosti statistično značilno vplivajo na pojavnost pigmentnih rašč na koži ( $p = 0,029$ ). Od 16% oseb, ki v mladosti niso bile nikoli opečene, ni imela nobena velikega števila pigmentnih rašč v primerjavi s tistimi, ki so bili opečeni v tem obdobju življenja (45% od 42 preiskovancev). Prav tako na pojavnost pigmentnih rašč na koži statistično značilno vpliva tudi število sončnih opeklin v mladosti ( $p = 0,024$ ). Od 25 anketiranih, ki so bili opečeni manj kot 10x, jih je imelo 28% veliko število pigmentnih kožnih rašč v primerjavi s 17 (71%), ki so bili na soncu opečeni več kot 10x.
- Rezultati ankete so pokazali statistično značilne povezave med tipom kože (od 21 oseb s tipom kože II jih je imelo 67% veliko število pigmentnih rašč v primerjavi z 19% od 27 oseb s tipom kože III,  $p = 0,016$ ), barvo las (od 13 preiskovancev s svetlo rjavimi lasmi jih je imelo 61% veliko število pigmentnih rašč v primerjavi z 18% od 28 preiskovancev s temno barvo las,  $p = 0,0013$ ) in pegavostjo (vseh 9 anketiranih oseb s pegami je imelo veliko število pigmentnih rašč,  $p = 0,0001$ ) ter pojavnostjo pigmentnih rašč na koži.
- Pri ostalih vprašanjih pa zaradi premajhnega števila anketirancev ne moremo podati verodostojnih zaključkov.

Zavedati se moramo, da je bila naša skupina preiskovancev majhna in da so posledično rezultati zgolj informativni, kar pomeni, da le nakazujejo določene trende.

## 6. VIRI

1. <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma>. *Melanoma; dostopano 23.3.2015*
2. Herschkovitz L., Schachter J., Treves A.J., Besser M.J. Focus on adoptive T cell transfer trials in melanoma. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 260267.
3. Mitchell J.K., Leslie K.S. Melanoma death prevention: moving away from the sun. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (6): 169-175.
4. Tucker M.A., Goldstein A.M. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003; 22: 3042–3052
5. Fagundo E., Rodríguez-García C., in drugi. Analysis of phenotypic characteristics and exposure to UV radiation in a group of patients with cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102 (8): 599-604.
6. Gandini S., Sera F., in drugi. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (1): 45-60.
7. Nagore E., Botella-Estrada R., in drugi. Clinical and epidemiologic profile of melanoma patients according to sun exposure of the tumor site. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100 (3): 205-211.
8. J.M., Elwood. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg.* 1992; 16 (2): 157-165.
9. Gandini S., Autier P. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107 (3): 362-366.
10. Marks R., Whiteman D. Sunburn and melanoma: how strong is the evidence? *BMJ.* 1994; 308: 75-76.
11. Veierød M.B., Adami H.O. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19 (1): 111-120.
12. <http://www.news-medical.net/health/Melanoma-Symptoms-and-Cause.aspx>. *Melanoma symptoms and causes, dostopano 6.4.2015*
13. V., Bataille. Melanoma. Shall we move away from the sun and focus more on embryogenesis, body weight and longevity? *Med Hypotheses.* 2013; 81 (5): 846–850.
14. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC1R>. *MC1R - melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor), dostopano 6.4.2015*
15. Thomas N.E., Edmiston S.N., in drugi. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16 (5): 991-997.
16. Chaudru V., Chompret A., in drugi. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (10): 785-795.
17. Bishop D.T., Demenais F. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (12): 894-903.

18. Robbins, Cotran. *Pathologic Basis of Disease*. s.l. : Elsevier, 2005. str. 1232. ISBN 0-8089-2302-1.
19. Garland C., Garland F., Gorham E. Could sunscreens increase melanoma risk? *Am J Public Health*. 1992, 82 (4): 614–615.
20. <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-929-vitamin%20d.aspx?activeingredientid=929&activeingredientname=vitamin%20d>. *Vitamin D: uses, side effects, interactions and warnings*, dostopano 6.4.2015
21. Newton-Bishop J.A., Chang Y.M., in drugi. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. *Eur J Cancer*. 2011, 47 (5): 732-741.
22. Wachsmuth R.C., Turner F., in drugi. The Effect of Sun Exposure in Determining Nevus Density in UK Adolescent Twins. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005, 124: 56-62.
23. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/233838.php>. *What are moles? What are melanocytic nevi*, dostopano 13.4.2015
24. <http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/guide/moles-freckles-skin-tags>. *Moles, freckles, skin tags: types, causes, treatments*, dostopano 14.4.2015
25. Bataille V., Kato B.S., in drugi. Nevus size and number are associated with telomere length and represent potential markers of a decreased senescence in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (7): 1499-1502.
26. Gallagher R.P., McLean D.I. The epidemiology of acquired melanocytic nevi: A brief review. *Dermatol Clin*.1995; 13 (3): 595-603.
27. Holly E.A., Kelly J.W., in drugi. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*.1987; 17: 459-468.
28. Cooke K.R., Spears G.F., Skegg D.C. Frequency of moles in a defined population. *J Epidemiol Comm Health*.1985; 39: 48-52.
29. English J.S., Swerdlow A.J., in drugi. Relation between phenotype and banal melanocytic naevi. *Br Med J*. 1987; 294: 152-153.
30. Schwartzbaum J.A., Setzer W., Kupper L.L. An exploratory analysis of the occupational correlates of large pigmented nevi at Lawrence Livermore National Laboratory. *J Occup Med*. 1990; 32: 605-611.
31. Augustsson A., Stienner U., in drugi. Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure and site-specific counts predicting total number of naevi. *Acta Dermatol Venereol*. 1992; 72: 123-127.
32. Kopf A., Lazar M., in drugi. Prevalence of nevocytic nevi on lateral and medial aspects of arms. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978, 4: 153-158.
33. Green A., Bain C., MacLennan R., in drugi. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Rec Res Cancer Res*. 1986; 102: 83-96.

34. Richard M.A., Grob J.J., in drugi. Role of sun exposure on nevus, first study in age-sex phenotype controlled populations. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 1280-1285.
35. Sigg C., Pelloni F. Frequency of acquired melanocytic nevi and their relationship to skin complexion in 939 school children. *Dermatologica.* 1989; 179: 123-128.
36. Green A., Siskind V., in drugi. Melanocytic nevi in school children in Queensland. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 1054-1060.
37. Sorahan T., Ball P., Grimley R., in drugi. Benign pigmented nevi in children from Kidderminster England: Prevalence and associated factors. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 747-750.
38. Gallagher R.P., McLean D.I., Yang C.P., in drugi. Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 466-471.
39. Gallagher R.P., McLean D.I., Yang C.P., in drugi. Suntan, sunburn and pigmentation factors and frequency of acquired melanocytic nevi in children. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 770-776.
40. Pope D., Sorahan T., in drugi. Benign pigmented nevi in children. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1202-1206.
41. Kelly J.W., Rivers J.K., in drugi. A major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian school children. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 40-48.
42. English D.R., Armstrong B.K. Melanocytic nevi in children I: Anatomic sites and demographic and host factors. *Am J Epidemiol.* 1994; 139: 390-401.
43. English D.R., Armstrong B.K. Melanocytic nevi in children II: Observer variation in counting nevi. *Am J Epidemiol.* 1994; 139: 402-407.
44. <http://dermatology.about.com/od/cosmeticprocedure/a/fitzpatrick.htm>. *Fitzpatrick Classification scale, dostopano 3.5.2015*

## 7. PRILOGA 1: ANKETNI VPRAŠALNIK

Starost: \_\_\_\_\_

Spol (obkrožite): moški ženski

- 1) **Kako pogosto ste bili v mladosti (do 18.leta) izpostavljeni soncu?**
  - a) Več kot 30 dni na leto
  - b) Manj kot 30 dni na leto
- 2) **Ali ste bili v mladosti (do 18.leta) opečeni zaradi izpostavljanja soncu?**
  - a) Ne, nikoli
  - b) Da
- 2.1) **Če je odgovor DA, kolikokrat?**
  - a) Manj kot 10x
  - b) Več kot 10x
- 3) **Ali obiskujete solarij?**
  - a) Ne, nikoli
  - b) Da
- 3.1) **Če je odgovor DA, kako pogosto ga obiskujete?**
  - a) Več kot 30x na leto
  - b) Manj kot 30x na leto
- 4) **Kako vaša koža odreagira, če je izpostavljena soncu?**
  - a) Vedno pordeči, praktično nikoli ne porjavi
  - b) Večinoma pordeči, blago porjavi
  - c) Redko pordeči, zmerno – krepko porjavi
  - d) Nikoli ne pordeči, le porjavi
- 5) **Ali so vam v preteklosti odstranili kakšno znamenje, ker je bilo le-to sumljivo?**
  - a) Da
  - b) Ne
- 6) **Ali je kdo v družini že zbolel za kožnim rakom?**
  - a) Da
  - b) Ne
- 7) **Ali jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (ciklosporini, kortikosteroidi, biološka zdravila)?**
  - a) Da
  - b) Ne

## 8. PRILOGA 2: VPRAŠANJA PRI OSEBNEM PREGLEDU

### 1) TIP KOŽE:

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4

### 2) BARVA LAS:

- a) Blond (svetla)
- b) Rdeča
- c) Rjava (svetla)
- d) Rjava/črna (temna)

### 3) BARVA OČI:

- a) Modre/zelene (svetle)
- b) Zeleno rjave (svetle)
- c) Modre/zelene (temne)
- d) rjave (temne)

### 4) ŠTEVILO PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI:

- a) 0-10
- b) 10-20
- c) 20-50
- d) 50-75
- e) 75-100
- f) Več kot 100

### 5) LOKALIZACIJE PIGMENTNIH RAŠČ NA KOŽI (možnih je več odgovorov):

- a) Hrbet
- b) Prsi
- c) Trebuh
- d) Spodnje okončine
- e) Zgornje okončine
- f) Obraz
- g) Povsod po telesu

**6) PRISOTNOST PEG:**

a) Da

b) Ne

**7) ALI SO NA KOŽI VIDNE POSLEDICE SONČENJA?**

a) Da

b) Ne