



هیدروکسی اسیدها

دکتر مجتبی سرکندی

■ معرفی

فرمولاسیون‌های حاوی اسیدهای هیدروکسی (HA) در دهه‌های گذشته برای درمان انواع بیماری‌های پوستی مورد استفاده قرار گرفته است. ترکیب‌های مهم این گروه عبارتند از: اسید گلیکولیک، اسید لاکتیک و اسید سالیسیلیک (SA) (شکل ۱). اسیدهای هیدروکسی از زمان عرضه به بازار، نحوه مراقبت‌های پوستی را تغییر داده‌اند (۱). این ترکیب‌ها معمولاً با غلظت‌های ۲ تا ۷۰ درصد برای درمان آکنه، ایکتیوز، کراتوزها، زگیل‌ها، پسوریازیس، پیری پوست ناشی از نور و سایر اختلال‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲).

در سه دهه گذشته، α - هیدروکسی اسیدها (AHAs) به‌طور گسترده‌ای در انواع مختلف محصولات آرایشی برای استفاده روزانه به کار رفته‌اند (۳). یکی از بیشترین اثرات مفید HAS، بهبود پیری پوست ناشی از نور است و این بهبودها به‌صورت افزایش نرمی و لطافت پوست،

تغییر رنگ، کراتوزهای خورشیدی و رنگدانه کلی و هم‌چنین افزایش تراکم کلاژن و بهبود کیفیت فیبرهای الاستیک می‌باشند. اثرات ضدپیری HA به یک عامل مهم در صنایع آرایشی تبدیل شده و باعث گسترش فروش مواد آرایشی حاوی HA و سیستم‌های مراقبت از پوست گردیده است (۴). تحقیقات اخیر در این زمینه منجر به کشف اسیدهای پلی هیدروکسی (PHAs) و اسیدهای آلدوبیونیک [aldobionic acids] (BAS) شد (شکل ۱) که در حال حاضر به‌طور گسترده‌ای کاربرد آرایشی و پوست دارند (۵). بسیاری از فرآورده‌های حاوی HAS هم لایه‌بردار (Exfoliant) و هم مرطوب‌کننده هستند. در غلظت‌های پایین (۴ تا ۱۰ درصد)، اجزای موجود در کرم‌ها و لوسیون‌های غیرنسخه‌ای می‌باشند که با عنوان مؤثر برای بهبود پیری پوست ترویج می‌شوند. در غلظت‌های بالا (۲۰ درصد)، این فرآورده‌ها به‌عنوان لایه‌بردار شیمیایی برای درمان

پینه‌ها (calluses)، کراتوزها (keratoses)، آکنه، پسوریازیس و پیری پوست ناشی از نور استفاده می‌شوند.

این مقاله به بررسی گروه‌های HA، به‌ویژه α - هیدروکسی اسیدها، شرح کاربرد آن‌ها به‌عنوان عوامل آرایشی و درمانی و بحث در مورد مکانیسم‌های زیست‌شناختی‌شان می‌پردازد.

■ انواع گروه‌های HA

α - هیدروکسی اسیدها

α - هیدروکسی اسیدها، اسیدهای کربوکسیلیک با یک گروه هیدروکسیل متصل به موقعیت α گروه کربوکسیل می‌باشند. ساده‌ترین نماینده α HA، اسید گلیکولیک (نام شیمیایی، اسید هیدروکسی استیک) است که اولین بار از این گروه از ترکیب‌ها برای تولید محصولات مراقبت از پوست عرضه شد (۳). اسید لاکتیک با فعالیت بیولوژیکی مطلوب در شکل L، در فرمول‌های موضعی مختلف برای لایه‌برداری پوست و نیز خواص ضدپیری نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶).

AHAS می‌توانند به‌طور طبیعی به‌عنوان اجزای اسیدی در بسیاری از گیاهان مانند میوه به وجود آیند اما می‌توانند به‌صورت مصنوعی نیز تولید شوند. نمونه‌های معمول عبارتند از: اسید لاکتیک، اسید سیتریک و یا اسید گلیکولیک (جدول ۱). زمینه کاربرد محصولات حاوی AHA از رطوبت پوست در برابر کاهش چین و چروک پوست تا لایه‌برداری شیمیایی عمیق پوست می‌باشند (۷). این محصولات برای کاربردهای خانگی و هم‌چنین برای استفاده در مطب متخصصان پوست و یا در مؤسسات آرایشی

طراحی شده‌اند.

امروزه محصولات حاوی AHA نسبتاً محبوب هستند و در بیشتر محصولات عمده لوازم آرایشی مانند کرم‌ها، مرطوب‌کننده‌ها، تونرها، ماسک‌ها، پاک‌کننده‌ها، محصولات آرایشی که جهت برداشت لک‌های پیری به کار می‌روند و فرآورده‌های مشابه وجود دارند (۸).

ساده‌ترین AHA، اسید گلیکولیک (آلفا هیدروکسی استیک اسید) می‌باشد. یک محلول اشباع دارای pH حدود ۰/۶ است. به‌طور طبیعی در انگور، آب نیشکر قند، چغندر قند و برگ‌های عشقه پنج برگی (جدول ۱) به‌وجود می‌آیند. محصولاتی که برای پیلینگ در مطب استفاده می‌شوند، معمولاً حاوی تا ۷۰ درصد AHAs هستند و به pH دو یا کمتر می‌رسند. یک مطالعه بالینی در مورد ظرفیت کاهش pH در آماده‌سازی AHA انجام گرفت. در داوطلبان مرد، AHA (n = 12) (۱۰ درصد، در امولسیون 4، O/W pH) در طرف داخلی (سمت کف دست) ساعد به کار رفت و بعد از ۱۰ دقیقه پاک شد. قبل از تجویز و ۳ ساعت بعد از مصرف، pH سطح پوست مربوط (pH ss) اندازه‌گیری شد. در آزمایش دیگری (n = 5)، اثر امولسیون AHA O / W روی (SC; pH sc) استراتوم کورنیوم (stratum corneum) توسط نوار چسب از SC طرف داخلی ساعد پس از استفاده از امولسیون AHA O / W به‌تدریج اندازه‌گیری شد. نشان داده شد که pH ss به‌طور قابل توجهی از $5/2 \pm 1/7$ قبل از درمان به $4/0 \pm 0/3$ در ۱۰ دقیقه بعد از مصرف کاهش یافت و pH ss به‌طور قابل توجهی در طول ۳ ساعت دوره اندازه‌گیری باقی‌مانده بود.

جدول ۱ - ساختار شیمیایی، اسیدیته و منبع آلفا هیدروکسی اسیدهایی که معمولاً استفاده می‌شوند.			
نام	فرمول مولکولی	اسیدیته (pKa1)	منبع
اسید لاکتیک (lactic acid)	C ₃ H ₆ O ₃	3.86	محصولات تخمیر شده شیر
اسید سیتریک (citric acid)	C ₆ H ₈ O ₇	3.09	میوه‌های مرکبات
اسید ماندلیک (mandelic acid)	C ₈ H ₈ O ₃	3.41	بادام تلخ
اسید گلیکولیک (glycolic acid)	C ₂ H ₄ O ₃	3.83	نیشکر
اسید تارتاریک (tartaric acid)	C ₄ H ₆ O ₆	(at 25 °C)3.22	انگور تخمیر شده
اسید آسکوربیک (ascorbic acid)	C ₆ H ₈ O ₆	4.10	میوه‌ها
اسید مالیک (malic acid)	C ₄ H ₆ O ₅	3.40	سیب

به صورت مواد ایده‌آل برای استفاده در فرآیندهای پوستی و آرایشی درآورده است (۵).

β - هیدروکسی اسید

اسیدهای β- هیدروکسی اسید (BHAs) اسیدهای کربوکسیلیک هستند که دارای یک گروه هیدروکسیل هستند که به موقعیت بتا - کربوکسیل متصل می‌باشند. شایع‌ترین βHA اسید بتا - هیدروکسی بوتانیک است. یک βHA محلول در چربی اسید تروپیک (2-phenyl-3-hydroxypropanoic acid) است (شکل ۱). بعضی از βHAsها نیز به عنوان αHAs در نظر گرفته می‌شوند، زیرا حاوی یک گروه هیدروکسیل در موقعیت α به یک گروه کربوکسیل و در موقعیت β به گروه کربوکسیل دیگر است. اسید مالیک و اسید سیتریک نمایندگان مهم این دسته هستند (شکل ۱). اسید سیتریک

امولسیون AHA O / W به طور قابل ملاحظه pH sc را حتی تا لایه‌های عمیق SC کاهش می‌دهد (۹).

■ اسیدهای پلی هیدروکسی (PHAs)

نسل جدید α - هیدروکسی اسیدها، به نام PHAs و اسیدهای پلی هیدروکسی بیونیک (PHBAs)، اثرات مشابهی با α - هیدروکسی اسیدها دارند اما کمتر باعث تحریک پوستی می‌شوند. PHAs، مانند اسید لاکتوبیونیک (شکل ۱)، اسیدهای کربوکسیلیک با دو یا چند گروه هیدروکسیل متصل به اتم‌های کربن یا یک زنجیره آلیسیکلیک هستند. ضروری است که حداقل یک گروه هیدروکسیل به موقعیت α متصل شود. پیوستن یک مولکول قند به ساختار PHA منجر به یک پلی ساکارید شناخته شده به عنوان اسید بیونیک می‌شود. مزایای پوستی متعدد برای PHAs و PHBA اثبات شده و آن‌ها را

از پایان درمان، بازگشت. یک مطالعه دیگر برای ایجاد اطلاعات جدید در مورد اثرات موضعی کاربرد اسید گلیکولیک و SA بر حساسیت پوست انسان در مقابل SSR طراحی شد (۱۲). در مجموع ۱۴ فرد با نوع پوست II تا III در این مطالعه شرکت کردند این طبقه‌بندی براساس تقسیم‌بندی رنگ پوست فیتزپاتریک (Fitzpatrick) می‌باشد. در این تقسیم‌بندی افراد گوناگون بر اساس چند ویژگی به شش گروه تقسیم‌بندی می‌شوند. ویژگی‌های تقسیم‌بندی فیتزپاتریک عبارتند از: رنگ پوست، رنگ چشم، رنگ مو و میزان آفتاب سوختگی. چنانچه رنگ پوست فردی کاملاً سفید، رنگ چشم‌ها سبز یا آبی و رنگ موها قرمز باشد و این فرد حتی در اثر تماس مختصر با نور آفتاب دچار آفتاب سوختگی شود، در گروه یک فیتزپاتریک قرار می‌گیرد. در گروه شش فرد سیاه پوستی با چشم‌های مشکی و موهای مشکی تیره که به هیچ‌وجه حتی در اثر تماس طولانی با نور خورشید دچار آفتاب سوختگی نمی‌شود، قرار دارد. سایر افراد نیز بر حسب این معیارها بین گروه ۲ تا ۵ قرار می‌گیرند. اغلب افراد ایرانی در گروه ۳، تعداد کمی در گروه ۴ و ۲ و به ندرت در گروه، ۵ و ۶ قرار دارند (۱۴).

شاخص‌های زیستی اندازه‌گیری شده عبارت بودند از: اریتم، دایمرهای پیریمیدین سیکلوبوتان و سلول‌های آفتاب سوخته (کراتینوسیت‌های آپوتوتیک). پروتکل به گونه‌ای طراحی شده بود تا بتوان تمام شاخص‌های زیستی فوق را در هر فرد، با پوست درمان شده اندازه‌گیری کرده و به‌عنوان شاهد نیز از همان پایه در همان شخص استفاده

فیزیولوژیکی و یا درمانی به‌عنوان β HHA عمل نمی‌کند و در فرمولاسیون‌های آرایشی برای انواع کاربردها، به‌طور خاص، محلول در چربی بودن، استفاده می‌شود که باعث می‌شود در افراد با پوست چرب مفید باشد.

■ ارزیابی ایمنی HAS

در مورد ایمنی استفاده طولانی‌مدت از محصولات حاوی HA در پوست‌های تحت معرض خورشید، سؤالاتی وجود دارند. تعدادی از مطالعات بالینی گزارش کرده‌اند که استفاده موضعی از اسید گلیکولیک می‌تواند حساسیت پوست را به تابش شبیه‌سازی شده خورشیدی (SSR) افزایش دهد (۱۲). بیشتر این مطالعه‌ها از پایه‌هایی استفاده می‌کنند که با پایه‌های مورد استفاده در محصولات آرایشی بسیار متفاوت هستند. علاوه بر این، معمولاً فقط یک شاخص زیستی پوست برای آسیب ناشی از UV اندازه‌گیری شده است. در موارد کمی که در آن نقطه انتهایی چندگانه مورد استفاده قرار گرفته، در یک فرد ارزیابی نشده است. در مطالعه‌ای که روی ۱۶ نفر انجام گرفت، گزارش گردید که اسید گلیکولیک ۱۰ درصد، ۶ روز در هفته به مدت ۴ هفته، حساسیت به تابش UVB را افزایش می‌دهد که با افزایش تشکیل سلول آفتاب سوختگی و همچنین کاهش مقدار حداقل اریتمال (MED) اندازه‌گیری می‌شود (۱۳). در گروه کوهورت دیگری (۱۳ نفر) سطح دایمرهای پیریمیدین سیکلوبوتان در پوست تحت درمان با α HA بالا بود، اما به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین دریافتند که افزایش حساسیت به نور در عرض یک هفته پس

از استفاده موضعی از محصولات مختلف لوازم آرایشی و بهداشتی بسیار کم درک شده است. پروژه گسترده‌ای که توسط برنامه سم‌شناسی ملی آمریکا حمایت گردیده و اثرات کارسینوژنی ناشی از نور در موش‌های SKH-1 بررسی می‌کرد، تکمیل شده است (۱۷).

این مطالعه به منظور آزمون این فرضیه انجام گرفت که استفاده موضعی از کرم‌های حاوی اسید گلیکولیک (۴ یا ۱۰ درصد؛ pH ۳/۵) یا SA (۲ یا ۴ درصد؛ pH ۳/۵) در موش می‌تواند میزان سرطان‌های پوست ناشی از SSR را افزایش دهد. به منظور آزمون این فرضیه، موش‌ها با هر کرم ۵ روز در هفته و با قرار گرفتن در معرض SSR درمان شدند. این درمان برای ۴۰ هفته ادامه داشت و پس از آن، قبل از کشتن حیوانات، ۱۲ هفته هیچ درمان دیگری انجام نگرفت. تومورهای ایجاد شده تحت شرایط آزمایش در موش‌ها، پایلوم‌های سلول سنگفرشی، کارسینوما در جا (in situ) و کارسینوم سلول سنگفرشی بودند. با توجه به داده‌های میزان بقا، زمان برای داده‌های تومور و نتایج پاتولوژی، اسید گلیکولیک کارسینوژن ناشی از نور توسط SSR را تغییر نداد، در حالی که SA با غلظت ۴ درصد فعالیت محافظتی در مقابل نور و کاهش سرطان‌زایی SSR داشت.

نقش پایه کرم شاهد در این مطالعه نیز مورد بررسی قرار گرفت. به صورت تعجب‌آوری، افزایش SSR وابسته به دوز در تشکیل نئوپلاسم‌های پوستی در موش‌های تحت درمان با کرم شاهد در مقایسه با موش‌هایی که با کرم درمان نشده بودند، مشاهده گردید. این نتایج نشان می‌دهد که کرم شاهد،

می‌گردد. محققان دریافتند که اسید گلیکولیک (۱۰ درصد) حساسیت SSR پوست انسان را افزایش داد، در حالی که SA (۲ درصد) باعث این افزایش نشد. اثرات حساس‌سازی به نور اسید گلیکولیک کم بود، اما ممکن است یک عامل مهم برای سلامت عمومی باشند، به این معنی که محصولات حاوی HA توسط تعداد زیادی از افراد برای سال‌ها و در بسیاری موارد برای یک عمر استفاده می‌شوند. در سال ۱۹۹۸، Panel Expert Panel (CIR)، شواهد موجود را ارزیابی کرد و نتیجه گرفت که مواد α HA جهش‌زا یا سرطان‌زا نیستند، منجر به ایجاد یا توسعه سموم نمی‌شوند و حساسیت‌های پوستی به وجود نمی‌آورند (۱۵). پنل CIR برای کاهش خطر تحریک پوستی، محدودیت در مورد غلظت α HA (۱۰ درصد) و pH (۳/۵ و بالاتر) در محصولات آرایشی حاوی α HA را توصیه می‌کند. علاوه بر این، پنل CIR توصیه می‌کند که محصولات حاوی α HA باید به گونه‌ای فرموله شوند که از افزایش حساسیت به خورشید جلوگیری به عمل آورند و مصرف‌کنندگان باید روزانه از ضد آفتاب استفاده کنند. SA به محصولات آرایشی با غلظت ۳ درصد اضافه می‌شود (۱۶). پنل CIR به‌طور مشابه توصیه می‌کند که اثرات حساسیت پوست به نور خورشید در فرمولاسیون و استفاده از محصولات حاوی SA و سالیسیلات‌ها، مورد توجه قرار گیرند (۱۶).

■ کارسینوژن ناشی از نور

مدت مدیدی می‌باشد که اهمیت UVR اشعه خورشیدی در ایتولوژی ایجاد تومور پوستی ثابت شده است. ماهیت و بزرگی تغییرات ناشی

گلیکولیک موضعی در موش‌های SKH-1 منتشر کردند. آن‌ها دریافتند که اسید گلیکولیک اثرات مهارتی بر تومورهای پوستی ناشی از UV در این سیستم دارد (۲۰). اثرات محافظتی اسید گلیکولیک عبارت بودند از: کاهش ۲۰ درصدی بروز تومور پوست، کاهش ۵۵ درصدی در تعداد تومور (تعداد متوسط تومورها / موش) و کاهش ۴۷ درصدی تومورهای بزرگ (بزرگ‌تر از ۲ میلی‌متر). اسید گلیکولیک همچنین اولین ظهور تومور را حدود ۳ هفته به تأخیر انداخت. با این حال، برخی از تفاوت‌های مهم بین طراحی‌های تجربی توصیف شده توسط هونگ و همکاران در مقایسه با پروتکل کاربردی در مطالعه برنامه سم‌شناسی ملی وجود دارد که به میزان قابل توجهی مقایسه نتایج دو مطالعه را محدود می‌کند. در مطالعه هونگ و همکاران، اسید گلیکولیک در پلی اتیلن گلیکول حل شد و با دوز ۸ میلی‌گرم بر سانتی‌متر مربع (محققان از آن به عنوان دوز درمانی یاد می‌کنند) روی پوست اعمال شد. اشعه ماورای بنفش با یک منبع نور UV و نه با SSR انجام گرفت. علاوه بر این، باید به حذف گروه شاهد پایه در مطالعه هونگ و همکاران، توجه بیشتری کرد.

اثرات کرم شاهد موضعی توسط چند محقق دیگر شرح داده شده‌اند. در حال حاضر مشخص شده که فرمولاسیون‌های موضعی مانند نرم‌کننده‌ها و مرطوب‌کننده‌ها ممکن است روی خواص نوری پوست تأثیر بگذارند و بنابراین ممکن است اثربخشی نوری در معرض اشعه UV بودن را تحت تأثیر قرار دهد. معمولاً ایمنی کرم‌ها و پمادهای مرطوب‌کننده‌ای که برای پیشگیری و

کارسینوژن ناشی از نور توسط SSR در موش‌های SKH-1 را در شرایط آزمایش افزایش می‌دهد. آن‌ها همچنین نشان می‌دهند که گروه‌های شاهد مناسب برای مقایسه آماری اثرات اسید گلیکولیک یا SA موش‌هایی می‌باشند که کرم شاهد دریافت کرده‌اند و نه موش‌هایی که با کرم درمان نشده‌اند (۱۷).

علاوه بر این مطالعه کارسینوژن ناشی از نور، همان پژوهشگران اثرات تکثیری حاد اسید گلیکولیک (۱۰ درصد؛ pH ۳/۵-۴/۰) و SA (۴ یا ۱۰ درصد؛ pH ۳/۵-۴/۰) را روی تکثیر سلولی در اپیدرم موش‌های ماده SKH-1 با استفاده از ترکیب BrdU به عنوان شاخص تکثیر اپیدرمی بررسی کردند (۱۸) و شاهد افزایش وابسته به دوز در تکثیر اپیدرمی در موش‌های تحت درمان با اسید گلیکولیک یا SA بودند. پاسخ مشابهی در ضخامت اپیدرمی موش‌های تحت درمان با SA اما نه با اسید گلیکولیک، مشاهده گردید. مطالعه آن‌ها نشان می‌دهد که استفاده موضعی از اسید گلیکولیک یا SA می‌تواند بر تکثیر سلولی در اپیدرم موش تأثیر بگذارد. در یک مطالعه دیگر، همان محققان اثر ترکیب‌های متناظر اسید گلیکولیک و SA را در پاسخ ادمی (edema) به SSR در موش‌های ماده SKH-1 بررسی کردند (۱۹) و دریافتند که استفاده از کرم‌های حاوی گلیکولیک یا SA تا ۶ هفته حساسیت به پاسخ ادمی ناشی از قرار گرفتن در معرض SSR را افزایش نمی‌دهند. اثرات استفاده طولانی‌مدت از این کرم‌ها در ترکیب با قرار گرفتن در معرض SSR تاکنون مشخص نشده است.

در سال ۲۰۰۱، هونگ و همکاران، یک مطالعه روی پتانسیل کارسینوژن ناشی از نور اسید

با UVB آغاز می‌شوند، تعلق دارند (۲۲). باید تأکید کرد که این مطالعه در موش انجام گرفته و بنابراین، اهمیت آن برای انسان هنوز اثبات نشده است. لازم به ذکر است که *corneum stratum* نقش مهمی در حفاظت از نور بازی می‌کند و از آنجا که بسیاری از HAS دارای اثرات لایه‌برداری هستند، ممکن است حداقل در برخی از موارد در تغییرات در محافظت از نور نقش داشته باشند.

■ مکانیسم عملکردهای بیولوژیک HAS

اگر چه گزارش‌های زیادی در مورد اثرات زیبایی و بالینی HAS وجود دارند، مکانیسم‌های بیولوژیکی آن‌ها هنوز باید روشن شوند. در این‌جا چند مطالعه کلیدی مربوط به این موضوع مهم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

■ α HAS

مکانیسم عمل دقیق α HAS روی پوست به‌طور کامل مشخص نیست. اثر اپیدرمی مهم افزایش ظرفیت نگهداری آب به‌علت کاربرد α HA همراه با افزایش هیدراتاسیون پوست و تورم پوست می‌باشد (۲۳). علاوه بر این، α HAS باعث التهاب، نرم‌سازی (plasticization) و طبیعی ساختن تمایز اپیدرمی با دخالت در پیوند یون‌های بین سلولی می‌شود، در نتیجه باعث کاهش انسجام سلول‌های لایه شاخی اپیدرم (corneocyte) و در نتیجه القای کراتولیز می‌شود (۲۴، ۲۵). این اثرات کراتولیتیک (keratolytic) بیانگر کاربرد α HAS برای آکنه و پوست مستعد آکنه همانند

درمان پوست خشک مورد استفاده قرار می‌گیرند، با تعیین اثر تحریکی و حساسیتی (فعالیت واکنش ایمنی) آن‌ها مورد آزمایش قرار می‌گیرند. این فرآورده‌ها به‌طور کلی برای خواص سرطان‌زایی و همکاری در سرطان‌زایی بررسی نمی‌شوند. سهم قابل توجهی در این زمینه اخیراً توسط لو (LU) و همکارانش منتشر شده است (۲۱). آن‌ها یک مدل حیوانی (موش SKH-1) به‌وجود آوردند که سرطان‌های پوستی ناشی از نور خورشید را در انسان‌هایی تقلید می‌کند که در اوایل زندگی در معرض شدید تابش خورشید قرار دارند، اما سرطان پوست بعداً هنگامی که در معرض نور شدید خورشید قرار ندارند، در آن‌ها به‌وجود می‌آید. برای انجام این کار، موش‌های SKH-1 دو بار در هفته با UVB به مدت ۳ ماه تحت درمان قرار گرفتند و پس از آن دیگر در معرض UVB قرار نگرفتند. این موش‌ها تومور ندارند، اما خطر بالای ابتلا به تومورهای پوستی (موش‌های با خطر بالا) طی چند ماه آینده دارند، حتی اگر در معرض UVB بیشتر قرار نگیرند. محققان، چهار کرم مرطوب‌کننده قابل دسترس که به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گرفتند، بررسی کردند و دریافتند که همه آن‌ها به‌هنگام کاربرد موضعی در موش‌های پرخطر، فعالیت تومورزایی دارند. ویژگی‌های بافت‌شناسی تومورها در مطالعه بررسی نشده‌اند. پیش از گزارش لو و همکاران توجه کمی به امکان تأثیر پس از UV با این فرمول‌های ظاهراً بی‌ضرر وجود دارد. مطالعه لو و همکارانش این پرسش را مطرح می‌کند که آیا این عوامل به‌فهرستی از ترکیبات مشابه فعال‌تر با پروموتورهای تومور در سرطان دو مرحله‌ای که

cadherins) چسبندگی وابسته به کلسیم) یک نوع مولکول چسبندگی سلولی (CAM) است که در تشکیل پیوندهای اتصالی برای اتصال سلولها با یکدیگر مهم می‌باشند و یک گروه از پروتئین‌های داخل غشایی نوع ۱ هستند که برای انجام عملکردشان وابسته به یون‌های کلسیم (+ Ca²⁺) می‌باشند.

چسبندگی سلولی فرآیندی است که توسط آن سلولها از طریق کمپلکس‌های پروتئینی تخصصی ارتباطات خود را با همدیگر و یا زیرمجموعه خود تشکیل می‌دهند. چسبندگی بین سلولی می‌تواند توسط پیوندهای اتصالی، پیوندهای محکم و دسموزومها صورت پذیرد.

وانگ هم‌چنین پیشنهاد کرد که کاهش یون‌های کلسیم در اپیدرم نیز سبب رشد سلولها و به تعویق افتادن تمایز سلولی می‌گردد و بنابراین، باید در مصرف بیش از حد و مزمن این ترکیبها احتیاط شود.

اوکانو (Okano) و همکاران مطالعه‌ای در مورد اثرات اسید گلیکولیک بر متابولیسم ماتریکس پوستی کراتینوسیتها و فیبروبلاستها با استفاده از سیستم‌های *in vivo* و *ex vivo* (بیوپسی پوست انسان) انجام دادند (۲۳). این مطالعه نشان داد که اسید گلیکولیک نه تنها به‌طور مستقیم سنتز کلاژن را توسط فیبروبلاستها تسریع می‌کند بلکه باعث تخریب ماتریکس و سنتز کلاژن از طریق سیتوکین‌های آزاد شده از کراتینوسیت می‌شود. آزمایش‌های آنها تایید می‌کنند که IL-1 α یکی از میانجی‌های اولیه تنظیم‌کننده تخریب ماتریکس است که از کراتینوسیتها پس از درمان با اسید

پیلینگ می‌باشند. غلظت بالاتر اسید و کاهش pH محصول، منجر به کراتالیز سریع‌تر می‌شود و حتی ممکن است باعث اپیدرمولیز گردد (۲۶). علاوه بر اثرات اپیدرمی، AHAs باعث ایجاد تغییرات پوستی می‌شود که ماهها قابل مشاهده است و واقعیتهایی که بیمار باید در مورد آن اطلاع داشته باشد (۲۷). مطالعات *in vitro* انجام گرفته با استفاده از فیبروبلاستهای پوست بدن انسان نشان‌دهنده افزایش وابسته به مقدار مصرف تکثیر سلولی و تولید کلاژن است. دیگر اثرات که در مقالات بیان شده‌اند، عبارتند از: افزایش سنتز گلیکوزآمینوگلیکانها، افزایش ضخامت پوست، تکثیر فیبروبلاست و القای فاکتور XIIIa ترانس گلوتامیناز (۲۸).

بر اساس تجزیه و تحلیل داده‌های تجربی و بالینی موجود، وانگ (Wang) برای α HAs که به‌طور موضعی روی پوست به‌کار می‌روند، مکانیسم عملی پیشنهاد کرده است (۲۹). این تجزیه و تحلیل بر اساس داده‌ها در مورد خواص شلاسیون (α -chelation) - هیدروکسی اسیدها (۳۰) و این واقعیت که یون کلسیم نقش مهمی در چسبندگی سلولی پوستی بازی می‌کند (۳۱). وانگ پیشنهاد کرد که α HAs باعث کاهش غلظت یون کلسیم در اپیدرم و برداشت یون‌های کلسیم از چسبندگی‌های سلولی توسط شلاسیون می‌شود. این فرآیند منجر به از دست دادن یون‌های کلسیم از کادهرین‌های (cadherins) دسموزومها (desmosomes) و پیوندهای اتصالی می‌شود، وقتی که کلسیم کاهش می‌یابد، چسبندگی سلول مختل می‌شود و لایه‌برداری اتفاق می‌افتد.

گلیکولیک آزاد می‌شود. بر اساس یافته‌ها، محققان پیشنهاد می‌کنند که اسید گلیکولیک در بهبود پیری پوست ناشی از نور از طریق مسیرهای مختلف، بسته به نوع سلول‌های پوست، نقش دارد.

در تلاشی دیگر برای مطالعه مکانیسم بهبود پوست توسط HA، برنشتاین (Bernstein) و همکاران، اثرات اسید گلیکولیک بر تولید اسید هیالورونیک اپیدرمی و درمی و القای بیان ژن کلاژن را مورد بررسی قرار دادند (۳۳).

آن‌ها بیان ژن کلاژن را از نمونه‌های بیوپسی پوست و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی اسید هیالورونیک از پوست درمان شده با اسید گلیکولیک و با پایه مقایسه کردند. پوست ساعد آسیب دیده ناشی از نور خورشید با استفاده از لوسین ۲۰ درصد اسید گلیکولیک و یا لوسین پایه شاهد (روغن در آب، pH 3.9) دو بار در روز به مدت ۳ ماه تحت درمان قرار گرفت. محققان دریافتند که این پروتکل ضخامت اپیدرمی، هیالورونیک اسید اپیدرمی و درمی و بیان ژن کلاژن را افزایش می‌دهد. حتی افزایش اندکی در محتوای اسید هیالورونیک پوست ممکن است منجر به تغییرات زیادی در هیدراتاسیون اپیدرمی و درمی شود که بر ظاهر پوست، بافت و عملکرد تأثیر می‌گذارد. با توجه به نگرانی رو به رشد در مورد جنبه‌های حساسیت نوری HAS، این مطالعه برخی از اثرات مفید اسید گلیکولیک را نشان می‌دهد.

یکی دیگر از مکانیسم پیشنهادی برای عملکردهای بیولوژیک HA توسط رندل و همکارانش شرح داده شد (۶). آن‌ها روی اثرات گرم‌های حاوی اسید لاکتیک بر ترشح سیتوکین‌ها

توسط کراتینوسیت‌ها در اپیدرم بازسازی شده انسان تحقیق کردند و دریافتند که گرم‌های موضعی حاوی اسید لاکتیک (۱/۵، ۳ یا ۵ درصد) منجر به افزایش وابسته به غلظت سلول‌های آپوپتوتیک نسبت به پایه شاهد می‌شود. علاوه بر این، آن‌ها شاهد افزایش ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) پس از درمان با اسید لاکتیک ۱/۵ یا ۳ درصد، نسبت به پایه شاهد، بودند. پس از درمان با اسید لاکتیک ۵ درصد، هیچ‌گونه افزایش قابل توجهی در ترشح VEGF یافت نشد. در مقابل این یافته، ترشح آنژیوژنین (angiogenin) توسط اسید لاکتیک به روش وابسته به غلظت کاهش یافت. هیچ تغییر مهمی در ترشح IL-8 توسط اسید لاکتیک با تمام غلظت‌های مورد آزمایش یافت نشد. محققان به این نتیجه رسیدند که استفاده موضعی از اسید لاکتیک، ترشح سیتوکین‌ها توسط کراتینوسیت‌ها را تنظیم می‌کند و این تنظیم ممکن است مکانیسم کمک‌کننده اثرات درمانی‌شان مانند پیری پوست ناشی از نور را نشان دهد (۶).

■ SA و مشتقات آن

SA به‌طور گسترده‌ای در ترکیب‌های آرایشی استفاده می‌شود (غلظت ۴-۲ درصد) و نیز به‌عنوان یک عامل کراتولیتیک (لایه‌برداری) برای درمان بیماری‌های پوستی، مانند پینه‌ها، کراتوزها، آکنه و پیری پوست ناشی از نور شناخته شده است. این ماده بسته به تعداد ضایعات در غلظت‌ها، پایه‌ها و pH مختلف استفاده می‌شود. چند تحقیق تجربی و بالینی نشان داده‌اند که SA به‌صورت موضعی کاربرد حفاظت از نور دارد. گزارش شده که استفاده موضعی

باکتریایی در بافت‌های میزبان لازم هستند، کاهش دهد. این که آیا SA بر رشد باکتری در آکنه تأثیر می‌گذارد، در این مطالعه گزارش نشده است (۳۸). یک مشتق C-8 از SA که با عنوان بتا لیپوهیدروکسی اسید [β -lipohydroxy acid (BLHA)] خوانده می‌شود و در اواخر دهه ۱۹۸۰ توسعه یافت، به‌عنوان درمان جهت لایه‌برداری، پیری پوست ناشی از نور و آکنه استفاده می‌شود (۳۹). BLHA یک زنجیره چربی هشت کربنی دارد که به حلقه بنزن متصل شده و لیپوفیلیک‌تر از SA است که این عامل ممکن است باعث نفوذ کندتر در پوست باشد. BLHA دارای مشخصات ایمنی خوب با تحریک کمتر در مقایسه با اسید گلیکولیک است (۴۰). BLHA نیز در کاهش خوشه‌بندی ملانوزوم (melanosome) و رنگدانه اپیدرمی فعالیت نشان می‌دهد. برخلاف BLHA، HAS α مقاومت پوست را به آسیب ناشی از UV افزایش می‌دهند (۴۱، ۴۰). BLHA دارای اثرات ضد باکتریایی است که برای درمان آکنه ایده‌آل می‌باشند.

سنت لجر (Saint-Leger) و همکاران جزییات خواص BLHA، کاربردهای آرایشی و بالینی و مکانیسم بیولوژیکی آن را به‌طور دقیق توصیف کردند (۴۲). محققان به‌طور خاص درباره خواص ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد قارچی و ضد کومدون‌زایی BLHA بحث کردند. به‌طور خلاصه، SA و مشتقات آن نشان‌دهنده یک مورد نادر از دارو هستند که برای بیش از یک قرن استفاده می‌شود و به نظر نمی‌رسد که جایگزینی در آینده‌ای نزدیک برای آن‌ها باشد.

مکرر SA یا سدیم سالیسیلات موش‌های SKH-1 را از سرطان پوست ناشی از اشعه UV محافظت می‌کند (۳۴). SA، که به مدت کوتاهی قبل از قرار گرفتن در معرض اشعه UV به کار می‌رود، باعث کاهش میزان پاسخ ارثی می‌شود (۳۵). یک تحقیق بالینی گزارش داد که SA (در پایه‌ای که غیر اشعه ماورای بنفش را جذب می‌کند) وقتی قبل از قرار گرفتن در معرض UVB به کار می‌رود، اثر فیلتری برجسته‌ای دارد (۳۶). SA پس از قرار گرفتن در معرض UVB هیچ اثر قابل اندازه‌گیری نداشت. بنابراین، محققان، با توجه به شرایط آزمایش، سهم خاصیت ضد التهابی SA را کاهش دادند. علاوه بر این، کریستنسن و کریستنسن (Kristensen and Kristensen) یک آزمایش بالینی دو سو کور روی بیماران مبتلا به پلاک پسون‌بازیس انجام دادند (۳۶). محققان به این نتیجه رسیدند که SA باعث محافظت در برابر نور به میزان کافی می‌شود و برای حصول اطمینان باید به بیماران توصیه کرد که به‌صورت هم‌زمان از SA و درمان با UVB استفاده کنند. بریجین (Birgin) و همکاران نتایج خود را در مورد اثر پترولاتوم موضعی و SA (۲۰ درصد) روی واکنش نوری پوست نسبت به UVA گزارش دادند (۳۷) و نتیجه گرفتند که استفاده از SA در پترولاتوم قبل از درمان PUVA به دلیل اثر مسدود UVA آن، توصیه نمی‌شود.

اثر ضد باکتری SA چندین دهه است که مورد قبول همگان می‌باشد. یک مطالعه نشان می‌دهد که SA در سطح رونویسی عمل می‌کند تا تولید فیبرینوژن، فیبرونکتین و عوامل ویروالانس آلفا - همولیزین (α -hemolysin) را که برای تکثیر

■ PHAs

همان‌طور که در مقدمه ذکر شد، PHAs و PHBAs نشان‌دهنده نسل بعدی α HAs برای استفاده در مراقبت‌های پوستی و آرایشی می‌باشند (۵). PHAs، α -هیدروکسی اسیدهایی هستند که حاوی گروه‌های هیدروکسیل متعدد می‌باشند، در حالی که PHBAs، اسیدهای پلی‌هیدروکسی با یک مولکول شکر اضافی متصل به ساختار PHA هستند، PHAs و PHBAs از لحاظ بالینی دارای اثرات اثبات شده ضدپیری و صاف‌کننده پوستی قابل مقایسه با α HAs می‌باشند، در حالی که دارای مزایای درمانی متعدد هستند. به علاوه، این مولکول‌ها به‌عنوان جلوگیری کننده جهت از دست دادن رطوبت و مرطوب‌کننده‌ها عمل می‌کنند و همچنین باعث ایجاد اثرات شلاسیون آنتی‌اکسیدانی می‌شوند. محبوب‌ترین PHA امروزه گلوکونولاکتون است (شکل ۱). برنشتاین (Bernstein) و همکاران در *in vitro* و در یک محیط بالینی مطالعه‌ای انجام دادند که بیانگر آن بود که گلوکونولاکتون می‌تواند از اثرات مضر اشعه ماورای بنفش محافظت کند (۴۳). آن‌ها را در کشت‌های فیبروبلاست که از پوست موش‌های ترانس ژنیک گرفته بودند، در حضور یا عدم وجود محلول‌های گلوکونولاکتون، در معرض UVB قرار دادند و اثرات محافظتی وابسته به دوز گلوکونولاکتون را نسبت به شاهد‌ها نشان دادند. از آن‌جایی که جذب UV گلوکونولاکتون کم است، نتیجه‌گیری کردند که اثر محافظتی آن باید به‌دلیل مکانیسم‌های دیگر، مانند توانایی آن در عملکرد به‌عنوان یک عامل شلات‌کننده

(chelating) و قدرت در پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد باشد. در بخش بالینی این مطالعه، محققان ۱۱ تن از داوطلبان با نوع پوستی III-I، لوسیون اسید گلیکولیک ۸ درصد، لوسیون گلوکونولاکتون ۸ درصد (لوسیون مشخص نشده) یا بدون درمان برای ۱ ماه (اثر لوسیون گزارش نشده است) را درمان کردند. پس از آخرین استفاده موضعی از لوسیون، هر جایگاه با یک دوز ۱/۵ MEDs توسط منبع SSR تحت تابش قرار گرفت. پوست درمان شده با اسید گلیکولیک، افزایش قابل توجهی در سلول‌های آفتاب سوختگی نشان داد، در حالی که جایگاه درمان شده با گلوکونولاکتون چنین نبود (۴۳).

■ اثرات HAS بر رنگدانه

یکی دیگر از خصوصیات HAS، اثرشان بر پیگمانتاسیون است. گزارش شده که α HAs، مانند اسید گلیکولیک و اسید لاکتیک، در درمان ضایعات رنگدانه‌ای از جمله ملاسما، لکه‌های خورشیدی و هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب مؤثر هستند. به نظر می‌رسد که مکانیسم پیشنهادی این اثر، به‌دلیل تجدید ساختار اپیدرمی و پوسته پوسته شدن سریع می‌باشد که باید منجر به پراکندگی رنگدانه سریع شود. در سال ۲۰۰۳ اوزوکی (Usuki) و همکاران یک مطالعه *in vitro* را منتشر کردند که نشان داد اسید گلیکولیک و اسید لاکتیک (۵۰۰-۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) باعث سرکوب تشکیل ملانین به‌طور مستقیم توسط مهار فعالیت تیروزین کیناز در انسان و سلول‌های ملانوم موش می‌شوند (۴۴). در ضمن، گزارش کردند این

می‌شود و در مقالات آتی کاربرد اسیدهای هیدروکسی دیگر را توضیح خواهیم داد.

■ کاربردهای α HAS

کاربردهای آرایشی و پوستی α HAS، به عبارت دیگر، کاربرد برای درمان با اسیدها و نمک‌های آن‌ها، که اغلب بستگی به غلظت، pH، فرمولاسیون و زمان مصرف دارد (۸). هر چقدر غلظت بالاتر و pH محصول کاهش یابد، میزان پوسته پوسته شدن، سمیت و خوردگی بیشتر می‌شود (۷). غلظت‌های پایین ۵ تا ۲۰ درصد از α HAS در کرم‌ها یا ژل‌ها برای استفاده قبل از پیلینگ و برای کاربرد درازمدت در آنکه و همچنین در پوست هیپرکراتوتیک و یا پیر به کار می‌روند (۱۳، ۱۲، ۱۱، ۲). محلول‌های حاوی α HAS آزاد در غلظت ۲۰ تا ۷۰ درصد، محلول‌های α HAS خنثی شده نسبی (۳۰ تا ۷۰ درصد) و همچنین ژل‌های ۷۰ درصد، برای پیلینگ به صورت حرفه ای توسط متخصص پوست استفاده می‌شوند. آن‌ها به عنوان عوامل شیمیایی طبقه‌بندی می‌شوند. pH این فرمولاسیون‌ها متفاوت است، اما معمولاً کمتر از ۲ می‌باشد (۴۷، ۴۶). اثرات فیزیوشیمیایی این فرمولاسیون‌ها همان‌طور که قبلاً ذکر شد، غالب هستند و کاربرد آن‌ها منجر به واکنش‌های شدید می‌شود. امروزه، α HAS تقریباً جای همه عوامل دیگر پیلینگ مانند TCA یا اسید فنولیک را گرفته‌اند (۴۸). اسید گلیکولیک رایج‌ترین ماده برای لایه‌برداری در آلمان است. در غلظت تا ۷۰ درصد، می‌توان آن را برای پیلینگ سطحی تا متوسط عمقی استفاده کرد. در غلظت‌های کمتر

اثر مستقل از ماهیت اسیدی HA بود. با استفاده از سیستم *in vitro*، پژوهشگران نتیجه می‌گیرند که اسید گلیکولیک و اسید لاکتیک ممکن است نه تنها با سرعت بخشیدن به گردش اپیدرمی، بلکه همچنین به‌طور مستقیم با ممانعت از تشکیل ملانین در ملانوسیت‌ها عمل نمایند که در صورت تأیید آن، یافته‌های آن‌ها باید اهمیت بالینی معنی‌داری داشته باشند. تأثیر HAS موضعی برای برنزه کردن کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. تسای (Tsai) و همکاران اثرات اسید گلیکولیک بر رنگ پوست ناشی از نور را در ۶ فرد آسیایی و ۶ داوطلب قفقازی بررسی کردند (۴۵).

هر دو طرف ناحیه پایین کمر و طرف مقابل ناحیه اکستنسور ساعد افراد یک بار در روز به مدت ۷ روز و سپس دو بار در روز به مدت ۷ هفته تحت تابش UVA و UVB قرار گرفتند. یک ژل دارونما در طرف مقابل استفاده شد. آنها دریافتند که میزان برنزه شدن ناشی از UVB روی ساعد و پشت باقی‌مانده در هر دو نژاد در مناطقی که از قبل با اسید گلیکولیک درمان شدند، بیشتر بود. UVA فقط موجب افزایش برنزه شدن در خارج ساعد افراد آسیایی شد. محققان پیشنهاد کردند که این مطالعه باید در آینده روی افراد بیشتری صورت پذیرد. بر اساس اطلاعات ما، تمام این مطالعات بالینی در افراد دارای انواع پوست I-III انجام گرفته است. به منظور پاسخگویی به مسایل ایمنی جمعیت با انواع پوست تیره‌تر، تحقیقات مربوط روی گروه‌های دارای انواع پوستی IV-VI مورد نیاز است.

در ادامه به دلیل طولانی شدن مقاله، به کاربردها و عوارض جانبی α - هیدروکسی اسیدها پرداخته

از آن به عنوان «پیلینگ در هنگام ناهار خوردن» یاد می‌کنند، زیرا می‌تواند در طول یک ناهار بدون عوارض جانبی قابل ملاحظه انجام گیرد (۴۹،۵۰). علاوه بر استفاده از آن‌ها برای جوان‌سازی پوست، α HA پیلینگ‌ها را نیز می‌توان برای از بین بردن تغییرات پوستی اپیدرمال مانند کراتوزهای سبورهای و آکتینیک و هم‌چنین لکه‌های ناشی از پیری و *Verrucae vulgares* و بهبود خشکی، *striae distensae*، *reticulated papillomatosis*، *Verrucae planae* استفاده کرد. شواهد بالینی بیانگر اثربخشی محصولات حاوی α HA برای آکنه ملایم و پوست مستعد به آکنه و هم‌چنین پیری پوست، به‌ویژه پیری پوست ناشی از نور، می‌باشند. متأسفانه، مطالعات کنترل شده در این زمینه نادر می‌باشند و معمولاً تعداد افراد بررسی شده در این پژوهش‌ها بسیار محدود می‌باشند.

■ آکنه

کسلر (Kessler) و همکاران اثربخشی آلفا و بتا هیدروکسی اسید را در یک مطالعه دوسوکور، تصادفی و کنترل شده روی بیمارانی ($n = 20$) که از آکنه صورت خفیف تا متوسط شدید رنج می‌بردند، مقایسه کردند. اسید سالیسیلیک ۳۰ درصد یا اسید گلیکولیک ۳۰ درصد به‌صورت تصادفی در یک طرف چهره، هر دو هفته برای ۶ بار درمان استفاده گردید. بررسی توسط یک ناظر کور نشان داد که هر دو ماده پس از درمان دوم به‌طور قابل توجهی باعث کاهش پاپول‌ها و پوستول‌ها شدند ($p < 0.05$). هر دو ماده به لحاظ اثربخشی تفاوت قابل توجهی نداشتند. بعد از درمان اولیه، عوارض جانبی بیشتری

با اسید گلیکولیک گزارش شد (۵۱). بالدو (Baldo) و همکاران تحمل و کارایی کرم حاوی α HA را به مدت ۶۰ روز دو بار در روز به‌عنوان تک‌درمانی (۴۹/۲ درصد بیمار) یا در ارتباط با درمان دارویی (۵۰/۲ درصد) در ۲۴۸ بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط بررسی کردند. میزان تحمل خوب تا عالی، ۹۲/۳ درصد بود (تک‌درمانی: ۹۰ درصد، همراه با داروی دیگر: ۹۷/۶ درصد). اثربخشی در کل بیماران ۶۴/۲ درصد (تک‌درمانی: ۶۴/۸ درصد و همراه با داروی دیگر: ۶۳/۳ درصد) در تمام انواع درمان شده با آکنه بود (کومودونی در مقابل التهابی و در مقابل مختلط: ۶۹/۲ درصد در مقابل ۶۶/۷ درصد و در مقابل ۵۸ درصد). این عوامل باعث تحمل و کارایی بالا کرم α HA شد و امکان استفاده از آن را نیز به‌عنوان تک‌درمانی یا درمان نگهدارنده پیشنهاد می‌کنند (۵۲). آبلز (Abels) و همکاران اثربخشی بالینی و تحمل اسید گلیکولیک (۱۰ درصد) را در یک امولسیون روغن در آب (pH 4) در یک کارآزمایی دوسوکور، کنترل شده با دارونما و تصادفی بررسی کردند. درمان به‌صورت یک بار در روز در بیماران ($n=120$) با آکنه خفیف (امتیاز لیدز ۰/۲۵-۱؛ میانگین سنی ۵/۸ ± ۲۱) بیش از ۹۰ روز به شکل تک‌درمانی به‌کار رفت. در این مطالعه، آکنه در ۴۵ روز به میزان قابل توجهی (سطح ۵ درصد) بهبود یافت و تا روز ۹۰ در گروه فعال پیشرفت داشت (۵۳).

■ پیری پوست

نیومن (Newman) و همکاران اثرات هیستولوژیک و بالینی اسید گلیکولیک (۵۰ درصد) را روی پیری پوست ناشی از نور بررسی

زن، ۳ مرد، ۵۲ تا ۸۳ ساله، میانگین سنی ۷۰ سال) با پیری پوست ناشی از نور متوسط تا شدید با لوسیون حاوی [α HA ۲۵ درصد؛ اسید گلیکولیک ($n = 5$)، اسید لاکتیک ($n = 5$)، یا اسید سیتریک ($n = 7$)؛ pH ۳/۵] در یک ساعد دو بار در روز در حالی که پایه در طرف مقابل قرار می‌گیرد (۵۵). در طول مطالعه، پوست به صورت بالینی، بافت‌شناسی و فراساختاری (ultrastructurally) بررسی شد. براساس نظر دیترو و همکاران. درمان با α HA باعث افزایش تقریباً ۲۵ درصد ضخامت پوست می‌شود. ضخامت اپیدرم و درم، نسبت به سمت دارونما، به صورت معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/0001$). علاوه بر این، اپیدرم بازگشت atypia سلول‌های پایه، پراکندگی رنگدانه‌های ملانین و بازگشت به الگوی معمول طبیعی را نشان داد. به صورت فراساختاری، لایه پایه بیانگر هسته‌های کراتینوسیت پایه یکنواخت‌تر، تجمع کمتر tonofilaments در داخل سیتوپلاسم، با قرارگیری بیشتر tonofilaments در پیش هسته و شکل‌گیری میکرو ویلی‌ها بود. متأسفانه، محققان نتایج را با توجه به محصولات مختلف α HA متمایز نکرده‌اند (۵۶). تغییرات پوستی پاپیلری (Papillary) شامل افزایش ضخامت، افزایش میزان اسید موکوپلی‌ساکارید، بهبود کیفیت الیاف الاستیک و افزایش تراکم کلاژن بر اساس نتایج آن‌ها است. التهاب گزارش نشده است.

■ اثرات جانبی

عوارض جانبی α HA بستگی به غلظت مورد استفاده و pH فرآورده مربوط دارد. هر چه غلظت

کرده‌اند (۵۴). آن‌ها در ۴۱ داوطلب، به صورت جداگانه اسید گلیکولیک اسید (۵۰ درصد) در مقابل پایه به مدت ۵ دقیقه یک بار در هفته برای ۴ هفته را مورد بررسی قرار دادند. بیوپسی‌ها قبل و ۵ هفته پس از درمان مطالعه شدند و کاهش بافت خشن و چین و چروک ظریف، تقلیل کراتوزهای خورشید و روشن‌تر شدن لکه‌های خورشیدی را ارزیابی کردند. تجزیه و تحلیل هیستولوژیک بیانگر نازکی استراتوم کورنیوم، افزایش لایه گرانولی و ضخیم شدن اپیدرمی می‌باشد. برخی از نمونه‌ها افزایش ضخامت کلاژن پوستی را نشان می‌دهند. محققان نتیجه گرفتند که استفاده از اسید گلیکولیک ۵۰ درصد قادر به بهبود علائم خفیف پیری پوست ناشی از نور می‌باشد (۵۴). یک مطالعه باز برای مقایسه اثرات موضعی ترتینوین (غلظت ذکر نشده) و کرم‌های ضد آفتاب (گروه ۱، $n = 3000$) با استفاده موضعی از محصولات OTC اسید گلیکولیک (مشخص نشده است) و کرم‌های ضد آفتاب (زمان قرار گرفتن در معرض ۶ دقیقه، ۶ بار، هر دو هفته، غلظت مشخص نشده) (گروه ۲، $n = 100$) و ترکیبی از هر سه (گروه ۳، $n = 1000$) روی پیری پوست ناشی از نور صورت پذیرفت. دو گروه اول، بهبود خطوط ریز و اصلاح بی‌نظمی رنگ پوست را نشان دادند و گروه ۲ بیانگر پوست نرم‌تر نیز بودند. گروه ترکیبی (گروه ۳) نشان‌دهنده بهبود قابل ملاحظه‌ای از همه پارامترها بود. به طرز تعجب‌آوری، در این گروه پس از درمان، تحریکات پوستی نسبت به مصرف ترتینوین به تنهایی کمتر بود.

در یک مطالعه کنترل شده با دارونما توسط دیترو (Ditre) و همکاران روی ۱۷ داوطلب (۱۴

درمان مانند درد، تاول، پورپورا (purpura)، یا پوسته پوسته شدن و عوارض جانبی بالقوه مانند اریتم، هیپوپپیگمانتاسیون، هیپرپیگمانتاسیون، آتروفی، زخم، اسکار، اسکار هیپرتروفی، یا تشکیل کلویید و هم‌چنین خطر ابتلا به عفونت مطلع گردد. شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از آکنه α HA یک اریتم پایدار است، در حالی که حس سوزش ممکن است فقط برای چند ساعت در صورت لایه‌برداری خفیف ادامه پیدا کند، اگر یک لایه خفیف عمیق استفاده شود، ممکن است چند ماه طول بکشد (۹،۵۷). با توجه به غلظت بالای α HA، بیماران دارای سابقه تبخال ممکن است نیاز به پیشگیری ضدویروسی برای درمان کامل صورت داشته باشند.

α HA در یک محصول خاص کمتر باشد، خطر بروز اثرات جانبی پایین‌تر است. معمولاً یک برنامه روزانه توسط خود فرد با استفاده از محصولات تا غلظت ۲۰ به خوبی تحمل می‌شود و منجر به عوارض جانبی اندکی می‌شود. شخص باید در مورد عوارض جانبی بالقوه مانند تحریکات پوستی خفیف یا متوسط، به‌ویژه احساس سوزش یا سوختگی، درد و اریتم مطلع شود. اثرات جانبی α HA در یک مطالعه روی آکنه خفیف، نسبت به دارونما، تفاوتی نداشتند (۵۳). اگر غلظت بالاتر از عوارض جانبی استفاده شود، عوارض جانبی بیشتر می‌گردد. این موارد جهت استفاده در مطب می‌باشند. در این موارد، بیمار باید علاوه بر این در مورد عواقب

منابع

1. Van Scott EJ. Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. Arch Dermatol 1974; 110(4): 586-590.
2. Jackson EM. AHA-type products proliferate in 1993. Cosmet Dermatol 1993; 6: 22-26.
3. Yu RJ. van Scott EJ. Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids. J Cosmet Dermatol 2004; 3(2): 76-87.
4. Green B. After 30 years ... the future of hydroxyacids. J Cosmet Dermatol 2005; 4(1): 44-45.
5. Green BA. Briden E. PHAs and bionic acids: next generation of hydroxy acids. In: Zoe Diana Draelos, editor. Cosmeceuticals. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc.; 2009: 209-215.
6. Rendl M, Mayer C, Weninger W, Tschachler E. Topically applied lactic acid increases spontaneous secretion of vascular endothelial growth factor by human reconstructed epidermis. Br J Dermatol 2001; 145(1): 3-9.
7. Bergfeld W. Tung R. Vidimos A. Vellanki L. Remzi B. Stanton-Hicks U. Improving the cosmetic appearance of photoaged skin with glycolic acid. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 1011-1013.
8. Fratila A. Uerlich M. [Fruit acid facial scrubs. Dermatological and esthetic correction with alpha-hydroxy acids (AHA)]. Hautarzt 1999; 50: 448-460.
9. Schreml S. Meier RJ. Albert MG. Seidl U. Zeller V. Behm B. Landthaler M. Abels C. Babilas P. The Impact of 10 % alpha-Hydroxy Acid Emulsion on Skin pH. Skin Pharmacol Physiol 2012; 25: 34-38.
10. Bernstein EF. Underhill CB. Lakkakorpi J. et al. Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. Dermatol Surg 1997; 23(8): 689-694.
11. Yu RJ. Van Scott EJ. Salicylic acid: not a b-hydroxy acid. Cosmetic Dermatol 1997; 10: 27.
12. Kornhauser A. Wei RR. Yamaguchi Y. et al. The effects of topically applied glycolic acid and salicylic acid on ultraviolet radiation-induced erythema, DNA damage and sunburn cell formation in human skin. J Dermatol Sci 2009; 55(1): 10-17.
13. Kaidbey KH. Sutherland BM. Bennett P. et al. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19: 21-27.

14. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types i through vi". *Arch Dermatol* 1988; 124 (6): 869–871.
15. Andersen FA. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. *Int J Toxicol* 1998; 17 Suppl 1: 1–241.
16. Andersen FA. Safety assessment of salicylic acid, butyloctyl salicylate, calcium salicylate, C12–15 alkyl salicylate, capryoyl salicylic acid, hexyldodecyl salicylate, isocetyl salicylate, isodecyl salicylate, magnesium salicylate, MEA-salicylate, ethylhexyl salicylate, potassium salicylate, methyl salicylate, myristyl salicylate, sodium salicylate, TEA-salicylate, and tridecyl salicylate. *Int J Toxicol* 2003; 22 Suppl 3: 1–108.
17. National Toxicology Program Technical Report. Photocarcinogenic Study of Glycolic Acid and Salicylic Acid in SKH-1 Mice. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program; 2007: TR 524.
18. Sams RL. Couch LH. Miller BJ. et al. Basal cell proliferation in female SKH-1 mice treated with alpha- and beta-hydroxy acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 175(1): 76–82.
19. Sams RL. Couch LH. Miller BJ. et al. Effects of alpha- and beta-hydroxy acids on the edematous response induced in female SKH-1 mice by simulated solar light. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 136–143.
20. Hong JT. Kim EJ. Ahn KS. et al. Inhibitory effect of glycolic acid on ultraviolet-induced skin tumorigenesis in SKH-1 hairless mice and its mechanism of action. *Mol Carcinog* 2001; 31(3): 152–160.
21. Lu YP. Lou YR. Xie JG. et al. Tumorigenic effect of some commonly used moisturizing creams when applied topically to UVB-pretreated high-risk mice. *J Invest Dermatol* 2009; 129(2): 468–475.
22. Forbes PD. Moisturizers, vehicle effects, and photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(2): 261–262.
23. Takahashi M. Machida Y. Tsuda Y. The influence of hydroxy acids on the theological properties of stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem* 1985; 36: 177–187.
24. Van Scott EJ. Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 867–879.
25. Proksch E. Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients – recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 768–774.
26. Van Scott EJ. Yu RJ. Alpha Hydroxy Acids: Procedures for Use in Clinical Practice. *Cutis* 1989; 43: 222–228.
27. Kim SJ. Won YH. The effect of glycolic acid on cultured human skin fibroblasts: cell proliferative effect and increased collagen synthesis. *J Dermatol* 1998; 25: 85–89.
28. Grossman K. Matarasso SL. The science of skin care. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10: 292–296.
29. Wang X. A theory for the mechanism of action of the alpha-hydroxy acids applied to the skin. *Med Hypotheses* 1999; 53(5): 380–382.
30. Harris C. Livingstone S. Bidentate chelates. In: Dwyer F. Mellor D. editors. *Chelating Agents and Metal Chelates*. New York, NY: Academic Press; 1964: 95–141.
31. Burge S. Cohesion in the epidermis. *Br J Dermatol* 1994; 131(2): 153–159.
32. Okano Y. Abe Y. Masaki H. Santhanam U. Ichihashi M. Funasaka Y. Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12 Suppl 2: 57–63.
33. Bernstein EF. Lee J. Brown DB. Yu R. van SE. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg* 2001; 27(5): 429–433.
34. Bair WB 3rd. Hart N. Einspahr J. et al. Inhibitory effects of sodium salicylate and acetylsalicylic acid on UVB-induced mouse skin carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12): 1645–1652.
35. Weirich EG. Dermatopharmacology of salicylic acid. I. Range of dermatotherapeutic effects of salicylic acid. *Dermatologica* 1975; 151(5): 268–273.

ادامه منابع

36. Kristensen B. Kristensen O. Topical salicylic acid interferes with UVB therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(1): 37-40.
37. Birgin B. Fetil E. Ilknur T. Tahsin GA. Ozkan S. Effects of topical petrolatum and salicylic acid upon skin photoreaction to UVA. *Eur J Dermatol* 2005; 15(3): 156-158.
38. Herrmann M. Salicylic acid: an old dog, new tricks, and staphylococcal disease. *J Clin Invest* 2003; 112(2): 149-151.
39. Ditre M. Exfoliants, moisturizers and more: AHA's, BHA's and PHA's. In: Zoe Diana Draelos, editor. *Cosmeceuticals*. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc.; 2009: 111-119.
40. Pierard GE. Rougier A. Nudging acne by topical beta-lipohydroxy acid (LHA), a new comedolytic agent. *Eur J Dermatol* 2002; 12(4): XLVII-XLVIII.
41. Pierard GE. Nikkels-Tassoudji N. Arrese JE. Pierard-Franchimont C, Leveque JL. Dermo-epidermal stimulation elicited by a beta-lipohydroxyacid: a comparison with salicylic acid and all-trans-retinoic acid. *Dermatology* 1997; 194(4): 398-401.
42. Saint-Leger D. Leveque JL. Verschoore M. The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C8-lipohydroxy acid. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(1): 59-65.
43. Bernstein EF. Brown DB. Schwartz MD. Kaidbey K. Ksenzenko SM. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg* 2004; 30(2 Pt 1): 189-195.
44. Usuki A. Ohashi A. Sato H. Ochiai Y. Ichihashi M. Funasaka Y. The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells. *Exp Dermatol* 2003; 12 Suppl 2: 43-50.
45. Tsai TF. Bowman PH. Jee SH. Maibach HI. Effects of glycolic acid on light-induced skin pigmentation in Asian and caucasian subjects. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 1): 238-243.
46. Dahiya A. Romano JF. *Cosmeceuticals: A review of their use for aging and photoaged skin*. *Cosmet Dermatol* 2006; 19: 479-484.
47. Degitz K. Plewig G. [Adjunctive treatments for acne therapy]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 92-96.
48. Behrens-Williams S. Kimmig W. Moll I. Kerscher M. [Cosmetic dermatology in German dermatology departments - outcome of a national survey]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 910-914.
49. Briden ME. Alpha-hydroxyacid chemical peeling agents: case studies and rationale for safe and effective use. *Cutis* 2004; 73(2 Suppl): 18-24.
50. Saint-Leger D. Leveque JL. Verschoore M. The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C8-lipohydroxy acid. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 59-65.
51. Kessler E. Flanagan K. Chia C. Rogers C. Glaser DA. Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2008; 34: 45-50.
52. Baldo A. Bezzola P. Curatolo S. Florio T. Lo Guzzo G. Lo Presti M. Sala GP. Serra F. Tonin E. Pellicano M. Pimpinelli N. Efficacy of an alpha-hydroxy acid (AHA)-based cream, even in monotherapy, in patients with mild-moderate acne. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 319-322.
53. Abels C. Kaszuba A. Michalak I. Werdier D. Knie U. Kaszuba A. A 10% glycolic acid containing oil-in-water emulsion improves mild acne: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10: 202-209.
54. Newman N. Newman A. Moy LS. Babapour R. Harris AG. Moy RL. Clinical improvement of photoaged skin with 50% glycolic acid. A double-blind vehicle-controlled study. *Dermatol Surg* 1996; 22: 455-460.
55. Elson ML. Treatment of photoaging - A personal comment and open study of the use of glycolic acid. *J Dermatolog Treat* 1993; 4: 215-218.
56. Ditre CM. Griffin TD. Murphy GF. Sueki H. Telegan B. Johnson WC. Yu RJ. Van Scott EJ. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 187-195.
57. Wiest L. Chemical peels in aesthetic dermatology. *Hautarzt* 2004; 55: 611-620.