

## **Efekti dermokozmetičkih / kozmetičkih preparata za posvetljivanje kože – šta je realno očekivati?**

**Snežana Tatljak-Nikolić, Snežana Savić\*, Gordana Vuleta, Jela Milić**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

\*Autor za korespondenciju: e-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Hiperpigmentacije predstavljaju poremećaje boje kože, kose, sluzokože i noktiju koji nastaju usled povećane količine melanina u ovim oblastima, a karakterišu se kao tamna područja, često neprihvatljivog izgleda.

Poreklo nastanka hiperpigmentacija su različiti spoljašnji i unutrašnji faktori, kao što su štetno delovanje sunčevih zraka, razne postinflamacije koje nastaju nakon povreda, hemijskog pilinga ili terapije laserom, kao i uticaj nekih lekova ili hemijskih sredstava, ali i starenja kože.

Danas se teži ujednačenom tenu, bez pega i fleka, prozračnom i baršunastom, a skoro polovina planete smatra belu put idealom lepote.

U afričkim i azijskim zemljama postoji ogroman rast tržišta proizvoda za izbeljivanje/posvetljivanje kože. U Evropi, preparati za izbeljivanje/posvetljivanje kože se uglavnom traže kao specijalni tretmani za izjednačavanje tena, uklanjanje fleka i pega ili u slučaju pojačane pigmentacije, posebno na otvorenim delovima kože.

Formulisani proizvod za posvetljivanje/izbeljivanje kože koji je kvalitetan, stabilan i efikasan je veliki izazov za kozmetologe. Na raspolaganju je veliki broj kozmetički aktivnih supstanci (KAS), koje različitim mehanizmima dovode do smanjenja pigmentacija; ali je i velika razlika među njima u vidljivim efektima koje ostvaruju, čak i posle dugotrajne primene. U radu su izneti noviji podaci o mehanizmu delovanja i efektima posvetljivanja kože proizvoda koji sadrže retinoide, hidrohionon, kojic kiselinu, niacinamid, glikolnu kiselinu, ekstrat glicirize, rezorcinol ili undecilenoil fenilalanin.

***Ključne reči:*** melanogeneza, KAS za posvetljivanje kože, mehanizam dejstva, efekti

---

## Melanogeneza- mehanizam nastajanja melanina

Boja kože zavisi od pigmenata kao što su hemoglobin, karoten i melanin, ali je melanin određuje u najvećoj meri. Rasne razlike u boji kože uslovljene su brojem, veličinom, oblikom, rasporedom i degradacijom melanozoma, organela u kojima se ovaj pigment nalazi. Njih stvaraju epidermalne ćelije melanociti i predaju okolnim keratinocitima. Boja kože je genetski određena i takođe zavisna od delovanja sunčeve svetlosti. Pored toga, na nju utiče i endokrini sistem, što se ispoljava u trudnoći i izvesnim endokrinim poremećajima (1-3).

Melanociti pripadaju bazalnom sloju epidermisa u kome grade horizontalnu mrežu. To su ćelije nepravilnog oblika sa nastavcima koji podsećaju na dendrite, pa se po njima nazivaju dendritske ćelije. Svaki melanocit okružen je grupom keratinocita sa kojima je u funkcionalnoj vezi i čini epidermalnu melaninsku jedinicu. Jedan melanocit snabdeva melaninom oko 36 keratinocita. Broj aktivnih melaninskih jedinica znatno varira u pojedinim delovima tela. Najviše ih ima na licu i u genitalnom predelu, a najmanje na trupu i taj se broj sa starošću progresivno smanjuje. Izloženi delovi kože imaju dvostruko veći broj melanocita nego neizloženi (3).

Nastajanje melanina se obavlja u specifičnim organelama melanocita koje se nazivaju *melanozomi*. Oni nastaju u Goldži aparatu, gde se u njih inkorporiraju: enzim tirozinaza koji učestvuje u sintezi melanina i jedan protein koji čini njihov matriks, na koji se veže melanin i tako nagradi melanoprotein (3). Tirozinaza se stvara u neaktivnom obliku, a njenu aktivnost kontrolišu različiti faktori. Aktiviraju je ultraljubičasti zraci, a inhibiraju jedan protein i glutation.

Melanin je kompleksan makromolekul koji se sastoji od subjedinica izvedenih iz dihidroksifenilalanina (DOPA). U procesu sinteze ovog pigmenta samo je prva reakcija enzimski kontrolisana, dok se ostale odigravaju spontano i njihovu brzinu isključivo kontroliše fizička sredina (3) (Slika1).

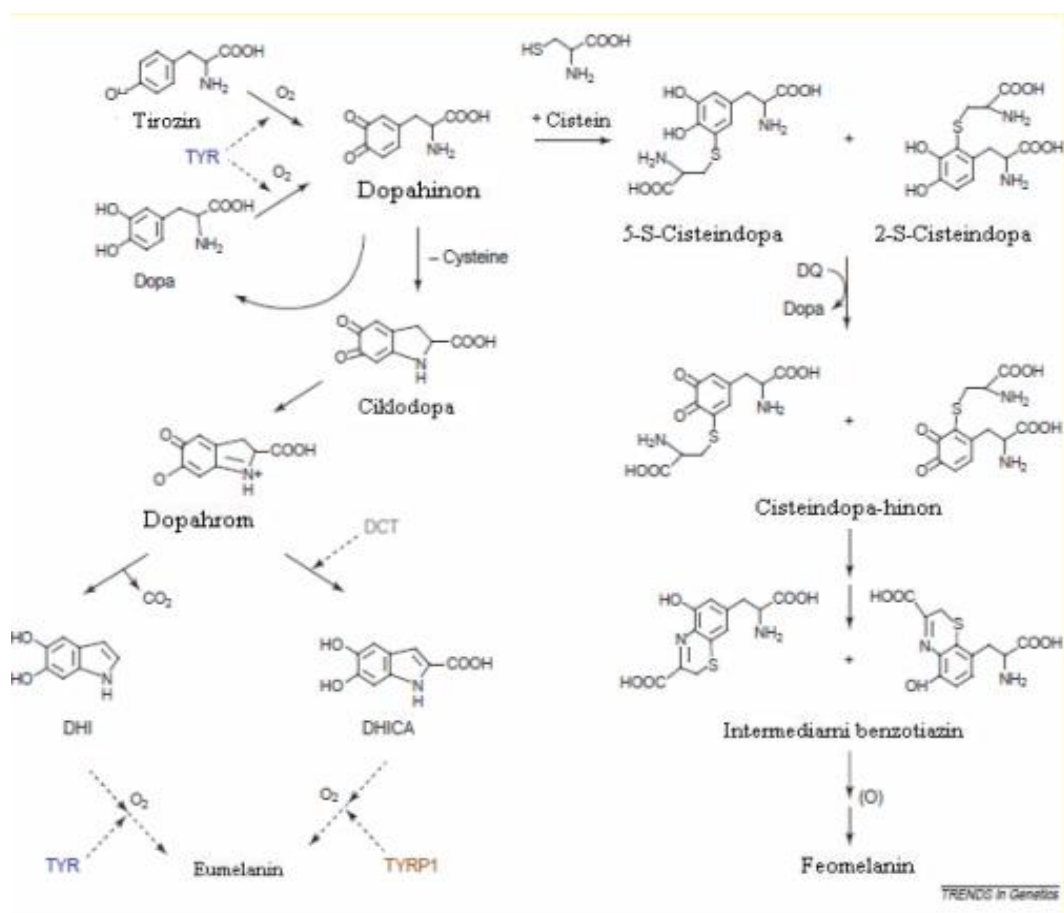
Tirozin pod uticajem tirozinaze i u prisustvu molekularnog kiseonika podleže oksidativnoj hidrosilaciji i prelazi u DOPA. Zatim se pod dejstvom tirozinaze odigrava dehidrogenacija, takođe u prisustvu kiseonika i DOPA prelazi u DOPA-hinon. DOPA stimuliše delovanje tirozinaze, smanjuje sopstvenu količinu i na taj način ograničava prvu reakciju u sintezi melanina. DOPA-hinon je nestabilno jedinjenje koje dehidrogenacijom prelazi u crveni pigment DOPA-hrom. Iz ovog jedinjenja dekarboksilacijom i rearanžiranjem nastaje 5,6- dihidroksiindol (DHI) koji se oksidiše u indol 5,6- hinon. To je monomer iz koga se polimerizacijom stvara melanin (DHI-melanin). Melanin je, prema tome, polihinon (3). On se vezuje za protein matriksa melanozoma u melanoprotein. **DHI-melanin** je crne boje i spada u **eumelanine**.

U prisustvu TRP-2 (eng. *tyrosinases-related protein-2*) nastaje 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilna kiselina (DHICA). TRP-1 (eng. *tyrosinases-related*

*protein-1*) potpomaže oksidaciju i polimerizaciju **DHICA-melanina** koji je braon boje (spada u **eumelanine**).

Ukoliko su prisutni sulfhidrilni donori (glutation ili cistein) može biti stvorena cistein-DOPA, a daljom oksidacijom, ciklizacijom i polimerizacijom nastaje **feomelanin** (žute ili crvene boje). Oba eumelanina obezbeđuju bolju fotozaštitu od feomelanina.

U toku stvaranja melanina postupno se smanjuje aktivnost tirozinaze, a u melanozomima akumulira melanin, dok se konačno ne pretvori u melaninske granule. Melanozomi se u keratinocitima raspoređuju pojedinačno ili u grupama iznad i pored nukleusa, na taj način štiteći DNK ovih ćelija. Keratinociti, pomerajući se prema površini epidermisa, nose sa sobom melanin koji su primili od melanocita. Na taj način svi epidermalni slojevi deluju kao apsorpcioni štitnik od UV zraka (3). Melanin ima biološki značaj za kožu, odnosno smatra se da štiti dublje delove kože od delovanja UV zraka.



Slika1 Sinteza melanina  
Figure1 Synthesis of melanin

## Faktori koji utiču na proces melanogeneze

Hiperpigmentacije su dermatoze kod kojih se javlja abnormalni sadržaj melanina u koži, sluzokoži, kosi i noktima. One nastaju usled poremećaja u broju melanocita, distribuciji melanozoma i priozvodnji melanina. Kada je melanin deponovan u epidermu, koža ima mrku boju, a melanin u dermu dovodi do nastajanja sivo-mrke boje (2).

Faktori nastanka hiperpigmentacija dele se na spoljašnje i unutrašnje.

Spoljašnji faktori nastanka hiperpigmentacija su: fizički faktori (UV zraci,  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  jonizujućii zraci) i hemijske supstance i lekovi kao što su jedinjenja arsena, betaksalol, minociklin, 5-fluorouracil, antibiotici (klofazimin i aminociklin), kinin i dr.

Unutrašnji faktori nastanka hiperpigmentacija su: nasledni ili razvojni poremećaji (Bloomov sindrom, Watsonov sindrom i dr.); endokrini poremećaji (trudnoća, terapija estrogenima, Addisonova bolest, tumori koji proizvode ACTH i MSH); zapaljenja i infekcije (akne, postinflamatorne melanoze, egzantemi, alergije na lekove, hemijski piling, psorijaza, atopijski dermatitis i dr.), ili neoplazme (melanom, mastocitoza, *Acanthosis nigricans* sa adenokarcinomom) (1).

**UV zraci** pojačavaju pigmentaciju kože, a njihovo delovanje zavisi od talasne dužine. UVA zraci (320-400 nm), kao i zraci vidljivog dela spektra, izazivaju brzu promenu pigmentacije koja se manifestuje posle nekoliko minuta, dostiže maksimum u toku 1-2 sata i gubi se nakon 24 sata. Ova promena se pripisuje redistribuciji melanozoma u melanocitima i keratinocitima (ne dolazi do rasta količine melanina, već samo do oksidacije postojećeg pigmenta koji prelazi u dendritske produžetke melanocita (2)).

UVB zraci (290-320 nm) izazivaju odloženu pigmentaciju koja se javlja posle nekoliko dana. Ona je vezana za povećanje broja melanocita i broja dendritskih nastavaka kao i za aktivnost tirozinaze. Smatra se da ova reakcija kože ima adaptivni, protektivni značaj u smislu zaštite od ponovnog ozračivanja. Mehanizam delovanja UVB zraka na melanocite je delimično razjašnjen.

**Radijacije** sa talasnim dužinama ispod 10 nm (gama zraci, X-zraci) jonizuju molekule što može dovesti do oštećenja DNK i ćelije. U zavisnosti od ukupne doze opisuju se razne kožne promene iza kojih, obično pri povlačenju, ostaju hiperpigmentacije (2).

Na melanogenezu utiču hormoni hipofize kao što su  **$\alpha$ -MSH-hormon** ili **melanotropin**, koji izaziva deobu melanocita i stimuliše sintezu tirozinaze i **ACTH** ili **adenokortikotropni hormon**.

Molekul adenokortikotropnog hormona sadrži  $\alpha$ -melanocit-stimulirajući hormon ( $\alpha$ -MSH). Ta zajednička struktura je odgovorna za ekscesivno potamnjenje kože kod Addisonove bolesti (bronzana bolest).

Ženski seksualni steroidi takođe deluju stimulatивно na melanocite. To delovanje izraženo je u graviditetu i ispoljava se pojačanom pigmentacijom kože čela i obraza (melasma), kao i u žena koje primaju hormonsku terapiju (3).

U slučaju inflamacija, keratinociti proizvode **prostaglandin E<sub>2</sub>** (PGE<sub>2</sub>) koji aktivira tirozinazu, a time i proces melanogeneze (4).

## Podela i vrste pigmentacija

Prema površini koju zahvataju, hiperpigmentacije mogu biti generalizovane i ograničene.

**Generalizovane hiperpigmentacije obuhvataju:** - *melanodermiju* kao difuznu pigmentaciju kože koja nastaje usled povišene količine pigmenta melanina. Addisonova bolest je tip melanodermije čiji je uzrok endokrinog porekla, a promene su posledica oštećenja nadbubrega; - hronične infekcije (malarija, tuberkuloza), Hodgkin, difuzne sklerodermije, sistemski *lupus eritematosus*, oboljenja bubrega i jetre (2).

### U ograničene hiperpigmentacije spadaju:

*Lentigo* - javlja se u vidu ravnih makuloznih promena ovalnog ili okruglog oblika, jasnih granica i dijametra i do nekoliko milimetara. Promene su mrke boje i na suncu se ne menjaju. Mogu se javiti na bilo kom delu tela. Ovde dolazi do povećanja broja melanocita u bazalnom sloju, ali bez njihovog grupisanja (2).

*Lentigo solaris* - karakteriše se pojavom ograničenih, pigmentovanih makula na koži izloženoj suncu. Promene nastaju usled hroničnog izlaganja suncu, tako da dolazi do povećanog broja melanocita u bazalnom i suprabazalnom sloju epiderma. Promene su najčešće na dorzalnim stranama šake, podlakticama i licu. Sastoje se od umereno mrkih makula, čije dimenzije obično ne prelaze 1 cm. Ivice su im oštre, ali nepravilne, a epiderm stanjen. Promene se spontano ne povlače, a pri izlaganju svetlosti postaju tamnije (2).

*Chloasma (Melasma)* - jeste hiperpigmentacija ograničena na licu. Javlja se kod žena u graviditetu i kod osoba koje uzimaju kontraceptive, što ukazuje na endokrino poreklo promena (povećanje estrogena, progesterola, blaga ovarijalna disfunkcija). Kozmetička sredstva takođe mogu biti uzrok (fotodinamski efekat) nastanka melazme. Ređe se može videti i kod muškaraca. Promene su lokalizovane na čelu, obrazima i bradi, u vidu simetričnih, nepravilnih, pigmentisanih površina mrke boje. Pigmentacija se pojačava posle izlaganja suncu, a obično se povlači u nesunčanom periodu. Promene se mogu povući posle eliminacije uzročnika, ali mogu perzistirati i godinama (2).

*Ephelides* (efelide) - karakterišu se pojavom pigmentnih makula na predelima izloženim suncu. Promene su autozomno dominantno nasledne. Normalna koža i pigmentovane makule imaju isti broj melanocita, ali se razlikuju po tipu melanozoma: u pigmentovanim makulama nalazi se eumelanin, a na svetloj koži feomelanin. Efelide se javljaju od pete godine života, na licu, ali i na drugim predelima izloženim suncu. Vidaju se pretežno kod plavih i rđokosih osoba s plavim očima. Sastoje se od sitnih, dobro ograničenih, mrkih makula, koje na suncu postaju tamnije, a u toku zime blede ili se povlače (2).

### **Kozmetički aktivne supstance za posvetljivanje/izbeljivanje kože - mehanizmi dejstva**

Idealna depigmentišuća sredstva trebalo bi da dovedu do trajnog i brzog odstranjenja neželjenog pigmenta, u većini slučajeva. Prema efektima koje ostvaruju na puteve sinteze melanina, depigmentišuća sredstva dele se na ona koja mogu delovati:

- **pre sinteze melanina**, preko transkripcija tirozinaze (tretinoin, oktadekandiolna kiselina)
- **tokom sinteze melanina**, tako da vrše:
  - *inhibiciju tirozinaze* (hidrohinon, 4-hidroksianizol, 4-S-CAP i derivati, arbutin, aloezin, kojic kiselina, emblika, tirostat, azaleinska kiselina),
  - *inhibiciju peroksidaze* (fenoli),
  - *smanjenje proizvoda i reaktivnih kiseoničnih vrsta* (eng. *reactive oxygen species*-ROS) (askorbinska kiselina i askorbil-palmitat)
- **posle sinteze melanina**, kada dovode do
  - *degradacije tirozinaze* (linoleinska kiselina i  $\alpha$ -linoleinska kiselina),
  - *inhibicije transporta melanozoma* (inhibitori serin-proteaze, lecitin i neoglikoproteini, ekstrakti soje i mleka, niacinamid) ili
  - *ubrzavaju obnavljanje kože* (glikolna kiselina, mlečna kiselina, linoleinska kiselina, likviricin, retinolna kiselina) (5).

Treba istaći da su tretinoin i azaleinska kiselina svrstane u kategoriju lekovitih supstanci, i koriste se u lekovima (6), i zabranjene su kao sastojak kozmetičkih preparata (7,8).

Često korišćene kozmetički aktivne supstance u kozmetičkim/dermokozmetičkim preparatima za izbeljivanje kože su: hidrohinon, arbutin, kojic kiselina, derivati askorbinske kiseline, glikolna kiselina, niacinamid, aloezin, glutation, neki biljni ekstrakti, rezveratrol i undecilenoil fenilalanin.

## **Tretinoin (Retinolna kiselina), Retinol i Retinaldehid**

Pojam retinoidi obuhvata različite derivate vitamina A (9): retinol (vitamin A alkohol), retinilpalmitat (vitamin A estar), retinilacetat (vitamin A estar), retinaldehid (vitamin A aldehid), tretinoin (*all-trans*-retinolna kiselina), izotretinoin (13-*cis*-retinolna kiselina). Treba naglasiti da su tretinoin i izotretinoin lekovi i izdaju se isključivo uz recept.

Retinoidi se, pored ostalih dejstava, uspešno koriste u tretmanu melazme i postinflamatornih hiperpigmentacija koje su često posledica akni.

Tačan mehanizam delovanja retinoida nije u potpunosti razjašnjen. Studije na životinjama su pokazale da inhibiraju aktivnost tirozinaze. Kligman je još 1975. godine predložio da tretinoin ispoljava depigmentišuću aktivnost dispergovanjem pigmentnih granula u keratinocitima sa gubitkom jedarnih kapica u bazalnom sloju. Retinoidi mogu da interferiraju sa transferom pigmenta u keratinocyte. Dodatno, retinoidi ubrzavaju obnavljanje epiderma, uslovljavajući brže odbacivanje orožalog sloja, što takođe dovodi do gubitka pigmenta (4,5,10,11).

Retinoidi se vezuju za specifične receptore u citoplazmi i ispoljavaju svoje dejstvo kroz jedarne receptore, koji pripadaju grupi steroidnih receptora, aktiviranjem transkripcije i sinteze retinoin-specifičnih proteina (12). Pronađeno je dve vrste jedarnih receptora. RAR (eng. *retinoic acid receptor*) i RXR (eng. *retinoic x receptor*), i to  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . Tretinoin se vezuje za RAR- $\alpha$  receptore koji su predominantno prisutni u epidermu, ali i za RAR- $\gamma$  receptore (13). Vezujući se za ove receptore u epidermisu i dermisu retinoidi su u stanju da regulišu aktivnost keratinocita i sprečavaju nastajanje hiperpigmentacijskih promena kože. Posvetljivanje hiperpigmentacija je verovatno rezultat obnavljanja epiderma (eng. *turnover effect*), smanjenja transfera melanozoma i inhibicije tirozinaze (14).

*Tretinoin* je uključen u trostruku kombinaciju dispigmentne formule, koja je potvrđena u tretmanu melazme, kao i u nekoliko preparata za tretman akni i *anti-aging* proizvode u koncentraciji 0,04-0,1%. Ova kombinacija, pored tretinoina sadrži kortikosteroide i hidrohionon. Oni imaju sinergistički efekat, a studije pokazuju da je ova kombinacija imala uspeha kod 79% pacijenata sa melazmom. Jasno je da se ispitivana kombinacija vodi kao lek (4,5,10,11). Klinički i histološki dokazi su viđeni sa 0,05% i 0,1% tretinoina u različitim formulacijama (15-17).

*Retinol*, iako popularan kozmetički sastojak u savremenim *anti-aging* proizvodima, veoma je problematičan sa aspekta formulacije, izrade i čuvanja preparata, jer se lako razgrađuje pod uticajem svetlosti i kiseonika (18). Retinilpalmitat je lakše ugraditi u formulaciju (nešto je stabilniji), ali njegova biološka aktivnost se ispoljava kroz konverziju retinilpalmitata do retinola, a zatim do retinolne kiseline, uz prisustvo enzima kože (19). Retinol je manje efikasan u tretmanu hiperpigmentacije od tretinoina,

ali i manje iritabilan. Međutim, potrebna je mnogo veća koncentracija retinola od retinolne kiseline da bi se postigli slični rezultati, jer retinol ima 20 puta slabije dejstvo od retinolne kiseline (20). Nalazi se u proizvodima koji se izdaju bez recepta (koncentracija 0,15-0,3%), često kombinovan sa 4% hidrohina i uz UVA i UVB filtere. Retinol i retinilpalmitat su dozvoljene kozmetički aktivne supstance (7,8).

U keratinocitima se pod dejstvom enzimskih procesa vrši transformacija retinola u *retinaldehid*, a zatim u retinolnu kiselinu. Upotrebom retinaldehida zaobišao bi se prvi korak oksidacije retinola. Pored toga, samo dobro diferencirane ćelije epiderma su u stanju da oksidišu retinaldehid do retinolne kiseline. Retinaldehid pokazuje manju iritaciju od retinolne kiseline i njenih sintetskih analoga (21,22).

### **Hidrohina (INCI: *Hydroquinone*)**

Najčešće korišćeno sredstvo za posvetljivanje kože je hidrohina. Sa uspehom se koristi u tretmanu melazme, postinflamatornih hiperpigmentacija i drugih tipova hiperpigmentacija. Prirodno se nalazi u nekim biljkama kao što su kafa i čaj, a ima ga i u pivu i vinu (5,10).

Tako putem namirnica dospeva u organizam.

U organizmu se metabolize u jetri, a eliminiše putem urina. Jedan od njegovih metabolita je p-benzohina koji je kancerogen. U koštanoj srži hidrohina se takođe oksidiše, zbog velike aktivnosti mieloperoksidaze, pa njegova duža upotreba dovodi do aplastične anemije i mijeloleukemije. Većina metabolita hidrohina su hidrosolubilni i izlučuju se putem bubrega i mogu biti nefrotoksični (23).

Hidrohina je visoko reaktivan molekul i može delovati mutageno i citotoksično. Zbog ovih efekata od 2001.godine nije dozvoljen za upotrebu u kozmetičkim preparatima (12).

U zemljama Evropske unije i Japanu, hidrohina je zabranjen kao sastojak preparata koji se izdaju bez recepta, kao sredstvo za depigmentaciju (10).

Koristi se u koncentraciji od 1,5% do 5%. U SAD, hidrohina je u koncentraciji do 2% dostupan kao OTC (eng. *over the counter*) lek, mada se najčešće nalazi u kombinovanim preparatima koje propisuju dermatolozi (od 3% do 4%). Kada je neophodno da se primeni u koncentraciji 10%, ili višoj, izdaje se isključivo na lekarski recept.

Neki autori navode da nema dokaza o kancerogenom dejstvu hidrohina, ako se aplikuje na površinu kože u obliku krema (23).

Njegovi neželjeni efekti su najčešće iritacija i kontaktni dermatitis. Retko, ali vrlo ozbiljan neželjeni efekat kod tamne kože je razvoj *egzogene ohronoze*. Ona se javlja u tretiranoj regiji i može biti vrlo teška za lečenje. Nastaje kada se hidrohina koristi u većoj koncentraciji ili u dužem periodu, čak i u niskoj koncentraciji.



Dužina upotrebe hidrohinona je veoma važna. Normalno, njegov efekat je vidljiv nakon 4-6 nedelja primene. Obično se ne preporučuje upotreba duža od 6 meseci (23).

U dermatološkim preparatima, koristi se u koncentraciji 2% ili 4% sa 0,05% tretinoina i 1% hidrokortizon acetata. Tretinoin sprečava oksidaciju hidrohinona, poboljšava njegovu penetraciju u SC (*stratum corneum*), omogućava eliminaciju melanina deskvamacijom i povećava proliferaciju keratinocita (4). Najbolji rezultat postiže se kod melazme, a slabiji efekti beleže se kod efelida. Preparati sa hidrohinonom su u obliku kreme ili gela i nanose se noću, zbog fotoosetljivosti. Kada se koriste kreme u toku dana treba da sadrže UV filtre. Rezultati su vidljivi nakon 4 nedelje upotrebe.

U dermokozmetičkim preparatima hidrohinon se koristi u koncentraciji 2%, kombinovan sa 8% glikolne kiseline ili uz laktobionsku kiselinu ili glukonolakton. Glikolna kiselina ljušti površinski sloj kože, pa se postiže jednoličniji i svežiji izgled kože, dok glukonolakton povećava vlažnost kože i deluje kao antioksidans. Najčešće korišćena formulacija dermokozmetičkih preparata za posvetljivanje kože sadrži hidrohinon (konc. 2%) sa 8% glukonolaktona i UVB i UVA filtre.

Na ambalaži preparata sa hidrohinonom obavezno je navesti da sadrži hidrohinon, upozorenje da ne sme doći u dodir sa očima, da se nanosi na male površine, a kada se javi iritacija, upotreba se prekida. Ne primenjuje se kod dece mlađe od 12 godina.

### **Arbutin (INCI: *Arbutin*)**

Arbutin je sastojak poreklom iz medvedeg grožđa, tj. uve (*Arctostaphylos uva ursi*), a može se naći i u pšenici ili u kori ploda kruške. Hemijski predstavlja hidrohinon- $\beta$ -D-glukopiranozid, ili je u obliku metil-arbutina.

Efekat arbutina se zasniva na inhibiciji tirozinaze, tako što pokazuje kompeticiju sa DOPA na receptorskim mestima za tirozinazu. Efikasna koncentracija arbutina nije određena, mada proizvođači kozmetičkih preparata za posvetljivanje kože navode 1%. Ali studije pokazuju da je efikasnost arbutina manja od kojice kiseline (11). Nosi slične rizike po zdravlje kao i hidrohinon, ali je poznato da se 75% izlučuje mokraćom i tada ima antibakterijsko dejstvo, jer se pretvara u hidrohinon. Zato se čaj od uve koristi kod urinarnih infekcija.

### **Aloezin (INCI: *Aloesin*)**

Aloezin je prirodni hidroksihromonski derivat izolovan iz Aloe. Smatra se da inhibira tirozinazu u netoksičnim koncentracijama, verovatno kao kompetitivni inhibitor DOPA oksidacije i nekompetitivni inhibitor tirozinaze. Delovanje aloezina klinički nije dokazano (5,10).

### **Kojic kiselina (INCI: *Kojic acid*)**

Kojic kiselina je  $\gamma$ -piron. Dobija se biološkim postupkom iz vrste gljivica *Aspergillus spp.* i *Penicillium spp.* Praškasta je supstanca koja se dobro rastvara u vodi. Koristi se u proizvodnji hrane da bi se sprečilo tamnjenje ili ubrzala pojava crvene boje, kod još nezrelih jagoda.

Kojic kiselina inhibira tirozinazu heliranjem jona bakra, katalizatora ove reakcije.

U kozmetičkim preparatima koristi se u koncentraciji od 1% do 4%. Često se kombinuje sa drugim supstancama kao što su arbutin, glikolna kiselina, hidrohinon, vitamin C i dr. Kojic kiselina ima visok potencijal senzibilizacije i može izazvati iritaciju ili kontaktni dermatitis. Međutim, korisna je kod pacijenata koji ne podnose hidrohinon, a radi suzbijanja iritacije, može se kombinovati sa kortikosteroidima. Preparati za izbeljivanje kože sa kojic kiselinom, uobičajeno se koriste u toku 1-2 meseca ili dok se ne jave neželjeni efekti. Od 2003. godine zabranjena je u Japanu zbog moguće mutagenosti (4).

### **Azaleinska kiselina (INCI: *Azelaic acid*)**

Azaleinska kiselina je prirodna dikarbonska kiselina izolovana iz *Pityrosporum ovale*. Ona inhibira mitohondrijalne oksidoreduktaze, tirozinazu i sintezu DNK. Efekat je na nivou najaktivnijih melanocita i selektivan je, sa minimalnim efektom na nivou normalno pigmentisane kože. U koncentraciji do 20%, efikasnija je od 2%-tnog hidrohinona sa boljim efektom na tamnim lezijama u pogledu posvetljivanja kože. Ova koncentracija je dozvoljena i u SAD. Preparati se aplikuju dva puta dnevno u toku 3-12 meseci, generalno se dobro podnosi u dužem periodu. Najčešće neželjene reakcije su prolazni eritem i kožna iritacija, praćena perutanjem, peckanjem i žarenjem.

Azaleinska kiselina daje dobre rezultate kod *lentigo maligna* na koži lica, rosacea, solarnih keratoza, hiperpigmentacija povezanih sa opekotinama i *herpes labialis* (11).

### **Vitamin C (Askorbinska kiselina i njeni derivati) (INCI: *Ascorbic acid*)**

Askorbinska kiselina deluje na proces melanogeneze tako što interferira sa sintezom pigmenata preko interakcije sa jonom bakra. Ona i njeni derivati deluju kao redukciona sredstva na melanin intermedijere, blokirajući na različitim nivoima oksidacioni lanac reakcije iz tirozin/DOPA u melanin.

Pogodan je zbog bezbedne primene, ali je izuzetno nestabilan (oksidabilan, termolabilan i osetljiv na prisustvo jona teških metala). Zato se u kozmetičkim proizvodima koristi njegov stabilan derivat magnezijum-askorbilfosfat (MAP), koji penetrira u kožu i pod uticajem enzima fosfataze oslobađa se aktivna askorbinska kiselina.

U preparatima za posvetljivanje hiperpigmentacija (pega i fleka) je u koncentraciji od 3% do 5%, u kombinaciji askorbinska kiselina, askorbil-laurat, askorbil-palmitat i kalcijum-askorbat. Putem jonoforeze se može povećati penetracija MAP-a u različitim kozmetičkim tretmanima (11).

#### **Ekstrakt i mleko soje (INCI: *Glycine Soja (Soybean) extract and milk*)**

Prirodno zrno soje sadrži *Bowman-Birk* (BBI) i *Soybean trypsin inhibitor* (STI), dva inhibitora serin-proteaze. Ovi inhibitori redukuju pigmentacije smanjenjem fagocitoze melanozoma, od strane keratinocita.

Pošto STI brzo degradira, ovaj efekat se može postići samo primenom svežeg mleka soje, dok pasterizovano mleko soje ne poseduje ovaj efekat.

Posvetljivanje kože se očekuje nakon 12 nedelja, uz primenu preparata dva puta na dan (5,10,11).

#### **Niacinamid (INCI: *Niacinamide*)**

Niacinamid je biološki aktivni oblik vitamina B<sub>3</sub> (PP vitamin). Smatra se da niacinamid deluje tako što ograničava transfer melanozoma iz melanocita u keratinocite. Ranije studije su potvrdile efikasnost 3,5% niacinamida u kombinaciji sa retinilpalmitatom u terapiji hiperpigmentacija (4,5,10,11).

Novije *in vivo* studije pokazale su signifikantno poboljšanje teksture kože primenom 5% niacinamida, smanjenje hiperpigmentacija, žute boje kod fotoostarele kože, smanjenje finih linija/bora, crvenih fleka i stvaranja sebuma (tretman akni) (24).

#### **Glikolna kiselina i mlečna kiselina (INCI: *Glycolic acid, Lactic acid*)**

Iz grupe  $\alpha$ -hidroksi kiselina (eng. *AHA*) najčešće se koristi glikolna kiselina, poreklom iz šećerne trske. Molekul glikolne kiseline je najmanji molekul od AHA, ima samo dva C-atoma, pa stoga ima mogućnost najdubljeg prodiranja u slojeve kože. Pri nižim koncentracijama (4-15%) glikolna kiselina ima diskohezivni efekat na nivou epiderma, što za rezultat ima ubranu deskvamaciju pigmentisanih keratinocita. Kao retinoidi, glikolna kiselina skraćuje ćelijski ciklus keratinocita, tako da se pigment gubi mnogo brže. Pri višim koncentracijama (30-70%), dovodi do epidermolize.

Korišćenjem glikolne kiseline u obliku rastvora ili gela za hemijski piling (odstranjivanje površinskih slojeva epidermisa), može se povećati penetracija drugih sredstava za posvetljivanje kože, kao što je hidrohinoxon.

U slučaju da se glikolna kiselina koristi u tretmanu postinflamatorne hiperpigmentacije ili melazme, preporučuju se niže koncentracije glikolne kiseline da bi se sprečila iritacija kože i pojava postinflamatornih hiperpigmentacija, posebno kod

tamnije kože. Upotreba hidrohina i pre i posle pilinga sa glikolnom kiselinom, može da smanji rizik od pojave postinflamatornih hiperpigmentacija (5,10,11).

#### **Ekstrakt glicirize/likviricije ( INCI: *Glycyrrhiza Glabra( Licorice) Root Extract*)**

Ekstrakt glicirize/likviricije se dobija iz korena *Glycyrrhiza glabra linneva*. Glavni aktivni princip je glabritin, koga ima od 10-40%.

Glabritin omogućuje 50%-tno smanjenje aktivnosti tirozinaze, bez pojave citotoksičnosti, a šesnaest puta je efikasniji od hidrohina. Kombinuje se sa arbutinom, hijaluronskom kiselinom, hidratišućim sredstvima, kojic kiselinom, vitamin C-fosfatom (5,10,11). Može da dovede do kontaktnog alergijskog dermatita (4).

#### **Ekstrakt Paper mulberry (INCI: *Paper Mulberry Root Extract*)**

Ekstrakt Paper mulberry se dobija iz korena *Broussonetia papyrifera* drveta i deluje kao inhibitor tirozinaze. Studije radene u Koreji upoređuju aktivnost ovog ekstrakta sa aktivnošću hidrohina i kojic kiseline.

Patch test sa 1% ekstrakta nije pokazao značajnu iritaciju kože nakon 24h odnosno 48h pod okluzijom (11).

#### **Glutation ( INCI: *Glutathione*)**

Glutation je najzastupljeniji tiol u našem organizmu i smatra se da ima ulogu u posvetljivanju kože. Pored ovoga i neki drugi tioli, kao što su cistein, imaju značajnu ulogu u melanogenezi.

Sadrži biološki aktivne sulfhidrilne grupe (-SH). U ćeliji se uglavnom nalazi u redukovanom obliku (GSH), koji se neprestano oksiduje i formira oksidovani glutation (GSSG). GSH je antioksidant koji neutrališe slobodne radikale i perokside, za koje je dokazano da indukuju aktivnost tirozinaze.

Tioli heliraju jone bakra prisutne u strukturi tirozinaze i na taj način inhibiraju njenu aktivnost.

Glutation interferira u celularnom transportu tirozinaze. Tirozinaza postoji u tri molekulska oblika: T1, T2 i T3, u zavisnosti od stadijuma zrelosti melanozoma. Transport tirozinaze u premelanozome je neophodan za inicijaciju melanogeneze. Glutation blokira formiranje T3 tirozinaze, tako što inhibira aktivni transport T1 tirozinaze od GERL-obloženih vezikula do premelanozoma (25).

Mnoga depigmentišuća sredstva mogu da budu malanotoksična. Ona u ćeliji stvaraju visoko toksične intermedijare kao što je hinon, koji uništava melanocyte i tako dovodi do gubitka pigmenata. Glutation verovatno (kao antioksidans) štiti melanocyte od ove reakcije. Enzim glutation-S-transferaza učestvuje u ovoj citoprotektivnoj reakciji

tako što omogućava konjugaciju GSH sa toksičnim metabolitima i slobodnim radikalima (25).

### **Ostala sredstva za posvetljivanje/izbeljivanje kože koja se povremeno koriste:**

**Elaginska kiselina (INCI: *Ellagic acid*)** je pronađena u jagodama, eukaliptusu, zelenom čaju i drugim biljkama. Jak je antioksidans i može smanjiti aktivnost tirozinaze, a inhibira i pigmentaciju kože prouzrokovanu UV zračenjem. Takođe inhibira melanogenezu bez oštećenja melanocita (4).

**Rezveratrol (INCI: *Resveratrol*)** odnosno oksirezveratrol je iz *Morus alba*. On je nekompetitivni inhibitor DOPA-oksidade i tirozinaze. Može se koristiti kao aditivna komponenta u preparatima za posvetljivanje kože (4).

### **Undecilenoil fenilalanin (INCI: *Undecylenoyl Phenylalanine*)**

Jedan od najvažnijih molekula koji su odgovorni za pigmentaciju kože je hormon **melanotropin** ili  **$\alpha$ -MSH-hormon**. Vezujući se za **MC1R** receptor na melanocitima on povećava aktivnost tirozinaze, poboljšava transport melanozoma i povećava sintezu melanina. Afinitet vezivanja za iste receptore ima i jedan prirodan protein kože koji je u hemijskoj osnovi *fenilalanin*. On deluje kao antagonist  $\alpha$ -MSH hormona tj. inhibira sintezu melanina i nazvan je **AGRP- protein** (eng. *agouti-related protein*).

**Undecilenoil fenilalanin** je amfifilan molekul koji se sastoji iz lipofilnog dela, koga čini *undecilna kiselina* i hidrofilnog dela, *fenilalanin* (esencijalna amino kiselina). Undecilenoil fenilalanin ima afinitet vezivanja za receptore **MC1R** na melanocitima za koje se vezuje i hormon melanotropin, pa se još naziva i „inhibitor melanotropina” i „antagonist  $\alpha$ -MSH”.

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Sepiwhite™MSH (Seppic, Francuska).

Proizvođač ove kozmetičke sirovine navodi da nivoi inhibicije undecilenoil fenilalanina u procesu melanogeneze obuhvataju: aktivnost vezivanja za MC1R receptore ( $\alpha$ -MSH receptore) za koje se veže i melanotropin, smanjenje koncentracije AMP-a, inhibicija PKA i inhibicija aktivnosti tirozinaze (26).

Dejstvo **undecilenoil fenilalanina** je upoređivano sa dejstvom: hidrohina, arbutina, kojic kiseline i Mg-askorbil-fosfata. Dobijeni rezultati govore da **undecilenoil fenilalanin** ima veliki afinitet vezivanja za MC1R receptore i tako inhibira aktivnost tirozinaze za 83%. Smatra se da undecilenoil fenilalanin dovodi do: smanjenja količine melanina delujući kao antagonist melanotropina, izjednačavanja nijanse (tona) kože, povećanja efekata posvetljivanja kože, smanjenja intenziteta boje hiperpigmentisanih oblasti (pege, fleke) koje najčešće nastaju kao posledica izlaganja suncu (26).

Predlaže se u koncentraciji od 2% u preparatima za posvetljivanje kože. Kompatibilan je sa glikolnom i mlečnom kiselinom, kojic kiselinom, arbutinom, hidrohionom, magnezijum askorbil fosfatom i UV filtrima. Koristi se za otklanjanje pigmentacija kod ostarele i fotoostarele kože (26).

Ovo je relativno nova supstanca za posvetljivanje kože čija je registracija u toku u SAD-u i zemljama Evropske unije, kao i u Japanu za kvazi lekove (eng. *quasi drugs*) (26). Ne sme da se koristi u kozmetičkim preparatima za široku upotrebu, ali nije ni lek, pa je za njenu primenu neophodna konsultacija sa dermatologom ili farmaceutom (26).

### **Rezultati ispitivanja različitih supstanci za posvetljivanje/izbeljivanje kože**

Efekti dejstva **undecilenoil fenilalanina** su dokazani *in vitro* metodama na izolovanoj kulturi melanocita B-16 i na rekonstruisanom humanom epidermu (3D model).

Na kulturi B-16 melanocita efekat posvetljivanja je praćen promenom nivoa melanina, nakon 3 dana aplikovanja i upoređivan je sa efektima drugih aktivnih supstanci i kontrolnom grupom.

Na rekonstruisanom humanom epidermu (3D model) efekat posvetljivanja je praćen promenom nivoa melanina, meren spektrofotometrijski na 500 nm i promenom boje epiderma koja je procenjivana kolorimetrijski. Nakon 7 dana primene formulacije sa 2% undecilenoil fenilalanina, njegov efekat je upoređivan sa efektima drugih aktivnih supstanci, primenjujući formulacije sa 2% arbutina, 2% kojic kiseline i 0,1% hidrohiona (zbog citotoksičnosti). Izmereno je da undecilenoil fenilalanin smanjuje nivo melanina za - 24%; arbutin - 24%; kojic kiselina - 33% i hidrohion - 9%. Utvrđeno je da se samo kod undecilenoil fenilalanina efekat posvetljivanja može izmeriti promenom boje epidermisa na rekonstruisanom modelu, dok ostale aktivne supstance imaju slabo dejstvo promene boje.

Metodom *in vivo* na dobrovoljcima tzv. "*Tan-removal*" test je tretirana koža leđa dobrovoljaca bele rase (14), stimulirana UV zracima sa 0,8 MED prvog dana, posle 48h i 72h. Kada je tamna boja tena postignuta sedmog dana, aplikovan je krem sa 2% undecilenoil fenilalanina, dva puta dnevno u toku 6 nedelja. Efekat posvetljivanja, tj. vraćanje normalne pigmentacije na oblastima gde je nanošen preparat, upoređivan je sa oblastima gde je nanošen placebo i sa oblastima koje nisu ničim tretirane. Upoređivanje je izvršeno merenjem boje kože kolorimetrijski. Navedeno je da je krem sa 2% undecilenoil fenilalanina dao dobar efekat izbeljivanja na zdravoj koži dobrovoljaca bele rase (26).

Za 2% vodeni rastvor undecilenoil fenilalanina (pH=6,3) utvrđeno je da ne izaziva iritaciju i osetljivost kože, i nema mutagen efekat (26).

Najviše ispitivanja sprovedeno je u cilju procene efikasnosti **tretinoina**. Na 251 ispitanika nanošena je krema sa 0,05% tretinoina 6 meseci i dala je bolje rezultate na umereno fotooštećenoj koži nego krema sa 0,01% tretinoina u pogledu smanjenja bora, hrapavosti kože i hiperpigmentacija (27). To pokazuje da su efekti retinolne kiseline na fotooštećenu kožu dozno-zavisni. Neželjeni efekti kao što su blagi eritem, peckanje i žarenje su takođe dozno-zavisni (27).

Studije koje su sproveli Olsen i saradnici (28), gde su upoređivane različite koncentracije tretinoina u kremama (0,05%, 0,01% i 0,001%) sa placebo, pokazale su veći efekat sa 0,05% tretinoina kod 78% ispitanika, dok je u grupi sa placebo samo kod 44% ispitanika došlo do poboljšanja. U koncentracijama ove supstance 0,01% i 0,001% nije bilo značajne razlike u efektima aktivnog uzorka i placeba.

Takođe nije bilo značajne razlike među koncentracijama 0,025% i 0,1% u pogledu kliničke efikasnosti, ali je u pogledu iritacije, 0,1% krem više iritirao. Ova studija je pokazala da efikasnost tretinoina ne zavisi od stepena iritacije (29).

Nekoliko sprovedenih studija daju ocenu održivosti korisnih efekata tretinoina. U jednoj studiji 298 ispitanika sa fotooštećenom kožom aplikovalo je 0,05% i 0,1% kreme sa tretinoinom u periodu od 6 meseci (jednom dnevno), a zatim su produžili njenu upotrebu još 6 meseci (30). Dokaz poboljšanja kože bio je očigledan sa kontinuiranom primenom. Neželjeni efekti su takođe opali sa kontinuiranom upotrebom (30).

**Retinaldehid** je kozmetički aktivna supstanca koja se bolje podnosi od retinolne kiseline. Kao prekurzor retinolne kiseline ima isto dejstvo kao ona, ali manje iritira. Rađena je studija na 125 ispitanika sa fotooštećenom kožom koja je pokazala značajno smanjenje bora, hrapavosti kože posle 44 nedelje tretmana sa 0,05% retinolnom kiselinom i tretmana sa 0,05% retinaldehida (31).

**Retinol** je nestabilan i vrlo razgradljiv pod uticajem svetlosti (32). Do sada nema kontrolisanih studija koje bi mogle da uporede efikasnost retinola sa retinolnom kiselinom (33).

Poznato je da potencijalna toksičnost **hidrohinona** zavisi od njegove primene (34).

U slučaju duže primene hidrohinona, važna je njegova apsorpcija putem kože, distribucija i metabolizam u organizmu, kao i njegova eliminacija iz organizma.

*In vivo* ispitivanja sprovedena na dobrovoljcima, aplikovanjem kremova različitih koncentracija hidrohinona od 2% do 10% jednom dnevno, pokazala su da se hidrohinon brzo apsorbuje kroz kožu (35% od primenjene koncentracije u toku 1h) i da se relativno brzo distribuira u krv (30% od primenjene koncentracije u toku 1h). Takođe je pokazano da je eliminacija hidrohinona urinom (35% od primenjene koncentracije posle 24h) sporija nego njegova distribucija u organizmu (23). Toksično dejstvo je pripisano

njegovim metabolitima p-benzohinonu i hidroksibenzohinonu, zbog kovalentne veze sa DNK (23).

Ali još nema dokaza o kancerogenom dejstvu hidrohinona kada se u obliku kreme nanosi na kožu (23).

Wister (35) je izveo test na dobrovoljcima. Aplikovana je krema sa hidrohinonom u predelu čela, jednom u toku 24h, bez okluzije. Analiza urina nakon 72h i 96h od aplikacije pokazala je da nema znakova toksičnosti sa metabolitima hidrohinona (35).

Izvedena je studija na 344 kunića, kod kojih je lokalno primenjen hidrohinon i nisu pokazali sistemsku toksičnost. U ovim ispitivanjima je rađeno više studija: aplikovana je krema sa 2% hidrohinona u toku 14 nedelja, krema sa 5% hidrohinona u toku 13 nedelja (5 dana u nedelji i to pod okluzijom 6h/dan), ili je aplikovan 20%-tni rastvor hidrohinona u toku 12 nedelja. Prilikom primene različitih koncentracija i oblika hidrohinona nije bilo znakova toksičnosti, samo blagi eritem, koji se povlačio posle uklanjanja okluzije. To je bila jedina promena na mestu aplikacije (36).

Na osnovu raspoloživih podataka u vezi sa rizikom i koristima koje ostvaruje hidrohinon, autori su predložili primenu ove supstance koja ostvaruje vidljiv efekat depigmentacije na koži sa prihvatljivim bezbednosnim profilom i istakli je kao mogućnost alternativne lokalne terapije za pacijente sa pigmentnim promenama na koži (34).

### **Kritički osvrt na kozmetičke/dermokozmetičke preparate za posvetljivanje/izbeljivanje kože koji se nalaze na tržištu**

Danas se na tržištu nalazi veliki broj kozmetičkih/dermokozmetičkih preparata za uklanjanje hiperpigmentacija na koži koji se mogu naći u apotekama. Poznate linije dermokozmetičkih proizvoda, kao što su Eucerin, Uriage, NeoStrata, Avène, Iklen i dr. sadrže preparate za depigmentaciju kože u vidu kreme, gela ili losiona. Ovi preparati sadrže prethodno pomenute supstance za izbeljivanje kože i to najčešće u kombinacijama, jer je značajno njihovo sinergističko dejstvo.

Proces melanogeneze je fiziološki proces koji se stalno odigrava u koži, stoga depigmentacija kože nije trajna pojava. Samo dugotrajno korišćenje preparata sa kozmetičkim aktivnim supstancama za posvetljivanje kože može da dovede do smanjenja broja fleka i njihovog intenziteta.

Kozmetički preparati sa vitaminom C (Mg-askorbil fosfat) koriste se za otklanjanje/ublažavanje *Solarnog lentiga* kao i pigmentisanosti zrele kože, dok se pege i fleke mlađe kože otklanjaju efikasno hemijskim pilingom, ili preparatima koji sadrže glikolnu i mlečnu kiselinu u nižim koncentracijama. Niacinamid je efikasan za smanjenje žutila fotoostarele kože, dok su prirodne supstance, kao što su biljni ekstrakt glicirize, arbutin, elaginska kiselina i rezveratrol pogodne za smanjenje intenziteta



pigmentacija nastalih kao posledica izlaganja suncu. Za otklanjanje postinflamatornih pigmentacija kao posledica lečenja akni, najpogodniji su kozmetički proizvodi sa retinolom i retinaldehidom.

Ove preparate treba koristiti kao deo dnevne (uz obaveznu fotozaštitu) ili noćne nege. Hidrohinon se koristi u tretmanu melazme i postinflamatornih hiperpigmentacija. Iako su hidrohinon i retinoidi još uvek najčešće korišćene supstance kod hiperpigmentacija kože, njihova primena je često vezana za iritaciju. Osim toga, u nekim zemljama Evrope hidrohinon je povučen iz upotrebe u kozmetičkim proizvodima, jer nije bezbedan. Postavlja se pitanje da li je efekat izbeljivanja do koga on dovodi u dovoljnoj meri prihvatljiv s obzirom na njegove negativne efekte? Bilo koji proizvod koji se koristi kod hiperpigmentacija trebalo bi da bude potpuno bezbedan i bez ikakvih neželjenih efekata. Pod tim uslovima on će biti prihvatljiv kao kozmetički proizvod.

Proizvođači preparata za posvetljivanje/izbeljivanje kože dužni su da u skladu sa Kozmetičkom direktivom 76/768/EU odnosno Uredbom 1223/2009, iznesu dokaze o njihovim efektima. Reklamiranje ovih proizvoda je u tom slučaju dozvoljeno, ali to obično ne zadovoljava potrošače. Problem je u tome što je tretman hiperpigmentacija vrlo spor i naporan za pacijente. Očekivani efekti se javljaju tek nakon duže upotrebe ovih preparata (ne kraće od 6 meseci), ali čak i tada su slabo vidljivi i sa neizvesnim ishodom.

## **Zaključak**

Generalno gledano, sa aspekta zdravstvene zaštite stanovništva i u cilju prevencije ozbiljnih kožnih promena koje dolaze sa starenjem, treba istaći važnost profilakse kada su u pitanju hiperpigmentacije kože. Što se tiče solarne hiperpigmentacije, to bi značilo ne izlagati kožu sunčevim zracima u dužem periodu, a naročito, izbegavati boravak na suncu između 11 i 16 h, koristiti šešir i odeću sa dugim rukavima, boraviti u hladovini, i obavezno upotrebljavati proizvode sa odgovarajućim SPF/UVA zaštitnim faktorom (široki spektar zaštite).

Primenom preparata za posvetljivanje/izbeljivanje kože realno je očekivati smanjenje inteziteta hiperpigmentnih promena na koži, tek nakon pravilne i duže upotrebe ovih preparata, ali nikako i trajno uklanjanje hiperpigmentacija.

## Literatura

1. Karadaglić Đ. Dermatologija. Beograd: Vojno izdavački zavod, 2000:891-900.
2. Lalović-Vasić B, Medenica LJ, Nikolić M. Dermatovenerologija sa propedeutikom. Beograd: Savremena administracija, 2008:142-144.
3. Popović A, Petrović M. Fiziologija kože. Farmaceutski fakultet u Beogradu: Zavod za fiziologiju, 1991: 41-46.
4. Petit L and Piérard G E. Skin-lightening products revisited. Int J Cosmet Sci 2003; 25:169-181.
5. Draels Z D. Cosmeceuticals. Elsevier Saunders, 2005; (1-2): 103-110.
6. Nacionalni registar lekova 2011, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija, 2011.
7. Cosmetics Directive 76/768/EEC (1976), 93/35/EEC (1993), 2003/15/EC.
8. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009, on cosmetic product. Official Journal of the European Union 2009: 59-208.
9. Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. Clin Dermatol 2008; 26: 633-635.
10. Rendon MI and Gaviria JI. Cosmeceuticals: Skin-Lightening Agents. Allured Publishing Corporation, 2005; 103-110.
11. Rendon MI, and Gaviria JI. Review of Skin-Lightening Agents. Dermatol Surg 2005; 31:886-889.
12. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor family. Science 1988; 240: 889-95.
13. Fisher GJ, Talwar HS, Xiao JH, et al. Immunological identification and functional quantification of retinoic acid and Retinoid X receptor proteins in human skin. J Biol Chem 1994; 269: 20629-35.
14. Orlow SJ, Chakraborty AK, Pawalek JM. Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cell lines. J Invest Dermatol 1990; 94: 461-4.
15. Ellis CN, Weiss JJ, Hamilton TA, et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin for photoaged skin. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 629-37.
16. Zelikson AS, Mottoz JH, Weiss JS, et al. Topical tretinoin in photoaging: an ultrastructural study. J Cutan Aging Cosmet Dermatol 1988; 1: 41-7.
17. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. Br J Dermatol 1990; 122: 91-8.
18. Vuleta G, Savić S, Šćepanović T. Dermokozmetički preparati za negu kože u menopauzi. Arh Farm 2005; 55: 217-228.
19. Drealos ZD. Therapeutic moisturizers. Clin Dermatol 2000; 18: 597-697.
20. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, et al. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. J Invest Dermatol 1996; 105: 549-56.
21. Saurat JH, Didierjean L, Masgran E, et al. Topical retinaldehyde on human skin: biological effect and tolerance. J Invest Dermatol 1994; 103: 770-4.
22. Didierjean L, Carraux P, Grand D, et al. Topical retinaldehyde increases in mouse skin. J Invest Dermatol 1996; 107: 714-9.
23. Westerhof W and Kooyers T. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. J Cosmet Dermatol 2005; 4: 55-59.

24. Chiu PC, Chan CC, Lin HM, Chiu HC. The clinical anti-aging effects of topical kinetin and niacinamide in Asians: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative trial. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 243-249
25. Seppic, Documentation about Sepiwhite™MSH, tehnički document.
26. Villarama CD and Maibach HI. Glutathione as a depigmenting agent: an overview. *Int J Cosmet Sci* 2005; 27: 147-153.
27. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE *et al.* Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 659-65.
28. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream: a new therapy for therapy of photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 215-24.
29. Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN *et al.* Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1037-44.
30. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: results of 48 week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:217-26.
31. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 960-5.
32. Draelos ZD. Therapeutic moisturizers. *Derm Clin* 2000; 18: 597-607.
33. Stefanaki C, Stratigos A and Katsambas A. Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 130-134.
34. O'Donoghue JL. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a risk-benefit view point. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5:196-203.
35. Wester RC, Melendres J, Hui X *et al.* Human *in vivo* and *in vitro* hydroquinone bioavailability, metabolism and disposition. *J Toxicol Environ Health, Part A* 1998; 54: 301-17.
36. David RM, English JC, Totman LC. *et al.* Lack of nephrotoxicity and renal cell proliferation following subchronic dermal application of hydroquinone cream. *Fd Chem Toxicol* 1998; 36: 609-16.

# Effects of dermocosmetic/cosmetic products for skin lightening – what is real to expect?

Snežana Tatljak-Nikolić, Snežana Savić, Gordana Vuleta, Jela Milić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## Summary

Hyperpigmentation is the disorder of skin color, hair color, nails and mucous membranes resulting from the increased amount of melanin in these areas, and it is characterized as dark areas, often seeming unacceptable.

The origin of the occurrence of hyperpigmentation are various external and internal factors, such as the harmful effects of sunlight, various postinflammations that occur after injury, chemical peels or laser therapy, and the influence of certain drugs or chemicals, and ageing, as well.

Nowadays, even complexion without spots and freckles, translucent and velvety is something everybody tends to and almost half of the planet considers fair complexion to be the ideal of beauty.

In African and Asian countries, there is a huge growth of market for whitening skin products. In Europe, whitening skin products are mostly used for special treatments such as evening out of skin tone, removal of stains and spots, or in the case of increased pigmentation, especially in the open areas of skin.

The formulated skin whitening product of a high quality, stable and efficient is a big challenge for cosmetologists. There is a large number of active substances (CAS), which lead to the reduction in pigmentation by different mechanisms, but there's a huge difference between them in visible effects they produce, even after long term use.

The paper presents recent information on the mechanism of action and effects of whitening skin products that contain retinoids, hydroquinone, kojic acid, niacinamide, glycolic acid, Licorice extract, resorcinol or undecilenoil phenylalanine.

**Keywords:** melanogenesis, CAS for skin lightening, the mechanism of action, effects

---