

مفتاحات البشرة

skin lighteners

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء
الصيدلية

إعداد

إسراء أحمد شناعة

إشراف

الدكتورة فاتن الشب

و فوق كل ذي علم علیم

الله الفضل من قبل ومن بعد

الحمد لله حمداً كثيراً طيباً مباركاً

والصلوة والسلام على نبينا محمد خاتم الأنبياء والمرسلين.

• • • • •

إهداء

إلى من أفنى عمره من أجلِي و قدم دون حدود للعطاء .. إلى الظل الذي آowi إليه في كل حين

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

الى سندی و مسندی و ضیا عینی

أبي الغالب أ. على الشناعة

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

ل مثلي الأول في الاجتهد والمواصلة

الى داعمتني الاولى

من تحملت و عانت و عملت لتسمو بنا المراتب العليا

إلى صديقتي الاولى

أمي الغالية المحامية ريمه شناعة

إلى من لا أسعد الا بوجودهم ولا أكبر الا بهم

ولا يطيب لي عيش الا بهم

إلى مؤنسني غربتي و وحدتي

إلى جبالي الشامخة

إخوتي أ.عيسى د.حمزة د.سيدرا

محمد ، حارث ، زيد ، رسول ، سديل

إلى من اختاره الله ليكون من بين صفة الرجال زوجاً لي

من راعى ضعفي وأشد عزيمتي وزرع ثقته بي

الى حاضري ومستقبلني 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 بدعائهم و محبتهم

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

إلى من كان إضافة جميلة و ثمينة لعائلتنا

نعم الصاحب و نعم الاخ .

صهري أسامة المحمد

إلى 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 بداخلى لن انساها

م.هديل ، م.آمال ، م.سیدرا

لرفاق الخطوات الأخيرة ، القلة الصادقة

من هانت صعب الایام 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 تخرجى

آل شناعة

ملخص

يُقصد 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. وتحتل كل منها خصائص مميزة.

الجلوتاثيون هو جزء ثلثي البيتيد موجود في جسم الإنسان. وهو مضاد أكسدة يلعب دورا هاما في الوقاية

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

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

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

وحقن. تم إجراء استبيان الكتروني لتقدير استخدام الشائع للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة،

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

البشرة والقيام المسبق باستخدام المستحضرات المفتوحة 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.....	:Introduction 1.
2..... طبقات الجلد: 1.1
5..... 2.تصنيف البشرة :
10..... 3. لون البشرة والناحية الجمالية:
12..... 3.1. الهيدروكينون
13..... 3.2. تريتيونين
14..... 3.3. أربوتين
15..... 3.4. فيتامين C
15..... 3.5.الغلوتاينون
16..... 4. آلية الاصطناع البيولوجي لل تكون الصباغي:
16..... 4.1. تكون الميلانين
17..... 5. مسارات الإشارات الأساسية في تنظيم التكون الميلاني
18..... 5.1. 5. الخلايا الصباغية - الهرمون المحفز لمسار الإشارات $(\alpha - MSH) - MC1R$
20..... 5.2. مسار إشارات Wnt
20..... 5.3. مسار إشارات SCF-KIT
21..... 5.4. عامل النسخ المحفز للخلايا الصباغية MITF
22..... 6.عوامل تبييض الجلد الموجودة بشكل طبيعي لتشجيع التكون الميلاني
23..... 7.البنية الجزيئية ووظيفة الغلوتاينون
23..... 8.النشاط البيولوجي: دورة الأكسدة-إرجاع للغلوتاينون
24..... 9. نفادية الغلوتاينون ومكملاهه الغذائية في الحالات الطبية
25..... 10. الغلوتاينون وتصبغات البشرة

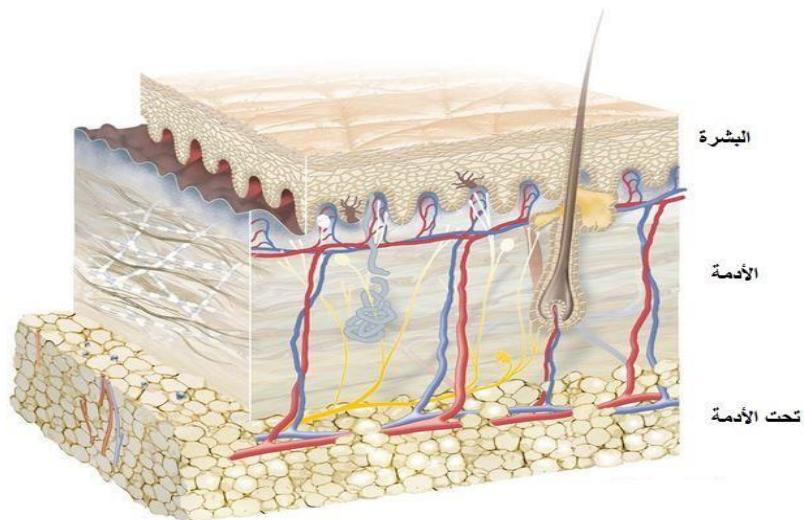
26.....	11. الآثار المفترضة للغلوتاثيون على التصبغ.....
28.....	12. المصادر الغذائية الطبيعية للغلوتاثيون
28.....	13. إعطاء الغلوتاثيون: الصبغ الصيدلانية
29.....	13.1. الغلوتاثيون الموضعي
29.....	13.2. الغلوتاثيون ميزوثيرابي mesotherapy
30.....	13.3. الغلوتاثيون الفموي: الحركية الدوائية واستقلاب الغلوتاثيون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

جدول الاختصارات

الاختصار	الدالة
HPLC	الクロモتوغرافيا 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

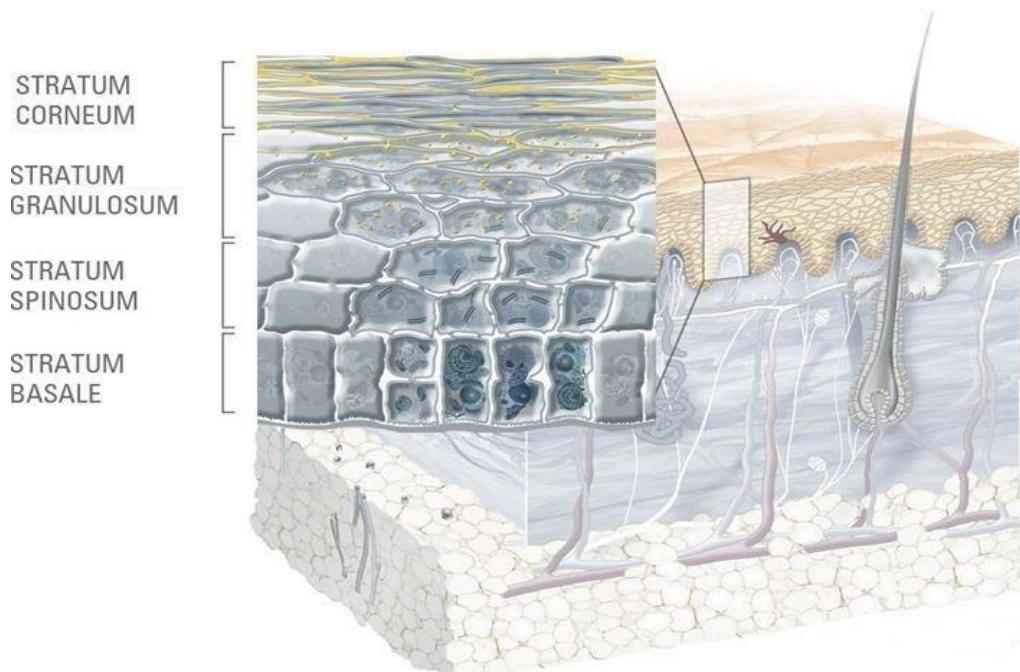
يعتبر الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان من حيث مساحة السطح والوزن. تتراوح مساحته في شخص بالغ ما بين 5.1 m^2 و 2 m^2 وزن بين 1 - 1.5 كغ. يشكل الجلد حاجز حيوي متعدد الوظائف يفصل بين جسم الإنسان والوسط الخارجي، فهو مسؤول عن الحماية والإدراك الحسي ووظائف الرقابة المناعية والتنظيم الحراري للجسم والسيطرة على فقدان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



شكل (1): رسم توضيحي للطبقات المكونة للجلد

1.1. طبقات الجلد:

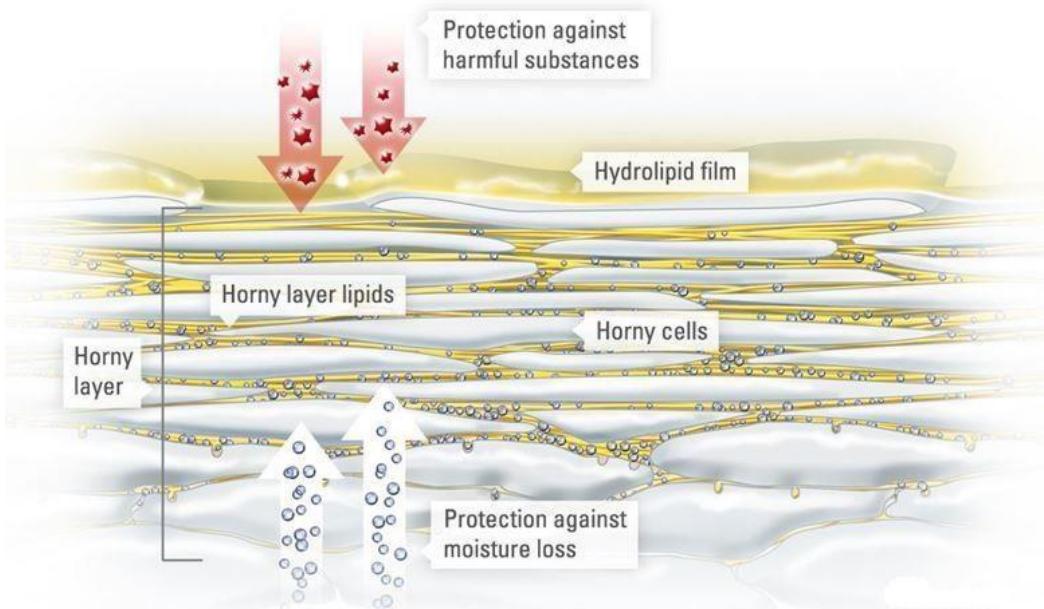
يتكون الجلد وهو عضو ديناميكي دائم التغير من ثلاثة طبقات رئيسية هي من الأعلى إلى الأسفل: البشرة Epidermis والأدمة Dermis وفي القاع طبقة تحت الأدمة Subcutaneous، حيث تتكون كل طبقة من عدة طبقات فرعية. بالإضافة إلى ملحقات الجلد التي تتوازن خلال طبقاته مثل الغدد العرقية والدهنية والجريبات الشعرية. تتوضع البشرة كطبقة خارجية نراها ونلمسها، حيث تحمي الجلد من السموم والبكتيريا وفقدان السوائل. وتتراوح سماكة البشرة بين 0.5 مم في راحة اليدين والكعبين و50.5 مم في الأفخان. تتكون البشرة من طبقات فرعية من خلايا الكراتين Keratinocytes. تنتقل هذه الخلايا المنتجة في الطبقة القاعدية الأعمق نحو سطح الجلد وفي أثناء هجرتها تتضخم وتختنق لسلسلة من المتغيرات التي يجعلها متمايزة 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 صباغ الميلانين قادر على امتصاص وتبديد الأشعة فوق البنفسجية.
- **الطبقة الشوكية (Stratum Spinosum):** تتألف من 2 إلى 6 طبقات من الخلايا الكرتينية حيث تنتج خلايا هذه الطبقة الكراتين (ألياف البروتين المسؤولة عن مرونة الجلد و مقاومته تجاه العديد من العوامل الخارجية) و تأخذ شكل مغزلي، وتحوي هذه الطبقة على خلايا لانغرهانس Langerhans (تُصنَّع في نقي العظم و تهاجر إلى البشرة لتعمل 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 وليبيادات البشرة.
- **الطبقة الصافية (Clear Layer):** طبقة من الخلايا الميتة المسطحة الشكل، لا يمكن تمييزها عن بعضها البعض إذ تبدو شفافة تحت المجهر، تتوارد فقط في جلد راحة الكفين والكعبين.
- **الطبقة المتقرنة (Stratum Cornum):** 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 ليبيادات البشرة كما هو موضح في الشكل 3.

تعتبر هذه الليبيات ضرورية لصحة البشرة فهي تخلق حاجز وقائي من فقدان السوائل فيحافظ على رطوبة البشرة وبحال فقدان هذه الليبيات 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 ليبيات البشرة

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

2. تصنیف البشرة :

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

- البشرة العادیة
- البشرة الجافّة
- البشرة الدهنیة
- البشرة المختلطة



شكل 4: التصنيفات المختلفة

1- البشرة العادیة

يستخدم مصطلح "العادیة" بشكل واسع للإشارة إلى البشرة المتوازنة بشكل جيد. والمصطلح العلمي للبشرة المتوازنة هو euidermic. يمكن أن تكون المنطقة المحيطة بالجبين والأنف دهنیة قليلاً، ولكن الزهم الجلدي والترطيب العامین متوازنان، كما أن البشرة ليست دهنیة جداً ولا جافّة جداً.

كيفية تحديد البشرة العاديّة: الملمس المحملي الناعم والرقيق هو من علامات البشرة الصحيّة والمتألقة، مسام دقيقة، تروية دمويّة جيّدة بدون شفوفية وعائية تدل على رقة البشرة، ملمس محملي ناعم، وصفاء مفعم بلون وردي ونضر، تخلو من الشوائب، كما أنها ليست عرضة للحساسية.



١

شكل ٥: البشرة العاديّة

٢- البشرة الجافّة

يستخدم مصطلح "الجافّة" لوصف نوع البشرة التي تنتج زهما أقل من البشرة العاديّة. وكنتيجة لنقص الزهم تفتقر

البشرة الجافّة إلى الدهون التي تحتاجها للإحتفاظ بالرطوبة وبناء درع واقٍ ضد المؤثّرات الخارجّية.

المشاكل المتعلّقة بالبشرة الجافّة هي أمر شائع وتمثّل 40% من أسباب الزيارات لأطباء الأمراض الجلديّة.

فهي بشرة مزعجة تسبّب إحساس بالشد والحرقة، خشنة الملمس عليها وسوف أحياناً

تترجم عن عدة حالات تتراوح بين:

-اضطرابات التuron (مثل السمك).

- نقص الدهون.

- نقص الإماهه (التجفاف) والذي يكون على أشدّه 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 دائمًا. 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 الناشر للماء عن طريق الغدد والناتج 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 تساعده على تجميع الماء، و نسبة الدهون في البشرة مثل ceramides والأحماض الدهنية

والكوليستروول 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:

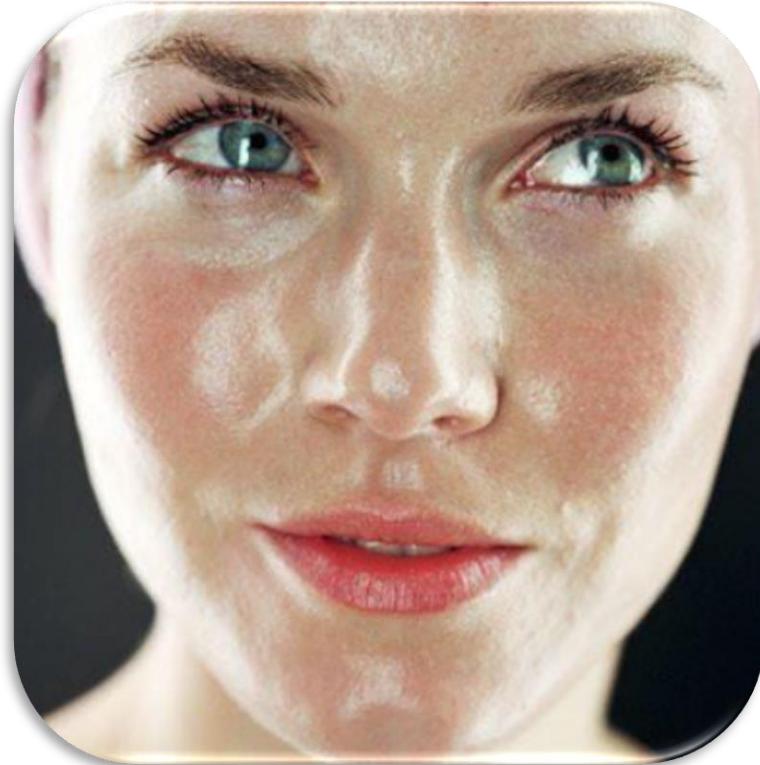
• الوراثة

• التغيرات الهرمونية

• الأدوية

• الضغط النفسي

- مستحضرات التجميل



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 بـ T zone المنطقة المحيطة بالجبين والأنف إلى حد كبير من منطقة صغيرة جداً إلى منطقة ممتدة.

تتميز البشرة المختلطة بما يلي:

- منطقة T دهنية (الجبين والذقن والأنف)

• المسام في هذه المنطقة واسعة مع بعض الشوائب أحياناً"

• بشرة الوجنتين عادية إلى الجافة

أسباب البشرة المركبة: الأجزاء الأكثر دهنية في البشرة المختلطة ناجمة عن الإنتاج المفرط للزهم الجافي. أما الأجزاء الأكثر جفافاً من البشرة المختلطة فهي ناجمة عن النقص في إنتاج 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

سنويًا. 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 والهيدروكortisol وكلوريد الأمينوميركوريك دوراً في تفتح لون البشرة من خلال تثبيط نضج الخلايا الصباغية 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 ترتبط بشكل انتقائي نشاط التيروزيناز (TYR) لتقليل فرط التصبغ مع تجنب السمية الخلوية للخلايا الصباغية الطبيعية والصحية. نتيجة لذلك، تحظى المركبات الطبيعية المبيضة للبشرة حالياً باهتمام كبير في صناعة مستحضرات التجميل والطب.

مبنيات 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 الأزيلايك 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 الأصباغ يتحكم في لون البشرة عند الإنسان. الأصباغ الأساسية للبشرة هي مشتقات الميلانين. أما الأوكسي هيموغلوبين، الهيموغلوبين المرجع والبيليروبين هي

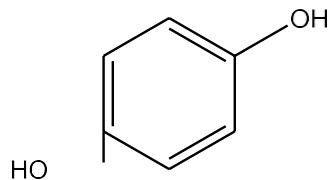
الأصباغ الثانوية الموجودة في الأوعية الدموية الصغيرة للأدمة. ينتج الميلانين في خلايا خاصة في الجلد ويحمي من الأشعة فوق البنفسجية لأشعة الشمس وتلف الحمض النووي والإجهاد التأكسدي وكذلك يعطي الجلد لونه. هناك نوعان مهما من الميلانين هما اليوملانين (الأسود/البني الداكن) والفايوميلانين (المصفر البني) اللذان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



الشكل 9. منتجات العناية بالبشرة.

3.1. الهيدروكينون

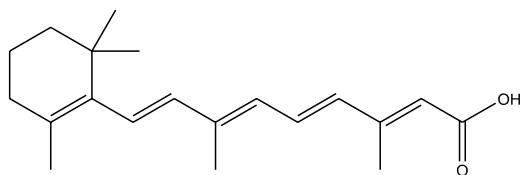
الشكل 10) هو مركب عطري يستخدم في مستحضرات التجميل كمفحة الجلد وصبغة الشعر وكدواء لعلاج الكلف. هو الدواء الأكثر شيوعاً لتقليل التكوين الميلاني. يمنع الهيدروكينون إنزيم التيروزيناز الذي يتحكم في تكوين التيروزيناز ونشاطه ودوره في عملية التكوين الميلاني وتفكيكه. تم حظر الهيدروكينون في العديد من البلدان بسبب سميته الخلوية والمطفرة.



الشكل. 10 التركيب الكيميائي للهيدروكينون.

3.2. تريتينوين

تريتينوين (حمض ترانس ريتينويك) هو شكل نشط بيولوجيًّا من فيتامين A. ويسمى حمض الريتينويك وهو ريتينويد. المشقات النموذجية للريتينويد هي الريتينول والريتينال وحمض الريتينويك والريتينيل بالميتاب وأسيتات الريتينيل. وقد استخدم التريتينوين ومشقاته بشكل عام في علاج الجلد بسبب قدرته على علاج الأمراض الجلدية، مثل سرطان الجلد والسماك والصدفية وأثار مكافحة الشيخوخة وحب الشباب.



الرقم. 11 التركيب الكيميائي للأربوتين

تحديد الهيدروكينون والتريتينوين:

تم الكشف عن العديد من الإجراءات لتحديد الهيدروكينون والتريتينوين في منتجات نقحص 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 وسائل أيونية لتحديد الهيدروكينون.

3.3. أربوتين

Beta-arbutins (4- Alph-arbutins (4-hydroxyphenol β -D-glycopyranoside)

hydroxyphenol α -D-glycopyranoside) هي غликوزيدات 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 الصباغية من الهيدروكينون. إضافة إلى ذلك، فإنه

مفید لإزالة البلغم والتهابات المسالك البولية ويخفف السعال ويعين الريبو. أدت الحاجة إلى أربوتين في السنوات

الأخيرة إلى تطوير هذه الفوائد المتعددة بسرعة. يُعد الأربوتين مثبطاً للتيروزيناز، والذي يمخلبه بأيونه النحاسي

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

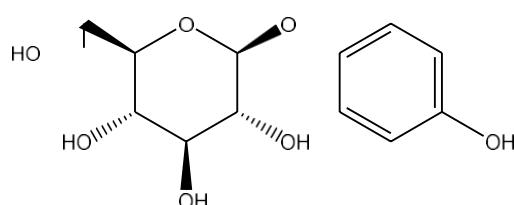
dihydroxyindole-2-carboxylic-6 الحمض (DHICA). تم نشر العديد من الطرق التحليلية لقياس

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

بالإضافة إلىأخذ عينات التحليل الدقيق المقترنة بـ HPLC مع الكشف عن اللمعان الكيميائي، وقياس الطيف

الクロماتوغرافي والكتلة الغازية، والクロماتوغرافيا الشعرية الحركية الدقيقة (MEKC) باستخدام الكشف الكيميائي

.(MEK)



الشكل. 12 التركيب الكيميائي للأربوتين

3.4. فيتامين C

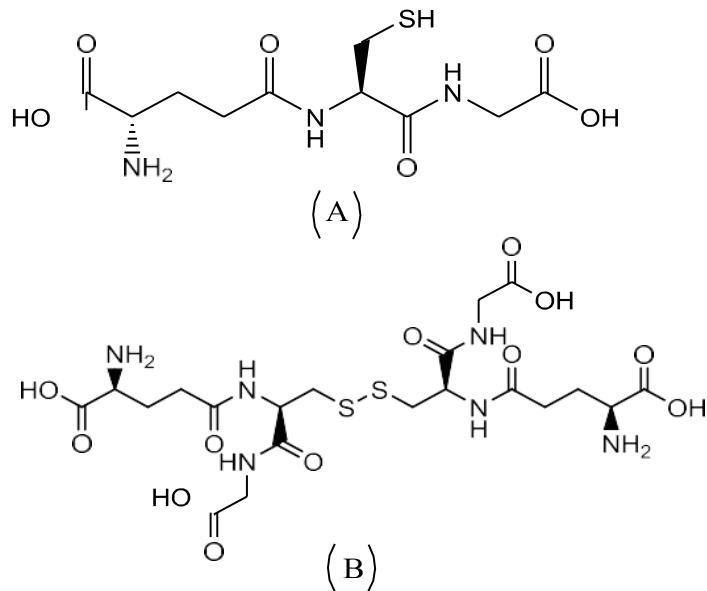
يستخدم فيتامين C الآن بشكل واسع في الأغذية ومستحضرات التجميل كمضاد للأكسدة ومب泯 للجلد. في صناعة المستحضرات الصيدلانية تستخدم مشتقات فيتامين C مثل أسكوربيل بالميتات، والمغنيزيوم أسكوربيل فوسفات، وأسكوربيل رباعي إيزوبالميتات الأكثر استقراراً من حمض الأسكوربيك بجانب تركيبة المستحلب. يعمل فيتامين C كمضاد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

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

3.5. الغلوتاينون

الغلوتاينون (الشكل 5) هو ثلاثي البيتيد يتكون من الغليسين والسيستين والغلوتايمات، والذي يستخدم بشكل شائع في منتجات مستحضرات التجميل لتبييض البشرة، وخاصة في السوق الآسيوية. يعمل الغلوتاينون 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. الغلوتاينون المرجع له تأثير على تبييض الجلد لدى البشر من خلال تثبيط إنتاج الميلانين، ولكن دور الغلوتاينون المؤكسد (GSH) غير واضح (الشكل 5). في جسم الإنسان، يتم تحويل GSSG بسهولة إلى GSH عن طريق

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



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

4. آلية الاصطناع البيولوجي للتكوين الصباغي:

4.1. تكوين 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 الميلانيوني 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 بولимер غير قابل

للذوبان ذو لونبني -أسود غامق، في حين أن الفيوميلانين هو بوليمر ضوئي أصفر -أحمر قابل للذوبان يحتوي أيضاً على الكبريت. يتشكل كل من الإيوميلاين والفيوميلانين عن طريق اقتران السيستين أو الغلوتاثيون. للحصول على فهم آلية عوامل التبييض، يتم تقديم ملخص لمسارات الإشارات المرتبطة بتكون الجلد الصباغي في الشكل 1. تبدأ عملية التصبغ بأكسدة L-tyrosine إلى (DQ) L-dopaquinone في وجود إنزيم TYR محدود المعدل. بعد تكون DQ، يخضع الكينون الناتج للدوران والأكسدة داخل الجزيئات، حيث يعمل كركيزة لاصطدام الإيوميلاين والفيوميلانين. إن إضافة هيدروكسيل إلى التيروزين لتكون L-3,4-DOPA dihydroxyphenylalanine هو الخطوة المحددة ل معدل العملية بأكملها خلال عملية التكون الميلاني، والتي يتم تحفيزها بواسطة TYR.

5. مسارات الإشارات الأساسية في تنظيم التكون الميلاني

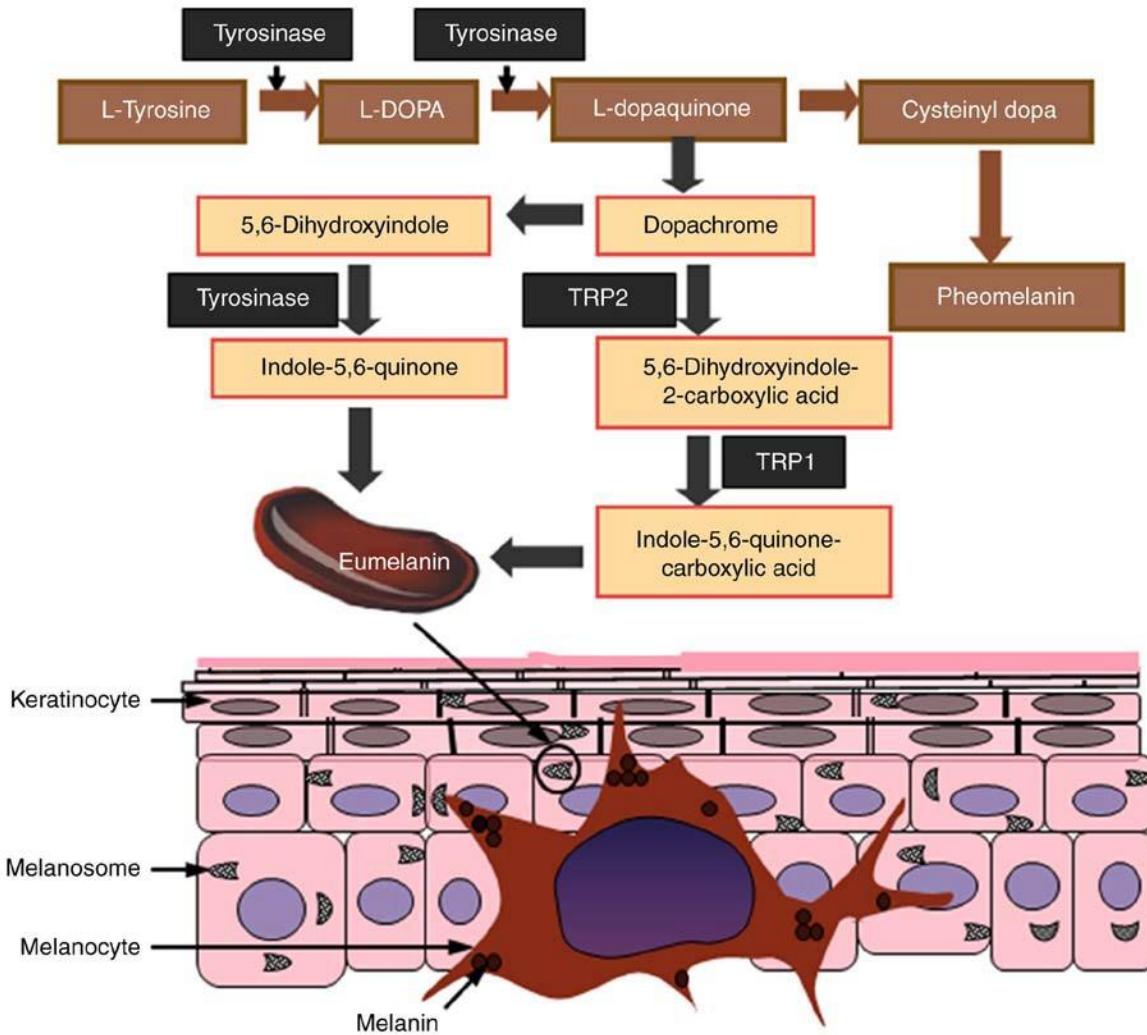
Melanogenesis هي عملية معقدة يتم تعديلها بواسطة شبكة من شلالات الإشارات المحورية وعوامل النسخ، والتي يتم التحكم فيها على مستويات مختلفة. على وجه الخصوص، يعد تعديل نشاط TYR هو الإستراتيجية الأكثر شيوعاً للتدخل السريري لاضطرابات التصبغ. نظراً لأن مثبطات التكون الصباغي التي تحدث بشكل طبيعي عادة ما تحظى 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 تتطوى عليها تنظيم تكون الميلانين هي (1) إشارات مستقبلات الميلانوكورتين-1 (MC1R)؛ (2) مسار إشارات Wnt/ β -catenin؛ و (3) مسار مستقبل كيناز التيروزين KIT/عامل الخلايا الجذعية (SCF)، وكلها تقارب في اتجاه مجرى تنشيط عامل النسخ المحفز للخلايا

الصياغية (MITF) (الشكل 15). تصف الأقسام التالية المعدلات الجينية والجزئية التي شارك في التحكم في التكوين الميلاني ب بواسطة هذه المسارات الرئيسية الثلاثة.

5.1 : α - الخلايا الصباغية - الهرمون المحفز لمسار الإشارات MC1R - (α - MSH)

-MSH α هو طليعة بولي ببتيد مشتق من طليعة الأوبوميلانوكورتين opiomelanocortin يمكنه تعديل التصبغ من خلال عمل الباراكرين paracrine ، في حين أن MC1R هو عضو في عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G. ينتج عن ارتباط α MSH 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 سابقاً أن التأثيرات البيولوجية في اتجاه مجرى ارتقاع cAMP تتم غالباً بتوسيط بروتين كيناز (PKA) المعتمد على cAMP، والذي يفسر cAMP عنصر الاستجابة (CRE) في البروتين الرابط(CREB) . كما تمت الإشارة أيضاً إلى أنه كل من TRP-1 و TRP-2 يمكن عناصر استجابة في المناطق المحفزة لكل منها. أشارت الأدلة إلى أن تنظيم التعبير الجيني M-box AGTCATGTG مرتبط مباشرة بـ MITF، والذي يرتبط بتسلسل 1 TRP-2 بواسطة cAMP، فيما يلي تفصيل ذلك.

MITF CT الموجودة في العناصر البعيدة من التيروزيناز (TDEs) بعد تفعيلها. وبما أن المنطقة المحفزة في MITF تحتوي على مجموعة لتسلا CRE، فيمكن أيضاً زيادة التعبير عن CRE عن طريق تحفيز α - MSH على طرق متعددة. أظهر هذا أن مسار الإشارات α -MSH-MC1R يحفز إنتاج الميلانين في طريقة تعتمد على cAMP. يحفيز إنتاج الميلانين في طريقة تعتمد على cAMP رفع مستويات cAMP داخل الخلايا، والتي يمكن أن يؤدي تنشيطها إلى تأثيرات مثبتة على التكوين الميلانيني.



الشكل 15. التكوين الميلاني والنقل. تقع الخلايا الصباغية على الطبقة القاعدية من الجلد، والتي تصنع الميلانين. يتم إنتاج البيوميلانين والفيوميلانين في الجسيمات الميلانية، وهي عضية متخصصة داخل الخلايا الصباغية، من خلال سلسلة من التفاعلات التي يتم تحفيزها بواسطة الإنزيمات الميلانية. تنقسم المسارات الاصطناعية إلى فرعين: تكوين pheomelanogenesis و Eumelanogenesis الميلانية من خلال التشعبات الممدودة إلى الخلايا الكيراتينية المجاورة في طبقة البشرة. *TRP1*, بروتين-1 ذي الصلة بالтирوريناز؛ *TRP2*, بروتين-2 ذي الصلة بالтирوريناز؛ *L-DOPA*، *L-Tyrosine*

5.2. مسار إشارات Wnt

تم الإبلاغ سابقاً عن مسار إشارات Wnt الذي يلعب دوراً مهماً في تكون الميلانين. ترتبط بروتينة Wnt بالمستقبلات على سطح الخلية، مما يؤدي إلى زيادة ثباتية β -catenin، وانتقالها لاحقاً إلى النواة، حيث تنشط نسخ MITF عن طريق التفاعل مع عامل الارتباط المعزز المفاوي 1 (LEF1). عامل LEF1/TCF (الخلية التائية) . تشير الدراسات السابقة حول الخلايا الصباغية إلى أن β -catenin و LEF1 ينظمان بشكل تآزر نشاط محفز MITF لـ MITF، والتي تعمل على تنظيم تعبير MITF في سرطانات الجلد. من خلال تنظيم نسخ MITF، يمكن لمسار إشارات Wnt/ β -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 الصباغية، وعملية التكوين الصباغي. SCF هو عامل نظير صماوي تفرزه الخلايا الليفية، بالإضافة إلى أن مستقبله c-KIT، الذي يتم التعبير عنه على الخلايا الصباغية. عندما 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 تشويط البروتين كيناز المولّد المفعّل- p38 MAPK (p38 MAPK) وهو عضو في عائلة kinase، والتي بدورها تقوم بفسفرة CREB ثم تشويط MITF لتعزيز انتساخ TYR . يمكن لـ c-KIT أيضاً تشويط ERK. يمكن أن يؤدي مسار إشارات ERK بوساطة c-KIT إلى تحفيز فسفرة CREB لتشويط تخليق الميلانين من ناحية أخرى، ومن ناحية أخرى، تم إثبات تشويط إشارات ERK لفسفرة MITF في بقايا سيرين 73، مما يؤدي إلى انتشار هذه الآلية في كل مكان. بالإضافة إلى p38 MAPK و ERK، يرتبط تشويط c-KIT

بمسار إشارات الفوسفويوزيتيد 3-كيناز (PI3K)، والذي لا ينظم بقاء الخلية فحسب، بل يسبب أيضاً التصبغات الجلدية عن طريق تنشيط سيرين/بروتين خاص بالتريلونين كيناز AKT. في نفس المجرى، يؤدي تنشيط PI3K إلى فسفرة غликوجين سينثاز كيناز 3 (GSK-3β) لزيادة نشاط MITF. لذلك، يمكن أن تظهر مثبطات مسار إشارات SCF-KIT نشاطاً مضاداً للتكوين الميلاني.

5.4 MITF عامل النسخ المحفز للخلايا الصباغية transcription factor

يعلم MITF محور مركزي للشبكة التنظيمية لاصطناع الميلانين التي تتكون من العديد من عوامل النسخ ومسارات الإشارات التي تعدل بقاء وانتشار وتمايز الأرومات الميلانية وخلايا الميلانية. يحتوي جين MITF على محفزات متعددة، محفز M هو أحد هذه المحفزات، والذي يقع بجوار الإكسونات المحرضة الشائعة، ويستهدف العديد من عوامل النسخ، بما في ذلك CREB، جين الصندوق المزدوج 3 (PAX3)، LEF1/TCF، ويسهول العديد من عوامل النسخ، بما في ذلك HMG-box 10 المرتبط بـ SOX9، SRY (SOX10) و MITF نفسها. ترتبط عوامل النسخ هذه في الخلايا الصباغية بمحفز MITF-M لتتنظيم 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 الصباغية وتكاثرها وتطور دورة الخلية. تعد كل من جينات الكيناز المعتمد على السيكلين (CDK2)، الأورام اللمفاوية للخلايا البائية (BCL-2)، B-cell lymphoma-2 و العامل المحفز بنقص 2 الأكسجة (HIF-1α) من الجينات التي تتنظمها MITF. بالإضافة، يمكن له MAPK و glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3β) و p38 ribosomal S6 kinase (RSK) فسفرة MITF وفي نفس الوقت تعديل نشاطه النسخي استجابة لإشارات بيئية محددة.

6. عوامل تبييض الجلد الموجودة بشكل طبيعي لتنبيط التكوين الميلاني

تمارس عوامل تبييض البشرة التي تحدث بشكل طبيعي آثارها من خلال تنظيم إنتاج الميلانين من خلال عدد من الآليات، بما في ذلك تنبيط التعبير عن ونشاط TYR ومنع قبط وتوزع الجسيمات الميلانية. في صناعة مستحضرات التجميل، نظرًا 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 بiological التي تحدث بشكل طبيعي، بما في ذلك الفلافونويدات والتربيونيدات والسكريات المتعددة ومشتقات الكومارين، والتي ثبت في السابق أنها تظهر خصائص مضادة للأكسدة والالتهابات، وأصبح شائعة نظرًا لامتلاكها وظائف مضادة للتقوين الميلاني. لذلك، يركز هذا القسم على عوامل تبييض البشرة الطبيعية النشطة المعروفة حالياً. وتم تصنيفها بناءً على التركيب جنباً إلى جنب مع آلية عملها في التقوين الميلاني.

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. والناسيوناميد، وجميعها متوفرة بسهولة بدون وصفة طبية. قدم ظهور مركبات إزالة التصبغات الأحدث مثل مستخلصات البيكنوجينول والأوركيد والطحالب البحرية وحمض السيناميك وفول الصويا والألوذين والبوسوليليا 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 الجهازي بشكل منطقي. وتشمل العوامل التي روجت لهذا الغرض الغلوتاينون، وحمض الترانيكساميك، وببتيد السيستين، وفيتامين C، ومختلف المستخلصات النباتية وتركيباتها.

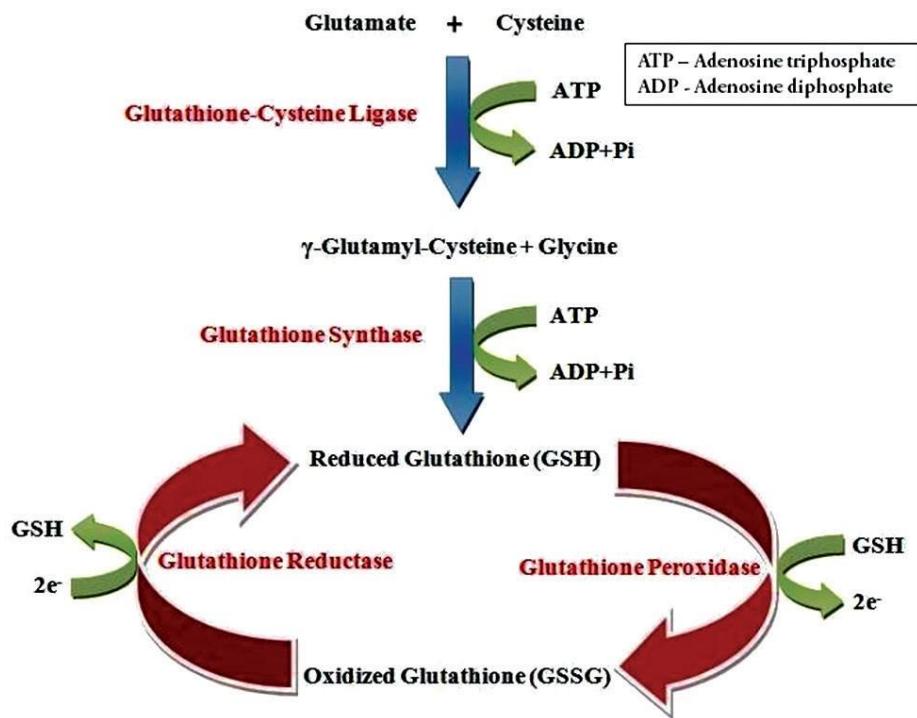
تم التركيز على الغلوتاثيون كعامل تفتح للجلد. أدت الحملات الإعلامية الكثيفة حول آثاره المبالغ فيها كعامل «فتح الجلد» وتتوفر هذا الدواء دون وصفة طبية إلى استهلاك جرعات خلال فترات زمنية هائلة.

7. البنية الجزيئية ووظيفة الغلوتاثيون

الغلوتاثيون (glutamyl-cysteinylglycine-γ) هو ثيول ثلاثي البيتيد صغير منخفض الوزن الجزيئي قابل للذوبان في الماء، يتكون من ثلاثة أحماض أمينية (الغلوتامات 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 الغلوتاثيون هو أحد أكثر الأنظمة المضادة للأكسدة نشاطاً في فيزيولوجيا الإنسان .

8. النشاط البيولوجي: دورة الأكسدة-إرجاع للغلوتاثيون

يتواجد الغلوتاثيون في شكلين متقابلين، الغلوتاثيون المُرجع (GSH) والغلوتاثيون المؤكسد (GSSG). يعد الغلوتاثيون المؤكسد هو الشكل السائد داخل الخلايا، والذي يعمل كمضاد قوي للأكسدة ويدافع ضد المركبات السامة والأجسام الدخيلة. في هذه العملية، يتآكسد 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 الغلوتاثيون.



الشكل 16: سورة الأكسدة المختلطة للجلوتاثيون، مما يدل على التحول المتبادل للجلوتاثيون المؤكسد والمراجع

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 للغلوتاين

- الحفاظ على مجموعات البروتينات والجزئيات 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. الغلوتاين وتصبغات البشرة

يُعد الميلانين في الجلد بوليمراً لمركبات إندول مختلفة يتم تصنيعها من L-tyrosine بواسطة مسار Raper-Mason للتكوين الصباغي [الشكل 17]. ويكون التيروزيناز 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.

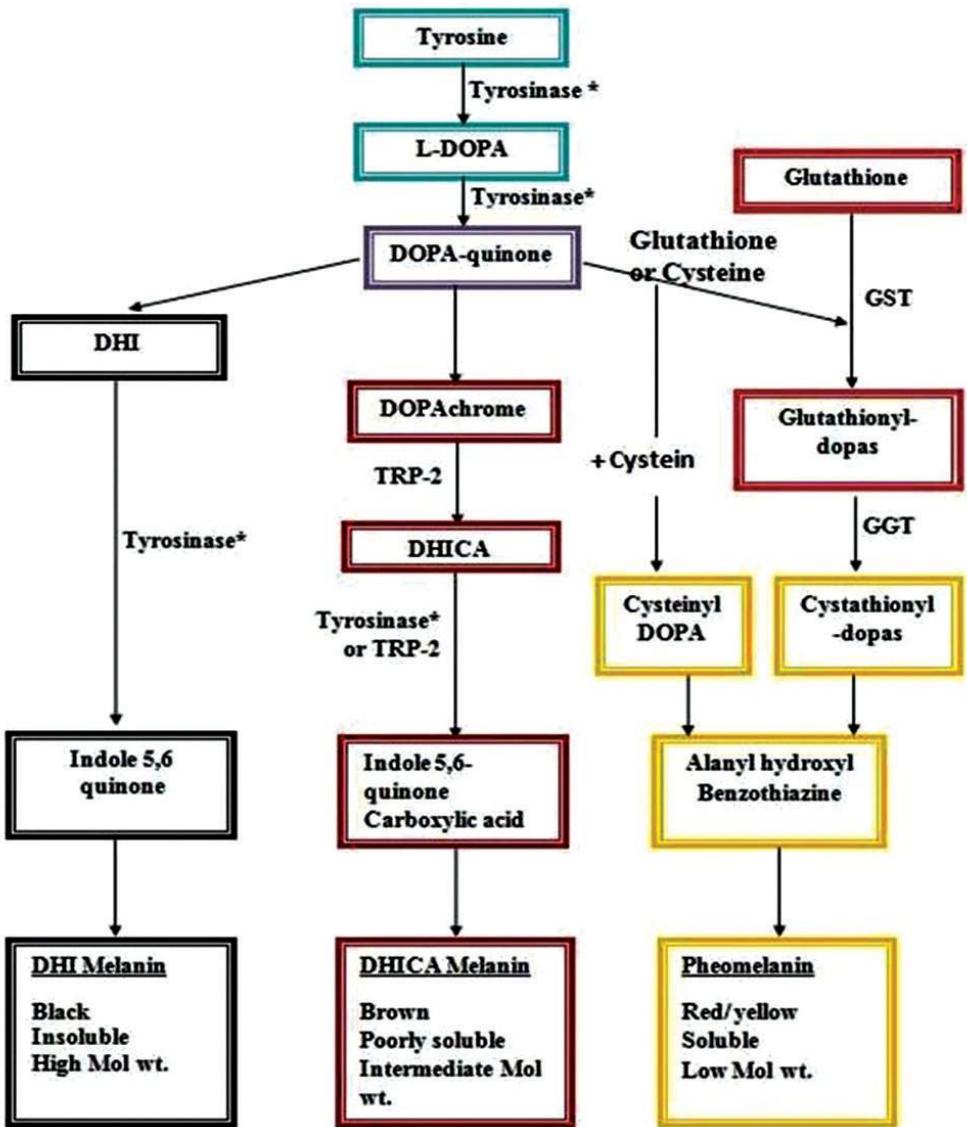
إن التعرض للأشعة فوق البنفسجية هو العامل الأهم المسبب لفترط التصبغ غير المرغوب فيه. حيث أن الحدث الخلوي الحاسم هو تحسين نشاط التيروزيناز. ويؤدي التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلى توليد كميات مفرطة من الأكسجين والنتروجين التفاعلي داخل الخلايا. أشارت أحد الأدلة القديمة على الارتباط بين الشحولات والجلد بواسطة 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 عده مثل الحرارة والإشعاع والالتهاب، مع ما يترتب على ذلك من فقدان التأثير المتبطن 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 تفتح للجلد بشكل عرضي، وذلك عندما لوحظ تفتح الجلد أكثر 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 الميلاني من اليوميلانين إلى اصطناع الفايوميلانين عن طريق التفاعلات بين مجموعات الثيول والدوباكينون مما يؤدي إلى تكوين اقتران سلفيدريل-دوابا

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



DHI - 5,6-dihydroxyindole; DHICA - 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid
 DOPA - 3,4-dihydroxyphenylalanine; GGT - Gamma-glutamyl transpeptidase
 GST - Glutathione-S-transferase;; L-DOPA - Levo-DOPA;
 TRP-2 - Tyrosinase-Related Protein 2

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 بالإيميلانين

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

- التعطيل المباشر للتيروزيناز (الإنزيم الرئيسي للتكوين الصباغي) عن طريق الارتباط بالموقع النشط المحتوى على النحاس للإنزيم
- التعطيل غير المباشر للتيروزيناز عن طريق التأثير المضاد للأكسدة الذي يؤدي إلى تثبيط الجذور الحرة وفوق الأكسيد
- تحويل إنتاج الإلويوميلانين إلى الفايميلانين
- 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 والهلباين 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 الجهازي في التليف الكيسي.

13. إعطاء الغلوتاثيون: الصيغ الصيدلانية

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

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

13.1. الغلوتاثيون الموضعي

الغلوتاثيون متاح تجاريًا مثل غسول الوجه والكريمات. قدمت تجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعميمية تحكم في الدواء الوهمي أجريت على 30 امرأة فلبينية سليمة تتراوح أعمارهن بين 30 و50 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 الغلوتاثيون ذا دلالة إحصائية بالمقارنة مع الدواء الوهمي [الجدول 1]. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار ضارة للعقاقير. أصبح الغلوتاثيون متاحاً أيضاً في شكل صابون وغسول للوجه وكريمات. في الآونة الأخيرة، تم إطلاق مقدّس كيميائي يعتمد على الغلوتاثيون. على الرغم من عدم وجود أدلة على الفعالية، إلا أن الشركات المصنعة تدعي فعاليته في الكلف وفرط التصبغ وشيخوخة الجلد.

13.2. الغلوتاثيون ميزوثيرابي mesotherapy

على الرغم من الافتقار إلى الأدبيات المنشورة حول فعالية ومنهجية استخدام محلول الغلوتاثيون 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: الحركة 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 البلازمما بعد إعطاء الأحماض الأمينية المكونة للجلوتاثيون مقارنة بإعطاء كبسولات الجلوتاثيون. وقد تبين أن إعطاء سلائف الجلوتاثيون الغنية بالسيستين، ولا سيما سيستين الأسيتيلى - N، يزيد من مستويات الجلوتاثيون داخل الخلايا.

يعتبر التوازن الحيوي للجلوتاثيون الفموي لدى البشر موضوعاً مثيراً للجدل. في دراسة ذات جرعة واحدة أجرتها Witschi وأخرون. لدى سبعة متطوعين أصحاء أبلغوا عن عدم وجود زيادة كبيرة في مستويات الجلوتاثيون في البلازمما لمدة تصل إلى 270 دقيقة. ومع ذلك، أبلغ هاجن وجونز عن زيادة في مستويات الجلوتاثيون في البلازمما في أربعة من كل خمسة أشخاص بعد جرعة فموية واحدة تبلغ 15 كلغ/كغ من وزن الجسم. في تلك الدراسة، زادت مستويات الجلوتاثيون في البلازمما 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 الكبدي لدى البشر. والذي بدوره يؤدي إلى زيادة تحلل الغلوتاثيون و ما ينتج عن ذلك من انخفاض مستويات المصل.

فشلت دراسة عشوائية مزدوجة التعميمية يتم التحكم فيها عن طريق الدواء الوهمي حول مكممات الغلوتاثيون عن طريق الفم (500 ملغ مرتين يومياً لمدة أربعة أسابيع) لدى 40 متطوعاً بالغاً سليماً في إظهار أي تغيير كبير في مستويات الغلوتاثيون في المصل. تم إجراء تجربة أخرى عشوائية مزدوجة التعميمية يتم التحكم فيها بشكل وهمي على 54 بالغاً أعطوا الغلوتاثيون بواسطة الطريق الفموي لمدة ستة أشهر، إما بجرعة 250 ملغ أو 1000 ملغ يومياً. 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 البلازمما ولكن ليس في الجزء المنزوع البروتينات، نظراً 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 مكممات الغلوتاثيون الفموية التي لا تستلزم وصفة طبية لها تأثير ضئيل على رفع مستويات البلازمما لدى البشر. تم إجراء التجارب الوحيدة التي تدعم مفهوم المكممات الفموية لرفع مستويات الغلوتاثيون لدى البالغين الأصحاء بواسطة Richie et al. وبarak وآخرون. من المهم ملاحظة حقيقة أن كلتا الدراستين استخدمنا علامة تجارية معينة من الغلوتاثيون، وبالتالي فإن الأدلة على التوافر الحيوي الفعال سريرياً للغلوتاثيون الفموي لدى البشر لا تزال نادرة ومثيرة للجدل.

13.3.1 التراكيب الفموية للجلوتاثيون: قضايا التصنيع والمعالجة

إن تصنيع جرعات عالية من حبوب الغلوتاثيون أمر صعب من الناحية الفنية لأن GSH لديه شحنة كهربائية ساكنة عالية جداً. إضافة حمض الأسكوربيك البولي يحدد هذه الشحنة الكهربائية الساكنة ويسمح بتبغة حبوب E 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 ثانوي كبريتيد الغلوتاثيون الذي يزيد من مستويات هرمون GSH في الدم كله وداخل الخلايا. لم يتم توحيد جرعة ومدة الغلوتاثيون الفموي بجرعات مختلفة تم «التوصية بها» من قبل مختلف الشركات المصنعة [الإطار 3]. هذه المبادئ التوجيهية الخاصة بالشركة المصنعة ليس لها أساس علمي واضح. يتوفّر الغلوتاثيون 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 كبريتني كريه ويجب تحضيرها حديثاً . وبالتالي، لا تزال الخلافات المتعلقة بفعالية الغلوتاثيون الفموي تشكّل تحدياً لوصفه [الإطار 4].

تم منح المكمّلات الغذائيّة الفمويّة القائمة على الجلوتاثيون حالة «المعترف بها عموماً على أنها آمنة»،

المربع 3: الجرعة الموصى بها من كبسولات/أقراص الغلوتاثيون لتأثيرات تفتح الجلد

- الجرعة: 20-40 ملغ/كغ من وزن الجسم يومياً (أي 1-2 غرام من GSH يومياً) مقسمة إلى جرعتين لتأثيرات تفتح الجلد
- المدة الزمنية المطلوبة لتأثيرات تفتح 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

جداً، والبشرة السوداء، على التوالي

• جرعة المحافظة: بعد الوصول إلى لون البشرة «المطلوب»،

• تم اقتراح جرعة محافظة قدرها 500 ملخ/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 تايبلند تأثير الغلوتاثيون

المعطى عن طريق الفم على مؤشر الميلانين الجلدي لدى ٦٠ طالباً سليماً [الجدول ١].

تم التصنيف بشكل عشوائي لتلقي كبسولات الغلوتاثيون بجرعة 500 ملخ/يوم في جرعتين مقسمتين، أو دواء

وهمي لمدة أربعة أسابيع. كانت نقطة النهاية الأولية التي تمت دراستها هي تقليل مؤشرات الميلانين في ستة

موقع مختلفة. في أربعة أسابيع، انخفضت مؤشرات الميلانين باستمرار في جميع المواقع الستة في مجموعة

الغلوتاثيون. كان هناك انخفاض كبير إحصائياً في موقعين في مجموعة الدواء الوهمي، وهما الجانب الأيمن

من الوجه والساعد الأيسر المكشوف بالشمس. كان الهجوم مع الغلوتاثيون ممتازاً. 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 المحتوى 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

نظراً لانخفاض التوفير الحيوي للجلوتاثيون في الطريق الفموي، يتم الترويج للحقن بواسطة الطريق الوريدي لتوفير المستويات العلاجية المرغوبة في الدم والجلد وإنتاج تفتيح الجلد «الفوري». يوصي مصنعي حقن الغلوتاثيون عن طريق الوريد بجرعة 1200-600 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 توازن حيوي بنسبة 100% من الجلوتاثيون، مقارنة بتلك التي حققتها 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 أيضاً هامشًا أضيق من الأمان بسبب احتمال حصول التسمم بجرعة زائدة.

لا توجد بيانات متابعة عن فعالية الغلوتاثيون الوريدي لتفتيح الجلد. البيانات المتعلقة بالسلامة متابعة، 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 يومياً لمدة 26 أسبوعاً. 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 الغلوكوز، 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 لفتح الجلد حتى تحدد المزيد من التجارب والدراسات عالية الجودةفائدة 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 المكمولات 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) وانحلال 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 مررتين في الأسبوع

بصرف النظر عن الآثار الجانبية للجزيء، 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. الغلوتاثيون الوريدي المقلى قد يؤدي إلى التهابات.

المربع 7 : قيود الغلوتاثيون في الإعطاء الوريدي

- عدم وجود أي مصدر منشور أو موثوق للأدلة التي تدعم فعالية الغلوتاثيون 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 الغلوتاثيون عن طريق الوريد من قبل إدارة الغذاء والدواء في الفلبين
- ارتفاع تكلفة قوارير الجلوتاثيون القابلة للحقن.

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

- تفتيح لون الشعر: تأثير متوقع منطقياً لأن لون الشعر يعتمد على كمية ونوع الميلانين الذي يمكن تغييره عن طريق مكمّلات الغلوتاثيون. لم يتم الإبلاغ عن هذا التأثير السلبي سريرياً

- لوحظت بقع ناقصة التصبغ، خاصة في المناطق المعرضة للشمس بعد 10-12 جرعة من الحقن عن طريق الوريد من قبل الممارسين. أشارت تجربتهم إلى أن نقص التصبغ غير المكتمل يميل إلى الحل بعد 30-40 جرعة بسبب تطور تأثير تفتيح البشرة الموحد.
- استفاد المخازن الكبدية الطبيعية للغلوتاثيون: قد يكون من الناحية الافتراضية، على مستويات الغلوتاثيون في الكبد (موقع تخزين الغلوتاثيون) مهدداً للصحة. هذا التأثير الضار الافتراضي، على الرغم من عدم الإبلاغ عنه سريرياً حتى الآن، مشابه لتشطيط محور الغدة النخامية الافتراضي الذي شوهد باستخدام الكورتيزونات الجهازية على المدى الطويل
- تفاقم 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 الجهازي على المدى الطويل إلى تحويل اليوميلانين 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 لتقدير دور الإجهاد التأكسدي في الكلف، كانت مستويات نشاط إنزيم بيروكسيدار الغلوتاثيون وغيرها من المعلمات المؤثرة للأكسدة أعلى بكثير في دم المرضى مقارنة بالضوابط. وهذا يؤكّد دور الإجهاد التأكسدي في التسبب في الكلف. وبالتالي، من المتوقع منطقياً أن تؤدي مكمّلات الغلوتاثيون إلى تقليل تكوين 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 0.1-0.1% 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 والجاذبية 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 الجاذبية ذات الصلة.

16. التطورات المستقبلية

يتكون الغلوتاثيون الشحمي من الجزيء المغلف في الماء داخل كرّة 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 ليسينثين الصويا (مكون ليبوسومي) هي قيود ضد استخدامه الحالي.

يتكون S-acetyl-glutathione من الغلوتاثيون 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 الغلوتاثيون عن طريق تفكك رابطة الأسيتيل داخل الخلية. هذا يؤدي إلى مستويات أعلى من الغلوتاثيون داخل الخلايا. من المعروف أيضاً أن S-acetyl-glutathione له خصائص مضادة للفيروسات والمناعة. ومع ذلك، لا توجد بيانات بشرية متاحة لإثبات تفوق glutathione على الغلوتاثيون العادي لتأثيرات تفتح الجلد.

17. القسم العملي

- المواد والطرائق:

تم إجراء استبيان الكتروني لتقدير الاستخدام الشائع للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة ، تم تصميم الاستبيان بالاستعانة بـ Google Forms وتوزيع الاستبيان الكترونياً على شرائح مختلفة من المجتمع من عانوا من الاضطرابات السابقة.

- تضمن الاستبيان أسئلة حول:

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

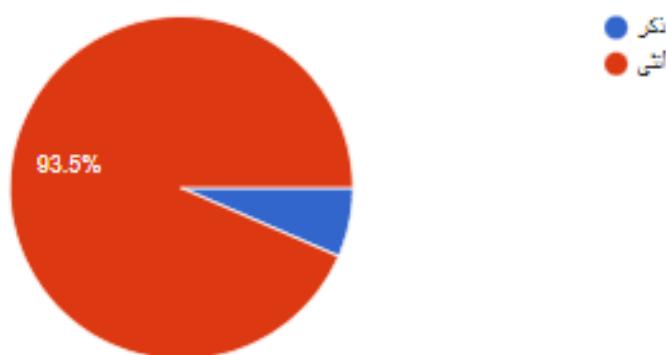
The screenshot shows a Google Form with the following sections and questions:

- ما هو نوع شعرك؟** (What is your hair type?)
 - جافة (Dry)
 - دهنية (Oily)
 - مختلطة (Combination)
 - حالة (Normal)
- هل استطعت إيجاز مشروع التخرج في كلية العيادة جامعة المنيا بعنوان الاستبيان عن آراء حول استخدامات الشائعة للمستحضرات الطبية المخصصة لتفتيح البشرة في ملائكة من مستحضرات هذه المستحضرات يرجى حل هذا الاستبيان لكم هزيل الشر** (This is a project proposal from the Faculty of Pharmacy, Mansoura University, titled "An investigation into the use of common pharmaceutical preparations for skin lightening in angels. Please solve this questionnaire for you. Hzel Shar")
- الجنس** (Gender)
 - ذكر (Male)
 - أنثى (Female)
- العمر** (Age)
 - 18-25 سنة
 - 26-40 سنة
 - 40-50 سنة
 - 50 وما فوق
- ما هي أسباب استخدامك للمستحضرات لتفتيح البشرة؟** (What are the reasons for using pharmaceutical preparations for skin lightening?)
 - فتح البشرة بشكل عام (General skin opening)
 - التخلص من البقع الداكنة أو الصبידان (Getting rid of dark spots or scabs)
 - تحسين مظهر الثبات (Improving skin appearance)
 - الخلاص من التربة والرواسب السوداء (Getting rid of black dirt and blackheads)
 - لم يسبق لي استخدام مثل هذه المستحضرات (I have never used such preparations before)
 - غير ذلك... (Others...)
- هل سبق لك استخدام مستحضرات لتفتيح البشرة؟** (Have you ever used skin lightening preparations before?)
 - نعم (Yes)
 - لا (No)

النتائج :

1-توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

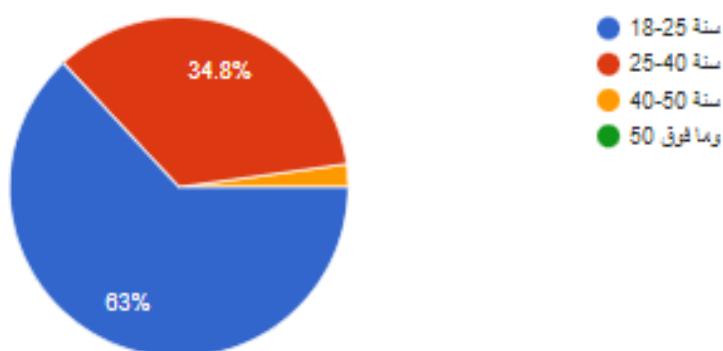
لوحظ أن أغلبية المشاركون كانوا إناثاً بنسبة 93.5%



2-توزيع عينة الدراسة حسب العمر

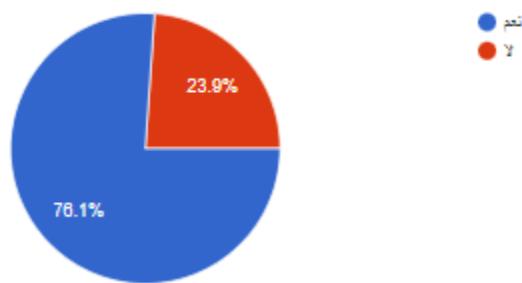
نجد أن الغالبية العظمى من المشاركون في الاستبيان تقريراً كانوا من فئة الشباب بين 18-24 سنة وذلك بنسبة

.63%



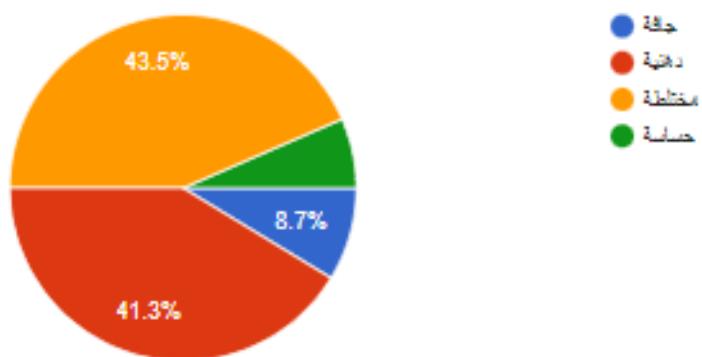
3- تصنیف عینة الدراسة بحسب الاستخدام المسبق لمستحضرات تفتح البشرة

بلغت نسبة المشاركين الذين استخدموا مستحضرات تفتح البشرة 76.1%



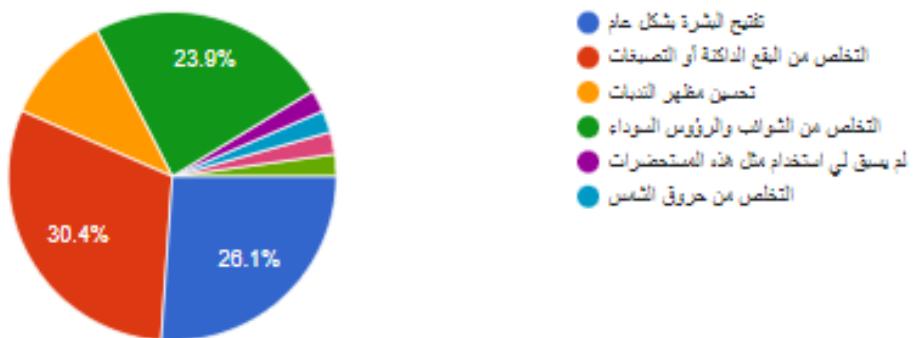
4-توزيع عينة الدراسة حسب نوع البشرة

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



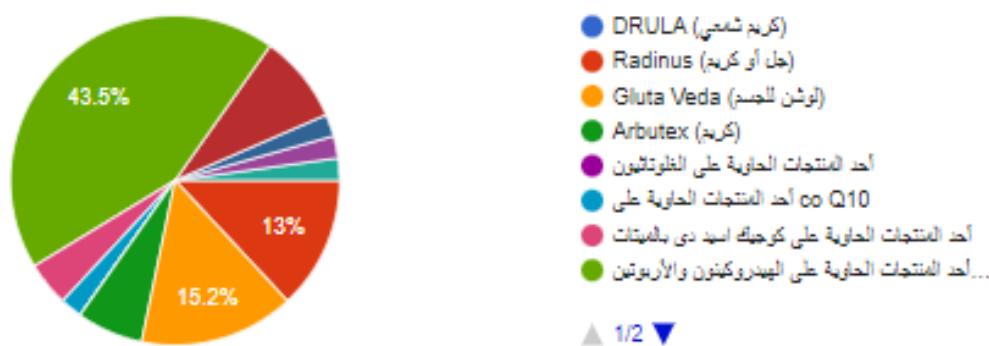
5- توزع عينة الدراسة حسب أسباب الاستخدام

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



6- توزع عينة الدراسة بحسب تركيب المستحضر

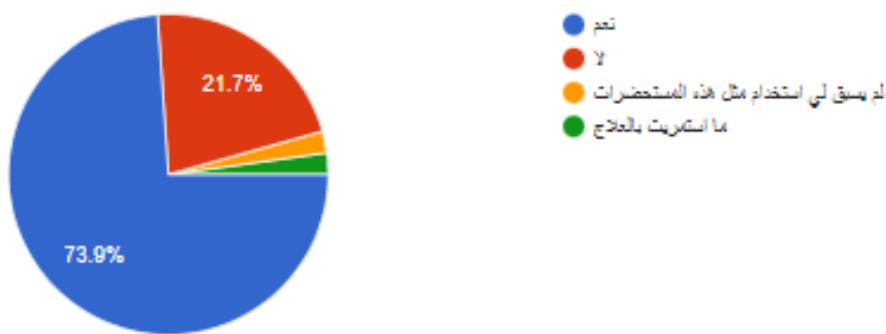
لوحظ أن غالبية المشاركين استخدمو المستحضرات الحاوية في تركيبها على الهيدروكينون والأربوتين وذلك بنسبة كبيرة تقدر بـ 43.5%



▲ 1/2 ▼

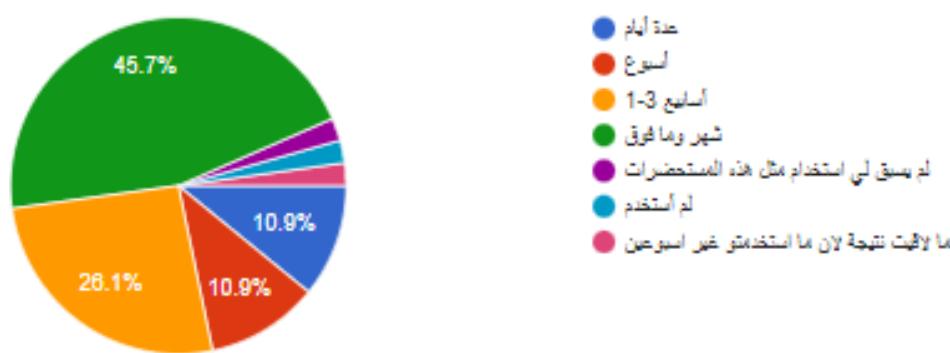
7- توزع عينة الدراسة بحسب الفعالية

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



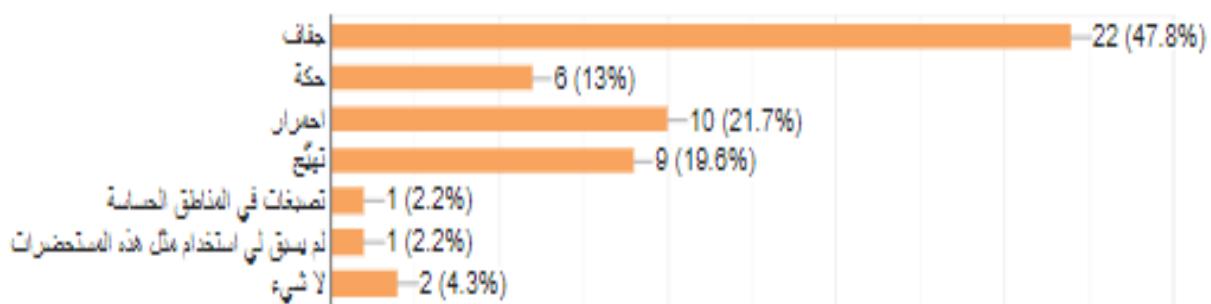
8- توزع عينة الدراسة بحسب مدة ظهور التأثير

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



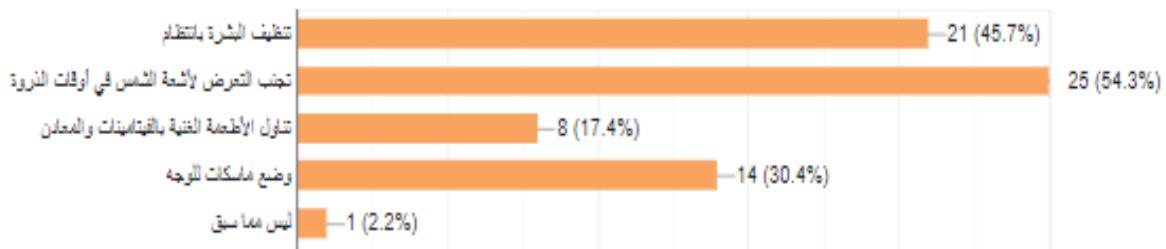
9- توزع عينة الدراسة بحسب الآثار الجانبية

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- توزع عينة الدراسة بحسب الطرق المستخدمة بشكل داعم للعلاج

لوحظ أن الغالبية العظمى من المشاركين تجنبوا التعرض لأشعة الشمس في أوقات النزوة بشكل مرتادي للعلاج وذلك بنسبة تقد بـ 54.3%， في حين أن 45.7% من المشاركين قاموا بتنظيف البشرة باستمرار كوسيلة معايدة للعلاج.



المفتاحات

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

النوصيات

- استشر طبيب الجلدية قبل استخدام مفاتح 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 وموثوقة 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 دائمًا 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 Daulatabad1, Rashmi Sarkar2
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