

# مفتحات البشرة

## skin lighteners

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء  
الصيدلية

إعداد

إسراء أحمد شناعة

إشراف

الدكتورة فاتن الشب

وفوق كل ذي علمٍ عليم

لله الفضل من قبل ومن بعد

الحمد لله حمداً كثيراً طيباً مباركاً

والصلاة والسلام على نبينا محمد خاتم الانبياء والمرسلين .

\*\*\*\*\*

إهداء

إلى من أفنى عمره من أجلي و قدم دون حدود للعطاء .. الى الظل الذي آوي إليه في كل حين

ل من غمرني بدعمه و ثقته و حبه و رحمته إلى صاحب هذا النجاح الاول

الى سندي و مسندي و ضيا عيني

أبي الغالي أ.علي الشناعة

إلى أول امرأة عصامية عرفتها، ل منبع القوة والمثابرة و العطف

ل مثلي الأول في الاجتهاد والمواصلة

الى داعمتي الاولى

من تحملت و عانت و عملت لتسمو بنا المراتب العليا

إلى صديقتي الاولى

أمي الغالية المحامية ريمه شناعة

الى من لا أسعد الا بوجودهم ولا أكبر إلا بهم

ولا يطيب لي عيش إلا بهم

الى مؤنسي غربتي و وحدتي

الى جبالي الشامخة

إخوتي أ. عيسى د. حمزة د. سيدرا

محمد ، حارث، زيد ، رسل ، سديل

إلى من اختاره الله ليكون من بين صفوة الرجال زوجاً لي

من راعى ضعفي وأشد عزيتمي وزرع ثقته بي

الى حاضري ومستقبلي ونور عيني

زوجي المحامي أسد الشريدة

لعائلتي الثانية، من ارسلهم الله رحمةً لي من السماء، لمن شعرت بحبهم و فخرهم ، و بانتمائي لهم من اللحظة

الأولى، من باركوني بدعاءهم و محبتهم

ليلاس، هبة ،سوزان ، آية ، مايا ، أمي خديجة

الى من كان إضافة جميلة و ثمينة لعائلتنا

نعم الصاحب و نعم الاخ .

صهري أسامة المحمد

الى الروح الغالية التي في السماء ،

إلى من وثق بمقدرتي و زرع وصيته في مسمعي و بارك دعاءه جهدي

جدي حمد شناعة

لرفاق الطريق ، رفاق الذكريات و الايام الجميلة

من زرعوا ذكريات بداخلي لن انساها

م.هديل ،م.آمال ، م.سيدرا

لرفاق الخطوات الأخيرة ، القلة الصادقة

من هانت صعاب الايام بوجودهم من ساعدوني و ساندوني في مسيرتي

رفاق الفرح و التعب و الذكريات الأخيرة

د.غنى ، د.ريم، د.غادة ، د.هند ، د.مرح ، د.تهليل، د.تسنيم

إلى عائلتي الكبرى التي افتخر بانتمائي لها ،

اهدي تخرجي

آل شناعة

## ملخص

يقصد بمصطلح تبييض البشرة أو تفتيح البشرة أو تبييض الجلد (بالإنجليزية: Skin whitening) ممارسة

استعمال المواد الكيميائية في محاولة لتفتيح لون البشرة أو تقديم مظهر عام متجانس اللون للبشرة عن طريق

الحد أو التقليل من تركيز الميلانين في الجلد. كما يمكن تصنيف البشرة إلى عدة أنواع بحسب طبيعتها:

عادية، جافة، حساسة، دهنية، مختلطة. وتمتلك كل منها خصائص مميزة.

الجلوتاثيون هو جزيء ثلاثي الببتيد موجود في جسم الانسان. وهو مضاد أكسدة يلعب دورا هاما في الوقاية

من الضرر التأكسدي على الجلد. بالإضافة إلى العديد من الوظائف البيولوجية المعترف بها، يرتبط الجلوتاثيون

بالقدرة على تفتيح البشرة. نشرت مراجعة لاستخدام الجلوتاثيون في تبييض الجلد. فهو مكون أساسي في بعض

مستحضرات التجميل ويستعمل لتبييض الجلد كما أنه متوفر على شكل كريم وصابون وغسول ورذاذ أنف

وحقن. تم إجراء استبيان إلكتروني لتقييم الاستخدام الشائع للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة،

تضمن معلومات تصنيفية للأشخاص كالعمر والجنس وبالإضافة إلى بعض الأسئلة الطبية المتعلقة بنوع

البشرة والقيام المسبق باستخدام المستحضرات المفتحة مع السبب، كما تمت الإشارة نحو الفعالية والتأثيرات

الجانبية الملحوظة.

## **abstract**

Skin whitening, skin lightening or skin whitening means the practice of using chemicals to try to brighten skin tone or offer a homogeneous skin appearance by reducing or reducing melanin concentration in the skin. Skin can also be classified into several types by nature: ordinary, dry, sensitive, fatty, mixed Each has distinctive characteristics.

Glutathione is a tripeptide molecule found in the human body. It is an antioxidant that plays an important role in preventing oxidative damage to the skin. In addition to many recognized biological functions, glutathione is associated with the ability to lighten skin. Published a review of the use of glutathione in skin whitening. It is an essential ingredient in some cosmetics and is used for skin whitening and is also available in the form of cream, soap, lotion, nasal spray and injection. An electronic questionnaire was conducted to assess the common use of skin lightening medical preparations, which included disaggregated information for people such as age and sex, as well as some medical questions about skin type and the prior use of open preparations with the cause, and noted effectiveness and observed side effects.

## الفهرس

1. المقدمة Introduction:.....1
- 1.1. طبقات الجلد:.....1.1
2. تصنيف البشرة : .....5
3. لون البشرة والناحية الجمالية:.....10
- 3.1. الهيدروكينون .....12
- 3.2. تريتينوين .....13
- 3.3. أربوتين .....14
- 3.4. فيتامين C .....15
- 3.5. الغلوتاثيون .....15
4. آلية الاصطناع البيولوجي للتكون الصباغي:.....16
- 4.1. تكون الميلانين .....16
5. مسارات الإشارات الأساسية في تنظيم التكوين الميلانيني .....17
- 5.1.  $\alpha$ - الخلايا الصباغية - الهرمون المحفز لمسار الإشارات MC1R - ( $\alpha$  - MSH):.....18
- 5.2. مسار إشارات Wnt .....20
- 5.3. مسار إشارات SCF-KIT .....20
- 5.4. MITF عامل النسخ المحفز للخلايا الصباغية melanocyte inducing transcription ....21
6. عوامل تبييض الجلد الموجودة بشكل طبيعي لتثبيط التكوين الميلانيني .....22
7. البنية الجزيئية ووظيفة الغلوتاثيون .....23
8. النشاط البيولوجي: دورة الأكسدة-إرجاع للغلوتاثيون .....23
9. نفاذية الغلوتاثيون ومكملاته الغذائية في الحالات الطبية .....24
10. الغلوتاثيون وتصبغات البشرة.....25



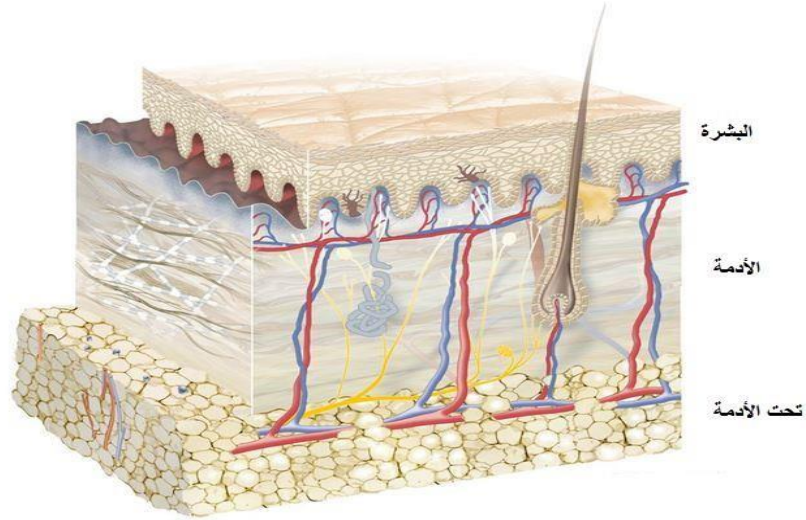
11.	الآثار المفترضة للغلوتاثيون على التصبغ	26
12.	المصادر الغذائية الطبيعية للغلوتاثيون	28
13.	إعطاء الغلوتاثيون: الصيغ الصيدلانية	28
13.1.	الغلوتاثيون الموضعي	29
13.2.	الغلوتاثيون ميزوثيرابي mesotherapy	29
13.3.	الغلوتاثيون الفموي: الحركية الدوائية واستقلاب الغلوتاثيون المعطى عن طريق الفم	30
13.3.1.	التركيب الفموية للجلوتاثيون: قضايا التصنيع والمعالجة	32
13.3.2.	فعالية الغلوتاثيون القائمة على الأدلة كعامل تفتيح معطى بالطريق الفموي	33
13.4.	الغلوتاثيون عن طريق الوريد	34
14.	الآثار الجانبية المحتملة الأخرى للغلوتاثيون	35
15.	خلاصة	38
15.1.	دور الغلوتاثيون في اضطرابات فرط التصبغ	38
15.2.	دور الغلوتاثيون في اضطرابات الجلد بخلاف فرط التصبغ	38
16.	التطورات المستقبلية	39
17.	القسم العملي	40
18.	المراجع:	48

## جدول الاختصارات

الاختصار	الدلالة
HPLC	الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء
GSH	الجلوتاثيون
GSSG	الجلوتاثيون المؤكسد
CAMP	أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي
MITF	عامل النسخ المرتبط بصغر المقلة
UVB	الأشعة فوق البنفسجية
PKA	البروتين كيناز

## 1. المقدمة Introduction:

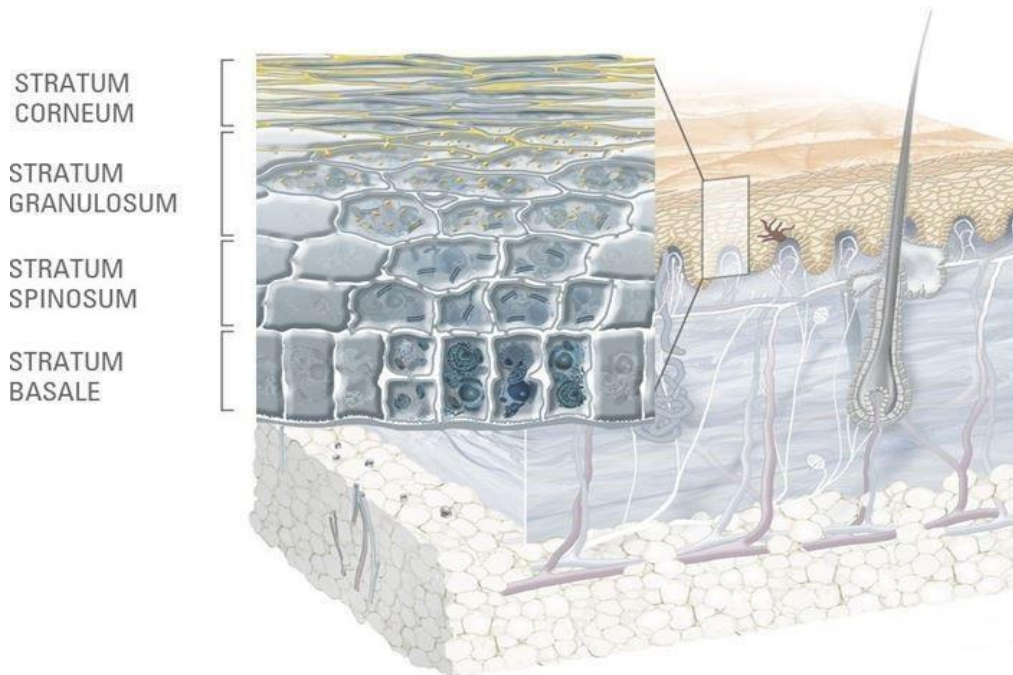
يعتبر الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان من حيث مساحة السطح والوزن. تتراوح مساحته في شخص بالغ ما بين 5.1 م<sup>2</sup> و 2 م<sup>2</sup> ويزن بين 1 - 1.5 كغ. يشكل الجلد حاجز حيوي متعدد الوظائف يفصل بين جسم الإنسان والوسط الخارجي، فهو مسؤول عن الحماية والإدراك الحسي ووظائف الرقابة المناعية والتنظيم الحراري للجسم والسيطرة على فقدان السوائل. في معظم أجزاء الجسم يبلغ إجمالي سماكة الجلد بين حوالي 1.5 - 5 مم، على الرغم من أنها أرق بدرجة كبيرة حول العينين (الأجفان) وأسمك بأكثر درجة بين 5 - 2 مم في الكعبين. يحفظ الجلد المواد الكيميائية والمغذيات المهمة داخل الجسم؛ وفي نفس الوقت، يُؤمّن حاجزاً يمنع المواد الخطرة من دخول الجسم، ويحميه من التأثيرات الضارة للإشعاع فوق البنفسجي الذي ينبعث من الشمس. وبالإضافة إلى ذلك، يُساعد لون الجلد وبنيتة وطَيَّاته على أن يُصبح كل فرد مُتميّزاً عن الآخرين من ناحية السمات الشخصية.



شكل (1): رسم توضيحي للطبقات المكونة للجلد

## 1.1. طبقات الجلد:

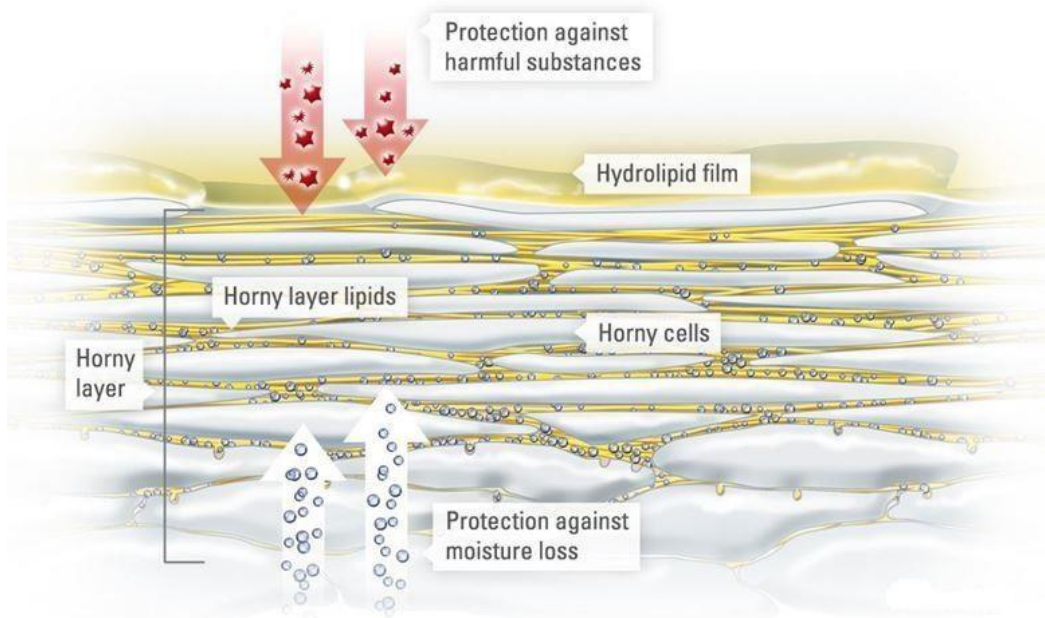
يتألف الجلد وهو عضو ديناميكي دائم التغير من ثلاث طبقات رئيسية هي من الأعلى إلى الأسفل: البشرة Epidermis والأدمة Dermis وفي القاع طبقة تحت الأدمة Subcutaneous، حيث تتكون كل طبقة من عدة طبقات فرعية. بالإضافة إلى ملحقات الجلد التي تتوطن خلال طبقاته مثل الغدد العرقية والدهنية والجريبات الشعرية. تتوضع البشرة كطبقة خارجية نراها ونلمسها، حيث تحمي الجلد من السموم والبكتيريا وفقدان السوائل. وتتراوح سماكة البشرة بين 0.5 مم في راحة اليدين والكعبين و550.5 مم في الأجزاء. تتكون البشرة من طبقات فرعية من خلايا الكراتين Keratinocytes. تنتقل هذه الخلايا المنتجة في الطبقة القاعدية الأعمق نحو سطح الجلد وفي أثناء هجرتها تتضج وتخضع لسلسلة من المتغيرات التي تجعلها متميزة في كل طبقة من الطبقات المكونة للبشرة (شكل 2).



الشكل (2): الطبقات المكونة للبشرة

- **الطبقة القاعدية (Stratum Basale):** الطبقة الأعمق في البشرة حيث يتم فيها إنتاج خلايا الكراتين. تحوي أيضاً على الخلايا الميلانية Melanocytes المسؤولة عن اصطناع صبغ الميلانين القادر على امتصاص وتبديد الأشعة فوق البنفسجية.
- **الطبقة الشوكية (Stratum Spinosum):** تتألف من 2 إلى 6 طبقات من الخلايا الكراتينية حيث تنتج خلايا هذه الطبقة الكراتين (ألياف البروتين المسؤولة عن مرونة الجلد ومقاومته تجاه العديد من العوامل الخارجية) وتأخذ شكل مغزلي، وتحوي هذه الطبقة على خلايا لانغرهانس Langerhans Cells (تصنع في نقي العظم وتهاجر إلى البشرة لتلعب دور البالعات ثم تهاجر عائدة إلى الخلايا المفاوية) المسؤولة عن الحماية المناعية في الجلد.
- **الطبقة الحبيبية (Stratum Granulosum):** تبدأ عملية التقرن حيث تنتج الخلايا حبيبات صلبة تتحول في الطبقات الأعلى إلى كراتين وليبيدات البشرة.
- **الطبقة الصافية (Clear Layer):** طبقة من الخلايا الميتة المسطحة الشكل، لا يمكن تمييزها عن بعضها البعض إذ تبدو شفافة تحت المجهر، تتواجد فقط في جلد راحة الكفين والكعبين.
- **الطبقة المتقرنة (Stratum Corneum):** هي الطبقة الخارجية للبشرة تحوي وسطياً على حوالي 25 طبقة فرعية من الخلايا المتقرنة الميتة والمسطحة الشكل Horny Cells. يتم التخلص من هذه الخلايا الميتة بانتظام عن طريق عملية تعرف بالتقشير. ترتبط الخلايا القرنية مع بعضها عن طريق ليبيدات البشرة كما هو موضح في الشكل 3.

تعتبر هذه الليبيدات ضرورية لصحة البشرة فهي تخلق حاجز وقائي من فقدان السوائل فيحافظ على رطوبة البشرة وبحال فقدان هذه الليبيدات قد تصبح البشرة جافة وخشنة. كما وتعتبر الطبقة المتقرنة موطن لمسام الغدد العرقية وفتحات الغدد الدهنية.



شكل 3: ارتباط الخلايا القرنية مع بعضها عن طريق ليبيدات البشرة

كما ويغطي الطبقة المتقرنة فيلم من مستحلب ماء/ زيت يدعى الفيلم الواقي الرقيق Hydrophobic Film المتشكل من إفرازات الغدد العرقية (الطور المائي)، ومزيج من مفرزات الغدد الدهنية والدم (الطور الزيتي). أما العامل الاستحلابي فهو مكون من الكوليسترول والفوسفوليبيدات وأسترات الحموض الدسمة. وهو يساعد بالمحافظة على بشرة ناعمة ويعمل كحاجز إضافي في مواجهة البكتيريا والفطريات. يمنح هذا الغطاء الحمضي الواقي الجلد الصحي درجة باء حمضية والتي تتراوح ما بين 1.5 - 1.5 والتي تعتبر البيئة المثالية للبكتيريا المفيدة المعروفة باسم فلورا الجلد لتنمو، وللقضاء على البكتيريا الضارة ووسط مناسب لعمل الأنزيمات المسؤولة عن عملية التقشير.

## 2. تصنيف البشرة :

هناك أربعة أنواع أساسية من البشرة السليمة، وهي تحدد وراثيا:

- البشرة العادية
- البشرة الجافة
- البشرة الدهنية
- البشرة المختلطة



شكل 4: التصنيفات المختلفة

### 1-البشرة العادية

يستخدم مصطلح "العادية" بشكل واسع للإشارة إلى البشرة المتوازنة بشكل جيد. والمصطلح العلمي للبشرة المتوازنة هو eudermic. يمكن أن تكون المنطقة المحيطة بالجبين والأنف دهنية قليلا، ولكن الزهم الجلدي والترطيب العامين متوازنان، كما أن البشرة ليست دهنية جدا ولا جافة جدا.



كيفية تحديد البشرة العادية: الملمس المخملي الناعم والرقيق هو من علامات البشرة الصحية والمتألقة، مسام دقيقة، تروية دموية جيدة بدون شفافية وعائية تدل على رقة البشرة، ملمس مخملي ناعم، وصفاء مفعم بلون وردي ونضر، تخلو من الشوائب، كما أنها ليست عرضة للحساسية.



1

شكل 5: البشرة العادية

## 2-البشرة الجافة

يستخدم مصطلح "الجافة" لوصف نوع البشرة التي تنتج زهما أقل من البشرة العادية. وكنتيجة لنقص الزهم تفتقر البشرة الجافة إلى الدهون التي تحتاجها للإحتفاظ بالرطوبة وبناء درع واقٍ ضد المؤثرات الخارجية. المشاكل المتعلقة بالبشرة الجافة هي أمر شائع وتمثل 40 % من أسباب الزيارات لأطباء الأمراض الجلدية. فهي بشرة مزعجة تسبب إحساس بالشد والحرق، خشنة الملمس عليها وسوف أحياناً.



تتجم عن عدة حالات تتراوح بين:

-اضطرابات التقرن (مثل السماك).

- نقص الدهون.

- نقص الإماهة (التجفاف) والذي يكون على أشده في البشرات المتأذية.

ونتيجة لهذا النقص في الزهم تفتقر البشرة الجافة إلى الدهون التي تحتاجها للاحتفاظ بالرطوبة وبناء درع واقٍ ضد التأثيرات الخارجية ويؤدي ذلك إلى ضعف وظيفة حاجز البشرة. توجد البشرة الجافة بدرجات متفاوتة من الشدة وبأشكال مختلفة لا يمكن تمييزها بوضوح دائماً. كما تعاني النساء من جفاف الجلد أكثر من الرجال. جميع البشرات تصبح أكثر جفافاً مع التقدم في السن. وتظهر التجاعيد والخطوط بشكل أكثر وضوحاً على بشرة النساء المسنات ذوات البشرة الجافة. حيث يعتمد ترطيب البشرة على مخزون الماء الموجود في طبقات الجلد الأعمق وعلى التعرق.

تفقد البشرة الماء باستمرار عن طريق:

- التعرق: فقدان الناشط للماء عن طريق الغدد والنواتج عن الحرارة والإجهاد والحركة.
- فقدان الماء عبر البشرة: هي الطريقة الطبيعية والتي تخسر البشرة من خلالها حوالي نصف لتر من الماء يومياً من طبقات الجلد الأكثر عمقاً.

إن سبب البشرة الجافة هو نقص في عوامل الترطيب الطبيعية وخاصة urea و amino acids و lactic acid التي تساعد على تجميع الماء، و نسبة الدهون في البشرة مثل ceramides والأحماض الدهنية

والكوليسترول التي يحتاجها حاجز البشرة ليؤدي وظيفة سليمة. ونتيجة لذلك، يمكن أن تضعف وظيفة حاجز البشرة.

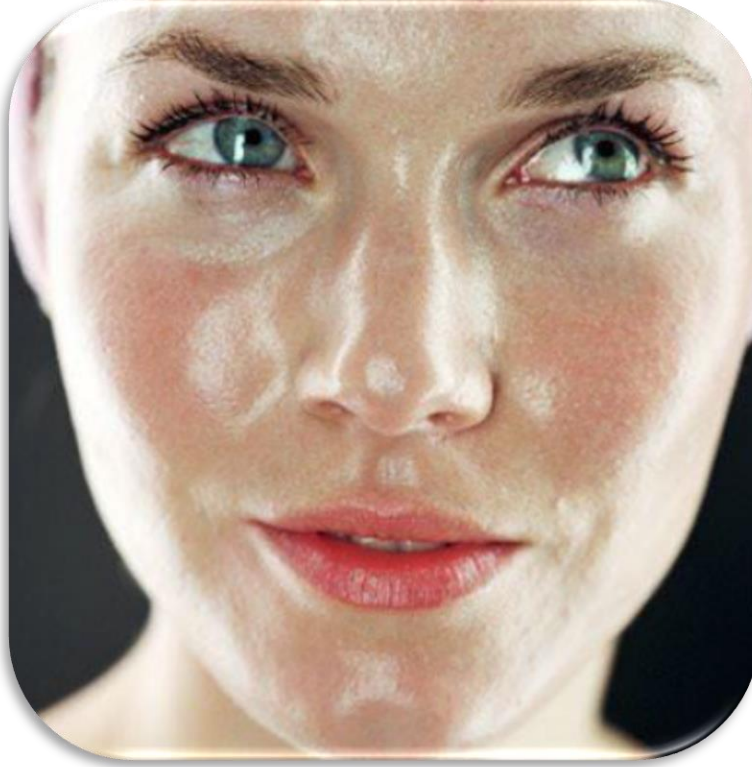


شكل 6: البشرة الجافة

### 3- البشرة الدهنية

يستخدم مصطلح "الدهني" لوصف نوع البشرة التي تنتج الزهم الجلدي بكثرة. من أسباب البشرة الدهنية: هناك عدد من الأمور التي تحفز فرط إنتاج الزهم:

- الوراثة
- التغيرات الهرمونية
- الأدوية
- الضغط النفسي



شكل 7: البشرة الدهنية

#### 4- البشرة المركبة (المختلطة)

تشير منطقة T zone الدهنية (الجبين والأنف والذقن)، أما الوجنتان فهي الأكثر جفافاً، تشير إلى ما يعرف بالبشرة المختلطة. يختلف نوع البشرة في منطقة T zone عن نوعها في الوجنتين في البشرة المختلطة. وقد تختلف المنطقة المسماة ب T zone المنطقة المحيطة بالجبين والأنف إلى حد كبير من منطقة صغيرة جداً إلى منطقة ممتدة.

تتميز البشرة المختلطة بما يلي:

- منطقة T zone دهنية (الجبين والذقن والأنف)

• المسام في هذه المنطقة واسعة مع بعض الشوائب أحيانا"

• بشرة الوجنتين عادية إلى الجافة

أسباب البشرة المركبة: الأجزاء الأكثر دهنية في البشرة المختلطة ناجمة عن الإنتاج المفرط للزهم الجلدي. أما

الأجزاء الأكثر جفافا من البشرة المختلطة فهي ناجمة عن النقص في انتاج الزهم ونقص موازي في الدهون.



شكل 8 : البشرة المركبة (المختلطة)

### 3. لون البشرة والناحية الجمالية:

لطالما ارتبط لون البشرة الفاتح بالشباب والجمال بين مجموعة متنوعة من الثقافات. يتزايد الاستثمار في عوامل

تبييض البشرة، التي تعززها الأسواق في البلدان الآسيوية، وخاصة تلك الموجودة في الصين والهند واليابان

سنوياً. يتأثر لون الجلد بعدد من العوامل الأساسية، بما في ذلك نوع الجلد والخلفية الجينية، والعوامل الخارجية، والتي تشمل درجة التعرض لأشعة الشمس والتلوث البيئي. يتم تحديد لون البشرة من خلال كمية الجسيمات الميلانينية ومدى انتشارها في الجلد. في ظل الظروف الفيزيولوجية، يمكن أن يحمي التصبغ الجلد من إصابة الأشعة فوق البنفسجية الضارة. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي التوليد الفائض من الميلانين إلى مشاكل جمالية واسعة النطاق، بما في ذلك الكلف والنمش وفرط التصبغ التالي للالتهاب. تلعب العوامل الدوائية التقليدية، بما في ذلك الستيروئيدات القشرية والهيدروكينون وكلوريد الأمينوميركوريك دوراً في تفتيح لون البشرة من خلال تثبيط نضج الخلايا الصبغية أو التداخل مع عملية التكوين الصباغي. ومع ذلك، فإن معظم إن لم يكن جميع العوامل المذكورة أعلاه مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالآثار الضارة بما في ذلك الإحساس بالوخز والتهاب الجلد التماسي والري والسمية العالية والحساسية. لذلك، ركزت الأبحاث الحديثة التي أجرتها شركات مستحضرات التجميل والمؤسسات البحثية على تطوير عوامل تبييض جديدة تثبط بشكل انتقائي نشاط التيروسيناز (TYR) لتقليل فرط التصبغ مع تجنب السمية الخلوية للخلايا الصبغية الطبيعية والصحية. نتيجة لذلك، تحظى المركبات الطبيعية المبيضة للبشرة حالياً باهتمام كبير في صناعة مستحضرات التجميل والطب.

مبييضات الجلد هي المواد المستخدمة لتحسين مظهر الجلد وكذلك إضاءة الجلد من خلال مواد صناعية مثل الكريمات والمستحضرات والصابون والحقن. تحتوي عوامل التبييض على المركب الأكثر شيوعاً مثل الأربوتين وحمض الأسكوربيك وحمض الأزيليك والهيدروكينون ومشتقاته وحمض الكوجيك وحمض الفيتيك وحمض الريتينويك وغيرها. الجلد هو أكبر عضو في جسم الإنسان. إن حاملات اللون Chromophores هي المسؤولة عن لون البشرة، وجودها بالإضافة لنسبة من العديد من الأصباغ يتحكم في لون البشرة عند الإنسان. الأصباغ الأساسية للبشرة هي مشتقات الميلانين. أما الأوكسي هيموغلوبين، الهيموغلوبين المرجع والبيروبي هيموغلوبين هي

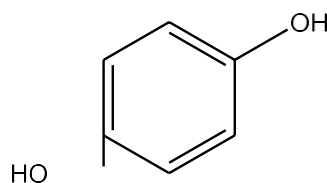
الأصباغ الثانوية الموجودة في الأوعية الدموية الصغيرة للأدمة. ينتج الميلانين في خلايا خاصة في الجلد ويحمي من الأشعة فوق البنفسجية لأشعة الشمس وتلف الحمض النووي والإجهاد التأكسدي وكذلك يعطي الجلد لونه. هناك نوعان مهمان من الميلانين هما اليوميلانين (الأسود/البنّي الداكن) والفايوميلانين (المصفر/البنّي) اللذان ينتجان في عملية التكوين الميلانيني. التكوين الميلانيني هو مسار فيزيولوجي مسؤول عن إنتاج الميلانين. ينتج الميلانين في خلايا الخلايا الصبغية عن طريق التكوين الصباغي ثم يتم نقله إلى الخلايا الكيراتينية. توجد الخلايا الصبغية في الجلد على الطبقة التي تقع بين الأدمة والبشرة. كل خلية صبغية محاطة بحوالي 36 خلية كيراتينية.



الشكل 9. منتجات العناية بالبشرة.

### 3.1. الهيدروكينون

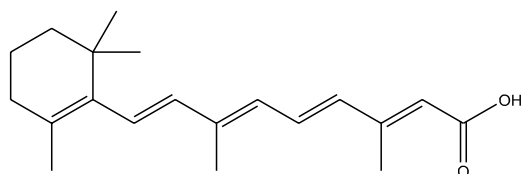
Hydroquinone (1,4-dihydroxy benzene) (الشكل 10) هو مركب عطري يستخدم في مستحضرات التجميل كمفتحات الجلد وصبغة الشعر وكدواء لعلاج الكلف. هو الدواء الأكثر شيوعاً لتقليل التكوين الميلانيني. يمنع الهيدروكينون إنزيم التيروسيناز الذي يتحكم في تكوين التيروسيناز ونشاطه ودوره في عملية التكوين الميلانيني وتفككه. تم حظر الهيدروكينون في العديد من البلدان بسبب سميته الخلوية والمطفرة.



الشكل. 10 التركيب الكيميائي للهيدروكينون.

### 3.2. تريتينوين

تريتينوين (حمض ترانس ريتينويك) هو شكل نشط بيولوجيًا من فيتامين A. ويسمى حمض الريتينويك وهو ريتينويد. المشتقات النموذجية للريتينويد هي الريتينول والريتينال وحمض الريتينويك والريتينيل بالميتات وأسيات الريتينيل. وقد استخدم التريتينوين ومشتقاته بشكل عام في علاج الجلد بسبب قدرته على علاج الأمراض الجلدية، مثل سرطان الجلد والسمك والصدفية وآثار مكافحة الشيخوخة وحب الشباب.



الرقم. 11 التركيب الكيميائي للأربوتين

### تحديد الهيدروكينون والتريتينوين:

تم الكشف عن العديد من الإجراءات لتحديد الهيدروكينون والتريتينوين في منتجات تفتيح الجلد. حيث تم تطوير طرق القياس الطيفي لتحديد كل منهما، في الآونة الأخيرة، طور الباحثون RP-HPLC ومن جديد تقنيات HPLC-DAD لتحديد الهيدروكينون والتريتينوين، بالإضافة إلى تطبيق جسيمات نانوية فولتامترية وسوائل أيونية لتحديد الهيدروكينون.

### 3.3. أربوتين

Beta-arbutins (4- Alph-arbutins (4-hydroxyphenol  $\beta$  -D-glycopyranoside)

hydroxyphenol  $\alpha$  -D-glycopyranoside) هي غليكوزيدات مشتقة من الهيدروكينون يتشكل المركب

المشتق بشكل طبيعي في العديد من نباتات القمح والتوت البري والتوت الأزرق. كما يعد عامل فعال لعلاج

اضطرابات فرط التصبغ، ويظهر سمية خلوية أقل للخلايا الصبغية من الهيدروكينون. إضافة إلى ذلك، فإنه

مفيد لإزالة البلغم والتهابات المسالك البولية ويخفف السعال ويمنع الربو. أدت الحاجة إلى أربوتين في السنوات

الأخيرة إلى تطوير هذه الفوائد المتنوعة بسرعة. يُعد الأربوتين مثبطاً للتيروزيناز، والذي يخلبه بأيونه النحاسي

الحيوي وبالتالي يؤدي إلى تثبيط إنزيم التيروزيناز وقمع الصنو tautomerization من الدوباكروم إلى 5،

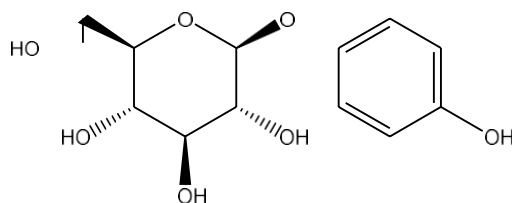
6-dihydroxyindole-2-carboxylic الحمض (DHICA). تم نشر العديد من الطرق التحليلية لقياس

الأربوتين في مستحضرات التجميل. الطريقة الأكثر أهمية هي الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)،

بالإضافة إلى أخذ عينات التحليل الدقيق المقترنة بـ HPLC مع الكشف عن اللعان الكيميائي، وقياس الطيف

الكروماتوغرافي والكتلة الغازية، والكروماتوغرافيا الشعيرية الحركية الدقيقة (MEKC) باستخدام الكشف الكيميائي

(MEK).



الشكل. 12 التركيب الكيميائي للأربوتين



### 3.4. فيتامين C

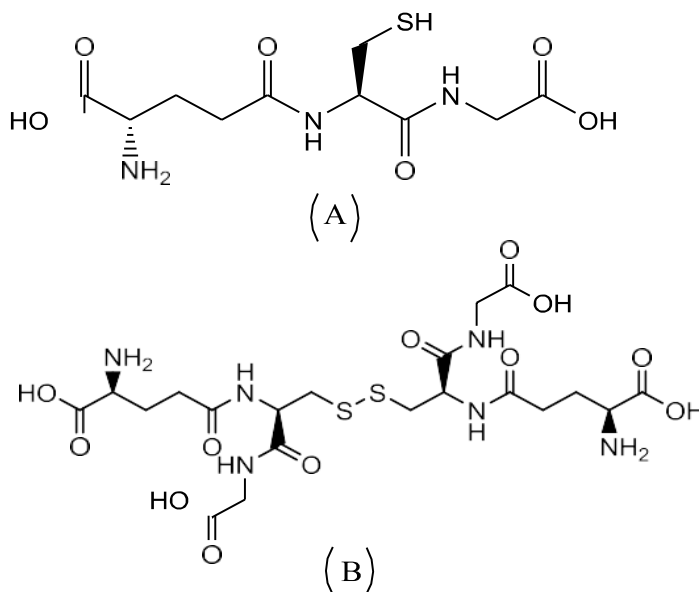
يستخدم فيتامين C الآن بشكل واسع في الأغذية ومستحضرات التجميل كمضاد للأكسدة ومبيض للجلد. في صناعة المستحضرات الصيدلانية تستخدم مشتقات فيتامين C مثل أسكوربيل بالميتات، والمغنيزيوم أسكوربيل فوسفات، وأسكوربيل رباعي إيزوبالميتات الأكثر استقراراً من حمض الأسكوربيك بجانب تركيبة المستحلب. يعمل فيتامين C كمضاد فعال للأكسدة، ويقوي الحماية من الأشعة فوق البنفسجية (UVB)، وعلاج فرط التصبغ، كمحفز مناعي، لمنع التغيرات المسرطنة في الجلد، وهو عامل مضاد للتجاعيد. ويحدد تركيز فيتامين C والأس الهيدروجيني لمستحضرات التجميل درجة امتصاص المستحضر حيث أن التركيز (10 في المائة - 20 في المائة) والأس الهيدروجيني يساويان (3-3.5).

وقد تم تقديم تصميم سريع لتحديد فيتامين C مثل تقنيات الأشعة تحت الحمراء القريبة، والانعكاس المنتشر، والتحليل الطيفي رامان. وفي المقابل، استخدم مجهر القوة الذرية لتحديد رباعي إيزوبالميتات الأسكوربي وحمض الأسكوربيك.

### 3.5. الغلوتاثيون

الغلوتاثيون (الشكل 5) هو ثلاثي الببتيد يتكون من الغليسين والسيستين والغلوتامات، والذي يستخدم بشكل شائع في منتجات مستحضرات التجميل لتبييض البشرة، وخاصة في السوق الآسيوية. يعمل الغلوتاثيون كمضاد قوي للأكسدة في الجسم ويمثل وظائف مهمة في الحفاظ على حالة الثيول داخل الخلايا ويحمي مجموعات بروتين الثيول من الأكسدة ويشارك في إزالة السموم الخلوية للحفاظ على بيئة الخلية. الغلوتاثيون المرجع (GSH) له تأثير على تبييض الجلد لدى البشر من خلال تثبيط إنتاج الميلانين، ولكن دور الغلوتاثيون المؤكسد (GSSG) غير واضح (الشكل 5). في جسم الإنسان، يتم تحويل GSSG بسهولة إلى GSH عن طريق

اختزال الجلوتاثيون. استخدمت تقنيات HPLC-UV و الفلورة لتحديد الجلوتاثيون في منتجات الأدوية ومستحضرات التجميل .



الشكل. 14 التركيب الكيميائي لـ GSH (A) و GSSG (B).

#### 4. آلية الاصطناع البيولوجي للتكون الصباغي:

##### 4.1. تكون الميلانين

ينتج الميلانين بشكل رئيسي عن طريق الخلايا الصباغية المتوضعة في البشرة، الطبقة الخارجية من الجلد. كما أن هذه الطبقة هي التي تحدد لون البشرة عند البشر. يتم تصنيع الميلانين بشكل أساسي في الجسيمات الميلانينية، والتي تعمل كعضويات متخصصة في الخلايا الصباغية. التكوين الميلانيني هو عملية معقدة تتضمن سلسلة من التفاعلات الإنزيمية والكيميائية داخل الجسيمات الميلانينية، مما يؤدي إلى إنتاج نوعين من الميلانين: الإيوميلانين Eumelanin والفيوميلانين pheomelanin. الإيوميلانين هو بوليمر غير قابل

للذوبان ذو لون بني-أسود غامق، في حين أن الفيوميلانين هو بوليمر ضوئي أصفر-أحمر قابل للذوبان يحتوي أيضاً على الكبريت. يتشكل كل من الإيوميلانين والفيوميلانين عن طريق اقتران السيستين أو الغلوتاثيون. للحصول على فهم لآلية عوامل التبييض، يتم تقديم ملخص لمسارات الإشارات المرتبطة بتكوين الجلد الصباغي في الشكل 1. تبدأ عملية التصبغ بأكسدة L-tyrosine إلى L-dopaquinone (DQ) في وجود إنزيم TYR محدود المعدل. بعد تكوين DQ، يخضع الكينون الناتج للدوران والأكسدة داخل الجزيئات، حيث يعمل كركيزة لاصطناع الإيوميلانين والفيوميلانين. إن إضافة هيدروكسيل إلى التيروسين لتكوين L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) هو الخطوة المحددة لمعدل العملية بأكملها خلال عملية التكوين الميلانيني، والتي يتم تحفيزها بواسطة TYR.

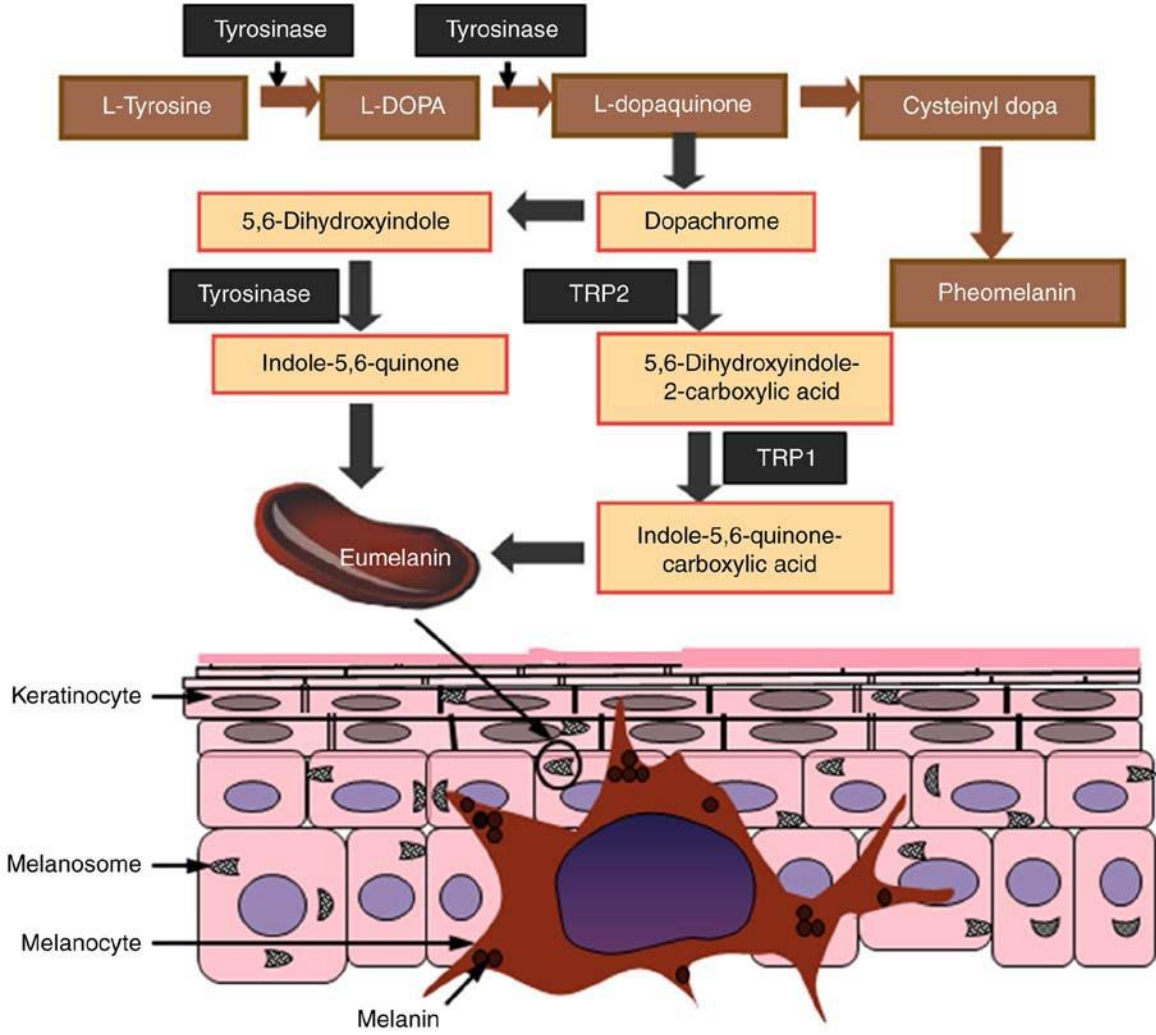
## 5. مسارات الإشارات الأساسية في تنظيم التكوين الميلانيني

Melanogenesis هي عملية معقدة يتم تعديلها بواسطة شبكة من شلالات الإشارات المحورية وعوامل النسخ، والتي يتم التحكم فيها على مستويات مختلفة. على وجه الخصوص، يعد تعديل نشاط TYR هو الإستراتيجية الأكثر شيوعاً للتدخل السريري لاضطرابات التصبغ. نظراً لأن مثبطات التكوين الصباغي التي تحدث بشكل طبيعي عادة ما تحظى باهتمام أكبر مقارنة بالمركبات المصنعة كيميائياً بسبب المتطلبات التجميلية للمستهلكين، يركز هذا البحث على المركبات الطبيعية التي تم توثيقها لإظهار تأثيرات تبييض الجلد من خلال تثبيط نشاط TYR. مسارات الإشارة الأساسية الثلاثة التي تنطوي عليها تنظيم تكون الميلانين هي (1) إشارات مستقبلات الميلانوكورتين-1 (MC1R) ؛ (2) مسار إشارات Wnt/  $\beta$ -catenin ؛ و (3) مسار مستقبل كيناز التيروسين KIT/معامل الخلايا الجذعية (SCF)، وكلها تتقارب في اتجاه مجرى تنشيط عامل النسخ المحفز للخلايا

الصباغية (MITF) (الشكل 15). تصف الأقسام التالية المعدلات الجينية والجزئية التي تشارك في التحكم في التكوين الميلانيني بواسطة هذه المسارات الرئيسية الثلاثة.

### 5.1. $\alpha$ - الخلايا الصباغية - الهرمون المحفز لمسار الإشارات MC1R - (MSH - $\alpha$ ):

MSH -  $\alpha$  هو طليعة بولي ببتيد مشتق من طليعة الأوبيوميلانوكورتين opiomelanocortin يمكنه تعديل التصبغ من خلال عمل الباراكين paracrine ، في حين أن MC1R هو عضو في عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G. ينتج عن ارتباط MSH  $\alpha$  بـ MC1R تنشيط أدينيل سيكلاز، مما يزيد من مستويات cAMP داخل الخلايا، ثم رفع تنظيم TYR والتعبير عن التيروزيناز المرتبط بالبروتين-1 (TRP-1) و التيروزيناز المرتبط بالبروتين-2 (TRP-2). تم الإثبات سابقا أن التأثيرات البيولوجية في اتجاه مجرى ارتفاع cAMP تتم غالباً بتوسط بروتين كيناز (PKA) المعتمد على cAMP، والذي يفسر cAMP عنصر الاستجابة (CRE) في البروتين الرابط (CREB). كما تمت الإشارة أيضا إلى أنه كل من TRP-1 و TRP-2 يملكان عناصر استجابة في المناطق المحفزة لكل منها. أشارت الأدلة إلى أن تنظيم التعبير الجيني TRP-2 بواسطة cAMP مرتبط مباشرة بـ MITF، والذي يرتبط بتسلسل AGTCATGTG M-box CT الموجودة في العناصر البعيدة من التيروزيناز (TDEs) بعد تفعيلها. وبما أن المنطقة المحفزة في MITF تحتوي على مجموع لتسلسل CRE، فيمكن أيضا زيادة التعبير عن CRE عن طريق تحفيز MSH -  $\alpha$  بطريقة تعتمد على cAMP. أظهر هذا أن مسار الإشارات  $\alpha$ -MSH-MC1R يحفز إنتاج الميلانين في الغالب عن طريق رفع مستويات cAMP داخل الخلايا، والتي يمكن أن يؤدي تثبيطها إلى تأثيرات مثبطة على التكوين الميلانيني.



الشكل 15. التكوين الميلانيني والنقل. تقع الخلايا الصبغية على الطبقة القاعدية من الجلد، والتي تصنع الميلانين. يتم إنتاج اليوميلاين والفيوميلاين في الجسيمات الميلانينية، وهي عضوية متخصصة داخل الخلايا الصبغية، من خلال سلسلة من التفاعلات التي يتم تحفيزها بواسطة الإنزيمات الميلانينية. تنقسم المسارات الاصطناعية إلى فرعين: تكوين *Eumelanogenesis* و *pheomelanogenesis*. تنقل الخلايا الصبغية أصباغ الميلانين التي تنتجها الجسيمات الميلانينية من خلال التشعبات الممدودة إلى الخلايا الكيراتينية المجاورة في طبقة البشرة. *TRP1*، بروتين-1 ذي الصلة بالتيروزيناز ؛ *TRP2*، بروتين-2 ذي الصلة بالتيروزيناز ؛ *L-DOPA* ، *L-3,4-dihydroxyphenylalanine*.

## 5.2. مسار إشارات Wnt

تم الإبلاغ سابقاً عن مسار إشارات Wnt الذي يلعب دوراً مهماً في تكون الميلانين. ترتبط ربيطة Wnt بالمستقبلات على سطح الخلية، مما يؤدي إلى زيادة ثباتية  $\beta$ -catenin السيتوبلازمي، وانتقالها لاحقاً إلى النواة، حيث تنشط نسخ MITF عن طريق التفاعل مع عامل الارتباط المعزز للمفاوي 1 (LEF1)/عامل الخلية التائية (LEF1/TCF). تشير الدراسات السابقة حول الخلايا الصبغية إلى أن  $\beta$ -catenin و LEF1 ينظمان بشكل تآزري نشاط محفز M<sub>L</sub> MITF عبر مواقع الربط LEF1، والتي تعمل على تنظيم تعبير MITF في سرطانات الجلد. من خلال تنظيم نسخ MITF، يمكن لمسار إشارات Wnt/ $\beta$ -catenin التحكم في التعبير عن TYR وأنزيمات التصبغ الأخرى

## 5.3. مسار إشارات SCF-KIT

أشارت الدراسات الحديثة إلى الأدوار المهمة لمسار إشارات SCF-KIT في تكاثر وتمايز الخلايا الصبغية، وعملية التكوين الصباغي. SCF هو عامل نظير صماوي تفرزه الخلايا الليفية، بالإضافة إلى أن مستقبله c-KIT، و الذي يتم التعبير عنه على الخلايا الصبغية. وعندما يرتبط SCF بمستقبله c-KIT، فإنه يحفز نشاط تيروزين كيناز، مما يؤدي إلى الفسفرة الذاتية للمستقبلات لبدء نقل الإشارة. تعمل فسفرة c-KIT بشكل مباشر على تنشيط البروتين كيناز المولد المفعّل - p38 (MAPK) وهو عضو في عائلة MAP kinase، والتي بدورها تقوم بفسفرة CREB ثم تنشيط MITF لتعزيز انتساخ TYR. يمكن لـ c-KIT أيضاً تنشيط ERK. يمكن أن يؤدي مسار إشارات ERK بوساطة c-KIT إلى تحفيز فسفرة CREB لتنشيط تخليق الميلانين من ناحية، ومن ناحية أخرى، تم إثبات تنشيط إشارات ERK لفسفرة MITF في بقايا سيرين 73، مما يؤدي إلى انتشار هذه الآلية في كل مكان. بالإضافة إلى p38 MAPK و ERK، يرتبط تنشيط c-KIT

بمسار إشارات الفوسفواينوزيتيد 3-كيناز (PI3K)، والذي لا ينظم بقاء الخلية فحسب، بل يسبب أيضاً التصبغات الجلدية عن طريق تنشيط سيرين/بروتين خاص بالتريونين كيناز AKT. في نفس المجرى، يؤدي تنشيط PI3K إلى فسفرة غليكوجين سينثاز كيناز 3 ( $GSK-3\beta$ )  $\beta$  لزيادة نشاط MITF. لذلك، يمكن أن تظهر مشبطات مسار إشارات SCF-KIT نشاطاً مضاداً للتكوين الميلانيني.

#### 5.4. MITF عامل النسخ المحفز للخلايا الصبغية melanocyte inducing transcription factor

يعمل MITF كمحور مركزي للشبكة التنظيمية لاصطناع الميلانين التي تتكون من العديد من عوامل النسخ ومسارات الإشارات التي تعدل بقاء وانتشار وتمايز الأرومات الميلانينية وخلايا الميلانينية. يحتوي جين MITF على محفزات متعددة، محفز M هو أحد هذه المحفزات، والذي يقع بجوار الإكسونات المحرصة الشائعة ويستهدف العديد من عوامل النسخ، بما في ذلك CREB، جين الصندوق المزدوج 3 (PAX3)، LEF1/TCF، HMG-box 10 المرتبط ب (SOX10) SRY، SOX9 و MITF نفسها. ترتبط عوامل النسخ هذه في الخلايا الصبغية بمحفز MITF-M لتنظيم تعبير MITF مع التحكم في نسخ العديد من الجينات المهمة. لا ترتبط هذه الجينات فقط بإنتاج الميلانين، بما في ذلك TYR و TRP-1 و TRP-2، ولكنها مرتبطة أيضاً بتنظيم تمايز الخلايا الصبغية وتكاثرها وتطور دورة الخلية. تعد كل من جينات الكيناز المعتمد على السيكلين 2 (CDK2)، الأورام اللمفاوية للخلايا البائية 2 (BCL-2) B-cell lymphoma-2 و العامل المحفز بنقص الأكسجة 1-alpha ( $HIF-1\alpha$ ) من الجينات التي تنظمها MITF. بالإضافة، يمكن ل MAPK و ribosomal S6 kinase (RSK) و  $GSK-3\beta$  glycogen synthase kinase-3  $\beta$  و p38 جميعها فسفرة MITF وفي نفس الوقت تعديل نشاطه النسخي استجابة لإشارات بيئية محددة.

## 6. عوامل تبييض الجلد الموجودة بشكل طبيعي لتثبيط التكوين الميلانيني

تمارس عوامل تبييض البشرة التي تحدث بشكل طبيعي آثارها من خلال تنظيم إنتاج الميلانين من خلال عدد من الآليات، بما في ذلك تثبيط التعبير عن ونشاط TYR ومنع قبط وتوزيع الجسيمات الميلانينية. في صناعة مستحضرات التجميل، نظراً لأن مركبات تبييض الجلد من المصادر الطبيعية عادة ما تكون أكثر جاذبية للمستهلكين، فهناك طلب أكبر على مثبطات التكوين الصباغي المشتقة من النباتات العشبية التي تمنع الاضطرابات الصبغية الزائدة. والمركبات النشطة بيولوجياً التي تحدث بشكل طبيعي، بما في ذلك الفلافونويدات والترينويدات والسكريات المتعددة ومشتقات الكومارين، والتي ثبت في السابق أنها تظهر خصائص مضادة للأكسدة والالتهابات، وأصبحت شائعة نظراً لامتلاكها وظائف مضادة للتكوين الميلانيني. لذلك، يركز هذا القسم على عوامل تبييض البشرة الطبيعية النشطة المعروفة حالياً. وتم تصنيفها بناءً على التركيب جنباً إلى جنب مع آلية عملها في التكوين الميلانيني.

إدراكاً الحاجة الناس المتزايدة للبشرة الفاتحة واعتبارها سمة مميزة للفرد، تعمل العديد من شركات الأدوية على تطوير مركبات مختلفة لتفتيح البشرة. يُعرف الكثير بالفعل عن عوامل الإزالة الموضعية مثل الهيدروكينون وحمض الجليكوليك والأربوتين وحمض الكوجيك وفيتامين C وفيتامين E. والنياسيناميد، وجميعها متوفرة بسهولة بدون وصفة طبية. قدم ظهور مركبات إزالة التصبغات الأحدث مثل مستخلصات البيكونوجينول والأوركيد والطحالب البحرية وحمض السيناميك وفول الصويا والألوزين والبوسوليا خيارات موضعية أكثر. بصرف النظر عن الآثار الجانبية الموضعية لهذه العوامل، إلا أنه من الهام تحديد موقع تأثيرها في موقع التطبيق وحده. تبع ذلك البحث عن تفتيح البشرة الجهازى بشكل منطقي. وتشمل العوامل التي روجت لهذا الغرض الغلوتاثيون، وحمض الترانيكساميك، وبيتيد السيستين، وفيتامين C، ومختلف المستخلصات النباتية وتركيباتها.



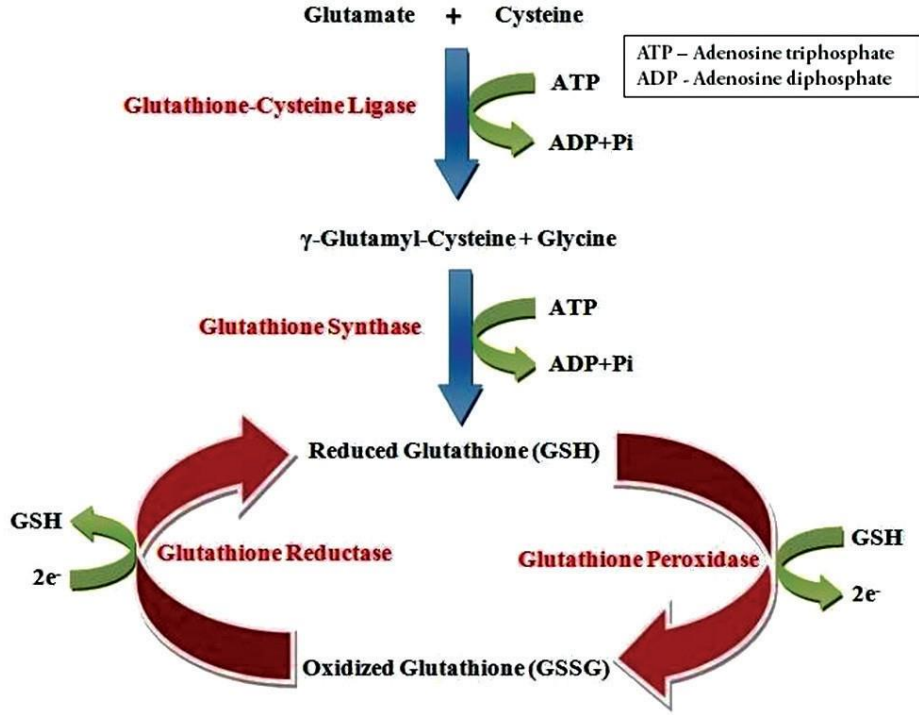
تم التركيز على الجلوتاثيون كعامل تفتيح للجلد. أدت الحملات الإعلامية الكثيفة حول آثاره المبالغ فيها كعامل «تفتيح الجلد» وتوافر هذا الدواء دون وصفة طبية إلى استهلاك جرعات خلال فترات زمنية هائلة.

## 7. البنية الجزيئية ووظيفة الجلوتاثيون

الجلوتاثيون ( $\gamma$ -glutamyl-cysteinylglycine) هو ثيول ثلاثي الببتيد صغير منخفض الوزن الجزيئي قابل للذوبان في الماء، يتألف من ثلاثة أحماض أمينية (الجلوتامات والسيستين والغليسين). يتواجد المركب في كل مكان مع مجموعة السلفيدريل النشطة بيولوجياً التي يساهم بها جزء السيستين والتي تعمل كجزء نشط من الجزيء. تسمح مجموعة السلفيدريل هذه بالتفاعل مع مجموعة متنوعة من الأنظمة الكيميائية الحيوية"، ومن ثم فإن الجلوتاثيون هو أحد أكثر الأنظمة المضادة للأكسدة نشاطاً في فيزيولوجيا الإنسان .

## 8. النشاط البيولوجي: دورة الأكسدة-إرجاع للجلوتاثيون

يتواجد الجلوتاثيون في شكلين متقابلين، الجلوتاثيون المُرجع (GSH) والجلوتاثيون المؤكسد (GSSG). يعد الجلوتاثيون المؤكسد هو الشكل السائد داخل الخلايا، والذي يعمل كمضاد قوي للأكسدة ويدافع ضد المركبات السامة والأجسام الدخيلة. في هذه العملية، يتأكسد GSH باستمرار إلى GSSG بواسطة إنزيم glutathione peroxidase [الشكل 16]. للحفاظ على توازن الأكسدة-إرجاع داخل الخلايا، يتم تجديد GSH من خلال تقليل GSSG عن طريق إنزيم إرجاع الجلوتاثيون.



الشكل 16: دورة الأكسدة المختلطة للجلوتاثيون، مما يدل على التحول المتبادل للجلوتاثيون المؤكسد والمرجع

## 9. نفاذية الغلوتاثيون ومكملاته الغذائية في الحالات الطبية

أظهرت الأبحاث المكثفة في مختلف التخصصات أن العديد من الأمراض البشرية مرتبطة بانخفاض مستويات الغلوتاثيون. تشمل هذه الحالات والأسباب انتفاخ الرئة والربو واضطرابات الحساسية والعقاقير السمية واضطرابات الاستقلاب والسرطانات والعلاج الكيميائي ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة، من بين أمور أخرى. إن الأبحاث عن دور مكملات الغلوتاثيون في هذه الأمراض محدودة. معظم الدراسات لها تم إجراؤها كانت لمرض التوحد والتليف الكيسي.

#### المربع 1: الوظائف الفيزيولوجية الهامة للغوتاثيون

- الحفاظ على مجموعات البروتينات والجزيئات الأخرى من السلفيدريل
- تحفيز تفاعلات التبادل
- كنس الجذور الحرة، والأهم من ذلك بيروكسيد الهيدروجين
- نقل الأحماض الأمينية عبر أغشية الخلايا
- إزالة السموم من الأجسام الدخيلة
- المشاركة كإنزيم مساعد في بعض العمليات المهمة للاستقلاب الخلوي

### 10. الغوتاثيون وتصبغات البشرة

يُعد الميلانين في الجلد بوليمراً لمركبات إندول مختلفة يتم تصنيعها من L-tyrosine بواسطة مسار Raper-Mason للتكوين الصباغي [الشكل 17]، ويكون التيروسيناز الأنزيم المحدد لنهاية العملية. تحدد نسبة النوعين المختلفين من الميلانين الموجودين في الجلد، وهما اليوميلاين أسود وبني اللون والفيوميلاين أصفر وأحمر لون البشرة. ترتبط النسبة المتزايدة من الفيوميلاين بلون البشرة الفاتح.

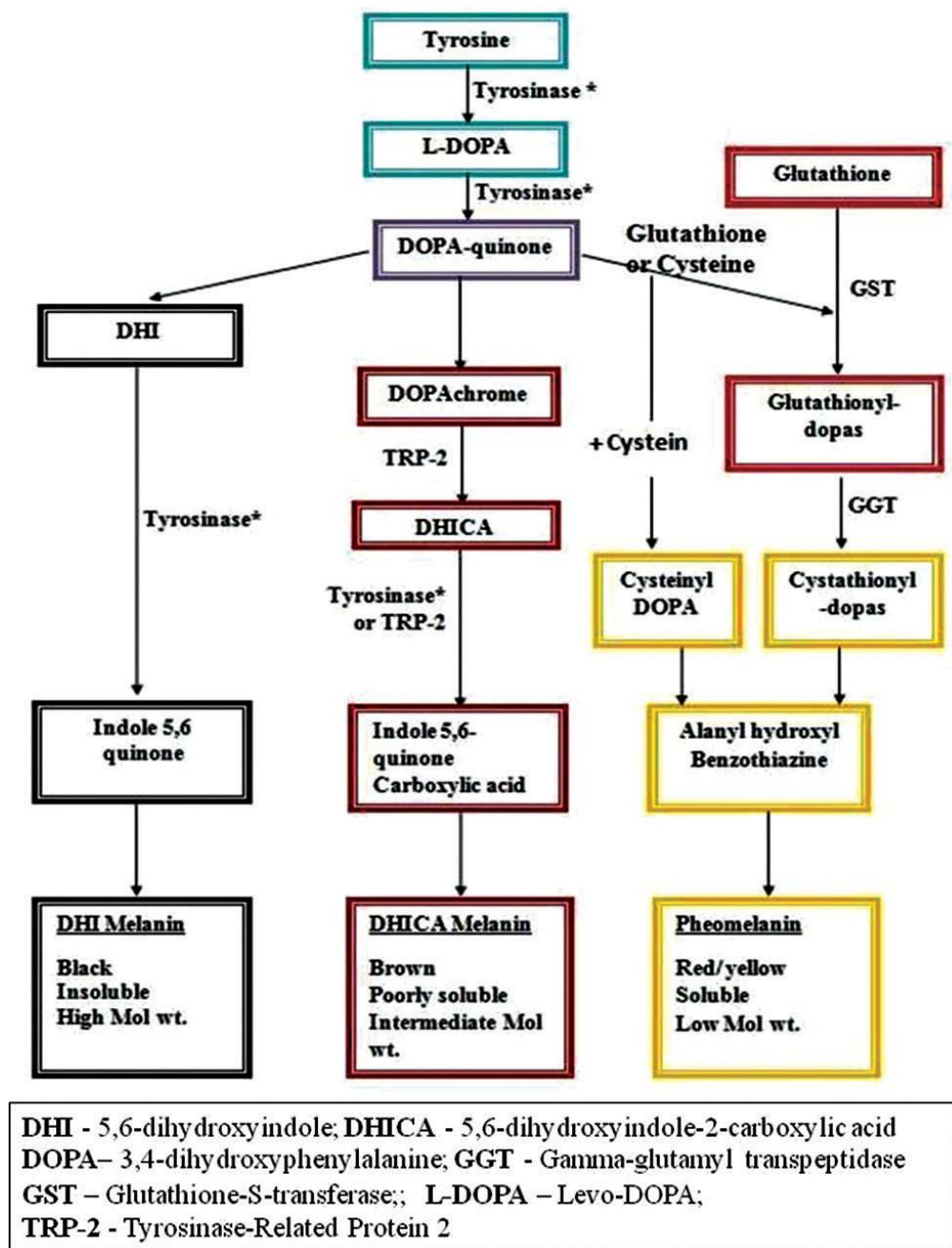
إن التعرض للأشعة فوق البنفسجية هو العامل الأهم المسبب لفرط التصبغ غير المرغوب فيه. حيث أن الحدث الخلوي الحاسم هو تحسين نشاط التيروسيناز. ويؤدي التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلى توليد كميات مفرطة من الأكسجين والنيتروجين التفاعلي داخل الخلايا. أشارت أحد الأدلة القديمة على الارتباط بين الثيولات والجلد بواسطة تأثير مستخلص من جلد الإنسان يحتوي على مركب نشط يحتوي على السلفيدريل. حيث منع تكوين

الميلانين عن طريق تثبيط التيروزيناز. لوحظ فرط التصبغ عندما تأكسد هذا المركب بسبب عوامل عدة مثل الحرارة والإشعاع والالتهاب، مع ما يترتب على ذلك من فقدان التأثير المثبط على التيروزيناز. وقدمت شركة Halprin and Ohkawara دليلاً مادياً وكيميائياً على أن «مركب السلفيدريل» هذا هو الغلوتاثيون.

## 11. الآثار المفترضة للغلوتاثيون على التصبغ

ظهر دور الغلوتاثيون كعامل تفتيح للجلد بشكل عرضي، وذلك عندما لوحظ تفتيح الجلد كأثر جانبي للجرعات كبيرة من الجلوتاثيون. تم اقتراح آليات مختلفة لتأثير الغلوتاثيون، مع كون تثبيط التيروزيناز هو الأهم [المربع 2]. يمكن أن يقلل الغلوتاثيون من نشاط التيروزيناز بثلاث طرق مختلفة. كما يتداخل الغلوتاثيون مع الانتقال الخلوي للتيروزيناز إلى الجسيمات الميلانينية، وهو شرط أساسي لاصطناع الميلانين. ثالثاً، يتم تثبيط التيروزيناز بشكل غير مباشر عن طريق تأثيره المضاد للأكسدة. يحول الغلوتاثيون التكوين الميلانيني من اليومييلانين إلى اصطناع الفايومييلانين عن طريق التفاعلات بين مجموعات الثيول والدوباكينون مما يؤدي إلى تكوين اقتران سلفيدريل-دوبا

الغلوتاثيون له خصائص قوية مضادة للأكسدة. يعوق التأثير الممخبل/الكانس للجذور الحرة للغلوتاثيون من تحفيز نشاط التيروزيناز الناجم عن البيروكسيدات. ثبت أن الغلوتاثيون يكسب أنواع الأكسجين التفاعلية المحفزة بالأشعة فوق البنفسجية المتولدة في خلايا البشرة. لاحظت دراسة حديثة عن مرضى الكلف melasma مستويات أعلى بكثير من أنزيم الغلوتاثيون بيروكسيداز مقارنة بالأشخاص العاديين مما يؤكد دور الإجهاد التأكسدي في الكلف. استناداً إلى هذه الملاحظات، يبدو أن إمكانات الغلوتاثيون في تدبير الكلف وفرط التصبغ معقولة.



الشكل 17: مسار *Raper-Mason*، الذي يصور الخطوات في اصطناع الميلانين. لاحظ كيف يمكن أن يؤدي وجود

الغلوتاثيون/السيستين إلى التحول نحو إنتاج أعلى للفيوميلانين مقارنة بالإيوميلانين

المربع 2: موجز الآليات المقترحة لعمل الغلوتاثيون في اضطرابات فرط التصبغ

- التعطيل المباشر للتيروزيناز (الإنزيم الرئيسي للتكوين الصباغي) عن طريق الارتباط بالموقع النشط المحتوي على النحاس للإنزيم
- التعطيل غير المباشر للتيروزيناز عن طريق التأثير المضاد للأكسدة الذي يؤدي إلى تثبيط الجذور الحرة وفوق الأكاسيد
- تحويل إنتاج الإيوميلانين إلى الفايوميلانين
- تعديل قدرات إزالة التصبغ للعوامل الأخرى السامة للخلايا الصباغية

## 12. المصادر الغذائية الطبيعية للغلوتاثيون

تعتبر الفواكه والخضروات والمكسرات الطازجة مصادر طبيعية للغلوتاثيون. تعد الطماطم والأفوكادو والبرتقال والجوز والهلين من أكثر الأطعمة شيوعاً التي تساعد على زيادة مستويات الغلوتاثيون في الجسم. بروتين مصل اللبن هو مصدر غني آخر للغلوتاثيون وقد استخدم لتحسين مستويات الغلوتاثيون الجهازية في التليف الكيسي.

## 13. إعطاء الغلوتاثيون: الصيغ الصيدلانية

يتوفر الغلوتاثيون في المقام الأول كتركيب دوائية فموية (حبوب، محاليل، أقراص تحت اللسان، شراب وبخاخات) وتراكيب حقنية (وريديّة وعضلية). تم إعطاؤه من خلال الطريف الأنفي والفموي أيضاً. الطرق

الرئيسية الثلاثة المستخدمة لتفتيح البشرة هي الموضعية (الكريمات وغسول الوجه)، والفم (الكبسولات والأقراص تحت اللسان/الشدقية) والحقن عن طريق الوريد.

### 13.1. الغلوتاثيون الموضعي

الغلوتاثيون متاح تجارياً مثل غسول الوجه والكريمات. قدمت تجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية تتحكم في الدواء الوهمي أجريت على 30 امرأة فلبينية سليمة تتراوح أعمارهن بين 30 و 50 عاماً بعض الأدلة التي تفضل فعالية غسول GSSG الموضعي بنسبة 2% في تفتيح البشرة المؤقت. تم تصنيف المرضى عشوائياً لتطبيق الجلوتاثيون على شكل غسول GSSG بنسبة 2% ومستحضر وهمي، مرتين يومياً لمدة عشرة أسابيع. تم تفضيل GSSG على GSH، لأن GSH غير مستقر في المحاليل المائية. يشكل GSSG في النهاية GSH بعد الامتصاص الجلدي. تم تقييم التغيرات في مؤشر الميلانين ومحتوى الرطوبة في الطبقة القرنية ونعومة الجلد ومرونة الجلد وتكون التجاعيد. وكان انخفاض مؤشر الميلانين مع الجلوتاثيون ذا دلالة إحصائية بالمقارنة مع الدواء الوهمي [الجدول 1]. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار ضارة للعقاقير. أصبح الجلوتاثيون متاحاً أيضاً في شكل صابون وغسول للوجه وكريمات. في الآونة الأخيرة، تم إطلاق مقشر كيميائي يعتمد على الجلوتاثيون. على الرغم من عدم وجود أدلة على الفعالية، إلا أن الشركات المصنعة تدعي فعاليته في الكلف وفرط التصبغ وشيخوخة الجلد.

### 13.2. الجلوتاثيون ميزوثيرابي mesotherapy

على الرغم من الافتقار إلى الأدبيات المنشورة حول فعالية ومنهجية استخدام محلول الجلوتاثيون كعلاج ميزوثيرابي، إلا أنه يمارسه على نطاق واسع أطباء الأمراض الجلدية لعلاج الكلف وفرط تصبغ الوجه الآخر. ويستخدم كعلاج أحادي، أو بالاقتران مع حمض الأسكوربيك، وفيتامين E، وحمض الترانيكساميك، وما إلى

ذلك. على الرغم من الادعاء بأن النتائج جيدة جدًا، إلا أن استخدام الجلوتاثيون كعلاج ميزوثيرابي يحتاج إلى مزيد من الأدلة والبيانات المنشورة.

**13.3. الجلوتاثيون الفموي: الحركية الدوائية واستقلاب الجلوتاثيون المعطى عن طريق الفم**  
الجلوتاثيون الفموي مشتق من خميرة التورولا (*Candida utilis*). يتم تسويقه كغذاء أو مكمل غذائي، إما بمفرده، أو بالاشتراك مع فيتامين C وحمض ألفا ليبويك ومضادات الأكسدة الأخرى.

تمت دراسة مصير الجلوتاثيون المعطى عن طريق الفم في النماذج الحيوانية والمتطوعين من البشر. الموقع الرئيسي للامتصاص هو الصائم العلوي. تزيل الكلية الجلوتاثيون المنتشر في المقام الأول. ويستند ذلك إلى ملاحظة عدم وجود زيادة مماثلة في مستويات الجلوتاثيون في البلازما بعد إعطاء الأحماض الأمينية المكونة للجلوتاثيون مقارنة بإعطاء كبسولات الجلوتاثيون. وقد تبين أن إعطاء سلائف الجلوتاثيون الغنية بالسيستين، ولا سيما سيستين الأسيتيل - N، يزيد من مستويات الجلوتاثيون داخل الخلايا.

يعتبر التوافر الحيوي للجلوتاثيون الفموي لدى البشر موضوعاً مثيراً للجدل. في دراسة ذات جرعة واحدة أجراها Witschi وآخرون. لدى سبعة متطوعين أصحاء أبلغوا عن عدم وجود زيادة كبيرة في مستويات الجلوتاثيون في البلازما لمدة تصل إلى 270 دقيقة. ومع ذلك، أبلغ هاجن وجونز عن زيادة في مستويات الجلوتاثيون في البلازما في أربعة من كل خمسة أشخاص بعد جرعة فموية واحدة تبلغ 15 كلغ/كغ من وزن الجسم. في تلك الدراسة، زادت مستويات الجلوتاثيون في البلازما إلى 300% من مستويات القيمة القاعدية بعد ساعة واحدة، يليها انخفاض إلى ما يقرب من 200% من مستويات القيمة القاعدية خلال الساعات الثلاث المقبلة. ويعزى عدم كفاية امتصاص الجلوتاثيون لدى البشر مقارنة بنشاط نقل الجلوتاثيون لدى الفئران إلى ارتفاع نشاط غاما



غلوتاميل الكبدى لدى البشر. والذي بدوره يؤدي إلى زيادة تحلل الغلوتاثيون و ما ينتج عن ذلك من انخفاض مستويات المصل.

فشلت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية يتم التحكم فيها عن طريق الدواء الوهمي حول مكملات الغلوتاثيون عن طريق الفم (500 ملغ مرتين يوميًا لمدة أربعة أسابيع) لدى 40 متطوعاً بالغاً سليماً في إظهار أي تغيير كبير في مستويات الغلوتاثيون في المصل. تم إجراء تجربة أخرى عشوائية مزدوجة التعمية يتم التحكم فيها بشكل وهمي على 54 بالغاً أعطوا الغلوتاثيون بواسطة الطريق الفموي لمدة ستة أشهر، إما بجرعة 250 ملغ أو 1000 ملغ يوميًا. أظهرت النتائج زيادة طردية في مستويات الغلوتاثيون عند مقارنتها بالقيمة المرجعية. كانت هناك مستويات أعلى في مجموعة الجرعات العالية (30-35% زيادة مقابل 17% زيادة في مجموعة الجرعات المنخفضة). وعادت المستويات المرتفعة إلى القيمة المرجعية بعد انقطاع دام شهر واحد. الغلوتاثيون المعطى بجرعة واحدة قدرها 50 ملغ/كغ من وزن الجسم أدى إلى زيادة كبيرة في مستويات الغلوتاثيون المرتبط بالبروتين في البلازما ولكن ليس في الجزء المنزوع البروتينات، نظرًا لأن مستويات الغلوتاثيون داخل الخلايا لا يمكن أن تزداد إلا بعد نقل مكوناته من الأحماض الأمينية عبر غشاء الخلية بعد إزالة البروتينات، تظل نتائج هذه الدراسة متناقضة.

باختصار، أظهرت التجارب البشرية التي أجريت قبل عام 2013 أن مكملات الغلوتاثيون الفموية التي لا تستلزم وصفة طبية لها تأثير ضئيل على رفع مستويات البلازما لدى البشر. تم إجراء التجارب الوحيدة التي تدعم مفهوم المكملات الفموية لرفع مستويات الغلوتاثيون لدى البالغين الأصحاء بواسطة Richie et al. وبارك وآخرون. من المهم ملاحظة حقيقة أن كلتا الدراستين استخدمتا علامة تجارية معينة من الغلوتاثيون، وبالتالي فإن الأدلة على التوافر الحيوي الفعال سريريًا للغلوتاثيون الفموي لدى البشر لا تزال نادرة ومثيرة للجدل.

### 13.3.1. التراكيب الفموية للجلوتاثيون: قضايا التصنيع والمعالجة

إن تصنيع جرعات عالية من حبوب الجلوتاثيون أمر صعب من الناحية الفنية لأن GSH لديه شحنة كهربائية ساكنة عالية جداً. إضافة حمض الأسكوربيك البلوري يبدد هذه الشحنة الكهربائية الساكنة ويسمح بتعبئة حبوب تصل إلى 750 ملغ من الدواء. ومع ذلك، قد تحتوي التراكيب الفموية على مزيج من فيتامين C وفيتامين E وحمض ألفا ليبويك و N-acetyl cysteine ومستخلص بذور العنب وما إلى ذلك. حمض ألفا ليبويك هو ثنائي كبريتيد الجلوتاثيون الذي يزيد من مستويات هرمون GSH في الدم كله وداخل الخلايا. لم يتم توحيد جرعة ومدة الجلوتاثيون الفموي بجرعات مختلفة تم «التوصية بها» من قبل مختلف الشركات المصنعة [الإطار 3]. هذه المبادئ التوجيهية الخاصة بالشركة المصنعة ليس لها أساس علمي واضح. يتوفر الجلوتاثيون الفموي أيضاً كأقراص ومحاليل تحت اللسان. في حين أن المستحضرات تحت اللسان تحتوي على جرعات منخفضة جداً (50-100 ملغ)، فإن المعلقات والمحاليل الفموية لها طعم كبريتي كريه ويجب تحضيرها حديثاً. وبالتالي، لا تزال الخلافات المتعلقة بفعالية الجلوتاثيون الفموي تشكل تحدياً لوصفه [الإطار 4].

تم منح المكملات الغذائية الفموية القائمة على الجلوتاثيون حالة «المعترف بها عمومًا على أنها آمنة»،

#### المربع 3: الجرعة الموصى بها من كبسولات/أقراص الجلوتاثيون لتأثيرات تفتيح الجلد

- الجرعة: 20-40 ملغ/كغ من وزن الجسم يومياً (أي 1-2 غرام من GSH يومياً) مقسمة إلى جرعتين لتأثيرات تفتيح الجلد
- المدة الزمنية المطلوبة لتأثيرات تفتيح الجلد: قد تصبح مرئية في غضون أربعة أسابيع؛ على الرغم من أنه قد يلزم إحداث تأثير كبير 1-3 أشهر، 3-6 أشهر، 6-12 أشهر،

2 سنوات (أو أكثر) في الجلد البني المتوسط، والبشرة البنية الداكنة، والبشرة الداكنة

جدًا، والبشرة السوداء، على التوالي

- جرعة المحافظة: بعد الوصول إلى لون البشرة «المطلوب»،
- تم اقتراح جرعة محافظة قدرها 500 ملغ/يوم لمدة غير محددة

### 13.3.2. فعالية الغلوتاثيون القائمة على الأدلة كعامل تفتيح معطى بالطريق الفموي

عند مراجعة الأدبيات، تم العثور على دراستين فقط قيمتا فعالية الغلوتاثيون الفموي كعامل لتفتيح الجلد. درست دراسة عشوائية، للوجه والذراعين يتم التحكم فيها بشكل وهمي أجريت على السكان في تايلند تأثير الغلوتاثيون المعطى عن طريق الفم على مؤشر الميلانين الجلدي لدى ٦٠ طالبًا سليمًا [الجدول 1].

تم التصنيف بشكل عشوائي لتلقي كبسولات الغلوتاثيون بجرعة 500 ملغ/يوم في جرعتين مقسمتين، أو دواء وهمي لمدة أربعة أسابيع. كانت نقطة النهاية الأولية التي تمت دراستها هي تقليل مؤشرات الميلانين في ستة مواقع مختلفة. في أربعة أسابيع، انخفضت مؤشرات الميلانين باستمرار في جميع المواقع الستة في مجموعة الغلوتاثيون. كان هناك انخفاض كبير إحصائيًا في موقعين في مجموعة الدواء الوهمي، وهما الجانب الأيمن من الوجه والساعد الأيسر المكشوف بالشمس. كان الهجوع مع الجلوتاثيون ممتازًا. تشمل قيود هذه الدراسة فترة دراسة قصيرة، ونقص المتابعة، ونقص قياس مستويات الغلوتاثيون المصلي، واختيار المجموعة، التي تتكون من سكان شباب يتمتعون بصحة جيدة. على الرغم من أوجه القصور هذه، كانت هذه الدراسة أول من أظهر الآثار المفيدة للغلوتاثيون الفموي في تفتيح الجلد.

أبلغت الدراسة المفتوحة التي استخدمت الغلوتاثيون المحتوي على مستحلبات عن تحسن في مؤشر الميلانين الجلدي، كما تم قياسه بواسطة Mexameter. من المرجح أن يؤدي المسار تحت اللسان أو الشدقي إلى زيادة

التوافر الحيوي للغلوتاثيون بشكل أفضل من الأقراص أو الكبسولات الفموية. الدراسة المقارنة بين هذين المسارين للإعطاء هي الطريقة الوحيدة لتقديم أدلة موثوقة في هذا الصدد.

#### 13.4. الغلوتاثيون عن طريق الوريد

نظرًا لانخفاض التوافر الحيوي للجلوتاثيون في الطريق الفموي، يتم الترويج للحقن بواسطة الطريق الوريدي لتوفير المستويات العلاجية المرغوبة في الدم والجلد ولإنتاج تفتيح الجلد «الفوري». يوصي مصنعو حقن الغلوتاثيون عن طريق الوريد بجرعة 600-1200 ملغ لتفتيح الجلد، ليتم حقنها مرة إلى مرتين في الأسبوع. ولم تحدد المدة التي ينبغي أن تستمر فيها. من المتوقع أن يؤدي تناول الوريد إلى توفير توافر حيوي بنسبة 100% من الجلوتاثيون، مقارنةً بتلك التي حققها الإعطاء الفموي. ومع ذلك، لا توجد دراسات لدعم هذه الفرضية. على الرغم من أن الغلوتاثيون الوريدي يوفر جرعة علاجية أعلى بكثير تعزز فعاليته، إلا أنه يوفر أيضًا هامشًا أضيق من الأمان بسبب احتمال حصول التسمم بجرعة زائدة.

لا توجد بيانات متاحة عن فعالية الغلوتاثيون الوريدي لتفتيح الجلد. البيانات المتعلقة بالسلامة متاحة، لكنها نادرة. في دراسة قائمة على الحيوانات، لم يتم الإبلاغ عن أي آثار ضارة كبيرة في الكلاب، التي تم إعطاؤها ما يصل إلى 300 ملغ من الجلوتاثيون لكل كيلوغرام من وزن الجسم يوميًا لمدة 26 أسبوعًا. في دراسات بشرية تم فيها إعطاء الغلوتاثيون الوريدي للذكور المصابين بالعقم (600 ملغ/يوم غلوتاثيون في العضلات لمدة شهرين)، أو أعطيت لتعزيز إفراز الأنسولين لدى الأشخاص الذين يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز، ولم تبلغ عن أي آثار جانبية خطيرة.

هناك قضية أخرى تتعلق بحل الغلوتاثيون الوريدي النقي وعالي الجودة وهي التكلفة المرتفعة للغاية. قد تكون الإصدارات الأرخص مزيفة، مع مخاطر الأحداث التي تهدد الحياة. بالنظر إلى القيود العديدة للغلوتاثيون عن طريق الوريد، من الحكمة أن يمتنع أطباء الأمراض الجلدية عن إعطاء مثل هذه الحقن لتفتيح الجلد حتى تحدد المزيد من التجارب والدراسات عالية الجودة فائدة مواتية مقابل نسبة المخاطر التي تبرر استخدامه [المربع 7].

## 14. الآثار الجانبية المحتملة الأخرى للغلوتاثيون

نظراً لأن الغلوتاثيون هو أحد مكونات الاستقلاب الخلوي للإنسان، فمن المتوقع أن تكون الآثار الجانبية التي تظهر مع المكملات الفموية خفيفة، على غرار مكملات الفيتامينات عالية الجرعة.

**المربع 6: الآثار الجانبية التي أبلغت عنها إدارة الأغذية والعقاقير في الفلبين بحقن الغلوتاثيون**

**عن طريق الوريد**

- ثورات جلدية سلبية تتراوح من الطفح الجلدي إلى متلازمة ستيفنز جونسون الخطيرة والمميتة (SJS) وانهلال البشرة السام (TEN)
- خلل في وظائف الغدة الدرقية
- اختلال وظائف الكلى مع احتمال تطور الفشل الكلوي؛ ربما بسبب الجرعات العالية من الغلوتاثيون الوريدي التي تحمل الدورة الدموية الكلوية
- آلام شديدة في البطن لدى مريض يتلقى الغلوتاثيون الوريدي مرتين في الأسبوع

بصرف النظر عن الآثار الجانبية للجزء، قد تؤدي تقنية الحقن غير الصحيحة من قبل الكادر غير المدرب إلى مضاعفات مميتة مثل الانسداد الهوائي، أو تعفن الدم القاتل. يمكن أن يؤدي استخدام الإبر غير المعقمة أو المستعملة إلى التهابات منقولة بالدم. الجلوتاثيون الوريدي المقلد قد يؤدي إلى التهابات.

**المربع 7: قيود الجلوتاثيون في الإعطاء الوريدي**

- عدم وجود أي مصدر منشور أو موثوق للأدلة التي تدعم فعالية الجلوتاثيون الوريدي في تفتيح الجلد
- الجرعة غير المحددة ومدة الحقن بالوريد، باستثناء توصيات الشركات المصنعة، التي ليس لها أساس علمي واضح
- الحاجة إلى جرعات محافظة لأجل غير مسمى، وربما مدى الحياة باستخدام GSH عن طريق الفم أو الوريد، حتى بعد تحقيق تفتيح البشرة «المرغوب فيه»
- عدم وجود موافقة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، والتحذير من استخدام الجلوتاثيون عن طريق الوريد من قبل إدارة الغذاء والدواء في الفلبين
- ارتفاع تكلفة قوارير الجلوتاثيون القابلة للحقن.

يحدث الجلوتاثيون الوريدي توصيل مباشر لكميات هائلة من الجزء في الدورة الدموية. تشمل الآثار الضارة المحتملة الأخرى للجرعات العالية ومكملات الجلوتاثيون طويلة الأجل ما يلي:

- تفتيح لون الشعر: تأثير متوقع منطقيًا لأن لون الشعر يعتمد على كمية ونوع الميلانين الذي يمكن تغييره عن طريق مكملات الجلوتاثيون. لم يتم الإبلاغ عن هذا التأثير السلبي سريريًا

- لوحظت بقع ناقصة التصبغ، خاصة في المناطق المعرضة للشمس بعد 10-12 جرة من الحقن عن طريق الوريد من قبل الممارسين. أشارت تجربتهم إلى أن نقص التصبغ غير المكتمل يميل إلى الحل بعد 30-40 جرة بسبب تطور تأثير تفتيح البشرة الموحد.
- استفاد المخازن الكبدية الطبيعية للغلوتاثيون: من الناحية الافتراضية، قد يكون استفاد مستويات الغلوتاثيون في الكبد (موقع تخزين الغلوتاثيون) مهدداً للصحة. هذا التأثير الضار الافتراضي، على الرغم من عدم الإبلاغ عنه سريرياً حتى الآن، مشابه لتنشيط محور الغدة النخامية الافتراضي الذي شوهد باستخدام الكورتيزونات الجهازية على المدى الطويل
- تتفاقم القرحة الهضمية المرتبطة بـ *Helicobacter pylori*: من المعروف أن *Helicobacter pylori* يتغذى على البلعميات والعدلات الوفيرة في موقع الالتهاب الناجم عن القرحة. نظراً لأن الغلوتاثيون يمكن أن يحسن أعداد ونشاط البلعميات، فقد تتفاقم القرحة الهضمية
- زيادة قابلية الإصابة بسرطان الجلد: من الناحية النظرية، يؤدي إعطاء الغلوتاثيون الجهازى على المدى الطويل إلى تحويل الفيوميلانين إلى الفيوميلانين، وقد يزيد من قابلية الإصابة بسرطان الجلد على المدى الطويل.

## 15. خلاصة

### 15.1. دور الغلوتاثيون في اضطرابات فرط التصبغ

في الوقت الحاضر، لا توجد منشورات توثق التحسن في أي اضطراب فرط التصبغ مع استخدام الغلوتاثيون الموضعي أو الفموي. يعتمد المفهوم الجديد للتوصية بالغلوتاثيون كعامل مساعد (عن طريق الفم أو الموضعي أو كعلاج ميزوثيرابي) للكلف والنمش وفرط التصبغ ما بعد الالتهاب على خصائصه المزيلة المفصلة في المربع 2. في دراسة أجريت لتقييم دور الإجهاد التأكسدي في الكلف، كانت مستويات نشاط إنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون وغيرها من المعلمات المؤثرة للأكسدة أعلى بكثير في دم المرضى مقارنة بالصوابط. وهذا يؤكد دور الإجهاد التأكسدي في التسبب في الكلف. وبالتالي، من المتوقع منطقياً أن تؤدي مكملات الغلوتاثيون إلى تقليل تنظيم التكوين الميلانيني وتحسين الكلف. بناءً على المستوى الحالي من الأدلة، اقترح مؤلفون آخرون أيضاً استخدام الغلوتاثيون عن طريق الفم أو موضعياً كعلاج مساعد لداء الميلانوس الوجهي facial melanosis. علاوة على ذلك، تم تحضير التراكيب الموضعية التي تحتوي على S-acyl glutathione (حوالي 0.1-10% من الوزن) أو S-palmitoyl glutathione (حوالي 3-9% من خلال الوزن).

### 15.2. دور الغلوتاثيون في اضطرابات الجلد بخلاف فرط التصبغ

تم التكهن بأن انخفاض مستويات الغلوتاثيون الخلوية ومصل الدم مرتبط بالتسبب في أمراض المناعة الذاتية والجلدية الالتهابية التي تشمل الصدفية والبهاق والثعلبة والطفح الضوئي متعدد الأشكال وحب الشباب، وما إلى ذلك. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة كافية تثبت أهمية مستويات الغلوتاثيون في نشأة سرطان الجلد والأورام الجلدية ذات الصلة.



## 16. التطورات المستقبلية

يتكون الجلوتاثيون الشحمي من الجزيء المغلف في الماء داخل كرة دهنية بهدف «خداع» الجهاز الهضمي لتفسيره على أنه خلية دهنية. وهذا يمنعها من التحلل المائي مما يسمح لها بدخول مجرى الدم. ومع ذلك، فإن الافتقار إلى التجارب البشرية، والقابلية السريعة لتحلل الجسيمات الدهنية ومخاوف السلامة من ليسيثين الصويا (مكون لبيوسومي) هي قيود ضد استخدامه الحالي.

يتكون S-acetyl-glutathione من الجلوتاثيون الفموي المرتبط بذرة الكبريت. يتم تناوله سليماً بواسطة chylomicrons في القناة الهضمية. تمنع مجموعة الأسيتيل أكسدتها وتزيد من استقرار البلازما. كشفت الدراسات التي أجريت على الفئران والأرومات الليفية القلفة البشرية أن جزيئات S-acetyl-glutathione يتم تناولها مباشرة بواسطة الخلايا مع التحول اللاحق إلى الجلوتاثيون عن طريق تفكك رابطة الأسيتيل داخل الخلية. هذا يؤدي إلى مستويات أعلى من الجلوتاثيون داخل الخلايا. من المعروف أيضاً أن S-acetyl-glutathione له خصائص مضادة للفيروسات والمناعة. ومع ذلك، لا توجد بيانات بشرية متاحة لإثبات تفوق S-acetyl-glutathione على الجلوتاثيون العادي لتأثيرات تفتيح الجلد.

## 17. القسم العملي

### - المواد والطرائق:

تم إجراء استبيان إلكتروني لتقييم الاستخدام الشائع للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة ، تم تصميم الاستبيان بالاستعانة بـ Google Forms وتوزيع الاستبيان إلكترونياً على شرائح مختلفة من المجتمع ممن عانوا من الاضطرابات السابقة.

### - تضمن الاستبيان اسئلة حول:

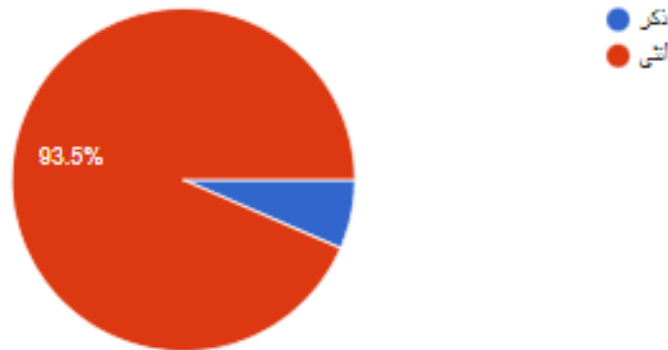
معلومات تصنيفية للأشخاص كالعمر والجنس وبالإضافة إلى بعض الأسئلة الطبية المتعلقة بنوع البشرة والقيام المسبق باستخدام المستحضرات المفتحة مع السبب، كما تمت الإشارة نحو الفعالية والتأثيرات الجانبية الملحوظة، كما تمثل الصورة التالية شكل الاستبيان الإلكتروني:

ما هو نوع بشرتك؟*	تفتيح البشرة (الطرق - النتائج)
<input type="radio"/> جافة	هذا الاستبيان معد بغرض إنجاز مشروع التخرج في كلية الصيدلة جامعة المنارة، يستعرض الاستبيان عدة أسئلة حول الاستخدامات الشائعة للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة في حال كنت من مستخدمي هذه المستحضرات، يرجى حل هذا الاستبيان ولكم جزيل الشكر
<input type="radio"/> دهنية	الجنس*
<input type="radio"/> مختلطة	<input type="radio"/> ذكر
<input type="radio"/> حساسة	<input type="radio"/> أنثى
ما هي أسباب استخدامك لمستحضرات تفتيح البشرة؟*	العمر*
<input type="radio"/> تفتيح البشرة بشكل عام	<input type="radio"/> 18-25 سنة
<input type="radio"/> التخلص من البقع الداكنة أو التصبغات	<input type="radio"/> 25-40 سنة
<input type="radio"/> تحسين مظهر التئامات	<input type="radio"/> 40-50 سنة
<input type="radio"/> التخلص من الشوائب والرؤوس السوداء	<input type="radio"/> 50 وما فوق
<input type="radio"/> لم يسبق لي استخدام مثل هذه المستحضرات	هل سبق لك استخدام مستحضرات تفتيح البشرة؟*
<input type="radio"/> غير ذلك...	هل سبق وأستخدمت أحد المستحضرات التالية؟*

## النتائج :

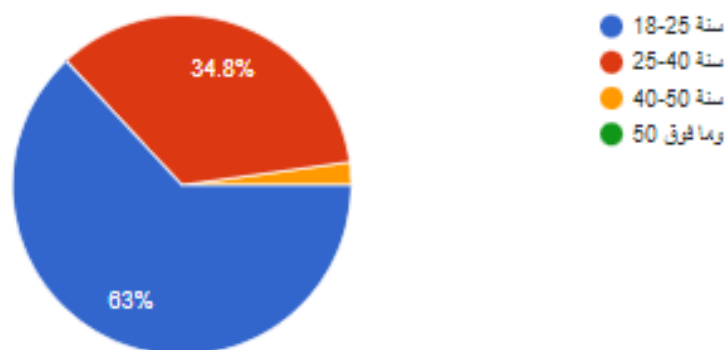
### 1-توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

لوحظ أن أغلبية المشاركين كانوا إناثاً بنسبة 93.5%



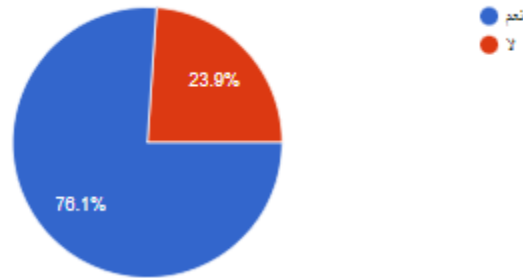
### 2-توزيع عينة الدراسة حسب العمر

نجد أن الغالبية العظمى من المشاركين في الاستبيان تقريباً كانوا من فئة الشباب بين 18-24 سنة وذلك بنسبة 63%.



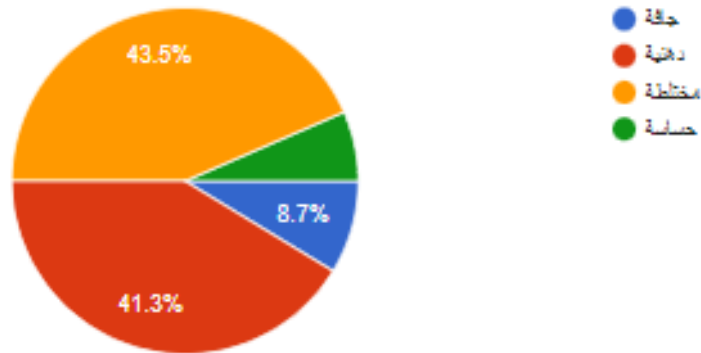
### 3- تصنيف عينة الدراسة بحسب الاستخدام المسبق لمستحضرات تفتيح البشرة

بلغت نسبة المشاركين الذين استخدموا مستحضرات تفتيح البشرة 76.1%



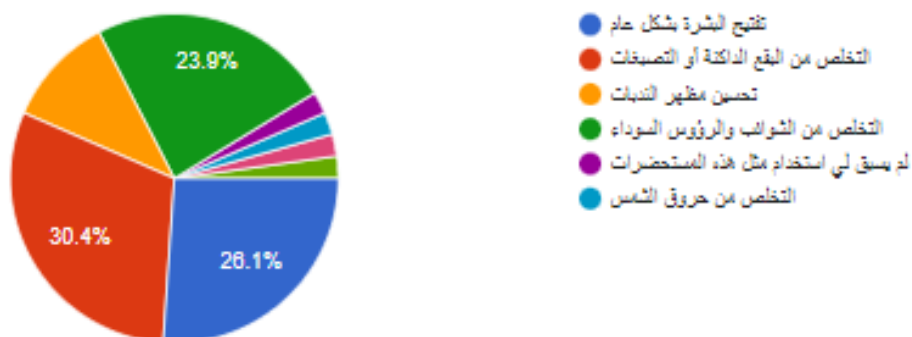
### 4- توزيع عينة الدراسة حسب نوع البشرة

تشير عينة الاستبيان إلى أن الغالبية المشاركين انقسموا بين بشرة مختلطة وبشرة دهنية بنسب متقاربة، في حين كانت نسب المشاركين ذوي البشرة الجافة والحساسة ضئيلة جداً.



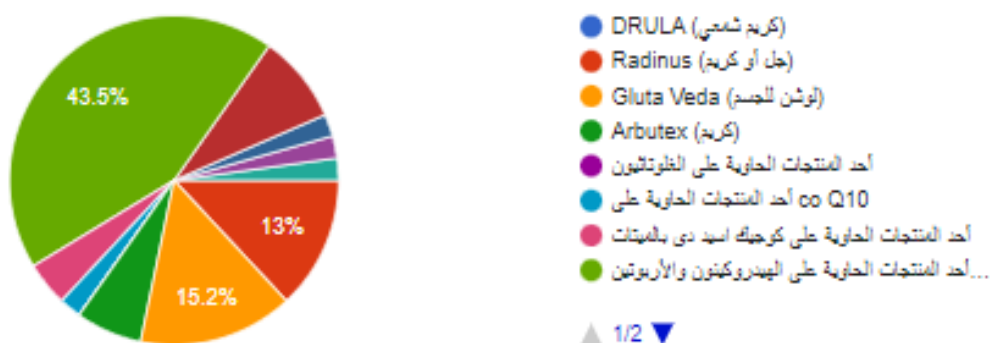
## 5- توزع عينة الدراسة حسب أسباب الاستخدام

لوحظ من نتائج هذا السؤال أن القسم الأكبر من المشاركين استخدم هذه المستحضرات بغرض التخلص من البقع الداكنة أو التصبغات بنسبة تقدر 30,4%.



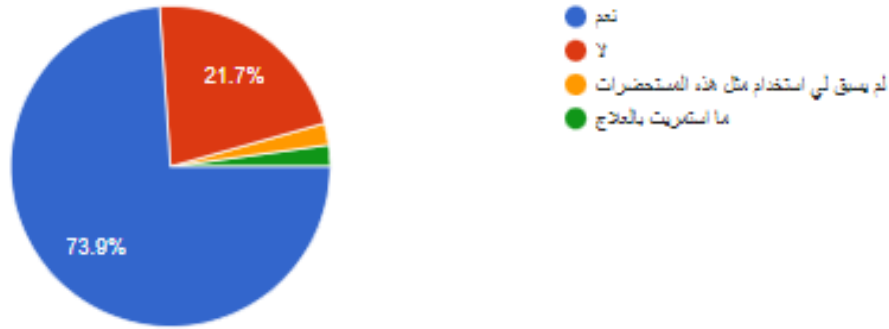
## 6- توزع عينة الدراسة بحسب تركيب المستحضر

لوحظ أن غالبية المشاركين استخدموا المستحضرات الحاوية في تركيبها على الهيدروكينون والأر بوتين وذلك بنسبة كبيرة تقدر ب 43.5%



## 7- توزيع عينة الدراسة بحسب الفعالية

لوحظ أن الغالبية العظمى من المشاركين أشاروا إلى تحقيق هذه المنتجات لفعالية ملحوظة وذلك بنسبة تقدر بـ 73,9%.



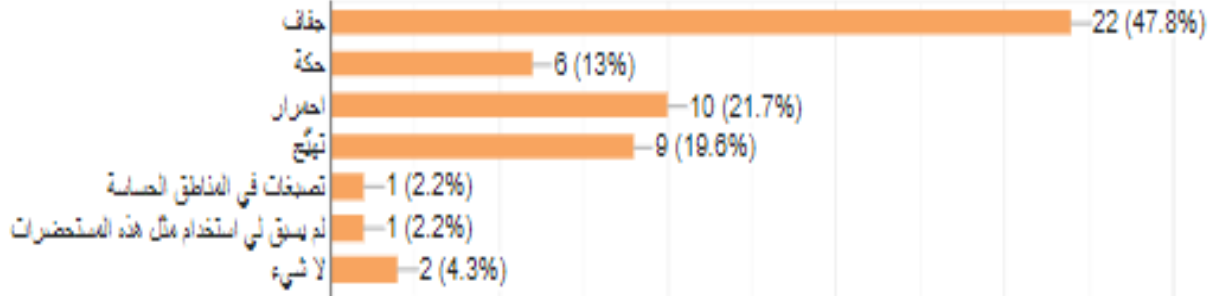
## 8- توزيع عينة الدراسة بحسب مدة ظهور التأثير

أفاد غالبية المشاركين بأن هذه المستحضرات تستغرق حوالي الشهر وما فوق حتى تحقق الفعالية المرغوبة، وذلك بنسبة تقدر بـ 45,7%.



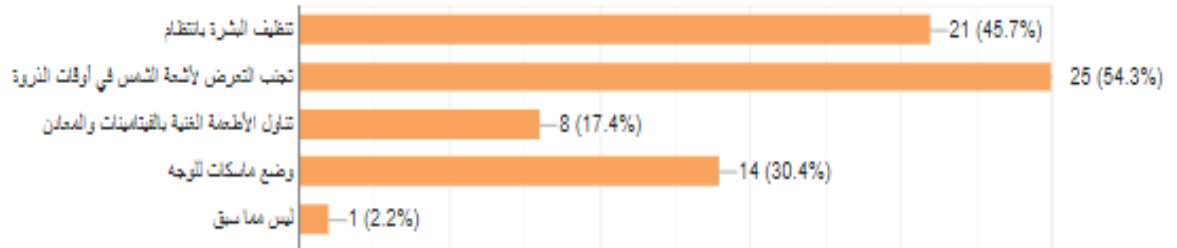
## 9- توزيع عينة الدراسة بحسب الآثار الجانبية

أجاب 47.8% من المشاركين أن العرض الجانبي الأكثر شيوعاً كان الجفاف، في حين أشارت نسب أقل إلى ظهور الحكة أو الاحمرار أو التهيج.



## 10- توزيع عينة الدراسة بحسب الطرق المستخدمة بشكل داعم للعلاج

لوحظ أن الغالبية العظمى من المشاركين تجنبوا التعرض لأشعة الشمس في أوقات الذروة بشكل مرافق للعلاج وذلك بنسبة تقدر بـ 54.3%، في حين أن 45.7% من المشاركين قاموا بتنظيف البشرة باستمرار كوسيلة مساعدة للعلاج.



## الاستنتاجات

مفتحات البشرة هي منتجات تستخدم لتفتيح لون البشرة وتقليل ظهور البقع الداكنة وعلامات التصبغ. قد يستخدمها الأفراد لتحسين مظهر البشرة أو لتحقيق لون بشرة موحد. ومع ذلك، يمكن أن تكون هذه المنتجات محفوفة بالمخاطر والآثار الجانبية.

- تشمل المواد الفعالة الشائعة في مفتحات البشرة الهيدروكينون، الجلوتاثيون، الأربوتين، حمض الكوجيك. يمكن أن تعمل هذه المواد على تثبيط إنتاج الميلانين، وهو المادة المسؤولة عن لون البشرة.
- قد يكون استخدام مفتحات البشرة آمنًا عند استخدامها وفقًا للتوجيهات وتحت إشراف طبيب جلدية. ومع ذلك، قد تكون هناك مخاطر مرتبطة بالاستخدام المفرط أو استخدام المنتجات غير المناسبة.
- تشمل الآثار الجانبية المحتملة لاستخدام مفتحات البشرة تهيج الجلد، الحساسية، التهاب الجلد، الجفاف.
- يمكن أن تكون بعض مفتحات البشرة غير قانونية أو تحتوي على مواد محظورة في بعض البلدان. من المهم التحقق من مكونات المنتج والامتثال للوائح المحلية.

## التوصيات

- استشر طبيب الجلدية قبل استخدام مفتحات البشرة لتحديد المنتج المناسب والجرعة المناسبة لنوع بشرتك وحالتك.
- اتبع تعليمات الاستخدام الموجودة على العبوة وتجنب الاستخدام المفرط للمنتج.
- اختر المنتجات التي تحتوي على مكونات آمنة وموثوق بها. تجنب المنتجات التي تحتوي على مواد محظورة أو غير معترف بها.



- استخدم واقي الشمس بشكل يومي للحماية من الأشعة فوق البنفسجية وتقليل خطر الإصابة بسرطان الجلد وتلف البشرة.
  - إذا لاحظت تفاقم لحالة البشرة أو ظهور أعراض جانبية، توقف عن استخدام المنتج واستشر طبيب جلدية.
- يرجى مراعاة أن هذه التوصيات العامة وقد تختلف النتائج والتأثيرات الجانبية بين الأفراد. من الأفضل دائماً استشارة متخصص في الجلدية قبل بدء استخدام أي منتج جديد للعناية بالبشرة.

## 18. المراجع:

1. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis  
(Review): DOI: 10.3892/etm.2020.8687
2. Structure and Function of the Skin By Julia Benedetti , MD, Harvard  
Medical School
3. Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and  
controversies: Sidharth Sonthalia, Deepashree Daulatabad<sup>1</sup>, Rashmi  
Sarkar<sup>2</sup>
4. The clinical effect of glutathione on skin color and other related skin  
conditions: A systematic review
5. Review on analysis of interesting whitening agents in cosmetics products