



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
Τομέας Αισθητικής και Κοσμητολογίας

Διπλωματική εργασία με θέμα: «**Αισθητικές πράξεις στην Αισθητική προσώπου που προορίζονται για την αποκατάσταση δερματικών δυσχρωμιών ποικίλης αιτιολογίας**»



Εκπόνηση:

**Αδαμτζιλιάδης Ευάγγελος**, Φοιτητής Τομέα Αισθητικής και Κοσμητολογίας (63717135)

Εισήγηση και εποπτεία: **Δρ Κεφαλά Βασιλική**, Καθηγήτρια α΄ βαθμίδας Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Διευθύντρια Τομέα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Διευθύντρια Εργαστηρίου Δερματολογίας – Αισθητικής & Εφαρμογών Laser (labLAD) <https://lablad.uniwa.gr/>

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021

Εικόνα εξωφύλλου: Μια ετικέτα του Lucky Brown Skin Lightener (Αφροαμερικανική Συλλογή Ετικετών Καλλυντικών και Τροφίμων, Κέντρο Αρχείων, Εθνικό Μουσείο της Αμερικανικής Ιστορίας, Ίδρυμα Smithsonian) (Ανεκτημένη από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]



University of West Attica  
School of Health and Welfare Sciences  
Department of Biomedical Sciences  
Division of Aesthetics and Cosmetology

Thesis on subject: «**Aesthetic procedures in facial aesthetics intended for the restoration of skin discolorations of various aetiologies**»



Elaboration:

**Adamtziliadis Evangelos**, Student of Division of Aesthetics and Cosmetology (63717135)

Suggestion and supervision: **Dr. Kefala Vasiliki**, first degree Professor of the Department of Biomedical Sciences, Division of Aesthetics and Cosmetology, Director of the Division of Aesthetics and Cosmetology, Head of the Laboratory of Dermatology – Aesthetics & Laser Applications (lab LAD) <https://lablad.uniwa.gr/>

Athens, September 2021

Cover image: A Lucky Brown Skin Lightener Label (African American Cosmetic and Food Label Collection, Archives Center, National Museum of American History, Smithsonian Institution) (Retrieved from: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]

**Κεφαλά Βασιλική, Καθηγήτρια**

**Γκρεκ Ιωάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια**

**Ράλλης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής**

## **ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΑΔΑΜΤΖΙΛΙΑΔΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ του ΠΑΝΤΕΛΗ, με αριθμό μητρώου 63717135, φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΣΕΥΠ, του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, του Τομέα ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

ΑΔΑΜΤΖΙΛΙΑΔΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ









## Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων	σελ. I
Ευχαριστίες	σελ. V
Acknowledgements	σελ. V
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. VI
Λέξεις κλειδιά	σελ. VI
ABSTRACT	σελ. VIII
Key words	σελ. VIII
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 1
2. ΜΕΛΑΝΙΝΗ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΟΓΕΝΕΣΗ	σελ. 6
3. ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	σελ. 14
3.1. Παθήσεις που προκαλούν υπερμελάγχρωση του δέρματος	σελ. 15
3.1.1. Μέλασμα	σελ. 15
3.1.2. Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση	σελ. 23
3.1.3. Ηλιακές φακίδες	σελ. 26
3.1.4. Εξωγενής ωχρόνωση	σελ. 31
3.1.5. Εφηλίδες	σελ. 32
3.1.6. Κηλίδες Café-au-Lait	σελ. 34
3.1.7. Δυσχρωμικό ερύθημα perstans	σελ. 35
3.1.8. Ακτινικός ομαλός λειχήνας	σελ. 36
3.1.9. Συγγενής δερματική υπερμελανοκυττάρωση	σελ. 37
3.1.9.1. Σπίλος του Ota	σελ. 37
3.1.9.2. Σπίλος του Ito	σελ. 37
3.1.10. Σπίλος του Hori	σελ. 38
3.1.11. Σπίλος του Becker	σελ. 39
3.1.12. Σπίλος Naevus	σελ. 39
3.1.13. Μπλε σπίλος	σελ. 40
3.1.14. Σπιλοκυτταρικός σπίλος	σελ. 40
3.1.15. Μελαγχρωματική σημηματορροϊκή κεράτωση και δερματοπάθεια papulosa nigra	σελ. 41
3.1.16. Δυσχρωμία ωρίμανσης	σελ. 42
3.1.17. Μελαγχρωματική δερματίτιδα εξ επαφής	σελ. 42
3.1.18. Επίκτητη αμφοτερόπλευρη μελάγχρωση του λαιμού	

σε περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες	σελ. 43
3.1.19. Ποικιλόδερμα του Civatte	σελ. 43
3.1.20. Θυλακική ερυθρομελάνωση προσώπου και αυχένα	σελ. 44
3.1.21. Κηλιδωματική αμυλοείδωση	σελ. 44
3.1.22. Αργυρία	σελ. 44
3.1.23. Μελάγχρωση μετα-chikungunya	σελ. 45
3.1.24. Περικογχική (περιοφθαλμική) υπερμελάγχρωση	σελ. 45
3.1.25. Υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φάρμακα	σελ. 46
3.1.26. Υπερμελάγχρωση προσώπου δευτεροπαθής σε συστηματικές διαταραχές	σελ. 47
3.1.26.1. Νόσος Addison	σελ. 47
3.1.26.2. Αιμοχρωμάτωση	σελ. 47
3.1.26.3. Καθυστερημένη δερματική πορφύρα	σελ. 47
3.2. Παθήσεις που προκαλούν υπομελάγχρωση του δέρματος	σελ. 48
3.2.1. Λεύκη	σελ. 48
3.2.2. Μεταφλεγμονώδης Υπομελάγχρωση	σελ. 49
3.2.3. Πιτυρίαση alba	σελ. 49
3.2.4. Ποικιλόχρους δερματοφύτωση	σελ. 50
<b>4. ΛΕΥΚΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ</b>	σελ. 51
<b>5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ</b>	σελ. 68
<b>5.1. ΤΟΠΙΚΟΙ ΛΕΥΚΑΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	σελ. 69
5.1.1. Υδροκινόνη	σελ. 75
5.1.2. Υδράργυρος	σελ. 79
5.1.3. Γλουταθειόνη	σελ. 83
5.1.4. Κοχικό οξύ	σελ. 84
5.1.5. Αρβουτίνη	σελ. 86
5.1.6. Ρετινοειδή	σελ. 87
5.1.7. Τοπικά κορτικοστεροειδή	σελ. 90
5.1.8. Τρανεξαμικό οξύ	σελ. 91
5.1.9. Αλωεσίνη	σελ. 92
5.1.10. Αζελαϊκό οξύ	σελ. 93
5.1.11. Ελλαγικό οξύ	σελ. 95
5.1.12. Γλυκολικό οξύ	σελ. 95

5.1.13. Σικιμικό οξύ	σελ. 96
5.1.14. Τετραπεπτίδιο Pro-Lys-Glu-Lys	σελ. 96
5.1.15. Βιταμίνη C	σελ. 97
5.1.16. Βιταμίνη B3	σελ. 99
5.1.17. Βιταμίνη E	σελ. 100
5.1.18. Μεκινόλη	σελ. 100
5.1.19. Κατεχόλη	σελ. 101
5.1.20. Φλαβονοειδή	σελ. 101
5.1.21. N-ακετυλογλυκοζαμίνη	σελ. 102
5.1.22. N-ακετυλο-4-S-κυσταμινυλοφαινόλη	σελ. 103
5.1.23. Εκτοΐνη	σελ. 104
5.1.24. 3,6-ανυδρο-L-γαλακτόζη	σελ. 105
5.1.25. Υπεροξειδάση λιγνίνης	σελ. 105
5.1.26. MHY – SLNs	σελ. 106
5.1.27. Ουμπελλιπρενίνη και Ουμπελλιφερόνη	σελ. 108
5.1.28. Σκουτελλαρεΐνη	σελ. 108
5.1.29. Παράγωγα γλυκόριζας	σελ. 109
5.1.30. Παράγωγα γύρης μέλισσας	σελ. 110
5.1.31. Παράγωγα σόγιας	σελ. 112
5.1.32. Εκχύλισμα κελύφους φυστικιού	σελ. 113
5.1.33. Εκχύλισμα μουριάς	σελ. 114
5.1.34. Εκχύλισμα αρτόκαρπου	σελ. 114
5.1.35. Εκχύλισμα από το <i>Platycodon grandiflorum</i>	σελ. 116
5.1.36. Εκχύλισμα <i>Euphorbia supina</i>	σελ. 117
5.1.37. Εκχύλισμα του <i>Rosa chinensis</i> cv. «JinBian»	σελ. 118
5.1.38. Παράγοντες από παραδοσιακά ασιατικά βότανα	σελ. 119
5.1.39. Άλλοι παράγοντες	σελ. 121
5.1.40. Συνδυασμοί παραγόντων	σελ. 126
<b>5.2. ΧΗΜΙΚΗ ΑΠΟΛΕΨΗ</b>	σελ. 132
5.2.1. α-υδροξυ οξέα – γενικά	σελ. 134
5.2.2. Γλυκολικό οξύ	σελ. 136
5.2.3. Γαλακτικό οξύ	σελ. 137
5.2.4. Φυτικό οξύ	σελ. 137
5.2.5. Μανδελικό οξύ	σελ. 137

5.2.6. Σαλικυλικό οξύ	σελ. 138
5.2.7. Λιποϋδροξύ οξύ	σελ. 139
5.2.8. Πυρουβικό οξύ	σελ. 140
5.2.9. Τριγλωροξικό οξύ	σελ. 140
5.2.10. Τρετινοΐνη	σελ. 141
5.2.11. Ρεζορκινόλη	σελ. 141
5.2.12. Διάλυμα Τζέσνερ (Jessner's solution)	σελ. 142
5.2.13. Οξινοσμένα αμινοξέα	σελ. 143
5.2.14. Κοχικό οξύ ως παράγοντας χημικής απολέπισης	σελ. 143
<b>5.3 ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΦΩΤΟΣ ΚΑΙ LASER</b>	<b>σελ. 144</b>
5.3.1. Αντιμετώπιση μελαγχρωματικών αλλοιώσεων και αφαίρεση τατουάζ	σελ. 148
5.3.2. Πηγές έντονου παλμικού φωτός	σελ. 154
5.3.3. Laser συνεχούς κύματος	σελ. 156
5.3.4. Laser μακρού παλμού	σελ. 157
5.3.5. Laser CO <sub>2</sub> και έρβιου	σελ. 157
5.3.6. Laser παλλόμενης χρωστικής	σελ. 158
5.3.7. Q-switched laser – γενικά	σελ. 158
5.3.8. Q-switched laser ρουμπινιού (694 nm)	σελ. 160
5.3.9. Q-switched laser αλεξανδρίτη (755 nm)	σελ. 161
5.3.10. Q-switched Nd-YAG laser	σελ. 161
5.3.11. Κλασματικά laser	σελ. 164
5.3.12. Laser Πικοδευτερολέπτων	σελ. 165
<b>5.4. ΔΕΡΜΟΑΠΟΞΕΣΗ</b>	<b>σελ. 167</b>
<b>5.5. MICRONEEDLING</b>	<b>σελ. 168</b>
<b>5.6. ΚΑΛΥΠΤΙΚΟ ΜΑΚΙΓΙΑΖ</b>	<b>σελ. 170</b>
<b>6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>σελ. 173</b>
<b>7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>σελ. 180</b>
Δήλωση	σελ. 182
Πηγές – References	σελ. 183

## *Ευχαριστίες*

Η παρούσα εργασία αφιερώνεται στην οικογένεια μου, την οποία θέλω να ευχαριστήσω θερμά για την υπομονή, την κατανόηση, την εμπύχωση και τη στήριξή της στο πρόσωπό μου καθόλο το διάστημα των σπουδών μου.

Ευχαριστώ την Καθηγήτριά μου και Εισηγήτρια του θέματος της εργασίας μου Δρ Κεφαλά Βασιλική, για την εμπιστοσύνη της στο άτομό μου, τις γνώσεις που μού παρείχε, την άποψη συνεργασία και τη διαρκή παρακίνηση και υποστήριξη της κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ευχαριστώ, γενικότερα, όλους τους καθηγητές μου, για την άποψη συνεργασία και το υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης που μού παρείχαν, καθώς και για τις σχέσεις εμπιστοσύνης, κατανόησης και επικοινωνίας μεταξύ μας.

Εύχομαι στις συμφοιτήτριες και τους συμφοιτητές μου, για τους οποίους τρέφω βαθιά αισθήματα φιλίας και εκτίμησης, να έχουν μια επιτυχημένη σταδιοδρομία και μια ευτυχισμένη πορεία ζωής.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω το δυνητικό αναγνώστη της παρούσας εργασίας για το χρόνο του και εύχομαι να αποκομίσει κάποιο στοιχείο από αυτήν που θα τού φανεί επιμορφωτικό και χρήσιμο.

## *Acknowledgements*

This thesis is dedicated to my family, whom I would like to thank for their patience, understanding, encouragement and support throughout my studies. I would like to thank my Tutor and Author of my thesis topic, Dr. Kefala Vassiliki, for her confidence in me, the knowledge she provided me, the excellent cooperation and her constant motivation and support during my studies.

I would like to thank, in general, all my professors for the excellent cooperation and the high level of education they provided me with, as well as for the relationships of trust, understanding and communication between us.

I wish my fellow students, for whom I have deep feelings of friendship and appreciation, a successful career and a happy life.

Finally, I would like to thank the potential reader of this paper for his/her time and I hope that he/she will gain some insight from it that will be educational and useful.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι δυσχρωμίες του προσώπου προκαλούν εμφανισιακό πρόβλημα στον άνθρωπο, με συνέπεια να τού επιφέρουν αρνητικές ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής του. Οι δυσχρωμίες αυτές είναι απόρροια της υπερβολικής συσσώρευσης της μελανίνης σε διάφορα σημεία της επιδερμίδας εξαιτίας της υπερβολικής μελανογένεσης, η οποία είτε οφείλεται σε αντίδραση στην επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας είτε τις περισσότερες φορές έχει παθολογική αιτιολογία, δηλαδή οφείλεται σε συγκεκριμένες ασθένειες του δέρματος που προκαλούν υπερ- ή υπομελάγχρωση. Για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, η Αισθητική επιστήμη επιστρατεύεται συγκεκριμένες μεθόδους που περιλαμβάνουν την εφαρμογή καλυπτικού μακιγιάζ στο πρόσωπο, την τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων στο δέρμα, τις χημικές απολεπίσεις, τη χρήση συσκευών παραγωγής φωτός και laser, τη δερμοαπόξεση και το microneedling, η καθεμία με το δικό της προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχει, δε, αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός διαφορετικών τοπικών λευκαντικών παραγόντων, καθώς και ο συνδυασμός διαφορετικών μεθόδων μεταξύ τους παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα και μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η σωστή διάγνωση της ασθένειας και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας είναι τα στοιχεία που θα καθορίσουν το τελικό αποτέλεσμα. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία έχει και η αντιηλιακή προστασία, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά το πέρας αυτής, για τη διαφύλαξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, όσο και για την πρόληψη της εμφάνισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων.

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται το θέμα των δυσχρωμιών του προσώπου και των διαφόρων τρόπων αντιμετώπισής τους μέσω της Αισθητικής πράξης. Θα γίνει αναφορά και ανάλυση των εννοιών της μελανίνης και της μελανογένεσης, των δερματικών παθήσεων που προκαλούν τις δυσχρωμίες, της σημασίας των πρακτικών λεύκανσης του δέρματος για τον άνθρωπο και των μεθόδων που εφαρμόζονται στην Αισθητική πρακτική για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων.

**Λέξεις κλειδιά:** αισθητική προσώπου, δυσχρωμίες, μελάγχρωση, μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, υπερμελάγχρωση, υπομελάγχρωση, λεύκανση δέρματος, λευκαντικοί παράγοντες, μέλασμα, μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, ηλιακές φακίδες, σπίλοι, κηλίδες café-au-lait, καλυπτικό μακιγιάζ, laser, Nd:YAG, IPL, PDL, χημική απολέπιση, δερμοαπόξεση, microneedling, μελανίνη, τυροσινάση, αναστολέας τυροσινάσης,

υδροκινόνη, κοχικό οξύ, αρβουτίνη, υδράργυρος, τρετινοΐνη, υδροξυ οξέα, γλυκολικό οξύ, γαλακτικό οξύ, ασκορβικό οξύ, φωτότυπος Fitzpatrick.

## **ABSTRACT**

Facial discolorations cause a problem in the appearance of a person, resulting in negative psychological and social effects that degrade the quality of life. These discolorations are the result of excessive accumulation of melanin in various parts of the epidermis due to excessive melanogenesis, which is either due to a reaction to the effect of ultraviolet radiation or, in most cases, has a pathological etiology, i.e. it is due to specific skin diseases that cause hyper- or hypopigmentation. To treat melachromatic lesions, aesthetic science enlists specific methods that include the application of covering make-up to the face, topical application of bleaching agents to the skin, chemical peels, the use of light-generating and laser devices, dermabrasion and microneedling, each with its own efficacy and adverse effects profile. It has been shown that the combination of different topical bleaching agents, as well as the combination of different methods with each other, shows better results and reduced side effects. Correct diagnosis of the disease and the application of the appropriate treatment are the elements that will determine the final result. Sun protection is also of particular importance, both during and after the treatment, in order to preserve the therapeutic effect and to prevent the appearance of melachromatic lesions.

The present essay examines the issue of facial discolorations and the various ways of dealing with them through Aesthetic practice. The concepts of melanin and melanogenesis, the skin diseases that cause discolorations, the importance of skin whitening practices for humans and the methods applied in Aesthetic practice for the treatment of melachromatic lesions will be discussed and analysed.

**Key words:** facial aesthetics, discolorations, pigmentation, melachromatic lesions, hyperpigmentation, hypopigmentation, skin whitening, skin bleaching, skin lightening, whitening agents, bleaching agents, melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, solar lentigines, nevus, café-au-lait macules, covering make-up, laser, Nd:YAG, IPL, PDL, chemical peeling, dermabrasion, microneedling, melanin, tyrosinase, tyrosinase inhibitor, hydroquinone, kojic acid, arbutin, mercury, tretinoin, hydroxy acids, glycolic acid, lactic acid, ascorbic acid, Fitzpatrick phototype.



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία αφορά το θέμα των δυσχρωμιών του προσώπου και αποσκοπεί στο να αποσαφηνίσει τους λόγους που τις προκαλούν, να παρουσιάσει τις διάφορες δερματικές παθήσεις που συνδέονται με αυτές και να αναπτύξει τις διάφορες μεθόδους που μπορούν να εφαρμοστούν στην Αισθητική πράξη για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, αναλύοντας τη μεθοδολογία τους, τους μηχανισμούς δράσης, την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να προκαλέσουν. Παράλληλα, γίνεται μια αναφορά στην πρακτική λεύκανσης του δέρματος ως κοινωνικό φαινόμενο και της διαχρονικής σημασίας της για τον άνθρωπο.

Ανέκαθεν η καλή εμφάνιση αποτελούσε στοιχείο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς συνδέεται με την ελκυστικότητα και, κατά συνέπεια, περισσότερες ευκαιρίες για εξεύρεση συντρόφου, την ευρύτερη κοινωνική αποδοχή και το υψηλότερο κοινωνικό status. Το πρόσωπο, ιδιαίτερα, το οποίο δεν μπορεί να καλυφθεί κάτω από ρούχα και είναι διαρκώς εμφανές, απασχολεί σε μεγάλο βαθμό τον άνθρωπο και αποτελεί αντικείμενο καθημερινής μέριμνας, με σκοπό τη διατήρηση της εμφάνισής του σε καλό επίπεδο ή τη βελτίωσή της. Ο όρος «μέριμνα» δεν αναφέρεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε προσώπου που το διαφοροποιεί σε σχέση με κάποιο άλλο (πχ σχήμα και μέγεθος ματιών, μύτης, αυτιών κλπ), αλλά αφορά τη φροντίδα για τον καλλωπισμό και, περαιτέρω, για την καλή υγεία της επιδερμίδας.

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος, [Owolabi et al., 2020 <sup>48</sup>] με μέση επιφάνεια περίπου 1,8 m<sup>2</sup> και βάρος μεταξύ 6 και 8 κιλών. [Κεφαλά, 2007 <sup>1</sup>] Από την εξωτερική επιφάνεια προς το εσωτερικό διακρίνονται οι τρεις στιβάδες που το αποτελούν, η επιδερμίδα, το κυρίως δέρμα ή χόριο και το υπόδερμα. [1, 48] Η επιδερμίδα, δε, περιλαμβάνει πέντε στιβάδες που την αποτελούν, οι οποίες από το εσωτερικό προς την εξωτερική επιφάνεια είναι η βασική, η ακανθωτή ή μαλπιγιανή, η κοκκιώδης, η διαυγής και η κεράτινη. Η ανανέωση της επιδερμίδας αφορά τη δημιουργία νέων κυττάρων, τα οποία ωριμάζουν και, τελικά, αποπίπτουν ως νεκρά κερατινοκύτταρα, ακολουθώντας την παραπάνω πορεία, από τη στιγμή της δημιουργίας τους στη βασική, την πορεία ωρίμανσης διαμέσου των ενδιάμεσων στιβάδων, φτάνοντας έως την κεράτινη στιβάδα, από την οποία και θα απομακρυνθούν κατά τη στιγμή της απόπτωσής τους, έχοντας κλείσει τον κύκλο ζωής τους. [1] Το δέρμα επιτελεί ορισμένες λειτουργίες για τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως η προστασία του σώματος από εξωτερικά ερεθίσματα και παράγοντες κινδύνου (πχ οι επιπτώσεις από τη θερμοκρασία, οι επιδράσεις από τις

διαφόρων ειδών ακτινοβολίες, οι τραυματισμοί κλπ), η θερμορρύθμιση, [1, 48] η ανοσοποιητική άμυνα του οργανισμού, αφού το δέρμα αποτελεί φραγμό σε μικρόβια και λοιπούς παθογόνους μικροοργανισμούς, λειτουργίες ενδοκρινικές και μεταβολικές, η λειτουργία της έκκρισης ιδρώτα και σμήγματος που σχετίζεται με την προστασία του ίδιου του δέρματος, με την εξισορρόπηση του επιπέδου υγρασίας και με τη θερμορρύθμιση, καθώς και η λειτουργία επικοινωνίας του οργανισμού με το εξωτερικό περιβάλλον, μέσω της αντίληψης της θερμότητας, του πόνου και μέσω της αφής. [1]

Η ποσοτική αναλογία μεταξύ της φαιομελανίνης και της ευμελανίνης, των δυο βασικότερων ενδογενών χρωστικών ουσιών του ανθρωπίνου δέρματος, είναι αυτή που θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό το χρώμα του δέρματος (στην ουσία της επιδερμίδας), το οποίο αποτελεί ένα δείκτη του βαθμού προστασίας του από την ηλιακή ακτινοβολία· όσο σκουρότερο είναι τόσο λιγότερο επιβαρύνεται από τις επιβλαβείς επιπτώσεις της ακτινοβολίας. Το 1975 ο Fitzpatrick κατέταξε τα διαφορετικά επίπεδα σκουρότητας του χρώματος της επιδερμίδας σε έξι κατηγορίες, τους λεγόμενους φωτότυπους του δέρματος κατά κλίμακα Fitzpatrick. [Burger et al., 2016 <sup>11</sup>, Plensdorf et al., 2017 <sup>54</sup>] Οι φωτότυποι αυτοί κατάσσονται ως εξής:

- φωτότυπος I, ο οποίος αφορά το πολύ ανοιχτόχρωμο λευκό δέρμα. Τα εμφανισιακά χαρακτηριστικά του ατόμου αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν τα κόκκινα ή ξανθά μαλλιά, τα γαλάζια μάτια και, συνήθως, την παρουσία φακίδων. Ένα τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση πάντα εμφανίζει ηλιακά εγκαύματα, ενώ δε μαυρίζει ποτέ
- φωτότυπος II, ο οποίος αφορά το λευκό δέρμα. Τα εμφανισιακά χαρακτηριστικά του ατόμου αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν τα κόκκινα ή ξανθά μαλλιά και τα γαλάζια ή πράσινα μάτια. Ένα τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση συνήθως εμφανίζει ηλιακά εγκαύματα, ενώ μαυρίζει με δυσκολία
- φωτότυπος III, ο οποίος αφορά το λευκό δέρμα, αλλά όχι τόσο λευκό όσο των προηγούμενων κατηγοριών. Δεν υπάρχουν κάποια ιδιαίτερα εμφανισιακά χαρακτηριστικά του ατόμου αυτής της κατηγορίας, αναφορικά με το χρώμα των μαλλιών ή των ματιών. Ένα τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση εμφανίζει ορισμένες φορές ηλιακά εγκαύματα, ήπιου βαθμού, ενώ μαυρίζει μέτρια και σταδιακά
- φωτότυπος IV, ο οποίος αφορά το καστανόχρωμο δέρμα που απαντάται κυρίως σε ανθρώπους των Μεσογειακών χωρών, της Μέσης Ανατολής και της Ασίας. Ένα

τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση σπάνια εμφανίζει ηλιακά εγκαύματα, ενώ μαυρίζει εύκολα

- φωτότυπος V, ο οποίος αφορά το σκούρο καστανό δέρμα που απαντάται κυρίως σε ανθρώπους της Μέσης Ανατολής και της Ινδίας. Ένα τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση πολύ σπάνια εμφανίζει ηλιακά εγκαύματα, ενώ μαυρίζει πολύ εύκολα
- φωτότυπος VI, ο οποίος αφορά το μαύρο δέρμα. Ένα τέτοιο άτομο, υπό την ηλιακή έκθεση δεν εμφανίζει ποτέ ηλιακά εγκαύματα, ενώ μαυρίζει πολύ εύκολα. [Patil et al., 2008 <sup>51</sup>, 54]

Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία επιφέρει συνέπειες που είναι ανεπιθύμητες, λόγω των επιβλαβών επιδράσεων της υπερϊώδους ακτινοβολίας στο δέρμα, όπως η δημιουργία ελεύθερων ριζών που οδηγούν στην οξειδωση του δέρματος, βλάπτοντας τα υγιή κύτταρά του, με αποτέλεσμα τη γενικότερη υποβάθμιση της ποιότητας, της εμφάνισης και της υγείας του δερματικού ιστού που εμφανίζεται υπό τη μορφή μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, [Chen et al., 2016 <sup>13</sup>] φωτογήρανσης, ακόμα και προκαρκινικών βλαβών. Βέβαια, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία παρουσιάζει και θετικές επιπτώσεις, οι οποίες, εκτός από τη θετική ψυχολογική επίδραση που ασκεί το φως του ήλιου στον άνθρωπό ή τη ρύθμιση του βιολογικού του ρολογιού, περιλαμβάνουν την ομοίωση του δέρματος και τη διέγερση της σύνθεσης της βιταμίνης D. Η υπερϊώδης ακτινοβολία ενεργοποιεί τη 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα που συνθέτει τη βιταμίνη D3 που μεταβολίζεται, με τη σειρά της, στην ενεργό μορφή της βιταμίνης D, η οποία αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, το μεταβολισμό του ασβεστίου και την υγεία του δέρματος. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται περίπου το 90% της βιταμίνης D στον οργανισμό. Τα υψηλά επίπεδα μελανίνης στο δέρμα θεωρείται ότι περιορίζουν την αποτελεσματικότητα του μηχανισμού αυτού της σύνθεσης βιταμίνης D. [Markiewicz et al., 2020 <sup>42</sup>] Τα υψηλά επίπεδα μελανίνης, εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, οφείλονται στην επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα, ειδικότερα της υπερϊώδους, που προκαλεί αυξημένη μελανογένεση (ή μελανογένεση). [13, 42] Στην ουσία, η παραγωγή μελανίνης αποτελεί έναν αμυντικό οργανισμό του δέρματος για να προστατευτεί από την υπερϊώδη ακτινοβολία. Η αυξημένη μελανογένεση που οφείλεται πολλές φορές και σε παθολογικούς παράγοντες, ενδέχεται να προκαλέσει προβλήματα ανομοιογένειας στη χρώση του δέρματος, δηλαδή δυσχρωμίες, οι οποίες είναι αλλοιώσεις της χρώσης του δέρματος που εμφανίζονται συνήθως ως περισσότερο σκουρόχρωμα σημεία, οδηγώντας σε μια χρωματικά ανομοιόμορφη εμφάνιση που παρεκκλίνει από το φυσιολογικό χρωματικό τόνο

της επιδερμίδας. Στο σημείο αυτό, στις διάφορες δυσχρωμίες του δέρματος, θα πρέπει να προστεθεί και μια ιδιαίτερη περίπτωση· η περίπτωση της διορθωτικής ψιμυθίωσης διαρκείας και των tattoo, από τη στιγμή που ένα άτομο επιθυμεί την αφαίρεση αυτών από το πρόσωπό του. Δεν είναι εκφράσεις παθήσεων ή διαταραχών της μελάγχρωσης, δηλαδή δεν προκαλούνται από το ίδιο το δέρμα, αλλά αποτελούν τεχνητό χρωματισμό, από ανθρώπινη παρέμβαση, στο πλαίσιο αισθητικών πρακτικών. Έτσι, στην παρούσα εργασία, τα tattoo και η διορθωτική ψιμυθίωση διαρκείας, όταν αποφασίζεται να αφαιρεθούν από το πρόσωπο, λογίζονται ως δυσχρωμίες που απαιτούν αισθητική αντιμετώπιση.

Σε μια κοινωνία όπου άτομα με λευκή επιδερμίδα επιδίδονται σε τεχνικές μαυρίσματος, ενώ άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα επιδίδονται σε τεχνικές λεύκανσης της επιδερμίδας τους, οι δυσχρωμίες (ή μελαγχρωματικές αλλοιώσεις) της επιδερμίδας του προσώπου ενός ατόμου αποτελούν αισθητικό πρόβλημα με αρνητικές επιπτώσεις, σε ψυχολογικό και κοινωνικό επίπεδο, οι οποίες οδηγούν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του. [Sitohang et al., 2020 <sup>63</sup>] Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών αυτών αλλοιώσεων, όπως για παράδειγμα τα συστημικά φάρμακα που χορηγούνται per os ή τα τοπικά εφαρμοζόμενα σκευάσματα που αποσκοπούν στον περιορισμό της σύνθεσης μελανίνης, παρεμβαίνοντας σε διάφορα στάδια των μηχανισμών της μελανογένεσης, ή στην παρεμπόδιση της μεταφοράς της μελανίνης και στην επίσπωση της αποικοδόμησής της. [Dai et al., 2021 <sup>15</sup>] Η συχνότητα των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων και η εμφάνισή τους σε ένα μεγάλο πλήθος ατόμων παγκοσμίως, έχει οδηγήσει τη φαρμακευτική βιομηχανία και τη βιομηχανία καλλυντικών να αναπτυχθούν σημαντικά στον τομέα παραγωγής προϊόντων για τη λεύκανση του δέρματος, γεγονός που τούς αποφέρει ετήσιο οικονομικό κύκλο εργασιών (τζίρο) πολλών δισεκατομμυρίων δολλαρίων. Παράλληλα, ανθεί και το παράνομο εμπόριο που διαθέτει (ακόμα και μέσω διαδικτυακής, πολλές φορές, πρόσβασης) πληθώρα προϊόντων στο καταναλωτικό κοινό, τα οποία δεν ελέγχονται ως προς την ποιότητα και την ασφάλειά τους προς χρήση, γεγονός που έχει οδηγήσει πολλά κράτη παγκοσμίως να θεσπίσουν νόμους και ρυθμιστικά πλαίσια για να εξαλείψουν τη διάθεση των ακατάλληλων προϊόντων από την κυκλοφορία τους στην αγορά.

Εκτός από τα διάφορα φάρμακα και καλλυντικά, υπάρχουν και άλλες μέθοδοι αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην Αισθητική πράξη αφορούν την τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων στο δέρμα, τις χημικές απολεπίσεις, τη χρήση συσκευών φωτός και laser, τη δερμοαπόξεση, το microneedling, καθώς και την εφαρμογή καλυπτικού μακιγιάζ στο πρόσωπο. Δεν πρέπει,

βέβαια, κανείς να ξεχνά ότι τόσο για την αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών όσο και για την πρόληψη της εμφάνισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, κρίνεται επιτακτική η αντιηλιακή προστασία, με την αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο, τη χρήση κατάλληλης ενδυμασίας υπό την ηλιακή έκθεση και, κυρίως, με τη χρήση αντιηλιακών προϊόντων ευρέος φάσματος και υψηλού βαθμού προστασίας.

## 2. ΜΕΛΑΝΙΝΗ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΟΓΕΝΕΣΗ

Το χρώμα του δέρματος, όπως και αυτό των μαλλιών, καθορίζεται από την ποσότητα των χρωστικών ουσιών που υπάρχουν σε αυτό και την αναλογία ανάμεσά τους. Οι κεντρικές χρωστικές της επιδερμίδας είναι παράγωγα μελανίνης. Η οξυαιμοσφαιρίνη, η αναγμένη αιμοσφαιρίνη και η χολερυθρίνη είναι δευτερεύουσες χρωστικές ουσίες και υπάρχουν σε μικρά αιμοφόρα αγγεία του δέρματος. [Azhar, 2020<sup>6</sup>, Passeron et al., 2019<sup>50</sup>] Οι μελανίνες, ενώσεις μεγάλου μοριακού βάρους, [Kang et al., 2018<sup>29</sup>, 1] στην ουσία αποτελούν μια ομάδα σύνθετων, ανθεκτικών, πολυμορφικών και πολυλειτουργικών πολυκυκλικών βιοπολυμερών χρωστικών του δέρματος. [Fatoki et al., 2021<sup>20</sup>, Gam et al., 2021<sup>21</sup>, Sadaqat et al., 2020<sup>60</sup>, Smit et al., 2009<sup>65</sup>, Vashi et al., 2013<sup>71</sup>, Watanabe et al., 2014<sup>73</sup>, 13] Υπάρχουν σε βακτήρια, μύκητες, φυτά και ζώα. Γενικά, οι μελανίνες είναι αδιάλυτες και διακρίνονται σε τέσσερις τύπους: την αλλομελανίνη που βρίσκεται σε φυτά και μύκητες, και τις ευμελανίνη, νευρομελανίνη και φαιομελανίνη που βρίσκονται στον άνθρωπο. Το δε χρώμα τους κυμαίνεται από κίτρινο έως μαύρο. [20] Οι δυο πιο σημαντικές μορφές μελανίνης που βρίσκονται στον άνθρωπο και των οποίων η μεταξύ τους αναλογία καθορίζει, ως επί το πλείστον, το τελικό χρώμα της επιδερμίδας του, είναι η ευμελανίνη, με χρώμα σκούρο καφέ/μαύρο και η φαιομελανίνη, με χρώμα κίτρινο/κόκκινο. [Arbab et al., 2010<sup>4</sup>, Gyeongchan et al., 2021<sup>26</sup>, Panzella et al., 2019<sup>49</sup>, Qian et al., 2020<sup>57</sup>, 6, 50, 73] Η υψηλότερη αναλογία φαιομελανίνης σε σχέση με την ευμελανίνη χαρακτηρίζει ανοιχτόχρωμους τύπους δέρματος. [50, 73] Η ευμελανίνη έχει φωτοπροστατευτικό χαρακτήρα· δύναται να διαχέει πάνω από το 99,9% της UVR και του ορατού φωτός, περιορίζοντας την έκταση της διείσδυσης της UVR εντός της επιδερμίδας και να απομακρύνει τα είδη αντιδραστικού οξυγόνου ή ελεύθερες ρίζες (ROS). Αντίθετα, η φαιομελανίνη παρουσιάζεται φωτοαντιδραστική· ενισχύει την παραγωγή ROS από UVR, με συνέπεια την περαιτέρω βλάβη των κυττάρων. [42]

Η κύρια λειτουργία της μελανίνης έγκειται στην προστασία του δέρματος από τις επιβλαβείς επιδράσεις της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας, [Al-Amin et al., 2016<sup>3</sup>, Pillaiyar et al., 2017<sup>53</sup>, 1, 6, 11, 13, 21, 26, 29, 42, 71, 73] σχηματίζοντας υπερπυρηνικά καλύμματα γύρω από το DNA των δερματικών κυττάρων [15, 60] και επιτρέποντας το μετασχηματισμό της ακτινοβολίας UV-Vis (υπεριώδης – ορατή) σε θερμότητα, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η ευμελανίνη είναι πιο ανθεκτική από τη φαιομελανίνη έναντι της ακτινοβολίας UV-Vis. [20] Επιπλέον, η μελανίνη προστατεύει από τις βλάβες του DNA και το οξειδωτικό στρες [6] και απορροφά διάφορες ελεύθερες ρίζες (ROS) εντός του

κυτταροπλάσματος. [60] Γενικότερα, οι μελανίνες παρουσιάζουν πολυλειτουργικές βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, ραδιοπροστατευτική, αντιμικροβιακή, ιδιότητα χηλίωσης μετάλλων, ιδιότητα εκκαθαρισμού ελευθέρων ριζών, χημειοπροστατευτική και αντική. [20]

Η μελανίνη παράγεται μέσα σε εξειδικευμένα κύτταρα, τα μελανοκύτταρα που βρίσκονται στο όριο μεταξύ του χόριου και της επιδερμίδας, στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας. [Gupta et al., 2006<sup>25</sup>, 1, 3, 4, 6, 11, 13, 20, 26, 29, 49, 53, 60, 65, 71] Τα μελανοκύτταρα συναντώνται κυρίως στο δέρμα, στους βολβούς των τριχοθυλακίων των μαλλιών και στα μάτια. [4, 15] Είναι κύτταρα δενδριτικά, νευρικής πιθανώς προέλευσης, και δίνουν θετική αντίδραση DOPA (3,4 διυδροξυφαινυλαλανίνη). [1] Κάθε μελανοκύτταρο περιβάλλεται από περίπου 36 κερατινοκύτταρα [6, 42, 53, 65] και τα δυο μαζί σχηματίζουν τη λεγόμενη επιδερμική μονάδα μελανίνης. [11, 42, 65]

Η παραγωγή μελανίνης επάγεται μετά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, [Kim et al., 2017<sup>31</sup>, 1, 4, 42, 53, 73] η οποία μπορεί να δράσει είτε άμεσα στα μελανοκύτταρα είτε έμμεσα μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων που προέρχονται από τα κερατινοκύτταρα, όπως η  $\alpha$ -μελανοκυτταρική διεγερτική ορμόνη ( $\alpha$ -MSH: alpha-melanocyte-stimulating hormone). [4]

Η μελανίνη συντίθεται με την οξείδωση της L-τυροσίνης, [1, 20, 26, 73] ενός άχρωμου και διαλυτού αμινοξέος, και, υπό μορφή κοκκίων, [1] αποθηκεύεται στα μελανοσώματα εντός των κερατινοκυττάρων. [13, 25] Τα μελανοσώματα (μικροσκοπικά κυστιδία στο εσωτερικό του μελανοκυττάρου [Gillbro et al., 2011<sup>22</sup>]), τα οποία περιέχουν αντλία πρωτονίων που επιτρέπει τη ρύθμιση του ενδομελανοσωμικού pH, [20] περιέχουν τυροσινάση, ένα ένζυμο που περιέχει χαλκό, το οποίο καταλύει τη μετατροπή της L-τυροσίνης σε L-ντόπα και της L-ντόπα σε L-ντοπακινόνη, κατά τη σύνθεση της μελανίνης. [3, 25, 65] Η αντίδραση αυτή συνεχίζεται αυθόρμητα μέσω του ντοπαχρώματος [21, 65] στις μονομερείς ινδολικές πρόδρομες ουσίες (5,6-διυδροξυϊνδόλη και 5,6-διυδροξυϊνδόλη-2-καρβοξυλικό οξύ) της ευμελανίνης [65] το ντοπαχρώμα, δηλαδή, είτε μετατρέπεται αυθόρμητα σε 5,6-διυδροξυϊνδόλη είτε μετατρέπεται ενζυμικά σε 5,6-διυδροξυϊνδόλη-2-καρβοξυλικό οξύ, μέσω ενζυμικής μετατροπής από την ταυτομεράση του ντοπαχρώματος (DCT), η οποία αναφέρεται, επίσης, ως πρωτεΐνη 2 που σχετίζεται με την τυροσινάση (TRP-2). [22] Κατά την αντίδραση με την κυστεΐνη, η ντοπακινόνη σχηματίζει 2- ή 5-S-κυστεΐνυλντόπα που παράγει τις πρόδρομες ενώσεις βενζοθειαζίνης, του πολυμερούς της φαιομελανίνης. Γενικά, παράγεται ένας μικτός τύπος πολυμερούς φαιο- και ευμελανίνης που εναποτίθεται στις πρωτεΐνες της μελανοσωμικής μήτρας. [65] Η μελανίνη που έχει

συντεθεί στα μελανοσώματα μεταφέρεται στα γειτονικά κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας [4, 6, 49, 53] μέσω δενδριτών. [11, 22, 65]

Οι διαφορετικοί τύποι δέρματος παρουσιάζουν αντιθέσεις ως προς το μέγεθος και την κατανομή των μελανοσωμάτων· στο δέρμα των ατόμων της μαύρης φυλής τα μελανοσώματα παρουσιάζονται μεγαλύτερα και με ευρύτερη διασπορά στα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας από ό,τι στο δέρμα των καυκάσιων, όπου τα μελανοσώματα είναι μικρότερα και συγκεντρωμένα μεταξύ τους. Επίσης, στο σκούρο δέρμα τα μελανοσώματα έχουν ουδέτερο pH και υψηλότερη δραστικότητα μελανογενετικών ενζύμων, ενώ στο ανοιχτόχρωμο τα μελανοσώματα είναι πιο όξινα και έχουν χαμηλότερη μελανογενετική δραστικότητα. [42] Επιπλέον, στα άτομα της μαύρης φυλής η μελανίνη εκτείνεται σε όλο το πάχος της επιδερμίδας και, κατά συνέπεια, η διεισδυτικότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι πολύ μικρή. Αύξηση της πυκνότητας της μελανίνης παράγεται και στα άτομα της λευκής φυλής, έπειτα από επανειλημμένες εκθέσεις στην ηλιακή ακτινοβολία. Η αύξηση μαζί με την πάχυνση της επιδερμίδας συντελεί στον περιορισμό της διεισδυτικότητας των υπεριωδών ακτίνων. Έτσι, τα άτομα της μαύρης φυλής παρουσιάζουν μικρότερες πιθανότητες για την εμφάνιση ηλιακού ερυθήματος και δερματικών καρκινικών βλαβών από ό,τι οι καυκάσιοι. [1] Γενικότερα, τα δερματικά προβλήματα που σχετίζονται με βλάβες που προκαλούνται από το ηλιακό φως θεωρείται ότι επηρεάζουν περισσότερο τους ανοιχτόχρωμους τύπους δέρματος, καθώς είναι πιο ευαίσθητοι στις βλαβερές επιδράσεις της ακτινοβολίας, [42] και όχι τους πιο σκούρους φωτότυπους που χαρακτηρίζονται από υψηλότερη περιεκτικότητα σε μελανίνη, υψηλότερη αναλογία ευμελανίνης προς φαιομελανίνη και πιο αποτελεσματική κατανομή της μελανίνης και, έτσι, έχουν μεγαλύτερη προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVR). [71]

Η μελάγχρωση της επιδερμίδας είναι μια από τις βασικές φυσιολογικές αντιδράσεις του δέρματος στην επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και έπεται πάντα της εμφάνισης του ηλιακού ερυθήματος. Η μελάγχρωση διακρίνεται σε δυο τύπους, στην πρωτογενή και στην άμεση. Η πρωτογενής μελάγχρωση αποτελεί αντίδραση της φυσιολογικής επιδερμίδας όταν υποβάλλεται σε ακτινοβολία μήκους κύματος 250 – 320 nm και ταυτίζεται με την ταυτόχρονη συνύπαρξη με το ηλιακό ερυθήμα, παρόλο που ο φωτοβιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τις δυο αυτές διεργασίες είναι εντελώς διαφορετικοί. Η ακτινοβολία μήκους κύματος 297 – 320 nm ενεργοποιεί τη σύνθεση των κοκκίων της μελανίνης, καθώς και τη μετανάστευση και τη διασπορά αυτών. Η ακτινοβολία με μήκη κύματος από 300 – 400 nm προκαλεί την άμεση μελάγχρωση. Η



βασική διαφορά μεταξύ πρωτογενούς και άμεσης μελάγχρωσης είναι το γεγονός ότι η μεν πρώτη απαιτεί λανθάνουσα χρονική περίοδο 48 περίπου ωρών από τη στιγμή της επίδρασης της ακτινοβολίας και διατηρείται, βαθμιαία ελαττούμενη, για διάστημά έως και εννέα μηνών, ενώ η δεύτερη δεν εμφανίζει αυτή τη λανθάνουσα περίοδο των 48 ωρών, αφού αρχίζει αμέσως μετά την επίδραση της ακτινοβολίας και παραμένει μόνο για δυο ώρες. [1]

Η σύνθεση και η μεταφορά της μελανίνης οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η κληρονομικότητα, η λειτουργία των ενδοκρινών αδένων, ενώ η έλλειψη αμινοξέων (κυστίνη, τυροσίνη, παντοθενικό οξύ), βιταμινών (Α, σύμπλεγμα βιταμινών Β, βιοτίνη, C), καθώς και η έλλειψη μετάλλων, όπως ο χαλκός, σχετίζονται με προβλήματα στη διαδικασία της μελανογένεσης. Άλλοι, εξωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία περιλαμβάνουν τη θερμότητα, την επίδραση διαφόρων ουσιών και διαφόρων τύπων ακτινοβολίας, όπως είναι οι ακτίνες Χ και οι υπεριώδεις (UVR), τους τραυματισμούς. [1]

Όσον αφορά τη μελανογένεση, οι παράγοντες που εμπλέκονται στη βιοχημική οδό και τη ρύθμισή της είναι πολυάριθμοι και περιλαμβάνουν την τυροσινάση (TYR), τις σχετιζόμενες με την τυροσινάση πρωτεΐνες 1 και 2 (TRP1 και TRP2), τον παράγοντα μεταγραφής που σχετίζεται με μικροφθαλμία (Microphthalmia-Associated Transcription Factor – *MITF*), τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R), την αδενυλική κυκλάση (Adenylate Cyclase – *AC*), την πρωτεϊνική κινάση Α (PKA), τη β-κατενίνη, την ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MEK), τον υποδοχέα τυροσίνης κινάσης (Tyrosine kinase receptor – *C-kit*), την εξωκυτταρική σηματο-ρυθμιζόμενη κινάση (Extracellular signal-Regulated Kinase – *ERK*), την πρωτεΐνη Ras GTPase (RAS), την πρωτεΐνη κινάσης RAF (RAF), το γονίδιο Paired box 3 (PAX3) κλπ. [20] Από αυτούς, η τυροσινάση, μια γλυκοζυλιωμένη πολυφαινολοξειδάση [11] που αποτελεί ένα ένζυμο που περιέχει χαλκό, παίζει τον κρίσιμο ρυθμιστικό ρόλο στη βιοσύνθεση της μελανίνης. [20]

Πιο συγκεκριμένα, το μεταλλοένζυμο τυροσινάση (EC 1.14.18.1, μονοφαινόλη ή ο-διφαινόλη, οξειδοαναγωγή του οξυγόνου ή, διαφορετικά, πολυφαινολική οξειδάση) είναι μια πολυλειτουργική μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου 3 που περιέχει χαλκό και βρίσκεται στη μεμβράνη του μελανοσώματος [Bagherani et al., 2015 <sup>7</sup>, 22, 49, 53] που καταλύει διάφορες οξειδωτικές αντιδράσεις που απαιτούνται για την σύνθεση της μελανίνης από την τυροσίνη. [7] Από δομική άποψη, δύο ιόντα χαλκού περιβάλλονται από τρία κατάλοιπα ιστιδίνης που είναι υπεύθυνα για την καταλυτική δράση της τυροσινάσης, [49, 53] η οποία διαθέτει ένα εσωτερικό μελανοσωμικό τμήμα που περιέχει την

καταλυτική περιοχή (περίπου το 90% της πρωτεΐνης), ακολουθούμενο από μια σύντομη διαμεμβρανική περιοχή και μια ακετοπλασματική περιοχή που αποτελείται από περίπου 30 αμινοξέα. Τα κατάλοιπα ιστιδίνης υπάρχουν στο εσωτερικό (καταλυτικό) τμήμα της τυροσινάσης και δεσμεύουν τα ιόντα χαλκού που απαιτούνται για τη δραστηριότητα του ενζύμου. [22] Η τυροσινάση πολυμερίζει φαινολικό υπόστρωμα μέσω αντιδράσεων οξειδωτικού πολυμερισμού με αυτοπολυμερισμό ή διασταυρούμενο πολυμερισμό με άλλες ενώσεις. [Nazir et al., 2021<sup>45</sup>] Γενικότερα, τα υποστρώματα της τυροσινάσης αποτελούν είτε φαινόλες, οι οποίες υφίστανται μονοοξυγόνωση (δραστηριότητα μονοφαινολάσης), είτε κατεχόλες, οι οποίες υφίστανται οξείδωση (δραστηριότητα διφαινολάσης ή κατεχολάσης), οδηγώντας και στις δύο περιπτώσεις σε ορθο-κινόνες. [Zhiyun et al., 2021<sup>80</sup>, 49]

Παρόλο που η L-τυροσίνη αποτελεί το δομικό στοιχείο της μελανίνης, μπορεί να μεταφερθεί στο μελανόσωμα μόνο με διευκολυνόμενη διάχυση. Έτσι, η συγκέντρωση της L-τυροσίνης για τη μελανογένεση εξαρτάται από τη μετατροπή του απαραίτητου αμινοξέος L-φαινυλαλανίνη από την ενδοκυτταρική δραστηριότητα της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (PAH) και σε αντίθεση με την L-τυροσίνη, η L-φαινυλαλανίνη μεταφέρεται ενεργά μέσω της μελανοσωμικής μεμβράνης για να εξασφαλιστεί υψηλή περιεκτικότητα της L-τυροσίνης στο εσωτερικό αυτού του οργανιδίου. [22]

Η σύνθεση μελανίνης ελέγχεται κυρίως από την τυροσινάση που καταλύει δύο ξεχωριστές αντιδράσεις στη σύνθεση μελανίνης, δηλαδή την υδροξυλίωση της L-τυροσίνης σε L-3,4-διδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA), με δράση μονοφαινολάσης, και την οξείδωση αυτής (L-DOPA) στην αντίστοιχη κινόνη, την L-ντοπακινόνη (DQ), με δράση διφαινολάσης. [20, 22] Έτσι – πολύ γενικευμένα και συνοπτικά – η βασική διαδικασία μελανογένεσης ξεκινά με την οξείδωση της L-τυροσίνης σε L-ντοπακινόνη παρουσία του ένζυμου τυροσινάση (TYR) που περιορίζει τον ρυθμό. [Kim et al., 2018<sup>32</sup>, 15, 31, 49, 53, 57, 80] Ο σχηματισμός της ντοπακινόνης αποτελεί ένα στάδιο για τον περιορισμό του ρυθμού στη σύνθεση της μελανίνης, επειδή η υπόλοιπη αλληλουχία της αντίδρασης μπορεί να προχωρήσει αυθόρμητα σε φυσιολογική τιμή pH. [49, 53] Μετά το σχηματισμό της, η ντοπακινόνη υφίσταται ενδομοριακή κυκλοποίηση και οξείδωση, όπου χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τη σύνθεση της ευμελανίνης και της φαιομελανίνης [53, 57] και παράγει λευκοντοπαχρώμα. Η οξειδοαναγωγική ανταλλαγή μεταξύ λευκοντοπαχρώματος και ντοπακινόνης παράγει στη συνέχεια ντοπαχρώμα και L-3,4-διδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA), η οποία αποτελεί, επίσης, υπόστρωμα για την τυροσινάση και οξειδώνεται, εκ νέου, σε ντοπακινόνη από το ένζυμο. Εν συνεχεία, το

ντοπαχρώμα υφίσταται αναδιάταξη και διασπάται σταδιακά, αποδίδοντας 5,6-διυδροξυϊνδόλη (DHI) και 5,6-διυδροξυϊνδόλη-2-καρβοξυλικό οξύ (DHICA). Η διαδικασία αυτή καταλύεται από την πρωτεΐνη-2 που σχετίζεται με την τυροσινάση (TRP-2) ή, όπως ονομάζεται διαφορετικά, ταυτομεράση του ντοπαχρώματος (DCT). Τελικά, αυτές οι διυδροξυϊνδόλες (DHI και DHICA) οξειδώνονται σε χρωστικές της μελανίνης. Η TRP-1 θεωρείται ότι καταλύει την οξείδωση της DHICA σε ευμελανίνη [49, 53] (η TRP-1 οξειδώνει την DHICA σε ινδολεκινόνη, η οποία, τελικά, σχηματίζει την ευμελανίνη [15]). Παράλληλα, η ντοπακινόνη μετατρέπεται σε 5-S-κυστεϊνυλντόπα ή γλουτοθειονυλντόπα παρουσία κυστεΐνης ή γλουταθειόνης, αντίστοιχα. Η επακόλουθη οξείδωση δίνει ενδιάμεσα προϊόντα βενζοθειαζίνης και, τελικά, οδηγεί στην παραγωγή φαιομελανίνης. [53]

Εκτός από την τυροσινάση, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το σχηματισμό μελανίνης. Για παράδειγμα, ο μεταγραφικός παράγοντας που σχετίζεται με τη μικροφθαλμία (MITF) ρυθμίζει μεταγραφικούς παράγοντες και οδούς σηματοδότησης που επηρεάζουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μελανοβλαστών και των μελανοκυττάρων. [20, 22] Ρυθμίζει τη μεταγραφή της τυροσινάσης και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τη μελανογένεση, [57] όπως των TRP-1 και TRP-2, [22] οι οποίοι οδηγούν στη σύνθεση της ευμελανίνης και της φαιομελανίνης εντός των μελανοσωμάτων των μελανοκυττάρων. [20, 22] Η έκφραση ορισμένων γονιδίων, όπως το SOX 10 και το PAX 3, οφείλεται στη δράση του MITF, την οποία ρυθμίζουν οδοί σηματοδότησης, όπως η πρωτεϊνική κινάση C (PKC), η κυκλική 3',5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), η κινάση MAPK/ERK (MEK) και η οδός Wnt (Wingless-related integration site: περιοχή ενσωμάτωσης που σχετίζεται με το Wingless). Οι οδοί αυτές ενεργοποιούνται μέσω του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης KIT και του ειδικού υποδοχέα μελανοκορτίνης-1 (MC1R) των μελανοκυττάρων, καθώς και μέσω της α-μελανοκυτταρικής ορμόνης διέγερσης ( $\alpha$ -MSH), της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) και της πρωτεΐνης διέγερσης αγωνιστών (ASP). [20] Επίσης, ο MITF επηρεάζει τη μεταγραφή της Rab27A (Ras-Related Rab-27A), μια πρωτεΐνης που σχετίζεται με τη μεταφορά μελανοσωμάτων. Έτσι, ο MITF επηρεάζει τόσο τη σύνθεση της μελανίνης όσο και τη μεταφορά των μελανοσωμάτων. [22]

Η προοπιομελανοκορτίνη (proopiomelanocortin – POMC) είναι μια προορμόνη που εκφράζεται στα κερατινοκύτταρα εξαιτίας της υπερϊώδους ακτινοβολίας [22] και από την οποία προέρχονται οι ορμόνες διέγερσης των μελανοκυττάρων  $\alpha$ -MSH και  $\beta$ -MSH και η αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH). [20, 22] Οι  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH και η ACTH

αυξάνουν τη μελάγχρωση, ιδίως σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, όπως έχει αποδειχθεί *in vivo*. Οι ορμόνες αυτές όταν συνδέονται με τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R), ο οποίος συνδέεται με πρωτεΐνες Gs, δραστηριοποιούνται μέσω του μηχανισμού της κυκλικής 3',5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Ο MC1R, μέσω των πρωτεϊνών Gs, ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση (AC) που παράγει cAMP, η οποία, με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA). Η PKA φωσφορυλίζει την πρωτεΐνη δέσμευσης του στοιχείου που ανταποκρίνεται στο cAMP (CREB) και ενεργοποιεί τον MITF που με τη σειρά του, οδηγεί στην ενεργοποίηση της τυροσινάσης και των TRP-1 και TRP-2. Ανεξάρτητα από το μηχανισμό που εμπλέκει τον MC1R, η α-MSH έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της σύνθεσης μελανίνης δεσμεύοντας έναν ανταγωνιστικό αναστολέα της τυροσινάσης, την 6(R)-L-ερυθρο-5,6,7,8-τετραϋδροβιοπτερίνη (6BH4), επιτρέποντας, έτσι, στην τυροσινάση να δράσει. [22]

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο υποδοχέας PAR-2, ο οποίος στην επιδερμίδα εκφράζεται μόνο στα κερατινοκύτταρα, σχετίζεται με τη μελανογένεση, πιθανώς ενεργοποιώντας τη φαγοκυτταρική λειτουργία των κερατινοκυττάρων, οδηγώντας στην πρόσληψη μελανοσωμάτων μέσω της cAMP και της ενεργοποίησης της G-πρωτεΐνης, Rho. [22]

Γενικά, από τη σύνθεση της μελανίνης μέχρι τη μεταφορά της στα κερατινοκύτταρα εμπλέκεται πληθώρα μηχανισμών που εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες και σηματοδοτικές οδούς, καθιστώντας την όλη διαδικασία της μελανογένεσης ιδιαίτερα σύνθετη και πολύπλοκη.

Η αύξηση της υπεριώδους ακτινοβολίας που φτάνει στην επιφάνεια της Γης (λόγω «*τρύπας του όζοντος*») προκαλεί αύξηση της ενεργούς παραγωγής ειδών αντιδραστικού οξυγόνου (ROS) στο ανθρώπινο σώμα, όπως ανιόντα υπεροξειδίων, υπεροξειδία υδρογόνου και ρίζες υδροξυλίου που συντελούν στη συνεχή οξείδωση της τυροσίνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή μελανίνης. [21] Η αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση μελανίνης, με τη σειρά της, δημιουργεί σωρεία υπερμελαγχρωματικών δερματικών παθήσεων και βλαβών, [3, 4, 26, 29, 49, 65, 73] όπως μέλασμα, μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, κηλίδες Café-au-lait κλπ που έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Σχετικά συχνή και συνήθως ακίνδυνη, η υπερμελάγχρωση συνδέεται τόσο με εξωτερικούς (υπεριώδης ακτινοβολία, αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ψυχότροπα φάρμακα, παυσίπονα, αντισυλληπτικά χάπια κλπ.) όσο και με εσωτερικούς (ορμόνες, φλεγμονή κλπ.) παράγοντες. Η υπομελάγχρωση, αντίθετα, αφορά την απώλεια του χρώματος του δέρματος, η οποία

προκαλείται από την εξάντληση των μελανοκυττάρων ή της μελανίνης ή από τη μείωση του αμινοξέος L-τυροσίνη που χρησιμοποιείται για την παραγωγή μελανίνης. [11]

### 3. ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το χρώμα του δέρματος ενός ατόμου καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, εγγενείς (πχ τύπος του δέρματος, γενετικοί παράγοντες) και εξωγενείς (πχ βαθμός έκθεσης στο ηλιακό φως/υπεριώδη ακτινοβολία, περιβαλλοντική ρύπανση) και επηρεάζεται από την ποσότητα και τη διασπορά των μελανοσωμάτων στο δέρμα. Φυσιολογικά, η μελάγχρωση προστατεύει το δέρμα από τις επιβλαβείς επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας· ωστόσο, η υπερβολική παραγωγή μελανίνης μπορεί να οδηγήσει σε αισθητικά προβλήματα, [57] δημιουργώντας μελαγχρωματικές διαταραχές.

Με τον όρο διαταραχές της μελάγχρωσης ή του χρωματισμού του προσώπου περιγράφονται οι δυσχρωμικές καταστάσεις κατά τις οποίες το χρώμα της επιδερμίδας του προσώπου δεν είναι ομοιόμορφο. Οι μελαγχρωματικές δερματικές αλλοιώσεις παρουσιάζονται, ως επί το πλείστον, με τη μορφή σκουρόχρωμων καφέ ή και μαύρων κηλίδων και σημαδιών που, ορισμένες φορές, εμφανίζονται ήδη από τη γέννηση. [Goel, 2008 <sup>23</sup>, Sandwell and West Birmingham Hospitals - NHS Trust, 2015 <sup>81</sup>] Έτσι, το άτομο με δυσχρωμίες αντιμετωπίζει αισθητικό πρόβλημα, έντονο πολλές φορές, το οποίο προκαλεί σημαντικές ψυχολογικές, αλλά και κοινωνικές, αρνητικές επιπτώσεις [Aurangabadkar, 2019 <sup>5</sup>, 54], υποβαθμίζοντας την ποιότητα ζωής του.

Η υπερμελάγχρωση ή υπερχρωματισμός του δέρματος προκαλείται, συνήθως, από την υπέρμετρη παραγωγή, συσσώρευση, διανομή ή μεταφορά μελανίνης, [23, 54, 81] ενώ η υπομελάγχρωση ή υποχρωματισμός έγκειται είτε στη μείωση του αριθμού των μελανοκυττάρων είτε στην αδυναμία τους να παράγουν μελανίνη ή να μεταφέρουν σωστά μελανοσώματα. [54]

Οι μελαγχρωματικές αλλοιώσεις συχνά είναι καλοήθειες και εύκολα διακριτές, με βάση την εμφάνιση και την τοποθεσία [54] και μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τη θέση της χρωστικής σε επιδερμικές, σε δερματικές και σε μικτές (επιδερμικές και δερματικές) βλάβες. [5, 23] Μια άλλη ταξινόμηση αφορά το διαχωρισμό τους σε συγγενείς ή επίκτητες, [5] ενώ ακόμα μπορούν να ταξινομηθούν με βάση την αιτιολογία τους ως νεφροειδείς, κληρονομικές ή επίκτητες φαρμακευτικώς επαγόμενες, μεταφλεγμονώδεις, ορμονικές κλπ. [23] Η ταξινόμηση των βλαβών με αυτούς τους τρόπους συνεπικουρεί στην επιλογή της κατάλληλης, κατά περίπτωση, θεραπείας. Σε γενικές γραμμές, οι επιδερμικές βλάβες είναι πιο εύκολο να εξαλειφθούν από τις δερματικές, λόγω της εγγύτητάς τους στην επιφάνεια του δέρματος, και μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά από αρκετά συστήματα λαϊζερ (laser), όπως τα Q-Switched laser (Q-

Switched: Quality-Switched), τα παλμικά λέιζερ ορατού φωτός και οι λυχνίες φλας (flashlamps), τα CW laser (CW: continuous wave ή constant wave) και τα laser CO<sub>2</sub> ή έρβιου (Erbium lasers). Ο στόχος είναι η αφαίρεση της ανεπιθύμητης επιδερμικής μελάγχρωσης και, εφόσον ο τραυματισμός βρίσκεται πάνω από τη δερματο-επιδερμική συμβολή, η επούλωση χωρίς ουλές. [Dierickx, 2005<sup>18</sup>] Οι άλλες δύο κατηγορίες τείνουν να είναι λιγότερο ευδιάκριτες και έχουν, γενικότερα, μεταβλητή ανταπόκριση στη θεραπεία με λαϊζερ. Οι δερματικές μελαγχρώσεις σπάνια ανταποκρίνονται σε θεραπεία με τοπικούς παράγοντες ή σε αισθητικές διαδικασίες, όπως τα επιφανειακά peeling, ενώ αντιμετωπίζονται πιο αποτελεσματικά από τα laser λόγω της ακριβούς επιλεκτικότητας και του βάθους διείσδυσης τους στην επιδερμίδα. [5] Γενικά, οι επιδερμικές μελαγχρωματικές αλλοιώσεις αφορούν παθήσεις όπως οι εφηλίδες, οι ηλιακές φακίδες, οι κηλίδες café-au-lait, ο naevus spilus κλπ. Οι δερματικές αφορούν παθήσεις όπως οι μπλε σπίλοι, σπίλος του Ota, σπίλος του Ito, επίκτητος αμφοτερόπλευρος σπίλος των κηλίδων τύπου Ota (ABNOM) κλπ. Οι μικτές (δερματικές – επιδερμικές) αφορούν παθήσεις όπως οι σπιλοκυτταρικοί σπίλοι, το μέλασμα, ο σπίλος του Becker, η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση κλπ.

Σε αυτό το σημείο θα γίνει μια αναλυτικότερη παρουσίαση ορισμένων εκ των παθήσεων αυτών που προκαλούν μελαγχρωματικές αλλοιώσεις στο πρόσωπο και στο λαιμό. Οι διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών βλαβών που παρατίθενται ενδεικτικά στις παρακάτω παθήσεις θα αναλυθούν εκτενέστερα σε επόμενες ενότητες.

### **3.1. Παθήσεις που προκαλούν υπερμελάγχρωση του δέρματος**

#### **3.1.1. Μέλασμα**

Το μέλασμα (melasma) αποτελεί μια μικτή (επιδερμική-δερματική) υπερμελαγχρωματική διαταραχή του προσώπου που σχετίζεται με τη μελανίνη και που πλήττει παγκοσμίως εκατομμύρια ατόμων (μελέτη του 2015 αναφέρεται σε περίπου 5 με 6 εκατομμύρια άτομα μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες) και των δυο φύλων, ανεξαρτήτου ηλικίας, αλλά η πλειοψηφία, σε ποσοστό περίπου 90%, αφορά γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και, ιδιαίτερα, κατά την εγκυμοσύνη. Είναι μια πολύ κοινή, καλά περιγραφόμενη, επίκτητη, χρόνια, προοδευτική, υποτροπιάζουσα πάθηση του

ηλιοεκτεθειμένου δέρματος. Ο όρος «μέλασμα» προέρχεται από την ελληνική λέξη «μέλας», που σημαίνει μαύρος. Αναφέρεται, επίσης, ως «χλόασμα» από το, επίσης, ελληνικό «χλός» που σημαίνει πράσινος, ή «χλόασμα gravidarum», κοινώς «μάσκα της εγκυμοσύνης», λόγω του υψηλού επιπολασμού της νόσου σε έγκυες γυναίκες. Ο όρος χλόασμα, όμως, θεωρείται λανθασμένος, γενικότερα, αφού δεν αντιπροσωπεύει το χρώμα της βλάβης της νόσου. [07, 08, 18, 25, 33, 38, 42 – 44, 54, 61, 67, 68, 70, 71]

Οι διαταραχή εμφανίζεται ως αργή προοδευτική υπερμελάγχρωση, σκωληκοειδής, γραμμική ή συρρέουσα, με κηλίδες συμμετρικές, ανοιχτόχρωμες έως σκούρες καστανές, πολλές φορές γαλαζοπράσινες και γκριζες, συνήθως καλά οριοθετημένες, με ακανόνιστα και οδοντωτά όρια. Οι βλάβες εντοπίζονται συνήθως στις χρόνια φωτοεκτεθειμένες περιοχές, κυρίως στο πρόσωπο (πιο συχνά κεντροπροσωπικά, στο μέτωπο, τη ρινική περιοχή, τις παρειές και τα ζυγωματικά, τους κροτάφους, το άνω χείλος και το πηγούνι), ενώ πιο σπάνια στο λαιμό και την περιοχή του στέρνου, τους βραχίονες, τα αντιβράχια και τα χέρια. [Bandyopadhyay, 2009<sup>8</sup>, Küçüik, 2018<sup>33</sup>, Lima, 2015<sup>38</sup>, Moreira et al., 2010<sup>43</sup>, Na et al., 2012<sup>44</sup>, Shankar et al., 2014<sup>61</sup>, Trivedi et al., 2017<sup>70</sup>, 7, 18, 25, 42, 54, 71]

Το μέλασμα αναφέρεται ως η τρίτη πιο συχνή μελαγχρωματική νόσος μεταξύ ατόμων με καστανό έως ανοιχτόχρωμο δέρμα και στη συντριπτική πλειοψηφία του προσβάλλει γυναίκες, κυρίως εγκύους, αλλά και άνδρες με οικογενειακό ιστορικό μελάσματος ή έντονη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η έναρξή του εντοπίζεται, γενικά, μεταξύ 20 και 40 ετών και εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ 30 και 55 ετών, ενώ σπάνια έχει περιγραφεί κατά την εφηβεία ή σε γυναίκες κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο της ζωής τους. Παρόλο που μπορεί να επηρεάσει οποιονδήποτε, ιδίως άτομα με γενετική προδιάθεση, από οποιαδήποτε φυλή, εμφανίζεται συχνότερα σε ισπανόφωνους (Λατινοαμερικάνους), Ασιάτες (κυρίως στη Μέση Ανατολή και τη νοτιοανατολική Ασία) και αфро-καταγόμενους (άτομα μαύρης φυλής), δηλαδή σε άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα και με φωτότυπο δέρματος κατά Fitzpatrick IV έως VI, οι οποίοι ζουν σε περιοχές του κόσμου με υψηλής έντασης υπεριώδη ακτινοβολία (UVR). [Sriharsha et al., 2014<sup>67</sup>, Steiner et al., 2009<sup>68</sup>, 7, 8, 11, 25, 33, 38, 43, 44, 54, 61, 70, 71] Αν και το μέλασμα έχει θεωρηθεί καλοήθης πάθηση, ασυμπτωματική και χωρίς σαφή συσχέτιση με κάποια συστηματική ασθένεια, εντούτοις αποτελεί ζημιογόνα αισθητική κατάσταση για μεγάλο μέρος του πληθυσμού, δημιουργώντας προβλήματα αυτοεκτίμησης και αυτοπεποίθησης, προκαλώντας αρνητικές επιπτώσεις σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο και επηρεάζοντας με αρνητικό τρόπο την ποιότητα ζωής. [7, 8, 33, 38, 54, 61, 67, 70]



Η αιτιοπαθογένεια του μελάσματος παρουσιάζεται πολύπλοκη και ασαφής. Παρόλα αυτά συνδέεται με πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων, οι επικρατέστεροι εκ των οποίων θεωρούνται οι ορμονικοί παράγοντες, η γενετική προδιάθεση και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Μάλιστα, από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι πέρα από την υπεριώδη UVA και UVB (που εκπέμπουν σε μήκη κύματος 320 – 400 nm και 290 – 320 nm, αντίστοιχα), επηρεάζει και η ακτινοβολία των μικρότερων μηκών κύματος του ορατού φωτός, στο φάσμα του κυανού (400 – 525 nm), ενώ, ακόμα, παρατηρείται ένταση των βλαβών τα καλοκαίρια και άμβλυση αυτών τους χειμώνες. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το φάσμα αυτό του κυανού και, κυρίως, οι υπεριώδεις επιδρούν αυξητικά στον πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων και διεγείρουν τη δραστηριότητά τους, προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών που οδηγούν τα μελανοκύτταρα να παράγουν περίσσεια μελανίνης, προωθούν τη μεταφορά της μελανίνης στα κερατινοκύτταρα, προάγουν την παραγωγή της α-μελανοκυτταρικής διεγερτικής ορμόνης (α-MSH), με συνέπεια την αυξημένη μελανοκυττάρωση και μελανογένεση [7] και συντελούν στην αγγειογένεση· το δέρμα με μέλασμα παρουσιάζει αυξημένη αγγείωση. [7, 70] Επίσης, η ορμονική δραστηριότητα στις γυναίκες (η ωχρινοτρόπος ορμόνη [LH], η ορμόνη διέγερσης ωοθυλακίου [FSH] και τα σφιγγολιπίδια του πλακούντα έχει δειχθεί ότι διεγείρουν τη μελανογένεση), η εγκυμοσύνη, η per os λήψη αντισυλληπτικών, αντιεπιληπτικών – αντισπασμωδικών (πχ φαινυτοΐνη [Dilantin]) και φωτοτοξικών – φωτοευαισθητοποιητικών φαρμάκων, οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, η δυσλειτουργία των ωοθηκών ή του θυρεοειδούς, τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης, καθώς και κάποια αρώματα και καλλυντικά, θεωρούνται ως παράγοντες πρόκλησης ή επιδείνωσης του μελάσματος, όπου, πέρα από την αυξημένη αγγείωση, έχει παρατηρηθεί και αυξημένο μέγεθος των μελανοσωμάτων στα μελανοκύτταρα, τα οποία μελανοκύτταρα με τη σειρά τους παρουσιάζονται, επίσης, πιο ευμεγέθη, με ιδιαίτερα ευδιάκριτους δενδρίτες και εντονότερα χρωματισμένα. [Grimes et al., 2021<sup>24</sup>, 7, 8, 11, 18, 25, 33, 42 – 44, 50, 54, 61, 67, 68, 70, 71] Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι το μέλασμα που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης αυξάνεται με τις πολλαπλές εγκυμοσύνες, η καθυστερημένη εφηβεία αυξάνει τον κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακής εμφάνισης μελάσματος και το στρες, μέσω της επίδρασης στην απελευθέρωση των προοπιομελανοκορτινών που οδηγεί σε παραγωγή ACTH και η MSH, αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για την πρόκληση μελάσματος. [7]

Η ταξινόμηση του μελάσματος έγκειται τόσο στην εντόπιση όσο και στο βάθος της βλάβης. Όσον αφορά την εντόπιση, διακρίνονται τρεις τύποι μελάσματος:

- το κεντροπροσωπικό μέλασμα που αποτελεί το συχνότερο (περίπου 65% των περιπτώσεων) και αφορά το μέτωπο, τα ζυγωματικά, το άνω χείλος, τη μύτη και το πηγούνι
- το παρειακό (περίπου 20% των περιπτώσεων) που επηρεάζει τις παρειές και τη μύτη
- της κάτω γνάθου (περίπου 15% των περιπτώσεων) που εντοπίζεται στην προεξοχή της κάτω γνάθου.

Υπάρχει και ο εξωπροσωπικός τύπος που αφορά τους βραχίονες και τα αντιβράχια, το άνω τρίτο του κορμού και τις πλευρές του λαιμού. Όσον αφορά το βάθος της βλάβης, διακρίνονται τρεις τύποι μελάσματος:

- ο επιδερμικός που είναι και ο συνηθέστερος (περίπου 70% των περιπτώσεων), όπου η μελαγχρωματική βλάβη παρουσιάζεται με χρώμα καστανό και όρια πιο καλά καθορισμένα και παρατηρείται αύξηση της μελανίνης σε όλες τις επιδερμικές στιβάδες, ενώ στο θηλώδες χόριο μπορούν να παρατηρηθούν λίγα και διάσπαρτα μελανοφάγα και που η τοπική θεραπεία μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα
- ο δερματικός (περίπου 15% των περιπτώσεων), όπου η μελαγχρωματική βλάβη παρουσιάζεται με χρώμα περισσότερο προς το γκρι και όρια ελάχιστα καθορισμένα και παρατηρούνται στο χόριο τα περισσότερα μελανοφάγα, ενώ είναι ανθεκτικός στην τοπική θεραπεία
- ο μικτός, όπου οι βλάβες έχουν σκούρο καστανό χρώμα και παρατηρείται αύξηση της μελανίνης σε όλες τις επιδερμικές στιβάδες και αύξηση του αριθμού των μελανοφάγων στο χόριο· μάλιστα αυτός ο τύπος μελάσματος θεωρείται ο πιο συχνός στις Κορεάτισσες, σύμφωνα με μελέτη [44], ενώ δείχνει να έχει χειρότερη πρόγνωση. [61]

Κατά την εξέταση υπό το φως της λυχνίας Wood, στον επιδερμικό η μελάγχρωση εμφανίζεται πιο έντονη, στο δερματικό δεν εντείνεται, στο μικτό σε κάποιες περιοχές εντείνεται ενώ σε άλλες όχι. Υπάρχει και ο απροσδιόριστος τύπος στα άτομα με φωτότυπο VI, όπου η εξέταση υπό το φως της λυχνίας Wood δεν παρουσιάζει κανένα όφελος, διότι ο τύπος του μελάσματος δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Γενικότερα, τα αποτελέσματα από την εξέταση με λυχνία Wood είναι αμφιλεγόμενα, αφού η λυχνία Wood υποεκτιμά τη δερματική εναπόθεση μελανίνης. [7, 8, 25, 33, 43, 54, 68, 70, 71] Επιπλέον, μια άλλη διάκριση του μελάσματος είναι αυτή μεταξύ παροδικού και επίμονου τύπου· ο παροδικός τύπος εξαλείφεται εντός ενός έτους από τη διακοπή ορμονικών ερεθισμάτων (πχ

εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών), ενώ ο επίμονος συνεχίζει να υφίσταται και μετά την πάροδο ενός έτους από την άρση του ορμονικού ερεθίσματος και προκαλείται από τη δράση των υπεριωδών ακτίνων και άλλων παραγόντων [8] Έχει προταθεί, επίσης, μια εναλλακτική ταξινόμηση με τη μέθοδο της συνεστιακής μικροσκοπίας ανάκλασης (Reflectance Confocal Microscopy – *RCM*) που βασίζεται στον υπολογισμό της αναλογίας της επιδερμικής προς τη δερματική μελανίνη σε ολόκληρη τη δερματική βλάβη. Η μέθοδος πλεονεκτεί στο ότι μπορεί να κατηγοριοποιήσει με ακρίβεια τον υποτύπο του μελάσματος και να ποσοτικοποιήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία. [70]

Ως προς την αξιολόγηση της σοβαρότητας του μελάσματος έχει επικρατήσει η βαθμολογία του δείκτη MASI (Melasma Area and Severity Index – Δείκτης Περιοχής και Σοβαρότητας Μελάσματος), όπου αξιολογούνται 3 παράγοντες:

- η περιοχή συμμετοχής, A (A: area)
- τη σκουρότητα, D (D: darkness)
- η ομοιογένεια του χρώματος, H (H: homogeneity).

Η περιοχή συμμετοχής *A* υπολογίζεται για τέσσερις περιοχές:

- την περιοχή του μετώπου, f (f: forehead ) με συντελεστή 30%
- τη δεξιά παρειακή περιοχή, rm (rm: right malar) με συντελεστή 30%
- την αριστερή παρειακή περιοχή, lm (lm: left malar) με συντελεστή 30%
- την περιοχή του πηγουνιού, c (c: chin) με συντελεστή 10%.

Για καθεμία από αυτές τις τέσσερις περιοχές, η περιοχή συμμετοχής εκφράζεται με μια αριθμητική τιμή που κυμαίνεται από 0 έως 6:

- 0 = καμία συμμετοχή
- 1 ≤ 10%
- 2 = 10% - 29%
- 3 = 30% - 49%
- 4 = 50% - 69%
- 5 = 70% - 89%
- 6 = 90% - 100%.

Η σκουρότητα *D* και η χρωματική ομοιογένεια *H* επισημαίνονται με βάση κλίμακα που κυμαίνεται από 0 έως 4:

- 0 = καμία
- 1 = ήπια
- 2 = μέτρια

- 3 = σημαντική
- 4 = πολύ σοβαρή.

Κατά τον υπολογισμό του MASI, ο βαθμός σκουρότητας και η χρωματική ομοιογένεια αθροίζονται και πολλαπλασιάζονται με την περιοχή συμμετοχής για κάθε περιοχή του προσώπου:

$$\text{Συνολική βαθμολογία MASI} = 0,3A(f)D(f)H(f) + 0,3A(lm)D(lm)H(lm) + 0,3A(rm)D(rm)H(rm) + 0,1 A(c)D(c)H(c).$$

Εντούτοις, υπάρχει και η βαθμολογία του τροποποιημένου δείκτη m(MASI) (modified Melasma Area and Severity Index), όπου παραβλέπεται η συνιστώσα της χρωματικής ομοιογένειας λόγω υποκειμενικότητας, και στην ουσία είναι πιο πρακτική μέθοδος. Η βαθμολογία mMASI κυμαίνεται μεταξύ 0 και 24:

$$\text{Συνολική βαθμολογία mMASI} = 0,3A(f)D(f) + 0,3A(lm)D(lm) + 0,3A(rm)D(rm) + 0,1A(c)D(c). [33]$$

Η διάγνωση του μελάσματος γίνεται κλινικά, με ιστοπαθολογικές εξετάσεις και επακόλουθη κλινική συσχέτιση. Επίσης, στοιχεία όπως η εγκυμοσύνη, το οικογενειακό και το ατομικό ιατρικό ιστορικό, η έκθεση στον ήλιο και η λήψη αντισυλληπτικών, παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση. [7, 33] Ως προς τη διαφορική του διάγνωση από άλλες νόσους, αυτές περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, τις ηλιακές (ακτινικές) φακίδες, το ποικιλόδερμα του Civate, τον ομαλό μελαγχρωματικό λειχήνα, την υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φάρμακα, τη μελάγχρωση που σχετίζεται με τον HIV, τη μελαγχρωματική δερματίτιδα εξ επαφής (μελάγχρωση Riehl), το δυσχρωμικό ερύθημα perstans, την ακάνθωση nigricans, τη φωτοτοξική δερματίτιδα κλπ. [7, 33, 71]

Η θεραπεία για το μέλασμα περιλαμβάνει διάφορους μεθόδους και πληθώρα λευκαντικών παραγόντων. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου (πχ τοπική εφαρμογή λευκαντικών ουσιών, χημικά peeling κλπ) και των παραγόντων, πχ υδροκινόνη, κοχικό οξύ κλπ) έγκειται σε διάφορους παραμέτρους, όπως η αξιολόγηση του μελάσματος, ο τύπος του, η ανθεκτικότητά του στη θεραπεία, ο στόχος στον οποίο η κάθε θεραπεία επιδιώκει να παρέμβει ως προς την αναστολή της μελανογένεσης, καθώς και η αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας κλπ. Έτσι, για παράδειγμα, όσον αφορά τη στόχευση της κάθε θεραπείας, αυτή έγκειται στην αναστολή πληθώρας μελανογενετικών παραγόντων, όπως:

- η αναστολή της τυροσινάσης, όπου χρησιμοποιούνται ουσίες όπως, για παράδειγμα, η υδροκινόνη, το κοχικό οξύ, η τρετινοΐνη, το αζελαϊκό οξύ, η αδαπαλένη, η αρβουτίνη, διάφορα είδη από εκχυλίσματα φυτών ή βοτάνων κλπ
- η αναστολή των δραστηριοτήτων της υδροξυλάσης της τυροσίνης και της DOPA-οξειδάσης, όπου χρησιμοποιούνται λευκαντικοί παράγοντες όπως η αρβουτίνη και η δεοξυαρβουτίνη
- η αναστολή της υπεροξειδάσης, με φάρμακα όπως η τοπική μεθιμαζόλη
- η αναστολή της μεταφοράς μελανοσωμάτων, με χρήση λευκαντικοί παραγόντων, όπως η νικοτιναμίδη και τα εκχυλίσματα σόγιας
- προαγωγή αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων, όπως με τη χρήση του SMA-432 που αποτελεί αναστολέα της προσταγλανδίνης E2 και που έχει χρησιμοποιηθεί σε θεραπεία του μελάσματος με επιτυχία
- επίτευξη αντιοξειδωτικής δράσης, με αντιοξειδωτικά όπως οι βιταμίνες E, C και B
- η αναστολή των ROS, με παράγοντες όπως το αζελαϊκό οξύ
- η μείωση της έκφρασης του γονιδίου MIFIT, με φλαβονοειδή όπως η ρεσβερατρόλη
- η αναστολή της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης και της  $\alpha$ -MSH με την ανδεκυλενοϋλοφαινυλαλανίνη (Undecylenoyl phenylalanine) που αποτελεί ένα νέο παράγοντα λεύκανσης του δέρματος που δρα ως ανταγωνιστής της  $\alpha$ -MSH και του  $\beta$ -αδρενεργικού υποδοχέα ( $\beta$ -ADR) κλπ. [7, 25, 33]

Γενικά, στον επιδερμικό τύπο μελάσματος είναι πιο αποτελεσματική η εφαρμογή τοπικών παραγόντων, όπως η υδροκινόνη, η αρβουτίνη, η μεκινόλη, η ρουσινόλη, η N-ακετυλο-4-S-κυσταμινυλοφαινόλη, τα ρετινοειδή, το αζελαϊκό οξύ, το κοχικό οξύ, τα αντιοξειδωτικά (βιταμίνη C, βιταμίνη E, ψευδάργυρος), η νιασιναμίδη (βιταμίνη B3), τα κορτικοστεροειδή, οι βοτανικοί παράγοντες (φλαβονοειδή, εκχύλισμα γλυκόριζας, σόγια, γαλλική επιγαλλοκατεχίνη, προανθοκυανιδίνη, αλωεσίνη, ελλαγικό οξύ, γεντισικό οξύ, υδροξυκουμαρίνες, κινναμωμικό οξύ κλπ). [7] Από τους τοπικούς παράγοντες, αξίζει να σημειωθεί το ότι ενώ η υδροκινόνη θεωρείται η πιο αποτελεσματική επιλογή, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί επ' αόριστον, διότι παρουσιάζει διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, αποχρωματισμό νυχιών, τηλαγγειεκτασίες, ατροφία της επιδερμίδας, εξωγενή ωχρόνωση κλπ, και, επίσης, θεωρείται ακατάλληλη για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, αφού εμπίπτει στην κατηγορία κινδύνου C του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA).

[43] Οι συνδυαστικοί τύποι τοπικών θεραπειών θεωρούνται ότι έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, όπως:

- ο τύπος Kligman-Willis ( 5% υδροκινόνη, 0,1% τρετινοΐνη και 0,1% δεξαμεθαζόνη [αιθανόλη και προπυλενογλυκόλη 1:1 ή σε υδρόφιλη πομάδα])
- η κρέμα τριπλού συνδυασμού που πρόκειται για τροποποιημένη έκδοση της φόρμουλας των Kligman και Willis (4% υδροκινόνη, 0,05% τρετινοΐνη και 0,01% ακετονίδιο φθοριοκινολόνης ή φλουοκινολόνης [fluocinolone acetonide])
- ο συνδυασμός υδροκινόνης, υαλουρονικού οξέος και γλυκολικού οξέος
- ο συνδυασμός υδροκινόνης 4%, ρυθμιστικού γλυκολικού οξέος 10%, ασκορβικού οξέος και αντηλιακού με βιταμίνη E
- ο συνδυασμός λινολεϊκού οξέος 2%, λινκομυκίνης 2% και βαλερικής βηταμεθαζόνης 0,05% [33]

Οι χημικές απολεπίσεις (peeling), όπως peeling με γλυκολικό οξύ (GA), με σαλικυλικό οξύ (SA) που μειώνει τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση παρουσιάζοντας αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, με τριχλωροξικό οξύ (TCA), με γαλακτικό οξύ (LA), με πυρουβικό οξύ κλπ, χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση της μελανίνης, [33] αλλά παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα και ποσοστό υποτροπής. [7] Οι θεραπείες με laser χρησιμοποιούνται σε ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά δε θεωρούνται τόσο αξιόλογες, λόγω του πολύ αυξημένου κινδύνου εμφάνισης παρενεργειών· όταν ο φωτότυπος του δέρματος είναι υψηλός, δηλαδή όταν το δέρμα είναι σκουρόχρωμο, απαιτούνται αποχρωματιστικά μέσα πριν και μετά τη θεραπεία, για αποφυγή της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης που αναμένεται να εμφανιστεί σίγουρα. [33] Γίνεται χρήση συσκευών έντονου παλμικού φωτός (IPL), κλασματικών laser και laser ραδιοσυχνοτήτων ή χρωστικών ουσιών (micro, pico, Q-switched)· [33] συνήθως χρησιμοποιούνται με καλή σχετικά αποτελεσματικότητα το erbium:YAG, ο συνδυασμός παλμικού CO<sub>2</sub> + Q-switched αλεξανδρίτη, ενώ συνιστάται ο συνδυασμός τους με άλλες θεραπείες, όπως θεραπεία με laser + χημικά peeling + τοπικές θεραπείες, πχ Q-switched laser αλεξανδρίτη + 15-25% TCA peel + διάλυμα Jessner [18, 61]

Γενικότερα, οι θεραπείες για το μέλασμα ακολουθούν το πρότυπο των θεραπειών «γραμμών» ως προς την επιλεξιμότητά τους. Έτσι, στη θεραπεία πρώτης γραμμής ανήκουν οι τοπικοί παράγοντες λεύκανσης· συγκεκριμένα, για το ήπιο μέλασμα χρησιμοποιείται κρέμα υδροκινόνης 4%, ενώ για μέτριο έως σοβαρό μέλασμα προκρίνεται η τριπλή κρέμα συνδυασμού (TCC) φθοριοκινολόνης, υδροκινόνης και τρετινοΐνης ως

αρχική θεραπεία από την κρέμα υδροκινόνης. Στις θεραπείες δεύτερης γραμμής ανήκουν οι χημικές απολεπίσεις και η per os χορήγηση τρανεξαμικού οξέος, για μέλασμα που δεν ανταποκρίνονται στις τοπικές θεραπείες. Στις θεραπείες τρίτης γραμμής ανήκουν τα laser και, γενικότερα, οι φωτοθεραπείες, για το μέλασμα που οι τοπικές θεραπείες και οι χημικές απολεπίσεις συνήθως αποτυγχάνουν. [24, 61] Στους πιθανούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση της θεραπείας ανήκουν, μεταξύ άλλων, η γενετική και οικογενειακή προδιάθεση, οι φωτότυποι III – VI, η εξωγενής ωχρόνωση (απαγορεύεται η χρήση υδροκινόνης στην εμφάνισή της), η μακροχρόνια χρήση στεροειδών και το μέλασμα μικτού τύπου.[61]

Τέλος, η προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία έχει πολύ σημαντικό ρόλο στην όλη αντιμετώπιση του μελάσματος, τόσο για την πρόληψή του όσο και για την επιτυχή έκβαση της αντιμετώπισής του, για καλύτερα και πιο διαρκή αποτελέσματα και για αποφυγή υποτροπών. Συνιστάται ο κατάλληλος προστατευτικός ρουχισμός και η χρήση αντιηλιακών ευρέος φάσματος, τα οποία πρέπει να εφαρμόζονται σε καθημερινή βάση και καθόλη τη διάρκεια του έτους, σε επαρκή ποσότητα και επανάληψη κάθε δύο με τρεις ώρες, και από τα οποία τα πιο αποτελεσματικά για το ορατό φως θεωρούνται εκείνα που περιέχουν οξείδιο του σιδήρου σε συγκεντρώσεις άνω του 3%. Επίσης, συνιστάται η εφαρμογή κατάλληλου καλυπτικού μακιγιάζ (στις γυναίκες) και η αποφυγή της χρήσης των αρωματικών καλλυντικών. [7, 24, 25]

### **3.1.2. Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση**

Η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση (Post-inflammatory hyperpigmentation – *PIH*) αποτελεί μια μικτή (επιδερμική-δερματική) μελαγχρωματική αλλοίωση που σχετίζεται με τη μελανίνη. Προκύπτει από δερματική φλεγμονή ή τραυματισμό και πρόκειται για μια μορφή αντιδραστικής επίκτητης υπερμελάγχρωσης [Davis et al., 2010<sup>17</sup>, 50] που αναπτύσσεται δευτερογενώς λόγω της φλεγμονώδους διαδικασίας, [7] ενώ θεωρείται μια κοινή δερματολογική πάθηση που απαντάται σε όλους τους τύπους δέρματος, αλλά είναι πιο εμφανής στο έγχρωμο δέρμα. [Woolery-Lloyd et al., 2011<sup>75</sup>, 17] Θεωρείται ότι μπορεί να επιδεινωθεί με τη δράση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) ή λόγω κάποιας επίμονης ή υποτροπιάζουσας φλεγμονής. [17, 50]

Οι βλάβες εμφανίζονται ως ακανόνιστες σκούρες κηλίδες, ποικίλου μεγέθους και σε σημεία προηγούμενου τραυματισμού ή φλεγμονής, [17, 54, 71] σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές, όπως το πρόσωπο, οι ώμοι και ο κορμός. [42] Η θέση που εντοπίζεται η

περίσσεια της μελανίνης μέσα στις στιβάδες του δέρματος είναι αυτή που θα καθορίσει το χρωματισμό του. Η επιδερμική υπερμελάγχρωση θα εμφανιστεί με μελανό, καστανό ή σκούρο καφέ χρώμα και μπορεί να επιμείνει για μήνες ή χρόνια για να υποχωρήσει χωρίς θεραπεία. Η υπερμελάγχρωση μέσα στο χόριο εμφανίζεται ως κυανόχρωμη-γκρι και ενδέχεται να παραμείνει σε μόνιμη βάση ή να υποχωρήσει μετά από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία. [17]

Η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση μπορεί να έχει σημαντικές ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής ενός ατόμου, ιδίως με φυτότυπο κατά Fitzpatrick IV έως VI, καθώς οι μελαγχρωματικές αλλαγές εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα σε αυτούς τους πληθυσμούς και συχνά είναι πιο εμφανείς στο σκουρόχρωμο δέρμα. [17, 50, 54] Εμφανίζεται συνήθως σε Αφροαμερικανούς, Λατινοαμερικάνους, Ασιάτες, σε κατοίκους των νησιών του Ειρηνικού και σε άτομα με καταγωγή από τη Μέση Ανατολή, ενώ πιο σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης της νόσου θεωρείται ο βαθμός μελάγχρωσης παρά η φυλή/εθνικότητα. Γενικότερα, εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα σε σκουρόχρωμα άτομα, [17] λόγω αυξημένης δραστηριότητας των μελανοκυττάρων. [42]

Η αιτιολογία της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης εντοπίζεται στην ύπαρξη τραυματισμού ή φλεγμονής που προκαλεί την υπερμελάγχρωση, ενώ υπάρχουν πολλοί παράγοντες που προδιαθέτουν και συντελούν στην ανάπτυξη της νόσου συμπεριλαμβανομένων ασθενειών όπως η ακμή (*acne vulgaris*), η ατοπική δερματίτιδα, η αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, ο δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος, το δυσχρωμικό ερύθημα *perstans*, η ψωρίαση, ο έρπης ζωστήρας. Άλλοι παράγοντες είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σε νυγμούς εντόμων, σε φάρμακα και καλλυντικά, και οι βλάβες όπως το χημικό ή ηλιακό έγκαυμα, οι ενθυλακωμένες τρίχες κλπ [7, 17, 42, 71, 75]

Η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση προκύπτει από την αντίδραση των μελανοκυττάρων στη φλεγμονή, η οποία προκαλεί υπερπαραγωγή ή/και ανακατανομή της μελανίνης με ακανόνιστη διασπορά. Όταν η νόσος περιορίζεται στην επιδερμίδα οδηγεί στην αύξηση της δραστηριότητας των μελανοκυττάρων που προκαλείται από τα προστανοειδή, τις κυτταροκίνες, τις χημειοκίνες, τα λευκοτριένια (πχ LT-C4 και LT-D4), τις προσταγλανδίνες E2 και D2, τη θρομβοξάνη-2, την ιντερλευκίνη (IL)-1, την IL-6, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α, τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) και άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, καθώς και από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (πχ μονοξειδίο του αζώτου) που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους



διαδικασίας, με αποτέλεσμα την υπερτροφία των επιδερμικών μελανοκυττάρων που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής και της μεταφοράς μελανίνης στα γύρω κερατινοκύτταρα. Επιπλέον, από τη φλεγμονή προκαλείται βλάβη της βασικής μεμβράνης, μέσω της αποδόμησης του κολλαγόνου IV, και διαρροή μελανινών από τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας, συσσώρευση μελανοφάγων κοντά στα αιμοφόρα αγγεία και στο χόριο και, κατά συνέπεια, δερματική υπερμελάγχρωση. Όταν η νόσος εμφανίζεται μέσα στο χόριο προκύπτει από βλάβη που προκαλείται από φλεγμονή στα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας, που απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες μελανίνης, η οποία, στη συνέχεια, φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα (μελανοφάγα) στο ανώτερο χόριο, δημιουργώντας μια κυανόχρωμη-γκρι εμφάνιση στο δέρμα στο σημείο του τραυματισμού. Τα μελανοφάγα δύνανται, επίσης, να μετακινηθούν στην επιδερμίδα, να φαγοκυτταρώσουν τα εκεί μελανοσώματα και να επιστρέψουν, εκ νέου, στο χόριο, ενώ η μελανίνη εντός των μελανοφάγων μπορεί να παραμείνει για διάστημα ετών. [7, 17, 42, 54, 71]

Ο βασικός τόνος του δέρματος, ο τύπος και η ένταση του τραυματισμού ή της φλεγμονής και οι συνήθειες ηλιακής έκθεσης του ατόμου αποτελούν κάποιους εκ των παραγόντων που επηρεάζουν το χρόνο που απαιτείται για την εξομάλυνση της δυσχρωμίας, ο οποίος ενδέχεται να διαρκέσει χρόνια. [71] Η θεραπεία της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης θα πρέπει να αρχίζει νωρίς για την ταχύτερη υποχώρησή της νόσου και για την πρόληψη περαιτέρω σκούρυνσης του δέρματος, ξεκινώντας με την αντιμετώπιση της αρχικής φλεγμονώδους κατάστασης. Παράλληλα, η θεραπεία δεν πρέπει να προκαλεί ερεθισμό στο δέρμα, ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση της νόσου [17, 50]

Οι τοπικοί αναστολείς της τυροσινάσης, όπως η υδροκινόνη, το αζελαϊκό οξύ, το κοχικό οξύ, η αρβουτίνη και ορισμένα εκχυλίσματα γλυκόριζας, μπορούν να αποχρωματίσουν αποτελεσματικά τις περιοχές της υπερμελαγχρωματικής νόσου. Άλλοι λευκαντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν ρετινοειδή, μεκινόλη, ασκορβικό οξύ, νιασιναμίδη, N-ακετυλογλυκοζαμίνη και εκχύλισμα σόγιας, ενώ υπάρχουν και άλλες θεραπείες. Η τοπική θεραπεία είναι συνήθως αποτελεσματική για την επιδερμική μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, ενώ η βαθύτερη μελάγχρωση δεν ανταποκρίνεται καλά σε αυτούς: [17, 50] ωστόσο, ορισμένες διαδικασίες, όπως η χημική απολέπιση, η θεραπεία με λέιζερ, η κρυοθεραπεία, μπορούν να βοηθήσουν στη θεραπεία της ανθεκτικής υπερμελάγχρωσης. [17]

Η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελείται συνήθως από τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων σε συνδυασμό με φωτοπροστασία. Περιλαμβάνει εφαρμογή υδροκινόνης 4% και αντιηλιακή προστασία, ενώ για πρόσθετη θεραπεία που απαιτείται μετά από 8 – 12 εβδομάδες θεραπείας προτείνεται συνδυαστική θεραπεία που περιλαμβάνει υδροκινόνη + άλλους λευκαντικούς παράγοντες (ρετινοειδή, γλυκολικό οξύ, κοχικό οξύ, ασκορβικό οξύ, βιταμίνη E) ή χημική απολέπιση (γλυκολικό οξύ, σαλικυλικό οξύ, τριχλωροξικό οξύ, διάλυμα Jessner) ή laser/φωτοθεραπεία (φωτοδυναμική θεραπεία μπλε φωτός, κλασματική φωτοθερμόλυση, χρήση Nd:YAG). Όταν υπάρχει αλλεργία στην υδροκινόνη ή προηγούμενη μακροχρόνια χρήση της, για αποφυγή εξωγενούς ωχρόνωσης, η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει άλλους λευκαντικούς παράγοντες, όπως τρετινοΐνη, αδαπαλένη, μεκινόλη, αζελαϊκό οξύ, συν την αντιηλιακή προστασία, ενώ για πρόσθετη θεραπεία που απαιτείται μετά από 8 – 12 εβδομάδες θεραπείας συνιστάται χημική απολέπιση ή θεραπεία με laser/φως, όπως και προηγούμενως. [17]

Η θεραπεία της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης με laser έχει ποικίλα, αλλά συχνά μη ικανοποιητικά αποτελέσματα, ενώ μπορεί να επιφέρει επιδείνωση της μελάγχρωσης, για αυτό και συνιστάται η δοκιμαστική χρήση σε μικρές περιοχές πριν από τη θεραπεία ολόκληρης της περιοχής. [18]

Συνήθως, καλύτερα αποτελέσματα παρέχονται από τη συνδυαστική θεραπεία, όπως οι φόρμουλες τριπλού συνδυασμού Kligman (υδροκινόνη 2%, τρετινοΐνη [Retin-A] 0,025%, και μομεταζόνη [Elocon] 0,1%) και Tri-luma (υδροκινόνη 4%, τρετινοΐνη 0,05%, ακετονίδιο της φθοριοκινόλης 0,01%). [54, 75]

Η φωτοπροστασία, η οποία αποτελεί σημαντικότερη πτυχή της επιτυχημένης αντιμετώπισης της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, συνιστάται στη χρήση αντιηλιακών ευρέος φάσματος (UVB και UVA), ενώ και η προστασία από το ορατό φως θεωρείται σημαντική. [50] Τα αντιηλιακά με αντιοξειδωτικά και άλλους παράγοντες που στοχεύουν στη χρωστική, όπως το εκχύλισμα γλυκόριζας και σόγιας, έχουν ιδιαίτερη αξία για την πρόληψη και τη θεραπεία της μελάγχρωσης. [75]

### 3.1.3. Ηλιακές φακίδες

Οι ηλιακές φακίδες (solar lentigos ή lentigines – SL) ονομάζονται, επίσης, ως ακτινικές (actinic lentigos), γεροντικές (lentigo senilis), κηλίδες ηλικίας (age spots) ή ηπατικές κηλίδες (liver spots) και αποτελούν καλοήθειες [Kim et al., 2021<sup>30</sup>, 18, 50] επιδερμικές υπερμελαγχρωματικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη μελανίνη.

Εμφανίζονται ως εντοπισμένες, καλά περιγραφόμενες μορφές επίκτητων, επίπεδων, ομοιόμορφων και μικρών μελαγχρωματικών κηλίδων στο δέρμα, συνήθως στρογγυλών, αλλά και ωοειδών ή ακανόνιστα σχηματισμένων, με χρώμα που κυμαίνεται από ανοιχτό κίτρινο έως σκούρο καφέ και με διάμετρο που ποικίλλει από 1 mm έως 3 cm. [7, 11, 30, 42, 50, 54, 71] Αφορούν κυρίως ηλιοεκτεθειμένες περιοχές και εντοπίζονται συνήθως στις κνήμες, τα χέρια, τους βραχίονες, τα αντιβράχια, το στήθος, το άνω μέρος της πλάτης και, περισσότερο, στο πρόσωπο. [7, 30, 42, 54, 71] Εμφανίζονται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και θεωρείται ότι προκαλούνται από οξεία και παρατεταμένη, μη προστατευμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και από την συνεπόμενη χρόνια φλεγμονή, [7, 18, 30, 50] ενώ η χρόνια έκθεση στον ήλιο και σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι ατμοσφαιρικοί ρύποι (πχ σωματιδιακή ύλη και αέριο NO<sub>2</sub>) μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξή τους· [18, 30] ωστόσο, δε σκουραίνουν ούτε αυξάνει ο αριθμός τους κατά την έκθεση στον ήλιο. [50] Θεωρούνται κλινικά σημάδια της φωτογήρανσης και υποδεικνύουν το βαθμό ηλιακής έκθεσης ενός ατόμου κατά τη διάρκεια της ζωής του. [42] Με συχνότητά που αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία, με υψηλό επιπολασμό σε άτομα της λευκής φυλής (περί το 90% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 60 ετών) [71] και από τις συχνότερες επιδερμικές υπερμελαγχρωματικές διαταραχές στον Ασιατικό πληθυσμό, οι ηλιακές φακίδες επιφέρουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. [30]

Η υπερμελάγχρωση των ηλιακών φακίδων οφείλεται κυρίως στον πολλαπλασιασμό των υπαρχόντων μελανοκυττάρων στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας, καθώς και από τα αυξημένα σύμπλοκα μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα. [15, 54] Πιο συγκεκριμένα, η παθογένεση της μελάγχρωσης στις ηλιακές φακίδες ρυθμίζεται από πολύπλοκες οδούς με ορμονικό, αυτοκρινικό, παρακρινικό ή ενδοκρινικό τρόπο, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση της τυροσινάσης και αυξημένες ποσότητες μιτοχονδρίων στα μελανοκύτταρα, με αμετάβλητο μέγεθος μελανοσωμάτων και πυκνότητα μελανοκυττάρων κατά μήκος των δερματοεπιδερμικών συνδέσεων. [30, 54] Οι ηλιακές φακίδες παρουσιάζουν διεύρυνση και επιμήκυνση των κορυφογραμμών της δερματο-επιδερμικής συμβολής, με συνέπεια την ύπαρξη προεξοχών της επιδερμίδας μέσα στο χόριο, μαζί με τροποποιημένη έκφραση του KGF (αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων), του FGF7 (αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 7), του SCF (παράγοντας βλαστικών κυττάρων) και των συστατικών της δερματικής εξωκυτταρικής μήτρας. Αυτός ο τύπος φωτοβλάβης, συσχετισμένος με παραλλαγές στα γονίδια MC1R και SLC45A2, επηρεάζει κυρίως τα άτομα της λευκής φυλής και τους Ινδούς, ενώ γενετικές παραλλαγές σε τέσσερα γονίδια (IRF4, MC1R, ASIP και BNC2), έχουν συσχετιστεί με ηλιακές φακίδες που αποκτώνται κατά τη γήρανση στο

καυκάσιο δέρμα. [42] Επίσης, με την υπερμελάγχρωση των ηλιακών φακίδων σχετίζονται διάφοροι μελανογόνοι αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας βλαστικών κυττάρων (stem cell factor), ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (granulocyte–macrophage colony-stimulating factor), ο βασικός παράγοντας ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor), ο αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων (keratinocyte growth factor), η προσταγλανδίνη E2 (prostaglandin E2 – PGE2), η ιντερλευκίνη-1α (interleukin-1α) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α). Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός ενεργοποίησης των μελανοκυττάρων στις ηλιακές φακίδες παραμένει ασαφής. [30]

Η διαφορική διάγνωση των ηλιακών φακίδων περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τη μελαγχρωματική ακτινική κεράτωση, τη μελαγχρωματική, επίπεδη σμηγματορροϊκή κεράτωση, τις εφηλίδες, την κεράτωση που μοιάζει με λειχήνα, τις κηλίδες café au lait και την κακοήγη φακίδα (lentigo maligna). [50, 54] Απαιτείται βιοψία σε περίπτωση ταχείας ανάπτυξης ή αλλαγής μιας κηλίδας, σε περίπτωση συνύπαρξης συμπτωματικών βλαβών (πχ πόνος, κνησμός, εύκολη αιμορραγία, κακή επούλωση), άτυπων βλαβών ή βλαβών με ύποπτα χαρακτηριστικά για μελάνωμα. [54] επίσης, βιοψία χρειάζεται και για τη διαφορική διάγνωση των ηλιακών φακίδων από τη lentigo maligna, ώστε να γίνει σωστή επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, [50] αφού η lentigo maligna δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται με laser όπως οι ηλιακές φακίδες, και αυτό διότι, ενώ στην αρχή μπορεί να επιτευχθούν εξαιρετικά αισθητικά αποτελέσματα, συνήθως παρατηρούνται υποτροπές, καθώς η lentigo maligna έχει συχνά ένα αμελανωτικό τμήμα που δεν παρουσιάζει ευαισθησία στη θεραπεία με laser και θα επιτρέψει την επανεμφάνιση της βλάβης. [18]

Παρά την καλοήθειά τους, λόγω των αρνητικών επιδράσεών τους στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου, πολλές φορές αποφασίζεται η θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων. Οι επιλογές θεραπείας μπορούν να διακριθούν σε δύο κύριες κατηγορίες, στις φωτοχημικές (laser, έντονο παλμικό φως και χημικά peeling) και στις τοπικές εφαρμογές συγκεκριμένων δραστικών παραγόντων λεύκανσης (πχ υδροκινόνη, ρετινοειδή). [50, 54, 71] Η τοπική εφαρμογή λευκαντικών ουσιών στοχεύει στην αναστολή της παραγωγής μελανίνης, τον αποκλεισμό της βιοδιέγερσης μελανοκυττάρων και την καταστολή της παράδοσης μελανίνης στα τελικά κύτταρα δέκτες, αλλά έχει αποδειχθεί ότι οι προσεγγίσεις με laser είναι αποτελεσματικότερες από τις τοπικές θεραπείες ή το υγρό άζωτο (κρυοθεραπεία) για τη θεραπεία των ηλιακών φακίδων. [50] Τα χημικά peeling με διάλυμα τριχλωροοξικού οξέος 30% έως 35% ή η κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο μειώνουν σε σημαντικό βαθμό τις ηλιακές φακίδες, αλλά συχνά παρουσιάζονται υποτροπές. Η

κρυοθεραπεία σχετίζεται με πόνο και πιθανότητα υπερμελάγχρωσης, για αυτό και συνιστώνται επαναλαμβανόμενες συνεδρίες σύντομης διάρκειας κρυοθεραπειών (λιγότερο από πέντε δευτερόλεπτα) αντί της πιο έντονης εφάπαξ θεραπείας. Αναφορικά με τους τοπικούς λευκαντικούς παράγοντες, η υδροκινόνη είναι αποτελεσματική, αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπερευαισθησία και ακμή. Η κρέμα τριπλού συνδυασμού (φθοριοκινολόνη 0,01% / υδροκινόνη 4% / τρετινοΐνη 0,05% [Tri-luma]) είναι, επίσης, αποτελεσματική και, μάλιστα, σε συνδυασμό με κρυοθεραπεία παρουσιάζει ακόμα καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων, από ό,τι η κάθε θεραπεία μεμονωμένα. Επιπλέον, τα ρετινοειδή όπως το ταζαροτένιο (0,1% κρέμα), η τρετινοΐνη (0,025% έως 0,05%) και το πήκτωμα προσαρμολίνης (Differin, 0,1% ή 0,3%) παρουσιάζουν τη δυνατότητα μείωσης της μελάγχρωσης. Το τζελ αδαπαλένης 0,1% έχει εγκριθεί για OTC (μη συνταγογραφούμενη) χορήγηση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ. [54] Επίσης, από διάφορα στοιχεία θεωρείται ότι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor – EGF) εμπλέκεται στη ρύθμιση της μελανογένεσης, μέσω της αντιοξειδωτικής του δράσης ως παράγοντας αντι-μελανογένεσης, μέσω της καταστολής της δραστηριότητας τυροσινάσης ή μέσω της μείωσης της φλεγμονής και της προώθησης των επιδράσεων στην αναγέννηση του επιδερμικού φραγμού σε κατεστραμμένους ιστούς, [30] και έτσι, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συνεπικουρεί στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών laser. Τα διάφορα laser που χρησιμοποιούνται είναι τα laser Q-switched Nd:YAG, Q-switched ρουμπινιού, αλεξανδρίτη, παλμικών χρωστικής 510 nm, CW αργού, CO<sub>2</sub> ή erbium, μεταξύ άλλων. [18] Το Q-switched Nd:YAG 532 nm θεωρείται ως καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων, καθώς, αφενώς το μήκος κύματος των 532 nm απορροφάται καλά από τη μελανίνη και αφετέρου τα μελανοσώματα μπορούν να καταστραφούν επιλεκτικά με το συγκεκριμένο laser, αφού τα εύρη παλμού είναι μικρότερα από το χρόνο θερμικής χαλάρωσης των μελανοσωμάτων, σύμφωνα με την αρχή της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης. [30] Επίσης, πολύ καλή αποτελεσματικότητα έχουν το laser αργού (488 nm, 514 nm) και το παλμικό laser χρωστικής 510 nm, ιδίως στις ελαφρές μελαγχρωματικές βλάβες με λιγότερη χρωμοφόρο ουσία. Αυτά τα laser μικρότερου μήκους κύματος απορροφώνται καλύτερα από τη μελανίνη, αλλά έχουν μικρότερη διείσδυση. [18] Άλλη μια στρατηγική θεραπείας με laser που παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα αποτελεί η χρήση ultrashort nano / picosecond συσκευών και long-pulsed (LP) συστημάτων. Τα συστήματα laser Ultrashort 532, 694, 755 nm Q-switched καταστρέφουν επιλεκτικά μελανοσώματα μέσα σε κερατινοκύτταρα και μελανοκύτταρα, περιορίζοντας την

«παράπλευρη θερμική βλάβη». Επίσης, τα συστήματα LP, όπως τα laser 595 nm PDL και 755 nm, και το IPL λειτουργούν με βάση την αρχή της εκτεταμένης θεωρίας της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης, μικροενισχύοντας τα παράπλευρα φωτοθερμικά αποτελέσματα σε μη φωτοαπορροφητικές βιολογικές δομές. Πρόσφατα, το ultrashort pulsed laser και το LP IPL συνδυάστηκαν επιτυχώς κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, γεγονός που αναδεικνύει το πλεονέκτημα των στρατηγικών συνδυασμού. [50] Συνήθως, οι ηλιακές φακίδες αποσβαίνουν μέσα σε 1-3 θεραπείες. [18, 50] Ωστόσο, οι θεραπείες laser παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, ειδικά σε άτομα με πιο σκούρο τύπο δέρματος. [30, 54] Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια θεραπεία που συνδυάζει τη χρήση του Q-switched Nd: YAG 532 nm laser και την τοπική εφαρμογή αλοιφής που περιέχει EGF. Από τη χρήση του Q-switched Nd: YAG 532 nm laser επιτυγχάνεται καταστροφή των μελανοσωμάτων και κυττάρων που περιέχουν μελανίνη, αλλά μπορεί να επηρεαστούν και τα αγγεία περιφερικά της βλάβης και να προκληθεί φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. Για την αποφυγή αυτής της επιπλοκής θα μπορούσε να εφαρμοστεί τοπικά σκεύασμα που να περιέχει EGF. Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) προάγει την επούλωση των τραυμάτων, διεγείροντας την επανεμφάνιση της κατεστραμμένης επιδερμίδας και προκαλώντας αγγειογένεση και συστολή τραύματος. Επιπλέον, επιδεικνύει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς και δυνατότητα να μειώνει άμεσα την παραγωγή μελανίνης, όπως προαναφέρθηκε. Έτσι, διερευνήθηκε πειραματικά ο συνδυασμός του Q-switched Nd: YAG 532 nm laser με αλοιφή που περιέχει EGF για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνδυαστικής αυτής θεραπείας. Τα συμπεράσματα φανέρωσαν πολύ καλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού, καθιστώντας την τοπική εφαρμογή της αλοιφής που περιέχει EGF ως μια αποτελεσματική και ασφαλή επικουρική επιλογή για τη θεραπεία των ηλιακών φακίδων με Q-switched Nd: YAG 532 nm laser, καταδεικνύοντας τη συνεργιστική δράση στην αποτελεσματική θεραπεία της νόσου, καθώς και στην πρόληψη της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. [30]

Η συστηματική χρήση αντιηλιακών ευρέως φάσματος και με υψηλό βαθμό προστασίας, η αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο, ειδικά κατά τις ώρες υψηλής ακτινοβολίας, ο τακτικός καθαρισμός του δέρματος και η επιδερμική φραγή με κατάλληλη προστατευτική φροντίδα, αποτελούν τρόπους πρόληψης των ηλιακών φακίδων που μπορούν να αποτρέψουν την εμφάνιση νέων αλλοιώσεων, την επανεμφάνιση των

θεραπευμένων βλαβών, ενώ ενδέχεται να οδηγήσουν και σε αυθόρμητη υποχώρηση ορισμένων προϋπάρχοντων βλαβών. [18, 50, 54]

### 3.1.4. Εξωγενής ωχρόνωση

Η εξωγενής ωχρόνωση (exogenous ochronosis) αποτελεί μια νόσο που προκαλεί υπερμελάγχρωση που δε σχετίζεται με τη μελανίνη. Η ωχρόνωση ως όρος προέρχεται από τη λέξη ωχρός (υποκίτρινος) και υποδηλώνει το χρωματισμό της χαρακτηριστικής δερματικής αλλοίωσης. Υπάρχουν δυο τύποι ωχρόνωσης, η ενδογενής και η εξωγενής.

Ο ενδογενής τύπος ωχρόνωσης αποτελεί μια κληρονομική διαταραχή με συστηματικά αποτελέσματα [Qorbani et al., 2020<sup>58</sup>, 7, 50, 71] και εμφανίζεται ως εκδήλωση της αλκαπτονουρίας, μιας σπάνιας αυτοσωματικής υπολειπόμενης πάθησης που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της οξειδάσης του ομογεντισικού οξέος (homogentisic acid – HGA). Η οξειδάση του ομογεντισικού οξέος εμπλέκεται στον μεταβολισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης και η απουσία της οδηγεί σε συσσώρευση πολυμερισμένου ομογεντισικού οξέος στους συνδετικούς ιστούς του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων, το οποίο προκαλεί τον σκούρο μπλε αποχρωματισμό των χόνδρινων ιστών, όπως οι χόνδροι των αυτιών ή οι αρθρικές επιφάνειες. [7, 58]

Η εξωγενής ή ψευδο- ωχρόνωση είναι μια σπάνια δερματοπάθεια που, στην ουσία, είναι η ίδια με την ενδογενή, αλλά με την απουσία των συστηματικών επιπλοκών της δεύτερης, και προκαλείται από την εξωγενή τοπική εφαρμογή ορισμένων χημικών παραγόντων που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση πολυμερισμένου HGA σε ιστούς που περιέχουν κολλαγόνο. [58, 71] Χαρακτηρίζεται από ασυμπτωματική υπερμελάγχρωση, με μπλε-γκρι έως κυανόμαυρες κηλίδες, σχετικά συμμετρικά κατανομημένες, που αντικατοπτρίζουν το ιστολογικό εύρημα των κίτρινων-καστανών αποθέσεων που βρίσκονται εντός των δερματικών στιβάδων, ενώ, επίσης, παρατηρούνται ερύθημα, οζίδια και μικροσκοπικές βλατίδες. Οι βλάβες εντοπίζονται στην κάτω γνάθο, τις παρειές, το μέτωπο, τους κροτάφους, τη μύτη, τις πλευρές του λαιμού, το άνω μέρος του θώρακα και το άνω μέρος της πλάτης, γενικά στις περιοχές του δέρματος με παρατεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. [7, 50, 58, 71] Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα, όπως στην Αφρική και τη Λατινική Αμερική, που χρησιμοποιούν για μεγάλο χρονικό διάστημα ορισμένα προϊόντα λεύκανσης του δέρματος που περιείχαν ουσίες φαινόλης. [58, 71]

Η ακριβής παθογένεια της εξωγενούς ωχρόνωσης δεν είναι σαφής. Μεταξύ άλλων, θεωρείται ότι είτε προκαλείται από την υψηλή συγκέντρωση υδροκινόνης που διεγείρει την τυροσινάση, οδηγώντας, κατά συνέπεια, σε αυξημένη υπερμελάγχρωση είτε από την τοπική αναστολή της ενεργοποίησης της οξειδάσης του ομογεντισικού οξέος που οδηγεί σε συσσώρευση πολυμερισμένου ομογεντισικού οξέος και ενεργοποίηση των ωχρονοτικών χρωστικών με το φως του ήλιου. [58] Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι προκαλείται, κατά κύριο λόγο, εξαιτίας της παρατεταμένης χρήσης τοπικών λευκαντικών κρεμών που περιέχουν υδροκινόνη. [7, 50, 58, 71] Άλλες ουσίες και φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση της νόσου είναι η φαινόλη και η ρεσορκινόλη, ανθελονοσιακά όπως η κινίνη, ο υδράργυρος, οι βενζολικές ουσίες και το πικρικό οξύ. [50, 58, 71] Η διαφορική διάγνωση της νόσου περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, το μέλασμα, τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, τη μελαγχρωματική δερματίτιδα εξ επαφής και την υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φάρμακα. [58, 71]

Η θεραπεία της εξωγενούς ωχρόνωσης θεωρείται δύσκολη και χωρίς σημαντικά ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η απολέπιση με ρετινοϊκό και γλυκολικό οξύ και η κρυοθεραπεία, ως επιλογές θεραπείας, δε θεωρούνται πολύ επιτυχημένες, ενώ πιο αποτελεσματικές θεωρούνται η χρήση Q-switched laser αλεξανδρίτη 755 nm, Q-switched laser ρουμπινιού, Q-switched Nd:YAG 1064 nm, CO<sub>2</sub> laser και η δερμοαπόξεση (dermabrasion). [50, 58, 71] Επιπλέον, ο συνδυασμός αφαιρετικών κλασματικών λέιζερ (CO<sub>2</sub> ή 2940 nm erbium) ή φωτοακουστικής κλασματικής αφαίρεσης και πολλαπλών σαρώσεων (έως 3 το πολύ) πλήρους δέσμης Q-switched Nd:YAG 1064 nm, ενδεχομένως να προσφέρει καλύτερα και ταχύτερα αποτελέσματα. Απαιτούνται, βέβαια, αρκετές συνεδρίες με laser για έναν ικανοποιητικό βαθμό αποτελεσματικότητας, ενώ συνιστάται ο συνδυασμός των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών (πχ δερμοαπόξεση που ακολουθείται από ελαφρά χημικά πήλινγκ ή δερμοαπόξεση με laser). Σημαντική, πάντα, είναι η αντιηλιακή προστασία, τόσο για την πρόληψη όσο και για την περαιτέρω βελτίωση των δερματικών αλλοιώσεων. [50]

### 3.1.5. Εφηλίδες

Οι εφηλίδες (ephelides) ή φακίδες αποτελούν επιδερμικές υπερμελαγχρωματικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη μελανίνη. Οι βλάβες εμφανίζονται ως μικρές, διακριτές, με σαφή όρια, μελαγχρωματικές κηλίδες, διαμέτρου 1 – 3 mm, με κυκλικό, ωοειδές ή ακανόνιστο σχήμα και ομοιόμορφο χρώμα, ερυθρό έως ανοιχτό καστανό. Είναι ως επί το



πλείστον ομοιόμορφες σε μέγεθος και κατανομή και ο αριθμός τους ποικίλλει από μερικές έως εκατοντάδες. Εντοπίζονται στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές και συγκεκριμένα στο πρόσωπο, τη μύτη και τις περιοχές των ζυγωματικών, το λαιμό, το στήθος και, γενικότερα, στον άνω κορμό, τη ραχιαία επιφάνεια των χεριών και τα πόδια. Σχετίζονται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και ο χρωματισμός τους φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με τις εποχές και το επίπεδο έκθεσης στον ήλιο. Εμφανίζονται περισσότερο ορατές μετά την έκθεση στον ήλιο και, συνήθως, κατά τους χειμερινούς μήνες, όταν αυτή διακόπτεται, εξασθενίζουν· η εξασθένηση παρατηρείται και με την πάροδο του χρόνου, με τη γήρανση. Οι ασθενείς με τάση εμφάνισης φακίδων πιθανώς να εμφανίσουν εκ νέου φακίδες, με οποιαδήποτε έκθεση στον ήλιο. [7, 18, 42, 50, 54, 71] Οι βλάβες εμφανίζονται από την παιδική ηλικία, μετά από έκθεση στον ήλιο, και παρατηρούνται συχνότερα σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα, ιδίως σε άτομα με κόκκινα ή ξανθά (μαλλιά φωτότυπος I – II) και λιγότερο σε πιο σκουρόχρωμα άτομα. [42, 50, 54, 71]

Τα μελανοκύτταρα στις εφηλίδες περιέχουν πολλαπλά μεγάλα μελανοσώματα. Έτσι, οι εφηλίδες παράγονται ως το αποτέλεσμα της αυξημένης φωτοεπαγόμενης μελανογένεσης και της μεταφοράς αυξημένου πλήθους μελανοσωμάτων, με μεγάλη περιεκτικότητα σε μελανίνη, από μελανοκύτταρα σε κερατινοκύτταρα. [42, 71] Σχετίζονται με την παραλλαγή του γονιδίου MC1R με μειωμένη λειτουργία που οδηγεί στην παραγωγή φαομελανίνης παρά ευμελανίνης, [50] ενώ στο σχηματισμό των υπερμελαγχρωματικών κηλίδων εμπλέκονται, επίσης, και τα γονίδια IRF4, ASIP, TYR, BNC2 και OCA2. [42] Οι εφηλίδες είναι καλοήθειες και δε δείχνουν τάση για κακοήθη μετασχηματισμό. Μερικές εφηλίδες ενδεχομένως να αντιπροσωπεύουν έναν υποτύπο ηλιακών φακίδων (solar lentigo), [71] ενώ οι βλάβες θα πρέπει να διαφοροποιούνται από νεανικές φακίδες (2 έως 10 mm) που εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία, και από ηλιακές (συνήθως 2 έως 20 mm) που συχνά εμφανίζονται αργότερα στη ζωή. [54]

Οι εφηλίδες είναι ασυμπτωματικές και η θεραπεία τους δεν είναι απαραίτητη. [54] Ωστόσο, εάν αποφασιστεί η θεραπεία τους, αυτή περιλαμβάνει τοπική εφαρμογή παραγόντων για λεύκανση του δέρματος, χημική απολέπιση, κρυοθεραπεία και θεραπεία με laser. [18, 50, 54, 71] Ως προς τη χρήση laser, λόγω ότι το ζητούμενο είναι η επιλεκτική φωτοθερμόλυση της φαιομελανίνης, ενδείκνυται η χρήση του Q-switched Nd:YAG laser στα 532 nm, αφού το συγκεκριμένο μήκος κύματος είναι το καλύτερο για τις εφηλίδες που παρουσιάζουν υψηλή περιεκτικότητα σε φαιομελανίνες. Η βελτίωση, δε, με τη μέθοδο αυτή είναι παροδική και απαιτούνται συνεχείς επαναλήψεις. [50] Για πρόληψη, προστασία

των αποτελεσμάτων και αποφυγή υποτροπών, απαραίτητα είναι τα μέτρα ηλιοπροστασίας, με χρήση αντιηλιακών ευρέος φάσματος. [18, 50, 71]

### 3.1.6. Κηλίδες Café-au-Lait

Οι κηλίδες Café-au-lait (Café-au-lait macules) θεωρούνται καλοήθειες και αποτελούν επιδερμικές υπερμελαγχρωματικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη μελανίνη. Εμφανίζονται ως ανοιχτόχρωμες μέχρι σκούρες καστανές, λεπτές, επίπεδες και επιφανειακές υπερμελανωτικές αλλοιώσεις, με καλά περιγραφόμενα όρια, υπό τη μορφή κηλίδων με διάμετρο από 1 mm έως 20 cm. [18, 50, 54, 81] Ιστολογικά, η υπερμελάγχρωση βρίσκεται εντός της επιδερμίδας και γιγαντιαία μελανοσώματα μπορεί να υπάρχουν τόσο στα μελανοκύτταρα της βασικής στιβάδας όσο και στα κερατινοκύτταρα. [18, 54] Συχνότερα εντοπίζονται στον κορμό και τους γλουτούς, σπανιότερα στο πρόσωπο, αλλά μπορεί να βρεθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. [50, 54] Ενώ παρατηρούνται κατά τη γέννηση ή αναπτύσσονται αμέσως μετά, εμφανίζονται συχνά μέσα στα πρώτα χρόνια της ζωής και πιο σπάνια μετά την ηλικία των 6. [50, 54, 81] Περίπου το 10% - 30% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει μια απομονωμένη κηλίδα Café-au-lait. Είναι ασυμπτωματικές και δε χρειάζονται θεραπεία. [54] Ενδεχομένως να συσχετίζονται με ορισμένες γονιδιακές δερματοπάθειες. [18] Η παρουσία έξι ή περισσότερων κηλίδων Café-au-lait (5 mm ή μεγαλύτερες προεφηβικά και 15 mm ή μεγαλύτερες μετά την εφηβεία) πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση για σημεία νευροϊνωμάτωσης-1 (neurofibromatosis-1 ή NF-1), καθώς και άλλες ασθένειες, όπως την NF-2, το σύνδρομο McCune-Albright, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Legius ή την αναιμία Fanconi. [50, 54]

Οι κηλίδες café-au-lait αντιμετωπίζονται με χειρουργική εκτομή ή θεραπεία με laser. [54] Το Q-switched Nd:YAG laser 532 nm ή το παλμικό λέιζερ 510 nm θεωρούνται επαρκώς αποτελεσματικά· ωστόσο, σε μια «ανθεκτική στα laser Q-switched» κηλίδα Café-au-lait, έχει αναφερθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς το Erbium:YAG laser. [18, 50] Σύμφωνα με μελέτες, το Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm θεωρείται ανώτερο από αυτό στα 532 nm, όσον αφορά τη βελτίωση της βλάβης και τη μείωση του πόνου, κυρίως σε άτομα ασιατικής καταγωγής που έχουν μεγάλες πιθανότητες ανάπτυξης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης (PIH), ειδικά με μήκος κύματος 532 nm· σε αντίθεση, σε καυκάσιο πληθυσμό τα 532 nm παρέχουν συνήθως καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τα 1064 nm. Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η υπομελάγχρωση,

παροδική στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ λιγότερο συχνά έχουν παρατηρηθεί λεύκανση, παροδική πορφύρα, υπερμελάγχρωση και ουλές. Οι επανεμφάνισεις θεωρούνται συχνές και παρατηρούνται μέσα σε λίγους μήνες· [50] ενώ οι βλάβες μπορεί να παραμείνουν καθαρές για διάστημα έως και ενός έτους, σε ποσοστό άνω του 50% των περιπτώσεων έχουν παρατηρηθεί υποτροπές, αυθόρμητες ή επαγόμενες από την υπερϊώδη ακτινοβολία. [18] Το LP (long pulsed) laser ρουμπινιού ενδεχομένως να παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τις υποτροπές, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στην επιπλέον επίδραση των μακρών παλμών στα θυλακικά μελανοκύτταρα. Επιπλέον, θεωρείται ότι η προστασία από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην αποφυγή υποτροπών. [50]

### **3.1.7. Δυσχρωμικό ερύθημα perstans**

Το δυσχρωμικό ερύθημα perstans (*Erythema dyschromicum perstans*) ή τεφροειδής δερματοπάθεια (*ashy dermatosis*), γκρίζα δερματοπάθεια (*gray dermatosis*) και δερματοπάθεια *cinicienta* (*dermatosis cinicienta*), όπως αλλιώς ονομάζεται, αποτελεί μια ιδιοπαθή χρόνια δερματική διαταραχή, [7] με χαρακτηριστική την ύπαρξη ασυμπτωματικού, βραδείας εξέλιξης, προοδευτικού εξανθήματος που προκαλεί δερματική χρώση σε περιορισμένες περιοχές. [71] Οι βλάβες εμφανίζονται συνήθως ως ωοειδείς ή κυκλικές, δημιουργώντας γκρίζες έως κυανοκαστανές κηλίδες που σταδιακά κατανέμονται συμμετρικά, ενώ συνήθως αναφέρεται και κνησμός. Σε πρώιμα στάδια μπορεί να έχουν ένα λεπτό, υπερυψωμένο και ερυθματώδες περίγραμμα που σύντομα εξαφανίζεται. Εντοπίζονται στον κορμό, τα άνω άκρα, το λαιμό και σπανιότερα στο πρόσωπο [7, 71] και έχει συσχετισθεί με συχνότερη εμφάνιση σε άτομα με καταγωγή από τη Λατινική Αμερική. [71]

Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη, ενώ φαίνεται ότι προκαλείται από διάφορους παράγοντες, όπως ο HIV, η κατάποση νιτρικού αμμωνίου, η από του στόματος (*per os*) χορήγηση σκιαγραφικών μέσων ακτίνων X, [7, 71] και λήψη φαρμάκων (πχ βενζοδιαζεπίνες, πενικιλίνη), η έκθεση σε φυτοφάρμακα ή τοξίνες, ενδοκρινολογικές παθήσεις, λοίμωξη από μαστιγοφόρο σκουλήκι, [71] η έκθεση σε χλωροθαλονίλη, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς μολυσματικούς παράγοντες, η χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C και η λεύκη. [7] Επίσης, το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο DR4 (*human leukocyte antigen DR4 – HLA-DR4*) θεωρείται ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου για δυσχρωμικό ερύθημα perstans σε μεξικάνους ασθενείς. [71] Πάντως, φαίνεται ότι στην παθογένεια της νόσου

εμπλέκεται ένας μηχανισμός που πυροδοτεί ανοσολογική αντίδραση σε κάποιο προσλαμβανόμενο συστατικό, επαφή με αυτό ή επαφή με μικροοργανισμό. [7, 71]

Η διαφορική της διάγνωση από άλλες νόσους περιλαμβάνει τον ομαλό μελαγχρωματικό λειχήνα, το λειχνοειδές εξάνθημα από φάρμακα, μολυσματικές ασθένειες (πχ λέπρα και πίντα [pinta]) και άλλες μορφές μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη αποτελεσματική θεραπεία. Τα στοματικά κορτικοστεροειδή, τα αντιβιοτικά (πχ δοξυκυκλίνη), τα ανθελονοσιακά, η ισονιαζίδη, η γκρισεοφουλβίνη και η θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία αναφέρονται ως θεραπείες με μεταβλητά αποτελέσματα, ενώ έχει αναφερθεί επιτυχία με δαψόνη και κλοφαζιμίνη. Οι τοπικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή και υδροκινόνη, γενικά, δεν παρουσιάζουν αποτέλεσμα. [71]

### **3.1.8. Ακτινικός ομαλός λειχήνας**

Ο ακτινικός ομαλός λειχήνας (Actinic lichen planus – *ALP* ή Lichen planus actinicus) ή υποτροπικός ομαλός λειχήνας (lichen planus subtropicus) ή τροπικός ομαλός λειχήνας (lichen planus tropicus) ή λειχνοειδής μελανοδερματίτιδα (lichenoid melanodermatitis) θεωρείται μια σπάνια παραλλαγή φωτοκατανεμημένου ομαλού λειχήνα που εμφανίζεται σε παγκόσμια κλίμακα, αλλά κυρίως σε άτομα των χωρών της Μέσης Ανατολής. Συχνά εμφανίζεται σε νεαρούς ενήλικες ή / και σε παιδιά, χωρίς προδιάθεση φύλου. Οι βλάβες συνήθως αποτελούνται από ερυθρές-καφέ πλάκες με δακτυλιοειδή διαμόρφωση, αλλά έχουν παρατηρηθεί υπερμελαγχρωματικές κηλίδες σαν του μελάσματος, ενώ παρατηρούνται και λεπτές φολίδες πάνω από τις ιώδεις βλάβες. Οι βλάβες συνηθέστερα εντοπίζονται στις περιοχές του μετώπου, του προσώπου και της ραχιαίας επιφάνειας των άνω άκρων και του λαιμού. Η εμφάνιση ή / και επιδείνωση των βλαβών παρατηρείται συχνότερα κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, ενώ μπορεί να υπάρξει αυθόρμητη βελτίωσή τους το χειμώνα. Η διαφορική διάγνωση του ακτινικού ομαλού λειχήνα περιλαμβάνει φωτοευαίσθητο λειχνοειδές φαρμακευτικό εξάνθημα, δισκοειδή ερυθρηματώδη λύκο, ακτινικό κνησμό, σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα και πολύμορφο εξάνθημα φωτός. Η θεραπεία περιλαμβάνει μέτρα προστασίας από την ηλιακή έκθεση. Οι διάφορες θεραπείες περιλαμβάνουν τοπικά και ενδοβλαβικά (εφαρμόζονται εντός της βλάβης) κορτικοστεροειδή, ανθελονοσιακά (πχ υδροξυγλωροκίνη), ακιτρετίνη και κυκλοσπορίνη, και παρουσιάζουν ποικίλη αποτελεσματικότητα. [71]

### **3.1.9. Συγγενής δερματική υπερμελανοκυττάρωση**

Ο σπίλος του Ota και ο σπίλος του Ito αποτελούν τύπους μιας ευρύτερης ομάδας, της συγγενούς δερματικής υπερμελανοκυττάρωσης (Congenital dermal hypermelanocytosis).

#### **3.1.9.1. Σπίλος του Ota**

Ο σπίλος του Ota (Ota naevus) αποτελεί μια δερματική υπερμελαγχρωματική αλλοίωση που σχετίζεται με τη μελανίνη και θεωρείται καλοήθης. Οι βλάβες έχουν τη μορφή συρρεουσών μεμονωμένων κηλίδων, μπλε-γκρι απόχρωσης, με διάμετρο που κυμαίνεται από μέγεθος κεφαλής καρφίτσας έως αρκετά χιλιοστά. Η συνολική εμφάνιση της συρροής των κηλίδων δίνει την εντύπωση μιας ακανόνιστης, οριοθετημένης κηλίδας με μέγεθος λίγων εκατοστών, αλλά και περισσότερων. Οι βλάβες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αποχρωματισμό του ματιού, συνήθως εμφανίζονται ετερόπλευρες, αλλά μπορεί να υπάρξουν και αμφοτερόπλευρες, και προτιμούν την κατανομή των δύο πρώτων διακλαδώσεων του τριδύμου νεύρου. Εντοπίζονται συχνότερα στην περιοφθαλμική περιοχή, το μέτωπο, τη μύτη, την περιοχή των παρειών, τον κρόταφο, το λοβό του αυτιού, την προ- και οπισθοωτιαία περιοχή και τους επιπεφυκότες. Ο σπίλος του Ota μπορεί να παραμείνει καθόλη τη διάρκεια της ζωής. [7, 18, 50, 71, 81]

Αφορά όλους τους τύπους δέρματος, ενώ εμφανίζεται κυρίως σε σκουρόχρωμα άτομα και συχνότερα στους ασιατικούς πληθυσμούς και στις γυναίκες. Οι βλάβες εμφανίζονται κατά τη βρεφική ηλικία, ως επί το πλείστον κατά τη γέννηση, και γύρω από την εφηβεία, ενώ η εμφάνιση τους σε ηλικίες μεταξύ 1 και 11 ετών και μετά από την ηλικία των 20 ετών είναι ασυνήθιστη. [7, 71, 81]

Τα ιστολογικά ευρήματα δείχνουν μακρά, δερματικά μελανοκύτταρα, σε ευρεία διασπορά στο ανώτερο μισό του δέρματος. [18]

#### **3.1.9.2. Σπίλος του Ito**

Ο σπίλος του Ito (Ito naevus) αποτελεί μια δερματική υπερμελαγχρωματική αλλοίωση που σχετίζεται με τη μελανίνη και εμφανίζεται με τη μορφή ενός επίμονου γκριζογάλανου μελαγχρωματισμού, με τα ίδια ιστολογικά χαρακτηριστικά του σπίλου Ota, και που εντοπίζεται, γενικά, στους ώμους ή τους βραχίονες. [18]

Τα δερματικά μελανοκύτταρα που βρίσκονται μέσα σε αυτές τις βλάβες περιέχουν μελανίνη και ανταποκρίνονται πολύ καλά στη θεραπεία με Q-switched laser ρουμπινιού, αλεξανδρίτη και Nd:YAG. [18, 50, 71] Τέσσερις έως οκτώ συνεδρίες θεραπείας απαιτούνται συνήθως για τη θεραπεία αυτών των βλαβών. Πιθανές παρενέργειες όπως μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, υπομελάγχρωση ή ουλές και υποτροπές είναι σπάνιες. [18] Τα Q-switched laser πικοδευτερολέπτων επιδεικνύουν μείωση της συχνότητας εμφάνισης υπομελάγχρωσης. Γενικότερα, ο λόγος της αποτελεσματικότητας προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες καταδεικνύει το Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm ως το χρυσό πρότυπο θεραπείας των σπίλων Ota και Ito. [50]

### 3.1.10. Σπίλος του Hori

Ο σπίλος του Hori ή επίκτητος αμφοτερόπλευρος σπίλος κηλίδων τύπου Ota (Hori naevus ή Acquired Bilateral Nevus of Ota-Like Macules – *ABNOM*) που ονομάζεται, επίσης, nevus fuscoeruleus zygomaticus, είναι μια δερματική μελαγχρωματική αλλοίωση και ιστολογικά αποτελεί μια μορφή επίκτητης δερματικής μελανοκυττάρωσης. Οι βλάβες έχουν τη μορφή κυανο-καστανών ή γκρι (στο χρώμα του σχιστόλιθου) κηλίδων που εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά στα ζυγωματικά, τις παρειές, το μέτωπο, τους κροτάφους, τα βλέφαρα, αλλά ενδεχομένως και σε άλλα μέρη του σώματος, [5, 7, 50, 71] ενώ δεν παρατηρείται συμμετοχή των βλεννογόνων των οφθαλμών και του στόματος. [7, 18, 71]

Η νόσος εμφανίζεται στην εφηβεία ή την ενηλικίωση, σε πολύ μεγάλη συχνότητα στον ασιατικό πληθυσμό, συνήθως σε Κινέζους και Ιάπωνες, και προσβάλλει κυρίως γυναίκες ηλικίας 20 – 70 ετών, και δη ηλικιωμένες. [7, 18, 50, 71]

Η επανενεργοποίηση των προϋπαρχόντων δερματικών μελανοκυττάρων θεωρείται ότι προκαλεί τη διαταραχή. Ως εκλυτικοί παράγοντες αναφέρονται η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV), το τραύμα, η φλεγμονώδης δερματοπάθεια και η εγκυμοσύνη, αλλά τα αυθόρμητα περιστατικά δεν είναι ασυνήθιστα. [50] Ιστολογικά, τα ενεργά μελανοκύτταρα του δέρματος που συνθέτουν μελανίνη βρίσκονται διασκορπισμένα στα θηλώδη και μεσαία τμήματα του δέρματος. [18] Οι βλάβες δεν παρουσιάζουν φωτοευαισθησία και κατά την εξέταση υπό το φως λυχνίας Wood δεν παρατηρείται ενίσχυση. [7] Η διαφορική διάγνωση του σπίλου του Hori περιλαμβάνει παθήσεις όπως μέλασμα, φακίδες ή εφηλίδες. [71]

Η κρυοθεραπεία και ο συνδυασμός Q-switched Nd:YAG laser 532 nm που ακολουθείται από Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm ή συνδυασμός CO<sub>2</sub> laser ή IPL με Q-switched laser ρουμπινιού, παρουσιάζουν διάφορα κλινικά αποτελέσματα. [71] Τα laser θεωρούνται αποτελεσματικά στη θεραπεία, γενικότερα, καθώς στοχεύουν τη μελανίνη. Τα αποτελέσματα της θεραπείας του σπίλου του Hori με Q-switched ruby, αλεξανδρίτη, και Nd:YAG laser είναι πολλά υποσχόμενα. [18] Πολλαπλές συνεδρίες laser είναι απαραίτητες για βέλτιστα αποτελέσματα. Η θεραπεία με laser ενέχει μεγάλη πιθανότητα πρόκλησης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. [18] Η νόσος ανταποκρίνεται πολύ καλά στη θεραπεία με Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm, συγκεκριμένα, [5, 50] σε πέντε περίπου συνεδρίες σε διαστήματα 4-6 εβδομάδων, με μέγεθος κηλίδας 5 mm, ένταση ροής 4-5 J/cm<sup>2</sup>, ενώ παρουσιάζει σπάνια υποτροπές. [5]

### **3.1.11. Σπίλος του Becker**

Ο σπίλος του Becker (Naevus Becker) αποτελεί μια μικτή (επιδερμική-δερματική) μελαγχρωματική αλλοίωση. Είναι μια επίκτητη διαταραχή. Οι βλάβες έχουν τη μορφή καλά περιγεγραμμένων υπερμελαγχρωματικών κηλίδων ή πλακών, με ακανόνιστο όριο, καστανού χρώματος και με μέγεθος που ποικίλλει. Συνήθως είναι μονήρεις και μονομερείς στην κατανομή, παρουσιάζουν υπερτρίχωση και εμφανίζονται στην περιοχή των μεγάλων αρθρώσεων, των ώμων, των αγκώνων και των ισχίων, καθώς και στο βραχίονα, την πλάτη, το στήθος ή τον κορμό, αλλά έχουν παρατηρηθεί και στο πρόσωπο. Η εμφάνισή της νόσου γίνεται κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, συνήθως στους άνδρες. [7, 18, 50, 81]

Τα διοδικά laser χαμηλής ροής και υψηλού ρυθμού επανάληψης και το LP laser ρουμπινιού 694 nm θεωρούνται αποτελεσματικά και ασφαλή για τη διαχείριση της υπερτρίχωσης. [50] Ως προς τη θεραπεία της υπερμελαγχρωματικής βλάβης, η εκτομή της επιδερμίδας και του επιφανειακού δέρματος με Er:YAG laser έχει ως αποτέλεσμα, περιστασιακά, τον πλήρη καθαρισμό της χρωστικής με μία μόνο θεραπεία, αλλά προκαλεί ερύθημα αρκετά μεγάλης διάρκειας. [18, 50] Γενικά, οι θεραπείες με laser παρουσιάζουν επιτυχή αποτελέσματα, αλλά και συχνές αποτυχίες και υποτροπές. [50]

### **3.1.12. Σπίλος Naevus**

Ο σπίλος Naevus (Naevus Spilus) αποτελεί μια επιδερμική υπερμελαγχρωματική αλλοίωση που σχετίζεται με τη μελανίνη. Ονομάζεται, επίσης, διάστικτος φακιδοειδής

σπίλος, ζωστηρόφορμος φακιδοειδής σπίλος ή διάστικτος σπίλος και αποτελεί μια σχετικά συνηθισμένη δερματική διαταραχή. Οι βλάβες εμφανίζονται ως πολλαπλές μικρές σκουρόχρωμες κηλίδες ή βλατίδες μέσα σε ένα φόντο τύπου κηλίδας café-au-lait. [18, 50, 81] Συνήθως εμφανίζεται ως μεμονωμένη βλάβη, αλλά μπορεί να έχει και τη μορφή πολλαπλών σε μια κατανομή τύπου ζωστήρας. Η τακτική παρακολούθηση της νόσου φαίνεται να είναι απαραίτητη. [50] Οποιαδήποτε αλλαγή στο μέγεθος ή το χρώμα του σπιλου οδηγεί σε υποψία κακοήθους μετασχηματισμού σε μελάνωμα. [18, 50]

Ως θεραπεία επιλογής θεωρείται η χειρουργική αφαίρεση. Ωστόσο, το Q-switched laser είναι σε θέση να αφαιρέσει τις μη ύποπτες για κακοήθεια βλάβες με τρόπο που δεν προκαλεί ουλές, αλλά παρουσιάζει αρκετά συχνές υποτροπές. Σε γενικές γραμμές, οι κηλίδες ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με λέιζερ, ενώ οι βλατίδες παρουσιάζουν μόνο φτωγή ανταπόκριση. [50]

### **3.1.13. Μπλε σπίλος**

Ο μπλε σπίλος (Blue naevus) αποτελεί δερματική υπερμελαγχρωματική αλλοίωση. Οι σπίλοι αυτοί εμφανίζονται με κυκλικό ή ωοειδές σχήμα, μικρό μέγεθος, λεία εμφάνιση και διάμετρο περίπου 1-5 χιλιοστά και εντοπίζονται σε πρόσωπο, λαιμό, χέρια, πόδια, τριχωτό της κεφαλής και γλουτούς.

Ως επί το πλείστον, παρουσιάζονται ως καλοήθεις, ενώ εξαιρετικά σπάνια, έχουν αναφερθεί και κακοήθεις μπλε σπίλοι. Εμφανίζονται αυθόρμητα σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες. Τα μελανοκύτταρα βρίσκονται βαθιά μέσα στο χόριο και το μπλε-μαύρο χρώμα προκύπτει από το φαινόμενο Tyndall της σκέδασης του φωτός από τους υπερκείμενους ιστούς. Οι μπλε σπίλοι συνήθως αφαιρούνται για την επίτευξη καλύτερης εμφάνισης. Η νόσος ανταποκρίνεται καλά σε θεραπεία με Q-switched laser, εφόσον η βλάβη δεν εκτείνεται στο βαθύ υποδόριο ιστό. [18]

### **3.1.14. Σπιλοκυτταρικός σπίλος**

Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος (Nevocytic Nevus ή Nevus Nevocellularis) αποτελεί μια μικτή (δερματική-επιδερμική) υπερμελαγχρωματική αλλοίωση. Οι σπίλοι αυτοί παράγονται από πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων, θεωρούνται καλοήθεις και εμφανίζονται κατά τη γέννηση ή αναπτύσσονται αργότερα. Οι βλάβες έχουν συνήθως τη μορφή κηλίδων σε διάφορες αποχρώσεις του καστανού χρώματος. Είναι αμφίβολο το αν η



θεραπεία με laser αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθους μετασχηματισμού μέσω ερεθισμού των μελανοκυττάρων ή τον ελαττώνει μέσω μείωσης του μελανοκυτταρικού φορτίου. [18]

### **3.1.15. Μελαγχρωματική σημγματορροϊκή κεράτωση και δερματοπάθεια *papulosa nigra***

Η δερματοπάθεια *papulosa nigra* (*dermatosis papulosa nigra*) φαίνεται να έχει προγενέστερη ηλικία έναρξης από εκείνη της σημγματορροϊκής κεράτωσης, αλλά είναι παρόμοια και θεωρείται παραλλαγή της μελαγχρωματικής σημγματορροϊκής κεράτωσης (*Pigmented seborrhoeic keratosis*). [71] Η σημγματορροϊκή κεράτωση αποτελεί επιδερμική υπερμελαγχρωματική διαταραχή που δε σχετίζεται με τη μελανίνη. Θεωρείται πολύ συχνή καλοήθης αλλοίωση. Οι βλάβες έχουν τη μορφή ασυμπτωματικών κηλίδων, με χρώμα ανοιχτό καστανό έως μαύρο και δημιουργούν παχιά, υπερκερατωτική επιδερμίδα, ενώ ενίοτε συνυπάρχει και κνησμός. Ο αριθμός, το μέγεθος και η συχνότητα των βλαβών αυξάνονται προοδευτικά με την ηλικία. [18, 50] Οι βλάβες της δερματοπάθειας *papulosa nigra* (μελανοβλατιδώδης) έχουν τη μορφή μελαγχρωματικών βλατίδων μεγέθους 1 έως 5 mm και εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα στις παρειές, το μέτωπο και, λιγότερο συχνά, στο λαιμό, το στήθος και την πλάτη. Εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας και αυξάνουν σε μέγεθος και αριθμό με την πάροδο του χρόνου, με κορύφωση την έκτη δεκαετία. Συνήθως οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές αλλά μπορεί περιστασιακά να παρουσιαστεί κνησμός ή ερεθισμός. [71]

Η δερματοπάθεια *papulosa nigra* εμφανίζεται συχνά σε Αφροαμερικανούς, κατοίκους των νησιών της Καραϊβικής με αφρικανική προέλευση και Υποσαχάριους Αφρικανούς πληθυσμούς. Η αιτία και η παθογένεση είναι άγνωστη. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει σημγματορροϊκή κεράτωση, ακροχορδόνια (*acrochordons*), μελανοκυτταρικούς σπίλους, φακίδες (*lentigines*), μυρμηκιές (*verrucae*) και άλλους όγκους. [71]

Η χρήση παλμικού πράσινου ή Q-switched laser εμφανίζει ταχεία και καλή αποτελεσματικότητα για τις βλάβες της μελαγχρωματικής σημγματορροϊκής κεράτωσης. [18] Για τις βλάβες της δερματοπάθειας *papulosa nigra*, θεραπείες όπως η δερμοαπόξεση και η κρυοθεραπεία ενδεχομένως να προκαλέσουν υπερ- ή υπομελάγχρωση, ουλές και σχηματισμό χηλοειδών. [50, 71] Το αφαιρετικό Er:YAG laser δείχνει καλή αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με την ασφαλεία από τον κίνδυνο υπομελάγχρωσης. Πολύ καλό αποτέλεσμα επιδεικνύει και η χρήση Nd:YAG 1064 nm μακρού παλμού. Μετά

τις θεραπείες, η προστασία από την ηλιακή έκθεση με αντιηλιακά υψηλού βαθμού προστασίας θεωρείται απαραίτητη. [50]

### **3.1.16. Δυσχρωμία ωρίμανσης**

Η δυσχρωμία ωρίμανσης (Maturation dyschromia) έχει τη μορφή διάχυτης υπερμελάγχρωσης σε ήδη σκουρόχρωμο δέρμα που εντοπίζεται, γενικά, στις πλευρές του μετώπου και στα ζυγωματικά, δίνοντας ακόμα πιο σκούρα απόχρωση, και πιθανώς οφείλεται στη μακροχρόνια έκθεση στον ηλιακή ακτινοβολία. Η διαφορική της διάγνωση περιλαμβάνει το μέλασμα, τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση ή την ακάνθωση nigricans. Τα προτεινόμενα σχήματα θεραπείας περιλαμβάνουν αντιηλιακή προστασία, εφαρμογή παραγόντων λεύκανσης του δέρματος, αντιοξειδωτικά, μικροδερμοαπόξεση ή/και χημικές απολεπίσεις. [71]

### **3.1.17. Μελαγχρωματική δερματίτιδα εξ επαφής**

Η μελαγχρωματική δερματίτιδα εξ επαφής (Pigmented contact dermatitis) ή μελάγχρωση του Riehl (Riehl melanosis) αποτελεί μια επίκτητη υπερμελαγχρωματική διαταραχή. Οι βλάβες εμφανίζονται με τη μορφή διάχυτων υπερμελαγχρωματικών κηλίδων, με χρώμα γκρι-σκούρο καφέ, [5, 7, 71] οι οποίες μπορεί να έχουν και κόκκινες και κυανές αποχρώσεις, ανάλογα με τον παράγοντα που τις προκαλεί. [71] Συνυπάρχουν περιστασιακά ερύθημα, απολέπιση ή κνησμός. Οι βλάβες εντοπίζονται στο μέτωπο, τους κροτάφους, το τριχωτό της κεφαλής και το λαιμό, και γενικότερα στα σημεία εφαρμογής καλλυντικών, συνήθως, ουσιών. [7, 71] Για την πρόκληση των βλαβών ενοχοποιούνται τα αλλεργιογόνα σε σαπούνια και καλλυντικά, τα αρώματα, το κουμκούμ (σκόνη που χρησιμοποιείται για τα παραδοσιακά κοινωνικά και θρησκευτικά σημάδια στο δέρμα των Ινδών), η χέννα και οι βαφές πίσσας άνθρακα, ιδιαίτερα το brilliant lake red R, καθώς και άλλα 1-φαινυλαζο-2-ναφθολοπαράγωγα, ενώ η υπεριώδης ακτινοβολία φαίνεται να επιτελεί σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, μέσω της πρόκλησης φωτοδερματίτιδας. [7]

Η θεραπεία έγκειται στην πλήρη αποφυγή του ύποπτου αλλεργιογόνου, ενώ τα μέτρα προστασίας από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, οι παράγοντες λεύκανσης του δέρματος και οι χημικές απολεπίσεις δύνανται να επιταχύνουν την υποχώρηση των αλλαγών μελάγχρωσης. [71] Επίσης, έχει αναφερθεί η καλή αποτελεσματικότητα ενός

θεραπευτικού σχήματος τριπλού συνδυασμού (laser χαμηλής ροής Q-switched Nd:YAG, κρέμα υδροκινόνης και χορήγηση per os τρανεξαμικού οξέος), μετά από 10 – 18 συνεδρίες. [5]

Μια σπανιότερη και πιθανή παραλλαγή της μελάγχρωσης Riehl ονομάζεται Erythroze peribuccale pigmentaire de Brocq, με τις φωτοδυναμικές ουσίες στα καλλυντικά να θεωρούνται ως οι παράγοντες πρόκλησης της νόσου που χαρακτηρίζεται από διάχυτη, συμμετρική ερυθροκαφέ χρώση γύρω από το στόμα και μπορεί να επεκταθεί στο μέτωπο, τους κροτάφους και στο σαγόι. Η μελάγχρωση μπορεί να υποχωρήσει μετά την εξάλειψη του ενοχοποιητικού παράγοντα. [71]

### **3.1.18. Επίκτητη αμφοτερόπλευρη μελάγχρωση του λαιμού σε περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Η επίκτητη αμφοτερόπλευρη μελάγχρωση του λαιμού σε περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Acquired bilateral melanosis of the neck in peri-menopausal women) αποτελεί μια δερματική μελανοκυτταρική ή μελανωτική υπερμελάγχρωση, που χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, καστανή έως γκριζα, κηλιδώδη ή διάστικτη μελάγχρωση, που εντοπίζεται αποκλειστικά στο λαιμό. Είναι ιδιαίτερα συχνή στις Ασιάτισσες γυναίκες κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Φαίνεται ότι αυτή η διαταραχή αποτελεί συνέχεια της μελάγχρωσης Riehl. [7]

### **3.1.19. Ποικιλόδερμα του Civatte**

Το ποικιλόδερμα του Civatte (Poikiloderma of Civatte) ή αυχενικό ιδιοπαθές ποικιλόδερμα (cervical idiopathic poikiloderma) αποτελεί μια συχνή δερματική μελαγχρωματική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από συνδυασμό τηλαγγειεκτασίας, δυσχρωμίας και επιφανειακής ατροφίας, σε δικτυωτό μοτίβο. Εντοπίζεται συμμετρικά τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του προσώπου, του λαιμού και του V του θώρακα, ενώ, χαρακτηριστικά, δεν επηρεάζει την περιοχή που σκιάζεται από το πηγούνι. Οι βλάβες είναι, συνήθως, ασυμπτωματικές, ενώ ορισμένες φορές παρουσιάζονται παρόμοια συμπτώματα με αυτά της ροδόχρου ακμής, διακριτικός καύσος και κνησμός. Αυτή η διαταραχή έχει χρόνια, καλοήγη, αλλά μη αναστρέψιμη πορεία. Το ποικιλόδερμα είναι πιο συχνό σε μετεμμηνοπαυσιακές καυκάσιες γυναίκες. Οι παράγοντες που το προκαλούν περιλαμβάνουν χρόνια έκθεση στον ήλιο, γενετική προδιάθεση, ορμονικούς παράγοντες σε

συνδυασμό με τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης, καθώς και φωτοευαισθητοποιητικές χημικές ουσίες που ενυπάρχουν σε αρώματα ή καλλυντικά. [7]

### **3.1.20. Θυλακική ερυθρομελάνωση προσώπου και αυχένα**

Η θυλακική ερυθρομελάνωση προσώπου και αυχένα (*Erythromelanosis follicularis faciei et colli – EFFC*) θεωρείται μια σπάνια μορφή υπερμελάγχρωσης. Οι βλάβες εμφανίζονται με τη μορφή προοδευτικών ερυθροκαστανών μελαγχρωματικών κηλίδων και τηλαγγειεκτασιών, ενώ χαρακτηριστικά εκδηλώνονται και μικρές οζώδεις βλατίδες. Εντοπίζονται στις παρειές, στις περιωτικές και περιαυχενικές περιοχές και στις πλευρές του λαιμού. Συχνά συνυπάρχουν με κεράτωση *plaris* (η οποία ονομάζεται και «δέρμα κότας», λόγω της χαρακτηριστικής εμφάνισης του δέρματος) του άνω μέρους του άκρων και του κορμού. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Εμφανίζεται, συνήθως, στην έναρξη της εφηβείας και επηρεάζει νέους και μεσήλικες άνδρες, αλλά μπορεί, επίσης, να επηρεάζει και γυναίκες, ενώ δεν έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία. Η θεραπεία περιλαμβάνει ισοτρετινοΐνη, τοπικά ρετινοειδή και υδροκινόνη. [7, 71]

### **3.1.21. Κηλιδωματική αμυλοείδωση**

Η κηλιδωματική αμυλοείδωση (*Macular amyloidosis*) είναι δερματοπάθεια που αποτελεί παραλλαγή της δερματικής αμυλοείδωσης. Οι βλάβες έχουν τη μορφή συμμετρικών κνησιμωδών, σκούρων καστανών, κυματιστών ή δικτυωτών μελαγχρώσεων που εντοπίζονται στις κεντρικές περιοχές του άνω μέρους της πλάτης, του στήθους, των άκρων και του προσώπου. Οι βλάβες δεν παρουσιάζουν φωτοευαισθησία και με την εξέταση υπό το φως της λυχνίας Wood δεν παρατηρείται τονισμός τους. Εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες στη Μέση Ανατολή και την Ινδία. [7]

### **3.1.22. Αργυρία**

Η χαρακτηριστική εκδήλωση της αργυρίας (*argyrosis*) είναι μια γκριζογάλανη μελάγχρωση, που επηρεάζει τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές, τον χόνδρο των αυτιών, τα νύχια, τους βλεννογόνους. Η για παρατεταμένο χρονικό διάστημα κατάποση αργύρου, όπως γίνεται με την κατανάλωση επικαλυπτόμενων με ασήμι γλυκών και κάρδαμου, καρυδιών *betel* ή *areca* (σπόροι φοίνικα) και σπόρων μάραθου (ως στοματικά

αποσμητικά), προκαλεί τη νόσο. Σε εντοπισμένη μορφή, η αργυρία προκαλείται από παρατεταμένη επαφή με άργυρο. Κατά την εξέταση με το φως της λυχνίας Wood, οι βλάβες αυτές δεν ενισχύονται. [7]

Έχει αποδειχθεί από έρευνα αναφορικά με την αντιμετώπιση της αργυρίας ότι η χρήση του Q-Switched Nd:YAG laser παρουσιάζει επιτυχή αποτελέσματα που είναι εμφανή αμέσως μετά τη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου περιλαμβάνουν πόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταχειρουργικό οίδημα που υποχωρεί αυθόρμητα, ιδιαίτερα εμφανές στις περιφθαλμικές περιοχές. [50]

### **3.1.23. Μελάγχρωση μετα-chikungunya**

Η μελάγχρωση μετά-chikungunya (Post-chikungunya pigmentation) αποτελεί μια σπάνια μελαγχρωματική διαταραχή του προσώπου. Οι βλάβες έχουν τη μορφή ασυμπτωματικών, καστανόμαυρων ή σε χρώμα σχιστόλιθου (γκρι) μελαγχρωματικών φακιδόμορφων κηλίδων ή, λιγότερο συχνά, μελαγχρωματικών πλακών και εντοπίζονται, κυρίως, στην κεντροπροσωπική περιοχή, αλλά και στα άκρα, και ορισμένες φορές, μάλιστα, σε μοτίβο μελάγχρωσης που προσομοιάζει με «μαστιγιές». Εμφανίζεται στην Ινδία από το 2005 και συνδέεται με τον πυρετό Chikungunya που είναι μια εμπύρετη, ιογενής ασθένεια, η οποία μεταδίδεται από τα κουνούπια (*Aedes aegypti* και *Aedes albopictus*) και αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην Τανζανία. Μετά τη μόλυνση οι βλάβες ενδέχεται να παραμείνουν για 3 – 6 μήνες. Μαζί με τις μελαγχρωματικές βλάβες, μπορεί να συνυπάρχουν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και ενδογενή έλκη που μοιάζουν με άφθες. Η εφαρμογή συντηρητικής και συμπτωματικής θεραπείας παρουσιάζει καλή ανταπόκριση. [71]

### **3.1.24. Περικογχική (περιοφθαλμική) υπερμελάγχρωση**

Η περιοφθαλμική υπερμελάγχρωση (Periorbital hyperpigmentation) αναφέρεται, επίσης, ως ιδιοπαθής δερματική υπερχρωμία της περικογχικής περιοχής (idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region – *ICHOR*), περιοφθαλμική μελάνωση, μαύροι κύκλοι ή μεσοφθάλμια μελάγχρωση. Χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη υπερμελάγχρωση της περικογχικής περιοχής και του βλεφάρου. Θεωρείται ότι, εκτός από τις εναποθέσεις μελανίνης, η στάση του αίματος μπορεί να συντελεί στην παθογένεια της νόσου, η οποία μπορεί να είναι πρωτογενούς ή δευτερογενούς αιτιολογίας. Συχνότερα,

εμφανίζεται σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα. Οι αιτίες της δευτεροπαθούς υπερμελάγχρωσης περιλαμβάνουν παράγοντες όπως τη γενετική υπερμελάγχρωση, τη δερματική μελανοκυττάρωση, τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση που είναι δευτεροπαθής σε ατοπική ή/και αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, του περιοφθαλμικού οιδήματος, της υπερβολικής υποδόριας αγγείωσης και της σκούρυνσης της περιοχής της δακρυϊκής κοιλότητας, λόγω της χαλάρωσης του δέρματος εξαιτίας της γήρανσης, καθώς και ορμονικά αίτια, φάρμακα, και την υπερβολική έκθεση στον ήλιο. [71]

Για τη θεραπεία της νόσου χρησιμοποιούνται τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων, χημικές απολεπίσεις, έντονο παλμικό φως (IPL), Q-switched laser ρουμπινιού, μεταμόσχευση αυτόλογου λίπους, συνδυασμοί μεταμόσχευσης λίπους και βλεφαροπλαστικής καθώς και πληρωτικά υλικά (fillers), αλλά καμία μέθοδος δε διακρίνεται από ικανοποιητικά και διαρκή αποτελέσματα. [71]

### **3.1.25. Υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φάρμακα**

Η υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φάρμακα (Drug-induced hyperpigmentation) εμφανίζει καστανόχρωμη μελάγχρωση, συχνά με μπλε-γκρι απόχρωση, που εντοπίζεται κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία και τους βλεννογόνους (ιδιαίτερα το στόμα, τους επιπεφυκότες). Τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπερμελάγχρωση του δέρματος μέσω διαφόρων τρόπων, όπως, για παράδειγμα, με τη διέγερση των επιδερμικών μελανοκυττάρων, με πρόκληση φλεγμονής που με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας επιδεινώνεται, μέσω σύνδεσης με μόρια μελανίνης και δημιουργίας συμπλόκων κλπ. [7]

Υπάρχουν διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν την υπερμελάγχρωση, όπως οι τετρακυκλίνες (πχ μινοκυκλίνη), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (πχ ιμιπραμίνη και δεσιπραμίνη), οι φαινοθειαζίνες (πχ χλωροπρομαζίνη), η κλοφαζιμίνη, η αμιωδαρόνη, οι σουλφονουλορίες, τα αντισπασμωδικά, τα ανθελονοσιακά και τα κυτταροτοξικά φάρμακα. [7, 50]

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα αποτελεί ένα διαφορετικό τύπο υπερμελάγχρωσης που προκαλείται από φάρμακα. Οι βλάβες έχουν τη μορφή υποτροπιάζουσων πλακών σε σταθερές θέσεις και εντοπίζονται συνήθως στα χείλη, τα γεννητικά όργανα και τα άκρα. Η ιβουπροφαίνη, τα βαρβιτουρικά και οι σουλφοναμίδες θεωρούνται οι κυριότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν αυτού του τύπου την υπερμελάγχρωση. [7]

Τα Q-switched laser αποτελούν την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τον καθαρισμό της υπερμελάγχρωσης που οφείλεται σε φάρμακα. Απαιτείται, πάντα, στο βαθμό που είναι εφικτή, η εξάλειψη του αιτιολογικού παράγοντα που την προκαλεί. [50]

### **3.1.26. Υπερμελάγχρωση προσώπου δευτεροπαθής σε συστηματικές διαταραχές**

#### **3.1.26.1. Νόσος Addison**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αυτής περιλαμβάνουν, ναυτία, έμετο, διάρροια, αδυναμία και υπερμελάγχρωση. Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων θεωρείται ότι προκαλεί τη νόσο. Στη νόσο Addison, η υπερμελάγχρωση εμφανίζεται σε δύο μορφές:

- Αλλαγές στην ένταση του φυσιολογικού χρωματισμού του δέρματος
- Ανάπτυξη νέων περιοχών μελάγχρωσης στα ούλα ή στους βλεννογόνους του στόματος

Η μελανογόνος δράση των αυξημένων επιπέδων ορισμένων πεπτιδίων της υπόφυσης στο αίμα εμπλέκεται στην παθογένεια της υπερμελάγχρωσης στη νόσο Addison. [7]

#### **3.1.26.2. Αιμοχρωμάτωση**

Η αιμοχρωμάτωση (hemochromatosis) αποτελεί συχνή γενετική διαταραχή. Στην πάθηση αυτή ο σίδηρος εναποτίθεται σε διάφορα όργανα, οδηγώντας σε διάφορες συστηματικές εκδηλώσεις. Ο δερματικός χρωματισμός σε αυτή τη νόσο χαρακτηρίζεται από γκρίζο (του σχιστόλιθου) ή γκρι-καφέ δυσχρωμία που περιλαμβάνει συχνότερα τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές, όπως το πρόσωπο και τη ραχιαία επιφάνεια των χεριών. Η κηλιδώδης ενδοστοματική μελάγχρωση, οι αλλαγές που μοιάζουν με ιχθύωση, η αλωπεκία και η κοιλονυχία είναι άλλες δερματικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε αυτή τη νόσο. [7]

#### **3.1.26.3. Καθυστερημένη δερματική πορφυρία**

Η καθυστερημένη δερματική πορφυρία (porphyria cutanea tarda) χαρακτηρίζεται από δερματικές μεταβολές που περιλαμβάνουν υπερμελάγχρωση, πομφόλυγες, ατροφικές ουλές, κεχρία και τριχοφυΐα. Σε αυτή τη νόσο, η υπερμελάγχρωση του προσώπου αποτελεί διαφορική διάγνωση του μελάσματος. [7]

## 3.2. Παθήσεις που προκαλούν υπομελάγχρωση του δέρματος

### 3.2.1. Λεύκη

Η λεύκη (vitiligo) αποτελεί μια διαταραχή υπομελάγχρωσης. Είναι μια χρόνια δερματική πάθηση που χαρακτηρίζεται από τμήματα του δέρματος που αποχρωματίζονται, όταν τα χρωστικά κύτταρα του δέρματος πεθαίνουν ή αδυνατούν να λειτουργήσουν [11] και προκαλείται από το ανοσοποιητικό. Επηρεάζει όλους τους τύπους δέρματος και μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις, ιδιαίτερα σε άτομα της μαύρης φυλής που αναζητούν θεραπεία, με αποτέλεσμα η ποιότητα ζωής τους να επηρεάζεται αρνητικά. Οι βλάβες εντοπίζονται στο πρόσωπο, τα χέρια, τα αντιβράχια, το λαιμό, περιφερικά στο περίγραμμα του χείλους, τα γεννητικά όργανα και τις πτυχές του δέρματος. [54]

Η ακριβής αιτιολογία της είναι άγνωστη. Συνδέεται με πρόσφατο άγχος, ασθένεια ή τραύμα (πχ ηλιακό έγκαυμα) και παρατηρείται για πρώτη φορά, συνήθως, στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Συσχετίζεται με νόσο του θυρεοειδούς, με κακοήγη αναιμία και με σακχαρώδη διαβήτη. [54]

Διακρίνονται δύο τύποι λεύκης, ο τμηματικός (εντοπισμένος) και ο μη τμηματικός (γενικευμένος). Η τμηματική λεύκη παρουσιάζεται ως ετερόπλευρη ή σε σχήμα ζώνης κατανομή υπομελαγχρωτικών κηλίδων, συνήθως μεγέθους 5 έως 50 mm, με γρήγορη σταθεροποίηση και πρόιμη ηλικία έναρξης. Η μη τμηματική συνήθως παρουσιάζεται αμφοτερόπλευρη ή διασκορπισμένη συμμετρικά και εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Θεωρείται γενικευμένη όταν καλύπτει περισσότερο από το 10% της επιφάνειας του σώματος. Υπάρχει, επίσης, η ακραία ή ακροπροσωπιαία λεύκη που συνήθως αφορά το πρόσωπο και τα άκρα (το λεγόμενο μοτίβο των άκρων των χειλιών). Οι βλάβες του κεφαλιού και του λαιμού τείνουν να ανταποκρίνονται περισσότερο σε θεραπείες, ενώ αυτές στα άκρα και τα γεννητικά όργανα τείνουν να είναι πιο ανθεκτικές. [54]

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι θεραπείας για τη λεύκη. Η συνδυαστική θεραπεία φαίνεται πιο αποτελεσματική στον επαναχρωματισμό από τη μονοθεραπεία, αν και παρουσιάζει συχνές υποτροπές και σχετική αποτυχία. Η τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών υψηλής δραστηριότητας (κλάσεις II και III), όπως η βηταμεθαζόνη 0,1% ή η αλοιφή φθοριοκινονίδης 0,05%, και οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, όπως οι κρεμες tacrolimus (*Protopic*) και pimecrolimus (*Elidel*) θεωρούνται βασικοί παράγοντες για την τοπική θεραπεία περιορισμένης νόσου, ενώ οι συστηματικές θεραπείες, όπως ο



συνδυασμός ψωραλενίων και υπεριώδους ακτινοβολίας A, η στενής ζώνης υπεριώδης ακτινοβολία B και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θεωρούνται καλύτερες για πιο διαδεδομένη ή ανθεκτική στη θεραπεία λεύκη. [54]

Στην εκτεταμένη γενικευμένη λεύκη, όπου η βλάβη εντοπίζεται σε περισσότερο από το 50% της επιφάνειας του σώματος, η ομοιογενής θεραπεία αποχρωματισμού του δέρματος με τοπική μονοβενζόνη 20% θεωρείται επιτυχής, αλλά με πιθανές υποτροπές. Εναλλακτικές λύσεις αποτελούν η κρυοθεραπεία και η χρήση laser, ενώ μετά τη θεραπεία η προστασία από την ηλιακή έκθεση είναι απαραίτητη. Γενικότερα, συνιστάται η ηλιοπροστασία με αντιηλιακά ευρέος φάσματος και ρουχισμό, ενώ και ορισμένα μακιγιάζ μπορούν να προσφέρουν προστασία στις πληγείσες περιοχές. [54] Μάλιστα, ο φωτισμός/λεύκανση του περιβάλλοντος, μη προσβεβλημένου δέρματος, με σκοπό να ταιριάζει με τον τόνο του προσβεβλημένου δέρματος, [11] θα μπορούσε να αποτελέσει μια αισθητική αντιμετώπιση του προβλήματος, μέσω της κατάλληλης εφαρμογής του μακιγιάζ.

### **3.2.2. Μεταφλεγμονώδης Υπομελάγχρωση**

Η μεταφλεγμονώδης υπομελάγχρωση (Post-inflammatory hypopigmentation) αποτελεί μια διαταραχή που προκαλεί την απώλεια του χρώματος του φυσικού τόνου του δέρματος, με την εμφάνιση υποχρωματικών κηλίδων. Σχετίζεται με την παρουσία τραύματος ή φλεγμονής, όπως και η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση. Το μέγεθος, το σχήμα και η περιοχή εντοπισμού των βλαβών εξαρτώνται από την αιτία.

Μετά από μια οξεία φλεγμονή, καθώς αναρρώνει ένα σκουρόχρωμο δέρμα, μπορεί να γίνει υπερμελαγχρωματικό ή υπομελαγχρωματικό. Η ελάφρυνση του χρώματος, ως συνέπεια της μεταφλεγμονώδους υπομελάγχρωσης, σχετίζεται με παράγοντες όπως η ατοπική δερματίτιδα, η πιτυρίαση alba, η ποικιλόχρους δερματοφύτωση (tinea versicolor), η ψωρίαση, η παραψωρίαση του εντέρου, καθώς και η εφαρμογή ενδοβλαβικών κορτικοστεροειδών, δερμοαπόξεσης και χημικών απολεπίσεων. [54, 71]

### **3.2.3. Πιτυρίαση alba**

Η πιτυρίαση alba (Pityriasis alba) είναι μια υπομελαγχρωματική διαταραχή που έχει τη μορφή υποβαθμισμένων, ακανόνιστων κηλίδων, εντοπισμένων στο πρόσωπο, το κεφάλι, το λαιμό και τα αντιβράχια. Περιστασιακά συνυπάρχει κνησμός. Συσχετίζεται με

την ατοπική δερματίτιδα και εμφανίζεται συχνά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ενώ φαίνεται πιο αξιοσημείωτη στους φωτότυπους δέρματος III έως VI κατά κλίμακα Fitzpatrick. Μπορεί να προκληθεί από την υπερβολική έκθεση στον ήλιο χωρίς αντιηλιακή προστασία. Είναι νόσος αυτοπεριοριζόμενη και δεν απαιτεί θεραπεία, ωστόσο, για αισθητικούς λόγους μπορεί να αποφασιστεί η αντιμετώπισή της. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή και τα αντιηλιακά θεωρούνται θεραπείες πρώτης γραμμής σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η χρήση υδροκορτιζόνης χαμηλής ισχύος (0,5% έως 2,5%) μπορεί να συντελέσει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης ατροφίας του δέρματος, ραβδώσεων και στεροειδούς αιτιολογίας ακμής. Επίσης, η τοπική αλοιφή tacrolimus 0,1%, που εφαρμόζεται δύο φορές την ημέρα, θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική λύση. Συχνά υπάρχει ήπιος ερεθισμός του δέρματος. [54]

#### **3.2.4. Ποικιλόχρους δερματοφύτωση**

Η ποικιλόχρους δερματοφύτωση (*Tinea versicolor* ή pityriasis versicolor) αποτελεί μια υπομελαγχρωματική διαταραχή και είναι μια επιφανειακή μυκητιακή λοίμωξη του δέρματος, που προκαλείται από το *Malassezia spp.* Η βλάβη εμφανίζεται με τη μορφή υπομελαγχρωματικής ή ροζ πλάκας και εντοπίζεται στο λαιμό, στο στήθος, στην πλάτη, στην κοιλιακή χώρα και στα άκρα. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν τοπικό θειούχο σελήνιο, πυριθειόνη ψευδαργύρου, αντιμυκητιασικά, πήκτωμα αδαπαλενης (Differin), καθώς και τοπικές αλλυλαμίνες (πχ τερβιναφίνη [Lamisil]) που θεωρούνται μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας από τις αζόλες (πχ κετοконаζόλη) για παρατεταμένες θεραπείες. Η per os λήψη αντιμυκητιασικών χρησιμοποιείται σε περίπτωση που η τοπική θεραπεία είναι ανεπιτυχής. [54]

#### 4. ΛΕΥΚΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Στην παρούσα ενότητα θα γίνει μια παρουσίαση του φαινομένου της λεύκανσης του δέρματος και της διαχρονικής εξέλιξής της ως πρακτικής, καθώς και μια προσπάθεια αποτίμησης της κοινωνικής σημασίας της, αλλά και των αρνητικών επιπτώσεών της.

Η λεύκανση του δέρματος ή, ορθότερα, της επιδερμίδας αποτελεί τον κατεξοχήν τρόπο θεραπείας των δερματικών δυσχρωμιών. Περιλαμβάνει τις διάφορες μεθόδους που αποσκοπούν στο φωτισμό του δέρματος [Petit, 2019 <sup>52</sup>, 6, 60] και στο να δώσουν στην επιδερμίδα έναν πιο εξασθετισμένο [Boischio et al., 2017 <sup>9</sup>] και ανοιχτόχρωμο τόνο, [Darj et al., 2015 <sup>16</sup>, Nordin et al., 2021 <sup>46</sup>, 4, 11, 48, 65] με συνέπεια μια πιο ομοιόμορφη και βελτιωμένη χροιά. [6, 11] Η λεύκανση οδηγεί στον αποχρωματισμό του δέρματος που επιτυγχάνεται με τη μείωση της συγκέντρωσης μελανίνης στο δέρμα, [11, 46, 60] αναστέλλοντας είτε την ωρίμανση των μελανοκυττάρων είτε τη διαδικασία της μελανογένεσης, κυρίως με την επιλεκτική καταστολή της δραστηριότητας της τυροσινάσης (TYR) για τη μείωση της υπερμελάγχρωσης, [57, 60, 65] εμποδίζοντας τη μεταφορά των κοκκίων χρωστικής (των μελανοσωμάτων) από τα μελανοκύτταρα στα γύρω κερατινοκύτταρα, [65] καταστέλλοντας τη βιοσύνθεση της χρωστικής και μέσω ορισμένων εναλλακτικών οδών. [60]

Υπάρχουν διάφορες διεθνείς σύγχρονες ονομασίες του όρου «λεύκανση του δέρματος», όπως «skin lightening» (SL), «skin whitening», «skin lighting», «skin bleaching», καθώς και ιδιωματικές, κατά τόπους, ονομασίες, όπως «Pandalao» (Κομόρες), «Akonti», «Stripping», [52] «Maquillage» (Κονγκό), «Xhessal» (Σενεγάλη), «Tcha-Tcho» (Μάλι), «Ambi» (Γκαμπόν) [Couteau et al., 2016 <sup>14</sup>, 52], «Blanqueamiento» (Βραζιλία), [Pollock et al., 2020 <sup>55</sup>] «Kwitukuza», που κυριολεκτικά σημαίνει «να κάνεις το δέρμα σου κόκκινο» (Ρουάντα). [14]

Η τυχαία ανακάλυψη της λευκαντικής δράσης της υδροκινόνης στο δέρμα των Αφροαμερικανών εργατών, λόγω της καθημερινής έκθεσής τους στον παράγοντα αυτό στη βιομηχανία καουτσούκ, [11] πυροδότησε τη ραγδαία ανάπτυξη των προϊόντων λεύκανσης, τα οποία περιλαμβάνουν σκευάσματα όπως σαπούνια, ενέσεις, κρέμες, [4, 6, 16] λοσιόν, [4, 6] αλοιφές και κάψουλες/χάπια. [16] Αυτά διατίθενται στο εμπόριο με διάφορες ονομασίες, όπως βραδινές κρέμες δέρματος (skin-evening creams), λευκαντικά δέρματος (skin lighteners, skin brighteners, skin whiteners), τονωτικά δέρματος (skin toners), «εξαφανιζόμενες» κρέμες (fading creams) ή κρέμες «για ανοιχτό χρώμα» (fairness creams). [Siti et al., 2015 <sup>62</sup>] Τα διαφορετικά προϊόντα για τη λεύκανση περιλαμβάνουν

πληθώρα δραστικών παραγόντων/ουσιών, όπως, μεταξύ άλλων, υδροκινόνη [Bunn et al., 2013<sup>10</sup>, 6, 16, 48, 60] και τα παράγωγα αυτής, αρβουτίνη, [6, 60] κορτικοστεροειδή, [10, 16, 60] κοχικό οξύ, [6, 48] ασκορβικό οξύ, αζελαϊκό οξύ, ρετινοϊκό οξύ, [6] είτε μεμονωμένα είτε συνδυασμό κάποιων ουσιών. Ορισμένα από αυτά τα προϊόντα περιέχουν και ουσίες που προσδίδουν υψηλό δείκτη SPF, αποτρέποντας, παράλληλα, το δέρμα να σκουραίνει μέσω της έκθεσης στον ήλιο. [10]

Οι συνθετικοί λευκαντικοί παράγοντες παρουσιάζουν μειονεκτήματα στη χρήση τους, όπως η υψηλή κυτταροτοξικότητα, [32, 57] η ανεπαρκής διεισδυτική ικανότητα και η χαμηλή δραστικότητα. [32] Έτσι, η σύγχρονη έρευνα έχει επικεντρωθεί στην αναζήτηση και ανάπτυξη φυσικών παραγόντων [32, 57] που προέρχονται από διάφορες βιολογικές πηγές και παρουσιάζουν υψηλή αποτελεσματικότητα και ελάχιστες ως μηδαμινές ανεπιθύμητες ενέργειες, [11] ενώ έχει αποδειχθεί ότι τα εκχυλίσματα και οι απομονωμένες ενώσεις από πολυάριθμες φυσικές πηγές έχουν μεγάλη ισχύ στη λεύκανση του δέρματος και την αντιγηραντική δράση. [32]

Πέρα από την καλλυντική τους χρήση, τα προϊόντα λεύκανσης χρησιμοποιούνται για την κλινική θεραπεία μελαγχρωματικών διαταραχών, [16, 46, 65] όπως είναι, για παράδειγμα, το μέλασμα, [11, 65] η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση [65] και οι ηλιακές φακίδες. [10, 11] Πολλές φορές παρουσιάζουν και άλλες ευεργετικές επιδράσεις (αντιοξειδωτική δράση, προστασία μακρομορίων όπως το κολλαγόνο από την υπερϊώδη ακτινοβολία κλπ) [11] και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ουλές, ιδίως σε μελαγχρωματικές ουλές ακμής, για να κάνουν το χρώμα του δέρματος πιο ομοιόμορφο. [10, 11] Πρέπει, δε, να επισημανθεί ότι, συνήθως, παράγουν προσωρινά και αναστρέψιμα αποτελέσματα. [10]

Η λεύκανση ως μέθοδος αποκατάστασης χρωματικών ατελειών του δέρματος είναι συνυφασμένη με την πορεία της ανθρωπότητας στο χρόνο και εντοπίζεται από την αρχαιότητα σε διάφορες κοινωνίες. Από τότε μέχρι σήμερα, η εξέλιξή της ως πρακτική υπήρξε εντυπωσιακή: από τα διάφορα βότανα, πιγμέντα και κόνεις μέχρι τη σύγχρονη χρήση εξειδικευμένων λευκαντικών παραγόντων/ουσιών και μεθόδων, όπως οι τεχνικές laser και οι χημικές απολεπίσεις.

Η δημοτικότητά της διαμέσου των αιώνων υπήρξε, επίσης, θεαματική και η ζήτησή της συνεχίζει να είναι αυξανόμενη. Σύμφωνα με μελέτη του 2018, οι πρωτοπόρες περιοχές ως προς τη ζήτηση των προϊόντων λεύκανσης είναι η Ευρώπη και οι Ηνωμένες Πολιτείες και ακολουθούν η Κίνα, η Ιαπωνία, η Ινδία και η Κορέα, δηλαδή χώρες της ταχέως αυξανόμενης ασιατικής αγοράς καλλυντικών. [Hu et al., 2020<sup>28</sup>, 53] Οι πωλήσεις των

προϊόντων αυτών, ιδίως στην Ασία, τη Μέση Ανατολή και την Αφρική, ανέρχονταν σε 17,9 δισεκατομμύρια δολάρια το 2017 και αναμένεται να φθάσουν τα 31,2 δισεκατομμύρια έως το 2024, σύμφωνα με την Global Industry Analysts. [Prevodnik et al., 2018 <sup>56</sup>] Συγκεκριμένα, στην Κίνα, σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία (NBS) της Κίνας το 2018, οι συνολικές λιανικές πωλήσεις καλλυντικών ξεπέρασαν τα 40 δισεκατομμύρια δολάρια τα τελευταία τρία χρόνια από τη σύνταξη της στατιστικής μελέτης, [28] ενώ το 2013 έφταναν τα 25 δισεκατομμύρια δολάρια, με τα προϊόντα λεύκανσης του δέρματος να αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο της κινεζικής αγοράς καλλυντικών. [Yeung, 2015 <sup>77</sup>] Στην Ινδία, σύμφωνα με στοιχεία του 2013 η αγορά δερματολογικών προϊόντων έφτανε τα 410 εκατομμύρια δολάρια, με τα προϊόντα για τη λεύκανση του δέρματος να αγγίζουν τα 250 εκατ. δολάρια, δηλαδή το 61% της συνολικής αγοράς δερματολογικών προϊόντων, [Malathi et al., 2013 <sup>41</sup>] αποτελώντας πάνω από το ήμισυ της ινδικής αγοράς περιποίησης δέρματος, [Burki, 2021 <sup>12</sup>] ενώ συγκεκριμένα σε έρευνα του 2016 φάνηκε ότι το 80% των ανδρών στην Ινδία χρησιμοποιούσε κρέμες λεύκανσης, με την αύξηση στη ζήτηση να είναι της τάξης του 18% ετησίως. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη του 2016, οι παγκόσμιοι αναλυτές της βιομηχανίας (GIA) είχαν προβλέψει ότι η παγκόσμια αγορά για τα προϊόντα λεύκανσης του δέρματος θα έφθανε τα 23 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2020. [53]

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι, πέρα από τους καθαρά υποκειμενικούς αισθητικούς λόγους, για τους οποίους ένα άτομο, ανεξάρτητα από το φύλο, τη φυλή και την ηλικία του, οδηγείται στην απόφαση να λευκάνει το δέρμα του. Η λεύκανση ως πρακτική έχει τις ρίζες της τόσο σε κοινωνικές όσο και σε υπερφυσικές και θρησκευτικές αιτιολογίες. Η σύγκριση του λευκού με το σκούρο και μαύρο χρώμα του δέρματος αντικατοπτρίζει, ως ένα βαθμό, την υπερφυσική δυαδικότητα και αντιπαλότητα του καλού με το κακό, του φωτός με το σκοτάδι, της ζωής με το θάνατο, του αληθινού με το κίβδηλο, του ενάρετου και «αγγελικού» με το απαγορευμένο, αμαρτωλό και «σατανικό» μέσα από αυτήν την αντιπαλότητα του διαφορετικού, το λευκό χρώμα αντιπροσωπεύει το καλό και θετικό στοιχείο, ενώ το σκούρο χρώμα το αντίθετο. Αυτές οι πεποιθήσεις έχουν επηρεάσει ιστορικά τις διάφορες κοινωνίες, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, σε τέτοιο βαθμό ώστε να δημιουργηθούν στερεοτυπικές αντιλήψεις που συνδέσαν διαχρονικά το λευκό χρώμα με την ομορφιά και την υγεία του δέρματος, αλλά και την ανωτερότητα των ατόμων με λευκή επιδερμίδα σε σχέση με εκείνα με σκουρόχρωμη.

Όσον αφορά τους πολιτιστικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες που συνηγορούν στη λεύκανση του δέρματος, συνοπτικά, αυτοί συνδέονται με τη γυναικεία, κατά κύριο

λόγο, ομορφιά – επηρεασμένη από τη ευρωπαϊκή/δυτική αισθητική – και την αποδοχή από το αντίθετο φύλο, [9, 52, 65, 77] τη νεότητα στην Άπω Ανατολή, [65] τη φυλετική ή/και κοινωνική ταυτότητα (και ανωτερότητα) των ομάδων με το ίδιο χρώμα του δέρματος, [41, 52, 77] ένα υψηλότερο status στην κοινωνική ιεράρχηση, τις καλύτερες ευκαιρίες για κοινωνική και επαγγελματική/οικονομική κινητικότητα [9, 41, 46], ακόμα και τις καλύτερες προοπτικές γάμου. [Mahé, 2014<sup>40</sup>, 41] Πέρα όμως από τα παραπάνω, μια άλλη πτυχή των παραγόντων που οδηγούν στην επιλογή της λεύκανσης του δέρματος υποδηλώνει ότι η χρήση κρεμών λεύκανσης έχει συνδυαστεί με τραύμα και παιδική σωματική και σεξουαλική κακοποίηση, ειδικά μεταξύ γυναικών, οι οποίες συχνά βρίσκονται σε ευάλωτες συνθήκες και είναι επιρρεπείς σε κατάθλιψη και τραυματικές εμπειρίες. [9] Επιπλέον, οι διαταραχές της μελάγχρωσης (πχ μέλασμα, λεύκη, εφηλίδες, μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση κλπ) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την ψυχολογία των ατόμων που τις παρουσιάζουν και σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία τους (Health-related quality of life – *HRQOL*), γεγονός που αποτελεί ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κατάθλιψης και αυτοκτονικών τάσεων ανάμεσα στα άτομα με «δερματική ανεπάρκεια» και «ψυχοδερματολογικά» προβλήματα. Έτσι, η λεύκανση του δέρματος ως θεραπεία βελτιώνει αποδεδειγμένα αυτά τα δυσμενή ψυχοκοινωνικά ζητήματα και την *HRQOL*. [Ladizinski et al., 2011<sup>34</sup>] Υπάρχουν, βέβαια, και τα άτομα που δηλώνουν ότι επιλέγουν να κάνουν χρήση των προϊόντων λεύκανσης του δέρματος πρωτίστως με ιατρικά κίνητρα (πχ λεύκανση σκούρων κηλίδων). [40]

Όποιοι και αν είναι οι λόγοι, η επιθυμία για λευκό και ανοιχτόχρωμο δέρμα αποτελεί ένα φαινόμενο εντοπισμένο χωροχρονικά, όπως προαναφέρθηκε, σε διάφορες ιστορικές περιόδους και κοινωνίες. Συγγραφείς, μάλιστα, της αρχαιότητας, όπως ο Πλίνιος ο Πρεσβύτερος (23 – 79 μ.Χ.) στο έργο του *Naturalis Historia*, ο Διοσκουρίδης ο Πεδάνιος ή Αναζαρβεύς (περίπου 10 μ. Χ – 90 μ.Χ.) στο *De Universa medicina*, καθώς και ο Castore Durante (1529 – 1590) στο *Herbario nuove*, αλλά και άλλοι συγγραφείς από άλλες χρονικές περιόδους είχαν ασχοληθεί με το θέμα της λεύκανσης. [14]

Σε τάφους στη Μεσοποταμία και την Αίγυπτο που χρονολογούνται από την τέταρτη χιλιετία π.Χ. και μετά, ευρήματα αποδεικνύουν την αρχαία χρήση του μακιγιάζ, η οποία είχε, κατά κύριο λόγο, συμβολικό, θρησκευτικό και θεραπευτικό χαρακτήρα. Παρόλα αυτά, για να τον τονισμό του γλωμού δέρματος στις γυναίκες γινόταν λεύκανση με βάση λευκαντικές ουσίες όπως το νάτρον (μείγμα ένυδρου ανθρακικού νατρίου) ή ο λευκός μόλυβδος. Αναφορές σε προϊόντα λεύκανσης του δέρματος εντοπίζονται στον 1ο

αιώνα μ.Χ. στη Ρώμη. Ο Πλίνιος ο Πρεσβύτερος περιέγραψε τις ιδιότητες των φυτών, όπως η λαμπρούσκα ή η άγρια άμπελος, και ανόργανων αλάτων, όπως ο ανθρακικός μόλυβδος, αναφέροντας τη χρήση τους ως λευκαντικών παραγόντων για το δέρμα των γυναικών. Όμως, ήδη από την αρχαιότητα, οι δυνητικοί κίνδυνοι για την υγεία είχαν αναγνωρισθεί, όσον αφορά τις πρακτικές λεύκανσης του δέρματος που διακρίνονταν από το απλό μακιγιάζ. Έτσι, τόσο ο ανθρακικός μόλυβδος που λαμβανόμενος εσωτερικά οδηγεί σε δηλητηρίαση όσο και ο χλωριούχος υδράργυρος (*καλομέλι*) και ο θειούχος υδράργυρος (*κιννάβαρι*), με χρήση θεραπευτική, ως βαφή κλπ, είχαν αναγνωρισμένα γνωστή τοξικότητα. [52]

Η πρακτική της λεύκανσης του δέρματος στην αρχαιότητα ήταν συνυφασμένη με τη θηλυκότητα και αποτελούσε εργαλείο σαγηνευτικής γοητείας. Σε περιοχές όπου άτομα με διαφορετικά επίπεδα χρωματισμού του δέρματος αναμειγνύονταν μαζί, όπως στην αρχαία Αίγυπτο, καθώς και σε άλλα μέρη του αρχαίου κόσμου της Μεσογείου, οι γυναίκες αντιπροσωπεύονταν πάντα στην τέχνη με ένα πιο «καθαρό», πιο φωτεινό δέρμα από τους άνδρες τους, κάτι που είχε περισσότερο συμβολικό χαρακτήρα, παρόλο το γεγονός ότι ορισμένοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει τη θεωρία ότι οι διαφορές στην έκθεση στον ήλιο που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής ή, ακόμα, και σε γενετικούς παράγοντες, θα είχαν ως αποτέλεσμα μια ευκρινέστερη και πιο ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Στην αρχαία Ρώμη, η ευκρίνεια, η ομαλότητα και η φωτεινή λαμπρότητα αποτελούσαν πρωταρχικά ποιοτικά χαρακτηριστικά της γυναικείας επιδερμίδας (κάτι που συνέχισε να ισχύει στη Δύση και κατά το Μεσαίωνα, αλλά και μετά). Το στερεότυπο αυτό, ωστόσο, ενίσχυσε ένα άλλο, αυτό της γυναικείας σαγηνευτικότητας: μια κατάλληλα χλωμή γυναίκα στην αρχαία Ρώμη μπορούσε να στερείται γοητείας και να είναι λιγότερο επιθυμητή από μια γυναίκα με πιο σκούρο δέρμα. [52]

Στην Αρχαιότητα και το Μεσαίωνα, η έννοια της «φυλής» δεν είχε ακόμη την έννοια που θα αποκτούσε αργότερα στη Δύση από το 18ο αιώνα και μετά, έτσι η «φυλή» δε φαίνεται να αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την πρακτική λεύκανσης του δέρματος στον αρχαίο κόσμο. Αναφορικά με το βαθμό σκουρότητας του δέρματος διαφορετικών λαών υπήρχαν εικασίες για τη σχέση μεταξύ αυτής της χρώσης και των γεωγραφικών παραγόντων, ιδιαίτερα του γεωγραφικού πλάτους και της ηλιοφάνειας, ενώ δεν υπήρχε συσχετισμός μεταξύ της σκουρότητας του δέρματος των λαών και της αξίας τους (φυλετική διάκριση): οι διαφορές ως προς τη μελάγχρωση παρέμεναν στις φυσικές ανισότητες που σχετίζονταν με το φύλο: το ανοιχτόχρωμο δέρμα σχετιζόταν με τη

θηλυκότητα και την απαλότητα, ενώ το πιο σκούρο δέρμα με τη δύναμη και την ανθεκτικότητα. [52]

Στην αρχαία Κίνα, όπου η γύρη της μέλισσας είχε χρήση στη λεύκανση του δέρματος και την ομορφιά, [Xi et al., 2018 <sup>76</sup>] όπως και παραδοσιακές συνταγές με βότανα, το ανοιχτόχρωμο δέρμα ήταν ενδεικτικό της ελίτ· οι αγρότες και οι εργάτες, με διαρκή έκθεση στον ήλιο, είχαν πιο σκούρους τόνους δέρματος, ενώ τα άτομα από ανώτερες κοινωνικές τάξεις, παραμένοντας σε εσωτερικούς χώρους, είχαν ανοιχτόχρωμο δέρμα. Υπό αυτή την έννοια, ο τόνος του δέρματος σηματοδοτούσε την κοινωνική τάξη, με το ανοιχτόχρωμο δέρμα να κυριαρχεί στην κορυφή της ιεραρχίας, και έτσι η «σκιά» του δέρματος έγινε ουσιαστική πτυχή της ταυτότητας κάποιου. Αξιοσημείωτο είναι, ακόμα, το γεγονός ότι στην αρχαία κινεζική λογοτεχνία, οι ελκυστικές γυναίκες περιγράφονταν συχνά με δέρμα σαν «χιόνι», «πάγο» ή «νεφρίτη», χαρακτηρίζοντας, έτσι, μια λευκότερη επιδερμίδα με ποιότητα διαφάνειας, λεπτότητας, απαλότητας και ομορφιάς [77] (αξιοσημείωτο είναι, μάλιστα, το ότι, διασυνδέοντας το χρώμα και τη λάμψη του μαργαριταριού με μια λευκή και φωτεινή επιδερμίδα, υπήρχε η πεποίθηση ότι η λήψη μιας μικρής ποσότητας σκόνης μαργαριταριών μαζί με ζεστό νερό κάθε μέρα μπορούσε να κάνει την επιδερμίδα πιο ανοιχτόχρωμη [62]). Επίσης, οι αρχαίες κινεζικές παροιμίες έδιναν έμφαση στην έννοια της λευκότητας ως συνώνυμο τελειότητας (πχ «μια λευκή επιδερμίδα μπορεί να κρύψει πολλά ελαττώματα»). Επιπλέον, η συχνή χρήση αυτών των αντιστοιχιών στην αρχαία βιβλιογραφία ενίσχυε το πρότυπο ότι το λευκό δέρμα αποτελούσε την ιδανική φυσική αισθητική, καθώς είχε ενσωματωθεί στην παραδοσιακή κουλτούρα της Κίνας για αιώνες. [77]

Στη βιβλιογραφία από τον 16ο έως τον 18ο αιώνα εντοπίζονται πολλές και διάφορες συνταγές λεύκανσης του δέρματος, κυρίως για το πρόσωπο. [52] Για παράδειγμα, το 16ο αιώνα, ο Castore Durante (*Herbario nuove*) για τη λεύκανση του δέρματος πρότεινε διάφορα παρασκευάσματα με βάση τα φυτά, όπως τσάι από βότανα που παρασκευάζεται από *Erythraeae centaurium*, ρίζα *Chamaeleon*, σκόνη ρίζας *Gentiana verna* αναμεμιγμένη με μέλι, το χυμό λεμονιού κλπ. [14] Πολλές από αυτές τις συνταγές βασίζονταν περισσότερο στη μαγεία ή το συμβολισμό παρά στη φαρμακολογία. Η κατανάλωση τροφών λευκού χρώματος και η χρήση γάλακτος γαϊδουριού κατείχαν εξέχουσα θέση ως πρακτικές λεύκανσης, με βάση την αρχή ότι το «όμοιο προσελκύει όμοιο». Μάλιστα, σε ένα σχετικό εγχειρίδιο αναφέρεται ότι: «το βράσιμο της φτέρνας ενός νεαρού λευκού ταύρου για σαράντα ημέρες και σαράντα νύχτες, μέχρι να διαλυθεί πλήρως, και στη συνέχεια η επικάλυψη ενός λευκού λινού με αυτό, λειαίνει και λευκαίνει το δέρμα,



αρκεί να εφαρμόζεται και να φοριέται τη νύχτα, όπως κάνουν οι κυρίες μας με τις μάσκες τους». Οι πρακτικές της λεύκανσης του δέρματος και του μακιγιάζ αναμιγνύονταν συχνά σε διάφορες συνθέσεις «ρουζ», μερικές φορές αποκαλούμενες απλά ως «λευκά», που περιείχαν φαρμακολογικά αδρανή συστατικά, όπως κιμωλία ή αλεύρι, με σκοπό τη προστασία από τον ήλιο, το μακιγιάζ και το φωτισμό του δέρματος. Όμως, πιο ισχυρή δράση αποχρωματισμού είχαν πούδρες που περιείχαν βαρέα μέταλλα, όπως βενετσιάνικο ceruse (ανθρακικός μόλυβδος που παρασκευαζόταν σε μορφή πάστας) ή εξευγενισμένο υδράργυρο. Ο υδράργυρος παρουσίαζε ευρεία χρήση το 16ο αιώνα για τη λεύκανση της επιδερμίδας και εμφανίστηκε το 1552 μεταξύ των συνταγών που αναφέρονταν στο «*Treatise on Makeur and Jams*» («*Πραγματεία για το μακιγιάζ και τις μαρμελάδες*») του Νοστράδαμου. Βέβαια, ήδη από το 16ο αιώνα υπήρξαν προειδοποιήσεις αναφορικά με την τοξικότητα των καλλυντικών λεύκανσης με βάση τα μέταλλα. Έτσι, στο έργο της Mademoiselle Marie Meurdrac, «*La chymie charitable et facile en faveur des Dames*» («*Η ευεργετική και εύκολη χημεία εις όφελος των Κυριών*»), προτεινόταν η αποφυγή εντελώς του υδραργύρου και του κασσίτερου, λόγω της «*καταστροφής της ομορφιάς του προσώπου με μακρόχρονη χρήση*», και πρόκλησης «*πολύ ενοχλητικών και περιστασιακά ανίατων ασθενειών*». Δύο αιώνες αργότερα, σε άρθρο στο «*Journal of Medicine, Surgery, Pharmacy etc*» του Σεπτεμβρίου 1777, συζητώντας το «*Tractatus de Morbis Cutaneis*» του Lorry, επισημάνθηκε η τοξικότητα των βαρέων μετάλλων στη λεύκανση του δέρματος, όπως διαλύματα μολύβδου, βισμούθιου και ψευδάργυρου, όπου αναφέρθηκε ότι προκαλούσαν «*πολλά ατυχήματα που ήταν, μακροπρόθεσμα, θανατηφόρα*», καθώς και το ότι, ενώ στην αρχή παρουσίαζαν αποτελεσματικότητα τέτοια προϊόντα, σύντομα άρχιζαν να βλάπτουν «*την ευχάριστη όψη της φυσιγνωμίας*» και μετά «*ο μόνος τρόπος κάλυψης του προκύπτοντος στίγματος και χρώσης ήταν με περαιτέρω εφαρμογή της ίδιας πούδρας που τα προκάλεσε*». Παράλληλα, συσχετίστηκε «*η αιτία των οξέων πόνων και των τρομερών σπασμών που βίωναν πολλές γυναίκες με τεχνητή λευκότητα*» με τα «*συμπτώματα και φαινόμενα*» από τα βαρέα μέταλλα που παρατηρούνταν σε «*ασθένειες στους εργάτες μεταλλουργίας και στους μεταλλουργούς, κάνοντας αυτή την υπόθεση κάτι πολύ περισσότερο από μια απλή πιθανότητα*». Τέτοιες προειδοποιήσεις αποτέλεσαν τη βάση του υγειονομικού ελέγχου των καλλυντικών. Ο αριθμός των συνταγών καλλυντικών που περιείχαν λευκό μόλυβδο μειώθηκε σταδιακά μεταξύ 1541 και 1770, έως ότου καταδικάστηκε κατηγορηματικά πριν, τελικά, εξαφανιστεί από τη χρήση καλλυντικών στα τέλη του 18ου αιώνα. Ο υδράργυρος, από την άλλη πλευρά, συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε σκευάσματα για τη λεύκανση του δέρματος μέχρι σήμερα. [52]

Την περίοδο αυτή της αποικιοκρατίας, από το 16ο έως το 18ο αιώνα, η διαφορά στη χρώση του δέρματος αποτέλεσε κριτήριο φυλετικών διακρίσεων και το λευκό δέρμα υποδήλωνε την κοινωνική ανωτερότητα και τη «λευκή υπεροχή». Έτσι, στην Ευρώπη μια ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα υποδήλωνε κοινωνικό κύρος και δεν αποτελούσε απλά ένδειξη θηλυκότητας· τα «λευκά» χρησιμοποιούνταν, επίσης, από τους άνδρες υποδηλώνοντας τον πλούτο τους ή την επιθυμία να ανήκουν στην αριστοκρατία, αφού μια ανοιχτόχρωμη χροιά υποδήλωνε την απουσία έκθεσης στον ήλιο, σε αντίθεση με τους αγρότες, των οποίων το δέρμα ήταν σκούρο ως αποτέλεσμα της εργασίας τους σε εξωτερικούς χώρους. [52] Επίσης, το ανοιχτότερο δέρμα παρείχε πλεονεκτήματα στην αγορά εργασίας, στο γάμο, ακόμη και στο σύστημα ποινικής δικαιοσύνης. [12] Επιπλέον, από το 1700, το ευρύ χρωματικό φάσμα των επιδερμίδων που εμφανιζόταν στα παιδιά «μικτής φυλής», μεταξύ σκλάβων και «αφεντικών», δημιούργησαν μια νέα ιεραρχία στην Αμερική· οι Αφροαμερικανοί με ανοιχτόχρωμο δέρμα είχαν ορισμένα από τα δικαιώματα των ανώτερων τάξεων, ενώ υπήρχε η πεποίθηση ότι οι σκλάβοι με ανοιχτόχρωμο δέρμα ήταν πιο έξυπνοι και πιο πολιτισμένοι από τους πιο σκουρόχρωμους ομολόγους τους. Ακόμα και μετά την κατάργηση της δουλείας, η κοινωνική διαστρωμάτωση που βασιζόταν στον τόνο ή το χρώμα του δέρματος παρέμεινε επικρατούσα, δίνοντας καλύτερες ευκαιρίες σε όσους είχαν πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα. [55]

Η συσχέτιση του ανοιχτόχρωμου δέρματος με υψηλό κοινωνικό status, με τους μαυρισμένους από τον ήλιο αγρότες να αντιπροσωπεύουν τη βάση της κοινωνικής ιεραρχίας, διήρκεσε στη Δύση μέχρι τα τέλη του 18ου αιώνα, πριν εγκαταλειφθεί οριστικά 150 χρόνια αργότερα, όταν το μαύρισμα άρχισε να γίνεται της μόδας. Επίσης, παράγοντες πληθυσμιακής κινητικότητας, η αποικιοκρατία, καθώς και το σύστημα των καστών στην Ινδία, ενίσχυσαν, την κοινωνική αξία που αποδόθηκε στο ανοιχτόχρωμο δέρμα. [52] Σε περιοχές της Αφρικής, η αποικιοκρατία καθιέρωσε μια φυλετική ιεραρχία εντός της οποίας οι γηγενείς Αφρικανοί με σκούρο δέρμα θεωρούνταν «πρωτόγονοι» και κατώτεροι σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Επιπλέον, στην Ινδία το ανοιχτόχρωμο δέρμα συσχετίστηκε με το να ανήκει κάποιος σε μια ανώτερη τάξη στο πλαίσιο του παραδοσιακού συστήματος των καστών, πεποίθηση που ενισχύθηκε, επίσης, από την αποικιοκρατία. [10] Αξιοσημείωτο είναι το ότι η αξία της «φυλετικής ταυτότητας» με βάση το χρώμα του δέρματος υπήρξε πριν από την ανάπτυξη των σύγχρονων λευκαντικών παραγόντων/ουσιών, και εντοπίζεται στην απεικόνιση της λεύκανσης του δέρματος στην τέχνη της εποχής. Παράλληλα, είχαν ήδη αρχίσει να σχηματίζονται οι φυλετικές θεωρίες που οδήγησαν στις ιεραρχίες με βάση το χρώμα· είχαν

διαμορφωθεί, μάλιστα, θεωρίες όπως το ότι ο εγκέφαλος των μαύρων ήταν πιο «σκοτεινός» από αυτόν των λευκών... Κατά συνέπεια, και η λεύκανση του δέρματος απέκτησε νέες έννοιες. Ωστόσο, μέχρι το πρώτο μισό του εικοστού αιώνα, η μετάβαση ενός άτομου από μια «μαύρη» ταυτότητα σε μια «λευκή» μέσω της λεύκανσης του δέρματος αποτελούσε ακόμα ζήτημα μυθοπλασίας ή φαντασίας. [52]



*Εικόνα 1: Διαφήμιση Hunter's Invisible Medicated Face Powder (Συλλογή Βαρσοβίας της Business Americana, Κέντρο Αρχείων, Εθνικό Μουσείο της Αμερικανικής Ιστορίας, Ίδρυμα Smithsonian) (Ανεκτημένη από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]*

Από το 1800, στην Αμερική, και πριν από τη μαζική εμπορία καλλυντικών προϊόντων, οι γυναίκες δημιουργούσαν συχνά ιδιότυπα παρασκευάσματα για τη φροντίδα του δέρματος, από συνταγές που αποκτούσαν από τις μητέρες τους και από φιλικά πρόσωπα ή γυναικεία περιοδικά, συνταγές που παρείχαν την υπόσχεση της αφαίρεσης των φακίδων και της τραχύτητας, της ύφεσης των εξανθημάτων ή της αναστροφής των δυσμενών επιπτώσεων στο δέρμα που προκαλούνται από τον άνεμο και το ηλιακό έγκαυμα. Τα φάρμακα ευρεσιτεχνίας και τα παρασκευάσματα ομορφιάς από το δεύτερο

μισό της δεκαετίας του 1800 ισχυρίζονταν το ίδιο, ενώ υπόσχονταν, επίσης, θεραπείες για παθήσεις όπως το έκζεμα, και να κάνουν το δέρμα να φαίνεται νεανικό, απαλό και λείο. [Smithsonian (National Museum of American History) <sup>82</sup>] Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί και το ότι οι διαφημίσεις της εποχής πολλές φορές χρησιμοποιούσαν εσκεμμένα τη ρατσιστική εικόνα της έννοιας της «ακαθαρσίας» του μαύρου δέρματος για να συνδέσουν στη φαντασία των καταναλωτών τη λεύκανση του δέρματος με την αξία της καθαρότητας και τις ιδιότητες που αναφέρονταν κάθε φορά στη συσκευασία των λευκαντικών καλλυντικών προϊόντων. [52]

Στις αρχές του εικοστού αιώνα, προέκυψε μια νέα γενιά επώνυμων προϊόντων περιποίησης του δέρματος που πωλούνταν, συνήθως, σε πολυτελή καταστήματα, σε φαρμακεία και πολυκαταστήματα ή από εξουσιοδοτημένους αντιπροσώπους. Εταιρείες καλλυντικών από γυναίκες όπως η Elizabeth Arden, η Helena Rubinstein και η Madam C.J. Walker ανέπτυξαν και προσέφεραν «πολυπροϊοντικά συστήματα» περιποίησης του δέρματος που υπόσχονταν την καθαρότητα και την ευκρίνεια του δέρματος, κάνοντάς το να φαίνεται υγιές, νεανικό και λαμπερό. [82]



*Εικόνα 2: Ardena Complexion Clear for Young Moderns (Ανεκτημένη από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]*

Λόγω του πουριτανισμού στην Αμερική του 19ου αιώνα, η χρήση καλλυντικών με σκοπό την εμφάνιση μιας λευκής, ομαλής, καθαρής επιδερμίδας θεωρήθηκε ψευδής και άσεμνη: οι γυναίκες υποτίθεται ότι θα «κέρδιζαν» την «καλή» τους επιδερμίδα μέσω

καλών πρακτικών υγείας και ηθικής ζωής, για αυτό και οι πούδρες και οι λοσιόν συχνά διαφημιζόνταν ως «αόρατες», προκειμένου να ικανοποιήσουν την ηθική αυτή απαγόρευση της τεχνητής ομορφιάς. Ωστόσο, συχνά οι γυναίκες αναζητούσαν και χρησιμοποιούσαν κρυφά τα καλλυντικά προϊόντα για το δέρμα. Το χρώμα και η ευκρίνεια του δέρματος παρείχαν τέτοιο οικονομικό και κοινωνικό πλεονέκτημα που πολλές γυναίκες ήταν πρόθυμες να υιοθετήσουν πρακτικές (πχ κατάποση ξυδιού) και να χρησιμοποιήσουν προϊόντα που ήταν επιβλαβή - συχνά περιείχαν τοξικά συστατικά, όπως υδράργυρο, αρσενικό και μόλυβδο - σε μια προσπάθεια να αποκτήσουν την επιθυμητή ιδανική επιδερμίδα. Αν και οι γιατροί και τα γυναικεία περιοδικά προειδοποιούσαν για τους κινδύνους που ενυπήρχαν στα καλλυντικά, πολλές γυναίκες πίστευαν τους ισχυρισμούς των κατασκευαστών ότι τα καλλυντικά προϊόντα τους ήταν «απολύτως ασφαλή». [82]



Εικόνα 3 (απο αριστερά προς τα δεξιά): α) *Ro-Zol Complexion Clarifier and Bleach* από *Overton-Hygienic*, β) *White Witch for the Skin: "cleanses - softens - whitens"*, γ) *Face Bleach* της *Madame A. Ruppert*, δ) *Peggy Page Whitening Balm* και ε) *Dr. James P. Campbell's Safe Arsenic Complexion Wafers* (Ανεκτιμήμενες από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]

Τόσο οι λευκές όσο και οι έγχρωμες γυναίκες χρησιμοποιούσαν προϊόντα για να λευκαίνουν το δέρμα τους, ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα δεν παράγονταν σε χρώματα που να ταιριάζουν στο πιο σκούρο δέρμα και ήταν λίγες οι εταιρείες καλλυντικών που διέθεταν στην αγορά προϊόντα για αφροαμερικανίδες ή, έστω, τις αναγνώριζαν ως πελατειακό κοινό. Για παράδειγμα, η σκόνη ταλκ, με χρήση για την προστασία και την καταπράνση της επιδερμίδας, καθώς και την απορρόφηση της λάμψης από την εφίδρωση, στη φυσική της κατάσταση παρείχε μια λευκή απόχρωση στο δέρμα. Ήταν, επίσης, διαθέσιμη σε αποχρώσεις ροζ ή «σαρκό». Παρόλα αυτά, εταιρείες όπως της *Madame C. J. Walker* και της *Annie Turnbo Malone* διέθεταν προϊόντα για να

προμηθεύουν πιο σκουρόχρωμες γυναίκες με προϊόντα φροντίδας του δέρματος και ομορφιάς [82]



*Εικόνα 4: McBrady's Talcum Powder for Brown Skin People (Συλλογή Βαρσοβίας της Business Americana, Κέντρο Αρχείων, Εθνικό Μουσείο της Αμερικανικής Ιστορίας, Ίδρυμα Smithsonian) (Ανεκτημένη από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>) [82]*

Η μόδα του μαυρίσματος στον ήλιο την περίοδο 1920 – 1930 δεν απομακρυνόταν από τις φυλετικές ή ταξικές ανησυχίες στη βιομηχανία φροντίδας του δέρματος· οι διαφημίσεις προϊόντων λεύκανσης δέρματος ισχυρίζονταν ότι οι γυναίκες θα μπορούσαν να ανακτήσουν τις «κρεμώδεις» χροιές τους μετά το καλοκαίρι. [82]

Στη σύγχρονη εποχή η λεύκανση του δέρματος αποτελεί, πλέον, ένα πολύ διαδεδομένο παγκόσμιο φαινόμενο που κεφαλαιοποιείται σε μεγάλο βαθμό από τις βιομηχανίες καλλυντικών και δερματολογικών σκευασμάτων. [41] Η αιτιολογία για την αυξανόμενη ζήτησή της εξακολουθεί να πηγάζει από το παρελθόν, όπως η επιθυμία να ξεφύγει κάποιος από τη «φυλετική» του ταυτότητα με βάση το χρώμα του δέρματός του [52] και η «υπεροχή» της λευκής επιδερμίδας, ενώ, επιπλέον, η λεύκανση του δέρματος έχει συνδεθεί με τις έννοιες της επιτυχίας, του μοντέρνου, της κομψότητας και της ελκυστικότητας, [10] καθώς και με τη βελτίωση των συνθηκών για κοινωνική και οικονομική κινητικότητα (καλύτερες θέσεις εργασίας, προοπτικές γάμου, εξασφάλισης

δανείων, υψηλότερη κοινωνική αποδοχή και status, επαγγελματική καταξίωση κ.ο.κ). [10, 16, 34, 41, 52, 55, 77] Αυτοί οι λόγοι για τους οποίους κάποιος μπορεί να επιλέξει να κάνει χρήση προϊόντων λεύκανσης τονίζονται και ενισχύονται υπερβολικά μέσω διαφημιστικών εκστρατειών [10, 16, 34, 41, 52], οι οποίες είτε χρησιμοποιούν τοπικά πρότυπα ομορφιάς (πχ προβολή Σουηδέζων καλλονών, απευθυνόμενη σε μετανάστριες στη Σουηδία [16]) είτε επιστρατεύουν celebrities και αστέρες του κινηματογράφου και του αθλητισμού, προωθώντας ένα λευκότερο δέρμα ως συνώνυμο της ελκυστικότητας και της επιτυχίας [52] είτε, ακόμα, και συνδέοντας τις παραδοσιακές αξίες και πρακτικές με τη σύγχρονη εποχή (πχ προϊόν λεύκανσης που ενσωματώνει μια «αποδεδειγμένα αποτελεσματική μυστική παραδοσιακή συνταγή του Αυτοκρατορικού Κινέζικου Παλατιού» [77]). Επιπλέον, παράγοντες υπεύθυνους για την εξάπλωση της λεύκανσης του δέρματος σε παγκόσμια κλίμακα αποτελούν, επίσης, η αυξημένη μετανάστευση και τα ταξίδια, η συγχώνευση μεγάλων αστικών πληθυσμών, καθώς και η ανάπτυξη του διαδικτύου και η εμφάνιση διαδικτυακών καναλιών πωλήσεων και κοινωνικών δικτύων. [52] Έτσι, εκτιμάται ότι η λεύκανση του δέρματος είναι διαδεδομένη ως καταναλωτική συνήθεια/πρακτική σε περισσότερο από το ήμισυ του γυναικείου πληθυσμού, τόσο στις αφρικανικές χώρες όσο και σε άλλες χώρες, [14, 34, 52, 55] ενώ φαίνεται ότι αυξάνεται συνεχώς και η δημοτικότητά της ανάμεσα στον ανδρικό πληθυσμό. [10, 34, 52, 55] Αυτή η δημοτικότητα έχει οδηγήσει σε ένα παγκόσμιο φαινόμενο όπου η προτίμηση για ένα ανοιχτόχρωμο δέρμα έχει κοινωνικές, οικονομικές και πολιτιστικές επιπτώσεις και το οποίο έχει ονομαστεί «χρωματοκρατία» ή «pigmentocracy». [10] Μάλιστα, είναι τόσο ισχυρό το υψηλό κοινωνικό προνόμιο που αποδίδεται στο ανοιχτόχρωμο δέρμα που υπάρχουν αναφορές ακόμα και για μητέρες που λευκαίνουν και το δέρμα των παιδιών τους. [10, 16]

Ενώ σε πολλές περιοχές του κόσμου χρησιμοποιούνται ακόμα παραδοσιακές συνταγές και μέθοδοι, όπως στην υποσαχάρια Αφρική, όπου παρασκευάζονται αφεψήματα από τοπικά φυτά (*Tephrosia vogelii*, *Mirabilis jalapa*, *Phytolacca dodecandra*), [14] τα προϊόντα λεύκανσης έχουν εξελιχθεί και υπάρχει πληθώρα εξειδικευμένων παραγόντων που χρησιμοποιούνται και έτσι οι χρήστες/καταναλωτές έχουν την ευχέρεια να επιλέξουν από μια ευρεία γκάμα προϊόντων.

Εκτός, όμως, από τις θετικές πτυχές της λεύκανσης και τα ψυχολογικά και κοινωνικά οφέλη που απορρέουν από αυτή για τους χρήστες της, υπάρχουν και οι αρνητικές. Η εύκολη πρόσβαση στα λευκαντικά προϊόντα, μέσω φυσικών σημείων πώλησης ή διαδικτύου [52, 55] και, μάλιστα, χωρίς συνταγογράφηση (over-the-counter –

OTC), [4, 55] το λαθρεμπόριο μη ασφαλών τέτοιων προϊόντων που ανθεί σε πολλές περιοχές του κόσμου, [4, 52] αλλά και μέσω του διαδικτύου, η προμήθεια προϊόντων από υπαίθριους πωλητές και καταστήματα καλλυντικών, αποφεύγοντας, παράλληλα, απαγορεύσεις ή κανονιστικούς περιορισμούς, [55] χωρίς καν τη συμβουλή ενός ειδικού, οι παραπλανητικές διαφημίσεις και ισχυρισμοί και η παροχή αναξιόπιστων ή ακόμη και εσκεμμένα παραποιημένων και ψευδών πληροφοριών από τους παραγωγούς και διανομείς καλλυντικών (πχ αποσιώπηση «κρυφής» παρουσίας ουσιών ή σκόπιμα υποτιμημένες τιμές συγκέντρωσής τους σε προϊόντα), [52] είναι μερικοί από τους λόγους που καθιστούν την ανεξέλεγκτη και την παράλογη χρήση των λευκαντικών παραγόντων ως επικίνδυνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες συνέπειες [41] για την υγεία των χρηστών/καταναλωτών. Μάλιστα, θεωρείται ότι οι δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία επηρεάζουν δυσανάλογα τις φτωχές γυναίκες που είναι πιο πιθανό να αγοράσουν επικίνδυνα προϊόντα. [10] μελέτες που διεξήχθησαν στο Ντακάρ της Σενεγάλης έδειξαν ότι η λεύκανση του δέρματος είναι πιο διαδεδομένη ανάμεσα σε σκουρόχρωμες, αναλφάβητες, εργαζόμενες, παντρεμένες γυναίκες ηλικίας 30 έως 44 ετών, [34] δηλαδή χαμηλών κοινωνικών στρωμάτων, κάτι που προκαλεί ανησυχία ως προς το βαθμό της έκθεσης του πληθυσμού σε κίνδυνο από ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της χρήσης επικίνδυνων ουσιών. Επιπλέον, η έλλειψη γνώσεων περί των πρακτικών και των παραγόντων λεύκανσης του δέρματος συνηγορεί στην επικινδυνότητα από τη μη ασφαλή προμήθεια και χρήση των σχετικών προϊόντων (αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε έρευνα που διεξήχθη σε μια δερματολογική κλινική στο Λάγος της Νιγηρίας, οι περισσότεροι από τους χρήστες προϊόντων λεύκανσης δε γνώριζαν ότι η χρωστική του δέρματος εξυπηρετεί μια προστατευτική λειτουργία [34]). Η διαφήμιση που προβάλλει σε υπέρμετρο βαθμό τα οφέλη από τη λεύκανση, αλλά και αμφίβολους, υπεραισιόδοξους ισχυρισμούς περί της αποτελεσματικότητάς της, συνηγορεί, επίσης, στην αλόγιστη και μη ασφαλή χρήση των λευκαντικών προϊόντων και στην, κατά συνέπεια, αύξηση της επικινδυνότητάς τους· για παράδειγμα, στην Κίνα έχει αναφερθεί πως διαφημίζονται προϊόντα λεύκανσης με τον ισχυρισμό ότι όχι μόνο κάνουν πιο ανοιχτόχρωμο προσωρινά το δέρμα ενός ατόμου, αλλά μπορούν να αλλάξουν μόνιμα τον τόνο του δέρματος, σταδιακά, με συνεχή και συνεπή χρήση, παρόλο που στην πραγματικότητα, οι χρήστες/καταναλωτές συχνά αναφέρουν ότι παρατηρούν ελάχιστες ή μηδαμινές αλλαγές στον τόνο του δέρματός τους έπειτα από συνεχή χρήση των προϊόντων. [77]

Για την αντιμετώπιση της αλόγιστης χρήσης λευκαντικών προϊόντων και για την ασφάλεια αυτών των προϊόντων, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες εκστρατείες



διαμαρτυρίας και υπέρ της δημόσιας υγείας σε αρκετές χώρες (πχ Σενεγάλη, Τζαμάικα, Γκάνα), [10] καθώς και εκστρατείες πληροφόρησης του κοινού. Επιπλέον, έχουν θεσπιστεί πολιτικές απαγόρευσης συγκεκριμένων ουσιών ή ανώτατα επιτρεπτά όριά τους σε μια καλλυντική σύνθεση, αποσκοπώντας στην παραγωγή ασφαλών για το χρήστη τελικών προϊόντων. Για παράδειγμα, στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1973 έχουν απαγορευτεί τα καλλυντικά που περιέχουν υδράργυρο, η μη συνταγογραφούμενη (OTC) υδροκινόνη έχει απαγορευτεί στην Ευρώπη και έχει καταργηθεί στην Ιαπωνία, [34] στη Νότια Κορέα, η OTC υδροκινόνη έχει απαγορευτεί από ομοσπονδιακούς κανονισμούς, στις Φιλιππίνες έχουν απαγορευτεί τα προϊόντα λεύκανσης με επίπεδα υδραργύρου που υπερβαίνουν το εθνικό ρυθμιστικό όριο των 1 mg / kg, στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα έχει απαγορευτεί η OTC υδροκινόνη σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 4%, ενώ στη Νότια Αφρική από τη δεκαετία του 1970 άρχισαν να εφαρμόζονται ρυθμίσεις για τα ενεργά συστατικά λεύκανσης και, τελικά, το 1990 απαγορεύτηκε η χρήση υδροκινόνης σε καλλυντικά και OTC προϊόντα. Η Νότια Αφρική έγινε, επίσης, η πρώτη χώρα στον κόσμο που απαγόρευσε τα προϊόντα λεύκανσης του δέρματος, και ακολουθούν η Ρουάντα, η Ακτή Ελεφαντοστού, η Τανζανία, η Κένυα και η Γκάνα. [55]

Οι κίνδυνοι για την υγεία που σχετίζονται με τη χρήση (κυρίως την αλόγιστη και παρατεταμένη) των λευκαντικών προϊόντων εντοπίζονται σε διάφορους λευκαντικούς παράγοντες/ουσίες. Ενδεικτικά, η προγεννητική και μεταγεννητική έκθεση σε υδράργυρο και υδροκινόνη ενδέχεται να προκαλεί επιβλαβείς επιπτώσεις στο έμβρυο. [55] Επίσης, οι γυναίκες που εγκυμονούν και κάνουν χρήση πολύ ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών (TC), σύμφωνα με έρευνες παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα, μικρότερο πλακούντα και υψηλότερο ποσοστό γέννησης χαμηλού βάρους βρεφών. [34] Τα άτομα που χρησιμοποιούν τοπικά κορτικοστεροειδή είναι πιο ευάλωτα σε κακή επούλωση τραυμάτων και λέπτυνση του δέρματος, ενώ οι κρέμες με ισχυρούς κορτικοστεροειδείς παράγοντες για λεύκανση του δέρματος ενδέχεται να οδηγήσουν σε καταστολή της ενδογενούς παραγωγής κορτιζόλης, η οποία θα μπορούσε να αποτελεί ένδειξη ανεπάρκειας επινεφριδίων, [12] ενώ μπορεί να προκαλέσουν μια σειρά δερματικών επιβλαβών επιδράσεων, όπως η τοπική ανοσοκαταστολή που οδηγεί σε βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές δερματικές λοιμώξεις. [55] Γενικά, η χρήση δερμοκορτικοειδών μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητα αποτελέσματα (υπερκορτιδισμός). Η εφαρμογή υψηλών δόσεων σε μεγάλες περιοχές του δέρματος μπορεί να οδηγήσει σε συνολική αλλαγή της κατάστασης της υγείας (ατροφία του δέρματος, αρτηριακή υπέρταση, οστεοπόρωση, διαβήτη κλπ) του ασθενούς ή ενός μέλους της οικογένειας - τα παιδιά μπορεί να

δηλητηριαστούν «από πληρεξούσιο» (*by proxy*), δηλαδή από τις μητέρες τους που χρησιμοποιούν αυτά τα προϊόντα. Παρόμοιες περιπτώσεις μπορούν να παρατηρηθούν και με τον υδράργυρο. [14] Ο υδράργυρος, επίσης, σχετίζεται με δυσμενείς νευρολογικές, ψυχολογικές και νεφρικές επιδράσεις, [16, 55, 60] ενώ οι οργανικές ενώσεις υδραργύρου έχουν την ικανότητα να διασχίζουν τον πλακούντα με τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο. [16] Για τα παρασκευάσματα που περιέχουν υδροκινόνη έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προκαλέσουν καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων. Η συστηματική απορρόφηση μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, και καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Γενικότερα, για την υδροκινόνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί εξωγενή ωχρόνωση, έναν μπλε-γκρι υπερχρωματισμό, λόγω της εναπόθεσης ομογεντισικού οξέος (2,5-διυδροξυφαινολοξικό οξύ) στο δέρμα [55] που παρατηρείται σε Αφρικανούς (συχνότερα), αλλά και σε Αμερικανούς, Μεξικανούς, Βραζιλιάνους, Ισπανούς, Ασιάτες και Άραβες. Συχνά, η ρεσορκινόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υδροκινόνη για να επιταχυνθεί η λεύκανση και η συνεργιστική επίδραση αυτών των παραγόντων μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξωγενούς ωχρόνωσης στην Αφρική. Επιπλέον, στη Νότια Αφρική, τα περισσότερα OTC προϊόντα υδροκινόνης έχουν τη μορφή ενός διεισδυτικού ενισχυτικού (υδροαλκοολική λοσιόν) που ενισχύει τη δερματική απορρόφηση. [34] Η διαδερμική απορρόφηση παρουσιάζεται, επίσης, ενισχυμένη στα τροπικά κλίματα λόγω της επίδρασης της θερμότητας και της υγρασίας. [34, 56] Όσον αφορά τα ενέσιμα σκευάσματα για λεύκανση του δέρματος, αυτά συχνά παραποιούνται και χορηγούνται παράνομα από μη εκπαιδευμένα άτομα, με συνέπεια να εγκυμονούν διάφορους κινδύνους, όπως σήψη, εμβολή από αέρα, μετάδοση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και της ηπατίτιδας Β και χρήση μη αποστειρωμένων σκευασμάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές λοιμώξεις. [41] Ο FDA δεν έχει εγκρίνει τη χρήση των εγχύσεων γλουταθειόνης για λεύκανση. Οι στοματικές, τοπικές και ενδοφλέβιες συνθέσεις γλουταθειόνης έχουν επεκταθεί σε διάφορες χώρες και, ενώ δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια μια ασφαλής δόση ή διάρκεια χορήγησης, έχουν αναφερθεί σημαντικές επιπλοκές, όπως ηπατική, νευρολογική και νεφρική τοξικότητα και σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS). [55]

Ένας άλλος δυνητικός κίνδυνος της λεύκανσης έγκειται στην ενδεχόμενη μετατροπή της ευμελανίνης (η οποία είναι προστατευτική έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας) σε φαιομελανίνη (η οποία φωτοευαισθητοποιεί τη βλάβη του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, όπως παρατηρήθηκε σε καλλιεργημένα ανθρώπινα μελανοκύτταρα) από τη χρήση ενός

εξωτερικού παράγοντα λεύκανσης για μεγάλη διάρκεια, με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. [41] Γενικά, πολλά από τα δραστικά συστατικά στα λευκαντικά σκευάσματα, στοχεύοντας ειδικά στην αναστολή της παραγωγής της μελανίνης στα κύτταρα της επιδερμίδας, καταστρέφουν, στην ουσία, τη φυσική ικανότητα του δέρματος να προστατεύεται από την υπερϊώδη ακτινοβολία, προκαλώντας, έτσι, ένα πλήθος από άμεσες και έμμεσες δερματικές διαταραχές, καθώς και άλλες σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία, ειδικά στους χρήστες/καταναλωτές εκείνους που ζουν σε περιοχές του κόσμου με υψηλό ποσοστό ηλιοφάνειας. [56]

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι μια από τις θετικές επιπτώσεις που απορρέουν από τη λεύκανση του δέρματος για το άτομο, η ίδια δημιουργεί, τροφοδοτεί και ενισχύει μια αρνητική πτυχή της λεύκανσης και, έτσι, ως ένα βαθμό, αυτοαναιρείται. Όπως επισημαίνεται σε μελέτη σχετικά με τη λεύκανση του δέρματος στην Κίνα, η ωφέλεια από μια ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα που κεφαλοποιείται κοινωνικά από τις γυναίκες και ισοδυναμεί με ελευθερία αυτο-ελέγχου του σώματος και αυτο-προσδιορισμού της εμφάνισης, χειραφέτηση, καταξίωση και κοινωνική ενδυνάμωση, είναι η ίδια που εγκλωβίζει τις γυναίκες σε τυποποιημένα μοντέλα κοινωνικής έγκρισης, μέσω των καθιερωμένων προτύπων εμφάνισης που βασίζονται στη χρήση καλλυντικών, υποτάσσοντάς τις, τρόπον τινά, σε αυθαίρετες κοινωνικές «συμβάσεις ομορφιάς». Έτσι, η αξία της γυναίκας περιορίζεται αποκλειστικά στην εμφάνισή της, ενώ τα όποια ακαδημαϊκά και επαγγελματικά επιτεύγματά της αποτελούν χαρακτηριστικά ελάσσονος σημασίας της προσωπικότητάς της. Κατά συνέπεια, η εντατικοποίηση αυτού του φαινομένου μέσω του καταναλωτισμού σηματοδοτεί ένα διαρκές αμφισβητούμενο μοντέλο θηλυκότητας και γυναικείας δύναμης. [77]

## 5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Οι διάφορες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αισθητική αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων περιλαμβάνουν την τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων, τη χημική απολέπιση, τις εφαρμογές φωτός και laser, τη δερμοαπόξεση και το microneedling, καθώς και το καλυπτικό μακιγιάζ.

Σύμφωνα με την αποτελεσματικότητά τους σε συνδυασμό με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την επεμβατικότητά τους στο δέρμα, διακρίνονται σε θεραπείες πρώτης γραμμής που περιλαμβάνουν την τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων και αποτελούν την πρώτη επιλογή ως προς την αντιμετώπιση μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, καθώς είναι λιγότερο επεμβατικές και γιατί στοχεύουν στη μείωση της παραγωγής μελανίνης και μεταφοράς της στα κερατινοκύτταρα, μέσω διαφόρων μηχανισμών, και σε θεραπείες δεύτερης και τρίτης γραμμής που περιλαμβάνουν τις χημικές απολεπίσεις και τη χρήση των laser, καθώς και τη δερμοαπόξεση με το microneedling, και αποτελούν τις εναλλακτικές επιλογές.

Έχει αποδειχτεί, βέβαια, ότι τις περισσότερες φορές μια συνδυαστική προσέγγιση των διαφόρων μεθόδων στη θεραπευτική αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών είναι αποτελεσματικότερη από ό,τι η κάθε μέθοδος από μόνη της, αφού μπορούν να δράσουν συμπληρώνοντας η μια τα κενά της άλλης στην επίτευξη των επιθυμητών αποτελεσμάτων. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, παράλληλα, και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών, το οποίο θα πρέπει να παραμένει σε περιορισμένα επίπεδα.

Σε αυτό το σημείο θα γίνει μια αναλυτικότερη παρουσίαση των διαφόρων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων.

## 5.1. ΤΟΠΙΚΟΙ ΛΕΥΚΑΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι μελαγχρωματικές αλλοιώσεις του προσώπου που δημιουργούν αισθητικό πρόβλημα στην εμφάνιση, καθώς και οι θεραπείες λεύκανσης του δέρματος επηρεάζουν τη ζωή ενός ατόμου, τόσο σε συναισθηματικό όσο και σε ψυχοκοινωνικό και πολιτιστικοοικονομικό επίπεδο, [34, 71] καθώς ένα ομοιόμορφο και λευκότερο δέρμα θεωρείται επιθυμητό χαρακτηριστικό που υποδηλώνει πλούτο, υγεία, νεότητα και ομορφιά σε διάφορους πολιτισμούς. [11] Οι λευκαντικοί παράγοντες αποτελούν χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αυτών των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, [1, 11] αποσκοπώντας στη δημιουργία ενός ανοιχτότερου χρωματικού τόνου δέρματος ή στη γενικότερη λεύκανσή του, [11, 34] προσδίδοντας, έτσι, μια πιο ομοιόμορφη εμφάνιση. [11] Δυστυχώς, δεν υπάρχει μια τυποποιημένη μέθοδος θεραπείας που να παρουσιάζει καθολική επιτυχία, καθώς οι λευκαντικοί παράγοντες που κυκλοφορούν εμφανίζουν ανόμοια ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα. [71]

Από τους παραδοσιακούς λευκαντικούς παράγοντες του παρελθόντος που περιελάμβαναν ουσίες από ορυκτά και ουσίες ζωικής ή φυτικής προέλευσης (πχ κοπριά κροκόδειλου, έντερα σκαντζόχοιρου, περιττώματα βοειδών ή λεμόνι, σέλινο κλπ), αμφιβόλου και ήσσονος αποτελεσματικότητας, [52] υπάρχουν πλέον εξειδικευμένοι δραστικοί λευκαντικοί παράγοντες, είτε φυσικοί είτε συνθετικοί, με δυνατότητα δράσης σε διάφορα επίπεδα μελανογένεσης [11] και εμφανίζονται σε διάφορες καλλυντικοτεχνικές μορφές, κυρίως κρέμες, γαλακτώματα και λοσιόν που αποσκοπούν είτε στον αποχρωματισμό της ήδη υπάρχουσας μελανίνης στο δέρμα είτε στην αναστολή της δημιουργίας νέας. [1] Ωστόσο, πολλά από αυτά τα προϊόντα στοχεύουν κυρίως στις ιδιότητες αποχρωματισμού και αποτυγχάνουν να αντιμετωπίσουν τις επιβλαβείς επιπτώσεις της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, εξαιτίας της υπερϊώδους ακτινοβολίας, που προκαλεί υπερβολική μελανογένεση στα κύτταρα του δέρματος. [27] Για αυτόν το λόγο, αλλά και για λόγους πρόληψης και αποφυγής της επιδείνωσης των υπαρχουσών βλαβών, θα πρέπει να προστίθεται πάντα αντιηλιακό φίλτρο σε ένα προϊόν λεύκανσης. [1]

Ενδεικτικά παραδείγματα τέτοιων σκευασμάτων που κυκλοφορούν στο εμπόριο αποτελούν τα προϊόντα Depiwhite (ACM) που περιέχει κοχικό οξύ ως δραστικό συστατικό, Depiderm (Uriage) με ασκορβικό οξύ, Revitalift Laser x 3 λοσιόν (L' Oréal) με γλυκολικό οξύ, Hydra system (Institut Estherderm) με σαλικυλικό οξύ, εκχύλισμα φύλλων *Morus alba* και νιασιναμίδη, D-Pigment (Avène) με ρετιναλδεΐδη, Aqua lotion (Amarte)

με αρβουτίνη, Whitelan (Dermica) με κοχικό οξύ και εκχυλίσματα ρίζας *Morus alba* και *Glycyrrhiza glabra*, White objective (Bioderma) που περιέχει νιασιναμίδη και εκχύλισμα ρίζας *Glycyrrhiza glabra*, Effaclar AI (La Roche Posay) με νιασιναμίδη, Vinoperfect (Caudalie) με οξικό τοκοφερόλιο, Prescription anti-taches intensif (Liérac) που περιέχει γλυκολικό οξύ, [14] Skinbright (Premium Naturals) με αρβουτίνη, κοχικό οξύ και εκχύλισμα λεμονιού, Lucederm (Sisquoc) με νιασιναμίδη, α-αρβουτίνη, κοχικό οξύ, γλυκόριζα, λεμόνι και άλλα, Synerlight (LIBiol) με εκχύλισμα από *Actinidia Chinensis* και ρίζα *Sophora Angustifolia* κλπ [65]

Γνωστοί τοπικοί λευκαντικοί παράγοντες, όπως η υδροκινόνη, η αρβουτίνη, το κοχικό οξύ, οι βιταμίνες C, E και η νιασιναμίδη είναι εύκολα διαθέσιμα χωρίς συνταγή. Η εμφάνιση νεότερων παραγόντων, όπως η πυκνογενόλη, το κινναμωμικό οξύ, η αλωεσίνη, τα εκχυλίσματα ορχιδέας και θαλάσσιων φυκών, η σόγια και η *Boswellia*, διευρύνουν τις επιλογές. Γενικότερα, σε σχέση με τους συστηματικούς, η δράση των τοπικών λευκαντικών παραγόντων, εκτός από τις τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειές τους, περιορίζεται σημαντικά από την επίδρασή τους μόνο στο σημείο εφαρμογής. [66]

Ο αποχρωματισμός από τη δράση διαφόρων λευκαντικών παραγόντων μπορεί να επιτευχθεί με διαφορετικούς τρόπους, καθώς μπορούν να παρέμβουν στη ρύθμιση της μεταγραφής και της δραστηριότητας της τυροσινάσης, στη ρύθμιση του αριθμού, του μεγέθους, της ωρίμανσης, της μεταφοράς και της κατανομής των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα, στην εκλεκτική καταστροφή μελανοκυττάρων, την αναστολή των ενζύμων σε διάφορα στάδια της μελανογένεσης, όπως τα MITF και MC1R κλπ. [1, 4, 42]

Οι περισσότεροι από τους υπάρχοντες λευκαντικούς παράγοντες στοχεύουν την αναστολή της τυροσινάσης, η οποία έχει έναν εξέχοντα ρόλο στη διαδικασία της μελανογένεσης, επηρεάζοντας τη βιοσύνθεση της μελανίνης. [Hseu et al., 2020<sup>27</sup>, 4, 11, 22, 29, 53, 71, 80] Η αναστολή της τυροσινάσης είτε επιτυγχάνεται με πραγματικούς αναστολείς της που συνδέονται μαζί της αντιστρεπτά είτε με αδρανοποιητές της, πχ ενώσεις που σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς μαζί της, οδηγώντας σε μη αντιστρεπτή αδρανοποίησή της. [11] Παράγοντες όπως η υδροκινόνη, η αρβουτίνη, το κοχικό οξύ, το αζελαϊκό οξύ, το L-ασκορβικό οξύ, το ελλαγικό οξύ, το τρανεξαμικό οξύ, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αναστολείς της τυροσινάσης, αλλά εμφανίζουν ορισμένα μειονεκτήματα. [53] Παράλληλα, γίνεται προσπάθεια να αναπτυχθούν νέοι, συνθετικοί αναστολείς της τυροσινάσης, με τροποποίηση της δομής φυσικών αναστολέων, με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τους αυθεντικούς. Έτσι, ερευνούνται παράγωγα και υβρίδια κοχικού οξέος και θειοσεμικαρβαζόνης, παράγωγα θειουρίας, 1,2,4-

τριαζόλης, θειαζόλης, θειαζολίνης, θειαζολιδινόνης, θειαδιαζόλης, υδροξαμικού οξέος, βενζαλδεϋδης, βαρβιτουρικού και θειοβαρβιτουρικού, υβρίδια καρβαζόλης, παράγωγα οξαζολόνης, 1,3,4-οξαδιαζόλης, παράγωγα και υβρίδια πυραζόλης, ανάλογα κινναμιδίου και κινναμαμιδίου, παράγωγα στυλβένιων, διυδροστυλβένιων, αζα- και αζο-στυλβένιων, και διάφορα άλλα υβρίδια. [80]

Γενικότερα, όμως, εκτός από την τυροσινάση υπάρχουν παράγοντες που στοχεύουν και άλλες πτυχές της μελανογένεσης και προσπαθούν να παρέμβουν, για παράδειγμα, στην αναστολή της οδού σηματοδότησης α-MSH (ορμόνη διέγερσης α-μελανοκυττάρων)/cAMP (μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη) και της επακόλουθης επαγόμενης από α-MSH παραγωγής μελανίνης, στην αναστολή της διακίνησης της ATP7A (επίσης γνωστή ως πρωτεΐνη Menkes ή MNK), στη ρύθμιση/αναστολή του MITF (microphthalmia-associated transcription factor) που εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανάπτυξης πολλών κυτταρικών σειρών, συμπεριλαμβανομένων των μελανοκυττάρων, στη ρύθμιση της δραστηριότητας του MC1R (υποδοχέας μελανοκορτίνης 1), στη διαμόρφωση των σηματοδοτικών οδών Wnt και των ενεργοποιούμενων από μιτογόνο πρωτεϊνικών κινασών (MAPK) κλπ [11]

Όταν οι τοπικά εφαρμοζόμενες θεραπείες συνδυάζουν διαφορετικές μεθόδους δράσης με συνεργιστικό τρόπο, τότε θεωρούνται ότι μπορούν να επιδείξουν μεγάλη επιτυχία στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. [11, 42]

Συσχετίζοντας ενδεικτικά ορισμένους λευκαντικούς παράγοντες με τους διάφορους μηχανισμούς δράσης τους προκύπτει ότι:

- στην αναστολή της τυροσινάσης επιδρούν οι παράγοντες κοχικό οξύ, ελλαγικό οξύ, ρεσβερατρόλη, οξυρεσβαρετράλη, [14] υδροκινόνη, μεκινόλη, αζελαϊκό οξύ, αρβουτίνη, [14, 71] και δεοξυ αρβουτίνη, γλυκολικό οξύ, εκχύλισμα γλυκόριζας, N-ακετυλογλυκοζαμίνη, N-ακετυλο-4-S-κυστεαμινυλοφαινόλη [71]
- στην αναστολή της μεταγραφής της τυροσινάσης επιδρούν οι παράγοντες τρετινοΐνη, γλυκοζαμίνη, ρετινόλη, ρετιναλδεϋδη, N-ακετυλογλυκοζαμίνη [14]
- στη μείωση της μεταφοράς μελανοσωμάτων επιδρούν οι παράγοντες νιασιναμίδη, ρετινοειδή, αναστολέας θρυψίνης σόγιας [71]
- στην αλληλεπίδραση με χαλκό επιδρούν το ασκορβικό οξύ και το κοχικό οξύ [71]
- στην επιτάχυνση του επιδερμικού κύκλου εργασιών επιδρούν οι παράγοντες βιταμίνη C, βιταμίνη E, θειοξικό οξύ, γαλακτικό οξύ, σαλικυλικό οξύ, λικριτίνη [14] γλυκολικό οξύ, ρετινοειδή [14, 71]

- στην αναστολή της ωρίμανσης των μελανοσωμάτων επιδρούν η αρβουτίνη και η δεοξυ αρβουτίνη [71]
- στην αναστολή της μεταφοράς μελανοσωμάτων επιδρά το λινολεϊκό οξύ [14]
- στην αναστολή του ενεργοποιημένου με πρωτεάση υποδοχέα 2 (PAR2) επιδρούν η νιασιναμίδη [70] και ο αναστολέας θρυψίνης σόγιας [71]
- στην οξειδωση και διάσπαση της μελανίνης επιδρούν η υπεροξειδάση λιγνίνης [71]
- αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες παρουσιάζουν η νιασιναμίδη και το γάλα σόγιας [14] παράγοντες παγίδευσης ελεύθερων ριζών αποτελούν τα τοπικά στεροειδή και το γλυκυρρητινικό οξύ [14]

Σε γενικές γραμμές, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της εφαρμογής των λευκαντικών παραγόντων περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, κνησμό, ξηρότητα, λύση επιδερμίδας, δερματίτιδα, μέλασμα και υπερμελάγχρωση του δέρματος, δηλητηρίαση από υδράργυρο, εμβρυϊκή τοξικότητα σε έγκυες γυναίκες, σύνδρομο Cushing, ηπατική ανεπάρκεια κλπ. [4] Επιπλέον, η υπομελάγχρωση από την εφαρμογή των παραγόντων αφήνει το δέρμα περισσότερο απροστάτευτο στις επιβλαβείς επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας, με συνέπεια την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκινωματικών βλαβών. [4, 11] Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι αποτελεί παράγοντα υψίστης σημασίας η προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία με τη χρήση αντιηλιακών προϊόντων, τόσο για την πρόληψη όσο και για την επιτυχή έκβαση της θεραπείας της υπερμελάγχρωσης. [4, 11] Επίσης, η χρήση μαλακτικών προϊόντων συνιστάται σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η ξηρότητα ή ο κνησμός. [4]

Στην αναζήτηση λύσεων που να επιτυγχάνουν τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την εφαρμογή των λευκαντικών παραγόντων, η βιομηχανία καλλυντικών έχει στρέψει τις προσπάθειές της στην έρευνα και ανάπτυξη νέων παραγόντων, που συνήθως προέρχονται από φυσικές πηγές. Πολλές φορές όμως, οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζουν υδροφοβικές ιδιότητες με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός μη διαπερατού φράγματος στο δέρμα για να αποτρέψουν το νερό να διαφύγει. Κατά συνέπεια, ένα προϊόν μπορεί μεν είναι φυσικό, αλλά αυτό δε σημαίνει ότι είναι και ασφαλές, αφού η χρήση του μπορεί να οδηγήσει σε δυσανεξία στο δέρμα, προκαλώντας ερεθισμό ή αλλεργικές αντιδράσεις. [46]

Έτσι, για την ανάπτυξη ενός καινοτόμου λευκαντικού παράγοντα και την τελική παραγωγή και εμπορευματοποίησή του, πρέπει προηγουμένως να ολοκληρωθούν διάφορα



στάδια στο πεδίο της έρευνας, όπως, καταρχήν, ο εντοπισμός και η απομόνωση των δραστικών συστατικών και η διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς τους και του βαθμού αυτής, η οποία μπορεί να γίνει με πειραματικές διαδικασίες *in vitro* και *in vivo*, και, στη συνέχεια, με κλινικές μελέτες. [11] Αν τα αποτελέσματα παρουσιαστούν θετικά, συνεχίζεται έλεγχος περί της ασφαλείας του λευκαντικού παράγοντα, μέσω τοξικολογικών αναλύσεων και εκθέσεων που περιλαμβάνουν την κυτταροτοξικότητα, τη φωτοτοξικότητα και την αξιολόγηση της ασφάλειας στα συστατικά, όπως πχ η συγκέντρωση βαρέων μετάλλων. [11, 46] Επίσης, θα πρέπει να εξεταστούν παράμετροι όπως, για παράδειγμα, η διαδερμική του απορρόφηση και η φαρμακοκινητική του. Επιπλέον, παρά την επεξεργασία του για ενσωμάτωση σε καλλυντικό προϊόν μπορεί μην εμφανίζει σταθερότητα, να έχει μη επιθυμητά χαρακτηριστικά πχ ακατάλληλη οσμή και χρώμα ή να παρουσιάζει ασυμβατότητα με κάποια έκδοχα κλπ [11] Αφού έχουν προηγηθεί τα στάδια αυτά και αφού έχει εξασφαλιστεί ότι μπορεί να υπάρξει συνεχής τροφοδοσία σε πρώτες ύλες για την παραγωγή του (σύμφωνα πάντα με το πνεύμα – ή τις ρυθμίσεις σε κάποιες χώρες – σχετικά με την τήρηση της περιβαλλοντικής αειφορίας και βιωσιμότητας) και εφόσον οι οικονομοτεχνικές μελέτες παρουσιάσουν θετικές προβλέψεις σχετικά με την παραγωγή και εκμετάλλευσή του και έχει σχεδιαστεί και η κατάλληλη στρατηγική marketing, τότε θα μπορέσει ένας καινοτόμος παράγοντας να παραχθεί για να κυκλοφορήσει στην αγορά καλλυντικών ενσωματωμένος σε τελικό προϊόν.

Για τη συμμόρφωση των διαφόρων εταιρειών παραγωγής και εμπορίας των προϊόντων αυτών με την τήρηση των προδιαγραφών για ασφαλή παραγωγή και χρήση τους, καθώς και για την καταστολή του παραεμπορίου που προμηθεύει το καταναλωτικό κοινό με μη ασφαλή προϊόντα για την υγεία, τα διάφορα κράτη έχουν λάβει διάφορα μέτρα. Τα μέτρα αυτά αφορούν τη σύσταση οργανισμών και κανονιστικών/ρυθμιστικών πλαισίων και οδηγιών, με σκοπό την προώθηση και την εξασφάλιση της ασφαλούς παραγωγής και χρήσης των προϊόντων λεύκανσης. Για παράδειγμα, ορισμένες ουσίες απαγορεύτηκαν σύμφωνα με τον κανονισμό 1223/2009 της ΕΕ για τα καλλυντικά στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (τα κράτη-μέλη της ΕΕ συν την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία), λόγω των εκτιμώμενων δυσμενών επιπτώσεών τους. Παράλληλα, η AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé της Γαλλίας) και η DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes της Γαλλίας) συγκρότησαν εθνική εκστρατεία για τον έλεγχο της αγοράς των τοξικών και επικίνδυνων προϊόντων το 2009 και το 2010 και στη συνέχεια καταρτίστηκε κατάλογος μη συμμορφούμενων ή επικίνδυνων προϊόντων λεύκανσης

δέρματος. Το 2015, η ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, της Γαλλίας) αντένδειξε τη χρήση των ρετινοειδών στα καλλυντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω της ισχυρής τερατογόνου δύναμής τους. Επιπλέον, η παρουσία ρετινοϊκού οξέος και των αλάτων του στα καλλυντικά έχει απαγορευτεί στις χώρες της ΕΕ. Η ANSM, επίσης, αποφάσισε την αναστολή της κυκλοφορίας ενέσιμων προϊόντων λεύκανσης που υπήρχαν στο διαδίκτυο με διάφορες ονομασίες, όπως είχε ήδη κάνει ο FDA (Food Drug Administration) το 2015. Στα κράτη-μέλη της ΕΕ η χρήση της υδροκινόνης έχει απαγορευτεί, λόγω πιθανής συσχέτισής της με την καρκινογένεση, ενώ άλλες χώρες έχουν θέσει περιορισμούς στην επιτρεπτή συγκέντρωσή της στα καλλυντικά. Τα προϊόντα με υδράργυρο έχουν απαγορευτεί στις περισσότερες χώρες (από το 1976 στην Ευρώπη και από το 1990 στις ΗΠΑ), καθώς η συσσώρευσή του στον οργανισμό μπορεί να επιφέρει επιπλοκές, όπως δηλητηρίαση, ευερεθιστότητα, νεφροτοξικότητα, φωτοφοβία, μυϊκή αδυναμία, σκούρυνση δέρματος και νυχιών κλπ. Παρόλα αυτά, η χρήση ορισμένων αλάτων υδραργύρου ως συντηρητικών (θειομερσάλη, άλατα φαινυλοϋδραργύρου) εξακολουθεί να επιτρέπεται. Από την άλλη, για το κοχικό οξύ που σύμφωνα με έρευνες ενδέχεται να προκαλεί ερεθισμό, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, ακόμη και καρκίνο σε μεγάλες δόσεις, η SCCS (Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών) δήλωσε ότι είναι ασφαλές σε συγκέντρωση 1% στα καλλυντικά. Επιπλέον, στην ελβετική νομοθεσία, η παρουσία υδροκινόνης, κοχικού οξέος ή αζελαϊκού οξέος απαγορεύεται πλήρως στα καλλυντικά, ενώ η υδροκινόνη εξακολουθούσε μέχρι προσφάτως να επιτρέπεται στις ΗΠΑ, όπου πωλείται ως μη συνταγογραφούμενο φάρμακο (η συγκέντρωση υδροκινόνης δεν έπρεπε να υπερβαίνει το 2%). Τέλος, πολυάριθμες ασιατικές και αφρικανικές χώρες δεν έχουν ακόμη συντάξει νομοθεσία σχετικά με το καθεστώς ασφαλείας των ουσιών αυτών. [11]

Πέρα από τη συμμόρφωση ή μη με τους κανονισμούς, θα πρέπει να έχει κάποιος υπόψιν ότι και τα προϊόντα που χαρακτηρίζονται ως ασφαλή, πολλές φορές εξετάστηκαν κλινικά με χρήση ποσοτήτων μικρότερων από τις ικανές να προκαλέσουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα, καθώς επίσης και το ότι η χρήση τους στις κλινικές δοκιμές διαφέρει από την πραγματική χρήση τους στην καθημερινότητα ενός καταναλωτή, [46] συνεπώς συνιστάται πάντα προσοχή κατά την τοπική εφαρμογή των προϊόντων λεύκανσης και ιδιαίτερη επαγρύπνηση από τον καταναλωτή, ώστε να αποτανθεί για βοήθεια σε ειδικό (δερματολόγο) με την πρώτη εμφάνιση μη αναμενόμενων ενδείξεων από τη χρήση των προϊόντων.

Η τοπική εφαρμογή των λευκαντικών παραγόντων στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε αυτό το σημείο θα γίνει μια περιγραφή ορισμένων τοπικά εφαρμοζόμενων λευκαντικών παραγόντων.

### 5.1.1. Υδροκινόνη

Η λευκαντική δράση της υδροκινόνης (hydroquinone) πρωτοαναφέρθηκε το 1936 [24, 34] από τον Oettel, όταν προκλήθηκαν αλλαγές στο χρώμα του τριχώματος σε μαύρες γάτες από κατάποση υδροκινόνης, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της υδροκινόνης. [34] Στα τέλη της δεκαετίας του 1930, ορισμένοι εργάτες σε ένα εργοστάσιο καουτσούκ εμφάνισαν αποχρωματισμένο δέρμα, λόγω της επαφής τους με έναν μονοβενζυλαιθέρα της υδροκινόνης, χημικού με χρήση στην παραγωγή καουτσούκ. [Ong et al., 2014 <sup>47</sup>] Το 1939, σε περιοδικό της Αμερικανικής Ιατρικής Ακαδημίας (American Medical Academy) δημοσιεύτηκε η περίπτωση ενός έγχρωμου εργάτη βυρσοδεψίας, του οποίου τα χέρια εμφανίζονταν αποχρωματισμένα στα σημεία που έρχονταν σε επαφή με τα λαστιχένια γάντια του που φορούσε κατά την ώρα της εργασίας του, και από έρευνα παρόμοιων περιστατικών εξήχθη το συμπέρασμα ότι ο ενοχοποιητικός παράγοντας που προκαλούσε αυτά τα περιστατικά αποχρωματισμού του δέρματος ήταν η υδροκινόνη μονοβενζόνη, ένα αντιοξειδωτικό που χρησιμοποιόταν στη σύνθεση καουτσούκ για την παραγωγή των γαντιών εργασίας. [4, 52] Το 1941, οι Martin και Ansbacher έδειξαν ότι η πρόκληση γκρίζου χρώματος σε τρίχωμα ποντικών οφειλόταν σε κατάποση υδροκινόνης. Στη δεκαετία του 1950, στις νότιες Ηνωμένες Πολιτείες η υδροκινόνη χρησιμοποιήθηκε ως αντιηλιακός παράγοντας, με συνέπεια οι χρήστες να αναφέρουν τη λεύκανση του δέρματός τους ως επιπλοκή. Από το 1956, στις Ηνωμένες Πολιτείες, η υδροκινόνη ενσωματώνεται στις συνθέσεις διαφόρων μη συνταγογραφούμενων σκευασμάτων με λευκαντική δράση. [34] Το 1961, σε πρώτη φάση, η υδροκινόνη βρήκε χρήση για τη θεραπεία της κλινικής υπερμελάγχρωσης. [24] Ήταν η χρονιά που ο Spencer ανέφερε την πρώτη κλινική δοκιμή αξιολόγησης της ουσίας ως παράγοντα για τη λεύκανση του δέρματος. [34] Από το 1960 έως το 1966 υπήρχε μια σταθερή αύξηση των συγκεντρώσεων της υδροκινόνης σε συνθέσεις σκευασμάτων που κυκλοφορούσαν στο εμπόριο. [14] Έκτοτε, η υδροκινόνη αποτελεί τον πιο δημοφιλή και πιο συχνά χρησιμοποιούμενο λευκαντικό παράγοντα που αποτελεί την τοπική θεραπεία εκλογής της υπερμελάγχρωσης, είτε βρίσκεται σε συνταγογραφούμενα σκευάσματα είτε σε μη συνταγογραφούμενα. [Wang et al., 2014 <sup>72</sup>, 1, 4, 6, 8, 14, 17, 22, 33, 34, 47, 52, 57, 71]

Η υδροκινόνη (1,4-διυδροξυβενζόλιο) είναι μια αρωματική, υδροξυφαινολική ένωση [4, 6 – 8, 14, 17, 22, 25, 33, 34, 47, 61, 71] που είναι δομικά παρόμοια με τις πρόδρομες ουσίες της μελανίνης. [8, 61]. Βρίσκεται στο τσάι, τα μούρα, τον καφέ, το σιτάρι, τη μύρα [7, 22] τον καπνό του τσιγάρου, στα λιπαντικά των πετρελαιοκινητήρων κλπ. [14]

Η θεραπευτική χρήση του αφορά την αντιμετώπιση των υπερμελαγχρωματικών αλλοιώσεων, όπως είναι, μεταξύ άλλων, το μέλασμα [6 – 8, 11, 17, 33, 34, 52] και η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση [17, 34], αλλά ακόμα και την αντιμετώπιση της λεύκης, μειώνοντας τη συνολική μελάγχρωση του μη προσβεβλημένου δέρματος, [22] αποσκοπώντας στο να προσδώσει έναν ομοιόμορφο τόνο.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, αλλά συνήθως συνδυάζεται και με άλλους τοπικούς παράγοντες (πχ ρετινοειδή, κορτικοστεροειδή ) ή διαφορετικές μεθόδους (πχ απολέπιση, δερμοαπόξεση), για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα [7, 11, 17, 24] Οι τοπικοί συνδυασμοί που χρησιμοποιείται είναι συνήθως με ένα κορτικοστεροειδές και με ένα ρετινοειδές, είτε ως χειροποίητο παρασκεύασμα είτε ως εμπορικά διαθέσιμο προϊόν, όπως είναι η κρέμα τριπλού συνδυασμού TriLuma® (Galderma, Fort Worth, Texas) που περιέχει υδροκινόνη 4%, τρετινοΐνη 0,05% και ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,01%, και η οποία θεωρείται λιγότερο ερεθιστική από την πρόδρομή της σύνθεση του Kligman. (5% υδροκινόνη, 0,1% τρετινοΐνη, 0,1% δεξαμεθαζόνη) ή την τροποποιημένη φόρμουλα Kligman (4% υδροκινόνη, 0,05% τρετινοΐνη, 1% οξική υδροκορτιζόνη). [7, 17, 52] Μάλιστα, η TriLuma® αποτελεί την πρώτη κρέμα τριπλού συνδυασμού που εγρίθη από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία του μελάσματος, [7] λόγω της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που παρέχει, και η οποία θεωρείται κατάλληλη για χρήση και από άτομα με σκούρο φωτότυπο δέρματος. [17] Πρέπει να επισημανθεί ότι η θεραπεία με υδροκινόνη, γενικότερα, αντενδείκνυται για γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή γαλουχία και σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αλλεργία στον παράγοντα αυτόν. [24]

Ο μηχανισμός δράσης της υδροκινόνης ως λευκαντικού παράγοντα έγκειται κυρίως στην αναστολή της τυροσινάσης, [1, 4, 6 – 8, 14, 17, 22, 24, 25, 33, 34, 47, 61, 71, 72] την αποικοδόμηση των μελανοσωμάτων, [4, 6 – 8, 17, 22, 24, 33, 61, 71] την αναστολή τη σύνθεσης του DNA και του RNA εντός των μελανοκυττάρων, [4, 7, 17, 22, 24, 33, 47, 71] ενώ με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και κινόνων [14, 22, 34] και την επίδρασή της στις μελανοκυτταρικές μεμβρανικές δομές, προκαλεί, τελικά, νέκρωση ολόκληρων μελανοκυττάρων. [8, 14, 33, 61]

Οι συγκεντρώσεις της υδροκινόνης στα λευκαντικά προϊόντα κυμαίνονται, συνήθως, μεταξύ 1 και 5%, [1, 7, 8, 17, 71] αλλά ενδέχεται να εμφανιστεί, ως συνταγογραφημένη, και σε περιεκτικότητα μέχρι και 10%. [1, 17] Σε συγκεντρώσεις μέχρι 2% μπορεί να βρεθεί σε σκευάσματα χωρίς ιατρική συνταγή (OTC), ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις διατίθεται μόνο με ιατρική συνταγή. [24] Όμως, συγκεντρώσεις της πάνω από 5% προκαλούν, γενικότερα, ερεθισμό στο δέρμα. [1, 61]

Η υδροκινόνη αποτελεί ουσία με μεγάλο βαθμό οξειδωσης και μπορεί να χάσει εύκολα τη δραστηριότητά της. Όταν παρατηρηθεί η οξειδωσή της, με την αλλαγή του χρώματός της από λευκό σε καφέ, θεωρείται ακατάλληλη και αναποτελεσματική για χρήση, οπότε και πρέπει να απορρίπτεται. [8, 71] Για την πρόληψη της εύκολης οξειδωσής της προστίθενται αντιοξειδωτικά στα σκευάσματα, όπως ασκορβικό οξύ, [1] τρετινοΐνη [24] ή συνδυασμοί ουσιών πχ 0,1% διθειικό νάτριο και 0,1% ασκορβικό οξύ. [33] Επιπλέον, τα σκευάσματα με υδροκινόνη μπορεί να περιλαμβάνουν και άλλους παράγοντες, όπως ρετινοειδή, τοπικά στεροειδή, γλυκολικά οξέα και αντιηλιακές ουσίες, για πρόσθετα οφέλη. [8]

Ο συνήθης τρόπος χρήσης των σκευασμάτων με υδροκινόνη είναι η τοπική εφαρμογή μια φορά ημερησίως στην πάσχουσα περιοχή. [8] Τα πρώτα εμφανή αποτελέσματα παρουσιάζονται μετά από 5 – 7 εβδομάδες. [8, 61, 71] Η θεραπεία με υδροκινόνη απαιτεί τη διαρκή εφαρμογή της για μεγάλο χρονικό διάστημα, [1] μεταξύ 3 έως 12 μηνών. [8, 61, 71] Παράλληλα, απαιτείται αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο, [1] καθώς και τακτική ιατρική παρακολούθηση, κάθε 3 μήνες για σκουρόχρωμα άτομα (Fitzpatrick τύπου V και VI) και κάθε 6 μήνες για ανοιχτόχρωμα άτομα. [61]

Η αποτελεσματικότητα της υδροκινόνης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η θέση της μελαγχρωματικής βλάβης, (καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζονται στις επιδερμικές από τις δερματικές), η συγκέντρωση της ουσίας ή ο φορέας χορήγησης της ουσίας (το υδροαλκοολικό διάλυμα παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα). [71] Γενικά, τόσο η υδροκινόνη ως μονοθεραπεία όσο και οι κρέμες τριπλού συνδυασμού θεωρούνται καλά ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία μελαγχρωματικών βλαβών, όπως το μέλασμα. [24] Επιπλέον, συνδυασμός 10% γλυκολικού οξέος και 4% υδροκινόνης έχει παρουσιάσει επιτυχία στη θεραπεία του μελάσματος. [71] Από έρευνα διάρκειας 6 ετών διαπιστώθηκε ότι η βέλτιστη υψηλή συγκέντρωση, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ασφάλεια, είναι της τάξης του 3% σε ένα λευκαντικό σκεύασμα. [24] Τα παρασκευάσματα με υδροκινόνη σε συγκέντρωση μεγαλύτερη του 5% συνιστώνται μόνο σε ανθεκτικές περιπτώσεις. [61]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης της υδροκινόνης εξαρτώνται κυρίως από τη συγκέντρωσή της στα σκευάσματα και τη διάρκεια της θεραπείας και περιλαμβάνουν μια πληθώρα επιπλοκών, όπως ερεθισμό του δέρματος που είναι και η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια, ερεθιστική και αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, καύσο, κνησμό, ερύθημα, μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, υπομελάγχρωση, «φωτοστέφανο υδροκινόνης», αποχρωματισμό των νυχιών (σύνδρομο ψευδοκίτρινου νυχιού), μελάγχρωση/εκφυλισμό κερατοειδούς, τριμεθυλαμιουρία (σύνδρομο οσμής ψαριού), νεφροπάθεια, λευκοδερμία που μοιάζει με κομφετί (leukoderma en confetti), κολλοειδείς βλατίδες, εξωγενή ωχρόνωση, ιδίως σε σκούρους φωτότυπους, [4, 7, 8, 14, 17, 22, 25, 33, 34, 40, 46, 47, 53, 57, 61, 71, 72] η οποία εμφανίζεται περισσότερο σε πληθυσμούς της Αφρικής. [17, 24, 34]

Η πληθώρα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση της υδροκινόνης, καθώς και η συσχέτισή της με πρόκληση καρκινωματικών βλαβών, η οποία, όμως, δεν έχει τεκμηριωθεί, έχει ωθήσει τα διάφορα κράτη να συντάξουν νομοθεσίες και κανονισμούς θέτοντας όρια σχετικά με την επιτρεπτή και ασφαλή χρήση των σκευασμάτων που περιέχουν υδροκινόνη. Έτσι, για λόγους ασφαλείας, η ενσωμάτωσή της στα καλλυντικά παρασκευάσματα έχει απαγορευτεί σε πολλές χώρες. [8] Στην Ευρώπη από την 01 Μαρτίου 2000, έχει απαγορευτεί η υδροκινόνη στα δερμοκαλλυντικά προϊόντα (24η Dir. 2000/6/EC), [14, 22, 24, 47, 52, 57] ενώ τα σκευάσματα με υδροκινόνη διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή. [47] Επίσης, έχει απαγορευτεί και σε αρκετές χώρες της αφρικανικής ηπείρου η χρήση της. [24] Στις ΗΠΑ, τα λευκαντικά προϊόντα θεωρούνταν ως μη συνταγογραφούμενα φάρμακα (OTC). Η δόση «Γενικά Αναγνωρισμένη ως Ασφαλής και Αποτελεσματική» (GRASE) έχει οριστεί μεταξύ 1,5% και 2,0% από το 1982. [17] Έτσι, μέχρι προσφάτως, συγκεντρώσεις έως 2% υδροκινόνης ήταν διαθέσιμες χωρίς συνταγή (OTC), ενώ σκευάσματα με υψηλότερες συγκεντρώσεις διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή. Η κρέμα τριπλού συνδυασμού TriLuma® διατίθεται με ιατρική συνταγή.[47] Κατά την ψήφιση του ιδρυτικού νόμου του CARES Act (Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security) στις 27 Μαρτίου 2020, το Κογκρέσο αποφάσισε την αλλαγή των κανονιστικών ρυθμίσεων για τα μη συνταγογραφούμενα προϊόντα που στη σύνθεσή τους περιέχουν υδροκινόνη και τα νέα μέτρα τέθηκαν σε ισχύ στις 23 Σεπτεμβρίου 2020. Σύμφωνα με τα νέα μέτρα, όλα τα OTC προϊόντα με υδροκινόνη έπρεπε να αποσυρθούν από την αγορά και τα προϊόντα που περιέχουν υδροκινόνη πρέπει να αδειοδοτηθούν εκ νέου από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, μέσω της διαδικασίας

αίτησης για νέο φάρμακο, ώστε να μπορούν να βγουν στην κυκλοφορία, αν, βέβαια, εγκριθούν.

### 5.1.2. Υδράργυρος

Ενώ ο υδράργυρος (mercury) δεν αποτελεί, πλέον, μια κατάλληλη επιλογή ως προς την αισθητική αντιμετώπιση των δυχρωμιών του προσώπου, καθώς η χρήση του ως λευκαντικός παράγοντας θεωρείται, στην ουσία, απαγορευτική, εντούτοις συμπεριλαμβάνεται στην παρούσα εργασία γιατί, δυστυχώς, ιδίως στις χώρες του Τρίτου Κόσμου, εξακολουθούν ακόμα να κυκλοφορούν παρανόμως και να χρησιμοποιούνται λευκαντικά προϊόντα που τον ενσωματώνουν στη σύνθεσή τους και, μάλιστα, σε πολύ υψηλότερα επίπεδα από τα ανώτατα επιτρεπόμενα.

Ο υδράργυρος υπάρχει σε σκευάσματα υπό τη μορφή κρεμών και αλοιφών που χρησιμοποιούνται εδώ και αιώνες για τη θεραπεία λοιμώξεων (πχ σύφιλη), φθειρίασης και φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων (πχ ψωρίαση), [34] αλλά εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε διαφορετικές χημικές μορφές ενσωματωμένος σε σκευάσματα για τη λεύκανση του δέρματος, όπως οι λεγόμενες «αντισηπτικές» κρέμες και τα σαπούνια. [World Health Organization, 2019 <sup>83</sup>, 52] Ενώ κατά το παρελθόν το οξείδιο του υδραργύρου και ο χλωριούχος υφυδράργυρος είχαν χρησιμοποιηθεί σε προϊόντα για τη λεύκανση του δέρματος, δε χρησιμοποιούνται πλέον στην τεχνολογία των καλλυντικών εξαιτίας της τοξικότητάς τους, [1, 4] εξακολουθούν, όμως, να υπάρχουν ορισμένες παράνομες χρήσεις προϊόντων που περιέχουν υδράργυρο στις αναπτυσσόμενες χώρες. [4]

Προϊόντα που ενσωματώνουν υδράργυρο στη σύνθεσή τους υπάρχουν ως κρέμες, λοσιόν, μάσκες, οροί, σκόνες, υγρά, τόνερ, έλαια, πηκτώματα, γαλακτώματα, αποσμητικά και σαπούνια. Τα προϊόντα αυτά μπορεί να είναι προσβάσιμα μέσω Διαδικτύου, καταστημάτων, λαϊκών αγορών κλπ [9] και συνήθως περιέχουν είτε χλωριούχο υδράργυρο είτε καλομέλιο και χλωριούχο αμμωνιοποιημένο υδράργυρο, τα οποία είναι ανόργανα άλατα. [34] Τα σαπούνια κυκλοφορούν σε μορφή μπάρας, περιέχουν περίπου 1 – 3% ιωδιούχο υδράργυρο και πωλούνται μεμονωμένα σε κουτιά. Οι κρέμες, οι οποίες περιέχουν 1 – 10% αμμωνιακό υδράργυρο, συσκευάζονται, γενικά, σε σωληνάρια ή βάζα. Σε ελέγχους διαπιστώθηκε ότι, για να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα ως προς τη λεύκανση, ορισμένα σαπούνια περιείχαν υδράργυρο σε συγκεντρώσεις έως και 31 ppm, ενώ ορισμένες κρέμες περιείχαν υδράργυρο σε συγκεντρώσεις έως και 33000 ppm, με το ανώτατο όριο σύμφωνα με τη Σύμβαση της Μιναμάτα να είναι το 1 ppm. Εν τω μεταξύ,

πολλές εταιρείες που πωλούν προϊόντα που περιέχουν υδράργυρο δεν τον αναφέρουν πάντα ως συστατικό. Ο ανόργανος υδράργυρος ενσωματώνεται σε κρέμες και σαπούνια, ενώ οι οργανικές ενώσεις του υδραργύρου (πχ τα άλατα του φαινυλικού υδραργύρου ή η θειομερσάλη, η οποία περιέχει αιθυλικό υδράργυρο) ενσωματώνονται ως συντηρητικά καλλυντικών σε προϊόντα για το μακιγιάζ των ματιών, όπως η μάσκαρα, καθώς και σε προϊόντα καθαρισμού του μακιγιάζ των ματιών (επισημαίνεται ότι για τα καλλυντικά προϊόντα που προορίζονται για την περιοχή των ματιών, όπου ο υδράργυρος χρησιμοποιείται ως συντηρητικό, δεν καθορίζεται όριο της συγκέντρωσης υδραργύρου από τη Σύμβαση της Μιναμάτα). [83]

Αναφορικά με τη Σύμβαση της Μιναμάτα, το 2010 ξεκίνησαν διαπραγματεύσεις μεταξύ διαφόρων χωρών της διεθνούς κοινότητας για να καταρτιστεί μια παγκόσμια συνθήκη με σκοπό την απαγόρευση και τη ρύθμιση της χρήσης του υδραργύρου, οι οποίες ολοκληρώθηκαν το 2013 με την υιοθέτηση της Σύμβασης της Μιναμάτα για τον υδράργυρο, η οποία τέθηκε σε ισχύ στις 16 Αυγούστου 2017. [56] Η Σύμβαση της Μιναμάτα αποτελεί μια παγκόσμια συνθήκη «για την προστασία της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος από τις ανθρωπογενείς εκπομπές και απελευθερώσεις υδραργύρου και ενώσεων υδραργύρου» και μέχρι το Νοέμβριο του 2019, 114 χώρες είχαν επικυρώσει τη Σύμβαση. Μετά το 2020, τα συμβαλλόμενα μέρη της σύμβασης θα έπρεπε να απαγορεύσουν την κατασκευή, εισαγωγή και εξαγωγή «Καλλυντικών (με περιεκτικότητα σε υδράργυρο άνω του 1 ppm), συμπεριλαμβανομένων των σαπουνιών και των κρεμών για τη λεύκανση του δέρματος, και εξαιρουμένων των καλλυντικών για την περιοχή των ματιών, όπου ο υδράργυρος χρησιμοποιείται ως συντηρητικό και δεν υπάρχουν αποτελεσματικά και ασφαλή υποκατάστατα συντηρητικά», εκτός εάν το συμβαλλόμενο μέρος έχει καταγράψει να υποβληθεί σε εξαίρεση έως το 2025. Μέχρι τον Νοέμβριο του 2019, ορισμένα μέρη είχαν καταχωρίσει μια τέτοια εξαίρεση. Η Ευρωπαϊκή Ένωση και πολλές άλλες χώρες, όπως ο Καναδάς, οι Φιλιππίνες και οι Ηνωμένες Πολιτείες, καθώς και ορισμένες αφρικανικές χώρες, όπως η Γκάνα, η Νιγηρία και η Ουγκάντα έχουν θεσπίσει κανονιστικά πλαίσια που απαγορεύουν τα καλλυντικά που περιέχουν υδράργυρο. [83]

Η λευκαντική δράση των διαφόρων μορφών του υδραργύρου έγκειται στην αναστολή των σουλφυδρυλικών ενζύμων ή των μερκαπτανών, με συνέπεια την καταστολή της τυροσινάσης και τη μειωμένη μελανογένεση. [34] Επιπλέον, τα άλατα υδραργύρου (χλωριούχος υδράργυρος [II], αμμωνιοποιημένος υδράργυρος) που δρουν ως ανταγωνιστές



του χαλκού στο ενεργό κέντρο της τυροσινάσης, αναστέλλουν την παραγωγή της L-ντοπακινίνης. [11]

Οι διακριτές αυτές μορφές του υδραργύρου παρουσιάζουν διαφορετικό βαθμό τοξικότητας και επιδρούν διαφορετικά στα συστήματα και τα όργανα του ανθρώπου. [83] Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη σοβαρότητα των επιπτώσεων στην υγεία από την έκθεση σε υδράργυρο, όπως η τιμή συγκέντρωσής του στο προϊόν, οι διάφορες ενώσεις που περιέχονται στα προϊόντα και επηρεάζουν τη διαλυτότητα, τα χαρακτηριστικά του δέρματος που υπόκειται σε έκθεση, η διάρκεια της έκθεσης κλπ, παράγοντες που συσχετίζονται με την κατανομή υδραργύρου στο σώμα. [9] Οι δηλητηριάσεις από υδράργυρο εμφανίζονται κυρίως σε νευρολογικό, νεφρικό ή εμβρυϊκό επίπεδο. [4, 46, 52, 56]

Η τοξικότητα του ανόργανου υδραργύρου μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα δηλητηρίασης από υδράργυρο (πχ αϋπνία, ισχυρός πονοκέφαλος, αδυναμία, κόπωση και μυαλγίες άκρων), νεφρωτικό σύνδρομο, μειωμένη νεφρική παραγωγή και νεφρική ανεπάρκεια [9, 83] και άλλες σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. [9] Οι συνήθεις δερματικές επιπλοκές της χρήσης υδραργύρου περιλαμβάνουν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, έξαψη, εξανθήματα, ερυθροδερμία, πορφύρα, αποχρωματισμό των νυχιών, αραίωση του δέρματος, ουλές, φλεγμονή, ερεθισμό, αποχρωματισμό, παράδοξη υπερμελάγχρωση. Η νευροψυχιατρική τοξικότητα που προκαλείται από υδράργυρο περιλαμβάνει μεταλλική γεύση, τρόμο, περιφερική νευροπάθεια, ευερεθιστότητα, απώλεια μνήμης, άγχος, κατάθλιψη, ψύχωση, φωτοφοβία, και πολυνευρίτιδα. [34, 46, 56, 83]

Η μακροχρόνια εφαρμογή στο δέρμα προϊόντων με ενσωματωμένο υδράργυρο στη σύνθεσή τους, καθιστά το δέρμα και τα νύχια πιο σκούρα, καθώς ο υδράργυρος εναποτίθεται στην επιδερμίδα και στους θύλακες των τριχών. [4] Επίσης, έχει παρατηρηθεί προγεννητική και μεταγεννητική δηλητηρίαση, από μητέρα που χρησιμοποίησε σαπούνι με υδράργυρο, αφού ο υδράργυρος έχει την ικανότητα να διασχίσει τον πλακούντα, [34] καθώς και διαταραχές ή ανωμαλίες της ανάπτυξης του εγκεφάλου σε παιδιά και έμβρυα λόγω χρήσης υδραργύρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. [46] Επιπλέον, ο υδράργυρος σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση του δέρματος σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις, [46, 83] με ακροδυνία (ή «ροζ ασθένεια» που προκαλεί ροζ δυσχρωμία των χεριών και των ποδιών), [4, 52] ακόμα και στα παιδιά των γυναικών που έχουν υποστεί αποχρωματισμό. [52]

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των “αντισηπτικών” σαπουνιών υδραργύρου, η οποία είναι ευρέως διαδεδομένη στην Κένυα, θα μπορούσε στην

πραγματικότητα να αποτελέσει μια πηγή ρύπανσης στη λίμνη Βικτώρια οφειλόμενη σε υδράργυρο. [52]

Η διαδερμική απορρόφηση του υδραργύρου και η εισπνοή ατμών του αποτελούν τις οδούς έκθεσης στο στοιχείο αυτό που σχετίζονται με τη χρήση του, ιδιαίτερα την παρατεταμένη, σε προϊόντα λεύκανσης (WHO, 1991). Έτσι, όχι μόνο ο χρήστης των προϊόντων αυτών, αλλά και τα μέλη του νοικοκυριού του διατρέχουν κίνδυνο έκθεσης μέσω της άμεσης επαφής ή μέσω εισπνοής ατμών υδραργύρου που απελευθερώνονται από τα προϊόντα αυτά [9] Μελέτη της Ομάδας Εργασίας Zero Mercury Working Group (ZMWG) δείχνει ότι μεγάλο μέρος των κρεμών λεύκανσης δέρματος που πωλούνται παγκοσμίως περιέχει επικίνδυνα επίπεδα υδραργύρου. [56] Ενδεικτικά, το 2017 και το 2018, 338 κρέμες λεύκανσης δέρματος από 22 χώρες εξετάστηκαν για συγκεντρώσεις υδραργύρου στη σύνθεσή τους και φάνηκε ότι το 10% των δειγμάτων είχαν συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 93 έως 16.353 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm), μακράν πάνω από τα εθνικά ρυθμιστικά όρια των χωρών, αλλά και τις διατάξεις της Σύμβασης της Μιναμάτα. [56]

Τα προϊόντα λεύκανσης του δέρματος που περιέχουν υδράργυρο παράγονται σε πολλά μέρη του κόσμου, όπως στη Δομινικανή Δημοκρατία, το Μπαγκλαντές, το Πακιστάν, το Λίβανο, την Κίνα, το Χονγκ Κονγκ, τις Φιλιππίνες, το Μεξικό, την Ταϊλάνδη, την Κορέα, τη Μαλαισία, τη Τζαμάικα και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η πώληση και η προώθησή τους γίνεται μέσω του Διαδικτύου, μέσω ιστότοπων κοινωνικής δικτύωσης και μέσω εφαρμογών για κινητά τηλέφωνα. Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA), τα προϊόντα αυτά συνήθως παρασκευάζονται στο εξωτερικό και πωλούνται παράνομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου μπορεί κάποιος να τα βρει σε μικρά καταστήματα και ανεπίσημες αγορές που απευθύνονται σε κοινότητες Λατίνων, Ασιατών, Αφρικανών κλπ. Επίσης, πολλοί τα αγοράζουν στο εξωτερικό και τα φέρνουν πίσω στη χώρα τους. [83]

Η επιβολή κανονιστικών μέτρων ως προς την παραγωγή, εισαγωγή και εξαγωγή των προϊόντων που ενσωματώνουν υδράργυρο στη σύνθεσή τους, η παρακολούθηση της αγοράς και ο τακτικός έλεγχος των προϊόντων αυτών, η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση των καταναλωτών, των επαγγελματιών υγείας και των διάφορων οργανώσεων πολιτών αναφορικά με τους κινδύνους της χρήσης των λευκαντικών προϊόντων για την υγεία, καθώς και ο περιορισμός της μαζικής προβολής ενός καθολικά αποδεκτού και επιθυμητού μοντέλου ομορφιάς βασισμένο στη λευκότητα του δέρματος,

ενδεχομένως να οδηγήσουν σε μείωση των δηλητηριάσεων από ανόργανο υδράργυρο και, γενικότερα, των δυσμενών επιπτώσεων του στην υγεία. [9, 56, 83]

### 5.1.3. Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη (glutathione) είναι ένα θειολικό τριπεπτίδιο που αποτελείται από τρία αμινοξέα, το γλουταμικό, την κυστεΐνη και τη γλυκίνη, [Lee et al., 2020<sup>36</sup>, Sonthalia et al., 2016<sup>66</sup>, 6, 24, 41, 63, 67, 73] και έχει ευρεία εφαρμογή σε καλλυντικά προϊόντα για λεύκανση δέρματος, [6, 41] κυρίως στην ασιατική αγορά. [6] Η σύνθεσή του γίνεται σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών [41] και υπάρχει, επίσης, φυσικά διαθέσιμη στα φρέσκα φρούτα, τα λαχανικά και τους ξηρούς καρπούς, [66] όπως στο αβοκάντο, τις ντομάτες, [41, 66] το καρπούζι, το μπρόκολο, το σπανάκι, [41] τα σπαράγγια, τα πορτοκάλια, τα καρύδια, καθώς και στην πρωτεΐνη ορού γάλακτος. [66]

Η γλουταθειόνη μέσα στον οργανισμό υπάρχει τόσο σε οξειδωμένη (GSSG) όσο και σε αναγμένη μορφή (GSH). [36, 63, 73] Η αναγμένη οξειδώνεται συνεχώς σχηματίζοντας οξειδωμένη γλουταθειόνη και αναπληρώνεται μέσω της δράσης της αναγωγάσης της γλουταθειόνης. [6, 41, 73]

Η γλουταθειόνη λειτουργεί ως ισχυρό αντιοξειδωτικό στο σώμα [6, 41, 63, 67] και δραστηριοποιείται με σκοπό τη διατήρηση της ενδοκυτταρικής κατάστασης της θειόλης, προστατεύοντας τις πρωτεΐνες θειόλης από την οξείδωση. [6, 73] Επίσης, έχει συμμετοχή στην κυτταρική αποτοξίνωση, [6, 36, 41, 66, 67, 73] εμπλέκεται στις κυτταρικές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις [36, 66] και επιδρά στην αναστολή της σύνθεσης της μελανίνης. [36] Ακόμα, λειτουργεί διασπώντας τις δραστικές μορφές οξυγόνου και προστατεύοντας από αυτές. [36, 41, 66, 73] Επιπλέον, δρα ως συνένζυμο και βοηθά στη μεταφορά αμινοξέων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. [41, 66]

Η γλουταθειόνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενειών όπως η νόσος του Parkinson, του Alzheimer, η αλκοολική ηπατίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η αθηροσκλήρωση, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. [41] Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπευτική αντιμετώπιση διαφόρων δερματικών παθήσεων, όπως οι ηλιακές φακίδες, οι ουλές ακμής, η υπερμελάγχρωση, το μελάσμα κλπ. [67] Η γλουταθειόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως per os, ενέσιμη και τοπική θεραπεία με σκοπό τη λεύκανση του δέρματος. [66]

Η γλουταθειόνη δρα ως ενδογενές αντιοξειδωτικό, [24, 41, 66, 73] μειώνει τη φλεγμονή, [24] αναστέλλει την τυροσινάση, [24, 63, 66] και μπορεί οδηγήσει την

παραγωγή της μελανίνης από ευμελανίνη σε φαιομελανίνη, επιτυγχάνοντας, έτσι, να προσδώσει έναν πιο ανοιχτόχρωμο τόνο στο δέρμα. [24, 63, 66, 73] Η αναγμένη γλουταθειόνη (GSH) μειώνει την παραγωγή μελανίνης [6, 73] αναστέλλοντας την τυροσινάση. [36, 73] Για την οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία αναφορικά με το μηχανισμό δράσης της στη λεύκανση του δέρματος. Παρόλα αυτά, σε κλινική δοκιμή, ενσωματωμένη σε λοσιόν, επέδειξε επιτυχή και ασφαλή λευκαντικά αποτελέσματα σε υγιή δέρματα, με παράλληλη μείωση του σχηματισμού των ρυτίδων. [73]

Η γλουταθειόνη μπορεί να συνδυαστεί με άλλους παράγοντες, όπως η βιταμίνη C, για να αυξηθεί η απορρόφησή της, ή με αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη E. [11] Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η αναγμένη γλουταθειόνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη λεύκανση του δέρματος, καθώς εμφανίζει τη δυνατότητα να καταστέλλει τη σύνθεση μελανίνης μέσω της αναστολής της τυροσινάσης. Ωστόσο, η κακή διαπερατότητα και η δυσάρεστη οσμή της περιορίζουν τη χρήση της σε τοπικές εφαρμογές. [36] Η γλουταθειόνη για τοπική εφαρμογή διατίθεται στο εμπόριο με τη μορφή σαπουνιών, καθαριστικών προσώπου και κρεμών. [66] Θεωρείται ότι η χρήση σαπουνιού που περιέχει γλουταθειόνη προκαλεί τη λεύκανση του δέρματος, παράλληλα με μια απολέπιση/αφαίρεση των νεκρών κερατινοκυττάρων. [67]

Σε έρευνα για τις λευκαντικές ιδιότητές της, μια λοσιόν γλουταθειόνης 2% τοπικής χρήσης εφαρμόστηκε σε ασθενείς δις ημερησίως για 10 εβδομάδες και επέδειξε επιτυχή αποτελέσματα στην πλειοψηφία των ασθενών, καθώς και ταχεία έναρξη δράσης σε ένα μικρό ποσοστό, με εμφάνιση αποτελεσμάτων σε έξι εβδομάδες, ενώ δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. [24, 66] Επιπλέον, τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές παρουσιάζουν ότι οι θεραπείες per os και τοπικής εφαρμογής γλουταθειόνης εμφανίζουν ασφαλή αποτελέσματα. [66] Η γλουταθειόνη ως συμπληρωματική θεραπεία αναμένεται να έχει την ικανότητα να επιφέρει μείωση της μελανογένεσης και βελτίωση του μελάσματος και της μελάγχρωσης του προσώπου, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τον ισχυρισμό αυτό. [66]

#### **5.1.4. Κοχικό οξύ**

Το κοχικό οξύ (kojic acid) ανακαλύφθηκε το 1907 από το Saito σε καλλιέργειες του μύκητα *Aspergillus orizae* και διαπιστώθηκε ότι είχε πολλές πρακτικές εφαρμογές.

[14, 47] Ενσωματωμένο σε προϊόντα περιποίησης του δέρματος κυκλοφορεί στην αγορά της Ιαπωνίας από το 1988. [47]

Το κοχικό οξύ (5-υδροξυ-2-υδροξυ-μεθυλ-4H-πυραν-4-όνη) είναι ένα υδρόφιλος μεταβολίτης μυκήτων [7, 8, 17, 22, 33] που σχηματίζεται με τη ζύμωση από διάφορα είδη μυκήτων, όπως *Acetobacter*, *Aspergillus* και *Penicillium*. [7, 8, 14, 17, 22, 33, 47] και εντοπίζεται σε πολλά ζυμωμένα τρόφιμα ή ποτά ιαπωνικής προέλευσης (miso, shoyu, sake). [14]

Χρησιμοποιείται ως πρόσθετο για τη διατήρηση του φυσικού χρώματος των τροφίμων, όπως τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, τα καρκινοειδή κλπ, [14] ως συντηρητικό τροφίμων και ρυθμιστής της ανάπτυξης των φυτών. [80] Επιπλέον, το κοχικό οξύ ενσωματώνεται σε πολλά παρασκευάσματα λεύκανσης [14, 17, 80] και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του μελάσματος. [7, 22]

Οι μηχανισμοί δράσης του περιλαμβάνουν την αναστολή της παραγωγής της ελεύθερης τυροσινάσης, [7, 8, 14, 17, 71] μέσω χηλικής σύνδεσης (χηλίωση) των ιόντων χαλκού στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, [11, 14, 17, 22, 24, 47, 61, 71] απαραίτητους συμπαράγοντες για τη δράση της τυροσινάσης. [11] Επίσης, δρα ως αναστολέας του πολυμερισμού του DHI [11], ως καταστολέας του ταυτομερισμού του ντοπαχρώματος σε DHICA, [7, 11, 22] ως εκκαθαριστής των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, [7, 8, 14] και μάλιστα αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό. [7, 8, 33] Επιπλέον, εμφανίζει αντιμικροβιακές ιδιότητες. [48]

Χορηγείται σε συγκεντρώσεις 1% έως 4%, [7, 8, 17, 33, 61, 71] ενώ διατίθεται σε διάφορα σκευάσματα OTC σε συγκέντρωση 2% στις Ηνωμένες Πολιτείες. [24] Καθώς παρουσιάζεται εξαιρετικά ασταθές [11, 14, 53, 80] κατά την έκθεση στον αέρα ή το ηλιακό φως, συνήθως αντικαθίσταται στα καλλυντικά από το σταθερό διπαλμιτικό παράγωγό του. [11] Επιπλέον, για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά του, μπορεί να συνδυαστεί με άλλους παράγοντες λεύκανσης, όπως το γλυκολικό οξύ, [17] την υδροκινόνη, [17, 33] την τρετινοΐνη και κορτικοστεροειδή. [33] Επίσης, εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι ενσωματωμένο σε λοσιόν για την περιποίηση του δέρματος δεν οξειδώνεται. [48]

Το κοχικό οξύ θεωρείται ως καλή εναλλακτική επιλογή σε περίπτωση εμφάνισης δυσανεξίας σε άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής (πχ στην υδροκινόνη). [8, 24, 61] Όταν εφαρμόζεται ως μονοθεραπεία παρουσιάζει μικρότερη αποτελεσματικότητα από την υδροκινόνη. [14, 24, 33] Γενικά, οι συνθέσεις με συγκέντρωση 1 – 4% κοχικού οξέος εμφανίζονται ως μέτριας αποτελεσματικότητας. [71, 80] Η συνδυασμένη θεραπεία με

κοχικό οξύ 2% και υδροκινόνη βελτιώνει το μέλασμα, [17, 48] ιδίως σε καυκάσιους και ασιάτες, [17] ενώ με το συνδυασμό γλυκολικού οξέος και υδροκινόνης παρουσιάζει συνεργιστική δράση με βελτιωμένη αποτελεσματικότητα. [33, 71]

Το κοχικό οξύ θεωρείται ευαισθητοποιός παράγοντας, [7, 14, 17, 22, 24, 61, 71] προκαλεί δερματίτιδα εξ επαφής, [8, 17, 22, 24, 71] ερύθημα, [8, 17, 22, 25, 71] και παρουσιάζει ερεθιστική [7, 8] και κυτταροτοξική δράση. [14, 80]. Επίσης, θεωρείται μεταλλαξιογόνο. [24, 53] Παρόλα αυτά, το 2008, η Επιστημονική Επιτροπή Καταναλωτικών Προϊόντων (SCCP) τάχθηκε υπέρ της ασφάλειας της χρήσης των σκευασμάτων που περιέχουν κοχικό οξύ σε συγκέντρωση έως και 1%. [14]

### 5.1.5. Αρβουτίνη

Η αρβουτίνη (arbutin) είναι ένα φυσικό παράγωγο β-D-γλυκοκυρανοσίδης της υδροκινόνης. Υπάρχει σε 2 ισομερή, στην α-αρβουτίνη (4-υδροξυφαινόλη-α-D-γλυκοκυρανοσίδη) και τη β-αρβουτίνη (4-υδροξυφαινόλη-β-D-γλυκοκυρανοσίδη), [Wenyuan et al., 2008 <sup>74</sup>, 6 – 8, 11, 14, 22, 71] με την α- μορφή να παρουσιάζει μεγαλύτερη σταθερότητα από τη β- και να προτιμάται περισσότερο για χρήση στη λεύκανση του δέρματος [11]

Εντοπίζεται σε φυτά των οικογενειών Ericaceae, Saxifragaceae, Asteraceae, Rosaceae, Lamiaceae και Apiaceae. [14] Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να ληφθεί ως φυσική ουσία από το σίτο, την αγλαδιά, διάφορα είδη μούρων όπως βατόμουρο, cranberry, bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) [6, 7, 17, 22, 47] και το *Phytolacca americana*. [33]

Χρησιμοποιείται ως λευκαντικός παράγοντας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση υπερμελαγχρωτικών αλλοιώσεων, [6, 8, 22, 57] ενώ παρουσιάζει χαμηλότερη μελανοκυτταροτοξικότητα [6, 7, 11, 17, 22] και κυτταροτοξικότητα από την υδροκινόνη. [6] Επίσης, χρησιμοποιείται ως θετικός έλεγχος για μελέτες μελανογένεσης. [57] Επιπλέον, προκαλεί φλεγματολύση, δρα κατά των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, ανακουφίζει από το βήχα και αποτρέπει το άσθμα. [6]

Γενικά, ο μηχανισμός δράσης της αρβουτίνης περιλαμβάνει την αναστολή της τυροσινάσης [6 – 8, 17, 22, 53, 74], χηλίζοντας το ζωτικό ιόν του χαλκού και, κατά συνέπεια, οδηγεί σε αναστολή του ενζύμου τυροσίνης [6] και σε αναστολή της ωρίμανσης των μελανοσωμάτων. [7, 17] Επιπλέον, μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) τοπικά στο δέρμα και να μειώσει την περιεκτικότητα σε τυροσίνη και MDA. [Ma et al., 2021 <sup>39</sup>]

Παρουσιάζει σταθερότητα στο φως, αλλά αποικοδομείται εύκολα από τη θερμότητα, οπότε θα πρέπει να ενσωματώνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες στο επιλεγμένο έκδοχο κατά τη διαδικασία παραγωγής λευκαντικών προϊόντων. [14]

Παρουσιάζει χαρακτήρα δοσοεξαρτώμενο, ως προς την επιτυχία των αποτελεσμάτων της, [8, 17] εμφανίζοντας τον ίδιο βαθμό αποτελεσματικότητας με την υδροκινόνη. [7, 17] Η αρβουτίνη εντοπίζεται στις περισσότερες από τις μη συνταγογραφούμενες κρέμες λεύκανσης. [33] Επιπλέον, η α-αρβουτίνη έχει επιδείξει ότι αποτελεί ισχυρότερο αναστολέα της δραστηριότητας της ανθρώπινης τυροσινάσης και παρουσιάζει μεγαλύτερη και σταθερότερη αποτελεσματικότητα στο ανθρώπινο δέρμα. [74]

Έχει παρατηρηθεί ότι η αρβουτίνη σε υψηλές συγκεντρώσεις (πάνω από 3%) μπορεί να προκαλέσει παράδοξη υπερμελάγχρωση. [7, 17, 33, 71] Επίσης, καθώς οι φυσικές μορφές της είναι χημικά ασταθείς και μπορεί να απελευθερώσουν υδροκινόνη, η οποία καταβολίζεται σε μεταβολίτες βενζολίου, εμφανίζει το ενδεχόμενο να έχει τοξικό χαρακτήρα για τον μυελό των οστών. [53]

Η δεοξυαρβουτίνη (4- $\{$ τετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλ $\}$ οξύ $\}$ φαινόλη) είναι ένα συνθετικό τοπικό παράγωγο της αρβουτίνης. [7, 8, 14] που προκύπτει από την αφαίρεση των ομάδων υδροξυλίου από το μόριο της αρβουτίνης. [8, 71] Παρουσιάζεται ως ισχυρότερος αναστολέας της τυροσινάσης από ό,τι η φυσική αρβουτίνη [17, 71] και επηρεάζει την πρωτεϊνική έκφραση της τυροσινάσης. [7] Θεωρείται ότι εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία των υπερμελαγχρώσεων από την αρβουτίνη, [22] κάτι που δε συμερίζεται η SCCS που το 2016 απεφάνθη ότι η δεοξυαρβουτίνη δεν είναι ασφαλής για χρήση σε συγκέντρωση άνω του 3% στα τελικά προϊόντα. [14] Ωστόσο, παρουσιάζεται λιγότερο μελανοκυτταροτοξική από ό,τι η αρβουτίνη και η υδροκινόνη. [7, 22] Στην αντιμετώπιση του μελάσματος επιτυγχάνει ισχυρή και διαρκή βελτίωση. [7]

### **5.1.6. Ρετινοειδή**

Τα ρετινοειδή (retinoids), όπως η ρετινόλη, η ρετινάλη, το ρετινοϊκό οξύ κλπ [6] είναι δομικά και λειτουργικά ανάλογα της βιταμίνης Α. [7, 17] Εφαρμόζονται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σχήματα [7, 11, 17] στη θεραπεία του μελάσματος [7, 11] και της μεταφλεγμονώδους υπερμελαγχρώσης. [17]

Η λευκαντική τους δράση έγκειται, μεταξύ άλλων, στην ιδιότητά τους να αναστέλλουν τη μεταγραφή της τυροσινάσης, [7, 11, 22, 33, 71] να αυξάνουν τον κύκλο εργασιών των κερατινοκυττάρων, [7, 11, 33, 71] επιταχύνοντας, έτσι, την απομάκρυνση χρωστικών μέσω της αποκόλλησής τους από την επιδερμίδα, [7, 33] να αυξάνουν τη συμπίεση της κεράτινης στιβάδας, μειώνοντας, παράλληλα, την περιεκτικότητά της σε μελανίνη, να αναστέλλουν τη διασπορά της μελανίνης στην επιδερμίδα, [7] να παρεμποδίζουν τη μεταφορά της χρωστικής στα κερατινοκύτταρα. [7, 11] Επιπλέον, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση [17] και διευκολύνουν τη διείσδυση άλλων λευκαντικών παραγόντων στο δέρμα. [4, 71]

Τα ρετινοειδή ως μονοθεραπεία παρουσιάζουν αργή αποτελεσματικότητα. Όταν χρησιμοποιούνται μαζί με υδροκινόνη και κορτικοστεροειδή, επιτυγχάνουν τη μείωση του ρυθμού της ατροφίας του δέρματος, εξαιτίας της δράσης των κορτικοστεροειδών, ενώ βοηθούν, όπως προαναφέρθηκε, τη διείσδυση της υδροκινόνης στο δέρμα. [7]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή των ρετινοειδών που εμφανίζονται συνήθως περιλαμβάνουν ερεθισμό, [7, 14, 71] απολέπιση, ερύθημα, και παράδοξη υπερμελάγχρωση. [7] Επιπλέον, η δερματίτιδα από ρετινοειδή μπορεί να οδηγήσει από μόνη της σε μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, ιδίως σε σκουρόχρωμα άτομα. [4, 8, 17, 33]

Η τρετινοΐνη ή all-trans-ρετινοϊκό οξύ, μια βιοδραστική μορφή βιταμίνης A, [6] είναι ρετινοειδές [4, 6, 14] πρώτης γενιάς που αποτελεί έναν φυσικά απαντώμενο μεταβολίτη της ρετινόλης [17] και το περισσότερο χρησιμοποιημένο τοπικό ρετινοειδές στα λευκαντικά προϊόντα. [4] Χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε συνδυασμό με την υδροκινόνη ως παράγοντας ενίσχυσης της διείσδυσης της τελευταίας. [14, 25]

Η τρετινοΐνη εφαρμόζεται στη θεραπεία φλεγμονωδών αλλοιώσεων σε ήπια έως μέτρια ακμή. [4, 6] Επίσης, τόσο η ίδια όσο και τα παράγωγά της έχουν βρει εφαρμογή στη θεραπεία παθήσεων όπως η ψωρίαση, η ιχθύωση, ο καρκίνος του δέρματος, [6] καθώς και στην αντιμετώπιση της φωτογήρανσης. [25] Επιπλέον, θεωρείται ότι παρουσιάζει αντιγηραντικές ιδιότητες. [6]

Η τρετινοΐνη ως τοπικός λευκαντικός παράγοντας δρα αναστέλλοντας την επαγωγή της τυροσινάσης, επιταχύνοντας τον επιδερμικό κύκλο εργασιών [4, 8, 14, 25] και παρεμβαίνοντας στη μεταφορά χρωστικών ουσιών. [4, 25] Επίσης, εμφανίζει τη δυνατότητα να διασκορπίζει τους κόκκους της χρωστικής μέσα στα κερατινοκύτταρα. [4, 14, 25]



Τα προϊόντα που περιέχουν τρετινοΐνη διατίθενται σε υγρή μορφή, σε κρέμες ή σε πηκτώματα, [25] ακόμα και πηκτώματα μικροσφαιριδίων που επιτρέπουν την ελεγχόμενη απελευθέρωση της τρετινοΐνης στο δέρμα προκαλώντας, έτσι, ηπιότερο ερεθισμό. [17] Οι συγκεντρώσεις της στα προϊόντα κυμαίνονται από 0,01 έως 0,1% [17, 25, 33]

Η τοπική θεραπεία με τρετινοΐνη συνήθως εφαρμόζεται κατά τις νυκτερινές ώρες για διάστημα 20 έως 40 εβδομάδων. [33] Ως μονοθεραπεία παράγει καλά αποτελέσματα, αλλά όχι τόσο καλά όσο ως συνδυαστική θεραπεία με υδροκινόνη ή / και κορτικοστεροειδή. [8, 33]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με τρετινοΐνη εμφανίζονται αναστρέψιμες [4] και συνήθως περιλαμβάνουν ερύθημα, [4, 8, 14, 25, 33] απολέπιση, [4, 8, 14, 25] ξηρότητα, τσούξιμο, [4, 8, 25] και καύσο. [4, 8, 33] Επίσης, η τρετινοΐνη θεωρείται αρκετά ερεθιστική [4, 25] και ενδέχεται να προκαλεί ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής. [4] Για να μετριαστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της τρετινοΐνης συνιστάται η εφαρμογή πιο ανεκτών σκευασμάτων, όπως είναι οι κρέμες έναντι των πηκτωμάτων [17] Επίσης, συνιστάται η χρήση αντιηλιακού κατά τη διάρκεια της θεραπείας. [8]

Η τρετινοΐνη αποτελεί συνταγογραφούμενο φάρμακο, λόγω του πιθανού κινδύνου επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη. [4] Ως φαρμακευτικό παρασκεύασμα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ακμής. Η κρέμα Rétinova® (Dijon, Γαλλία) χρησιμοποιούταν για την αντιμετώπιση της πρόωρης γήρανσης εξαιτίας της υπερϊώδους ακτινοβολίας, αλλά η άδεια κυκλοφορίας της ακυρώθηκε τον Σεπτέμβριο του 2006. [14] Ως μονοθεραπεία η τρετινοΐνη δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του μελάσματος, παρά μόνο ως μέρος της κρέμας τριπλού συνδυασμού Tri-Luma (Galderma, Fort Worth, Tex). [25]

Η ισοτρετινοΐνη (13-cis-ρετινοϊκό οξύ) αποτελεί φυσικό ρετινοειδές πρώτης γενιάς που χρησιμοποιείται τόσο σε per os θεραπείας όσο και σε τοπικές. [17]

Η ταζαροτένη αποτελεί ρετινοειδές τρίτης γενιάς και πρόκειται για συνθετικό παράγοντα με τοπική εφαρμογή που παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην αντιμετώπιση της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, ιδιαίτερα την επαγόμενη από ακμή, σε σκουρόχρωμα άτομα. Διατίθεται σε συγκεντρώσεις 0,05 και 0,1% υπό μορφή κρέμας ή πηκτώματος. [17]

Η αδαπαλένη είναι ένα σταθερό παράγωγο ναφθοϊκού οξέος που παρουσιάζει παρόμοιο βαθμό αποτελεσματικότητας με την τρετινοΐνη, αλλά μικρότερο αριθμό ανεπιθύμητων ενέργειών. [7, 8, 33, 71] Αποτελεί ρετινοειδές τρίτης γενιάς [17] που ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση. [25] Διατίθεται σε συγκεντρώσεις 0,1 έως 0,3% υπό μορφή κρέμας ή πηκτώματος και θεωρείται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. [17] Ως μονοθεραπεία δρα με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία του επιδερμικού μελάσματος. [33]

### 5.1.7. Τοπικά κορτικοστεροειδή

Από το 1952, η υδροκορτιζόνη εφαρμοζόταν τοπικά για την αντιμετώπιση του εκζέματος με μέτρια αποτελέσματα και αργότερα οι θεραπείες με πιο ισχυρά παράγωγα είχαν καλύτερα αποτελέσματα. Με την πάροδο του χρόνου τα τοπικά κορτικοστεροειδή (topical corticosteroids) βρήκαν χρήση ως λευκαντικοί παράγοντες. [52]

Στην ουσία, πρόκειται για αντιφλεγμονώδη μόρια. [61] Τοπικά κορτικοστεροειδή αποτελούν, για παράδειγμα, η προπιονική κλομπεταζόλη, η 17-βαλερική βηταμεθαζόνη και η υδροκορτιζόνη. Ανάλογα με την ισχύ τους διακρίνονται σε κατηγορίες από I έως VII κατά φθίνουσα τιμή ισχύος, με την κατηγορία I (κλομπεταζόλη) να είναι η πιο ισχυρή και η κατηγορία VII (υδροκορτιζόνη) η λιγότερο ισχυρή. Η ισχύς των τοπικών κορτικοστεροειδών καθορίζεται από τη δοκιμασία αγγειοσύσπασης, όπου ο βαθμός συστολής των αιμοφόρων αγγείων στο ανώτερο χόριο καθορίζει και το βαθμό ισχύος της κάθε ουσίας. [34]

Στην Αφρική τα προϊόντα λεύκανσης με τοπικά κορτικοστεροειδή εμφανίζουν την πιο ευρεία χρήση. [34] Ως μονοθεραπεία παρουσιάζουν καλή αποτελεσματικότητα, ιδίως τα ισχυρά, αλλά λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους δε συνιστώνται. Συνήθως αποτελούν μέρος των συνθέσεων των κρεμών τριπλού συνδυασμού που δρουν συνεργιστικά και μειώνουν τους ερεθισμούς από άλλα συστατικά, όπως η τρετινοΐνη, παρουσιάζοντας καλή αποτελεσματικότητα. [8, 25] Έχει αποδειχθεί ότι τα φθοριούχα στεροειδή (πχ το ακετονίδιο της φθοριοκινολόνης 0,01% και η φλουτικαζόνη) εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη χρήση τους από τα μη φθοριούχα στεροειδή. [61]

Η λευκαντική δράση των τοπικών κορτικοστεροειδών έγκειται στην αγγειοσύσπαση που προκαλούν, στη μείωση της παραγωγής της ορμόνης διέγερσης των

μελανοκυττάρων, [4] στην αναστολή της παραγωγής προσταγλανδινών ή κυτταροκινών από τα επιδερμικά κύτταρα της επιδερμίδας, [7, 25] στην επιβράδυνση του κύκλου εργασιών των κυττάρων του δέρματος, με συνέπεια τη μείωση του πλήθους και της δραστηριότητας των μελανοκυττάρων, [4, 61] τη διαμόρφωση της ενεργοποίησης του MC1R, [11] την αναστολή της προ-οπιωμελανοκορτίνης (POMC). [34]

Οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των τοπικών κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν εξάπλωση και επιδείνωση μη θεραπευμένης λοίμωξης, [4, 34, 40] εμφάνιση ακμής ή επιδείνωση της ακμής ή της ροδόχρου ακμής, [4, 7, 34, 40] μη αναστρέψιμη ατροφία του δέρματος και ατροφικές ραβδώσεις, [4, 7, 8, 25, 34, 40] περιστοματική δερματίτιδα, [4, 7, 34] αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, [4, 25, 34] ακμοειδή εξανθήματα, [7] ερεθισμό, [8] υπερτρίχωση, [4, 8, 34] κνησμό, [25] τηλαγγειεκτασίες, [7, 8, 25, 34] έως και καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (ακανθοκυτταρικό). [34] Επιπλέον, η διαδερμική απορρόφησή τους ενδέχεται να προκαλέσει συστηματικές επιπλοκές, όπως η καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) που προκαλεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια, το σύνδρομο Cushing, [4, 34] ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση. [34] Επίσης, λόγω των τηλαγγειεκτασιών που προκαλούν, οι οποίες θεωρούνται συστατικό του μελάσματος, ενδέχεται να επιδεινώνουν τη νόσο. [7] Ακόμα, η χρόνια εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών στην περιοφθαλμική περιοχή οδηγεί σε οφθαλμολογικές επιπλοκές, όπως είναι ο καταρράκτης και το γλαύκωμα. [34]

Η προπιονική κλοβεταζόλη, ένα από τα ισχυρότερα τοπικά κορτικοστεροειδή διατίθεται σε πολλές εμπορικές συνθέσεις με την ιδιότητα του φαρμάκου, όμως η ονομασία των προϊόντων αυτών («Plaisir», «Charme D 7 Jours», «Fashion Fair», «Lumière», «L' Abidjanaise» κλπ) υποδηλώνουν σαφώς ότι πρόκειται για προϊόντα λεύκανσης. Επίσης, βιοτεχνικά μείγματα με γάλα υδροκινόνης περιέχουν συχνά κλοβεταζόλη που προκαλεί την εμφάνιση δερματικών, αλλά και συστηματικών και εμβρυϊκών επιπλοκών, ως συνέπεια της εισόδου της στην αιματική κυκλοφορία. [52]

#### **5.1.8. Τρανεξαμικό οξύ**

Το τρανεξαμικό οξύ (trans-4-αμινομεθυλοκυκλοεξανθρακικό καρβοξυλικό οξύ) είναι ένα συνθετικό παράγωγο της λυσίνης που χρησιμοποιείται συνήθως ως αιμοστατικός παράγοντας, λόγω της αντινωτικής του δράσης. [7, 41]

Το τρανεξαμικό οξύ (tranexamic acid) χρησιμοποιείται σε per os, τοπικές και ενέσιμες μορφές θεραπείας και θεωρείται ότι περιορίζει τη σοβαρότητα του μελάσματος, [7, 41] μειώνοντας τόσο το σχηματισμό του όσο και την πιθανότητα υποτροπής του. [7]

Η πλασμίνη είναι μια πρωτεάση που ενισχύει την ενδοκυττάρια απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος και αυξάνει την α-μελανοκυτταρική διεγερτική ορμόνη (α-MSH). Το αραχιδονικό οξύ και η α-MSH συντελούν στην ενεργοποίηση της σύνθεσης μελανίνης από τα μελανοκύτταρα. [41] Ως αναστολέας της πλασμίνης, το τρανεξαμικό οξύ αναστέλλει τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από το να μετατρέψει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Το πλασμινογόνο υπάρχει, επίσης, στα κύτταρα της βασικής στιβάδας και υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας οδηγεί σε μελανογένεση, ενώ φαίνεται, επίσης, ότι τα αντισυλληπτικά χάπια και η εγκυμοσύνη ενεργοποιούν τη διαδικασία της μελανογένεσης, μέσω αύξησης του ενεργοποιητή πλασμινογόνου του ορού. Το τρανεξαμικό οξύ, έχοντας την ιδιότητα να αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, συντελεί, συνεπώς, στην αναστολή της σύνθεσης της μελανίνης. [7] Επιπλέον, φαίνεται να περιορίζει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και να μειώνει τις σχετιζόμενες με την τυροσινάση πρωτεΐνες 1 και 2 (TRP-1 και TRP-2), καθώς και να αντιστρέφει δερματικές αλλαγές που σχετίζονται με το μέλασμα, όπως ο αριθμός αγγείων. [7]

Το τρανεξαμικό οξύ δεν παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση και ανεπιθύμητες, γενικά, επιπλοκές στο έμβρυο. Επιπλέον, εμφανίζει σταθερότητα έναντι της θερμότητας, της οξειδωσης και της υπεριώδους ακτινοβολίας. [7] Επίσης, χαρακτηρίζεται από καλή συνεργιστική δράση με ασκορβικό οξύ ή παράγωγά του και L-κυστεΐνη. [41]

Ο ήπιος ερεθισμός και το ερύθημα φαίνονται ως οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την τοπική εφαρμογή σκευάσματος με τρανεξαμικό οξύ [7, 24] και μάλιστα σε πολύ μικρό ποσοστό περιπτώσεων. [24]

### **5.1.9. Αλωεσίνη**

Η αλωεσίνη (aloesin) αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους [14] που χρησιμοποιείται ως συστατικό στοιχείο στη σύνθεση καλλυντικών, τα οποία προορίζονται για τοπική εφαρμογή. [11] Υπάρχει στην *Aloe vera* [7, 11, 74] και, γενικότερα, στα φυτά του γένους *Aloe*, σε διάφορες ποσότητες. Χαρακτηριστικά, μπορεί να υπάρχει σε ποσοστό 25% στο ξηρό εκχύλισμα φύλλων της *Aloe ferrox*. [14]

Παρουσιάζει αποτελεσματικότητα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος [7] και ρυθμίζει τη μελανογένεση. [11] Επιπλέον, έχει χρήση στην παρασκευή τροφίμων ή συμπληρωμάτων διατροφής με στόχο την πρόληψη του διαβήτη. [14]

Η αλωεσίνη δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας της τυροσινάσης [14, 22, 74] και της δραστηριότητας της τυροσινάσης, [74] αλλά, και της υδροξυλίωσης της τυροσινάσης προς DOPA και της οξείδωσης της DOPA προς ντοπαχρώμα. [7] Δρα, επίσης, ως αναστολέας των δραστηριοτήτων της υδροξυλάσης τυροσίνης (TH) και της DOPA οξειδάσης. [22, 74]

Τα λευκαντικά αποτελέσματα από την τοπική εφαρμογή της αλωεσίνης είναι δόσοεξαρτώμενα, ανάλογα της χρησιμοποιούμενης συγκέντρωσής της. [7, 14, 74] Έχει φανεί ότι δρα συνεργιστικά με την αρβουτίνη αναστέλλοντας τη δράση της τυροσινάσης με συνδυασμένους μηχανισμούς μη ανταγωνιστικής και ανταγωνιστικής αναστολής. [74]

Η χρήση της αλωεσίνης εμφανίζεται ασφαλής. [14] Η ουσία δεν παρουσιάζει γονοτοξικότητα, ενώ έχει χαμηλό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. [14]

#### **5.1.10. Αζελαϊκό οξύ**

Το 1978, αποδείχθηκε για πρώτη φορά *in vitro* η ανασταλτική δράση που ασκούσαν στην τυροσινάση ορισμένα λιπιδικά κλάσματα, κυρίως των δικαρβοξυλικών οξέων C9 – C11, με συνέπεια να παρουσιαστεί το ενδιαφέρον για το αζελαϊκό οξύ (azelaic acid), το οποίο είναι ένα C9-δικαρβοξυλικό οξύ, για τη θεραπεία των μελαγχρωματικών βλαβών. [14]

Το αζελαϊκό οξύ (1,7-επτανιδικαρβοξυλικό οξύ) είναι ένα φυσικό, μη φαινολικό, κορεσμένο δικαρβοξυλικό οξύ [4, 7, 8, 22, 25, 71] με ευθεία αλυσίδα εννέα ανθράκων, [25] παράγεται από το ζυμομύκητα *Pityrosporum ovale* [4, 7, 22, 33, 71] και το ζυμομύκητα *Malassezia furfur* που ευθύνεται για την Pityriasis versicolor [14, 17] και εντοπίζεται στο σιτάρι, τη σικάλη και το κριθάρι [7, 22]

Το αζελαϊκό οξύ, το οποίο συνταγογραφήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ακμής, [4, 8, 14, 17, 22] παρουσιάζει επιτυχία στη θεραπεία των φακίδων, [4, 22] της ροδόχρου ακμής, [4, 14, 17, 22] του μελάσματος [4, 7, 8, 17, 71] και της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. [4, 8, 17, 71] Έχει αναφερθεί η αποτελεσματικότητά του στην υπερμελάγχρωση που προκαλείται από φυσικούς και χημικούς παράγοντες, καθώς και σε άλλες δερματικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων. [4]

Το αζελαϊκό οξύ αποτελεί έναν ανταγωνιστικό αναστολέα της τυροσινάσης. [4, 7, 8, 11, 17, 22, 24, 25, 33, 61, 71], παρουσιάζει αντιπολλαπλασιαστική και κυτταροτοξική δράση στα μελανοκύτταρα [4, 7, 11, 17, 24, 33, 61, 71] μέσω της αναστολής της αναγωγής της θειορεδοξίνης [7, 22] καταστέλλει τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου [7, 8, 25, 33, 71] επιτρέποντας τη μείωση της οξειδωτικής βλάβης των ιστών στα σημεία φλεγμονής και το σχηματισμό μελανίνης. [25] Επίσης, εμφανίζει αντιφλεγμονώδη, [7, 14, 25, 33] αντι-κερατινοποιητική [7, 14, 25] και αντιβακτηριδιακή δράση. [14, 25, 33] Παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA [7, 8, 17, 22] και στη μιτοχονδριακή οξειδοαναγωγή [7, 8, 17, 33, 61] προκαλώντας, έτσι, άμεσες κυτταροτοξικές επιδράσεις στα μελανοκύτταρα. [8] Το αζελαϊκό οξύ δεν προκαλεί αποχρωματισμό σε κανονικά χρωματισμένο δέρμα, αφού εμφανίζει επιλεκτική αντιπολλαπλασιαστική και κυτταροτοξική δράση αποκλειστικά στα μη φυσιολογικά μελανοκύτταρα. [4, 7, 8, 14, 17, 24, 33, 61]

Πρακτικά, ελάχιστα καλλυντικά χρησιμοποιούν αυτό το οξύ, όπως το Melascreen® των εργαστηρίων Ducray (Boulogne Billancourt, Γαλλία). [14] Τα διαθέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν ένα πήκτωμα 15% για την αντιμετώπιση, κυρίως, της ροδόχρου ακμής, ή μια κρέμα 20% για την αντιμετώπιση της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, του μελάσματος και της ακμής. [17]

Η τοπική εφαρμογή του αζελαϊκού οξέος χρειάζεται, συνήθως, 1 – 2 μήνες για να εμφανίσει αποτελέσματα.στη λεύκανση του δέρματος [24] και όταν εφαρμόζεται σε συγκέντρωση 10% – 20%, δις ημερησίως, εμφανίζει ελάχιστες αννεπιθύμητες ενέργειες. [33]

Γενικά, το αζελαϊκό οξύ θεωρείται ως παράγοντας που χαρακτηρίζεται από καλή ανεκτικότητα από τα άτομα που τον εφαρμόζουν τοπικά. [71] Παράλληλα, αποτελεί εναλλακτική επιλογή όταν παρατηρείται δυσανεξία στην υδροκινόνη. [61] Το μόνο πρόβλημα της θεραπείας με αζελαϊκό οξύ είναι ότι η θεραπευτική του ανταπόκριση είναι μάλλον αργή. [4] Έχει αποδειχθεί ότι το αζελαϊκό οξύ σε συγκέντρωση 20% εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη λευκαντική αποτελεσματικότητα από την υδροκινόνη 2% και παρόμοια με την υδροκινόνη 4%. [7, 8, 22, 33, 71] Επίσης, ο συνδυασμός αζελαϊκού οξέος με 0,05% τρετινοΐνη ή 10% – 20% γλυκολικό οξύ μπορεί να εμφανίσει ταχύτερα και εντονότερα λευκαντικά αποτελέσματα. [8, 33] Θεωρείται ασφαλές και αποτελεσματικό σε φωτότυπους δέρματος IV – VI για τη θεραπεία του μελάσματος. [17, 33]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την τοπική εφαρμογή του αζελαϊκού οξέος συνήθως έχουν ήπιο χαρακτήρα και περιλαμβάνουν ερεθισμό, [7, 24, 25] ερύθημα, [7, 8, 24, 25, 33, 71] κνησμό, [7, 8, 24, 33, 71] καύσο, [8, 24, 33, 71] απολέπιση, [7, 24, 25, 71] τσούξιμο και μυρμήγκιασμα, [25] ενώ σπανιότερα ακμοειδές εξάνθημα, τηλαγγειεκτασία, [7] ξηρότητα, εξάνθημα, δερματίτιδα, [24, 25] δερματίτιδα εξ επαφής, επιδείνωση του υποτροπιάζοντος έρπητα των χειλιών, [25] άσθμα, λεύκη, υπερτρίχωση. [7, 25]

Αξιίζει να επισημανθεί ότι η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων έχει κατατάξει το αζελαϊκό οξύ στην κατηγορία Β της που σημαίνει ότι επιτρέπεται η χρήση του για τη θεραπεία του μελάσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν χρειαστεί. [24]

#### **5.1.11. Ελλαγικό οξύ**

Το ελλαγικό οξύ (ellagic acid) είναι μια φυσική πολυφαινόλη που υπάρχει σε φρούτα και λαχανικά, [74] όπως στο πράσινο τσάι, τις φράουλες και το γεράνι. [7] Το εκχύλισμα των φλοιών του ροδιού περιέχει 90% ελλαγικό οξύ. [74] Είναι αδιάλυτο και ελάχιστα βιοδιαθέσιμο [53] και παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. [75]

Έχει χρήση στην πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος [7] και άλλων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων που οφείλονται στην επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας. [7, 75]

Το ελλαγικό οξύ δρα ως αναστολέας της δραστηριότητας της τυροσινάσης [7, 53, 74, 75] και του πολλαπλασιασμού των μελανοκυττάρων. [7, 75] Η αποτελεσματικότητά του είναι δόσοεξαρτώμενη. [7]

#### **5.1.12. Γλυκολικό οξύ**

Το γλυκολικό οξύ (glycolic acid) ανήκει στην ομάδα των ένα άλφα-υδροξυ οξέων. Στην τοπική εφαρμογή του συνήθως συναντάται σε συνδυασμό με άλλους λευκαντικούς παράγοντες, όπως η υδροκινόνη, και σε συγκέντρωση 5 – 10%. [8]

Η χρήση του στα συνδυαστικά παρασκευάσματα φαίνεται να έγκειται στο ότι δρα επισπεύδοντας τον επιδερμικό κύκλο εργασιών, [11] στο ότι επιτυγχάνοντας την απολέπιση της επιδερμίδας [8, 11] επιταχύνει τη διασπορά της χρωστικής που υπάρχει στις μελαγχρωματικές βλάβες [8] και αφαιρεί τα επιφανειακά επιδερμικά στρώματα βοηθώντας, έτσι, στην καλύτερη διείσδυση των άλλων παραγόντων. [11]

Σκεύασμα με 10% γλυκολικό οξύ και 4% υδροκινόνη έχει επιδείξει καλά αποτελέσματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [8]

#### 5.1.13. Σικιμικό οξύ

Η οδός του σικιμικού οξέος (shikimic acid) είναι μια μεταβολική διαδικασία που δημιουργεί τη βιοσύνθεση αρωματικών ενώσεων σε διάφορα φυτά, παράσιτα και μικροοργανισμούς. Η διαδικασία αυτή αποτελείται από επτά ενζυματικές αντιδράσεις, των οποίων το τελικό προϊόν, το χορισμικό οξύ, είναι ο πρόδρομος για τη σύνθεση των αρωματικών αμινοξέων, όπως η τρυπτοφάνη, η φαινυλαλανίνη και η τυροσίνη. Από τη διαδικασία παράγονται, μεταξύ άλλων, και p-κουμαρικό οξύ, συριγγικό οξύ, βενζοϊκό οξύ, σικιμικό οξύ, κινικό οξύ, βανιλικό οξύ, φαινυλοπυρουβικό οξύ και μονοϋδρική ορκινόλη. Οι ενώσεις αυτές διακρίνονται για τη δυνατότητά τους να παρουσιάζουν ανασταλτική δράση προς την τυροσινάση και να περιορίζουν με αποτελεσματικό τρόπο το σχηματισμό μελανίνης. Από πειραματική έρευνα σε ψάρια ζέβρες φανερώθηκε ότι οι ενώσεις που παρήχθησαν στην οδό του σικιμικού οξέος επέδειξαν πολύ καλή λευκαντική δραστηριότητα και ισχυρή απορροφητική ικανότητα επί των ελεύθερων ριζών, παράλληλα με χαμηλή εμφάνιση κυτταροτοξικότητας. [13]

#### 5.1.14. Τετραπεπτίδιο Pro-Lys-Glu-Lys

Το τετραπεπτίδιο αυτό (Tetrapeptide Pro-Lys-Glu-Lys – *PKEK*) αποτελείται από τα αμινοξέα προλίνη, λυσίνη και γλουταμινικό οξύ.

Μπορεί να μειώνει τη μελάγχρωση του δέρματος που προκαλείται από υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB). [47] Σε μελέτη *in vitro* κατάφερε να μειώσει την έκφραση αγγελιοφόρου RNA (mRNA) που προκαλείται από την υπεριώδη Β στις ιντερλευκίνες IL-6 και IL-8, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α, την προοπιομελανοκορτίνη και την τυροσινάση. Επίσης, σε εφαρμογή θεραπείας με το τετραπεπτίδιο μια φορά την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες σε υγιή άτομα, επαληθεύτηκε το παραπάνω συμπέρασμα. [47]

Σε συγκριτική έρευνα διαφορετικών συνδυασμών, η κρέμα που ενσωμάτωνε το τετραπεπτίδιο παρουσίασε ικανότητα ενίσχυσης της λεύκανσης του δέρματος, ενώ σε άλλη έρευνα σε σκουρόχρωμα άτομα με ήπιας μορφής ακμή και με μέλασμα, το τετραπεπτίδιο εμφάνισε αποτελεσματικότητα, εξομαλύνοντας τον τόνο και την εμφάνιση του δέρματος. [47]



### 5.1.15. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C (vitamin C) ή L- ασκορβικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη [78] που μπορεί να ληφθεί από ορισμένα φρούτα και λαχανικά. [17] Αποτελεί υπόστρωμα για ένζυμα υδροξυλάσης που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση καρνιτίνης, προ-κολλαγόνου και νευροδιαβιβαστών, απαραίτητων στοιχείων για το σχηματισμό, την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή οστών, χόνδρου και δέρματος. Επιπλέον, ως ισχυρό αντιοξειδωτικό προστατεύει από την οξείδωση τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, λευκαίνοντας, έτσι, το δέρμα, ενώ παράλληλα, μειώνει τα επιβλαβή οξειδωτικά και συντελεί στην απορρόφηση του σιδήρου. [Yi et al., 2018 <sup>78</sup>]

Το ασκορβικό οξύ και τα παράγωγά του χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά ως αντιοξειδωτικά [4, 6 – 8, 17, 33, 71] και ως λευκαντικοί παράγοντες στη θεραπεία της υπερμελάγχρωσης. [6, 7] Επίσης, το ασκορβικό οξύ εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, [17, 33] προστατεύει από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVB), [6, 17, 33] προλαμβάνει καρκινογόνες αλλαγές στο δέρμα και χρησιμοποιείται ως ανοσοδιεγερτικός και αντιρυτιδικός παράγοντας. [6] Επιπλέον, η βιταμίνη C καθότι σχεδόν απαλλαγμένη από ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από μόνη της ή σε συνδυασμό για τη θεραπεία του μελάσματος. [7, 8, 71]

Η βιταμίνη C και τα παράγωγά της μπορούν να ανάγουν την *o*-DOPAκινόνη σε DOPA, εμποδίζοντας, έτσι, το σχηματισμό μελανίνης [4, 8, 17, 47] και δρουν ως αναγωγείς, παρεμποδίζοντας την αλυσίδα των οξειδώσεων που μετατρέπουν την τυροσίνη σε μελανίνη σε διάφορα σημεία. [7, 14] Επίσης, οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ασκορβικού οξέος παρέχουν προστασία από τη δερματική βλάβη που προκαλεί η υπεριώδη ακτινοβολία [4, 75] και παρεμποδίζουν, έτσι, την παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλούν μελανογένεση, [8, 75] ενώ μειώνουν την οξειδωμένη μελανίνη, με αποτέλεσμα την αλλαγή της ήδη σχηματισμένης μαύρης χρώσης σε λιγότερο σκούρα. [75] Επιπλέον, το ασκορβικό οξύ αλληλεπιδρά με τα ιόντα χαλκού στο ενεργό κέντρο της τυροσινάσης. [7, 11, 14, 17, 33, 71]

Η χρήση της βιταμίνης C δε ρυθμίζεται και οι συγκεντρώσεις της στα καλλυντικά κυμαίνονται από 4% έως 20%. [14] Το pH των καλλυντικών και η συγκέντρωσή της μέσα σε αυτά καθορίζουν το βαθμό απορρόφησής της. Εμφανίζεται, συχνότερα, σε συγκεντρώσεις 10% – 20% και pH 3 – 3,5. [6]

Το ασκορβικό οξύ για τη βελτίωση της λευκαντικής δράσης του, της διαδερμικής του απορρόφησης και της σταθερότητάς του [4] αφού, επιπλέον, είναι ευαίσθητο στη θερμότητα και παρουσιάζεται εξαιρετικά ασταθές και εύκολα αποικοδομήσιμο με οξείδωση, ιδίως σε υδατικά μέσα, [11, 14, 47, 53] είναι συνήθως ενθυλακωμένο ή αντικαθίσταται στα καλλυντικά σκευάσματα από παράγωγα, όπως το τετραϊσοπαλμιτικό ασκορβύλιο, το ασκορβύλιο-6-παλμιτικό και το φωσφορικό μαγνήσιο-L-ασκορβύλιο-2 (MgAP), το οποίο MgAP έχει προστατευτική δράση έναντι της ακτινοβολίας UVB και αναστέλλει τη μελανογένεση. [6 – 8, 11, 14, 17, 71] Επιπλέον, η εφαρμογή μιας κρέμας που περιέχει 10% MgAP, σε καθημερινή βάση, έχει παρουσιάσει καλή αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του μελάσματος. [4] Το L-ασκορβικό-2-φωσφορικό (φωσφορικό μαγνήσιο-L-ασκορβυλ-2, VC-PMG) αποτελεί άλλο ένα σταθερό παράγωγο της βιταμίνης C με κατασταλτική δράση στην παραγωγή μελανίνης. Στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών διαταραχών, όπως του μελάσματος, των φακίδων, των εφηλίδων και του σπύλου Ota, η εφαρμογή κρέμας VC-PMG 10% δις ημερησίως έχει δείξει αποτελεσματικότητα. [25] Το VC-PMG είναι χημικά πιο σταθερό στο νερό, ειδικά σε ουδέτερο ή αλκαλικό διάλυμα, το οποίο περιέχει βορικό οξύ ή το άλας του. Το VC-PMG υδρολύεται σε ασκορβικό οξύ από φωσφατάσες (βρίσκεται στο ήπαρ ή το δέρμα) και σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* φαίνεται να δρα καταστέλλοντας το σχηματισμό μελανίνης από κύτταρα τυροσινάσης.. Επίσης, συνδυασμός με 10% L-ασκορβικό οξύ και 2% φυτικό οξύ φάνηκε αποτελεσματικός κατά των ηλιακών φακίδων. [47]

Η βιταμίνη C μπορεί να συνδυαστεί και με άλλους παράγοντες, όπως εκχυλίσματα γλυκόριζας και σόγιας, για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας [33, 71] ή με υδροκινόνη, αφού παρουσιάζοντας καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από την τελευταία, συντελεί στη μείωση του ερεθισμού του δέρματος. [17, 33, 71]

Η λευκαντική χρήση της βιταμίνης C έχει αποδειχθεί αποτελεσματική [4, 17, 75] και μάλιστα ασφαλής σε σκουρόχρωμα άτομα. [17] Παρουσιάζει καλή αποτελεσματικότητα στο μέλασμα και στις γεροντικές φακίδες. [54] Εμφανίζεται λιγότερο αποτελεσματική από την υδροκινόνη, αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη ασφάλεια, προκαλώντας σημαντικά λιγότερες επιπλοκές από ό,τι η τελευταία. [14, 71, 75] Είναι αναποτελεσματική ως μονοθεραπεία, λόγω της υψηλής αστάθειας και της ταχείας οξείδωσής της. [33, 71] Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ιοντοφόρηση, καθώς η βιταμίνη C ενισχύει τη διαδερμική απορρόφηση. [33, 75]

Στις ανεπιθύμητες ενέργειές της συγκαταλέγεται η πιθανότητα να προκαλέσει αύξηση των ελεύθερων ριζών με ίχνη μεταλλικών ιόντων. [4]

### 5.1.16. Βιταμίνη B3

Η νιασιναμίδη, η οποία υπάρχει στη μαγιά και στα ριζώδη λαχανικά, [7, 22, 74] είναι το φυσιολογικά/ βιολογικά ενεργό αμίδιο της νιασίνης ή βιταμίνης B3 [7, 8, 17, 22, 24, 74, 75] και αποτελεί σημαντικό πρόδρομο του NADH (νικοτιναμιδικό δινουκλεοτίδιο αδενίνης) και του NADPH (φωσφορικό νικοτιναμιδικό δινουκλεοτίδιο αδενίνης). [22, 74] Ως προς τη λεύκανση του δέρματος, η τοπική χρήση της νιασιναμίδης αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερμελάγχρωσης [7, 11, 71, 75] και του μελάσματος. [7, 11] Επιπλέον, η νιασιναμίδη εμφανίζει αντιφλεγμονώδη [24] και αντιοξειδωτική δράση, [11] μειώνει την παραγωγή σμήγματος, [22] ενισχύει τη λειτουργικότητα του επιδερμικού φραγμού διαπερατότητας, [22, 24, 74] αυξάνοντας τη βιοσύνθεση των κεραμιδίων, καθώς και άλλων λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας [24] και συντελεί στη βελτιωμένη εμφάνιση του φωτογηρασμένου δέρματος. [22] Θεωρείται ότι η τοπική εφαρμογή της συντελεί στη μείωση των προϊόντων οξείδωσης του κολλαγόνου και στη βελτίωση της ωχρότητας από τη γήρανση [74]

Η νιασιναμίδη διαμορφώνει τον ενεργοποιημένο από πρωτεάση υποδοχέα [PAR-2], [7] στη συνέχεια παρεμποδίζει αντιστρεπτά τη μεταφορά μελανοσωμάτων από τα μελανοκύτταρα στα περιβάλλοντα κερατινοκύτταρα, [7, 8, 11, 17, 22, 24, 65, 71, 74, 75] χωρίς να δρα ως αναστολέας της δραστηριότητας της τυροσινάσης ή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. [17]

Η νιασιναμίδη περιέχεται στη σύνθεση πολλών λευκαντικών κρεμών που διατίθενται χωρίς συνταγή, [71] ενώ βρίσκεται ενσωματωμένη στη σύνθεση των προϊόντων Meladerm και Lucederm. [65] Χαρακτηριστικό της αποτελεί η σταθερότητά της που εμφανίζεται αμετάβλητη από τις επιδράσεις των οξέων, των αλκαλίων, της υγρασίας, του φωτός ή των οξειδωτών. [17]

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος, η νιασιναμίδη και τα προϊόντα στα οποία υπάρχει παρουσιάζουν αποδεδειγμένα αποτελέσματα. [24] Όταν εφαρμόζεται τοπικά σε συγκεντρώσεις από 2 έως 5%, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με N-ακετυλογλυκοζαμίνη, έχει εμφανίσει αποτελέσματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος και της υπερμελάγχρωσης από υπεριώδη ακτινοβολία σε ανοιχτόχρωμα άτομα και Ασιάτες. [17] Έχει αποδειχτεί ότι η νιασιναμίδη, μετά από τέσσερις εβδομάδες εφαρμογής, έχει τη δυνατότητα να μειώσει σημαντικά την υπερμελάγχρωση και να αυξήσει τη φωτεινότητα του φυσιολογικού χρώματος του δέρματος. [8, 71, 74]

### 5.1.17. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E (vitamin E) ή άλφα τοκοφερόλη αποτελεί το σημαντικότερο λιπόφιλο αντιοξειδωτικό στον άνθρωπο. [7]

Η λευκαντική της δράση περιλαμβάνει την αναστολή της τυροσινάσης και την αναστολή της δραστηριότητας της υδροξυλάσης της τυροσινάσης, την αύξηση της περιεκτικότητας σε γλουταθειόνη, ενδοκυτταρικά, την παρεμβολή στην υπεροξειδωση των μεμβρανικών λιπιδίων των μελανοκυττάρων και τη φωτοπροστατευτική της ικανότητα. [7]

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος θεωρείται αποτελεσματικότερη σε συνδυασμό με τοπική βιταμίνη C από ό,τι μόνη της. Η βιταμίνη E προκαλεί μόνο αλλεργικές και ερεθιστικές αντιδράσεις, και αυτές σπάνια. [7]

Το φερουλικό οξύ, επίσης αντιοξειδωτικό που συνδέεται με έναν εστερικό δεσμό, όταν ενώνεται με την α-τοκοφερόλη παράγει τη φερουλική α-τοκοφερόλη (α-TF), που έχει τη δυνατότητα απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας, διατηρώντας την τοκοφερόλη σε σταθερή κατάσταση. Θεωρείται ότι ο παράγοντας αυτός επιβραδύνει τη μελανογένεση, αναστέλλοντας, ενδεχομένως, τη δραστηριότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, με έμμεσο τρόπο. [8]

### 5.1.18. Μεκινόλη

Η μεκινόλη (4-υδροξυανισόλη ή μονομεθυλαιθέρας υδροκινόνης) είναι ένα παράγωγο της υδροκινόνης [7, 8, 14, 71] με κύρια χρήση τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος [7] και των ηλιακών φακίδων, στις οποίες επιδεικνύει καλή αποτελεσματικότητα. [17, 71] Η μεκινόλη (mequinol) παρουσιάζεται λιγότερο ερεθιστική από την υδροκινόνη, [14, 17] ενώ δεν εμφανίζει μελανοκυτταροτοξικότητα. [14]

Δρα αναστέλλοντας ανταγωνιστικά την τυροσινάση [7, 8, 17, 71] και καταστέλλοντας, ακολούθως, το σχηματισμό των πρόδρομων ουσιών της μελανίνης. [7, 8, 71]

Διατίθεται με ιατρική συνταγή σε συγκέντρωση 2% και συνήθως αποτελεί μέρος συνδυασμού με τρετινοΐνη σε συγκέντρωση 0,01% ως ενισχυτή διεύθυνσης, [7, 8, 14, 17, 71] εμφανιζόμενη καλά ανεκτή. [8, 71] Ορισμένα ειδικά φάρμακα (Any® 8% (Ostwald, Γαλλία), Clairodermyl® 5% ή 10% (Παρίσι, Γαλλία), Leucodinine B® 10% (Suresnes, Γαλλία)) περιέχουν αυτή τη δραστική ουσία. [14]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του συνδυασμού περιλαμβάνουν απολέπιση, κνησμό, ερύθημα, [7, 8, 14, 71] καύσο, [8, 14, 71] ερεθισμό του δέρματος, [7, 8] υπομελάγχρωση φωτοστέφανου, [7, 8, 71] υπομελάγχρωση [8, 71] και μυρμήγκιασμα. [14, 71] Όταν χρησιμοποιείται με αντηλιακό με δείκτη προστασίας SPF 25 ή μεγαλύτερο, ο συνδυασμός εμφανίζει ασφαλή χρήση, με απουσία απροσδόκητων ή ασυνήθιστων επιπλοκών. [8, 71]

#### **5.1.19. Κατεχόλη**

Η κατεχόλη (catechol) και τα παράγωγά της δρουν καταστρέφοντας τις χρωστικές του δέρματος, αλλά δεν παρουσιάζονται τόσο αποτελεσματικές όσο η υδροκινόνη [1]

Η 4-ισοπροπυλο-κατεχόλη (4-IPC) είναι μια φαινολική ένωση. Η λευκαντική της δράση έγκειται στην πρόκληση επιλεκτικής τοξικότητας στα μελανοκύτταρα που συντελεί σε αποχρωματισμό λόγω απώλειας λειτουργικών μελανοκυττάρων. Ο μηχανισμός δράσης ενδέχεται να είναι η ανταγωνιστική αναστολή, επειδή η 4-ισοπροπυλο-κατεχόλη δρα ως υπόστρωμα για την τυροσινάση. [25] Παρουσιάζει καλή αποτελεσματικότητα ως προς τη λεύκανση του δέρματος, αλλά σε περιεκτικότητα μεγαλύτερη του 3% προκαλεί ερεθισμό και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα. [1, 25]

Παρεμφερή δράση παρουσιάζει και η 4-τετρα-βουτυλο-κατεχόλη. [1]

#### **5.1.20. Φλαβονοειδή**

Τα φλαβονοειδή (flavonoids) ή βιοφλαβονοειδή εμφανίζουν, γενικά, ανασταλτική δράση στην τυροσινάση και ανήκουν στην κατηγορία των φυσικών φαινολικών ενώσεων. [49] Περιέχονται στα περισσότερα βοτανικά εκχυλίσματα, είναι παράγωγα βενζοπυρενίου [7] και διακρίνονται σε φλαβόνες, φλαβονόλες, ισοφλαβόνες, φλαβανόνες [7, 74] και ανθοκυανιδίνες. Χαρακτηρίζονται από αντιαλλεργικές, αντιϊκές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινογόνες, αντιοξειδωτικές και αντιερεθιστικές ιδιότητες.[7]

Τα φλαβονοειδή δρουν ως ανταγωνιστές υποστρώματος για την τυροσινάση [7, 11] και εμποδίζουν το σχηματισμό δραστικών ειδών οξυγόνου. [7] Οι φλαβονόλες εμφανίζουν σχετικά ισχυρή δράση ως ανταγωνιστικοί αναστολείς τυροσινάσης, [11] χηλικοποιώντας το χαλκό στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, οδηγώντας το σε μη αναστρέψιμη αδρανοποίηση. Οι φλαβόνες και οι φλαβανόνες εμφανίζουν ασθενή ανασταλτική δράση στη δραστηριότητα της τυροσινάσης. [11] Οι φλαβανόνες, όπως η εσπεριδίνη, η

εριδοδικτυόλη και η ναρρενίνη, προσομοιάζουν δομικά με την υδροκινόνη και δρουν ως ανταγωνιστές υποστρώματος για την τυροσινάση. Οι ισοφλαβόνες, όπως η γενιστεΐνη, η δαϊτζεΐνη και η γλυσιτεΐνη παρουσιάζουν ασθενή δραστικότητα κατά της τυροσινάσης, αλλά η 6,7,4'-τριυδροξυϊσοφλαβόνη εμφανίζει ισχυρότερη ανασταλτική δράση στην τυροσινάση από ό,τι το κοχικό οξύ. [74]

Οι λευκαντικοί παράγοντες των φλαβονοειδών εμφανίζονται, γενικά, λιγότερο αποτελεσματικές από το κοχικό οξύ, [11] αλλά στερούνται, σχετικά, ανεπιθύμητων ενεργειών. Αξιοσημείωτο είναι, ωστόσο, ότι κάποιες φλαβονοειδείς ενώσεις, όπως η ναρινγενίνη των εσπεριδοειδών, έχουν φανερώσει εργαστηριακά σε κύτταρα μελανώματος ότι μπορούν να δράσουν υπέρ της μελανογένεσης. [7]

Οι ενώσεις υδροξυστιλβένιου αποτελούν υποκατηγορία των φλαβονοειδών που παρουσιάζουν ίσως τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. Στις ενώσεις αυτές ανήκει η ρεσβερατρόλη (3,5,4'-τριυδροξυ-*trans*-στιλβένιο) που εντοπίζεται στα κόκκινα σταφύλια και στο κόκκινο κρασί, αλλά υπάρχει, γενικότερα, σε διάφορα φυτά και εμφανίζει ανασταλτική δράση στην τυροσινάση, [22, 53, 57] στις TRP-1 και TRP-2, [53] και στην έκφραση του MITF, [22, 53] χωρίς κυτταροτοξικότητα [53]

Τα φυτικά τσάγια *Phyla nodiflora* εμφανίζουν θεραπευτικές ιδιότητες και βρίσκουν χρήση στην κινεζική λαϊκή ιατρική για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων. Η δραστική ουσία, η ευπαφολίνη, είναι ένα φλαβονοειδές με αντιφλεγμονώδεις και λευκαντικές ιδιότητες που δεν παρουσιάζει κυτταροτοξικότητα. Ως προς τη λεύκανση, δρα αναστέλλοντας την τυροσίνη και παρεμβαίνοντας στη σύνθεσή της. [14]

#### **5.1.21. N-ακετυλογλυκοζαμίνη**

Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη (N-acetyl glucosamine – NAG) αποτελεί έναν παράγοντα που επηρεάζει τη μελάγχρωση και ενσωματώνεται σε διάφορα σκευάσματα. [8] Είναι ένα παράγωγο της γλυκόζης [75] και αντιπροσωπεύει τη μονομερή μονάδα της χιτίνης, το κύριο συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων των μυκήτων και των εξωσκελετών των αρθρόποδων (πχ καρκινοειδή και έντομα). [71] Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη είναι μια αμινοεξόζη, ένα αμινοσάκχαρο που αποτελεί πρόδρομη ουσία του υαλουρονικού οξέος και βρίσκεται σε όλη τη φύση και τους ανθρώπινους ιστούς. [17, 47] Το πολυμερές αυτό

διαμορφώνει τη δομή της εξωκυτταρικής μήτρας στις αρθρώσεις και το δέρμα και τα διατηρεί ενυδατωμένα. [47]

Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη και η γλυκοζαμίνη θεωρείται ότι μειώνουν την παραγωγή μελανίνης [17, 47, 71] και παρεμποδίζουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με τη μελάγχρωση. [71] Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη αναστέλλει τη γλυκοζυλίωση της τυροσινάσης, παρεμποδίζοντας, έτσι, την παραγωγή μελανίνης [17, 47] και θεωρείται ότι αναστέλλει τη μετατροπή της προτυροσινάσης σε τυροσινάση. [71, 75]

Η δημιουργία ενός τοπικού σκευάσματος με γλυκοζαμίνη ήταν δύσκολη λόγω της αστάθειάς της, έτσι αναπτύχθηκαν προϊόντα που περιέχουν N-ακετυλογλυκοζαμίνη, δεδομένης της μεγαλύτερης σταθερότητας, της ευκολίας στη σύνθεση, της καλής διείσδυσης στο δέρμα και της ιδιότητας να είναι καλά ανεκτή που παρουσιάζει όταν ενσωματώνεται σε διάφορα σκευάσματα. [17, 71]

Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη χρησιμοποιείται, συνήθως, σε συγκεντρώσεις 2% ως μονοθεραπεία [17] ή σε συνδυαστικά με νιασιναμίδη, επιδεικνύοντας μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, αφού συνεργούν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί αποχρωματισμού. [17, 47, 71, 74]

Εμφανίζει ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό. [17]

#### **5.1.22. N-ακετυλο-4-S-κυσταμινυλοφαινόλη**

Η N-ακετυλο-4-S-κυσταμινυλοφαινόλη (N-acetyl-4-S-cysteaminyphenol) είναι ένας φαινολικός παράγοντας [7, 8] που επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [7, 8, 25]

Λειτουργεί ως εναλλακτικό υπόστρωμα για την τυροσινάση, [8] αναστέλλοντας, έτσι, τη δραστηριότητα του ενζύμου, [7, 8] και παρεμβαίνει επιλεκτικά στα μελανοκύτταρα με ενεργή σύνθεση μελανίνης για να τα αδρανοποιήσει. [25] Επίσης, προωθεί το σχηματισμό της φαιομελανίνης εις βάρος της ευμελανίνης, [7] με συνέπεια την εμφάνιση μιας πιο ανοιχτόχρωμης επιδερμίδας.

Παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό σταθερότητας και εμφανίζει σπανιότερα ερεθισμό σε σχέση με την υδροκινόνη. [7, 8]

Σε δοκιμή σε ασθενείς με μέλασμα, με καθημερινή τοπική εφαρμογή ο παράγοντας έχει επιδείξει καλή αποτελεσματικότητα και μετά από 2 – 4 εβδομάδες η κλινική εικόνα του μελάσματος χαρακτηρίστηκε από εμφανή βελτίωση. [8] Σε ανάλογη κλινική έρευνα, η N-ακετυλο-4-S-κυσταμινυλοφαινόλη σε συγκέντρωση 4% σε O/W γαλάκτωμα με τοπική

εφαρμογή δις ημερησίως για χρονικό διάστημα έως και 6 μήνες, επέδειξε σημαντική βελτίωση στην κλινική εικόνα του μελάσματος στην πλειοψηφία των ασθενών, και σχεδόν πλήρη εκκαθάριση σε έναν. Επιπλέον, η επιδερμίδα των ασθενών παρουσίασε εμφανή μείωση της ορατής μελανίνης, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. [25]

### 5.1.23. Εκτοΐνη

Η εκτοΐνη (1,4,5,6-τετραϋδρο-2-μεθυλο-4-πυριμιδινκαρβοξυλικό οξύ) υπάρχει στο είδος βακτηρίων *Ectothiorhodospira* που ζουν στην αιγυπτιακή έρημο. Τα γονίδια του οπερονίου ect (ectA, ectB, ectC ή ectD) συσχετίζονται με την παραγωγή της εκτοΐνης (ectoin). Χαρακτηρίζεται από την ικανότητά της να προστατεύει από την υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς και από τις αντιγηραντικές και ενυδατικές της ιδιότητες στο δέρμα. Χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση νόσων όπως η κίρρωση του ήπατος, η νόσος του Αλτσχάιμερ και η ατοπική δερματίτιδα, μεταξύ άλλων, ενώ ενδέχεται να επιφέρει λεύκανση στο δέρμα, χωρίς να εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες. [27]

Σε έρευνα αξιολόγησης των ιδιοτήτων της εκτοΐνης, σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα (HaCaT) που έχουν υποστεί ακτινοβολία από UVA και κύτταρα μελανώματος (B16F10), διαπιστώθηκε ότι η ουσία επέδειξε ανασταλτικές ιδιότητες στην παραγωγή ελευθέρων ριζών που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, μείωσε τις εκφράσεις της μελανίνης και της τυροσινάσης στα διεγερμένα από τη μελανοκυτταρική διεγερτική ορμόνη α ( $\alpha$ -MSH) κύτταρα B16F10, καθώς και τις εκφράσεις της  $\alpha$ -MSH και της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) στα κύτταρα HaCaT. Επίσης, αύξησε τις εκφράσεις της  $\gamma$ -καταλυτικής υπομονάδας γλουταμινικής-κυστεϊνικής λιγάσης ( $\gamma$ -GCLC), της NADPH οξειδοαναγωγάσης της κινόνης-1 (NQO-1) και της οξυγενάσης της αίμης-1 (HO-1), οι οποίες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες που συμβάλλουν στην προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία. Επιπλέον, διευκόλυνε την πυρηνική μετατόπιση του Nrf2 στα κύτταρα HaCaT. Ο πυρηνικός παράγοντας 2 που σχετίζεται με τον ερυθροειδή 2 (Nrf2) αποτελεί τμήμα της κυτταροπροστατευτικής οδού Nrf2-Keap-1 που προστατεύει τα δερματικά κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες και τις βλάβες από υπεριώδη ακτινοβολία. Α στο δέρμα. Για την κυτταρική προστασία, ο Nrf2 διαχωρίζεται από τον Keap-1 και, για την έκφραση διαφόρων αντιοξειδωτικών γονιδίων, μετατοπίζεται στον κυτταρικό πυρήνα. Την μετατόπιση αυτή υποβοηθά η εκτοΐνη. Αποδείχτηκε ακόμα ότι η δράση της εκτοΐνης στον περιορισμό της μελανογένεσης καταστέλλεται λόγω της καταστολής του Nrf2. [27]



Από τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα ότι η εκτοΐνη μπορεί να αποτελέσει δυνητικό λευκαντικό παράγοντα προς ενσωμάτωση στις συνθέσεις καλλυντικών προϊόντων. [27]

#### **5.1.24. 3,6-ανυδρο-L-γαλακτόζη**

Τα θαλάσσια μακροφύκη αποτελούν πηγές αναστολέων της μελανογένεσης. [11, 31] Αυτή η ανασταλτική δράση στη μελανογένεση πιθανότατα οφείλεται στα σάκχαρα που περιέχονται στα μακροφύκη. [31]

Η 3,6-ανυδρο-L-γαλακτόζη (3,6-anhydro-L-galactose – *AHG*) είναι το βασικό μονομερές σάκχαρο των κόκκινων μακροφυκών και χαρακτηρίζεται από την ικανότητά του να ασκεί περιοριστική επίδραση στη μελανογένεση. Η παραγωγή της *AHG* έγκειται στη διάσπαση της αγαρόζης, του κύριου υδατάνθρακα των κόκκινων μακροφυκών, που αποπολυμερίζεται σε αγαροολιγосακχαρίτες (*AOSs*) ή νεοαγαροολιγосακχαρίτες (*NAOSs*), οι οποίοι υδρολύονται με τη σειρά τους σε νεοαγκαροβιόζη (*NeoDP2*) που υδρολύεται περαιτέρω σε *AHG* και γαλακτοπυρανοσίδη (*Gal*) από την υδρολάση α-νεοαγκαροβιόζης (*NABH*). [31]

Η *AHG* παρουσιάζει αποδεδειγμένη αντιμελανογενετική δράση. Επίσης, οι *NAOSs* έχουν επιδείξει ανασταλτική δράση στη σύνθεση μελανίνης και στην δραστηριότητα της τυροσινάσης στα κύτταρα B16F10, γεγονός που ίσως οφείλεται στην ύπαρξη μιας μονάδας *AHG* στο μη αναγωγικό άκρο τους. Από συγκριτική έρευνα των *AHG*, *NAOSs* και *AOSs*, η *AHG* επέδειξε την ισχυρότερη περιοριστική δράση στη μελανογένεση, οι *NAOSs* επέδειξαν μέτρια αποτελεσματικότητα, τόσο σε κύτταρα μελανώματος B16F10 όσο και σε ανθρώπινα κύτταρα HEMs, ενώ οι *AOSs*, παρόλο που περιέχουν και αυτοί *AHG*, δεν επέδειξαν αποτελεσματικότητα: μόνο η *AHG* ή οι *NOASs* είχαν την ικανότητα να αναστείλουν την σύνθεση της μελανίνης που προκαλείται από α-MSH στα κύτταρα του πειράματος, και μάλιστα χωρίς να εμφανίζουν κυτταροτοξικότητα. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η *AHG* μπορούσε να αποτελέσει μια καλή επιλογή ως ένας λευκαντικός παράγοντας προς ενσωμάτωση στις συνθέσεις καλλυντικών προϊόντων. [31]

#### **5.1.25. Υπεροξειδάση λιγνίνης**

Η υπεροξειδάση της λιγνίνης (*lignin peroxidase*), ένας σχετικά καινοτόμος λευκαντικός παράγοντας, [71] έχοντας δοκιμαστεί στο παρελθόν για τις αποχρωματιστικές

της ιδιότητες επί της μελανίνης, αποτελεί μια δυνητική εναλλακτική, φιλική προς το περιβάλλον επιλογή, έναντι των χημικών παραγόντων που παρουσιάζουν τοξικότητα. [60]

Η δράση της έγκειται στο ότι στοχεύει τη μελανίνη και την οξειδώνει ενζυματικά. [71] Η δομική ομοιότητα μεταξύ της μελανίνης και της λιγνίνης είναι ο λόγος για τον οποίο η υπεροξειδάση της λιγνίνης μπορεί να αποικοδομεί τη μελανίνη. Η ικανότητά της αυτή εξαρτάται από παράγοντες όπως, μεταξύ άλλων, η συγκέντρωση του ενζύμου, η θερμοκρασία και το pH. [60]

Ο μύκητας *Phanerochaete chrysosporium* μπορεί να αποτελέσει μια πηγή προέλευσης της υπεροξειδάσης της λιγνίνης, αλλά παρουσιάζεται προβληματική η παραγωγή της, εξαιτίας των οικονομικά ασύμφορων διαδικασιών ζύμωσης του μύκητα και της δυσκολίας που επιδεικνύει ο καθαρισμός της ουσίας, λόγοι για τους οποίους η υπεροξειδάση της λιγνίνης δε βρίσκει τη θέση της στις συνθέσεις των λευκαντικών προϊόντων. Επίσης, η περίσσεια υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο αποτελεί απαραίτητο υπόστρωμα ως τελικός δέκτης ηλεκτρονίων κατά τον αποχρωματισμό της μελανίνης, περιορίζει την αποικοδομητική δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της λιγνίνης στη μελανίνη. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να επιλύσουν η χρήση ενός συγκεκριμένου είδους *Phanerochaete chrysosporium* που ευνοεί την οικονομικά συμφέρουσα παραγωγή της υπεροξειδάσης της λιγνίνης, καθώς και ο συνδυασμός της υπεροξειδάσης της λιγνίνης με τη βερουλική αλκοόλη για να αντιμετωπιστεί η περιοριστική δράση του υπεροξειδίου του υδρογόνου στη λευκαντική ικανότητα της υπεροξειδάσης της λιγνίνης. [60]

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υπεροξειδάσης της λιγνίνης, διενεργήθηκε κλινική έρευνα αξιολόγησης, με εφαρμογή δις ημερησίως κρέμας που περιείχε υπεροξειδάση της λιγνίνης ως δραστικό συστατικό, η οποία και συγκρίθηκε σε σχέση με εικονικό φάρμακο ή σκεύασμα 2% υδροκινόνης. Η κρέμα υπεροξειδάσης της λιγνίνης επέδειξε ταχύτερη και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την υδροκινόνη ή το placebo φάρμακο. Γενικά, η υπεροξειδάση της λιγνίνης χαρακτηρίζεται ως καλά ανεκτή και εμφανίζει ελάχιστες έως μηδαμινές ανεπιθύμητες ενέργειες, [71] αποτελώντας ένα δυνητικό λευκαντικό παράγοντα προς ενσωμάτωση σε βιολογικά καλλυντικά προϊόντα. [60]

#### 5.1.26. MHY – SLNs

Το MHY498 ή (Z)-5-(2,4-δωδροξυβενζυλιδένιο)θειαζολιδίνη-2,4-διόνη [(Z)-5-(2,4-dihydroxy benzyldiene)thiazolidine-2,4-dione] αποτελεί μια σχετικά πρόσφατα

σύνθεση ενός ισχυρού αναστολέα της τυροσινάσης. Η λογική πίσω από αυτή η σύνθεση έγκειται στο ότι οι ενώσεις που περιέχουν 2,4-διυδροξυφαινυλομονάδα και ιμιδαζόλη παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στη δραστικότητα της τυροσινάσης σε σχέση με άλλα παράγωγα. [3]

Σε συγκριτικές μετρήσεις σε σχέση με το κοχικό οξύ, το MHY498 παρουσιάστηκε ισχυρότερος αναστολέας κατά 6,4 φορές και δεν εμφάνισε κυτταροτοξικότητα, σε αντίθεση με το κοχικό οξύ. Επίσης, η ανασταλτική δράση του MHY498 στην τυροσινάση χαρακτηρίστηκε ως δοσοεξαρτώμενη. Όμως, καθώς η διαδερμική του απορρόφηση παρουσιάζεται χαμηλή, θα πρέπει είτε να γίνεται συχνά τοπική εφαρμογή του είτε να διευκολύνεται η διείσδυσή του μέσω ενισχυτικών, με συνέπεια πιθανή εμφάνιση τοξικότητας στο δέρμα. Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα ενδεχόμενης πρόκλησης καρκινογενετικών επιπλοκών στο δέρμα από την άμεση επαφή του MHY498 με την κερατίνη. Οπότε, έπρεπε να βρεθεί ένα σύστημα αποτελεσματικής χορήγησής του στο δέρμα. [3]

Το πρόβλημα αυτό κλήθηκαν να επιλύσουν τα νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων (Solid Lipid Nanoparticles – *SLNs*). Με μέγεθος σωματιδίων μικρότερο από 400 nm, χρησιμοποιούν βιοσυμβατά λιπίδια που δεν παρουσιάζουν τοξικότητα στο δέρμα και αναγνωρίζονται ως ασφαλή έκδοχα. Επιπλέον, τα νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων σχηματίζουν ένα αποφρακτικό υμένιο στο δέρμα που εμποδίζει τη διαδερμική απώλεια νερού και ενυδατώνει, παράλληλα, την κερατίνη στιβάδα. Έτσι, οι δεσμοί των κερατινοκυττάρων της κερατίνης χαλαρώνουν και η όποια δραστική ουσία ενθυλακώνεται μέσα στα νανοσωματίδια, διεισδύει πιο εύκολα. [3]

Με αυτά τα δεδομένα, επιχειρήθηκε η ενθυλάκωση του MHY498 στα νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων, ως σύστημα χορήγησης που να επιτρέπει την αποτελεσματική και ασφαλή διείσδυση του αναστολέα της τυροσινάσης προς τα μελανοκύτταρα. Το εγχείρημα στέφθηκε με επιτυχία, τόσο ως προς την ενσωμάτωση της δραστικής ουσίας όσο και ως προς την επάρκεια της ποσότητάς της μέσα στο σύστημα. Οι πειραματισμοί κατέδειξαν αφενός ότι το σύστημα MHY-SLNs δεν εμφανίζει τοξικότητα, όταν περιέχει την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση της ουσίας, και αφετέρου ικανοποιητικά αποτελέσματα αναφορικά με την απελευθέρωση της ουσίας και τη διείσδυσή της, καθώς και αποτελεσματική λευκαντική δράση της ουσίας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι αυτό το σύστημα δύναται να αποτελέσει μια καλή επιλογή για την τοπική θεραπευτική αντιμετώπιση υπερμελαγχρωματικών αλλοιώσεων. [3]

### 5.1.27. Ουμπελλιπρενίνη και Ουμπελλιφερόνη

Η ουμπελλιπρενίνη (7-φαρνεσεϋλοξουμαρίνη) είναι μια πρενυλοξουμαρίνη και ανήκει σε μια ομάδα δευτερογενών μεταβολιτών φυτικής, βακτηριακής και μυκητιακής προέλευσης, των οξυπρενυλιωμένων φαινυλοπροπανοειδών και πολυκετιδίων. Περιέχεται σε φυτά που ανήκουν στα είδη *Citrus*, *Seseli*, *Peucedanum*, *Angelica*, *Ammi*, *Magydaris*, *Ferula* και *Apium* [Taddeo et al., 2019 <sup>69</sup>] της οικογένειας των σκιαδανθών (*Umbelliferae* ή *Apiaceae*).

Η ουμπελλιπρενίνη (*umbelliprenin*) εμφανίζει χημειοπροληπτική δράση κατά του καρκίνου (μελάνωμα, θηλώματα, καρκίνωμα μαστού και παχέος εντέρου), αντιφλεγμονώδη, προ-αποπτωτική, ανοσοτροποποιητική δράση, καθώς και αντιμελανογενετική δράση. Μέσα από έρευνες, έχει παρουσιάσει παρόμοια ή μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από ήδη χρησιμοποιούμενους παράγοντες, όπως είναι, για παράδειγμα, το κοχικό οξύ και η αρβουτίνη. Επιπλέον, έχει καταγραφεί ότι το λευκαντικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ουσίας στο σκεύασμα. Επίσης, έχει φανεί πως παρουσιάζουν λευκαντική δράση τόσο η ίδια η ουσία όσο και τα εμπλουτισμένα με αυτήν φυτικά εκχυλίσματα, τα οποία, μάλιστα, εμφανίζονται και καλά ανεκτά. Έτσι, η ουμπελλιπρενίνη εμφανίζει χαρακτηριστικά ενός πολλά υποσχόμενου αποτελεσματικού λευκαντικού παράγοντα που μπορεί να ενσωματωθεί σε σχετικά καλλυντικά προϊόντα. [69]

Η ουμπελλιφερόνη (*umbelliferone*) ή 7-υδροξουμαρίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και προστατευτικές από την ηλιακή ακτινοβολία ιδιότητες. Υπάρχει σε φυτά της οικογένειας *Apiaceae* (*Umbelliferae*), και ανήκει στην κατηγορία των υδροξουμαρινών που είναι φυσικές λακτόνες του φαινυλοπροπανοϊκού οξέος με πυρήνα βενζοπυρανόνης, και οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ενώ παρουσιάζουν ισχυρή ανασταλτική δράση στην τυροσινάση. [7]

### 5.1.28. Σκουτελλαρεΐνη

Η σκουτελλαρεΐνη (*scutellarein*) αποτελεί βιοδραστική φλαβόνη που υπάρχει σε χαμηλά επίπεδα στο εναέριο τμήμα του φαρμακευτικού φυτού *Scutellaria baicalensis*. Στην Ανατολική Ασία το φυτό έχει θεραπευτική χρήση στην αντιμετώπιση φλεγμονωδών ασθενειών, ηπατίτιδας, όγκων και διάρροιας. [15]

Η σκουτελλαρεΐνη ως δραστική ουσία χαρακτηρίζεται από υψηλή αντιοξειδωτική δράση και χρησιμοποιείται στη θεραπεία φλεγμονωδών και νευρολογικών παθήσεων. Επιπλέον, τα φυτικά εκχυλίσματα του *Scutellaria baicalensis* εμφανίζουν ανασταλτικές ιδιότητες στη μελανογένεση. [15]

Από μελέτες φαίνεται ότι η σκουτελλαρεΐνη επιδρά στη σύνθεση της μελανίνης, αναστέλλοντας την έκφραση του MITF και της τυροσινάσης και περιορίζοντας τη δραστηριότητα της τυροσινάσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ δεν εμφανίζει κυτταροτοξικότητα. Επιπλέον, παρουσιάζει ικανότητα αναστολής της παραγωγής ελεύθερων ριζών υδροξυλίου, ομοίως με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, συνεπώς δεν εμφανίζει πιθανότητες για πρόκληση λευκοδερμίας. [15]

Αποδεικνύεται ότι η σκουτελλαρεΐνη ή τα εκχυλίσματα φυτών με σκουτελλαρεΐνη μπορούν να αναστέλλουν την παραγωγή μελανίνης, γεγονός που καθιστά την ουσία αυτή κατάλληλη για να ενσωματωθεί σε λευκαντικά προϊόντα. [15]

#### **5.1.29. Παράγωγα γλυκόριζας**

Η γλυκόριζα (licorice) είναι η ρίζα του πολυετούς βοτάνου *Glycyrrhiza glabra* (η κινεζική γλυκόριζα είναι η *Glycyrrhiza uralensis*) [8, 71] και παρουσιάζει ευρεία χρήση στη βιομηχανία των καλλυντικών. Τα κύρια χημικά συστατικά της είναι τα φλαβονοειδή και τα τριτερπενοειδή, με μικρή ποσότητα κουμαρίνης, λιγνίνης, αλκαλοειδών και πολλαπλών αμινοξέων. [78] Ως δραστικά συστατικά περιέχει, κυρίως, ισοφλαβονοειδή και χαλκόνες. [11]

Τα δραστικά συστατικά της γλυκόριζας έχουν την ικανότητα να περιορίζουν το σχηματισμό μελανίνης αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και παρεμποδίζοντας τον πολυμερισμό της 5, 6-διυδροξυϊνδόλης, με συνέπεια τη λεύκανση του δέρματος. [78]

Το εκχύλισμα γλυκόριζας βρίσκει χρήση στη θεραπεία πολλών ασθενειών, λόγω των αντιμικροβιακών, αντικών και αντικαρκινογόνων ιδιοτήτων του. [17] Επίσης, παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, [7, 17, 71] αναστέλλοντας την παραγωγή των ανιόντων του υπεροξειδίου και τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης [7] και οδηγεί στην απομάκρυνση των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, προστατεύοντας το δέρμα. [7, 78]

Τα εκχυλίσματα γλυκόριζας, ιδιαίτερα τα φλαβονοειδή, παρουσιάζουν λευκαντική δράση [7, 17, 78] διασπείροντας τη μελανίνη και αναστέλλοντας τη βιοσύνθεσή της. [7] Τα φλαβονοειδή, επίσης, παρουσιάζουν αντιηλιακές ιδιότητες, καθώς οι συζευγμένοι

αρωματικοί δακτύλιοι των μορίων τους απορροφούν έντονα το υπεριώδες και το ορατό φως και όταν αποδιεγείρονται απελευθερώνουν ακίνδυνες ακτίνες χαμηλής ενέργειας. [78]

Τα δραστικά συστατικά των εκχυλισμάτων γλυκόριζας περιλαμβάνουν τη γλαμπριντίνη, τη γλαμπρένη, τη λικιριτίνη, την ισολικιριτίνη, την ισολικιριτιγενίνη λικουρασίδη και τη λικοχαλκόνη Α.

Η γλαμπριντίνη αποτελεί ένα ελαιοδιαλυτό παράγωγο του εκχυλίσματος γλυκόριζας και το κύριο συστατικό του υδρόφοβου κλάσματός της. [17, 22, 57, 74] Παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση [8, 17, 75] και αναστέλλει την τυροσινάση. [8, 17, 28, 71] Εμφανίζει την ικανότητα μείωσης της δραστηριότητας της τυροσινάσης στα μελανοκύτταρα σε καλλιέργεια και αναστολής του σχηματισμού ερυθήματος και μελάγχρωσης από την UVB σε πειραματόζωα. [14] Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης σε κύτταρα μελανώματος ποντικού B16, [22, 57, 74] χωρίς να επηρεάζεται η σύνθεση του DNA. [74, 75]

Η λικιριτίνη, επίσης φλαβονοειδές, δεν έχει καμία επίδραση στην τυροσινάση, [74] αλλά δρα διασπείροντας τη μελανίνη [14, 17, 71] και παρουσιάζει επιδερμική ιδιότητα αφαίρεσης των κηλίδων. [25] Η εφαρμογή για 4 εβδομάδες κρέμας 20% λικιριτίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του επιδερμικού μελάσματος εμφάνισε επιτυχία, [14, 17, 25, 71, 74, 75] με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (ερύθημα και ήπιο κάυσο). [17, 25]

Η γλαμπρένη, η ισολικιριτιγενίνη λικουρασίδη, η ισολικιριτίνη και η λικοχαλκόνη Α θεωρούνται αποτελεσματικοί αναστολείς της τυροσινάσης, συνεπώς και με λευκαντική δράση. [25, 74] Η γλυκοχαλκόνη Α, προέρχεται από εκχύλισμα ενός φυτού γλυκόριζας που καλλιεργείται στη βορειοδυτική Κίνα, την *Glycyrrhiza inflata*. Επιδεικνύει αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Η τοπική εφαρμογή γλυκοχαλκόνης Α, έχει δείξει ότι επιφέρει σημαντική μείωση της ερυθρότητας σε δοκιμές ξυρίσματος όσο και σε δοκιμές ερυθήματος από την υπεριώδη ακτινοβολία. [75]

### **5.1.30. Παράγωγα γύρης μέλισσας**

Η γύρη της μέλισσας (bee pollen) αποτελεί το μείγμα της γύρης των διαφορετικών ειδών λουλουδιών που συλλέγει η μέλισσα και σχηματίζεται μετά την αποθήκευση και τη ζύμωση στην κυψέλη. Η γύρη αυτή θεωρείται ότι παρουσιάζει πολλές θεραπευτικές ιδιότητες, όπως αντικαρκινογόνες, ηπατοπροστατευτικές, ανοσορυθμιστικές,

αντιαθηροσκληρωτικές, αντιβακτηριακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές, και χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική από τα αρχαία χρόνια. [76]

Τα συστατικά της περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, φαινολικές ενώσεις (πχ κατεχίνες, λευκοτριένια, φαινολικά), υδατάνθρακες (πχ σακχαρόζη, γλυκόζη, φρουκτόζη), αμινοξέα (πχ λυσίνη, ιστιδίνη, τρυπτοφάνη, βαλίνη, μεθειονίνη, λευκίνη, ισολευκίνη, θρεονίνη, φαινυλαλανίνη, φλαβονοειδή), λιπαρά οξέα (πχ αρχαϊκό, λινολεϊκό, γ-λινολεϊκό), λιπίδια, πρωτεΐνες, βιταμίνες (πχ προβιταμίνη Α [β-καροτένιο], η βιταμίνη Ε [τοκοφερόλη], φολικό οξύ, θειαμίνη, βιοτίνη, νιασίνη) και βιοστοιχεία (πχ μαγνήσιο, ψευδάργυρος, ασβέστιο, χαλκός, σίδηρος). Ορισμένες από τις ουσίες αυτές παρουσιάζουν ιδιότητες απορρόφησης ελεύθερων ριζών, αντιγηραντικές, αντιφλεγμονώδεις, ενυδατικές και λευκαντικές για το δέρμα. [76]

Η γύρη της μέλισσας περιέχει 10,4% των απαραίτητων αμινοξέων τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα καλλυντικά για τις αντιγηραντικές και τις ενυδατικές τους ιδιότητες και για την προστασία έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας, [76] προσφέροντας στο δέρμα προστασία και μια επικουρική λευκαντική δράση.

Οι υδατάνθρακες της γύρης της μέλισσας παρουσιάζουν ιδιότητες προληπτικές κατά της γήρανσης και των διαταραχών του δέρματος και μπορούν να ενσωματωθούν σε καλλυντικά ως σταθεροποιητές γαλακτωμάτων, πηκτικοί, ενυδατικοί, καθώς και χηλικοί παράγοντες [76] που μπορούν να χηλικοποιήσουν το χαλκό της τυροσινάσης.

Τα λιπίδια της γύρης της μέλισσας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενίσχυση και τη διατήρηση ενός φυσιολογικού φραγμού των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, καθώς και για τη βελτίωση της διαπερατότητάς του, εφαρμοζόμενα τοπικά, [76] βοηθώντας στη διαδερμική απορρόφηση δραστικών ουσιών.

Οι βιταμίνες της γύρης της μέλισσας θεωρείται ότι συμβάλλουν στην προστασία του δέρματος και στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Επίσης, ορισμένες από τις βιταμίνες αυτές ενισχύουν την παραγωγή κολλαγόνου, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και επιτυγχάνουν περιορισμό της υπερμελάγχρωσης. Συγκεκριμένα, η τοπική βιταμίνη Ε, η οποία υπάρχει στη γύρη της μέλισσας, όταν εφαρμοσθεί τοπικά, έχει αποδειχτεί ότι εμφανίζει αποτελεσματικότητα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μελαγχρωματικής δερματίτιδας εξ επαφής και του μελάσματος, ενώ παράλληλα έχει την ικανότητα να μειώνει τις ηλιακές φακίδες και τις ρυτίδες της φωτογήρανσης. [76]

Οι πολυφαινόλες της γύρης της μέλισσας μπορούν να προστατεύσουν αποτελεσματικά από τις επιβλαβείς επιδράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα, παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και λειτουργούν ως

εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι ορισμένα εκχυλίσματα πολυφαινολών εμφανίζουν την ιδιότητα να αναστέλλουν τη μελανογένεση. [76]

Από τα παραπάνω διαπιστώνεται ότι πολλά από τα συστατικά που περιέχει η γύρη της μέλισσας θα μπορούσαν να αποτελέσουν αποτελεσματικούς παράγοντες προς ενσωμάτωση σε καλλυντικά για τη λεύκανση του δέρματος.

### **5.1.31. Παράγωγα σόγιας**

Η σόγια (soya) παρουσιάζει την ικανότητα μείωσης της χρωστικής της επιδερμίδας και περιέχει δραστικές ουσίες όπως η βιταμίνη E και οι ισοφλαβόνες που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [7]

Η λευκαντική της δράση έγκειται στους πρωτογενείς μεταβολίτες της, διατζεΐνη και γενιστεΐνη, [7] που περιέχουν πρωτεΐνες που αποτελούν και τις δραστικές ουσίες, δηλαδή τον αναστολέα θρυψίνης σόγιας (STI) και τον αναστολέα Bowman-Birk (BBI). Η πρόσληψη των μελανοσωμάτων από τα κερατινοκύτταρα ελέγχεται από τον ενεργοποιημένο από πρωτεΐνη υποδοχέα-2 (PAR-2). Ο αναστολέας θρυψίνης σόγιας και ο αναστολέας Bowman-Birk αναστέλλουν την ενεργοποίηση του PAR-2 και, έτσι, αναστέλλουν τη μεταφορά των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα με συνέπεια των αποχρωματισμό της επιδερμίδας. [7, 17, 71, 75]

Η σόγια μπορεί να περιορίσει τη μελάγχρωση που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία [75] και, έτσι, ως παράγοντας λεύκανσης στα καλλυντικά χρησιμοποιείται μόνη της ή μαζί με άλλους παράγοντες, όπως με ρετινόλη και αντιηλιακές ουσίες, για να συνδυάσει τη δράση της αποσκοπώντας στη μείωση των φωτοκατεστραμμένων περιοχών και τη βελτίωση της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης σε όλους τους τύπους δέρματος. Γενικά, τα προϊόντα με ενσωματωμένη τη σόγια στη σύνθεσή τους χαρακτηρίζονται ως καλά ανεκτά. [17]

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της, σύμφωνα με κλινική έρευνα, φανερώνει αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης σε άτομα με φωτότυπους Fitzpatrick III έως V. [17] Επίσης, σύμφωνα με άλλες έρευνες, το γάλα σόγιας και οι αναστολείς πρωτεάσης σερίνης που προέρχονται από τον καρπό σόγιας παρουσιάζουν την ικανότητα να αναστείλουν τη μελάγχρωση, ενώ το εκχύλισμα σόγιας εμφανίζει μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων. [71] Επιπλέον, αξιολόγηση ενυδατικής κρέμας σόγιας που περιείχε αναστολέα θρυψίνης σόγιας και αναστολέα Bowman-Birk σε περιοχές με μέτρια βλάβη λόγω ακτινοβολίας



φανέρωσε ότι το σκεύασμα υπήρξε αποτελεσματικό στη διάστικτη μελάγχρωση και τις κηλίδες, ενώ βελτίωσε, γενικότερα, τον τόνο και την υφή του δέρματος. [75]

### 5.1.32. Εκχύλισμα κελύφους φυστικιού

Το φυστίκι (*Arachis hypogaea* οικ. Leguminosae) είναι ένα ετήσιο φυτό που ο καρπός του αποτελεί πλούσια πηγή πρωτεΐνης (25%), λιπιδίων (47%) και υδατανθρακών (16%). Περιέχουν, επίσης, ακόρεστα λιπαρά οξέα και ελαϊκά οξέα, βιταμίνες, νιασίνη και ανόργανα άλατα. Το κέλυφος των φυστικιών (peanut hull) αποτελεί υλικό που παρουσιάζει λευκαντικές και αντιρυτιδικές ιδιότητες. Μετά από ερευνητικές διαδικασίες, διαπιστώθηκε ότι το εκχύλισμα από τα κελύφη των φυστικιών αυτών ήταν σε θέση να αναστείλουν τις πρωτεϊνικές εκφράσεις της πρωτεΐνης-1 που σχετίζεται με την τυροσινάση (TRP-1) και της μήτρας μεταλλοπρωτεΐνάσης-3 (MMP-3). Αποδείχτηκε, δε, ότι το εκχύλισμα από τα κελύφη των φυστικιών εμφάνιζε υψηλή αντιρυτιδική, αντιοξειδωτική και λευκαντική δραστηριότητα, καθιστώντας το κέλυφος του φυστικιού ως δυνητικά προσοδοφόρο και αποτελεσματικό παράγοντα για να ενσωματωθεί στις συνθέσεις καλλυντικών. [21]

Το κέλυφος από το *Pistacia vera* L. (οικ. Anacardiaceae) περιέχει πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες και λίπη, καθώς και καροτενοειδή, φυτοστερόλες, τοκοφερόλες και πολυφαινολικές ενώσεις. Το εκχύλισμα του κελύφους αυτού θεωρείται ότι έχει αντιμεταλλαξιόγόνες, κυτταροπροστατευτικές, αντιμικροβιακές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ανάμεσα στις πολυφαινολικές ενώσεις που εντοπίζονται στο κέλυφος υπάρχουν οι ανθοκυανίνες, με κυτταροπροστατευτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, μεταξύ άλλων, και που δρουν ως εκκαθαριστές των ελεύθερων ριζών. Παρουσιάζουν, δε, ανασταλτική δράση στην τυροσινάση. [Smeriglio et al., 2021<sup>64</sup>]

Το κέλυφος του φυστικιού περιέχει κατά κόρο μια ανθοκυανίνη, την κυανιδίνη-3-*O*-γαλακτοσίδη που εμφανίζει ισχυρή αντιοξειδωτική και κυτταροπροστατευτική δραστηριότητα. Το οξινισμένο μεθανολικό εκχύλισμα κελύφους φιστικιού που περιείχε την κυανιδίνη-3-*O*-γαλακτοσίδη ερευνήθηκε εργαστηριακά και απέδειξε σε πειράματα με τυροσινάση μανιταριών και με ψάρια-ζέβρες ότι παρουσιάζει έντονη λευκαντική και αντιοξειδωτική δράση. Έτσι, το κέλυφος των φυστικιών εμφανίζεται σαν μια προσοδοφόρα ευκαιρία για αξιοποίηση ενός άχρηστου υποπροϊόντος σε αποτελεσματικό λευκαντικό και αντιοξειδωτικό παράγοντα. [64]

### 5.1.33. Εκχύλισμα μουριάς

Σε χώρες της Ασίας, όπως η Ιαπωνία, η Κίνα, η Ταϊλάνδη και η Κορέα, στην παραδοσιακή ιατρική χρησιμοποιούνται τα φύλλα της λευκής μουριάς (*Morus alba*, οικ. Moraceae), λόγω των θεραπευτικών ιδιοτήτων τους, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η προστασία του ήπατος και οι αντιπυρετικές τους ιδιότητες. [14]

Τα φύλλα της λευκής μουριάς περιέχουν πολλά φαινολικά φλαβονοειδή, [47, 74] όπως κουερσετίνη και γαλλικό οξύ, και λιπαρά οξέα, όπως παλμιτικό και λινολεϊκό οξύ. [74] Έχει αποδειχτεί από έρευνες *in vitro* ότι οι πολυφαινόλες των φύλλων της μουριάς (mulberry) μπορούν να παράγουν αποχρωματιστικά αποτελέσματα. [14]

Το εκχύλισμα της μουριάς εμφανίζει ιδιότητες αντιοξειδωτικές και ανταγωνιστικά ανασταλτικές της δραστηριότητας της τυροσινάσης, [47, 74] ενώ δεν προκαλεί καταστολή της σύνθεσης της τυροσινάσης και της έκφρασης των γονιδίων. [47]

Το δραστικό συστατικό από τα αποξηραμένα φύλλα της μουριάς (εκχύλισμα αιθανόλης 85%) Mulberroside F (moracin M-6, 3'-di-O-beta-D-glucopyranoside), εμφανίζεται να αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και το σχηματισμό μελανίνης, ενώ φαίνεται να έχει εκκαθαριστικές ιδιότητες ως προς τις ελεύθερες ρίζες, προστατεύοντας από την αυτο-οξειδωση. [74]

Έχει φανεί ότι, σε σχέση με την αρβουτίνη, το εκχύλισμα της λευκής μουριάς παρουσιάζει μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στην τυροσινάση [14] και συγκρίνεται με τη δράση του κοχικού οξέος και της υδροκινόνης. Σε δοκιμές σε ινδικά χοιρίδια μείωνε την παραγωγή μελανίνης, χωρίς να εμφανίζει τοξικότητα. Επίσης, εφαρμογή ελαίου 75% εκχυλίσματος μουριάς σε ασθενείς με μέλασμα, επέδειξε μείωση της υπερμελάγχρωσης, βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου και εμφάνιση ήπιου κνησμού σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, ενώ δεν εμφάνιζε τοξικότητα σύμφωνα με το τεστ ερεθισμού του ανθρώπινου δέρματος. [47]

### 5.1.34. Εκχύλισμα αρτόκαρπου

Ο αρτόκαρπος ανήκει στην οικογένεια Moraceae και αποτελεί ένα γένος φυτών που απαριθμεί περίπου 60 δέντρα και θάμνους. Συνήθως απαντάται συνήθως στις περιοχές του Ειρηνικού και της Νοτιοανατολικής Ασίας. [47]

Ο *Artocarpus heterophyllus* είναι ένα δέντρο που βρίσκεται στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές της Ασίας. Ο φλοιός του περιέχει ουσίες που παρουσιάζουν αντιγηραντικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μεθανολικό εκχύλισμα του *Artocarpus heterophyllus* φάνηκε να δρα κατά της τυροσινάσης με πιο δραστική ένωση την αρτοκαρπανόνη, η οποία, μάλιστα, από μετρήσεις εμφάνισε δείκτη IC<sub>50</sub> (half maximal inhibitory concentration, δηλαδή η συγκέντρωση ενός αναστολέα που απαιτείται για 50 % αναστολή ενός ενζύμου in vitro) 22 φορές χαμηλότερο από εκείνη του κοχικού οξέος. [14]

Το εκχύλισμα του *Artocarpus lakoocha*, μετά από συγκριτική μέλετη διαφόρων φυτών, παρουσίασε την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα κατά της τυροσινάσης, ενώ λόγω της οξυρεσβερατρόλης που περιέχει, πιθανώς να εμφανίζει και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Σε συγκριτική δοκιμή μεταξύ του εκχυλίσματός του και σύνθεσης που περιείχε 3% κοχικό οξύ και 0,25% εκχύλισμα γλυκόριζας, το εκχύλισμα του *Artocarpus lakoocha* παρουσίασε μεγαλύτερη λευκαντική δραστηριότητα και εμφάνισε συντομότερη αποτελεσματικότητα (μετά από 4 εβδομάδες εφαρμογής) από ό,τι ο συνδυασμός κοχικού οξέος και γλυκόριζας (6 εβδομάδες). Φάνηκε, επίσης, ότι τόσο η περιοχή εφαρμογής όσο και ο τύπος του σκευάσματος που χρησιμοποιείται επηρεάζουν το ρυθμό αποτελεσματικότητας, αφού το γαλάκτωμα O/W φάνηκε πιο δραστικό από το διάλυμα σε προπυλενογλυκόλη. Επιπλέον, χρειάστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις του *Artocarpus lakoocha* για να εμφανίσει αποτελέσματα, οι οποίες κυμαίνονταν από 0,1% έως 0,25%. [47]

Το εκχύλισμα του *Artocarpus incisus*, από δοκιμές σε καλλιεργημένα κύτταρα μελανώματος B16 και σε καφέ ινδικά χοιρίδια με υπερμελάγχρωση λόγω υπερϊόδους ακτινοβολίας, φάνηκε να αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης, χωρίς να εμφανίζει κυτταροτοξικότητα και ερεθιστική δράση στο δέρμα, και με αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτή του κοχικού οξέος. [47]

Ο *Artocarpus xanthocarpus* περιέχει αποχρωματιστικές ουσίες όπως η στεπογενίνη, η αρτοξανθόλη, η νοραρτοκαρπετίνη και η αλβοκταλόλη που παρουσιάζουν τιμές IC<sub>50</sub> 50 φορές χαμηλότερες από εκείνη του κοχικού οξέος. [14]

Ο *Artocarpus gomezianus* περιέχει ένα διμερές στυλβένιο που εμφανίζει δράση κατά της τυροσινάσης που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. [14]

Τα εκχυλίσματα των αρτοκάρπων αποτελούν δυνητικά προσοδοφόρους, ασφαλείς και αποτελεσματικούς λευκαντικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να ενσωματωθούν σε καλλυντικά προϊόντα.

### 5.1.35. Εκχύλισμα από το *Platycodon grandiflorum*

Το *Platycodon grandiflorum* είναι ένα φαρμακευτικό φυτό με χρήση στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική για περισσότερα από 2000 χρόνια. Η παραδοσιακή χρήση του έγκειται στις αντιβηχικές και αποχρεμπτικές του ιδιότητες. Πλέον, έχει αποδειχτεί ότι παρουσιάζει, επίσης, αντικαρκινικές, ανοσορρυθμιστικές, βακτηριοστατικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μεταξύ άλλων. Στη βόρεια Κίνα και στην Κορέα αποτελεί συστατικό με ευρεία εφαρμογή στη βιομηχανία τροφίμων και καλλυντικών. Το εκχύλισμα του φυτού περιλαμβάνεται στο διεθνή κατάλογο πρώτων υλών καλλυντικών. Συνήθως ενσωματώνεται ως λευκαντικός παράγοντας στην παρασκευή προϊόντων όπως είναι το λευκαντικό αφρόλουτρο και το λευκαντικό γάλα, προϊόντα δημοφιλή στις ασιατικές χώρες. [39]

Το *Platycodon grandiflorum* περιέχει σαπωνίνες, φλαβόνες, φαινολικά οξέα, στερόλες και πολυσακχαρίτες. Έχουν ταυτοποιηθεί συνολικά 45 ουσίες που υπάρχουν στο φυτό, με 14 να παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς τη λευκαντική τους δράση. Οι ενώσεις αυτές είναι:

- σαπωνίνες: πλατυκοδίνη D, πλατυκοδίνη D3 και πλατυκοσίδη E
- γλυκοζίτες: αρβουτίνη και συριγγίνη
- οξέα: νικοτινικό οξύ και γλωρογενικό οξύ
- φλαβονοειδή: λουτεολίνη, κερσετίνη, βαϊκαλίνη, διοσμετίνη και δαϊτζεΐνη
- αμίδια: δοκοσαναμίδα και ερουκαμίδα [39]

Από πειραματικές μελέτες ως προς την αποτελεσματικότητα του εκχυλίσματος του φυτού διαπιστώθηκε ότι αυτό είχε την ικανότητα να μειώνει την παραγωγή της μελανίνης. Πιο συγκεκριμένα, το εκχύλισμα επέδειξε ισχυρή ανασταλτική δράση στην τυροσινάση, κάτι που θεωρήθηκε ότι πιθανώς να οφείλεται στο σύνολο των σαπωνινών. Η δράση αυτή παρουσιάζει αυξητική τάση, όσο αυξάνεται η συγκέντρωση και ο χρόνος χορήγησης του εκχυλίσματος. Επιπλέον, οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες του εκχυλίσματος μπορούν να λειτουργήσουν επικουρικά και να επιφέρουν συνεργιστική λεύκανση, με τη μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών, τον περιορισμό των φλεγμονών και της οξειδωσης, την καθυστέρηση της γήρανσης και τη διατήρηση της απαλότητας και της ελαστικότητας του δέρματος. [39]

Οι σαπωνίνες και οι γλυκοζίτες επέδειξαν ισχυρές ανασταλτικές δράσεις στην τυροσινάση (εξ αυτών η αρβουτίνη και η πλατικοδίνη D παρουσιάστηκαν πιο ισχυρές), με τα οξέα και τα φλαβονοειδή να ακολουθούν σε αποτελεσματικότητα (εξ αυτών το χλωρογενικό οξύ και η λουτεολίνη παρουσιάστηκαν ισχυρότερες), ενώ τα αμίδια δεν φανέρωσαν ανασταλτική δράση στην τυροσινάση. Το εκχύλισμα στο σύνολό του εμφάνισε ισχυρότερη δραστηριότητα στην αναστολή της τυροσινάσης από ότι η κάθε παραπάνω κατηγορία ξεχωριστά, γεγονός που καταδεικνύει ότι ο συνδυασμός της δράσης των διαφορετικών συστατικών επιφέρει το καλύτερο λευκαντικό αποτέλεσμα. [39]

Από τις επιμέρους ουσίες, η αρβουτίνη παρουσιάζει την ικανότητα αύξησης της δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) στο δέρμα, και μείωσης της περιεκτικότητας σε τυροσίνη και μαλονδιαλδεΰδη (malondialdehyde – MDA), και επιδεικνύει, γενικά, καλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα στο μέλασμα. Η συριγγίνη είναι ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία και μπορεί να αναστείλει τη δράση των ελεύθερων ριζών, ενώ παρουσιάζει και την ικανότητα χηλίωσης μετάλλων. Το χλωρογενικό οξύ είναι, επίσης, ισχυρό αντιοξειδωτικό και εμφανίζεται ως αναστολέας της τυροσινάσης και της α-αμιλάσης. Η λουτεολίνη είναι και αυτή, επίσης, ισχυρό αντιοξειδωτικό και εμφανίζεται ως αναστολέας της τυροσινάσης, με αντιβακτηριακές ιδιότητες. Η πλατυκοδίνη D είναι ισχυρός αναστολέας της τυροσινάσης. Η βαϊκαλίνη μπορεί να περιορίσει την παραγωγή μελανίνης, ενώ παρουσιάζει αντιβακτηριακές ιδιότητες. [39]

Συνολικά, το εκχύλισμα του *Platycodon grandiflorum*, εκτός από την παραδοσιακή θεραπευτική του χρήση, αποδεικνύεται αποτελεσματικός λευκαντικός παράγοντας και αποτελεί μια καλή επιλογή για τις συνθέσεις προϊόντων λεύκανσης και περιποίησης του δέρματος. [39]

### **5.1.36. Εκχύλισμα *Euphorbia supina***

Η *Euphorbia supina* ανήκει στην οικογένεια Euphorbiaceae και είναι ένα ετήσιο ποώδες φυτό που εντοπίζεται σε εύκρατες και τροπικές περιοχές, όπως η Ιαπωνία, η Κίνα και η Κορέα. Περιέχει πολυάριθμες βιολογικά ενεργές ουσίες, όπως πολυφαινόλες, τανίνες, φλαβονοειδή και τερπενοειδή και έχει χρήση στην παραδοσιακή λαϊκή ιατρική λόγω των αντιφλεγμονωδών, αιμοστατικών και αντιβακτηριακών ιδιοτήτων της. Θεωρείται ότι παρουσιάζει αντικαρκινική δράση, καθώς και αντιοξειδωτική δράση λόγω των φαινολικών ενώσεών της. [29]

Πειραματική έρευνα που προσπαθούσε να αξιολογήσει τις αντιοξειδωτικές και λευκαντικές ιδιότητες ενός εκχύλισματος αιθανόλης 70% της *Euphorbia supina*, φανέρωσε καταρχήν ότι το εκχύλισμα περιόριζε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την περιεκτικότητα σε μελανίνη των κυττάρων B16F10 του πειράματος. Επιπλέον, σε δοκιμή με τυροσινάση μανιταριών, το εκχύλισμα περιόριζε τη δραστηριότητα της τυροσινάσης. Επίσης, επέδειξε κατασταλτική δράση στον παράγοντα μεταγραφής MITF και, συνεπώς, στην έκφραση της τυροσινάσης. Από τα συμπεράσματα της έρευνας φάνηκε ότι το εκχύλισμα της *Euphorbia supina* εμφανίζει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ανασταλτική δράση στην τυροσινάση και ρυθμιστική δράση στην έκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη μελάγχρωση, παρουσιάζοντας δυνατότητες για να ενσωματωθεί σε καλλυντικά προϊόντα ως ένας αποτελεσματικός λευκαντικός παράγοντας. [29]

#### **5.1.37. Εκχύλισμα του *Rosa chinensis* cv. «JinBian»**

Η *Rosa chinensis* cv. «JinBian» ή «τριαντάφυλλο JinBian», όπως αποκαλείται στην Κίνα, είναι μια ποικιλία της *Rosa chinensis* Jacq. και ανήκει, γενικότερα, στις υβριδικές ποικιλίες τριανταφύλλων «τσαγιού». Καλλιεργείται, κυρίως, σε περιοχές της επαρχίας Yunnan της Κίνας, σε εκτάσεις πάνω από 5,33 km<sup>2</sup>, με αποτέλεσμα η παραγωγή του να εμφανίζεται μαζικών διαστάσεων. Το φυτό περιέχει πολλά δραστικά συστατικά με χρήση στην αντιμετώπιση της γήρανσης του δέρματος και των δερματικών παθήσεων. Τα αποξηραμένα άνθη του φυτού είναι αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο. [Li et al., 2021 <sup>37</sup>]

Σε έρευνα για την απομόνωση των δραστικών ουσιών και τη λευκαντική του αποτελεσματικότητα, ταυτοποιήθηκαν 15 ενώσεις, εκ των οποίων μια νέα δραστική ουσία, η κεμφερόλη 3-O- $\alpha$ -L-ραμνοπυρανοσουλ(1 $\rightarrow$ 6)-2",3"-O- $\beta$ -D-γλυκοπυρανοσίδη. Τα εκχύλισματα του φυτού με διαλύματα αιθανόλης 95% και 65% συγκρίθηκαν με θετικό έλεγχο την  $\alpha$ -αρβουτίνη και παρουσίασαν σημαντική αποτελεσματικότητα ως προς τις ανασταλτικές τους ιδιότητες επί της ελαστάσης και της τυροσινάσης, με ποσοστό επιτυχίας που υπερέβη δύο φορές αυτό του θετικού ελέγχου. Επίσης, επέδειξαν και ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Επιπλέον, κατά την έρευνα ταυτοποιήθηκαν και αρκετές αντιβακτηριακές ενώσεις. [37]

Τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι το εκχύλισμα της *Rosa chinensis* cv. «JinBian» θα μπορούσε να αποτελέσει μια καλή και αποτελεσματική επιλογή για χρήση σε λευκαντικά προϊόντα, και ιδιαίτερα προσοδοφόρα, καθώς υπάρχουν παραπάνω από

επαρκείς πηγές πρώτης ύλης, λόγω της τεράστιας παραγωγής του φυτού, γεγονός που θα μπορούσε να αποφέρει σημαντική προστιθέμενη αξία στην οικονομική του εκμετάλλευση. [37]

### 5.1.38. Παράγοντες από παραδοσιακά ασιατικά βότανα

Σύμφωνα με την ασιατική παραδοσιακή ιατρική, η αιματική μικροκυκλοφορία παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της καλής υγείας του δέρματος, μεταφέροντας οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στα κύτταρα του ιστού και απομακρύνοντας τα μεταβολικά απόβλητα. Έτσι, η επαρκής παροχή με θρεπτικές ουσίες στους ινοβλάστες και το κολλαγόνο και η έγκαιρη αποβολή επιβλαβών ουσιών, όπως οι ελεύθερες ρίζες, εκτός από τη διατήρηση της καλής υγείας του δέρματος, ενισχύει και τα λευκαντικά αποτελέσματα. Υπό αυτήν την έννοια, οι συνταγές της ασιατικής παραδοσιακής ιατρικής για τη λεύκανση του δέρματος στοχεύουν, κυρίως, στη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος, αφού θεωρείται ότι έτσι θα προαχθεί η αντιοξειδωτική δραστηριότητα και θα επιτευχθεί μείωση της μελανίνης, ενώ όταν η αιματική κυκλοφορία του αίματος εμφανίζεται ανεπαρκής ή κακή, έχει ως αποτέλεσμα μια θαμπή επιδερμίδα και μελάγχρωση. [78]

Η ασιατική παραδοσιακή ιατρική βασιζόταν από παλιά στη χρήση βοτάνων για τη λεύκανση του δέρματος. Στο βιβλίο Shen Nong's Herbal Classic που θεωρείται ότι γράφτηκε πριν από δυο χιλιετίες περίπου, αναφέρεται ότι ο πυρήνας των σπόρων του *Platycladus orientalis* (L.) Franco, είχε τη δυνατότητα βελτίωσης της επιδερμίδας και της γενικότερης εμφάνισης. Στο βιβλίο Theory of Medicine Nature αναφέρεται ότι το ρίζωμα του *Atractylodes macrocephala*, έχει τη δυνατότητα βελτίωσης του σκούρου δέρματος. [28] Η στροφή της βιομηχανίας καλλυντικών των τελευταίων ετών προς ανεύρεση και ανάπτυξη παραγόντων φυσικής προέλευσης έχει προσανατολιστεί, μεταξύ άλλων, και στα παραδοσιακά βότανα της Ασίας.

Έχουν μελετηθεί διάφορες φόρμουλες, οι οποίες αποτελούν συνδυασμούς διαφόρων βοτάνων με συνεργιστική δράση, και εκχυλίσματα παραδοσιακών βοτάνων με σκοπό να διερευνηθούν οι λευκαντικές τους ιδιότητες και η αποτελεσματικότητά τους. Έτσι, έχει βρεθεί, για παράδειγμα, ότι η φόρμουλα Qian-wang-hong-bai-san που περιέχει κόνδυλους του *Bletilla striata* και του *Sauromatum giganteum*, περικάρπια του *Punica granatum* L. και καρπούς του *Benincasa hispida*, σε αναλογία 1:1:1:1, σε πειράματα με τυροσινάση μανιταριών και κύτταρα B16 εμφανίζει ιδιότητες καταστολής της έκφρασης

και της δραστηριότητας της τυροσινάσης και αναστολής της οδού σηματοδότησης PKA/CREB και της οδού p38 MAPK. Μια άλλη φόρμουλα, η Qiong-yu-gao που περιέχει ρίζες και ριζώματα του *Panax ginseng*, ρίζες του *Rehmannia glutinosa*, ριζώματα του *Smilax glabra*, σε αναλογία 1:1:1, σε πειράματα με τυροσινάση μανιταριών και κύτταρα B16 έχει επιδείξει τη δυνατότητα να καταστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης. Η φόρμουλα San-bai-tang που περιέχει ριζώματα *Atractylodes macrocephala*, ριζώματα *Smilax glabra* και ρίζες *Paeonia lactiflora*, σε αναλογία 1:1:1, σε πειράματα με τυροσινάση μανιταριών και κύτταρα B16 έχει επιδείξει τη δυνατότητα να καταστέλλει την έκφραση και τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και να αναστέλλει την έκφραση του MITF και τη σηματοδοτική οδό p38 MAPK. Μια φόρμουλα της Ταϊλάνδης, η Ayurved Siriraj Brand Wattana (AVS073) θεωρείται ότι δρα καταστέλλοντας τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες, μέσω της αύξησης της βιοσύνθεσης της γλουταθειόνης (GSH) και της δραστηριότητας της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (GST). Η φόρμουλα αυτή περιέχει ένα πλήθος βοτάνων, τα *Boesenbergia rotunda* (L.), *Cladogynos orientalis*, *Piper nigrum* (L.), *Putranjiva roxburghii*, *Derris scandens*, *Cyperus rotundus* (L.), *Conioselinum vaginatum*, *Aegle marmelos* (L.), *Cryptolepis dubia*, *Cinnamomum siamense*, *Terminalia chebula*, *Aucklandia costus*, *Anamirta cocculus* (L.), *Ferulaa assa-foetida* (L.) και *Tinospora crispa* (L.). Η κορεατική φόρμουλα LASAP-C έχει εμφανίσει ανασταλτική δράση στην τυροσινάση και στις πρωτεΐνες TRP1 και TRP2, τόσο σε κύτταρα B16F10 όσο και σε ψάρια-ζέβρα. Η φόρμουλα περιέχει 50 g καρπού *Lycium chinense*, 35 g ρίζας *Angelica dahurica*, 100 g ρίζας *Rehmannia glutinosa* και 50 g ρίζα *Scutellaria baicalensis*. Η ινδική φόρμουλα Ubtan, σε πείραμα με τυροσινάση μανιταριών, επέδειξε αντιοξειδωτικές ιδιότητες και τη δυνατότητα να καταστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης. Η φόρμουλα αυτή περιέχει ριζώμα του *Curcuma longa* L., σπόρους του *Cicer arietinum* L. και πυρηνόξυλο του *Santalum album* L. σε διάφορες αναλογίες, είτε 2:2:2 είτε 1:2:2 είτε 2:1:2 είτε 2:2:1. [28]

Επίσης, έχουν μελετηθεί οι λευκαντικές ιδιότητες διαφόρων φυτικών εκχυλισμάτων. Για παράδειγμα, τα εκχυλίσματα των καρπών *Gastrodia elata* και *Foeniculum vulgare* έχουν τη δυνατότητα να περιορίσουν τη μελανογένεση που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία και από την  $\alpha$ -MSH. Το *Ganoderma lucidum* περιέχει πολυσακχαρίτες που εμφανίζουν ανασταλτική δράση στις σηματοδοτικές οδούς cAMP/PKA και ROS/MAPK. Το εκχύλισμα από φύλλα τζίνσενγκ (*Panax ginseng*), εκτός από τις αντιγηραντικές και ενυδατικές του ιδιότητες, εμφανίζει αποτελεσματικότητα στην



αντιμετώπιση των φακίδων και στη λεύκανση του δέρματος. Το εκχύλισμα ρίζας του Goji berry (*Lycium chinense*) εμφανίζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ανασταλτική δράση στις σηματοδοτικές οδούς MAPK και PKA. Τα αιθέρια έλαια από τα φύλλα του *Pogostemon plectrantooides* εμφανίζουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την τυροσινάση. [28]

Επιπλέον, διάφορα επιμέρους συστατικά έχουν διερευνηθεί αναφορικά με τις λευκαντικές τους ικανότητες. Για παράδειγμα, η σαλιδροσίδη, η γλυκυρριζινική αμμωνία (18α-GL), η πισεΐδη και η ικαρίνη έχουν επιδείξει, *in vitro*, ανασταλτική δράση επί της δραστηριότητας της τυροσινάσης. Το κινναμικό οξύ, η αλοΐνη και η σοφορκαρπιδίνη θεωρείται ότι έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν τόσο με το ένζυμο όσο και με το σύμπλεγμα ενζύμου-υποστρώματος, επιτυγχάνοντας να απενεργοποιήσουν την τυροσινάση. [74] Η φλοραλγγινσενοσίδη A που εξάγεται από το ginseng, έχει επιδείξει σε έρευνες τη δυνατότητα να ρυθμίζει την έκφραση του MITF και την ενεργοποίηση του ERK. Η μπιξίνη και η νορμπιξίνη από το *Bixa orellana* L. έχουν επιδείξει τη δυνατότητα αναστολής της σύνθεσης της μελανίνης και της δραστηριότητας της τυροσινάσης. Το βητουλινικό οξύ που εξάγεται από τη *Dillenia indica* L. εμφανίζεται ως μη ανταγωνιστικός αναστολέας της τυροσινάσης. [28]

Ο κατάλογος συνεχίζεται. Είναι πολλά τα βότανα και τα δραστικά τους συστατικά που μπορούν να εμφανίσουν λευκαντική δράση. Η έρευνα για την αξιοποίηση τους και την ενσωμάτωσή τους σε τοπικά εφαρμοζόμενα σκευάσματα μπορεί να οδηγήσει σε νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων του δέρματος.

#### 5.1.39. Άλλοι παράγοντες

**Λινολεϊκό οξύ (Linoleic acid):** Το λιποσωμικά ενθυλακωμένο λινολεϊκό οξύ έχει εμφανίσει επιτυχία ως λευκαντικός παράγοντας σε υπερμελάγχρωση επαγόμενη από την υπεριώση ακτινοβολία. Σε συγκριτική μελέτη διαφόρων ακόρεστων λιπαρών οξέων, το λινολεϊκό οξύ παρουσίασε επιτυχία στη λεύκανση μελαγχρωματικής βλάβης που προκλήθηκε λόγω υπεριώδους ακτινοβολίας B, ενώ το α-λινολενικό οξύ φάνηκε να έχει μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στην παραγωγή μελανίνης από το πρώτο. [75] Επιπλέον, και τα δυο χαρακτηρίζονται από την ανασταλτική τους δράση επί της τυροσινάσης. [22, 75]

**Κινναμικό οξύ (Cinnamic acid):** Το κινναμικό οξύ βρίσκεται στα φυτά cassia και ginseng. Αποτελεί αποτελεσματικό αναστολέα της δραστηριότητας της τυροσινάσης [7,

74]. Έχει την ικανότητα να συνδέεται τόσο με το ένζυμο όσο και με το σύμπλεγμα ενζύμου-υποστρώματος, επιφέροντας απενεργοποίηση της τυροσινάσης. [74] Από μελέτη έχει αποδειχτεί ότι το κινναμικό οξύ αποτελεί πιο ισχυρό αναστολέα από την υδροκινόνη. [7]

**Διοϊκό οξύ (Dioic Acid):** Σε συγκριτική έρευνα τοπικής εφαρμογής 1% διοϊκού οξέος και 2% κρέμας υδροκινόνης σε ασθενείς με μέλασμα, το διοϊκό οξύ επέδειξε επιτυχή και ασφαλή αποτελέσματα. Μεταξύ των δυο ουσιών δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφοροποίηση ως προς την αποτελεσματικότητά τους ούτε ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. [33, 75]

**Γεντισικό οξύ (Gentisic acid):** Το γεντισικό οξύ προέρχεται από το εκχύλισμα των ριζών του φυτού γεντιανή και αποτελεί έναν λευκαντικό παράγοντα που χαρακτηρίζεται από αποτελεσματικότητα στις μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, ιδιαίτερα σε μορφή αλκυλεστέρα. Έχει αποδειχτεί ότι έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τη μελανογένεση, χωρίς να εμφανίζει κυτταροτοξικότητα ή μεταλλαξιγένεση. [7]

**Γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin gallate):** Η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη υπάρχει στο πράσινο τσάι και θεωρείται ο δραστικότερος φαινολικός παράγοντάς του. Χαρακτηρίζεται από αντικαρκινογόνες, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ενώ εμφανίζει την ικανότητα να επηρεάζει την παραγωγή μελανίνης, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. [7] Σε μελέτη *in vitro*, το γαλλικό άλας της επιγαλλοκατεχίνης-3 παρουσίασε σημαντική αποτελεσματικότητα στον περιορισμό της παραγωγής μελανίνης, χωρίς να εμφανίζει κυτταροτοξικότητα. [74]

**Ρουσινόλη (Rucinol):** Η ρουσινόλη (4-n-βουτυλο ρεσορκινόλη) είναι ένα φαινολικό παράγωγο της ρεσορκινόλης. [7, 24] Η εφαρμογή της βρίσκει χρήση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος, μέσω της αναστολής της τυροσινάσης και της πρωτεΐνης-1 που σχετίζεται με την τυροσινάση (TRP-1). [7, 24] Είναι η πρώτη ουσία που αποδεικνύεται ότι αναστέλλει ταυτόχρονα την τυροσινάση και την TRP-1, επιτυγχάνοντας σημαντική μείωση της μελάγχρωσης. [7] Η χρήση ορού που περιείχε ρουσινόλη σε συγκέντρωση 0,3% αναφέρθηκε ότι προκάλεσε μείωση της βαθμολογίας μελάγχρωσης στο μέλασμα. [33, 75]

**Μεθιμαζόλη (Methimazole):** Η μεθιμαζόλη (1-μεθυλ-2-μερκαπτοϊμιδαζόλη – *MMI*) αποτελεί ένα αντιθυρεοειδικό φάρμακο που χορηγείται per os, [33, 75] ενώ εμφανίζεται ως αναστολέας της τυροσινάσης και, συνεπώς, η χρήση του συνοδεύεται ορισμένες φορές από εμφάνιση υπομελάγχρωσης. [75] Όταν, δε, εφαρμόζεται τοπικά, προκαλεί υπομελάγχρωση χωρίς να εμφανίζει επιδράσεις στο θυρεοειδή αδένα. [33] Σε πειραματική τοπική εφαρμογή της ουσίας σε ινδικά χοιρίδια για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπομελάγχρωση των σημείων εφαρμογής σε ποσοστό άνω του 50%. [75]

**Προανθοκυανιδίνη (Proanthocyanidin):** Η προανθοκυανιδίνη ανήκει στην κατηγορία των πολυφαινολών [74] και αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό [7] που εμφανίζει λευκαντικές ιδιότητες. Η ουσία μπορεί να εξαχθεί από σπόρους σταφυλιών, [7, 74] ενώ υπάρχει στο κόκκινο κρασί και στο χυμό των βακκίνιων. Σε σύγκριση με τις βιταμίνες C ή E στα υδατικά συστήματα, η αντιοξειδωτική δραστηριότητα της προανθοκυανιδίνης εμφανίζεται μεγαλύτερη. [74] Επίσης, η per os λήψη προανθοκυανιδίνης ως θεραπεία κατά του μελάσματος παρουσιάζει αποτελεσματικότητα. [7]

**Ουνδεκυλενοϋλοφαινυλαλανίνη (Undecylenoyl phenylalanine):** Η ουσία αυτή αποτελεί ανταγωνιστή της α-μελανοκυτταροδιεγερτικής ορμόνης, των β-αδρενεργικών υποδοχέων και των υποδοχέων των βλαστικών κυττάρων. [24] Σε κλινική δοκιμή με τοπική εφαρμογή της ουσίας σε συγκέντρωση 2% σε γυναίκες ασθενείς με μέλασμα, η ουσία επέδειξε μερική ως σημαντική αποτελεσματικότητα με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κνησμό, ερύθημα και καύσο. [24] Επιπλέον, στην ίδια συγκέντρωση έχει επιδείξει επιτυχή και ασφαλή αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων. [17]

**Μερκαπτοαμίνη (Mercaptamine) ή Κυστεαμίνη (Cysteamine):** Η μερκαπτοαμίνη ή κυστεαμίνη παράγεται σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών κατά τη διάρκεια του μεταβολικού κύκλου του συνενζύμου A και αποτελεί ένα φυσικό αντιοξειδωτικό. [24] Οι μερκαπτοαμίνες παρότι παρουσιάζουν ισχυρή λευκαντική δράση δε θεωρούνται επιλέξιμες για να ενσωματωθούν σε καλλυντικά σκευάσματα, καθότι χαρακτηρίζονται από δυσάρεστη οσμή. [1] Σε δοκιμή τοπικής εφαρμογής, μια φορά ημερησίως για 4 μήνες, κρέμας υδροχλωρικής κυστεαμίνης σε συγκέντρωση 5% σε ασθενείς με μέλασμα, η ουσία παρουσίασε αποτελεσματικότητα με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ξηρότητα, ερεθισμό, κνησμό, ερύθημα και καύσο. [24]

**Εσπεριδίνη (Hesperidin):** Η εσπεριδίνη αποτελεί ένα βιοφλαβονοειδές και υπάρχει σε ευρεία κλίμακα στο φλοιό και τις μεμβράνες των εσπεριδοειδών. Έχει αποδειχτεί ότι παρουσιάζει ισχυρή ανασταλτική δράση στην παραγωγή μελανίνης, ενώ δεν εμφανίζει κυτταροτοξικότητα. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από την προστατευτική της δράση στους ινοβλάστες και στο κολλαγόνο έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας Α, παρουσιάζοντας ένα αποτελεσματικό προφύλ, τόσο ως παράγοντας λεύκανσης όσο και ως παράγοντας προστασίας και περιποίησης του δέρματος που βελτιώνει τον τόνο και την υφή του. [74]

**Δεκαπεπτίδιο-12 (Decapeptide-12):** Το δεκαπεπτίδιο-12 αποτελεί ένα συνθετικό πεπτίδιο 10 αμινοξέων. Σε κλινική δοκιμή σε ασθενείς με μέτριας μορφής, ανθεκτικό μέλασμα, με τοπική εφαρμογή δις ημερησίως για 4 μήνες σκευάσματος που περιείχε την ουσία σε συγκέντρωση 0,01%, το δεκαπεπτίδιο-12 παρουσίασε καλή αποτελεσματικότητα στο σύνολο των ασθενών, επιτυγχάνοντας αισθητές βελτιώσεις στην κλινική εικόνα της νόσου. [75]

***p*-αμινοβενζοσουλφονικό οξύ (*p*-aminobenzene sulfonic acid):** Το *p*-αμινοβενζοσουλφονικό οξύ παρουσιάζει καλή αποτελεσματικότητα ως προς την ικανότητα λεύκανσης του δέρματος, ειδικά σε σημεία όπου παρατηρείται υψηλή περιεκτικότητα μελανίνης. Χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση 0,1 – 10%. [1]

**Ψευδάργυρος (Zinc):** Ο ψευδάργυρος παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά χαρακτηριστικά και εμφανίζει ικανότητα απολέπισης, για αυτό και χρησιμοποιείται ως λευκαντικός παράγοντας σε σκευάσματα που χορηγούνται per os ή εφαρμόζονται τοπικά και που επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα. Τα συμπεράσματα κλινικής έρευνας καταδεικνύουν το θειικό ψευδάργυρο ως αποτελεσματικό παράγοντα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [7]

**Ολιγονουκλεοτίδια κατά της αίσθησης (Antisense Oligonucleotides):** Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος τα ολιγονουκλεοτίδια κατά της αίσθησης διακρίνονται από αποτελεσματικότητα. Έχουν τη δυνατότητα να περιορίζουν την ενζυμική δραστηριότητα της DOPA-οξειδάσης, καθώς και να επηρεάζουν τη σύνθεση της τυροσινάσης και των πρωτεϊνών που σχετίζονται με αυτήν, των TRP-1 και TRP-2, στοχεύοντας το mRNA και αλληλεπιδρώντας σε μεταφραστικό επίπεδο. [7]

**Εκχύλισμα του *Ginkgo biloba*:** Το δέντρο *Ginkgo biloba* θεωρείται από τα αρχαιότερα του κόσμου. Οι ουσίες στο εκχύλισμα των φύλλων του δέντρου δρουν απορροφώντας τις ελεύθερες ρίζες. Περιέχει γλυκοζίτες φλαβονών, κυρίως τα παράγωγα καεμφερόλης και κερκετίνης, που επιτυγχάνουν χηλική σύνδεση με το χαλκό της τυροσινάσης, αναστέλοντας, έτσι, τη δραστηριότητά της. [74]

**Εκχύλισμα Ginseng:** Το εκχύλισμα των φύλλων του *Panax ginseng* περιέχει p-κουμαρικό οξύ που δρα αναστέλοντας την οξειδωση της L-τυροσίνης πιο ισχυρά από την αναστολή της τυροσινάσης. Σε πειραματική μελέτη με κύτταρα μελανώματος B16, ο συνδυασμός *Radix ginseng* και *Radix trichosanthis*, ως θεραπευτικό σχήμα, παρουσίασε κατασταλτικές ιδιότητες έναντι της δραστηριότητας της τυροσινάσης και περιορίσε την περιεκτικότητα σε μελανίνη, αυξάνοντας ελαφρώς τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. [74]

**Εκχύλισμα ορχιδέας:** Το εκχύλισμα ορχιδέας θεωρείται ότι έχει λευκαντικές ιδιότητες. Από κλινική έρευνα που συνέκρινε το εκχύλισμα ορχιδέας με κρέμα παραγωγού βιταμίνης C 3%, απεδείχθη ότι παρουσίαζαν παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την αντιμετώπιση τους μελάσματος και των γερωντικών φακίδων. [47]

**Εκχύλισμα από προνύμφες του *Tenebrio molitor*:** Το *Tenebrio molitor* είναι ένα έντομο το οποίο έχει χρήση στη βιομηχανία τροφίμων, τόσο ως ζωοτροφή για ψάρια, ερπετά και πτηνά όσο και ως τροφή για τον άνθρωπο σε χώρες, κυρίως, της Ασίας. Σε πολλές χώρες του κόσμου εκτρέφεται με σκοπό την εμπορική του εκμετάλλευση και θεωρείται ότι παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ανάμεσα στις βιοδραστικές ενώσεις που περιέχει υπάρχουν λιπαρά οξέα, πεπτίδια και φαινολικές ενώσεις, συστατικά που θεωρούνται ότι προσδίδουν αντιοξειδωτικές και ανασταλτικές δράσεις επί της τυροσινάσης σε πολλά φυτικά εκχυλίσματα. Από έρευνα σχετικά με τις ιδιότητες διμερούς εκχυλίσματος νερού-αιθανόλης από προνύμφες του *Tenebrio molitor* καταδεικνύεται ότι το εκχύλισμα περιέχει φαινολικές ενώσεις (στην έρευνα δεν προσδιορίστηκαν ποιες είναι οι δραστικές, απλά μετρήθηκαν συνολικά), παρουσιάζει την ικανότητα να αναστέλλει την τυροσινάση και εμφανίζει την ιδιότητα να απορροφά ρίζες πρωτονίων, χαρακτηριστικά που καθιστούν το εκχύλισμα κατάλληλο για χρήση ως λευκαντικό και αντιοξειδωτικό παράγοντα σε καλλυντικά. [32]

#### 5.1.40. Συνδυασμοί παραγόντων

Η τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων στην αντιμετώπιση μελαγχρωματικών αλλοιώσεων επιφέρουν αφενός αποτελέσματα και αφετέρου ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο κάθε παράγοντας από μόνος του έχει το δικό του προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των επιπλοκών προτιμώνται συνδυασμοί τοπικών παραγόντων, οι οποίοι δρουν συνεργιστικά και συνεισφέρουν ο ένας εκεί που υστερεί ο άλλος, είτε στο πεδίο της αποτελεσματικότητας είτε στο πεδίο των ανεπιθύμητων ενεργειών. [8, 34]

Έχουν δημιουργηθεί και κυκλοφορούν διάφοροι τέτοιοι συνδυασμοί. Γενικά, το κύριο συστατικό αποτελεί η υδροκινόνη και συνδυάζεται με ουσίες όπως το αζελαϊκό οξύ, το ρετινοϊκό οξύ, το γλυκολικό οξύ, το κοχικό οξύ, τα κορτικοστεροειδή κλπ. [8]

Ένας από τους πρώτους συνδυασμούς για τη θεραπεία της υπερμελάγχρωσης αποτελεί η φόρμουλα Kligman, την οποία πρότειναν για πρώτη φορά οι Kligman και Willis το 1975. Ο συνδυασμός αυτός αποτελείται από 5% υδροκινόνη, 0,1% τρετινοΐνη και 0,1% 21-οξική δεξαμεθαζόνη (αιθανόλη και προπυλενογλυκόλη 1:1 ή σε υδρόφιλη πομάδα). [8, 14, 25, 33, 61] Δρα αναστέλλοντας την παραγωγή μελανίνης χωρίς να καταστρέφει τα μελανοκύτταρα [25] και χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος, των εφηλίδων και της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. [8, 14] Αναπτύχθηκε με σκοπό να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα κάθε μεμονωμένου συστατικού, να συντομεύσει τη διάρκεια της θεραπείας και να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. [33, 61] Με το συνδυασμό των συστατικών μεταξύ τους, το στεροειδές, η δεξαμεθαζόνη, μειώνει την ερεθιστική δράση των άλλων δυο, της υδροκινόνης και του ρετινοειδούς, της τρετινοΐνης. [8, 33, 61] Η τρετινοΐνη, πάλι, αποτρέπει τη δερματική ατροφία που προκαλεί η χρήση του στεροειδούς, [8, 33] παρεμποδίζει την οξείδωση της υδροκινόνης και ενισχύει τη δερματική διείσδυση. [33, 61] Για να παρουσιάσει αποτελέσματα, το σκεύασμα χρειάζεται να εφαρμόζεται δις ημερησίως, για περίπου τρεις εβδομάδες, με ενώτερο όριο χρήσης τις επτά. [25, 33] Επιπλέον, πέρα των τριάντα ημερών θεωρείται ακατάλληλο για χρήση, καθώς δεν περιέχει αντιοξειδωτικά για να το διαφυλάξουν από την οξείδωση. [33] Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι η αφαίρεση οποιουδήποτε συστατικού από τη σύνθεση οδηγούσε σε μείωση της αποτελεσματικότητας του σκευάσματος. [25, 33] Η μείωση των συγκεντρώσεων του κάθε

συστατικού επέφερε το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά μείωνε και τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. [25]

Για να αντιμετωπίσουν το κίνδυνο επιπλοκών από τις υψηλές συγκεντρώσεις της υδροκινόνης και τρετινοΐνης και την ισχυρή δράση της δεξαμεθαζόνης, διατηρώντας ή / και ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα, δοκιμάστηκαν διάφορες παραλλαγές της σύνθεσης των Kligman και Willis. Οι Gano και Garcia δοκίμασαν σκεύασμα που περιείχε τρετινοΐνη 0,05%, κρέμα βαλερικής βηταμεθαζόνης 0,1% και κρέμα υδροκινόνης 2,0% εφαρμοζόμενο για 10 εβδομάδες. Παρατήρησαν καλή αποτελεσματικότητα με συχνές, αλλά ασήμαντες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μάλιστα, το σκεύασμα εμφάνιζε επιτυχία ακόμα και όταν εφαρμοζόταν τους μήνες που αυξανόταν η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Οι Pathak et al δοκίμασαν συνθέσεις που περιείχαν υδροκινόνη 2% έως 5%, με ρετινοϊκό οξύ σε συγκέντρωση 0,05% ή 0,1% ή χωρίς αυτό, για να καταλήξουν σε σύνθεση που περιείχε χαμηλή συγκέντρωση και των δυο παραγόντων, [25] ένα μείγμα αιθέρα υδροκινόνης και τρετινοΐνης. Ο Westerhof συνδύασε φαινόλη και βιταμίνη C. [14]

Αργότερα, οι Taylor et al αξιολόγησαν και διαπίστωσαν σε 641 ασθενείς με μέλασμα την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια [25, 61] μιας σύνθεσης που περιείχε υδροκινόνη 4%, τρετινοΐνη 0,05% και ακετονίδιο φθοροκινολόνης 0,01% (κατηγορία VI χαμηλής δραστηριότητας τοπικό κορτικοστεροειδές). [8, 14, 24, 25, 33, 34, 61] Η Galderma Laboratories εισήγαγε στην αγορά τη σύνθεση αυτή [14] υπό μορφή κρέμας τριπλού συνδυασμού (Triple Combination Cream – TCC), με την εμπορική ονομασία Tri-Luma® cream (Galderma laboratories, Fortworth, TX, USA), [14, 24, 25, 34] η οποία θεωρείται η πιο αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία πρώτης γραμμής για το μέλασμα [61] και είναι η μόνη εγκεκριμένη από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) θεραπεία για τη νόσο [14, 24, 25, 34, 61] από το 2002. [34] Στην αντιμετώπιση της νόσου, η υδροκινόνη δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας της τυροσινάσης, η τρετινοΐνη ενισχύει τη διείσδυση της υδροκινόνης και προάγει τον κύκλο εργασιών των κερατινοκυττάρων, βελτιώνοντας το μέλασμα, και το ακετονίδιο της φθοροκινολόνης, με την αντιφλεγμονώδη δράση του επί των προσταγλανδινών και των λευκοτριενίων, συμβάλλει στον περιορισμό της μελανογένεσης. [24] Η καθημερινή εφάπαξ χρήση της κρέμας επιτυγχάνει πλήρη ή σχεδόν πλήρη κάθαρση των βλαβών της νόσου. [25, 33, 61] Συνιστάται αρχικά η εφαρμογή μικρότερων ποσοτήτων και λιγότερο συχνά και αφού δεν παρατηρηθεί ερεθισμός για λίγες εβδομάδες, μετά να εφαρμόζεται καθημερινά. [33] Η εφαρμογή της αντενδείκνυται σε εγκύους και σε γυναίκες σε γαλουχία. [24] Γενικά, η κρέμα θεωρείται καλά ανεκτή, [25] και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, συνήθως, είναι ήπιες [33, 34] και περιλαμβάνουν αίσθημα

καύσου, απολέπιση, [24, 25, 33, 34] ερύθημα, [25, 33, 34] ξηρότητα, [25, 33] ερεθισμό, [24, 33] αίσθημα μυρμηγκιάσματος [33] και κνησμό, [25] ενώ δεν υπάρχει καμία αναφορά εξωγενούς ωχρόνωσης. [34]

Έχουν προταθεί και άλλοι συνδυασμοί, όπως συνδυασμός υδροκινόνης, υαλουρονικού και γλυκολικού οξέος ή συνδυασμός υδροκινόνης 4%, ρυθμιστικό γλυκολικό οξύ 10%, ασκορβικό οξύ και αντιηλιακό με βιταμίνη E, οι οποίοι επιδεικνύουν καλή αποτελεσματικότητα. [33]

Υπάρχουν και συνδυασμοί οι οποίοι έχουν αντικαταστήσει την υδροκινόνη με άλλους δραστικούς παράγοντες. Έναν εξ αυτών των συνδυασμών αποτελεί η σύνθεση εξυλρεσορκινόλης, σιλυμαρίνης, 20% βιταμίνης C και 5% βιταμίνης E. Η βιταμίνη C ή / και η βιταμίνη E όταν εφαρμοστούν τοπικά εμφανίζουν προστατευτικές ιδιότητες από τη φωτογήρανση για το δέρμα. Όμως, και οι δυο παρουσιάζονται ασταθείς και, επιπλέον, η C είναι υδατοδιαλυτή, ενώ η βιταμίνη E ελαιοδιαλυτή. Ένα άνυδρο σκεύασμα που θα μπορεί να ενσωματώσει υψηλά επίπεδα βιταμίνης E, ενώ θα μπορούσε να ενσωματώσει και υψηλά επίπεδα βιταμίνης C, ταυτόχρονα, μέσω ενός εναιωρήματος με βάση τη σιλικόνη, θα αποτελούσε μια καλή λύση για την εκμετάλλευση στο έπακρο των ιδιοτήτων και των δυο βιταμινών. Έτσι, ερευνήθηκε πειραματικά ένα σκεύασμα που περιέχει εξυλρεσορκινόλη και σιλυμαρίνη σε μια άνυδρη βάση που ενσωματώνει 20% βιταμίνη C και 5% βιταμίνη E για να αξιολογηθεί σε ανθρώπινα δερματικά εκθέματα η προστατευτική του ικανότητα από βλάβες εξαιτίας της ηλιακής ακτινοβολίας. Η εξυλρεσορκινόλη αποτελεί ενισχυτικό της διείδυσης. Η παρουσία της σε αυτό το σκεύασμα προκαλεί απολέπιση των κερατινοκυττάρων που περιέχουν χρωστική ουσία και παράλληλα δρα ενισχύοντας τη διείδυση της βιταμίνης C, η οποία στο σκεύασμα αποτελεί αντιοξειδωτικό και αναστολέα της τυροσινάσης, περιορίζοντας τη σύνθεση της μελανίνης, ενώ, παράλληλα, βελτιώνει τη μελαγχρωματική αλλοίωση του δέρματος. Τα άλλα δυο ισχυρά αντιοξειδωτικά, η βιταμίνη E και η σιλυμαρίνη, ενσωματώνονται σε μια άνυδρη πολυμερή βάση σιλικόνης. Επιπλέον, το σκεύασμα περιέχει και άλλα αντιοξειδωτικά, όπως έλαιο *Citrus Aurantium Dulcis* (πορτοκάλι), εκχύλισμα *Hordeum Distichon* (κριθάρι), εκχύλισμα ξύλου *Santalum Album* (σανταλόξυλο) και εκχύλισμα φλοιού *Phellodendron Amurense*, για την προστασία του δέρματος από την οξείδωση και για τη σταθεροποίηση των βιταμινών C και E. Η σύνθεση αυτή επιτρέπει την ενσωμάτωση των βιταμινών C και E σε υψηλότερα επίπεδα, αποφεύγοντας τη χρήση σταθερότερων, αλλά όχι τόσο δραστικών παραγώγων. Επιπλέον, η ενσωμάτωση 1% εξυλρεσορκινόλης συμβάλλει στη λεύκανση του δέρματος, ενώ η ενσωμάτωση 1% σιλυμαρίνης συνεισφέρει



στην προστασία του δέρματος και αποτρέπει τον ερεθισμό του. Από την έρευνα φανερώθηκε ότι το σκεύασμα επέδειξε αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και λευκαντικές ιδιότητες που προκάλεσαν κλινική βελτίωση σε δείγμα γυναικών με ενδεικτική παρουσία όλων των φωτότυπων δέρματος κατά Fitzpatrick. [Draelos et al., 2020 <sup>19</sup>]

Έναν άλλο συνδυασμό αποτελεί το Skin Whitening Complex (SWC), το οποίο είναι μια σύνθεση που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μελαγχρωματικών βλαβών και που περιέχει:

- εκχύλισμα σταφυλιού *ursine*, το οποίο ανταγωνίζεται την τυροσινάση
- βιοζυμωμένο *Aspergillus*, ο οποίος διασπά τον απαραίτητο ιοντικό χαλκό για τη δράση της τυροσινάσης
- εκχύλισμα γκρέιπφρουτ, πλούσιο σε κιτρικό και μηλικό οξύ, με απολεπιστική δράση
- εκχύλισμα ρυζιού, πλούσιο σε ολιγοσακχαρίτες που παρουσιάζουν ενυδατικές ιδιότητες.

Το SWC έχει εγκριθεί για χρήση σε συγκεντρώσεις 2 έως 5%. Πλεονεκτεί ως προς τη σταθερή του σύνθεση, τη μη ερεθιστική του δράση και την καταλληλότητα για χρήση από εγκύους. Το σκεύασμα SWC 5% ερευνήθηκε κλινικά για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία του μελάσματος, συγκρινόμενο με σκεύασμα που περιείχε 4% υδροκινόνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και των δυο σκευασμάτων, με την υδροκινόνη να υπερτερεί, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Στο πεδίο των ανεπιθύμητων ενεργειών, η υδροκινόνη εμφάνισε ελαφρές ανεπιθύμητες ενέργειες (κνησμό, εξανθήματα), ενώ το SWC όχι. [43, 47] Από τα συμπεράσματα της έρευνας φανερώθηκε ότι η σύνθεση SWC μπορεί να αποτελέσει καλή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του μελάσματος αντί της υδροκινόνης. Γενικότερα, επέδειξε καλή αποτελεσματικότητα, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να εφαρμοστεί τοπικά είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες τοπικές ή *per os* θεραπείες. [43]

Άλλος συνδυασμός περιέχει βιταμίνες C, E και εκχύλισμα φύλλων βατόμουρου. Η βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης C είναι το L-ασκορβικό οξύ, του οποίου η μέγιστη τοπική συγκέντρωση για διαδερμική απορρόφηση είναι 20%. Η βιταμίνη C αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό, με αντιγηραντικές ιδιότητες, περιορίζει τις βλάβες που προκαλούνται από την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα, καθώς και τη

μελανογένεση. Επιπλέον, παράγει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και συντελεί στην ανανέωση της επιδερμίδας, ενισχύοντας τη βιοσύνθεση και τη σταθερότητα του κολλαγόνου. Η βιταμίνη E, λόγω του λιπόφολου χαρακτήρα της, μπορεί να διεισδύσει και να παραμείνει μέσα στις μεμβράνες των κυττάρων των βαθύτερων στρωμάτων της κερατίνης, προστατεύοντάς τα από το οξειδωτικό στρες. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να περιορίσει την επαγόμενη από υπεριώδη ακτινοβολία υπερμελάγχρωση. Όταν οι δυο βιταμίνες συνδυάζονται παρουσιάζουν συνέργεια έναντι των ελεύθερων ριζών. Επιπλέον, η βιταμίνη C έχει την ικανότητα να αναγεννά την οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης E στην αναγμένη μορφή της. Έχει αποδειχτεί ότι η συνδυαστική τοπική εφαρμογή 15% L-ασκορβικού οξέος (βιταμίνη C) με 1% α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) είναι αποτελεσματικότερη από ό,τι η κάθε ουσία από μόνη της, στην αντιμετώπιση των βλαβών από ηλιακό έγκαυμα. Το εκχύλισμα φύλλων βατόμουρου (*Rubus idaeus*) εμφανίζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τη δυνατότητα να περιορίσει τη διαδερμική απώλεια ύδατος και να συντελέσει στην ενυδάτωση του δέρματος. Ο συνδυασμός σε ορό των 3 αυτών συστατικών ερευνήθηκε για την αποτελεσματικότητά του ως προς την αντιγηραντική και λευκαντική του δράση όταν εφαρμοστεί τοπικά. Τα αποτελέσματα της έρευνας φανέρωσαν ότι ο ορός παρουσίασε μετρήσιμη μείωση του δείκτη μελανίνης την 8η εβδομάδα μετά τη χρήση του και προκάλεσε αυξημένη ελαστικότητα του δέρματος. Ο συνδυασμός των δυο αυτών αποτελεσμάτων οδήγησε σε μεγαλύτερη στιλπνότητα του δέρματος. Επιπλέον, ο ορός βελτίωσε τις ρυτίδες, την απολέπιση και τη λείανση της επιδερμίδας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή του ήταν ήπιες και εμφανίστηκαν πιο ανεκτές μετά από ένα μήνα. Έτσι, ο ορός που ενσωματώνει το συνδυασμό του εκχυλίσματος φύλλων βατόμουρου και των βιταμινών C και E αποδείχτηκε αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση των σημαδιών της γήρανσης, επιδεικνύοντας λευκαντική ικανότητα και εμφανίστηκε καλά ανεκτός από τα άτομα που τον εφάρμοσαν τοπικά. [Rattanawiwatpong et al., 2020<sup>59</sup>]

Υπάρχει και το C-SHOT SERUM που περιέχει ένα συνδυασμό δύο μορίων με αποδεδειγμένη αντιγηραντική δράση: ένα υψηλό ποσοστό (30%) ενός πιο σταθερού παραγώγου της βιταμίνης C, το 3-O-αιθυλ-L-ασκορβικό οξύ, και γαλακτικό οξύ (1%). Συγκεκριμένα, η σύνθεση περιέχει 3-O-αιθυλ-L-ασκορβικό οξύ και γαλακτικό οξύ για την περιποίηση του δέρματος, προπανοδιόλη για ενυδάτωση, γαλακτικό νάτριο ως ενυδατικό, ρυθμιστικό και κερατολυτικό παράγοντα, ιμιδαζολιδινουρία και φαινοξυαιθανόλη ως συντηρητικά, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη ως πυκνωτικό και disodium EDTA ως χηλικό παράγοντα. Σε έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος, αυτό

επέδειξε πολύ καλή βιοσυμβατότητα, πιθανή φωτοπροστατευτική δράση, καθώς και αντιγηραντική δράση με στατιστικά σημαντική αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου. Αναφορικά με τη ικανότητα λεύκανσης του δέρματος, αυτή αξιολογήθηκε σε ανακατασκευασμένη ανθρώπινη χρωματισμένη επιδερμίδα (RHPE) που υποβλήθηκε σε τετραήμερη θεραπεία και εμφάνισε σημαντική μείωση της περιεκτικότητας σε μελανίνη (15,52% σε σύγκριση με αρνητικό μάρτυρα αναφοράς). Έτσι, εξήχθη το συμπέρασμα ότι το προϊόν βελτιώνει τα σημάδια της γήρανσης και της μελάγχρωσης που επιφέρει η φυσιολογική παρακμή του δέρματος λόγω ηλικίας και αποτελεί χρήσιμη επιλογή για την πρόληψη των αλλοιώσεων αυτών. [Zerbinati et al., 2021 <sup>79</sup>]

Άλλοι συνδυασμοί, εξίσου αποτελεσματικοί με την υδροκινόνη, αλλά χωρίς αυτήν στη σύνθεσή τους, περιλαμβάνουν:

- συνδυασμό που περιέχει τρανεξαμικό οξύ, τετραπεπτίδια, εκχυλίσματα πλαγκτόν, νιακιναμίδη, φαινυλαιθυλορεσορκινόλη και ουνδεκυλενοϋλοφαινυλαλανίνη, ο οποίος επιδεικνύει συγκρίσιμη επιτυχία με την υδροκινόνη 4% στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος [24]
- ορό προσώπου που περιέχει 3% τρανεξαμικό οξύ, 1% κοχικό οξύ και 5% νιασιναμίδη, ο οποίος επιδεικνύει βελτίωση του ήπιου έως μέτριου μελάσματος και της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης [24]
- συνδυασμός λινολεϊκού οξέος 2%, λινκομυκίνης 2% και βαλερικής βηταμεθαζόνης 0,05%, με καλή αποτελεσματικότητα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος [33]
- συνδυασμός γλυκολικού οξέος, αντιοξειδωτικών και ρίζας γλυκόριζας που επιδεικνύει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την υδροκινόνη 4% [75]
- συνδυασμός κοχικού οξέος, α-υδροξυοξέων και έμπλικας (φραγκοστάφυλο) που, και αυτός, επιδεικνύει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την υδροκινόνη 4% [75]
- ένα παρασκεύασμα που περιέχει 6 δραστικούς παράγοντες, δηλαδή φαινυλαιθυλορεσορκινόλη, φερουλικό οξύ, Ginkgo biloba, λιποϋδροξυ οξύ, νιασιναμίδη και ιαματικό νερό της La Roche Posay, με ιδιότητες καταπραϋντικές, απολεπιστικές και ανασταλτικές της τυροσινάσης, το οποίο επιδεικνύει επιτυχία στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλιακών φακίδων. [14]

## 5.2. ΧΗΜΙΚΗ ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ

Η χημική απολέπιση ή χημικό peeling είναι μια μέθοδος που αφορά την τοπική εφαρμογή χημικών κερατολυτικών παραγόντων στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος με στόχο την ελεγχόμενη καταστροφή στρωμάτων της επιδερμίδας ή / και του χόριου, αποσκοπώντας στην ελεγχόμενη αναγέννηση του δέρματος. [1, 7, 24] Η μέθοδος χρησιμοποιείται για τη λείανση και ομαλοποίηση ρυτίδων και ουλών, την αντιμετώπιση της ακμής, της ακτινικής κεράτωσης και της φωτογήρανσης, καθώς και για την αντιμετώπιση δυσχρωμιών, ενώ παράλληλα χρειάζεται εξέταση διαφόρων παραγόντων, οι οποίοι δρουν ως αντενδείξεις, πριν την εφαρμογή της απολέπισης, όπως η πρόσφατη λήψη ισοτρετινοΐνης, το πρόσφατο μαύρισμα του δέρματος, οι πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις, το ιστορικό απλού έρπητα και υπερτροφικών ουλών, η εγκυμοσύνη κλπ [1]

Οι χημικοί απολεπιστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, ουσίες όπως α-υδροξύ οξέα (πχ γλυκολικό οξύ), τριγλωροοξικό οξύ, φαινόλη, α-κετο οξέα (πχ πυρουβικό οξύ), διάλυμα Jessner's, ρεζορκινόλη, τρετινοΐνη, σαλικυλικό οξύ κλπ, [1, 14, 25] οι οποίοι μπορούν να δράσουν μόνοι τους ή σε συνδυασμό, αναλόγως με το βάθος της απολέπισης που επιδιώκεται σε κάθε περίπτωση. [1]

Σύμφωνα με το ιστολογικό βάθος της απολέπισης που επιτυγχάνεται, οι χημικές απολεπίσεις διακρίνονται σε πολύ επιφανειακές και επιφανειακές (πχ α-υδροξύ οξέα, σαλικυλικό οξύ, τρετινοΐνη, τριγλωροοξικό οξύ [10%-20%]), σε μεσαίου βάθους (πχ πυρουβικό οξύ, τριγλωροοξικό οξύ [35%]) και σε βαθιές (πχ φαινόλη). [14, 24, 61] Ανάλογα με τις ουσίες που περιέχει, ένα προϊόν απολέπισης κατατάσσεται στα καλλυντικά, αν επιφέρει επιφανειακή μόνο απολέπιση, ή στα δερματολογικά σκευάσματα, αν επιφέρει επιφανειακή, μεσαίου βάθους ή βαθιά απολέπιση. Μια πολύ επιφανειακή απολέπιση προκαλεί καταστροφή μόνο της κεράτινης στιβάδας, χωρίς να επιδρά στις υποκείμενες στιβάδες, μια επιφανειακή (επιδερμική) προκαλεί λύση μέρους της επιδερμίδας ή του συνόλου της, ενώ μια μεσαίου βάθους (θηλώδης δερματική) προκαλεί λύση του συνόλου της επιδερμίδας και μέρος ή το σύνολο του θηλώδους χόριου, μέχρι τη δικτυωτή στιβάδα. [14] Απαιτείται προσοχή στις μεσαίου βάθους, ενώ οι βαθιές απολεπίσεις, γενικά, δε συνιστώνται εξαιτίας του ότι παρουσιάζουν μεγάλες πιθανότητες εμφάνισης μελαγχρωματικών αλλαγών διαρκείας ή / και μόνιμων. [71]

Στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων οι χημικές απολεπίσεις επιτυγχάνουν την αφαίρεση της μελανίνης, δεν επιδρούν ανασταλτικά στα μελανοκύτταρα ή στη διαδικασία της μελανογένεσης. Η εφαρμογή τους παρουσιάζεται καλά ανεκτή από

άτομα με ανοιχτόχρωμους φωτότυπους δέρματος, ενώ χρειάζεται μεγαλύτερη προσοχή σε άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα, λόγω αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, ενώ οι πιθανότητες αυξάνονται αναλογικά με το βάθος διείσδυσης της απολέπισης. [25] Οι επιφανειακές απολεπίσεις παρουσιάζουν τις λιγότερες πιθανότητες για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, [25, 71] ενώ παράλληλα είναι καλά ανεκτές και χαρακτηρίζονται από αποτελεσματικότητα και για τους σκουρόχρωμους φωτότυπους IV έως VI. [17]

Αναφορικά με τη θεραπεία του μελάσματος εφαρμόζονται οι επιφανειακές και μεσαίου βάθους χημικές απολεπίσεις [7, 24] ιδίως σε περιπτώσεις ανθεκτικής μορφής μελάσματος, καθώς αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της τοπικής θεραπείας. [7, 33, 61] Παράγοντες που συνήθως χρησιμοποιούνται αποτελούν τα α-υδροξυ οξέα, τα α-κετο οξέα, η τρετινοΐνη, το διάλυμα Jessner's, το τριχλωροξικό οξύ, η ρεσορκινόλη, το σαλικυλικό οξύ, το πυρουβικό οξύ, ο συνδυασμός σαλικυλικού και μανδελικού οξέος, [7, 17, 25, 33, 61] ενώ από μελέτη, σε σύγκριση με το γλυκολικό οξύ, η απολέπιση με αμινοξέα φρούτων (amino fruit acid) έχει αποδειχτεί ότι παρουσιάζει λιγότερο ερεθισμό και είναι καλύτερα ανεκτή. [75]

Οι χημικές απολεπίσεις, γενικά, αποτελούν θεραπεία δεύτερης γραμμής, είτε συμπληρωματικά στην τοπική θεραπεία [7, 70, 71] είτε ως αυτόνομη θεραπεία, αν και συνεργιστικά παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα. [71] Οι απολεπίσεις θεωρούνται αποτελεσματικότερες, επίσης, όταν εφαρμόζονται σε σειρά θεραπειών [70, 75] συνήθως διάρκειας 3 έως 5 μηνών, ενισχύοντας τη διείσδυση των τοπικά εφαρμοζόμενων λευκαντικών παραγόντων. [75]

Για την καλύτερη αποτελεσματικότητα των χημικών απολεπίσεων, χρειάζεται προετοιμασία του δέρματος με τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων, όπως κρέμες τρετινοΐνης [7, 24] ή υδροκινόνης [1, 7, 24] ή ακόμα και γλυκολικό οξύ σε χαμηλή συγκέντρωση [7] για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός πριν την έναρξη της θεραπείας. [1, 24] Έτσι, επιτυγχάνεται ομοιόμορφη διείσδυση των απολεπιστικών παραγόντων, με παράλληλη μείωση της σμηγματόρροιας και λέπτυνση την κεράτινης στιβάδας, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της επανεπιθηλιοποίησης, την ενίσχυση της επούλωσης και τη διατήρηση των απολεπιστικών αποτελεσμάτων, [7] ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. Η εφαρμογή των λευκαντικών παραγόντων μπορεί να συνεχιστεί μέχρι την έναρξη της θεραπείας, ενώ η εφαρμογή τρετινοΐνης, η οποία προκαλεί σημαντική αύξηση του βάθους διείσδυσης, πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 7 έως 10 ημέρες πριν. [24]

Γενικότερα, ο τύπος, η συγκέντρωση, η συχνότητα και η διάρκεια χορήγησης του απολεπιστικού παράγοντα αποτελούν σημαντικά χαρακτηριστικά για την επίτευξη του βέλτιστου αποτελέσματος. [33]

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλους τους τύπους και τα βάθη διεϊσδυσης αποτελούν το επίμονο ερύθημα (περισσότερο από τρεις εβδομάδες) και, σπανιότερα, η πιθανότητα λοίμωξης, αν και αυτές οι λοιμώξεις εμφανίζονται λιγότερο συχνά, [24, 25] καθώς και το αίσθημα καύσου, η επανενεργοποίηση του απλού έρπητα, η εμφάνιση μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, η εμφάνιση φυσαλίδων και υπερτροφικών ουλών, ο σχηματισμός χηλοειδών, [17] η εμφάνιση ακμοειδών εξανθημάτων, κεγχρίων, αλλεργικών αντιδράσεων και μελαγχρωματικών αλλαγών. [24]

Στο σημείο αυτό θα γίνει μια ενδεικτική αναφορά ορισμένων παραγόντων χημικής απολέπισης.

### **5.2.1. α-υδροξυ οξέα – γενικά**

Τα α-υδροξυ οξέα (alpha hydroxy acids – AHAs) ή οξέα φρούτων αποτελούν μια κατηγορία φυσικών οργανικών οξέων που περιλαμβάνουν το γλυκολικό οξύ (υπάρχει στο ζαχαροκάλαμο), το γαλακτικό οξύ (υπάρχει στο ζυμωμένο γάλα και στο μέλι), το κιτρικό οξύ (απαντάται στα εσπεριδοειδή), το μηλικό οξύ (malic acid) (βρίσκεται στα μήλα και στα κυδώνια), το τρυγικό ή ταρταρικό οξύ (απομονώνεται από τα σταφύλια) και το μανδελικό οξύ (από πικραμύγδαλα). [1, 14] Πρόκειται, στην ουσία, για υδατοδιαλυτά οξέα φυτικής και ζωικής προέλευσης που βρίσκουν χρήση και ενσωματώνονται σε μια πληθώρα προϊόντων περιποίησης του δέρματος.

Ανάλογα με τις συγκεντρώσεις τους στα διάφορα σκευάσματα παρουσιάζουν και διαφορετική χρήση: σε χαμηλή συγκέντρωση (< 1%), χρησιμοποιούνται ως ρυθμιστές του pH, σε υψηλότερες (περίπου 10%), δρουν ως υγροσκοπικοί παράγοντες και ενυδατικοί της κεράτινης στιβάδας, ενώ σε συγκέντρωση πάνω από 50% εμφανίζουν κερατολυτική δράση και αποτελούν παράγοντες απολέπισης. [14]

Η δράση τους στο δέρμα, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνει αναστολή της κυτταρικής γήρανσης, αύξηση του υαλουρονικού οξέος στο κυρίως δέρμα, ποιοτική και ποσοτική βελτίωση των ελαστικών ινών κλπ. Η αποτελεσματικότητά τους ως παράγοντες απολέπισης έγκειται στο pH τους, στη συγκέντρωσή τους μέσα στο διάλυμα, στο έκδοχο που χρησιμοποιείται, στο βαθμό εξουδετέρωσής τους, καθώς και από την ποσότητα που

εφαρμόζεται και το χρόνο που θα παραμείνει στο δέρμα για να δράσει και από τη συχνότητα των εφαρμογών της θεραπείας. Τα απολεπιστικά διαλύματα με AHAs, τα οποία είναι υδατικά ή αποτελούνται από συνδυασμό νερού, αλκοόλης, προπυλενογλυκόλης, δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στο φως, ενώ χαρακτηρίζονται από σταθερότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα. [1]

Ένα πρωτόκολλο απολεπιστικής θεραπείας με α-υδροξυ οξέα αποτελείται από:

- την προετοιμασία του δέρματος του ατόμου που θα υποβληθεί σε αυτήν, όπου για διάστημα δυο εβδομάδων πριν την έναρξη των συνεδριών θα πρέπει να εφαρμόζει προϊόν συνδυασμού λευκαντικού παράγοντα με ρετινικό οξύ ή AHA στην προς θεραπεία περιοχή του δέρματος
- τον καθαρισμό και την απολίπανση της περιοχής με αλκοόλη ή ακετόνη, αποσκοπώντας σε μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης και ομοιόμορφη απορρόφηση του απολεπιστικού
- την εφαρμογή του απολεπιστικού διαλύματος που γίνεται με ειδική βούρτσα, με βαμβάκι ή γάζα. Κατά το στάδιο της παραμονής του peeling στο δέρμα, παρατηρούνται οι αντιδράσεις του ατόμου και οι ενδείξεις του «frosting», δηλαδή όταν η περιοχή του δέρματος αρχίζει και λευκαίνει, κάτι που σηματοδοτεί την επιδερμόλυση και που χρειάζεται την εξουδετέρωση για να μην προχωρήσει η δράση της απολέπισης στο κυρίως δέρμα. Ο χρόνος από την αρχή της εφαρμογής μέχρι το σημείο της εξουδετέρωσης διαφέρει, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του ατόμου που υποβάλλεται στη θεραπεία
- την εξουδετέρωση του οξέος που επιτυγχάνεται με εφαρμογή αλκαλικού διαλύματος (πχ διττανθρακική σόδα) στην περιοχή μόλις παρουσιάσει το frosting· από την αντίδραση προκύπτει παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, η οποία μόλις σταματήσει σημαίνει ότι η εξουδετέρωση έχει ολοκληρωθεί
- τη μεταθεραπευτική φροντίδα, κατά την οποία πρέπει να αποφεύγεται η χρήση AHA τις πρώτες μέρες. Στην εμφάνιση ερυθήματος εφαρμόζεται τοπικά κορτικοειδές και σε περίπτωση εμφάνισης φλεγμονών εφαρμόζεται για διάστημα μιας εβδομάδας αντιβιοτική κρέμα, δις ημερησίως. [1]

Επισημαίνεται ότι σκευάσματα που περιέχουν α-υδροξυ οξέα ενδεχομένως να αυξάνουν την ευαισθησία του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία, οπότε αντενδείκνυται η έκθεση στον ήλιο όταν γίνεται χρήση τους. [14]

### 5.2.2. Γλυκολικό οξύ

Το γλυκολικό οξύ (glycolic acid) ανήκει στην κατηγορία των α-υδροξυ-οξέων και η χρήση του είναι ευρύτατη ως απολεπιστικός παράγοντας [7, 14, 33] σε διαλύματα με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 20 έως 70%. [7, 17, 33] Είναι ένα φυσικό οξύ και πηγές προέλευσής του αποτελούν το ζαχαροκάλαμο [7, 14, 17] τα ζαχαρότευτλα, ο ανανάς, το πεπόνι και τα άγουρα σταφύλια. [7] Η δράση του συνίσταται στην αύξηση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων [14] και τη διασπορά της μελανίνης της βασικής στιβάδας, [17] την πρόκληση επιδερμόλυσης, [7, 17] και την αύξηση της σύνθεσης δερματικού κολλαγόνου, [14, 17] ελαστίνης και βλεννοπολυσακχαριτών. [14]

Το γλυκολικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιφανειακή απολέπιση. [14, 61] και η εξουδετέρωσή του προϋποθέτει τη χρήση νερού ή διαλύματος διττανθρακικού νατρίου 1%. [17, 61] Θεωρείται ασφαλέστερο και πιο ευέλικτο από άλλα α-υδροξυ οξέα, καθώς το μικρότερο μόριό του παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό διείσδυσης στην επιδερμίδα. [7] Οι συνθέσεις των απολεπίσεων με συγκέντρωση 5% έως 20% γλυκολικό οξύ έχουν pH 4 – 6, ενώ αυτές με συγκέντρωση 50% έως 70% γλυκολικό οξύ έχουν pH 1 - 2· οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορούν να προκαλέσουν επιδερμόλυση μέχρι τη βασική στιβάδα της επιδερμίδας. [14] Συνήθως, μετά από μια δοκιμαστική απολέπιση, [61] εφαρμόζονται τέσσερις έως έξι [33] συνεδρίες απολέπισης γλυκολικού οξέος, για 3 - 5 λεπτά, [61] κάθε 2-3 εβδομάδες. [33, 61] Δυο εβδομάδες πριν από τη θεραπεία, η τοπική χρήση υδροκινόνης μπορεί να βοηθήσει στην επούλωση και να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης μελάγχρωσης μετά τη διαδικασία. [33]

Η απολέπιση με γλυκολικό οξύ θεωρείται επιτυχής στην αντιμετώπιση του επιδερμικού [7, 24] και του μικτού τύπου μελάσματος, ενώ οι δερματικός παρουσιάζεται σχεδόν ανθεκτικός. [7] Επίσης, χρησιμοποιείται αποτελεσματικά ως συμπλήρωμα της τοπικής θεραπείας σε διάφορες ασθένειες. [7] Για παράδειγμα, σε ασθενείς με φωτότυπους IV έως VI με μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση προσώπου, η απολέπιση με γλυκολικό οξύ, ως συμπληρωματική θεραπεία, έχει επιδείξει σημαντική και ταχύτερη βελτίωση των βλαβών, [17] και αναφορικά με το μέλασμα, επίσης ως συμπληρωματική σε τοπική θεραπεία, έχει επιδείξει σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των βλαβών. [24]

Ανεπιθύμητες ενέργειες της απολέπισης με γλυκολικό οξύ αποτελούν το ήπιο ερύθημα, η επιφανειακή απολέπιση, [7, 25] ο ήπιος καύσος και η παροδική μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση. [7]



### 5.2.3. Γαλακτικό οξύ

Το γαλακτικό οξύ (lactic acid) είναι ένα α-υδροξύ οξύ και η δράση του ως απολεπιστικός παράγοντας μοιάζει με αυτή του γλυκολικού οξέος. [7] Χρησιμοποιείται για επιφανειακό peeling, σε συγκέντρωση 92%, και εφαρμόζεται σε δυο στρώσεις με pH 3,5, για 10 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες. Η απολέπιση με γαλακτικό οξύ είναι ασφαλής και χαρακτηρίζεται από ήπια και αποτελεσματική δράση. [61] Αναφορικά με τη θεραπεία του μελάσματος, σε μια κλινική δοκιμή η χρήση του γαλακτικού οξέος εμφάνισε επιτυχία και ασφάλεια, ακόμα και στους σκουρόχρωμους τύπους δέρματος, [7] όμως, γενικότερα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του στο σκούρο δέρμα [33] ή, γενικότερα, στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [7]

### 5.2.4. Φυτικό οξύ

Το φυτικό οξύ (phytic acid) ανήκει στην κατηγορία των α-υδροξύ οξέων και για να δράσει με αποτελεσματικότητα απαιτεί χαμηλό επίπεδο PH, [7] ενώ η εξουδετέρωσή του δεν είναι απαραίτητη. [7, 61] Φαίνεται ότι η απολέπιση με φυτικό οξύ ενδεχομένως να είναι κατάλληλη ως θεραπεία για την αντιμετώπιση του μελάσματος. [7] Η χρήση του θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για σκουρόχρωμους τύπους δέρματος, ενώ δεν εμφανίζει ερεθισμό, καύσο ή πρόκληση ουλών. [61]

Αναφορικά με τη θεραπευτική εφαρμογή του για λεύκανση, συνήθως η απολέπιση με φυτικό οξύ γίνεται μία φορά την εβδομάδα, αλλά για την επίτευξη ταχύτερου αποτελέσματος μπορεί να γίνει δύο φορές την εβδομάδα, ενώ για να παρουσιαστούν αποτελέσματα είναι απαραίτητες 5-6 συνεδρίες. [61]

### 5.2.5. Μανδελικό οξύ

Το μανδελικό οξύ (mandelic acid) εξάγεται από το πικραμύγδαλο [7, 14] και είναι ένα αρωματικό α-υδροξύ οξύ. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του μελάσματος παρουσιάζοντας ικανοποιητική αποτελεσματικότητα, ακόμα και στο δερματικό τύπο της νόσου. Θεωρείται ότι εμφανίζει μειωμένη ερεθιστικότητα σε σχέση με άλλους παράγοντες απολέπισης, καθώς είναι μια ένωση μεγάλου μοριακού βάρους που την καθιστά να διεισδύει αργά στο δέρμα. [7] Η χημική απολέπιση με μανδελικό οξύ εφαρμόζεται ως επιφανειακό peeling, μια φορά την εβδομάδα ή στις δυο εβδομάδες, σε συγκέντρωση 30 –

50%. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μειωμένου ερυθήματος, ενώ παρουσιάζει συνεργιστική δράση με χρήση laser. Το μανδελικό οξύ σε συγκέντρωση 2% χρησιμοποιείται ως καθαριστικό προσώπου. Διατίθεται σε βάση πηκτώματος ή λοσιόν με εκχύλισμα φυκιών σε ποσοστό 2 – 10 % μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με βιταμίνες C και E. [61]

Έχει χρησιμοποιηθεί και peeling που συνδυάζει το μανδελικό και το σαλικυλικό οξύ. Ο συνδυασμός των δυο αυτών παραγόντων χημικής απολέπισης αφορά τη συνεργιστική δράση δυο ειδών υδροξυ οξέων, ενός άλφα, του μανδελικού, και ενός βήτα, του σαλικυλικού. Το μεν σαλικυλικό οξύ παρουσιάζει την ιδιότητα της ταχείας διείσδυσης του στο δέρμα, ενώ το δε μανδελικό χαρακτηρίζεται από αργή διείσδυση και δράση: η συνεργιστική απολεπιστική δράση των δυο αυτών παραγόντων φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική λύση ως προς τη θεραπεία του μελάσματος. [7]

#### 5.2.6. Σαλικυλικό οξύ

Το σαλικυλικό οξύ (salicylic acid), το οποίο εξάγεται από το φλοιό της ιτιάς, [17] είναι μια λιπόφιλη ουσία [24] που ανήκει στην κατηγορία των β-υδροξυ οξέων [7, 14, 17] και αποτελεί έναν παράγοντα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιφανειακή απολέπιση σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 20 έως 30% [14, 17, 24, 25, 61] χωρίς την ανάγκη εξουδετέρωσης. [17]

Χαρακτηριστικά του σαλικυλικού οξέος αποτελούν:

- η ικανότητα μείωσης του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων [14]
- η κερατολυτική του δράση που προκαλεί διάλυση των διακυτταρικών δεσμών λιπιδίων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, [14, 17] διαταράσσοντας, κατά συνέπεια, τη συνοχή των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας [14]
- η διάχυτη λευκαντική του δράση [7, 33]
- η ικανότητά να διεισδύει γρήγορα στο δέρμα, η οποία, σε συνδυασμό με την αντιφλεγμονώδη δράση του, το καθιστά ως παράγοντα απολέπισης με χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης από τη χρήση του. [7, 33]

Οι απολεπίσεις με σαλικυλικό οξύ στη θεραπεία της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης έχουν εμφανιστεί ως ασφαλείς και αποτελεσματικές σε φωτότυπους δέρματος V και VI. Επιπλέον, απολέπιση με 30% σαλικυλικού οξέος κάθε δύο εβδομάδες

για τρεις μήνες σε Κορεάτες ασθενείς με μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση λόγω ακμής, επέδειξε σημαντική μείωση του ερυθήματος και της εμφάνισης φολίδων και βελτιώσεις στη λιπαρότητα και την ξηρότητα. Στη λεύκανση του δέρματος επέδειξε μεγάλη επιτυχία την πρώτη περίοδο μετά την απολέπιση, αλλά χωρίς σημαντικά τελικά αποτελέσματα. [17]

Αναφορικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος, η χρήση της απολέπισης με σαλικυλικό οξύ έχει επιδείξει επιτυχή και ασφαλή αποτελέσματα [7, 24] και μέτρια βελτίωση σε άτομα με σκουρόχρωμα δέρμα. [33] Ο συνδυασμός υδροκινόνης 4% με σαλικυλικό οξύ έχει δοκιμαστεί και εμφανίζεται να προκαλεί βελτίωση. [25]

Γενικά, η πραγματική αποτελεσματικότητα των παρασκευασμάτων με χαμηλά ποσοστά σαλικυλικού οξέος θεωρείται αμφισβητήσιμη, ενώ ενδιαφέρον προκαλεί το ότι η προπυλενογλυκόλη δρα συνεργιστικά με το σαλικυλικό οξύ, συμβάλλοντας στη βελτιωμένη αποτελεσματικότητά του. Διαλύματα αιθανόλης 20% έως 30% ή αλοιφές 50%, όπως η Pâte d' Unna, μπορούν να διεισδύσουν στην κοκκιώδη στιβάδα. Οι υψηλές συγκεντρώσεις σαλικυλικού οξέος ενδέχεται σπανίως να προκαλέσουν οξείες δηλητηριάσεις ή σαλικυλισμό, ενώ έχουν αναφερθεί 25 περιπτώσεις δηλητηριάσεων, με 4 θανάτους ανάμεσά τους, από το 1966 έως το 2016. [14]

Πέρα από το παραπάνω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την απολέπιση με σαλικυλικό οξύ παρουσιάζονται ως ολιγάριθμες, [25] ήπιες και παροδικές. [25, 33] Ο συγκεκριμένος τύπος απολέπισης χαρακτηρίζεται καλά ανεκτός ανάμεσα σε άτομα με φωτότυπους δέρματος V και VI, [25] αλλά συνιστάται προσοχή, καθώς τέτοια άτομα τείνουν να εμφανίζουν δυσχρωμίες. [61]

### **5.2.7. Λιποϋδροξύ οξύ**

Το λιποϋδροξύ οξύ (lipo-hydroxy acid) αποτελεί παράγωγο του σαλικυλικού οξέος με μια επιπλέον αλυσίδα λιπαρών οξέων. Χαρακτηρίζεται από αυξημένο βαθμό λιποφιλικότητας και παρουσιάζει μεγαλύτερη κερατολυτική δράση από το σαλικυλικό, [7, 61] καθώς και στοχευμένο μηχανισμό δράσης. [61] Η διείσδυσή του στο δέρμα είναι μικρότερη από ό,τι του σαλικυλικού και του γλυκολικού οξέος. Δεν είναι ερεθιστικό και δεν απαιτεί εξουδετέρωση, καθώς το PH του είναι κοντά στο φυσιολογικό PH του δέρματος. Στη θεραπεία της ακμής, ως απολεπιστικός παράγοντας, παρουσιάζει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα, [7] αλλά στη θεραπεία του μελάσματος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν αν παρουσιάζει το ίδιο ποσοστό επιτυχίας ή μεγαλύτερο βαθμό ασφάλειας από το σαλικυλικό οξύ. [7, 61]

### 5.2.8. Πυρουβικό οξύ

Το πυρουβικό οξύ (pyruvic acid) ανήκει στην ομάδα των άλφα-κετο οξέων. Ως παράγοντας απολέπισης, σε συγκέντρωση 40% έως 70% δρα ως επιφανειακό peeling [7] (σε συγκέντρωση 40% - 50% μπορεί να φτάσει στην κοκκιώδη στιβάδα της επιδερμίδας [14]). Η χημική απολέπιση με πυρουβικό οξύ εφαρμόζεται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. Ανεπιθύμητη ενέργειά του ως απολεπιστικού αποτελεί η εμφάνιση έντονου καύσου κατά την εφαρμογή του, για αυτό και η χρήση του είναι περιορισμένη. [7]

### 5.2.9. Τριχλωροξικό οξύ

Το τριχλωροξικό οξύ (trichloroacetic acid – TCA) ως απολεπιστικός παράγοντας χρησιμοποιείται σε διαλύματα σε συγκεντρώσεις που διαφέρουν ανάλογα με το επιθυμητό, κατά περίπτωση, βάθος διείσδυσής του στο δέρμα. Για την αντιμετώπιση των δυσχρωμιών χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση 20 – 50%. [1]

Ένα τυπικό πρωτόκολλο εφαρμογής της απολέπισης με τριχλωροξικό οξύ αποτελείται από:

- την προετοιμασία της περιοχής του δέρματος που θα υποβληθεί σε θεραπεία με εφαρμογή ρετινοϊκού οξέος 0,1%, τουλάχιστον για ένα δεκαπενθήμερο πριν τη θεραπεία. Για το ίδιο χρονικό διάστημα μπορούν να εφαρμοστούν και κρέμες α-υδροξυ οξέων, υδροκινόνης και αντιηλιακό
- τον καθαρισμό και απολίπανση της περιοχής με διαλύματα αλκοόλης και αιθέρα
- την εφαρμογή της απολέπισης που γίνεται με βαμβάκι ή γάζες. Μετά από λίγα δευτερόλεπτα από την αρχική εφαρμογή του διαλύματος ακολουθούν άλλες δυο και μόλις αρχίσει να δημιουργείται το frosting που σηματοδοτεί το πέρας της διαδικασίας, γίνεται έκπλυση με νερό, αφού δεν απαιτείται εξουδετέρωση με αλκαλικό διάλυμα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10 – 15 λεπτά και είναι καλά ανεκτή, αλλά συνοδεύεται από πόνο, οπότε σε περίπτωση υπερευαισθησίας εφαρμόζεται τοπική αναισθησία ή, αν απαιτηθεί, ολική.
- τη μεταθεραπευτική φροντίδα, όπου εφαρμόζεται δις ημερησίως αντιβιοτική κρέμα στην περιοχή που έχει υποβληθεί σε θεραπεία, η οποία αμέσως μετά την εφαρμογή

της απολέπισης εμφανίζει συχνά παροδική δυσχρωμία, οίδημα και επιπλέον απολέπιση. Επίσης, στην περιοχή εφαρμόζεται αντιηλιακό και αποφεύγεται η χρήση σαπουνιού. Επιπλέον, απαιτείται πλήρης αποφυγή της UVA ακτινοβολίας για χρονικό διάστημα 4 – 5 μηνών [1]

Σε συγκεντρώσεις 10 – 30% αποτελεί επιφανειακή απολέπιση, ενώ σε συγκεντρώσεις 35 – 50% απολέπιση μεσαίου βάθους. [61] Στη θεραπεία του μελάσματος οι συγκεντρώσεις τριχλωροξικού οξέος 10 – 35% που διεισδύουν μέχρι το άνω θηλώδες χόριο παρουσιάζουν καλή αποτελεσματικότητα, ενώ θεωρείται ακατάλληλο για δερματικούς και μικτούς τύπους της νόσου. [7] Επίσης, απολέπιση με τριχλωροξικό οξύ σε συγκέντρωση 10 – 20% στην αντιμετώπιση επιδερμικού μελάσματος σε ανοιχτόχρωμο δέρμα έχει επιδείξει καλή αποτελεσματικότητα [33], όμως σε σκουρόχρωμο τύπο δέρματος ενδέχεται να προκαλέσει ουλές και μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. [33, 61] Γενικά, θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική απολέπιση, [25] ενώ ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί δυσχρωμίες, ουλές, έντονη αίσθηση καύσου και λύση της επιδερμίδας. [7]

#### **5.2.10. Τρετινοΐνη**

Η χημική απολέπιση με τρετινοΐνη (tretinoin) ή all-trans ρετινοϊκό οξύ, επίσης γνωστή ως peeling με ρετινοϊκό οξύ, αποτελεί ένα επιφανειακό peeling. Εφαρμόζεται σε συγκεντρώσεις 1 – 5%. Η απολέπιση με τρετινοΐνη σε συγκέντρωση 1% εφαρμόζεται μία φορά την εβδομάδα, για 12 εβδομάδες, ως τετράωρη θεραπεία, [61] ενώ σε συγκεντρώσεις μικρότερες του 1% οι συνεδρίες γίνονται μία φορά την εβδομάδα για 4 έως 6 μήνες, ώστε να παραχθούν αποτελέσματα λεύκανσης του δέρματος. [33] Το peeling τρετινοΐνης έχει, επίσης, αποτελεσματική εφαρμογή στην αντιμετώπιση του μελάσματος, επιφέροντας αλλαγές στην επιδερμίδα ώστε να επιτυγχάνεται διασπορά των χρωστικών της μελανίνης. Η απολέπιση με τρετινοΐνη σε συγκέντρωση 1% έχει παρουσιάσει παρόμοια αποτελεσματικότητα με το peeling γλυκολικού οξέος 70% στη θεραπεία του μελάσματος, ενώ εμφανίζει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. [7]

#### **5.2.11. Ρεζορκινόλη**

Η ρεζορκινόλη (resorcinol ή *m*-dihydroxybenzene) είναι ένωση που διαλύεται σε νερό, αλκοόλη, και αιθέρα και παρουσιάζει κερατολυτική δράση. Σε μορφή κρέμας και σε

συγκέντρωση 10% – 50% είναι γνωστή ως *râte d' Unna* από το γερμανό δερματολόγο Paul Gerson Unna που το 1882 περιέγραψε τη χρήση της ρεζορκινόλης ως απολεπιστικό παράγοντα σε διάφορες συγκεντρώσεις. Η σύνθεση της κρέμας περιλαμβάνει ρεζορκινόλη 40 gr, οξείδιο του ψευδαργύρου 10 gr και κεϋσσατίτη 20 gr, ως αποξηραντικούς παράγοντες, καθώς και βενζοϊνοποιημένη *axungia* 28 gr, ένα μίγμα ζωικού λίπους, ως έκδοχο. Ένα μήνα πριν τη θεραπεία συνιστάται προετοιμασία της προς θεραπεία περιοχής με τοπική εφαρμογή κρέμας τριπλού συνδυασμού (υδροκινόνη 4%, ρετινοϊκό οξύ 0,05% και υδροκορτιζόνη 0,01%). Η εφαρμογή της κρέμας γίνεται με σπάτουλα στην περιοχή, όπου και παραμένει για 1 – 2 ώρες. Έπειτα από τη θεραπεία εμφανίζεται βλάβη σαν 1ου βαθμού έγκαυμα που παραμένει για 7 – 10 ημέρες, και απαιτείται εφαρμογή κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών κρεμών στην περιοχή, μέχρι και για 1 μήνα, καθώς και πλήρη αποφυγή της UVA ακτινοβολίας. [1]

#### **5.2.12. Διάλυμα Τζέσνερ (Jessner's solution)**

Το διάλυμα Τζέσνερ (Jessner's solution) αποτελεί συνδυασμό ρεσορκινόλης, σαλικυλικού οξέος και γαλακτικού οξέος σε αιθανόλη. [1, 7] Το διάλυμα συντηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα κλεισμένο αεροστεγώς σε αδιαφανή περιέκτη. Εφαρμόζεται ως απολεπιστικός παράγοντας σε στρώματα, ο αριθμός των οποίων εξαρτάται από το επιθυμητό βάθος διεϊσδυσής του στο δέρμα. [1] Ως παράγοντας επιφανειακής απολέπισης χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. [7]

Γενικά, κατά την εφαρμογή μιας θεραπείας με διάλυμα Τζέσνερ, σε πρώτη φάση εμφανίζεται ερύθημα και μετά μια λευκή σκόνη που αποτελεί προϊόν της αντίδρασης του διαλύματος με την επαφή του με το δέρμα και όχι φαινόμενο *frosting*, και η οποία εκπλένεται με νερό ή απομακρύνεται με τα δάχτυλα. Αυτή η μέθοδος απολέπισης δεν εμφανίζεται καλά ανεκτή από όλους. Μετά τη θεραπεία συντελείται κερατόλυση στην περιοχή που υποβλήθηκε σε θεραπεία για διάστημα 8 – 10 ημερών. Η μεταθεραπευτική φροντίδα που ακολουθείται είναι παρόμοια με την απολέπιση ρεζορκινόλης. [1] Η συνδυαστική χρήση γλυκολικού ή τριγλωροξικού οξέος με το διάλυμα Τζέσνερ θεωρείται ότι εμφανίζει καλύτερα και ασφαλέστερα αποτελέσματα. [7]

### **5.2.13. Οξινισμένα αμινοξέα**

Τα οξινισμένα αμινοξέα (acidified amino acid), εκτός από απολεπιστικές ιδιότητες, παρουσιάζουν, επίσης, ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, καθώς και την ικανότητα να αναστέλουν την τυροσινάση. Έτσι, η απολέπιση με οξινισμένα αμινοξέα θεωρείται ότι εμφανίζει επιτυχία στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος. Επίσης, οι παράγοντες αυτοί χαρακτηρίζονται από ενυδατικές ιδιότητες και, καθώς το pH τους βρίσκεται κοντά στο φυσιολογικό pH του δέρματος, είναι καλά ανεκτοί από άτομα με ξηρό ή ευαίσθητο δέρμα. Σε σχέση με την απολέπιση με γλυκολικό οξύ, το peeling με οξινισμένα αμινοξέα είναι λιγότερο ερεθιστικό και παρουσιάζει λιγότερες και ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. [7]

### **5.2.14. Κοχικό οξύ ως παράγοντας χημικής απολέπισης**

Το κοχικό οξύ χρησιμοποιείται ως λευκαντικός παράγοντας σε σκευάσματα τοπικής εφαρμογής. Επίσης, έχει δοκιμαστεί ως παράγοντας χημικής απολέπισης σε συνδυασμό peeling με 50% γλυκολικό οξύ και 10% κοχικό οξύ σε μελέτη που το συνέκρινε με το peeling τριχλωροοξικού οξέος σε συγκέντρωση 15 – 25%. Τα αποτελέσματα της μελέτης φανέρωσαν ότι το peeling με 50% γλυκολικό οξύ και 10% κοχικό οξύ αποδείχτηκε καταλληλότερο για κεντροπροσωπικές μορφές μελάσματος. [47]

### 5.3 ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΦΩΤΟΣ ΚΑΙ LASER

Οι θεραπείες φωτός και laser για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών περιλαμβάνουν τη θεραπευτική χρήση μια πληθώρας εξειδικευμένων συσκευών laser και συγκεκριμένων μηχανημάτων εκπομπής φωτός, όπως είναι τα παλμικά laser, τα συνεχόμενης ροής, τα Q-switched, τα κλασματικά, τα laser χρωστικών, οι συσκευές έντονου παλμικού φωτός κλπ. Οι συσκευές αυτές, εκτός από τα τεχνικά τους χαρακτηριστικά, διαφοροποιούνται ανάμεσά τους στο βαθμό των διακριτών λειτουργικών ιδιοτήτων τους, αλλά σε γενικές γραμμές η χρήση τους στην αισθητική προσώπου επιτελεί λειτουργίες ανάπλασης ή επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης. Οι επεμβατικές/αφαιρετικές, χειρουργικές λειτουργίες των laser δεν αφορούν την παρούσα εργασία, καθώς δεν εμπίπτουν στο πλαίσιο χρήσης των laser από επαγγελματίες αισθητικούς.

Απαραίτητος και πρωταρχικής σημασίας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν πριν από κάθε χρήση των συσκευών αυτών είναι η τήρηση όλων των κανόνων προστασίας και ασφάλειας, δηλαδή η τοποθέτηση ειδικών σημάτων στο χώρο, η χρήση προστατευτικού εξοπλισμού, όπως είναι οι ειδικές προστατευτικές κουρτίνες, τα ειδικά γυαλιά για προστασία από ακτινοβολία laser, τόσο για το θέρAPONτα όσο και για τον ασθενή, η διενέργεια των προβλεπόμενων ελέγχων καλής λειτουργίας και η συντήρηση των συσκευών εκπομπής φωτός, η εξειδικευμένη εκπαίδευση του προσωπικού στη χρήση των συσκευών αυτών κλπ.

Ο όρος laser αποτελεί ακρωνύμιο των λέξεων «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation» (Ενίσχυση φωτός με διεγερμένη εκπομπή ακτινοβολίας). Η διεγερμένη εκπομπή ακτινοβολίας βασίστηκε στην κβαντική θεωρία της ακτινοβολίας του Αϊνστάιν. Στις 7 Ιουλίου 1960 αναπτύχθηκε από τον Theodore H. Maiman η πρώτη συσκευή που χρησιμοποιούσε ρουμπίνι ως μέσο εκπομπής laser που διεγείρεται με τη χρήση υψηλής ενέργειας λάμπων έντονου φωτός. Αμέσως μετά την εφεύρεση του laser ρουμπινιού το 1960, ο δερματολόγος Dr. Leon Goldman το έθεσε σε εφαρμογή για τη θεραπεία διαφορετικών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων και διερεύνησε τις επιδράσεις του στο φυσιολογικό μελαγχρωματικό δέρμα. Το 1963 δημοσίευσε το πρώτο επιστημονικό άρθρο που αναφερόταν συνολικά στο θέμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ laser και δέρματος και τη χρήση του laser στην ιατρική. Περισσότεροι από δέκα διαφορετικούς τύπους laser, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν στερεά, αέρια, ημιαγωγούς, καθώς και υγρά μέσα εκπομπής, αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1960. [51] Το 1983 οι Anderson και Parrish



παρατήρησαν ότι χρωματισμένες δομές εντός του ιστού παρουσίαζαν συγκεκριμένες θερμικές και απορροφητικές ιδιότητες, καθιστώντας τους ως στόχους για επιλεκτική καταστροφή με συγκεκριμένα μήκη κύματος της ακτινοβολίας, ενώ παράλληλα ο περιβάλλον ιστός θα μπορούσε να παραμείνει ανεπηρέαστος. Έτσι, δομές όπως η χρωστική των μελανιών τατουάζ ή η ανεπιθύμητη τριχοφυΐα αποτελούσαν εν δυνάμει στόχους προς αφαίρεση με laser, ασκώντας ελάχιστη επίδραση στο περιβάλλον φυσιολογικό δέρμα. [70]

Τα δυο βασικά μέρη μιας συσκευής παραγωγής δέσμης φωτός laser αποτελούν το ενεργό υλικό που είναι ένα χημικό στοιχείο ή ένωση σε στερεή, υγρή ή αέρια μορφή και η οπτική κοιλότητα, η οποία είναι ένας κύλινδρος που περιέχει δυο κάτοπτρα υψηλής ανακλαστικότητας τοποθετημένα αντιδιαμετρικά στις βάσεις του, έτσι ώστε το κάθε φωτόνιο του ενεργού υλικού όταν διεγείρεται να ανακλά από κάτοπτρο σε κάτοπτρο, περνώντας μέσα από το ενεργό υλικό.

Μια εξωτερική πηγή τροφοδοτεί το ενεργό υλικό με ενέργεια, η οποία απορροφάται και είναι ικανή να διεγείρει τα ηλεκτρόνια των ατόμων/μορίων του, με συνέπεια αυτά να εκπέμπουν φωτόνια που ανακλούν μεταξύ των κατόπτρων, περνώντας μέσα από το ίδιο το ενεργό υλικό. Όταν ο αριθμός των διεγερμένων ηλεκτρονίων είναι μεγαλύτερος από αυτόν των ηλεκτρονίων που βρίσκονται στη βασική κατάσταση ηρεμίας, τότε έχουμε αντιστροφή πληθυσμού και δημιουργείται μια ενισχυμένη δέσμη φωτός που εξέρχεται από την οπτική κοιλότητα, μέσω σημείου εξόδου στη βάση της, υπό τη μορφή ακτίνας laser. Αυτός είναι, σε πολύ αδρή περιγραφή, ο τρόπος δημιουργίας μιας δέσμης φωτός laser.

Τα χαρακτηριστικά του φωτός laser αποτελούν:

- η μονοχρωματικότητα, δηλαδή μια δέσμη laser, καθώς εκπέμπει σε ένα μόνο μήκος κύματος, έχει ένα συγκεκριμένο χρώμα μόνο (πχ κόκκινο, πράσινο κλπ)
- η λαμπρότητα, δηλαδή η δέσμη laser έχει πολύ έντονη φωτεινότητα
- η συμφωνία, δηλαδή τα φωτόνια της δέσμης που εκπέμπεται βρίσκονται σε συμφωνία φάσης (η δέσμη εστιάζει με μεγαλύτερη ακρίβεια, [51] χωρίς αποκλίσεις)
- η κατευθυντικότητα, δηλαδή τα φωτόνια της δέσμης που εκπέμπεται οδεύουν προς την ίδια κατεύθυνση (η δέσμη μπορεί να εστιάζει σε πολύ μικρό μέγεθος σημείου [51])

Όσον αφορά την αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό του δέρματος, η προσπίπτουσα δέσμη στο δέρμα μπορεί να ανακλαστεί, να μεταδοθεί, να σκεδαστεί ή να απορροφηθεί. Εάν δεν υπάρχει χρωμοφόρος ουσία να απορροφήσει την ενέργεια της δέσμης που θα εστιαστεί πάνω της, τότε όλα τα φωτόνια θα περάσουν μέσα από τον ιστό χωρίς να παράγουν κανένα αποτέλεσμα (ολική μετάδοση). Η χρωμοφόρος ουσία είτε υπάρχει ενδογενώς στους ιστούς (πχ μελανίνη, αιμοσφαιρίνη [οξυ-, δεοξυ- και μεθαιμοσφαιρίνη], νερό, πρωτεΐνη, το νουκλεϊκό οξύ, χολερυθρίνη κλπ) είτε εξωγενώς (πχ μελάνι τατουάζ), και απορροφά συγκεκριμένα μήκη κύματος ανάλογα με το συντελεστή απορρόφησής της. Έτσι, κατά τη διαδικασία μιας θεραπείας με laser, πρέπει να επιλεγθεί ένας κατάλληλος χρωμοφόρος-στόχος που θα απορροφήσει την ενέργεια της δέσμης, ώστε να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. [51] Η μελανίνη αποτελεί τον πρωταρχικό χρωμοφόρο-στόχο της θεραπείας με laser για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών. [33]

Η θεραπευτική εφαρμογή των laser στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών έγκειται στην αρχή της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης. Σύμφωνα με αυτήν την αρχή, όταν εκπέμπεται ενέργεια σε συγκεκριμένο μήκος κύματος που απορροφάται επιλεκτικά από ένα χρωμοφόρο-στόχο και με παλμούς επαρκώς σύντομους, δηλαδή μικρότερους από το χρόνο θερμικής χαλάρωσης του χρωμοφόρου-στόχου, τότε η ενέργεια περιορίζεται στο χρωμοφόρο και απορροφάται από αυτόν, ο οποίος, κατά συνέπεια, θερμαίνεται επιλεκτικά και υπόκειται σε θερμική βλάβη, [Anderson et al., 1989 <sup>2</sup>, 7, 24, 25] ενώ προκαλείται ασήμαντη βλάβη στους παρακείμενους ιστούς. [7] Όταν ένα αντικείμενο θερμαίνεται, ως χρόνος θερμικής χαλάρωσης ή ανάπαυσής του (Thermal Relaxation Time – *TRT*) ορίζεται ο χρόνος που απαιτείται για να αποβάλει το 50% της θερμοκρασίας που απέκτησε. [51] Έτσι, η επιλεκτική θέρμανση του χρωμοφόρου-στόχου επιτυγχάνεται όταν η ενέργεια προσπίπτει και απορροφάται με ταχύτερο ρυθμό από το ρυθμό ψύξης του. [18] Εάν ο χρόνος παράδοσης της ενέργειας υπερβαίνει τον TRT του στόχου, τότε δεν υφίσταται βλάβη αυτός, αλλά η ενέργεια διαχέεται στους γύρω ιστούς, οι οποίοι υφίστανται θερμική βλάβη με τη σειρά τους. [51] Οι παλμοί των laser είναι της τάξης των νανοδευτερολέπτων, [2] πολύ πιο σύντομοι από τον TRT της μελανίνης· τα μελανοσώματα απαιτούν παλμούς τάξης μεγέθους μικρότερης του microsecond ( $< 1 \mu s$ ), [7] περίπου μεταξύ 50 έως 500 ns για την επιλεκτική καταστροφή τους. Κατά αυτόν τον τρόπο, σύμφωνα με την επιλεκτική φωτοθερμόλυση μπορεί να επιτευχθεί βλάβη από συστήματα laser με υψηλές θερμοκρασίες στα μελανοσώματα που περιέχουν τη μελανίνη, με μικρό κίνδυνο ουλής, επειδή η θέρμανση του παρακείμενου δερματικού ιστού

ελαχιστοποιείται. [18] Συμπερασματικά, η αρχή της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης επιτρέπει την επιλογή του κατάλληλου μήκους κύματος, της διάρκειας του παλμού και της ενέργειας του παρεχόμενου φωτός για έναν συγκεκριμένο στόχο. [Lee, 2003<sup>35</sup>]

Υπάρχει και η έννοια της υποκυτταρικής επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης που προτάθηκε από τους Mun et al. το 2011 και εφαρμόζεται στην τόνωση με laser, σύμφωνα με την οποία η χρήση μιας δέσμης επίπεδης κορυφής, υψηλής ισχύος και εξαιρετικά σύντομης διάρκειας παλμού (5 ns) οδηγούν στην καταστροφή μόνο της μελανίνης στα κύτταρα-στόχους, διατηρώντας το κύτταρο ζωντανό. [5]

Τα βέλτιστα μήκη κύματος που απορροφώνται από τη μελανίνη είναι από 630 έως 1100 nm, γιατί επιτυγχάνεται αφενός πολύ καλή διείσδυση στο δέρμα και αφετέρου η απορρόφηση της φωτεινής ενέργειας σε αυτά τα μήκη κύματος γίνεται από την μελανίνη και όχι από την αιμοσφαιρίνη. Γενικά, η απορρόφηση από τη μελανίνη μειώνεται όσο αυξάνεται το μήκος κύματος, αλλά ένα μεγαλύτερο μήκος κύματος επιτρέπει βαθύτερη διείσδυση στο δέρμα. Τα μικρότερα μήκη κύματος (< 600 nm) προκαλούν βλάβες με χαμηλότερη ροή ενέργειας, ενώ τα μεγαλύτερα μήκη κύματος (> 600 nm) διεισδύουν μεν βαθύτερα, αλλά χρειάζονται περισσότερη ενέργεια για να προκαλέσουν βλάβη στα μελανοσώματα. Η απορρόφηση από τη μελανίνη εκτείνεται από το βαθύ υπεριώδες έως το ορατό και μέχρι το φάσμα του εγγύς υπέρυθρου. [18] Μάλιστα, λόγω του ευρέος αυτού φάσματος απορρόφησης της μελανίνης (250 – 1200 nm), η ενέργεια που προορίζεται για βαθύτερους δερματικούς στόχους ενδέχεται να απορροφηθεί εντός της μελαγχρωματικής επιδερμίδας, με συνέπεια την εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η εμφάνιση δυσχρωμιών, φυσαλίδων και ουλών. [17]

Κατά την ακτινοβολία του δέρματος με μήκη κύματος μεταξύ 400 και 600 nm, η οξυαιμοσφαιρίνη ανταγωνίζεται έντονα τη μελανίνη για την απορρόφηση της ενέργειας της φωτεινής δέσμης, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειακών βλαβών, κατά κύριο λόγο (οι κίτρινοι παλμοί λέιζερ 577 nm απορροφώνται έντονα από τις αιμοσφαιρίνες και οδηγούν κυρίως σε μικροαγγειακό τραυματισμό [2]). Σε μεγαλύτερα ορατά μήκη κύματος (> 600 nm), κυριαρχεί η απορρόφηση από τη μελανίνη έναντι των χρωστικών του αίματος, με συνέπεια τη βλάβη που περιορίζεται στις μελανινοφόρες δομές. [25] Τα πράσινα (PDL 510 nm, Q-Switched Nd:YAG 532 nm), κόκκινα (Q-Switched ρουμπινιού 694 nm) ή εγγύς υπέρυθρα (Q-Switched αλεξανδρίτη 755 nm και Nd:YAG 1064 nm) laser είναι ειδικά για τις χρωστικές ουσίες και παράγουν φως που χρησιμοποιείται για την επιλεκτική στόχευση των ενδοκυτταρικών μελανοσωμάτων. [17] Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν εξαρτάται

μόνο από το μήκος κύματος, αλλά και από τη σωστή διάρκεια του παλμού και την επαρκή ένταση της ενέργειας. [23]

### **5.3.1. Αντιμετώπιση μελαγχρωματικών αλλοιώσεων και αφαίρεση τατουάζ**

Η θεραπευτική χρήση των συσκευών laser έγκειται στην εκπομπή μιας μονοχρωματικής, υψηλής έντασης ενέργειας δέσμης φωτός που απορροφάται από τη μελανίνη του δέρματος, με συνέπεια την καταστροφή της τελευταίας. [4] Το φως που απορροφάται από τη μελανίνη κυμαίνεται σε ένα ευρύ φάσμα μηκών κύματος, από 250 έως 1200 nm. [51] Έτσι, για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων της επιδερμίδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχεδόν οποιοδήποτε laser με επαρκή ισχύ που να έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει θερμική μετουσίωση των κυττάρων-στόχων. [18, 51] Παράλληλα, ο περιορισμένος χρόνος έκθεσης υπό τη δέσμη laser συντελεί στο να περιορίζεται στο στόχο η θερμότητα που παράγεται από την αλληλεπίδραση του λέιζερ με τον ιστό, [18] καθώς τα μελανοσώματα έχουν μικρό χρόνο θερμικής χαλάρωσης, στην περιοχή των 50 - 500 ns. [71]

Τα διάφορα laser χρησιμεύουν στην αντιμετώπιση των επιδερμικών και δερματικών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων που προκαλούνται από κυτταρική μελάγχρωση, μέσω της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης, όμως, τόσο τα laser όσο και τα IPL έχουν μεταβλητή χρησιμότητα για το δερματικό μέλασμα και τη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, επειδή οι αιτιολογικοί παράγοντες που τα προκαλούν ενδέχεται να παραμένουν και να οδηγούν σε υποτροπή. [51]

Η επιλογή της κατάλληλης κάθε φορά θεραπείας εξαρτάται από τη θέση της βλάβης (επιδερμική, δερματική ή μικτή), τον τρόπο με τον οποίο είναι συσσωρευμένη η χρωστική (ενδοκυτταρική ή εξωκυτταρική) και τη φύση της (μελανίνη ή σωματίδιο τατουάζ). [51] Γενικότερα, τα μεγαλύτερα μήκη κύματος διεισδύουν βαθύτερα και είναι καταλληλότερα για τις δερματικές βλάβες, αλλά η απορρόφηση της μελανίνης είναι καλύτερη με μικρότερα μήκη κύματος. [71]

Τα laser συνεχούς κύματος όπως το CO<sub>2</sub> (10600 nm) ή το Er:YAG (2940 nm) που στοχεύουν το νερό ως χρωμοφόρο στην επιδερμίδα χρησιμεύουν στην αφαίρεση των επιφανειακών χρωστικών του δέρματος, ιδίως της σμηγματορροϊκής κεράτωσης και των «ανθεκτικών σε Q-switched» κηλίδων Café-au-lait. Το IPL (500 έως 1200 nm) χρησιμεύει στην αντιμετώπιση βλαβών όπως οι ηλιακές φακίδες και το μέλασμα. [51] Τα δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται βαθιά στο χόριο παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στο φως του

laser μικρού παλμού και, για αυτό το λόγο, συχνά επιτυγχάνεται πλήρης εκκαθάριση της βλάβης με παράλληλη απουσία ανεπιθύμητων αλλαγών στην υφή του δέρματος. [18] Έτσι, η υψηλή μέγιστη ισχύς τους και το εξαιρετικά μικρό εύρος παλμού (της τάξης των ns) καθιστά τα Q-switched laser (ρουμπινιού 694 nm, αλεξανδρίτη 755 nm, Nd:YAG 532 nm και 1064 nm) ιδανικότερα για τη θεραπεία διαφόρων επιδερμικών, δερματικών και μικτών αλλοιώσεων. Το Q-switched Nd:YAG, καθώς παρουσιάζει μειωμένο κίνδυνο τραυματισμού της επιδερμίδας και εμφάνισης χρωστικών αλλοιώσεων, θεωρείται ιδανικό για τη θεραπεία δερματικών βλαβών, όπως ο σπίλος Ota, [51] και κατάλληλο για σκουρόχρωμους τύπους δέρματος. [18, 51] Γενικά, όμως, η θεραπευτική χρήση laser στην αντιμετώπιση της υπερμελάγχρωσης του προσώπου παρουσιάζει απρόβλεπτα αποτελέσματα, συχνές υποτροπές και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερ- και υπομελάγχρωσης. [71]

Οι μη επεμβατικές ή μη αφαιρετικές θεραπευτικές επεμβάσεις με laser έγκεινται στο ότι η δέσμη φωτός διέρχεται από την επιδερμίδα χωρίς να προκαλεί σημαντική ή επιζήμια επίδραση, προκαλώντας θερμική βλάβη στα κατώτερα στρώματα του χόριου, ενθαρρύνοντας έτσι τη δημιουργία κολλαγόνου. Τα μήκη κύματος που έχουν χρησιμοποιηθεί κυμαίνονται από 585 έως 1540 nm, καθώς και το έντονο παλμικό φως πολλαπλών μηκών κύματος που παρέχεται με λάμπα φλας (flashlamp). [35]

Μια τεχνική που έμμεσα επιτυγχάνει τη λεύκανση του δέρματος αποτελεί η μη αφαιρετική επιφανειακή ανάπλαση (Non ablative laser resurfacing) ή αναζωογόνηση του δέρματος, με πλεονέκτημα την έλλειψη χρόνου διακοπής της θεραπείας για τους ασθενείς. [51] Τα μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται στοχεύοντας σε διακριτά χρωμοφόρα, όπως η μελανίνη, η αιμοσφαιρίνη και το νερό, επιτυγχάνουν βάθος διείσδυσης πολύ μεγαλύτερο από εκείνο των laser διοξειδίου του άνθρακα ή έρβιου:YAG (Er:YAG). [35] Η μέθοδος αυτή, σε γενικές γραμμές, αφορά μια σωρεία διεργασιών, όπως πρόκληση αγγειακών βλαβών, απόπτωση, εξάτμιση νερού στο χόριο και πρόκληση οίδηματος, με αποτέλεσμα την έναρξη φλεγμονωδών διεργασιών που οδηγούν στην επιθυμητή δημιουργία νέου κολλαγόνου. Έτσι, η κατά συνέπεια αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών, η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και η ομαλοποίηση του θηλώδους χόριου καθιστούν το δέρμα πιο σφιχτό, σφριγηλό και τονωμένο. Για τη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται διάφορες συσκευές laser, όπως τα παλλόμενης χρωστικής (PDL), τα διοδικά 1450 nm και τα λέιζερ Erbium:glass 1540 nm, καθώς και οι συσκευές έντονου παλμικού φωτός (IPL). Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου περιλαμβάνουν παροδικό πόνο, οίδημα και ερύθημα, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται ουλές, φυσαλίδες και χρωματικές αλλοιώσεις. [51]

Μια παρεμφερή μέθοδο αναζωογόνησης αποτελεί η κλασματική επιφανειακή ανάπλαση (fractional resurfacing) ή κλασματική φωτοθερμόλυση. Ενώ στην επιλεκτική φωτοθερμόλυση επιλέγεται μια περιοχή-στόχος που καταστρέφεται εξ ολοκλήρου, με τη μέθοδο της κλασματικής φωτοθερμόλυσης επιτυγχάνεται η καταστροφή μόνο ορισμένων ζωνών εντός της περιοχής-στόχου, αφήνοντας τις υπόλοιπες ζώνες εντός της περιοχής αυτής εντελώς ανέπαφες (κλασματική βλάβη της περιοχής). Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται ταχύτερη επούλωση του δέρματος, καθώς ο ανέπαφος ιστός της περιοχής-στόχου συντελεί στη γρήγορη πλήρωση με νέα κύτταρα της κατεστραμμένης περιοχής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου περιλαμβάνουν ερύθημα και οίδημα που υποχωρούν γρήγορα, υπο- ή υπερμελάγχρωση που υποχωρούν σε 3 έως 6 μήνες, ενώ σπανιότερα επιφανειακό έγκαυμα ή φυσαλίδες. [51]

Γενικά, αυτές οι θεραπείες αναζωογόνησης αποσκοπούν, μεταξύ άλλων, στη μείωση/αφαίρεση των λεπτών γραμμών και ρυτίδων και τη βελτίωση των βαθύτερων ρυτίδων, την αποκατάσταση του φωτογηρασμένου δέρματος, τη βελτίωση των μελαγχρωματικών βλαβών και τη λεύκανση του δέρματος από επιφανειακές βλάβες, την αντιμετώπιση τηλαγγειεκτασιών, ατροφικών ουλών ακμής ή ανεμοβλογιάς και την εξομάλυνση του δέρματος. [51]

Αναφορικά με την αντιμετώπιση του μελάσματος, η χρήση laser αποτελεί θεραπεία τρίτης γραμμής και εφαρμόζεται στην περίπτωση ανθεκτικού μελάσματος [5, 7, 61, 70] στην τοπική θεραπεία ή στη χημική απολέπιση ή όταν ο ίδιος ο ασθενής επιθυμεί έναν πιο σύντομο τρόπο βελτίωσης. Όπως και τα χημικά peeling, η θεραπευτική χρήση laser επιταχύνει την απομάκρυνση της παθογενούς μελανίνης, αλλά δεν αποσκοπεί στην καταστολή της ίδιας της παραγωγής μελανίνης. [70] Η θεραπεία του μελάσματος με laser έγκειται στη μείωση του αριθμού των μελανοκυττάρων και στην εξάλειψη της μελανίνης στα γύρω κερατινοκύτταρα. Παράλληλα, η στόχευση των αιμοφόρων αγγείων μαζί με τη μελανίνη αφενός είναι αποτελεσματική και αφετέρου παρουσιάζει λιγότερες πιθανότητες υποτροπής της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας. [7]

Συσκευές έντονου παλμικού φωτός (IPL), τα Q-switched Nd:YAG 1064 nm, αλεξανδρίτη 755 nm και ρουμπινιού 694 nm, Er:YAG 2940 nm, τα laser διοδίου 840 nm, PDL 595 nm, μη-αφαιρετικά κλασματικά 1550 nm με επικάλυψη έρβιου (Er) και υπερπαλμικά (ultra-pulsed) CO<sub>2</sub> λέιζερ παρουσιάζουν επιτυχία στη θεραπεία του μελάσματος. [7] Εναλλακτικά, τα PDL 585 nm και τα laser βρωμιούχου χαλκού (CuBr) 511 – 578 nm, χρησιμοποιούνται στοχεύοντας το αγγειακό συστατικό του μελάσματος. [70] Ο συνδυασμός παλμικών λέιζερ CO<sub>2</sub> και αλεξανδρίτη επιδεικνύουν μεγάλη

αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του μελάσματος, όπως και ο συνδυασμός laser με τοπικούς παράγοντες λεύκανσης που παρουσιάζει καλύτερα και μεγαλύτερης διαρκείας αποτελέσματα, ενώ ο συνδυασμός μικροδερμοαπόξεσης και χαμηλής ροής Q-Switched Nd:YAG laser στην αντιμετώπιση μελάσματος μικτού τύπου, χαρακτηρίζεται από ελάχιστες παρενέργειες και μακροχρόνια ύφεση. [7]

Η σύγκριση του Q-switched Nd:YAG laser χαμηλής ροής με το Q-switched αλεξανδρίτη 755 nm laser χαμηλής ροής στη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού μικτού τύπου μελάσματος του προσώπου δείχνει ότι και τα 2 επιδεικνύουν ανάλογη αποτελεσματικότητα, ενώ το Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm με κλασματική λειτουργία (Pixel), γενικότερα στη θεραπεία του μελάσματος, δείχνει αποτελεσματικό και ασφαλές και παρουσιάζει χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης υποτροπής της νόσου από ό,τι το Q-switched Nd:YAG χαμηλής ροής και μεγάλου μεγέθους σημείο. [5]

Μια μέθοδος που παρουσιάζει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του μελάσματος του προσώπου αποτελεί η τόνωση με laser με τη λειτουργία φωτοακουστικού διπλού παλμού που περιλαμβάνει τη διάσπαση ενός παλμού laser σε δύο, με μεσοδιάστημα μεταξύ τους 100 μικροδευτερόλεπτα, επιτυγχάνοντας, έτσι, τη μείωση της ενέργειας στο μισό από αυτή που θα παρείχε ένας ενιαίος παλμός υψηλής μέγιστης ενέργειας. Η μέθοδος αυτή συνιστάται για άτομα με ευαίσθητο δέρμα ή χαμηλή ανοχή στον πόνο. [5]

Τα τατουάζ αποτελούν μια μορφή εξωγενούς μελάγχρωσης και αποτελούνται από διαφορετικά χρώματα και χρωστικές ουσίες. Οι χρωστικές των τατουάζ σπανίως υπόκεινται σε ελέγχους ή ρυθμιστικά πλαίσια. Τα ανόργανα άλατα βαρέων μετάλλων και τα οξειδία στοιχείων όπως χρώμιο, υδράργυρος, αλουμίνιο, χαλκός, τιτάνιο, κάδμιο, μόλυβδος, σίδηρος και κοβάλτιο αποτελούσαν μέχρι πρόσφατως τους χρωστικούς παράγοντες των τατουάζ, ενώ τελευταία τείνουν να χρησιμοποιούνται οργανικές χρωστικές ουσίες, ιδίως αζω- και πολυκυκλικές ενώσεις, οι οποίες θεωρούνται ασφαλέστερες και καλά ανεκτές από το δέρμα, αν και παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις και φωτοτοξικότητα. [18]

Και στην αφαίρεση των χρωστικών των τατουάζ, τα Q-switched laser έχουν αποδειχθεί τα πιο αποτελεσματικά: τα Nd:YAG 1064 nm, αλεξανδρίτη 755 nm και ρουμπινιού 694 nm για πολύχρωμα και μαύρα μελάνια και το Nd:YAG 532 nm για κόκκινο μελάνι παρουσιάζουν εξαιρετικά αποτελέσματα. [18, 51] Για πράσινο μελάνι πιο αποτελεσματικό δείχνει το laser αλεξανδρίτη 755 nm, μετά το laser ρουμπινιού 694 nm και έπεται το Nd:YAG 1064 nm. [51] Μόνο ένα σύστημα laser δεν επαρκεί για την

αφαίρεση όλων των διαθέσιμων μελανιών, αφού πολλά μήκη κύματος απαιτούνται για την αντιμετώπιση πολύχρωμων τατουάζ. Συγκεκριμένα, η μέγιστη απορροφητικότητα της ακτινοβολίας laser από τα τατουάζ εντοπίζεται στις εξής περιοχές:

- κόκκινα τατουάζ, από 505 έως 560 nm (πράσινο φάσμα)
- πράσινα τατουάζ, από 630 έως 730 nm (κόκκινο φάσμα)
- μπλε-πράσινο τατουάζ, σε δύο εύρη μηκών κύματος, από 400 έως 450 nm και από 505 έως 560 nm (μπλε-μωβ και πράσινο φάσμα)
- κίτρινα τατουάζ από 450 έως 510 nm (μπλε-πράσινο φάσμα)
- μωβ τατουάζ από τα 550 έως 640 nm (πράσινο-κίτρινο-πορτοκαλί-κόκκινο φάσμα)
- μπλε τατουάζ από 620 έως 730 nm (κόκκινο φάσμα)
- πορτοκαλί τατουάζ από τα 500 έως 525 nm (πράσινο φάσμα)
- μαύρο και γκρι τατουάζ απορροφούν ευρέως στο ορατό φάσμα, αλλά πιο αποτελεσματικά απορροφούν την ακτινοβολία laser των 600 έως 800 nm. [18]

Με την εφαρμογή του τατουάζ στο δέρμα, τα σωματίδια της χρωστικής του συσσωματώνονται στους ινοβλάστες, τα μακροφάγα και περιστασιακά υπάρχουν ως κόκκοι χρωστικής που συνδέονται με τη μεμβράνη. Το laser προκαλεί επιλεκτικό κατακερματισμό αυτών των κυττάρων που περιέχουν τη χρωστική ουσία, με συνέπεια τα σωματίδια χρωστικής να διαχωρίζονται και να διασκορπίζονται εξωκυτταρικά, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση που εμφανίζεται εντός 24 ωρών. Έπειτα από δυο εβδομάδες, τα σωματίδια μελανιού τατουάζ που έχουν τροποποιηθεί με λέιζερ βρίσκονται ξανά συσσωματωμένα στον ίδιο τύπο δερματικών κυττάρων. [18]

Υπάρχουν πέντε τύποι τατουάζ:

- επαγγελματικά τατουάζ που περιέχουν ποικιλία χρωστικών, είναι αρκετά δύσκολο να αφαιρεθούν και συνήθως απαιτούν από 10 συνεδρίες και πάνω
- ερασιτεχνικά τατουάζ που είναι λιγότερο πυκνά, είναι πιο εύκολο να αφαιρεθούν και απαιτούν πιο λίγες συνεδρίες
- τραυματικά τατουάζ που συνήθως έχουν ελάχιστη χρωστική, επιφανειακά, και συχνά αφαιρούνται με λίγες θεραπείες
- καλλυντικά τατουάζ που ενδέχεται να περιέχουν χρώματα που μπορεί να σκουρύνουν (λευκό, ανοιχτό ροζ ή ορισμένα καφέ χρώματα), οπότε απαιτείται δοκιμαστική εφαρμογή σε ένα σημείο, το οποίο ίσως χρειαστεί να ξαναδοκιμαστεί έως ότου αποδειχτεί ότι το μελάνι μπορεί να αποχρωματιστεί πριν συνεχίσει μια ολοκληρωμένη θεραπεία



- φαρμακευτικά τατουάζ [18]

Η αφαίρεση του τατουάζ απαιτεί συνήθως πολλαπλές συνεδρίες, σε διαστήματα 6 εβδομάδων ή περισσότερο για επαρκή καθαρισμό, ενώ η επίτευξη πλήρους καθαρισμού δεν είναι πάντα εφικτή. Επίσης, οποιοδήποτε χρώμα τατουάζ μπορεί δυνητικά να προκαλέσει την εμφάνιση τοπικών αλλεργικών αντιδράσεων. [18]

Η τρέχουσα έρευνα για την αφαίρεση των τατουάζ με laser επικεντρώνεται στα laser που εκπέμπουν με παλμούς πικοδευτερολέπτων (pico laser), τα οποία θεωρείται ότι προκαλούν τη βέλτιστη φωτομηχανική διάσπαση των σωματιδίων των μελανιών τατουάζ. [18]

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με laser, αυτές γενικά περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, [18] δυσφορία, ερυθρότητα και ήπιο οίδημα. [4] Μετά από θεραπεία με laser 694 ή 755 nm συχνά παρατηρείται παροδική υπομελάγχρωση, επειδή η απορρόφηση από τη μελανίνη είναι πολύ ισχυρή σε αυτά τα μήκη κύματος, ενώ οι επαναλαμβανόμενες συνεδρίες, και μάλιστα με υψηλές εντάσεις δέσμης φωτός, δύνανται να οδηγήσουν σε μόνιμη υπομελάγχρωση. [18] Η πρόκληση βλάβης στον περιβάλλοντα ιστό μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια και καθυστερημένη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. [71] Η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, εν γένει, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιονδήποτε ασθενή, ανεξαρτήτου ηλικίας ή τύπου δέρματος, αλλά, ως επί το πλείστον πλήττει σκούρους τύπους δέρματος. [50] Δε συνιστάται, γενικά, η χρήση laser σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα. [4] Η υπερβολική ένταση της δέσμης laser μπορεί, επιπλέον, να προκαλέσει επιδερμικό ερύθημα, επιφανειακό έγκαυμα ή βαθύ δερματικό έγκαυμα. ακόμα και ουλές [51] και σπάνια επιφανειακές διαβρώσεις και φυσαλίδες. [50] Τέλος, δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με laser αποτελούν η εμφάνιση παροδικής υπερμελάγχρωσης που συνήθως υποχωρεί από μόνη της στους επόμενους 3 – 6 μήνες και υπομελάγχρωσης που συνήθως υποχωρεί μέσα σε λίγες εβδομάδες, η εμφάνιση λοιμώξεων, καθώς και η αδυναμία επίτευξης ενός επιθυμητού και σταθερού αποτελέσματος, [81] η οποία ενδέχεται να οφείλεται σε λάθος επιλογή της μεθόδου θεραπείας και των παραμέτρων της, ακόμα και σε λάθος χειρισμούς του θεράποντα που την εφαρμόζει.

Σε γενικές γραμμές, οι εφαρμογές θεραπείας με laser δεν πρέπει να εκτελούνται κατά τη θερινή περίοδο. [50] Επίσης, ο τύπος της βλάβης και ο τύπος δέρματος του ασθενούς είναι αυτά που θα καθορίσουν την τελική επιλογή της θεραπείας. Η άμεση λεύκανση του δέρματος με ελάχιστη ή μηδαμινή επιδερμική βλάβη αποτελεί το ιδανικό αποτέλεσμα. Επίσης, η ένταση της προσπίπτουσας δέσμης φωτός έχει μεγάλη σημασία

στην επίτευξη του τελικού αποτελέσματος· αν είναι πολύ χαμηλή επιτυγχάνεται ελάχιστη λεύκανση, ενώ αν είναι πολύ υψηλή, οδηγεί σε λύση της επιδερμίδας και σε πιθανή εμφάνιση αιμορραγίας, ακόμα και ουλών, σπανιότερα. Η χρήση μεγαλύτερων μεγεθών σημείων laser (spot size) έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της επιδερμικής βλάβης και λιγότερες αλλαγές στην υφή. Η άμεση λεύκανση της υπό θεραπείας περιοχής διαρκεί περίπου 15 λεπτά, ενώ παρατηρείται κνίδωση περιμετρικά. Η θεραπευμένη περιοχή συνήθως σκουραίνει κατά τις επόμενες ημέρες και αναπτύσσει μια κρούστα που αποπίπτει από την επιδερμίδα σε 7 – 10 ημέρες. Ενώ συνήθως δεν απαιτείται αναισθησία για τις δερματικές μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, στη θεραπεία μεγάλων περιοχών, μπορεί να χρειαστεί τοπική ή ενδοδερμική αναισθησία. [18]

Πριν από τη θεραπεία, αντενδείκνυται η έκθεση στον ήλιο, το μαύρισμα, καθώς και τα ρετινοειδή και τα φωτοευαίσθητοποιητικά φάρμακα που αυξάνουν τις πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών. [51] Όταν υπάρχει ενδεχόμενο πόνου από τη χρήση των laser, εφαρμόζεται τοπική αναισθητική κρέμα 1 ώρα πριν από τη θεραπεία, που θεωρείται επαρκής χρόνος για να δράσει, και η οποία μετά θα αφαιρεθεί από την επιφάνεια του δέρματος πριν αρχίσει η θεραπεία. [18, 51, 81] Η χρήση μεγαλύτερου μεγέθους σημείου [18, 51] και βέλτιστης ισχύος προτιμάται για την αποφυγή επιδερμικής βλάβης. [51] Για μετά τη θεραπεία συνιστάται χρήση αντιβιοτικής κρέμας για λίγες ημέρες, αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο παράλληλα με ηλιοπροστασία [18, 51, 81] (προστασία από UVB, UVA και μπλε φως [50]) και τοπική εφαρμογή λευκαντικών κρεμών τη νύχτα για την πρόληψη της υπερμελάγχρωσης που προκαλείται από τη θεραπεία με laser. Επίσης, το δέρμα που μετά τη θεραπεία γίνεται πιο ξηρό, χρειάζεται προστασία από τη θερμότητα και εφαρμογή ενυδατικών και καταπραϋντικών προϊόντων. [51, 81]

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι, σε γενικές γραμμές, για την επιτυχή αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων χρειάζονται πολλαπλές συνεδρίες θεραπειών laser, [70, 81] κατά μέσο όρο 10 – 16. [81]

Ακολουθεί μια ενδεικτική αναφορά σε τύπους laser και εκπομπής φωτός.

### **5.3.2. Πηγές έντονου παλμικού φωτός**

Τα συστήματα έντονου παλμικού φωτός (Intense Pulsed Light – IPL) είναι πηγές εκπομπής μη σύμφωνου, πολυχρωματικού φωτός υψηλής έντασης και εκπέμπουν με μεγάλο εύρος παλμού χιλιοστών του δευτερολέπτου σε ένα ευρύ φάσμα μήκους κύματος

515 - 1200 nm, [18, 24, 33, 44, 51, 70] ενώ τα χαμηλότερα μήκη κύματος, συνήθως από 515 έως 755 nm, μπορούν να εξαλειφθούν με διάφορα φίλτρα αποκοπής. Παράλληλα, υπάρχει και το I<sup>2</sup>PL, το έντονο παλμικό φως δεύτερης γενιάς, όπου εξαλείφονται τα μήκη κύματος από 900 έως 1200 nm. [51] Η μέγιστη οπτική ισχύς ανά παλμό φτάνει τα 20000 Watt και επιτυγχάνεται με συστοιχίες πυκνωτών. [51] Η διάρκεια του παλμού παρέχει μεγαλύτερη θερμική διάχυση και μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. Το μέγεθος της κεφαλής IPL είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τα spots των laser, γεγονός που συντελεί στην ταχεία θεραπεία μεγάλων περιοχών. [70] Το έντονο παλμικό φως παρέχεται από λυχνία φλας (flashlamp). [35] Ο μηχανισμός δράσης των IPL έγκειται στο ότι η φωτεινή ενέργεια μετατρέπεται σε θερμική ενέργεια που προκαλεί θερμική καταστροφή στη συγκεκριμένη περιοχή-στόχο. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται μη-αφαιρετικός, αφού στοχεύονται οι χαμηλότερες στιβάδες του δέρματος, χωρίς να επηρεάζονται οι επιφανειακές στιβάδες της επιδερμίδας.

Το IPL έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία μιας ποικιλίας καλοήθων μελαγχρωματικών και αγγειακών βλαβών. [7] Λόγω του ευρέος φάσματος των πιθανών συνδυασμών των μηκών κύματος, της διάρκειας παλμού, των διαστημάτων παλμού και των ροών, το IPL έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματικό στη θεραπεία φωτοκαταστραμμένων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, όπως οι ηλιακές φακίδες και η γενικευμένη δυσχρωμία. [18] Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην τοπική θεραπεία για να επιταχυνθεί η βελτίωση των βλαβών. [25] Όμως, λόγω του ότι έχει τη δυνατότητα να στοχεύει όλες τις χρωστικές ουσίες, στην περίπτωση αντιμετώπισης μελαγχρωματικής βλάβης σε πιο σκουρόχρωμο δέρμα μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην περιμετρική φυσιολογική περιοχή, για αυτό συνιστάται σε άτομα με φωτότυπο κατά Fitzpatrick I έως III. [24, 70]

Το φάσμα εκπομπής του IPL περιλαμβάνει φως απορροφήσιμο από όλα τα χρωμοφόρα του δέρματος (μελανίνη, αιμοσφαιρίνη και νερό), ενώ σετ φίλτρων επιτρέπουν τη στόχευση επιλεκτικών χρωμοφόρων (μελανίνη έναντι αιμοσφαιρίνης) και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων μελαγχρωματικών διαταραχών, αλλά παρουσιάζει επιτυχία στην εκκαθάριση των επιδερμικών μελαγχρώσεων και αγγειακών βλαβών, όπως το επιδερμικό μέλασμα, και όχι τόσο ικανοποιητικά αποτελέσματα στο μικτού ή δερματικού τύπου μέλασμα. [25, 33, 44, 70] λόγω του υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, η θεραπεία του μικτού μελάσματος θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιηλιακή προστασία και τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων. [25] Η καλύτερη προσέγγιση είναι η χρήση χαμηλής ενέργειας και η

διατήρηση μεγάλων διαστημάτων παλμών. [33] Αναφορικά με το μηχανισμό δράσης του στη θεραπεία του μελάσματος, προκαλεί επιδερμική πήξη λόγω της φωτοθερμόλυσης που είναι δευτερογενής στην απορρόφηση φωτεινής ενέργειας από τη μελανίνη στα κερατινοκύτταρα και τα μελανοκύτταρα· έτσι, σχηματίζονται «μικρο-κρούστες» που περιέχουν μελανίνη, οι οποίες και αποβάλλονται (αποπίπτουν) από την επιδερμίδα. [7, 25] Η χρήση IPL θεωρείται, επίσης, ένας ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας για το ανθεκτικό μέλασμα, [25, 61] ενώ η ελάχιστη προεγχειρητική προετοιμασία, η εύκολη εφαρμογή, η ελάχιστη φροντίδα μετά τη θεραπεία και η έλλειψη χρόνου διακοπής καθιστούν τη χρήση του ως μια καλή επιλογή. [7]

### 5.3.3. Laser συνεχούς κύματος

Ένα laser CW (continuous ή constant wave laser – *CW laser*) παρέχει μια σταθερή ροή εκπεμπόμενου φωτός που μετρείται ως μέση ισχύς σε Watt (W) ή κιλοβάτ (kW). [23] Τα συνεχούς κύματος και τα σχεδόν συνεχούς (quasi-continuous) laser, όταν χρησιμοποιούνται σωστά, μπορούν να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του μελάσματος. Τέτοια laser αποτελούν τα CW laser αργού (488 και 514 nm), CW laser χρωστικής (577 και 585 nm), CW κρυπτού (521 – 530 nm), quasi-continuous CW laser ατμών χαλκού (510 και 578 nm), laser ερβίου (2940 nm) και CO<sub>2</sub> (10600 nm). [18]

Τα CW και quasi-continuous CW λέιζερ ορατού φωτός μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλεκτική αφαίρεση των επιδερμικών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, καθώς επιτυγχάνουν μόνο επιφανειακή διείσδυση, λόγω των μικρότερων μηκών κύματός τους. Τα erbium και CO<sub>2</sub> μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αφαίρεση επιδερμικών μελαγχρώσεων αποτελεσματικά, λόγω της ικανότητας στόχευσης του νερού στην επιδερμίδα. Η μη ειδική θερμική βλάβη οδηγεί στην καταστροφή της επιδερμικής μελαγχρωματικής αλλοίωσης, μέσω απογύμνωσης της επιδερμίδας. Έτσι, επιτυγχάνεται δευτερογενώς η καταστροφή της χρωστικής ουσίας και επέρχεται η επούλωση που ενδεχομένως να συνοδεύεται από ερύθημα και πιθανές αλλαγές στη χρώση και στην υφή. Γενικότερα, η χρήση των CW laser από εξειδικευμένους χειριστές παράγει επιτυχή αποτελέσματα στη θεραπεία επιδερμικών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. [18]

### 5.3.4. Laser μακρού παλμού

Ένα παλμικό laser παράγει μια πολύ σύντομη, αλλά μεγάλης έντασης εκπομπή φωτός που ακολουθείται από μια περίοδο διακοπής της εκπομπής. Ο παλμός επαναλαμβάνεται σε τακτική βάση σε ένα επαναλαμβανόμενο παλμικό laser. Ως περίοδος μεταξύ των παλμών νοείται ο χρόνος μεταξύ των παλμών και ως διάρκεια παλμού καλείται το μήκος του κάθε παλμού. Η μονάδα μέτρησης Hertz (Hz) αντιπροσωπεύει τον αριθμό των παλμών που εκπέμπονται ανά δευτερόλεπτο ( $1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$ ). Το μήκος της διάρκειας του παλμού αποτελεί ένα πρωτεύον χαρακτηριστικό για μια συσκευή παλμικού laser / φωτός. Ως παλμοί μεγάλης διάρκειας καλούνται οι παλμοί που διαρκούν μερικά χιλιοστά του δευτερολέπτου ( $10^{-3} \text{ s}$ ). [23]

Τα laser μακρού παλμού (long pulsed laser) έχουν μακρά διάρκεια παλμού, της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου, και θεωρούνται κατάλληλα για μεγάλου μεγέθους μελαγχρωματικές αλλοιώσεις (πχ σπιλοκυτταρικοί σπίλοι). Τέτοια laser είναι τα μακρού παλμού laser ρουμπινιού 694 nm, αλεξανδρίτη 755 nm, διοδικό 810 nm και Nd:YAG 1064 nm. [18]

### 5.3.5. Laser CO<sub>2</sub> και έρβιου

Τα laser CO<sub>2</sub> και έρβιου (erbium) είναι πηγές που εκπέμπουν φως σε μήκος κύματος στην περιοχή του υπέρυθρου (IR), στα 10600 nm και 2940 nm, αντίστοιχα. Αυτά τα μήκη κύματος παρουσιάζουν μεγάλο συντελεστή απορρόφησης από το νερό. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αφαίρεση της επιφανειακής επιδερμικής χρωστικής ουσίας, ιδίως τις σημηματοροϊκές κερατώσεις. Τα εν λόγω αφαιρετικά λέιζερ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ανθεκτικών τατουάζ, αφαιρώντας την επιδερμίδα αμέσως πριν από τη θεραπεία με Q-switched laser, ώστε η διαδερμική εξάλειψη των χρωστικών σωματιδίων να επιτευχθεί πιο εύκολα. [18]

Το laser erbium:YAG 2940 nm (laser γρανάτη αργιλίου υτρίου με πρόσμιξη έρβιου – *erbium-doped yttrium aluminium garnet laser*), καθώς παρουσιάζει υψηλή απορρόφηση από ιστούς που περιέχουν νερό, όταν χρησιμοποιείται στο δέρμα μπορεί να το αφαιρεί με ελάχιστη υπολειμματική θερμική βλάβη, ελαχιστοποιώντας έτσι δυνητικά τον κίνδυνο εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης. Έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία του μελάσματος, όμως σχεδόν πάντα εμφανίζεται παροδική μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση που απαιτεί άμεση και επίμονη παρέμβαση και για

αυτό το λόγο η χρήση του συνιστάται μόνο για ανθεκτικό/επαναλαμβανόμενο μέλασμα. [7, 25] Επίσης, έχει αναφερθεί επιτυχία του laser έρβιου στις «ανθεκτικές στο Q-switched laser» κηλίδες café-au-lait. [18]

### 5.3.6. Laser παλλόμενης χρωστικής

Το μικρό μήκος κύματος (510 nm) του Pulsed-Dye Laser (PDL), δηλαδή του laser παλλόμενης χρωστικής ή και παλμικού laser χρωστικής, όπως συνηθίζεται να αναφέρεται, είναι ιδανικό για τη θεραπεία επιφανειακών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, όπως οι φακίδες, οι εφηλίδες και οι επίπεδες μελαγχρωματικές σμηγματορροϊκές κερατώσεις, ενώ εξαιτίας του μικρού βάθους διείσδυσης στο δέρμα καθίσταται ακατάλληλο για θεραπεία δερματικών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. [18] Ωστόσο, είναι αποτελεσματικό στην αφαίρεση του κόκκινου, του μωβ και του πορτοκαλί χρώματος των τατουάζ. [18]

Η αγγειογένεση συμβάλλει στην παθογένεια του μελάσματος. Έτσι, το PDL στοχεύοντας το αγγειακό συστατικό σε βλάβες μελάσματος προκαλεί τη μείωση της διέγερσης των μελανοκυττάρων και των επακόλουθων υποτροπών της νόσου, [7, 24] ενώ αυξάνεται η αποτελεσματικότητά του μαζί με τοπική εφαρμογή κρέμας τριπλού συνδυασμού. [7] Στο βαθύ, δερματικό μέλασμα δεν είναι αποτελεσματικό και προκαλεί συχνά υπερμελάγχρωση που προκύπτει από τη θεραπεία. [25]

### 5.3.7. Q-switched laser – γενικά

Τα Q-switched laser εκπέμπουν υψηλής ισχύος δέσμη φωτός, παράγοντας παλμούς σε νανοδευτερόλεπτα (ns), εύρος παλμού πολύ μικρότερο από το χρόνο θερμικής χαλάρωσης (TRT) του 1 χιλιοστού του δευτερολέπτου (ms) περίπου των μελανοσωμάτων ή των σωματιδίων μελανιού τατουάζ. [18, 51] Αυτό επιτρέπεται με μια τεχνική που επινοήθηκε το 1962 και ονομάζεται μεταγωγή ποιότητας (quality switch) ή μεταγωγή Q (Q-switch), η οποία δίνει τη δυνατότητα στις συσκευές laser να παράγουν εκπομπή φωτός σε παλμούς της τάξης νανοδευτερολέπτων (ns). [51]

Κατά τη διαδικασία παραγωγής της δέσμης laser στο θάλαμο της συσκευής γίνεται η αντιστροφή πληθυσμού, δηλαδή τα διεγερμένα φωτόνια υπερβαίνουν σε αριθμό τα φωτόνια σε κατάσταση ηρεμίας, η δέσμη laser αναδύεται μέσω του ανακλαστικού κατόπτρου. Κατά τη μεταγωγή Q επιτυγχάνεται η εσκεμμένη αύξηση της ενέργειας σε

υψηλότερο επίπεδο, δηλαδή του αριθμού των διεγερμένων φωτονίων, παρεμποδίζοντας το ανακλαστικό κάτοπτρο με ένα κύτταρο Pockels, το οποίο περιέχει αδιαφανείς κρύσταλλους που γίνονται διαφανείς μόνο όταν εφαρμόζεται ηλεκτρικό ρεύμα για μερικά νανοδευτερόλεπτα, κάτι το οποίο ελέγχεται από έναν ηλεκτρονικό διακόπτη. Έτσι, όταν οι κρύσταλλοι γίνονται διαφανείς, τα συσσωρευμένα φωτόνια απελευθερώνονται μόνο για μερικά νανοδευτερόλεπτα και μετά παρεμποδίζονται ξανά για να συσσωρευτούν εκ νέου, μέσω του κυττάρου Pockels, του οποίου οι κρύσταλλοι ξαναγίνονται αδιαφανείς. Αυτές οι εξαιρετικά σύντομες εκτονώσεις παλμών υψηλής ενέργειας οδηγούν σε μηχανική φωτοακουστική βλάβη στα κύτταρα-στόχους. [51]

Υπάρχουν αρκετά Q-switched laser που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων και για αφαίρεση τατουάζ, όπως τα ρουμπινιού 694 nm, αλεξανδρίτη 755 nm, Nd:YAG 1064 nm και το διπλής συχνότητας (frequency-doubled) Q-switched Nd:YAG 532 nm, [18, 51] όπου στην πορεία της δέσμης Q-switched Nd:YAG 1064 nm εισάγεται ένας κρύσταλλος KTP που αλλάζει τη συχνότητα σε διπλάσια, έτσι ώστε να υποδιπλασιάσει το μήκος κύματος των 1064 nm στο μισό, δηλαδή 532 nm. Στην περίπτωση αυτή, δηλαδή, χρησιμοποιείται μια δέσμη laser ως πηγή ενέργειας για τη διέγερση ενός άλλου μέσου εκπομπής laser. [51]

Με τα Q-switched laser ο ρυθμός θέρμανσης και η ταχεία διαστολή που προκαλούν στους ιστούς είναι τέτοιας δυναμικότητας, ώστε αυτοί να διαλύονται από κρουστικά κύματα, σπηλαίωση (cavitation) ή ταχεία θερμική διαστολή. Έτσι, η ρήξη των μελανοσωμάτων και η πυρόλυση συνεπάγεται το σχηματισμό φυσαλίδων αέρα που σκεδάζουν το φως, με άμεσο αποτέλεσμα τη λεύκανση του δέρματος. [51]

Έχει αποδειχθεί ότι τα Q-switched laser αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά, με ασφαλή και αναπαραγωγίμο τρόπο τόσο τις επιδερμικές όσο και τις δερματικές μελαγχρωματικές βλάβες. Τα Q-switched laser που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιφανειακών μελαγχρωματικών αλλοιώσεων περιλαμβάνουν το Nd:YAG με διπλή συχνότητα 532 nm, το laser ρουμπινιού 694 nm και το laser αλεξανδρίτη 755 nm, καθώς η μελανίνη παρουσιάζει μεγάλη απορρόφηση του εκπεμπόμενου φωτός σε αυτά τα μήκη κύματος. Τα laser Q-switched ruby 694 nm, αλεξανδρίτη 755 nm και Nd:YAG 1064 nm χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βαθύτερων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, όπως ο σπίλος Ota και τα τατουάζ. [18]

### 5.3.8. Q-switched laser ρουμπινιού (694 nm)

Τα Q-switched laser ρουμπινιού (Q-switched ruby laser) ήταν τα πρώτα Q-Switched laser που δημιουργήθηκαν. [18] Εκπέμπουν δέσμη υπεριώδους φωτός σε μήκος κύματος 351 nm και διάρκεια παλμού 15 ns ή δέσμη φωτός κόκκινου χρώματος σε μήκος κύματος 694 nm και διάρκεια παλμού 40 ns. [02] Τα Q-switched ruby laser 694 nm είναι εξοπλισμένα με έναν αρθρωτό καθρέφτη βραχίονα με μεταβλητό μέγεθος σημείου 5 ή 6,5 mm, χρησιμοποιούν εύρος παλμού 28 - 40 ns και μέγιστη ροή έως και 10 J/cm<sup>2</sup>. Το μήκος κύματος των 694 nm απορροφάται καλύτερα από τη μελανίνη και ελάχιστα από την αιμοσφαιρίνη, οπότε το συγκεκριμένο laser θεωρείται πολύ αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, [7, 18] αλλά, στην πράξη, η αποτελεσματικότητα αυτού του λέιζερ για τη θεραπεία του μελάσματος εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Ο μηχανισμός δράσης του στη θεραπεία του μελάσματος είναι παρόμοιος με αυτόν του λέιζερ Q-switched Nd:YAG. [7]

Παρέχει επιτυχή αποτελέσματα στην αντιμετώπιση φακίδων και εφηλίδων, μετά από μία έως τρεις θεραπείες, οι κηλίδες Café-au-lait, ο σπίλος naevus και ο σπίλος του Becker ανταποκρίνονται μέτρια και με συχνές υποτροπές, ενώ θεωρείται θεραπεία εκλογής για δερματικές μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, όπως ο σπίλος Ota ή ο σπίλος Ito, γιατί η υψηλή παρεχόμενη ενέργεια ανά παλμό σε συνδυασμό με το μεγάλο μήκος κύματος και μέγεθος σημείου (spot size) συντελούν στη δημιουργία υψηλής ροής και βαθιάς διείσδυσης στον ιστό, με συνέπεια την αποτελεσματική στόχευση των μελανοκυττάρων εις βάθος. [18]

Στην αφαίρεση των μελανιών τατουάζ επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στο μαύρο, σκούρο μπλε και πράσινο, ενώ δεν επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στο κόκκινο ή το κίτρινο, λόγω πολύ χαμηλής απορρόφησης των μελανιών αυτών στο φάσμα εκπεμπόμενου φωτός του Q-switched ruby laser 694 nm. Κατά την αφαίρεση των τατουάζ, η ένταση της ενέργειας καθορίζεται από το βαθμό μελάγχρωσης ή την ποσότητα και το χρώμα του μελανιού. Για τις περισσότερες βλάβες συνιστάται μέγεθος κηλίδας 6,5 mm, με αρχική ροή 3 – 5 J/cm<sup>2</sup>. Λόγω υψηλής απορρόφησης από τη μελανίνη του συγκεκριμένου μήκους κύματος παρουσιάζεται συχνά το φαινόμενο της παροδικής υπομελάγχρωσης, η οποία μέχρι να υποχωρήσει μπορεί να διαρκέσει μήνες, ενώ σπάνια (σε ποσοστό 1 – 5% των περιπτώσεων), παρατηρείται μόνιμος αποχρωματισμός. [18]



### 5.3.9. Q-switched laser αλεξανδρίτη (755 nm)

Το Q-switched laser αλεξανδρίτη (Q-switched Alexandrite laser) εκπέμπει φωτεινή δέσμη στα 755 nm, με διάρκεια παλμού 50 – 100 ns, με εστίαση μεγέθους 2 – 4 mm και παρέχεται από οπτική ίνα. βραχίονα, παράγοντας ένα πιο ομοιόμορφο προφίλ δέσμης με λιγότερα θερμά σημεία. [18]

Θεωρείται ότι επιτυγχάνει ελαφρώς βαθύτερη διείσδυση από το Q-switched laser ρουμπινιού και ότι είναι αποτελεσματικό στην αφαίρεση μαύρων, μπλε και αρκετών πράσινου χρώματος μελανιών τατουάζ, και λιγότερο αποτελεσματικό στα κόκκινα ή πορτοκαλί, ενώ παρουσιάζει πιο μειωμένο κίνδυνο για παροδική υπομελάγχρωση, λόγω της ελαφρώς λιγότερης απορρόφησης μελανίνης σε σύγκριση με το ανάλογο του laser ρουμπινιού. Συνήθως χρησιμοποιείται μια αρχική ροή 5 – 6 J/cm<sup>2</sup>, ανάλογα με το μέγεθος σημείου, και παρατηρείται ερύθημα και οίδημα αμέσως μετά τη θεραπεία. [18] Επίσης, το Q-switched laser αλεξανδρίτη θεωρείται κατάλληλο για τη θεραπεία του μικτού τύπου μελάσματος προσώπου. [7]

### 5.3.10. Q-switched Nd-YAG laser

Υπάρχουν δύο είδη Q-switched Nd:YAG laser (ύτριο-αργίλιο-γρανάτης με πρόσμιξη νεοδυμίου – Quality-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet), ένα laser διπλής συχνότητας που εκπέμπει δέσμη φωτός στα 532 nm και ένα laser μονής συχνότητας που εκπέμπει δέσμη φωτός στα 1064 nm. [25] Πιο συγκεκριμένα, το Q-switched Nd:YAG laser εκπέμπει δύο μήκη κύματος, 532 και 1064 nm, με σύντομο παλμό διάρκειας 3 – 10 ns, [18, 23] ενώ οι περισσότερες συσκευές έχουν μεγέθη σημείου (spot size) 2 – 8 mm. Το μεγάλο μήκος κύματος του Q-switched Nd:YAG στα 1064 nm έχει τη μικρότερη απορρόφηση από τη μελανίνη, αλλά διεισδύει βαθύτερα στο δερματικό ιστό και θεωρείται κατάλληλο τόσο για τις επιδερμικές όσο και για τις δερματικές μελαγχρωματικές βλάβες. Παράλληλα, η χρήση κρυστάλλου διπλασιασμού συχνότητας επιτρέπει την εκπομπή μήκους κύματος 532 nm (πράσινο). [18]

Ο μηχανισμός δράσης αυτών των laser δίσταται αφενός σε ένα φωτοθερμικό αποτέλεσμα και αφετέρου σε ένα φωτομηχανικό/φωτοακουστικό φαινόμενο που βασίζεται στην αρχή της επιλεκτικής φωτοθερμόλυσης. Όταν διαθέτουν προφίλ δέσμης «top-hat» που επιτρέπει την ομοιόμορφη κατανομή ενέργειας σε μια συγκεκριμένη περιοχή μεγέθους σημείου χωρίς να δημιουργούνται αδικαιολόγητα «θερμά σημεία», παρουσιάζουν καλή

αποτελεσματικότητα με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, έχει καταστεί διαθέσιμο για ορισμένα συστήματα τελευταία ένα κλασματικό τεμάχιο χειρός, όπου η δέσμη laser χωρίζεται σε μικροακτίνες, παρέχοντας ενέργεια σε ένα μέρος ή κλάσμα της υπό θεραπείας περιοχής και χρησιμοποιείται κυρίως για την αναζωογόνηση, τις ρυτίδες και τις μελαγχρωματικές καταστάσεις, όπως το μέλασμα. [5]

Τα Q-switched Nd:YAG laser χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο των επιδερμικών όσο και των δερματικών μελαγχρωματικών βλαβών. [5] Συγκεκριμένα, η διπλασιασμένη συχνότητα Nd:YAG των 532 nm παρουσιάζει καλύτερη αποτελεσματικότητα στις επιδερμικές βλάβες, ενώ στις δερματικές ή στις μικτές (επιδερμικές-δερματικές) προτιμάται το μεγαλύτερο μήκος κύματος των 1064 nm, λόγω της βαθύτερης διείσδυσής του. [5, 23] Τα συγκεκριμένα laser μπορούν να στοχεύουν ειδικά τα μελανοσώματα στα μελανοκύτταρα, τα κερατινοκύτταρα και τα μελανοφάγα, ενώ λόγω του εξαιρετικά σύντομου εύρους παλμού (σε νανοδευτερόλεπτα) και του ρυθμιζόμενου μεγέθους σημείου (spot size) έως και 10 mm μπορούν να στοχεύουν αποτελεσματικά τη δερματική χρωστική. [5] Το laser διπλής συχνότητας έχει μήκος κύματος που απορροφάται, επίσης, από την αιμοσφαιρίνη. [18, 25] Παράλληλα, τα διπλά μήκη κύματος των 1064 nm και 532 nm τα καθιστούν κατάλληλα για τους σκουρόχρωμους τύπους του δέρματος. [5] ειδικότερα, η θεραπεία με Q-switched Nd:YAG 1064 nm laser σε σκουρόχρωμο δέρμα παρουσιάζει μειωμένο κίνδυνο επιδερμικού τραυματισμού και μελαγχρωματικής αλλοίωσης. [18]

Η χρήση των Q-switched Nd:YAG laser περιλαμβάνει μια πληθώρα θεραπευτικών εφαρμογών, όπως είναι η μη αφαιρετική επιφανειακή αποκατάσταση δέρματος μεσαίου βάθους που αποσκοπεί στη θεραπεία της φωτογήρανσης, των ρυτίδων και των ουλών ακμής, η μείωση της ανεπιθύμητης τριχοφυΐας και η αντιμετώπιση αγγειακών αλλοιώσεων, μεταξύ άλλων. [23] Ως προς την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, η χρήση του Q-switched Nd:YAG 1064 nm laser στους σπίλους Ota, Ito και Hori διακρίνεται από πολύ καλή αποτελεσματικότητα, [5, 18, 23] με πολύ σπάνιες υποτροπές μετά τον καθαρισμό της βλάβης. Η χρήση του laser στο μελαγχρωματικό λειχήνα πρέπει να γίνεται μόνο όταν έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση της νόσου και δεν υπάρχει εξάπλωσή της, οπότε το Q-switched Nd:YAG μπορεί να εκκαθαρίσει την υπολειπόμενη υπερμελάγχρωση. [5] Στις κηλίδες Café-au-lait το laser είναι αποτελεσματικό, αλλά παρουσιάζονται υποτροπές, ενώ στις φακίδες είναι, επίσης, αποτελεσματικό, αλλά ενδέχεται να εμφανιστούν δυσχρωμίες. [23] Για όλες τις παραπάνω περιπτώσεις απαιτούνται, συνήθως, πολλαπλές συνεδρίες. [5, 23]

Αναφορικά με το μέλασμα, το laser Q-switched Nd:YAG χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου. Η αποτελεσματικότητά του έγκειται στην πρόκληση υποκυτταρικής βλάβης στο άνω δερματικό αγγειακό πλέγμα και στη προαγωγή του σχηματισμού κολλαγόνου στο περιβάλλον χόριο, [7, 24] αποσκοπώντας στη δημιουργία ενός πιο ανοιχτόχρωμου και σφιχτού δέρματος. Όμως, η χρήση του παρουσιάζει προσωρινά αποτελέσματα και συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ερύθημα, οίδημα, διάστικτη υπομελάγχρωση κλπ και για αυτό δε συνιστάται η χρήση του για περισσότερες από 6 – 10 συνεδρίες ή σε εβδομαδιαία βάση. [7] Θεωρείται ότι η θεραπευτική χρήση του Q-switched Nd:YAG laser χαμηλής ροής, με επιλεκτική στόχευση των δερματικών μελανοσωμάτων, χωρίς την πρόκληση φλεγμονής ή επιδερμικής βλάβης, είναι κατάλληλη για όλους τους φωτότυπους του δέρματος, [7] αλλά ως μονοθεραπεία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολύ συχνών υποτροπών της νόσου. [5, 23] Φαίνεται ότι η χαμηλότερη ενέργεια και οι λιγότερες επαναλήψεις επιτυγχάνουν βελτίωση, η οποία για να διατηρηθεί χρειάζεται επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές συνεδρίες. [23]

Υπάρχει η τεχνική «laser τόνωσης» ή «laser προσώπου» που έγκειται στη χρήση μεγάλου μεγέθους σημείου (6 – 8 mm), χαμηλής ροής (1,6 – 3,5 J / cm<sup>2</sup>), και στην τέλεση πολλαπλής σάρωσης της υπό θεραπεία περιοχής με laser Q-switched Nd:YAG 1064 nm, κάθε 1 – 2 εβδομάδες για αρκετές εβδομάδες. [7] Η τόνωση που επιτυγχάνεται με αυτόν τον τρόπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την αναζωογόνηση του δέρματος και την αντιμετώπιση του μελάσματος, [5] όμως μπορεί να παρατηρηθεί διάστικτος αποχρωματισμός. [5, 61] Παρόλα αυτά, η τόνωση συνδυασμού Q-switched Nd:YAG και IPL δύναται να παρουσιάσει ταχύτερα αποτελέσματα σε μικτού τύπου μέλασμα από ό,τι μόνο με το laser, [5, 61] καταργώντας, έτσι, την ανάγκη για πολλαπλές εβδομαδιαίες συνεδρίες και μειώνοντας, παράλληλα, την πιθανότητα υποτροπής της νόσου, [44] ενώ, συν τοις άλλοις, αυτή η μέθοδος συνιστάται για όλους τους τύπους δέρματος. [61]

Επιπλέον, η τοπική εφαρμογή κρέμας τριπλού συνδυασμού φαίνεται ως καλή μέθοδος προετοιμασίας πριν από τη θεραπεία με χαμηλής ροής Q-switched laser [5, 7, 61] που επιτυγχάνει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μείωση της πιθανότητας εμφάνισης μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης μετά τη θεραπεία. [7] Η τροποποιημένη τόνωση με laser με ένα Q-switched Nd:YAG 1064 nm με μέγεθος σημείου 10 mm, ροή 1,2 J/cm<sup>2</sup> και ρυθμό επανάληψης 10 Hz με πολλαπλή σάρωση, που γίνεται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 6 – 10 συνεδρίες, θεωρείται καλύτερη για ασθενείς με ευαίσθητο δέρμα και παρουσιάζει λιγότερες πιθανότητες υπομελάγχρωσης. [5]

Αναφορικά με την αφαίρεση των τατουάζ, το Q-Switched Nd:YAG 1064 nm, λόγω του μεγαλύτερου μήκους κύματος που απορροφάται λιγότερο από τη μελανίνη, της υψηλότερης ροής και του μικρότερου παλμού, έχει αναδειχθεί ως καλύτερο laser για τη μαύρη και τη σκούρα μπλε χρωστική των μελανιών τατουάζ, [18, 23] κατάλληλο κυρίως για σκουρόχρωμους τύπους δέρματος, ενώ το μήκος κύματος των 532 nm αποτελεί την καταλληλότερη επιλογή για την κόκκινη χρωστική. [18]

Έχει αποδειχθεί ότι στην αφαίρεση των χρωστικών ουσιών των τατουάζ, τα μεγαλύτερα μεγέθη σημείου και οι χαμηλότερες ροές είναι αποτελεσματικά όσο και τα μικρότερα μεγέθη σημείου σε υψηλότερες ροές, ενώ παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και έτσι, συνιστάται η θεραπεία με μήκος κύματος 1064 nm να ξεκινά με μέγεθος σημείου 4 έως 8 mm και ροή 3 – 6 J/cm<sup>2</sup>. [18]

Τα ερασιτεχνικά τατουάζ αφαιρούνται σχετικά εύκολα, ενώ η αφαίρεση των επαγγελματικών τατουάζ με Q-Switched Nd:YAG 1064 nm απαιτεί συνήθως 4 – 6 θεραπείες. Για τα καλλυντικά τατουάζ ή διορθωτική ψιμυθίωση διαρκείας, τα οποία γίνονται στα φρύδια και τη γραμμή των ματιών και των χειλιών, χρησιμοποιούνται κυρίως μελάνια με βάση το σίδηρο που ενδέχεται να οξειδωθούν και να γίνουν μαύρα, [18, 23] έτσι χρειάζεται μια δοκιμαστική εφαρμογή σε μικρές περιοχές πριν από τη χρήση του Q-Switched Nd:YAG 1064 nm. Επίσης, εάν το άτομο που υπόκειται σε αφαίρεση του τατουάζ εμφανίσει τοπική άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας, θα πρέπει να προφυλαχθεί πριν από τις επόμενες θεραπείες με συστηματικά αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή. [18] Για τα σκούρα χείλη, το Q-Switched Nd:YAG 532 nm επιδεικνύει καλή αποτελεσματικότητα στον αποχρωματισμό τους σε 2 έως 4 συνεδρίες. [23]

Όσον αφορά τις γενικότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των laser Q-Switched Nd:YAG, αυτές περιλαμβάνουν αφενός παροδικές αντιδράσεις που δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας, όπως άμεσο ερύθημα, φυσική κνίδωση, ακνεϊκό εξάνθημα, πετέχειες, οίδημα, λεύκανση λεπτών τριχών και επαναλαμβανόμενη υπερμελάγχρωση και αφετέρου επιπλοκές που επιφέρουν είτε διακοπή της θεραπείας με laser είτε τροποποίηση των παραμέτρων του laser, όπως διάστικτη υπερ- και υπομελάγχρωση, λευκοδερμία και ενεργοποίηση απλού έρπητα. [7, 23]

### **5.3.11. Κλασματικά laser**

Η λειτουργία των κλασματικών laser (fractional laser), όπως υποδηλώνει το όνομά τους, βασίζεται στον τεμαχισμό/κλασματοποίηση της εκπεμπόμενης ακτίνας σε

μικρότερες (κλάσματα αυτής). Έτσι, με αυτή τη μέθοδο, όταν οι πολλές αυτές ακτίνες έρχονται σε επαφή με πολλά μικροσκοπικά σημεία του δέρματος δημιουργούν πολλαπλές μικροσκοπικές ζώνες θερμικής βλάβης, αφήνοντας, παράλληλα, την πλειοψηφία του δέρματος ανέπαφη. [33]

Τα κλασματικά laser έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2003 για τη θεραπεία του μελάσματος. [7, 33] Το δερματικό μέλασμα μπορεί να είναι πιο ευαίσθητο σε laser που εκπέμπουν σε μήκη κύματος 1440, 1540 και 1550 nm. Η εμφάνιση υποτροπής της νόσου φαίνεται να καθυστερεί περισσότερο μετά από χρήση των μη-αφαιρετικών κλασματικών laser από ότι με τη χρήση άλλων τύπων laser, [24] όμως παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ερύθημα, μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, οίδημα, αίσθηση καύσου και πόνος. Γενικά, θεωρείται ότι κλασματικά laser, παρόλο που αδυνατούν να παράγουν σταθερά αποτελέσματα, παρουσιάζουν περισσότερα πλεονεκτήματα, όπως ο χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης υπερ- και υπομελάγχρωσης και ουλών και η ταχύτερη αποκατάσταση του δέρματος. [7] η κλασματική επιφανειακή αποκατάσταση, η οποία εισήχθη το 2004, δημιουργεί επιλεκτικές στήλες μικροθερμικής βλάβης όπου αναμειγνύονται οι επεξεργασμένες περιοχές με τις μη επεξεργασμένες. Έτσι, η αποκατάσταση θεωρείται ταχύτερη και η προκύπτουσα φλεγμονή μικρότερη και, κατά συνέπεια, ο κίνδυνος για ουλές ή δυσχρωμίες μειωμένος. Επίσης, άλλο πλεονέκτημα των μη αφαιρετικών κλασματικών laser είναι το ότι η θεραπευτική τους χρήση μπορεί να απευθυνθεί και στους φωτότυπους δέρματος III έως VI κατά Fitzpatrick, ενώ, για παράδειγμα, τα IPL και τα Q-switched laser θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε τύπους δέρματος I έως III. [70]

Από τα πιο πολύ χρησιμοποιούμενα μη αφαιρετικά laser είναι το Fraxel, ένα laser ινών έρβιου με μήκος κύματος 1550 nm, με αποτελέσματα εξίσου καλά με αυτά των αφαιρετικών, αλλά με μικρότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών. [33]

### **5.3.12. Laser Πικοδευτερολέπτων**

Τα laser αυτά (picosecond lasers) παράγουν παλμούς της τάξης των πικοδευτερολέπτων, δηλαδή ενός τρισεκατομμυριοστού του δευτερολέπτου ( $10^{-12}$  s). Οι μικρότερης διάρκειας αυτοί παλμοί laser οδηγούν στον κατακερματισμό της χρωστικής, περισσότερο ως αποτέλεσμα φωτοακουστικών παρά φωτοθερμικών επιδράσεων. Έτσι, τα laser πικοδευτερολέπτων, θεωρούνται αποτελεσματικότερα στην αφαίρεση χρωστικών ουσιών, ενώ δεν προκαλούν θερμική βλάβη στον περιβάλλοντα ιστό. [70]

Υπάρχουν pico – laser, όπως συνηθίζεται να αποκαλούνται, με μήκη κύματος 532 nm, 755 nm και 1064 nm. Πιο πρόσφατα, έχουν δημιουργηθεί συσκευές χειρός κλασματοποιημένων πικοδευτερολέπτων (fractionated picosecond handpieces), η χρήση των οποίων αποσκοπεί στην ανάπλαση και την αναζωογόνηση. [70]

#### 5.4. ΔΕΡΜΟΑΠΟΞΕΣΗ

Η δερμοαπόξεση (dermabrasion) αποτελεί, στην ουσία, μια μέθοδο επιδερμικής ανανέωσης, η οποία συντελείται είτε με τη χρήση ειδικού μηχανήματος που περιέχει μικροκρυστάλλους (πχ αργιλίου), μέσω μιας διαδικασίας εκσφενδόνισης αυτών και επαναρρόφησής τους μαζί με τα νεκρά κερατινοκύτταρα που έχουν αφαιρεθεί, είτε με τη χρήση μηχανήματος που φέρει ειδική κεφαλή με ρινίσματα από διαμάντι στο άκρο της, η οποία αποξάνει της επιδερμίδα αφαιρώντας τα νεκρά κερατινοκύτταρα. Η μέθοδος της δερμοαπόξεσης χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση ουλών και ρυτίδων, για τον καθαρισμό και την ανανέωση της επιδερμίδας και την πρόκληση διαδικασιών σχηματισμού νέου κολλαγόνου, για την αντιμετώπιση της ακμής, της σμηγματόρροιας και της λιπαρότητας, καθώς και για την αντιμετώπιση δυσχρωμιών.

Η μικροδερμοαπόξεση επεμβαίνει μόνο στην κεράτινη στιβάδα, αφαιρώντας τα νεκρά κερατινοκύτταρα, χωρίς να προκαλεί βλάβη στη βιώσιμη επιδερμίδα, ενώ η δερμοαπόξεση επεμβαίνει μέχρι το επίπεδο του άνω ή του μεσαίου χόριου, αποξάνοντάς το. [7] Γενικά, η μέθοδος θεωρείται ως συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών του προσώπου [71] και, στην ουσία, ο μηχανισμός δράσης της μεθόδου έγκειται στην αφαίρεση των κερατινοκυττάρων που περιέχουν μελανίνη.

Στην αντιμετώπιση του μελάσματος έχει επιδείξει επιτυχία, [7] ιδίως σε ασθενείς με ανθεκτικό μέλασμα, όπου η δερμοαπόξεση με χρήση κεφαλής διαμέτρου 16 mm με χονδρό κόκκο διαμαντιού, με εφαρμογή κατά τόπους ή σε όλο το πρόσωπο, έχει παρουσιάσει καλά αποτελέσματα και ελάχιστο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπερτροφικές ουλές ή μόνιμο αποχρωματισμό. [71] Γενικότερα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί από τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος με τη μέθοδο της δερμοαπόξεσης περιλαμβάνουν μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση [7, 25] και χρωματικές αλλαγές, εμφάνιση διευρυμένων πόρων, απώλεια της υφής του δέρματος, κνησμό και σχηματισμό χηλοειδών και κεγχρίων. [25]

## 5.5. MICRONEEDLING

Καθώς ο επαγγελματίας αισθητικός δεν επιτρέπεται να προβεί σε εφαρμογή μεθόδων μεσοθεραπείας – η οποία περιορίζεται στη σφαίρα των θεραπειών που επιτρέπεται να χορηγηθούν μόνο από ιατρούς δερματολόγους – αρκείται στην εφαρμογή της μεθόδου του microneedling ως μιας θεραπευτικής επιλογής για την αντιμετώπιση των δυσχρωμιών του προσώπου.

Η μέθοδος του microneedling αποτελεί, στην ουσία, την εφαρμογή δραστικών ουσιών στο δέρμα μέσω της διάτρησής του με μικροσκοπικές βελόνες, [38] διευκολύνοντας τη διαδερμική απορρόφηση των ενεργών συστατικών. Χρησιμοποιείται, κυρίως, για αναζωογόνηση και τόνωση του δέρματος.

Το εξάρτημα που επιτρέπει την εφαρμογή της μεθόδου αποτελείται από έναν κύλινδρο πολυαιθυλενίου, ο οποίος φέρει σειρές συμμετρικά ευθυγραμμισμένες από ανοξείδωτες και αποστειρωμένες χαλύβδινες βελόνες, πολύ μικρού μεγέθους (πχ 1,5 mm μήκος). Το εξάρτημα εφάπτεται στην επιφάνεια του δέρματος και με διαδοχικές παλλινδρομικές κινήσεις προς διαφορετικές κατευθύνσεις διαγράφει επικαλυπτόμενες ζώνες στην περιοχή του προσώπου που πρόκειται να υποβληθεί στη θεραπεία, προκαλώντας διάτρηση του δέρματος και διάχυτο ερύθημα σε όλην την περιοχή. Έπειτα, εφαρμόζεται η επιλεγμένη κάθε φορά ουσία. Λόγω της πρόκλησης πόνου συνιστάται τοπική εφαρμογή αναισθητικής κρέμας πριν την εφαρμογή της θεραπείας. [38]

Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του μελάσματος, σε συνδυασμό με τοπική εφαρμογή κατά τις νυχτερινές ώρες λευκαντικής κρέμας τριπλού συνδυασμού (υδροκινόνη 4%, τρετινοΐνη 0,05% και ακετονίδιο φθοριοκινολόνης 0,01%) μετά από μια ημέρα από τη διαδικασία microneedling και για τις επόμενες ημέρες, και με παράλληλη χρήση αντιηλιακού για προστασία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η αποτελεσματικότητα που επέδειξε αναφέρθηκε ως καλή και πολύ ικανοποιητική, καθώς με καλά ανεκτό βαθμό δυσφορίας. [38]

Η γλουταθειόνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελάσματος και άλλων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων του προσώπου χρησιμοποιείται ευρέως ως παράγοντας μεσοθεραπείας από δερματολόγους, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ασκορβικό οξύ, βιταμίνη Ε, τρανεξαμικό οξύ κλπ. [66] Για τη λεύκανση του δέρματος, η γλουταθειόνη που προκύπτει με αναγωγή (GSH) έχει ευρεία χρήση, καθώς παρουσιάζει ανασταλτικές ιδιότητες επί της τυροσινάσης. Όμως, χαρακτηρίζεται από κακή διαδερμική απορρόφηση και δυσάρεστη οσμή. [36]



Για να παρακαμθούν αυτές οι αρνητικές της ιδιότητες έχει δημιουργηθεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος microneedling με τη χρήση ενός επίθεματος με μικροβελόνες από υαλουρονικό οξύ, εμποτισμένες με GSH, οι οποίες διαλύονται σταδιακά κατά την εφαρμογή του επίθεματος στο δέρμα. Αυτή η μέθοδος αποσκοπεί στη ενισχυμένη απορρόφηση της γλουταθειόνης μέσω του δέρματος, μειώνοντας, παράλληλα, την άσχημη οσμή της. Το υαλουρονικό οξύ παρουσιάζει, ως βιοπολυμερές, υψηλή βιοσυμβατότητα και ρυθμιζόμενες φυσικοχημικές ιδιότητες. Επιπλέον, εμφανίζει και αποσμητικές ιδιότητες, χαρακτηριστικά που το καθιστούν ως ιδανικό υλικό για την παραγωγή των μικροβελόνων που πρόκειται να εμποτισθούν με γλουταθειόνη. Η χρήση αυτών των επιθεμάτων αποσκοπεί σε διαρκή και μακροχρόνια απελευθέρωση φαρμάκων μέσω διαδερμικών οδών, με ελαχιστοποίηση του πόνου. Σε πείραμα σε δέρμα χοίρου το σύστημα αυτό (επίθεμα με μικροβελόνες από υαλουρονικό οξύ εμποτισμένες με γλουταθειόνη) διαλύεται εντός 10 λεπτών μετά την εφαρμογή του στο δέρμα και απελευθερώνει την GSH χωρίς να οξειδώνεται. Το πείραμα έδειξε ότι το επίθεμα εμφανίζει αρκετή ανθεκτικότητα, ώστε να διαπερνά το δέρμα χωρίς να προκαλείται η καταστροφή του, και ότι η απελευθέρωση της γλουταθειόνης από αυτό είχε σταθερό ρυθμό. Επιπλέον, από τις μελέτες κυτταροτοξικότητας και αναστολής της τυροσινάσης, αποδείχτηκε ότι η συγκέντρωση GSH 1 mg/ml υπήρξε ασφαλής και αποτελεσματική ως προς τη λεύκανση του δέρματος. [36]

## 5.6. ΚΑΛΥΠΤΙΚΟ ΜΑΚΙΓΙΑΖ

Το καλυπτικό μακιγιάζ αποτελεί μια από τις μεθόδους αντιμετώπισης των δερματικών δυσχρωμιών του προσώπου, η οποία δεν έχει θεραπευτική αξία, υπό την έννοια ότι δεν επιδρά πάνω στη μελαγχρωματική βλάβη με αποτέλεσμα τη θεραπεία της, ούτε απομακρύνει τα κερατινοκύτταρα που περιέχουν μελανίνη, αλλά, καλύπτοντας τις χρωματικές ατέλειες, βελτιώνει την εμφάνιση του ατόμου και, κατά συνέπεια, την ψυχολογία του. Η διαφορά του με το αμιγώς καλλυντικό μακιγιάζ, το οποίο αποσκοπεί στη γενικότερη βελτίωση της εμφάνισης του προσώπου και τον τονισμό των όμορφων χαρακτηριστικών του, έγκειται στο ότι στο καλυπτικό μακιγιάζ χρησιμοποιούνται παχύτερα στρώματα υλικών make up (βάσεις – foundations) για την κάλυψη της χρωματικής ατέλειας, πολλές φορές διαφορετικά και επικαλυπτόμενα ή αναμεμειγμένα, ώστε να επιτευχθεί ο σωστός χρωματικός τόνος, ενώ απαραίτητη είναι η χρήση ενός διορθωτικού χρώματος, πάνω στη δυσχρωμία, με σκοπό την πλήρη απόκρυψη της κατά το τελικό αποτέλεσμα.

Έτσι, το καλυπτικό μακιγιάζ χρησιμοποιείται για την απόκρυψη μελαγχρωματικών διαταραχών, [17, 24] αλλά ακόμα και αγγειακών βλαβών, ουλών και χρόνιων δερματικών παθήσεων που δεν επιδέχονται ιατρικές ή χειρουργικές θεραπείες, [17] με αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της εμφάνισης του δέρματος, [24] μετριάζοντας, παράλληλα, τις αρνητικές ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις που προκαλούν οι δερματικές βλάβες στο άτομο, βοηθώντας στην ανακούφιση του άγχους του, σχετικά με την εμφάνισή του, και βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής του. [17, 24]

Στα άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα, όπου οι μελαγχρωματικές αλλαγές μπορεί να είναι πιο εμφανείς, το καλυπτικό μακιγιάζ μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, τόσο στο πρόσωπο όσο και στο λαιμό και τα χέρια, [17] ενώ πολλά άτομα θεωρούν ότι η χρήση του έχει ως αποτέλεσμα μια εμφάνιση με εξισορροπημένο τόνο του δέρματος. [71] Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της ενεργού θεραπείας μιας μελαγχρωματικής βλάβης. [24]

Τα χαρακτηριστικά ενός καλού καλυπτικού μακιγιάζ περιλαμβάνουν μια φυσική εμφάνιση και μια μη λιπαρή αίσθηση. Επίσης, θα πρέπει να είναι αδιάβροχο, μακράς διάρκειας, να μην προκαλεί φαγέσωρες και να έχει εύκολη εφαρμογή. Οι βάσεις (foundations) που χρησιμοποιούνται στο μακιγιάζ διακρίνονται κυρίως σε:

- ελαιώδεις (με βάση το λάδι), για χρήση σε ξηρό δέρμα
- υδατικές (με βάση το νερό), για χρήση σε ξηρό έως κανονικό δέρμα

- χωρίς λάδι για χρήση σε λιπαρό δέρμα
- χωρίς νερό, στην οποία αναμειγνύονται έλαια με κηρούς και σχηματίζονται, έτσι, παχύτερες κρέμες που μπορούν να ενσωματώσουν μεγαλύτερες ποσότητες πιγμένων, ώστε να ταιριάζουν με το κανονικό χρώμα του δέρματος. [17]

Οι αδιαφανείς επικαλυπτικοί παράγοντες, οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες στα προϊόντα make up, είναι ανόργανες, λευκές χρωστικές, όπως το οξειδίο του ψευδαργύρου, το διοξειδίο του τιτανίου, ο τάλκης, ο καολίνης και οι ενώσεις βισμούθιου. [1] Οι άνδρες (αδιάβροχες) foundations που περιέχουν τέτοια πιγμένα παρέχουν διπλό όφελος, καθώς λειτουργούν τόσο ως καλλυντικά καλυπτικά όσο και ως αντιηλιακά, [24] προστατεύοντας, έτσι, το δέρμα και τις μελαγχρωματικές βλάβες από περαιτέρω επιδείνωση τους λόγω της επιδράσης της ηλιακής ακτινοβολίας. Το καλυπτικό μακιγιάζ, γενικά, μπορεί να εφαρμοστεί για διακριτική κάλυψη έως και πλήρη απόκρυψη, ενώ τα διορθωτικά χρώματος χρησιμοποιούν το αντίθετο χρώμα από αυτό της δερματικής βλάβης/δυσχρωμίας για να εξουδετερώσουν την έντασή της. [17] Κάποιες από τις διαθέσιμες ετικέτες στην αγορά που παρέχουν μεγάλη κάλυψη θεωρούνται οι Dermablend® (Vichy Laboratories, Paris, France), Cover FX® (Cover FX Skin Care, Τορόντο, Οντάριο, Καναδάς), Covermark / CM Beauty® (CM Beauty, Northvale, NJ, USA). [71]

Η ενδεδειγμένη μέθοδος ενός σωστού μακιγιάζ περιλαμβάνει, καταρχήν, τον καλό καθαρισμό, με ένα καθαριστικό προσώπου, και την ενυδάτωση του δέρματος και, στη συνέχεια, την εφαρμογή του μακιγιάζ για την περιοχή των ματιών (σχηματισμός φρυδιών, βάση σκιάς ματιών, concealer, eyeliner, σκιά, contouring, blending, καθαρισμός της περιοφθαλμικής περιοχής). Ακολουθώντας, την τοποθέτηση ενός face primer και πάνω από αυτό την εφαρμογή του κατάλληλου διορθωτικού χρώματος στη χρωματική ατέλεια που πρέπει να αποκρυφτεί. Μετά, έπεται η τοποθέτηση της βάσης (foundation) στο πρόσωπο, και ακολουθούν η τοποθέτηση πούδρας, το μακιγιάζ των χειλιών (διαμόρφωση γραμμής χειλιών, κραγιόν, lip gloss), το μακιγιάζ των παρειών (concealer, contouring, blending, ρουζ, highlighter) και η τοποθέτηση μάσκαρας στις βλεφαρίδες.

Όσον αφορά την επιλογή μιας βάσης (foundation) για το καλυπτικό μακιγιάζ, συνήθως προτιμάται μια ελαιώδης, με κρεμώδη υφή, γιατί παρουσιάζει καλύτερη σύνδεση με τα χρώματα, μεγαλύτερη σταθερότητα και διάρκεια (δε στεγνώνει γρήγορα πάνω στο δέρμα) και καλύτερη και πιο ομοιόμορφη καλυπτικότητα. Επίσης, προτιμάται να προσομοιάζει το περισσότερο δυνατόν στη φυσική απόχρωση του δέρματος. Για την κάλυψη των δυσχρωμιών, σε περιοχές του δέρματος πιο ανοιχτόχρωμες από το φυσικό

μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια πιο σκούρα βάση, ενώ οι σκουρόχρωμες περιοχές μπορούν να καλυφθούν με μια βάση ανοιχτότερης απόχρωσης.

Η χρήση του διορθωτικού και επιλογή του κατάλληλου χρώματός του είναι καθοριστικής σημασίας για την εφαρμογή ενός επιτυχημένου καλυπτικού μακιγιάζ. Καταρχήν, πρέπει να γίνεται σωστή εφαρμογή του, με τοποθέτηση της κατάλληλης, λίγης ποσότητας· η τοποθέτηση υπερβολικής ποσότητας διορθωτικού, αντί της απόκρυψης της δυσχρωμίας μπορεί να οδηγήσει στο να μετατρέψει το χρώμα της περιοχής σε ένα διαφορετικό χρώμα. Επίσης, η εφαρμογή ενός concealer σε επόμενο στάδιο συνηγορεί στην εφαρμογή της ελάχιστης δυνατής ποσότητας του διορθωτικού. Ως προς την επιλογή του κατάλληλου χρώματος, αυτή έγκειται στη δυσχρωμία· χρησιμοποιείται το κατάλληλο, αντίθετο χρώμα που θα εξουδετερώσει τη συγκεκριμένη δυσχρωμία. Συνήθως, χρησιμοποιούνται χρώματα από κίτρινο έως ροζ, ροδακινί, πορτοκαλί κλπ, με γενικό κανόνα ότι όσο πιο σκούρος είναι ο δερματικός τόνος του προσώπου τόσο πιο σκούρα χρώματα χρησιμοποιούνται (πχ σκούρο πορτοκαλί), ενώ όσο πιο ανοιχτόχρωμο το δέρμα τόσο πιο φωτεινά τα διορθωτικά (πχ ροζ, κίτρινο, ανοιχτό ροδακινί).

Τέλος, οι πιθανές αρνητικές επιδράσεις στο δέρμα από τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται για καλυπτικό μακιγιάζ, συνήθως, είναι σπάνιες, καθώς τα περισσότερα από αυτά, γενικά, δεν περιέχουν αρώματα και παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση συντηρητικών. Όμως, επειδή πάντα υπάρχει η πιθανότητα να προκληθούν διάφοροι τύποι δερματίτιδας (αλλεργική, ερεθιστική εξ επαφής κλπ), ενδείκνυται ο έλεγχος της καταλληλότητας των προϊόντων πριν την εφαρμογή τους στο δέρμα (δοκιμή μικροποσότητας στο δέρμα για κάποιο χρονικό διάστημα, patch-tests κλπ).

## 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι δυσχρωμίες του προσώπου αποτελούν ένα ιδιαίτερο πρόβλημα. Ο όρος δυσχρωμίες αναφέρεται στις αλλοιώσεις της χρώσης του δέρματος, οι οποίες εμφανίζονται συνήθως ως περισσότερο σκουρόχρωμα σημεία, και που οδηγούν σε μια χρωματικά ανομοιόμορφη εμφάνιση που παρεκκλίνει από το φυσιολογικό χρωματικό τόνο της επιδερμίδας. Οι μελαγχρωματικές αυτές αλλοιώσεις προκαλούν αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις στο άτομο που τις έχει, καθώς δυσχεραίνουν την εμφάνισή του και το επιβαρύνουν με έλλειψη αυτοεκτίμησης και αυτοπεποίθησης που μπορεί να το οδηγήσουν σε άρνηση, απομόνωση ή κατάθλιψη. Επιπλέον, ο κοινωνικός αντίκτυπος του προβλήματος της εμφάνισής του συνδέεται με προβλήματα αποδοχής και συντροφικότητας, περιθωριοποίησης, ακόμα και με ανισότητες στην αγορά εργασίας.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής που περιλαμβάνει αγχωτικούς ρυθμούς στη διεκπεραίωση των καθημερινών δραστηριοτήτων και περιορισμένο ελεύθερο χρόνο, η υποβάθμιση του περιβάλλοντος και της ποιότητας της τροφής, η ατμοσφαιρική ρύπανση που επιβαρύνεται διαρκώς από τους ρύπους της καύσης παραγώγων άνθρακα και υδρογονθράκων, η μειωμένη ποσότητα του όζοντος της στρατόσφαιρας που συνεπάγεται μεγαλύτερη ποσότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας που φτάνει στο επίπεδο της γης, ενδεχομένως να αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων.

Καθώς ένα άτομο εμφανίζει μελαγχρωματικές αλλοιώσεις στο πρόσωπο, τις οποίες δεν μπορεί να αποκρύψει, για παράδειγμα με ρούχα ή γάντια, εμφανίζεται επιτακτική η ανάγκη αντιμετώπισής τους. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης των αλλοιώσεων αυτών σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων παγκοσμίως και σε συνάρτηση με την προβολή ενός μοντέλου αψεγάδιαστης και ανοιχτόχρωμης επιδερμίδας ως πρότυπο ομορφιάς και κοινωνικής αποδοχής, οδηγούν στη γιγάντωση ενός τομέα της βιομηχανίας φαρμάκων και καλλυντικών, αυτόν της λεύκανσης του δέρματος, που σημειώνει ετήσιο τζίρο πολλών δισεκατομμυρίων δολλαρίων σε παγκόσμια κλίμακα και που ακολουθεί ανοδική αναπτυξιακή πορεία.

Και, όπως είναι γνωστό, όπου ανθίζει το εμπόριο, ανθίζει και το παραεμπόριο. Το πολύ μεγάλο μερίδιο της αγοράς επιτρέπει στο παράνομο εμπόριο να δραστηριοποιηθεί και να αναπτυχθεί, προσφέροντας στον καταναλωτή αμφιβόλου ποιότητας και ασφάλειας προϊόντα, με εύκολη πρόσβαση, είτε μέσω διαδικτύου είτε μέσω μη εγκεκριμένων φυσικών σημείων πώλησης. Τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα υπόσχονται

αποτελέσματα, τα οποία ενδεχομένως και να επιτυγχάνουν, αλλά με κόστος το πολύ υψηλό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η χρήση τους, καθώς περιέχουν στη σύνθεσή τους ουσίες σε πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση από ό,τι επιτρέπεται ή, ακόμα και, ουσίες που έχουν απαγορευτεί λόγω τοξικότητας και πολλών συστηματικών ή δερματικών επιλοκών που επιφέρουν στην υγεία των καταναλωτών, ακόμα και στα άτομα του κοντινού περιβάλλοντός τους, όπως συμβαίνει με τη χρήση των προϊόντων που περιέχουν υδράργυρο. Στατιστικά, τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα παρασκευάζονται, διατίθενται και χρησιμοποιούνται σε χώρες της Αφρικής και της νοτιοανατολικής Ασίας.

Η ανεξέλεγκτη αυτή διάθεση και χρήση των διαφόρων προϊόντων έχει οδηγήσει πολλά κράτη στο να θεσπίσουν νομοθεσίες και κανονιστικά πλαίσια που να ρυθμίζουν και να εξασφαλίζουν την παραγωγή και διάθεση ασφαλών για την υγεία φαρμάκων και καλλυντικών και να περιορίζουν τη ροή επικίνδυνων σκευασμάτων στην αγορά. Επίσης, διεξάγονται καμπάνιες, είτε κρατικές είτε από διάφορους οργανισμούς είτε με την πρωτοβουλία και συμμετοχή οργανώσεων πολιτών, με σκοπό την ενημέρωση και την ευαισθητοποίηση των καταναλωτών και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με την επικινδυνότητα της ανεξέλεγκτης χρήσης των σχετικών προϊόντων.

Οι επιλογές που έχει κάποιο άτομο σχετικά με την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών του αλλοιώσεων περιλαμβάνουν θεραπευτικές προσεγγίσεις είτε του αιτιολογικού παράγοντα, δηλαδή των παθήσεων που τις δημιουργούν, που άπτονται της Ιατρικής επιστήμης, είτε των κλινικών εκδηλώσεων, δηλαδή τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των αλλοιώσεων, όπου εδώ εμπλέκεται και η επιστήμη της Αισθητικής. Οι διάφορες μέθοδοι που επικαλείται η αισθητική πρακτική περιλαμβάνουν την τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων στο δέρμα, τη χημική απολέπιση, τη χρήση εφαρμογών φωτονικής και laser, τη δερμοαπόξεση, το microneedling και την εφαρμογή καλυπτικού μακιγιάζ στο πρόσωπο. Η κάθε μέθοδος παρουσιάζει και το δικό της προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όπως προαναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, την πρώτη επιλογή ή γραμμή θεραπείας για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων αποτελεί η τοπική εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων στο δέρμα, λόγω του λιγότερου επεμβατικού χαρακτήρα της και λόγω του ότι στοχεύει στον περιορισμό της μελανογένεσης, και εν συνεχεία, αν δεν εμφανίζει αυτή αποτελεσματικότητα, ακολουθούν οι άλλες μέθοδοι, όπως οι χημικές απολεπίσεις ή η χρήση laser κλπ. Έχει αποδειχτεί ότι καλύτερη προσέγγιση αποτελεί η συνδυαστική θεραπεία, τόσο μεταξύ διαφορετικών τοπικών παραγόντων όσο και μεταξύ διαφορετικών μεθόδων.

Παράλληλα, εξερευνώνται διαρκώς καινοτόμες θεραπευτικές μέθοδοι και αναπτύσσονται νέες συνθέσεις προϊόντων, αποσκοπώντας σε καλύτερη αποτελεσματικότητα και μεγαλύτερη ασφάλεια. Η έρευνα για την εξεύρεση νέων λευκαντικών παραγόντων έχει στραφεί στη διερεύνηση συστατικών, εστιάζοντας σε φυσικές, κυρίως φυτικές, πηγές, καθώς και σε παράγωγα ήδη γνωστών και ευρέως χρησιμοποιούμενων ουσιών, με προσανατολισμό στο να βρεθούν οι κατάλληλοι παράγοντες που να επιδεικνύουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, να παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και να εμφανίζονται καλά ανεκτοί κατά την εφαρμογή τους στο δέρμα. Έτσι, έχει κάνει την εμφάνισή της μια πληθώρα δυνητικών παραγόντων προς ενσωμάτωση σε καλλυντικά προϊόντα, οι οποίοι χρειάζονται περισσότερη διερεύνηση και δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους· ένας νέος παράγοντας θα πρέπει να επιδεικνύει καλά λευκαντικά αποτελέσματα και να εμφανίζει όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του. Εννοείται, δε, ότι η ανάπτυξη νέων παραγόντων θα αποφέρει και νέα οικονομικά οφέλη στη βιομηχανία καλλυντικών.

Αν εξαιρέσει κανείς τον οικονομικό παράγοντα, δηλαδή τον τελικό συσχετισμό κόστους – κέρδους για μια επιχείρηση, και απομονώσει το λόγο αποτελεσματικότητας – ανεπιθύμητων ενεργειών που θα οδηγήσει, τελικά, στην επιλογή ή όχι ενός παράγοντα για περαιτέρω ανάπτυξη και ενσωμάτωσή του στην παραγωγή καλλυντικών προϊόντων, η προσωπική άποψη του συγγραφέα της παρούσας εργασίας είναι ότι θα πρέπει να λαμβάνεται περισσότερο υπόψιν η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την αποτελεσματικότητα. Και αυτό γιατί αν ένα προϊόν δεν είναι τόσο αποτελεσματικό, είτε, απλά, θα αντικατασταθεί είτε θα πρέπει να παραταθεί η διάρκεια χρήσης του, κάτι που είναι εφικτό, αν απουσιάζουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν, όμως, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του είναι υψηλό, τότε αφενός αποτελεί κίνδυνο για την υγεία του ατόμου που το χρησιμοποιεί και αφετέρου ενδέχεται να πυροδοτήσει άλλες παθολογικές καταστάσεις και να δημιουργήσει προβλήματα που θα χρειαστούν νέες και διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της υδροκινόνης, της οποίας η χρήση αποσκοπεί στην αντιμετώπιση του μελάσματος, αλλά η παρατεταμένη διάρκεια της εφαρμογής της μπορεί να προκαλέσει εξωγενή ωχρόνωση, η οποία με τη σειρά της χρειάζεται μια νέα θεραπευτική αντιμετώπιση.

Επίσης, θα πρέπει κάποιος να έχει υπόψιν ότι η αισθητική θεραπευτική αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, με όποια μέθοδο και αν εφαρμοστεί, δεν παρέχει ένα μόνιμο αποτέλεσμα. Αυτό οφείλεται, αφενός, στο ότι το δέρμα είναι ένα

όργανο που υπάγεται σε αέναη διαδικασία ανανέωσης των κυττάρων του και, έτσι, οι όποιες θεραπείες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται «εφ' όρου ζωής». Για μια μόνιμη λύση, θα πρέπει να εξαλειφθεί πρώτα ο αιτιολογικός παράγοντας που προκαλεί τη μελάγχρωση, δηλαδή η ασθένεια, στο βαθμό που κάτι τέτοιο είναι ποτέ εφικτό με μια δερματική πάθηση. Αφετέρου, πολλοί τοπικοί λευκαντικοί παράγοντες παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και κυτταροτοξικότητα κατά τη χρήση τους, επομένως πρέπει να διακόπτονται για κάποιο χρονικό διάστημα, αλλά έτσι αυξάνουν οι πιθανότητες επανεμφάνισης της μελάγχρωσης σε πολλές περιπτώσεις. Έτσι, κάποιος δε θα πρέπει να προσδοκά μια «μόνιμη λύση», αλλά το «καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα».

Παρόλο ότι μπορεί κάποιος να εφαρμόσει μια τοπική θεραπεία μόνος του στο σπίτι, το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, γενικότερα, ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, θα επέλθει μόνο με την αρωγή ενός επαγγελματία υγείας, και συγκεκριμένα ενός άρτια καταρτισμένου διπλωματούχου Αισθητικού. Η σωστή θεραπεία ακολουθεί ορισμένα στάδια, τα οποία ο Αισθητικός καλείται να υλοποιήσει. Αφού προηγηθεί πρώτα η σωστή διάγνωση της όποιας ασθένειας προκαλεί τη μελαγχρωματική αλλοίωση προς αντιμετώπιση, ακολουθεί η λήψη ιστορικού του ατόμου που πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία και η αξιολόγηση του δέρματός του, για να διαπιστωθούν, μεταξύ άλλων, η κατάσταση του δέρματός του, η καταλληλότητά του για τις διάφορες θεραπείες προς επιλογή και η πιθανή ανοχή του σε αυτές, οι διάφορες αλλεργικές αντιδράσεις που ενδέχεται να προκύψουν, και, γενικότερα, να ληφθούν υπόψη οι όποιες ιδιαιτερότητες του ατόμου. Εν συνεχεία, πρέπει να υπάρξει μια μορφή ενημέρωσης/εκπαίδευσης του ατόμου όπου θα τού επεξηγηθούν οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές, με τα θετικά και τα αρνητικά τους, ώστε να γνωρίζει τι να προσδοκά από αυτές και, εν τέλει, να συναινέσει. Μετά από την εκπλήρωση των προηγούμενων σταδίων θα πρέπει να γίνει η επιλογή ενός κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για την αντιμετώπιση των όποιων δυσχρωμιών του δέρματος του ατόμου. Κατόπιν, θα προηγηθεί πρώτα μια περίοδος προετοιμασίας του δέρματος, καθώς και μια δοκιμή της θεραπείας σε συγκεκριμένο σημείο για να εξακριβωθεί η ανοχή του ατόμου σε αυτήν και οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και, αν δεν εμφανιστεί κάποια επιπλοκή, μετά θα γίνει η έναρξη της κανονικής θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της συνολικής θεραπείας, ο Αισθητικός καλείται να αξιολογεί διαρκώς το αποτέλεσμα και να αποφασίζει αν θα χρειαστεί διακοπή, παράταση ή αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Μετά τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσει το άτομο για το πρωτόκολλο φροντίδας του δέρματος που θα πρέπει να εφαρμόζει στο σπίτι και να προτείνει προϊόντα για αυτό το σκοπό, και θα πρέπει ανά



τακτά χρονικά διαστήματα να επιβλέπει και να αξιολογεί το αποτέλεσμα της θεραπείας, ώστε να αποφασίζει αν χρειάζεται συμπληρωματική παρέμβαση. Μόνο αυτός ο τρόπος με τη συμβολή του Αισθητικού μπορεί να εξασφαλίσει σε ένα άτομο την παροχή του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος, όσον αφορά την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών του αλλοιώσεων.

Επιπλέον, θα πρέπει να επισημανθεί πως για την επιτυχή έκβαση μιας θεραπείας και για την εμφάνιση των βέλτιστων αποτελεσμάτων, είναι απαραίτητη η τήρηση όλων των μέτρων προστασίας, ασφάλειας και υγιεινής κατά τη θεραπεία, τόσο από το θεράποντα όσο και από το άτομο που τού χορηγείται η θεραπεία, καθώς και η τήρηση των οδηγιών κατά τη μεταθεραπευτική περίοδο από το ίδιο το άτομο.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει αναφορά στην αντιηλιακή προστασία. Ίσως να μην αποτελεί κάποια εξ ορισμού αισθητική θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, αλλά δεν πρέπει να ξεχνά κανείς ότι η αντιηλιακή προστασία είναι απαραίτητη. Αυτή περιλαμβάνει την αποφυγή της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, την κατάλληλη ενδυμασία και, κυρίως, τη χρήση αντιηλιακών προϊόντων. Όταν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης υπερμελάγχρωσης, η αντιηλιακή προστασία κρίνεται επιτακτική. Από μελέτες έχει φανεί ότι πολλοί άνθρωποι δεν χρησιμοποιούν καθόλου αντιηλιακά προϊόντα, με μεγάλο ποσοστό από αυτούς που τα χρησιμοποιούν να προτιμούν μικρό δείκτη προστασίας, ενώ έχει, επίσης, παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες τα χρησιμοποιούν περισσότερο, ανησυχώντας σε μεγαλύτερο βαθμό για τις βλαβερές επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα από ό,τι οι άνδρες. [14] Στο εμπόριο κυκλοφορούν διάφοροι τύποι αντιηλιακών. Τα αδιαφανή αντιηλιακά με φυσικό αποκλεισμό, εκτός από την προστασία που παρέχουν, αποτρέποντας τη σκούρυνση της επιδερμίδας, παρουσιάζουν, παράλληλα, τη δυνατότητα να καλύπτουν την υπαρκτή υπερμελάγχρωση του προσώπου. Πολλά από αυτά τα προϊόντα διατίθενται σε χρωματιστά μείγματα που να προσομοιάζουν σε μια φυσική επιδερμική χρώση, ώστε να βελτιώνουν την κάλυψη και να προσδίδουν μια ομοιόμορφη και πιο φυσιολογική εμφάνιση. [71]

Η καλύτερη προστασία, βέβαια, από την ηλιακή ακτινοβολία παρέχεται από αντιηλιακά ευρέος φάσματος που να προστατεύουν και από τη UVA και από τη UVB. Η προστασία έναντι της UVB ακτινοβολίας μετριέται με βάση το δείκτη SPF (Sun Protection Factor, δηλαδή παράγοντας ηλιακής προστασίας), ο οποίος όσο μεγαλύτερος είναι τόσο καλύτερη προστασία παρέχει στο δέρμα. Πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του ότι κανένα αντιηλιακό προϊόν δεν προστατεύει απόλυτα, στο 100%, από την υπεριώδη ακτινοβολία. Η προστασία από τη UVA ακτινοβολία μετριέται είτε με το δείκτη PPD είτε με το δείκτη

PA. Ο δείκτης PPD (Persistent Pigment Darkening, δηλαδή επίμονη μελάγχρωση) καταμετράται σε αριθμητικές μονάδες. Σύμφωνα με το δείκτη αυτόν, ένα αντιηλιακό προϊόν με PPD από 2 έως 4 θεωρείται χαμηλής προστασίας, με PPD 4 έως 8 θεωρείται μέτριας και με PPD πλέον του 8 θεωρείται ότι παρέχει καλή προστασία από τη UVA ακτινοβολία. Από την άλλη πλευρά, ο δείκτης PA (Protection Grade of UVA, δηλαδή βαθμός προστασίας από UVA) δεν καταμετράται σε αριθμητικές μονάδες, αλλά χρησιμοποιεί ένα σύστημα «σταυρών», με διαβάθμιση +, ++ και +++. Το +++ υποδηλώνει πολύ καλή προστασία έναντι των ακτίνων UVA. Έτσι, ένα αντιηλιακό προϊόν ευρέος φάσματος που να παρέχει καλή προστασία, θα πρέπει να έχει δείκτη προστασίας τουλάχιστον SPF 30 και PA +++. [5] Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης περί αντιηλιακών προϊόντων, ένα προϊόν που προστατεύει και από τη UVA, θα πρέπει να παρέχει προστασία από αυτήν τουλάχιστον στο ένα τρίτο του δείκτη SPF, δηλαδή ένα προϊόν μεσαίας προστασίας με SPF 15, θα πρέπει να έχει και δείκτη PPD 5, και έτσι θα μπορεί να αναγράφει και στη συσκευασία του ότι είναι κατάλληλο και για προστασία από τη UVA, με τα αρχικά «UVA» εντός ενός κύκλου που αποτελεί την επισήμανση για την προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A.

Επίσης, ο συνδυασμός ανόργανων και οργανικών φίλτρων σε ένα προϊόν παρέχει υψηλότερο επίπεδο προστασίας από ό,τι μόνο ένα είδος φίλτρων. Όσον αφορά τη συχνότητα εφαρμογής ενός αντιηλιακού, αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 2 ώρες [14] κατά την έκθεση στον ήλιο και προτείνεται να ξεκινά η εφαρμογή του μισή ώρα πριν την έκθεση. Ως προς την ποσότητα που θα πρέπει να εφαρμόζεται, αυτή διαφέρει από προϊόν σε προϊόν, σύμφωνα και με τις οδηγίες του εκάστοτε κατασκευαστή, αλλά, επίσης, δεν υπάρχει μια προκαθορισμένη ποσότητα που να θεωρείται επαρκής για την πλήρη κάλυψη του δέρματος του κάθε ατόμου, αφού ο καθένας έχει διαφορετικό σωματότυπο και χαρακτηριστικά και, συνεπώς, διαφορετική επιφάνεια που πρέπει να καλύψει. Θεωρητικά, επαρκή κάλυψη προσφέρει η ποσότητα 2 mg/cm<sup>2</sup> δέρματος. Εμπειρικά, ποσότητα ίση με τον όγκο ενός φουντουκιού θα πρέπει να είναι επαρκής για την κάλυψη του προσώπου. Στην περίπτωση της χρήσης των αντιηλιακών προϊόντων, η εφαρμογή περισσότερου προϊόντος είναι προτιμότερη από την εφαρμογή λιγότερου. Η εφαρμογή της μισής ποσότητας από αυτή που θεωρείται επαρκής ενδεχομένως να προκαλέσει μείωση έως και κατά 60 – 70% της προστασίας από την ηλιακή ακτινοβολία.

Εν κατακλείδι, η αντιηλιακή προστασία αποτελεί πρωταρχικής σημασίας παράγοντα, τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και μεταθεραπευτικά.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των αρνητικών επιπτώσεων από τις μελαγχρωματικές αλλοιώσεις στην ψυχική υγεία του ατόμου, τις οποίες επιπτώσεις δεν μπορούν ούτε η Αισθητική ούτε η Δερματολογία να ιάσουν, θα πρέπει το άτομο από μόνο του να συνειδητοποιήσει ότι η «γοητεία» και η «ομορφιά» δεν αφορούν μόνο την εξωτερική εμφάνιση και, επίσης, ότι τα διάφορα πρότυπα ομορφιάς είναι υποκειμενικά και εφήμερα και αλλάζουν από εποχή σε εποχή. Επιπλέον, θα πρέπει να εντατικοποιηθούν οι προσπάθειες ώστε το πρότυπο του «όμορφου, ελκυστικού και επιτυχημένου ατόμου με τη λευκή και αψεγάδιαστη επιδερμίδα» να σταματήσει να προβάλλεται μαζικά από τα μέσα ενημέρωσης, τις διαφημιστικές εκστρατείες και τη βιομηχανία του θεάματος, ώστε να μην επιβαρύνονται περαιτέρω ψυχολογικά και να μην περιθωριοποιούνται τα άτομα που αποκλίνουν εμφανισιακά από αυτό το πρότυπο.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καλή εμφάνιση έχει επικρατήσει να ταυτίζεται με την ομορφιά και τη γοητεία και αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης σημασίας για τον άνθρωπο, αφού τού προσφέρει καλή ψυχολογική διάθεση και αυτοπεποίθηση και τον διευκολύνει στην αναζήτηση συντρόφου, ενώ, παράλληλα, είναι συνδεδεμένη με ομαλότερη κοινωνικοποίηση, ευρύτερη κοινωνική αποδοχή και περισσότερες ευκαιρίες για κοινωνικο – οικονομική ανέλιξη. Οι δυσχρωμίες του προσώπου δυσχεραίνουν την καλή εμφάνιση του ανθρώπου, με συνέπεια αρνητικές επιπτώσεις σε ψυχολογικό και κοινωνικό επίπεδο για τον άνθρωπο που οδηγούν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του.

Οι διάφορες μελαγχρωματικές αλλοιώσεις οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή μελανίνης, η οποία προκαλείται είτε από την υπερϊώδη ακτινοβολία είτε έχει παθολογική αιτιολογία, δηλαδή διάφορες δερματικές παθήσεις όπως το μέλασμα, οι ηλιακές φακίδες, οι σπύλοι Ota, Ito κλπ. Η Αισθητική αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών βλαβών περιλαμβάνει την εφαρμογή του καλυπτικού μακιγιάζ στο πρόσωπο, καθώς και τη θεραπεία μέσω τοπικής εφαρμογής λευκαντικών παραγόντων, εφαρμογή χημικών απολεπίσεων, χρήση φωτός και laser, εφαρμογή δερμοαπόξεσης και microneedling. Η κάθε μέθοδος παρουσιάζει το δικό της προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρουσιάζει η συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση, τόσο μεταξύ διαφορετικών λευκαντικών παραγόντων όσο και μεταξύ διαφορετικών μεθόδων.

Η αναζήτηση για ανάπτυξη νέων λευκαντικών παραγόντων έχει προσανατολίσει την έρευνα στη διερεύνηση φυσικών και βιολογικών πηγών, καθώς και στην απομόνωση και αξιολόγηση διαφόρων ουσιών που χρησιμοποιούνται σε παραδοσιακές θεραπείες, αποσκοπώντας στην εξεύρεση νέων λευκαντικών παραγόντων που να εμφανίζουν αυξημένη αποτελεσματικότητα και ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, η ανάπτυξη του τομέα της παραγωγής των λευκαντικών προϊόντων έχει αποδειχθεί πολύ επωφελής για τις βιομηχανίες φαρμάκων και καλλυντικών, αποφέροντας σε αυτές εισόδημα πολλών δισεκατομμυρίων δολλαρίων, σε ετήσια βάση, με το μέλλον του τομέα να εμφανίζεται ευοίωνο, καθώς οι πωλήσεις παρουσιάζουν ανοδική πορεία από χρόνο σε χρόνο. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει και το παράνομο εμπόριο μη εγκεκριμένων και ακατάλληλων προϊόντων, επικίνδυνων για την υγεία, γεγονός που ωθεί τα διάφορα κράτη να θεσπίζουν νομικά και ρυθμιστικά πλαίσια για την εξάλειψη των προϊόντων αυτών από την αγορά. Παράλληλα, προωθούνται εκστρατείες ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης

καταναλωτών και επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους κινδύνους που εγκυμονεί η χρήση των προϊόντων λεύκανσης.

Θα πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του ότι τόσο για την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων όσο και για την πρόληψη αυτών, η αντιηλιακή προστασία αποτελεί παράγοντα πρωτίστης και μεγάλης σημασίας. Η σωστή αντιηλιακή προστασία περιλαμβάνει αποφυγή της ηλιακής έκθεσης, χρήση κατάλληλης ενδυμασίας υπό το φως του ήλιου και σωστή επιλογή και χρήση αντιηλιακού προϊόντος, το οποίο πρέπει να είναι ευρέος φάσματος και υψηλού βαθμού προστασίας.

Επίσης, θα πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του ότι η παρουσία της μελανίνης στην επιδερμίδα αποτελεί αμυντικό μηχανισμό του δέρματος έναντι της υπερϊόδους ακτινοβολίας, συνεπώς η μελανογένεση, ακόμα και η αυξημένη κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, εξαιτίας της μεγαλύτερης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, αποτελεί μια φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού του ανθρώπου. Υπό αυτήν την έννοια, αν κάποιο άτομο δεν αντιμετωπίζει πραγματικό πρόβλημα μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, ίσως δε θα έπρεπε να επιδίδεται σε προσπάθειες λεύκανσης της επιδερμίδας του αποκλειστικά και μόνο για να συμβαδίζει με τις προσαγές της μόδας ή των προτύπων που εμφανίζουν τη λευκή επιδερμίδα ως στοιχείο ομορφιάς, ανωτερότητας, κοινωνικής καταξίωσης και επιτυχίας.

Επιπλέον, πρέπει να επισημανθεί ότι παρόλο που κάποιες από τις θεραπείες που υπάγονται στην αισθητική πράξη μπορεί να τις εφαρμόσει κάποιος από μόνος του στο σπίτι, όπως η χρήση τοπικών λευκαντικών προϊόντων, η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση προϋποθέτει την αρωγή του επαγγελματία Αισθητικού. Όταν η θεραπεία παρέχεται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας, δηλαδή Αισθητικό, μπορεί πραγματικά να οδηγήσει εγγυημένα σε επιτυχή και ασφαλή αποτελέσματα. Ο Αισθητικός είναι ο αρμόδιος που, σε γενικές γραμμές, καλείται να λάβει το ιστορικό και να αξιολογήσει την κατάσταση του δέρματος του ατόμου που προτίθεται να υποβληθεί σε θεραπεία, είναι αυτός που θα ενημερώσει το άτομο σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της κάθε μεθόδου, ώστε να επιλεγεί από κοινού η κατάλληλη θεραπεία, σύμφωνα με τις ιδιαιτερότητες του ατόμου, θα αποτιμήσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας την αποτελεσματικότητά της και πιθανώς να την τροποποιήσει ή να τη διακόψει, αν το αποτέλεσμα δεν είναι επιθυμητό ή αναμενόμενο, θα παράσχει οδηγίες για τη μεταθεραπευτική περίοδο στο σπίτι και θα παρακολουθήσει την πορεία του ατόμου μετά τη θεραπεία, θα ενημερώσει για την ανάγκη ηλιακής

προστασίας, θα προτείνει προϊόντα και θα εκπαιδεύσει για τη σωστή μέθοδο εφαρμογής τους.

Πρέπει να επισημανθεί, επίσης, ότι δε συνιστάται (στην ουσία αντενδείκνυται) οι διάφορες μέθοδοι αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων να εφαρμόζονται κατά την περίοδο του καλοκαιριού, και γενικά σε περιόδους κατά τις οποίες παρατηρείται μεγάλη ηλιοφάνεια, καθώς οι πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών λόγω της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία είναι μεγάλες. Επιπλέον, θα πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του ότι σε μελαγχρωματικές βλάβες παθολογικού χαρακτήρα, αν δεν εξαλειφθεί ο αιτιολογικός παράγοντας, δηλαδή η ίδια η πάθηση που τις προκαλεί, καμία μέθοδος δεν προσφέρει μόνιμη λύση. Αφενός διότι το δέρμα υπάγεται σε διαρκή λειτουργία ανανέωσης και αφετέρου διότι η όποια θεραπευτική μέθοδος δεν μπορεί να συνεχίζεται εσαεί, παρά πρέπει να διακόπτεται μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα, για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών στην υγεία και, αν χρειαστεί, να επαναλαμβάνεται, αυτούσια ή τροποποιημένη ή τελείως διαφορετική, στο μέλλον.

Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί πως για την επιτυχή έκβαση μιας θεραπείας και για την εμφάνιση των βέλτιστων αποτελεσμάτων, είναι απαραίτητη η τήρηση όλων των μέτρων προστασίας, ασφάλειας και υγιεινής κατά τη θεραπεία, τόσο από το θεράποντα όσο και από το άτομο που τού χορηγείται η θεραπεία, και η τήρηση των οδηγιών κατά τη μεταθεραπευτική περίοδο από το ίδιο το άτομο.

## **Δήλωση**

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια για μια σφαιρική θεώρηση του θέματος των δυσχρωμιών του δέρματος του προσώπου και της αντιμετώπισής τους στα πλαίσια της Αισθητικής πράξης. Η όποια ανάλυση, ανάδειξη ή / και ενδεχόμενη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων μεθόδων αντιμετώπισης δεν έγινε με γνώμονα τις προσωπικές εκτιμήσεις ή προτιμήσεις του συγγραφέα, αλλά με την πρόθεση της παράθεσης των διαφορετικών επιλογών που υπάρχουν, στο πλαίσιο μιας ανάλυσης από όπου ο αναγνώστης θα μπορεί να εξάγει τα δικά του συμπεράσματα.

## Πηγές – References

1. Κεφαλά Β.: “Αισθητική Προσώπου Ι”. ΣΕΥΠ, ΤΕΙ Αθήνας. © 2007:σελ. 118.
2. Anderson et al.: “Selective Photothermolysis of Cutaneous Pigmentation by Q-switched Nd: YAG Laser Pulses at 1064, 532, and 355 nm”. *The Journal Of Investigative Dermatology*. July 1989;93(1):28 – 32
3. Al-Amin M., Cao J., Naeem M. et al.: “Increased therapeutic efficacy of a newly synthesized tyrosinase inhibitor by solid lipid nanoparticles in the topical treatment of hyperpigmentation”. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3947-3957.
4. Arbab Ahmed Hassan H., Eltahir Mahmoud Mudawi: “Review on Skin Whitening Agents”. *Khartoum Pharmacy Journal*. June, 2010;13(1)
5. Aurangabadkar S.J.: “Optimizing Q-switched lasers for melasma and acquired dermal melanoses”. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85:10-17. (doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL\_1086\_16)
6. Azhar Hameed Gatea: “Review on analysis of interesting whitening agents in cosmetics products”. 2020 IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 928 052001 (doi:10.1088/1757-899X/928/5/052001)
7. Bagherani N., Gianfaldoni S., Smoller B. (2015): “An Overview on Melasma”. *Pigmentary Disorders*. 2015;2:218. (DOI: 10.4172/2376-0427.1000216)
8. Bandyopadhyay Debabrata: “Topical treatment of melasma”. *Indian J Dermatol*. 2009 Oct-Dec;54(4):303–309. (doi: 10.4103/0019-5154.57602)
9. Boischio Ana, Vaught Elida: “Mercury added in skin-lightening products. Toxicological note”. Pan American Health Organization. February 2017
10. Bunn Sarah, Hobbs Abbi: “Skin Lightening Treatments”. The Parliamentary Office of Science and Technology. UK Parliamentary. Copyright 2013
11. Burger Pauline, Landreau Anne, Azoulay Stéphane et al.: “Skin Whitening Cosmetics: Feedback and Challenges in the Development of Natural Skin Lighteners”. *Cosmetics*. 2016;3,36. (doi:10.3390/cosmetics3040036)
12. Burki T.: "Skin-whitening creams: worth the risk?", *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):10. (doi: 10.1016/S2213-8587(20)30400-9)
13. Chen Y.-H. et al.: “Skin whitening capability of shikimic acid pathway compound”. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1214-1220
14. Couteau Céline, Coiffard Laurence: “Overview of Skin Whitening Agents: Drugs and Cosmetic Products”, *Cosmetics*. 2016;3,27. (doi:10.3390/cosmetics3030027)

15. Dai L., Gu L., Maeda K.: “Inhibitory Effect and Mechanism of Scutellarein on Melanogenesis”. *Cosmetics*. 2021;8,15.  
(<https://doi.org/10.3390/cosmetics8010015>)
16. Darj E., Infanti J.J., Ahlberg B.M. et al.: “«The fairer the better?» Use of potentially toxic skin bleaching products”. *Afri Health Sci*. 2015;15(4):1074-80.  
(<http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i4.4>)
17. Davis Erica C., Callender Valerie D.: “Postinflammatory Hyperpigmentation A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color”. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jul;3(7):20–31.
18. Dierickx Christine C.: “Laser Treatment of Pigmented Lesions”. *Laser Dermatology* (edited by David J. Goldberg). Springer 2005;Ch. 3:37 - 60
19. Draelos Zoe Diana et al.: “A novel skin brightening topical technology”. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:3280–3285. (<https://doi.org/10.1111/jocd.13741>)
20. Fatoki, Ibraheem, Adeseko et al.: “Melanogenesis, Its Regulatory Process, and Insights on Biomedical, Biotechnological, and Pharmacological Potentials of Melanin as Antiviral Biochemical”. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021;11(4):11969 - 11984 (<https://doi.org/10.33263/BRIAC114.1196911984>)
21. Gam D.H., Hong J.W., Kim J.H. et al.: “Skin-Whitening and Anti-Wrinkle Effects of Bioactive Compounds Isolated from Peanut Shell Using Ultrasound-Assisted Extraction”. *Molecules*. 2021;26:1231.  
(<https://doi.org/10.3390/molecules26051231>)
22. Gillbro J. M. and Olsson M. J.: “The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches”. *Int J Cosmet Sci*. 2011 Jun;33(3):210-21. (doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x)
23. Goel A.: “Clinical applications of Q-switched NdYAG 1064 nm Laser”. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:682-6.
24. Grimes Pearl E., Callender Valerie D.: “Melasma: Management”. (Topic 6621 Version 21.0, last updated: Apr 16, 2021), ©2021; UpToDate, Inc. (Ανεκτιμώμενο από: <https://www.uptodate.com/contents/melasma-management#H3377181510>)
25. Gupta et al.: “The treatment of melasma: A review of clinical trials”. *J Am Acad Dermatol*. October 4, 2006;55(6):1048 – 1065. (doi:10.1016/j.jaad.2006.02.009)
26. Gyeongchan Jeon, Chinha Kim, Uk Min Cho et al.: “Melanin-Decolorizing Activity of Antioxidant Enzymes, Glutathione Peroxidase, Thiol Peroxidase, and



- Catalase”. *Molecular Biotechnology*. 2021;63:150–155  
(<https://doi.org/10.1007/s12033-020-00292-6>)
27. Hseu You-Cheng et al.: “The Skin-Whitening Effects of Ectoine via the Suppression of  $\alpha$ -MSH-Stimulated Melanogenesis and the Activation of Antioxidant Nrf2 Pathways in UVA-Irradiated Keratinocytes”. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2020;9(1):63. (doi:10.3390/antiox9010063)
  28. Hu Yibo et al.: “Traditional Asian Herbs in Skin Whitening: The Current Development and Limitations”. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:982. (doi:10.3389/fphar.2020.00982)
  29. Kang Sa-Haeng et al.: “Antioxidant and skin-whitening effects of aerial part of *Euphorbia supina* Raf. Extract”. *BMC complementary and alternative medicine*. 2018;vol. 18:256. (doi:10.1186/s12906-018-2323-5)
  30. Kim Hye One et al.: “A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Epidermal Growth Factor-Containing Ointment on the Treatment of Solar Lentigines as Adjuvant Therapy”. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2021;57(2):166. (doi:10.3390/medicina57020166)
  31. Kim Ji Hye et al.: “Different Levels of Skin Whitening Activity among 3,6-Anhydro-l-galactose, Agarooligosaccharides, and Neoagarooligosaccharides”. *Marine drugs*. 2017;15(10):321. (doi:10.3390/md15100321)
  32. Kim Julie J. et al.: “Optimization of Antioxidant and Skin-Whitening Compounds Extraction Condition from *Tenebrio molitor* Larvae (Mealworm)”. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2018;23(9):2340. (doi:10.3390/molecules23092340)
  33. Küçük Ö.S.: “Current Treatment Approaches for Melasma”. *Bezmialem Science*. 2018;6:54-62. (DOI: 10.14235/bs.2018.1155)
  34. Ladizinski et al.: “Widespread Use of Toxic Skin Lightening Compounds: Medical and Psychosocial Aspects”. *Dermatol Clin*. 2011;29:111–123. (doi:10.1016/j.det.2010.08.010)
  35. Lee Min-Wei Christine: “Combination 532-nm and 1064-nm Lasers for Noninvasive Skin Rejuvenation and Toning”. *Arch Dermatol*. 2003;139(10):1265-1276. (doi:10.1001/archderm.139.10.1265)
  36. Lee Yechan et al.: “Odorless Glutathione Microneedle Patches for Skin Whitening”. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):100. (doi:10.3390/pharmaceutics12020100)

37. Li M.-X. et al.: “Anti-aging potential, anti-tyrosinase and antibacterial activities of extracts and compounds isolated from *Rosa chinensis* cv. ‘JinBian’”. *Industrial Crops & Products*. 2021;159 (<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113059>)
38. Lima E.A.: “Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases”. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):919-21. (DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154748>)
39. Ma, Shao, Xiao et al.: “*Platycodon grandiflorum* extract: chemical composition and whitening, antioxidant, and anti-inflammatory effects”. *RSC Adv*. 2021;11 (DOI: 10.1039/d0ra09443a)
40. Mahé Antoine: “The Practice of Skin-Bleaching for a Cosmetic Purpose in Immigrant Communities”. *J Travel Med*. 2014;21:282–287, (DOI: 10.1111/jtm.12106)
41. Malathi M., Thappa D.M.: “Systemic skin whitening/lightening agents: What is the evidence?”. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Nov-Dec 2013;79(6):842-6. (doi: 10.4103/0378-6323.120752)
42. Markiewicz E., Idowu O.C.: “Melanogenic Difference Consideration in Ethnic Skin Type: A Balance Approach Between Skin Brightening Applications and Beneficial Sun Exposure”. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:215-232 (<https://doi.org/10.2147/CCID.S245043>)
43. Moreira A.M., Bravo B.S.F., Amorim A.G.F. et al.: “Double-blind comparative study of hydroquinone and ursine grape extract in the treatment of melasma”. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(2)99-104
44. Na S.Y. et al.: “Intense Pulsed Light and Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment in Melasma Patients”. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):267 – 273 (<http://dx.doi.org/10.5021/ad.2012.24.3.267>)
45. Nazir Y., Rafique H., Kausar N. et al.: “Methoxy-Substituted Tyramine Derivatives Synthesis, Computational Studies and Tyrosinase Inhibitory Kinetics”. *Molecules*. 2021;26:2477.
46. Nordin et al.: “A systematic review on the skin whitening products and their ingredients for safety, health risk, and the halal status”. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:1050–1060. (DOI: 10.1111/jocd.13691)
47. Ong Michal W.S., Maibach Howard I.: “Skin Whitening Agents”. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Edition: 4th. Publisher: CRC Press. January 2014; Chapter 40:pp.423-438

48. Owolabi et al.: “Effects of Skin Lightening Cream Agents – Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats”. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;13: 283–289
49. Panzella L., Napolitano A.: “Natural and Bioinspired Phenolic Compounds as Tyrosinase Inhibitors for the Treatment of Skin Hyperpigmentation: Recent Advances”. *Cosmetics*. 2019;6(4):57
50. Passeron et al.: “Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology”. *JEADV*. 2019; 33:987–1005 (DOI: 10.1111/jdv.15497)
51. Patil Uddhav A., Dhama Lakshyajit D.: “Overview of lasers”. *Indian J Plast Surg Supplement*. 2008;41:101 –113
52. Petit Antoine: “Skin lightening and its motives: a historical overview”. Elsevier. 2019. (Version of Record: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963819301577>, Manuscript\_d39615df57659dcbdb940e8498ad7bbe)
53. Pillaiyar Thanigaimalai et al.: “Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors”. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2017;32(1):403-425. (doi:10.1080/14756366.2016.1256882)
54. Plensdorf S., Livieratos M., Dada N.: “Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management”. *Am Fam Physician*. 2017 Dec 15;96(12):797-804.
55. Pollock S., Taylor S., Oyerinde O. et al.: “The dark side of skin lightening: An international collaboration and review of a public health issue affecting dermatology”. *International Journal of Women’s Dermatology*. 2020. (<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.09.006>)
56. Prevodnik Andreas, Willcox Anita, Lymberidi-Settimo Elena et al.: “Mercury Skin-Lightening Creams: Available, Inexpensive and Toxic”. European Environmental Bureau (EEB) – Zero Mercury Working Group (ZMWG). November 2018
57. Qian Wenhui et al.: “Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review)”. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(1): 173-185. (doi:10.3892/etm.2020.8687)
58. Qorbani A. et al.: “Exogenous Ochronosis (EO): Skin lightening cream causing rare caviar-like lesion with banana-like pigments; review of literature and histological comparison with endogenous counterpart”. *Autops Case Rep* [Internet]. 2020 Oct-Dec;10(4):e2020197. (<https://doi.org/10.4322/acr.2020.197>)

59. Rattanawiwatpong Pattarawan et al.: “Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial”. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020;19(3):671-676. (doi:10.1111/jocd.13305)
60. Sadaqat B., Khatoon N., Malik A.Y. et al.: “Enzymatic decolorization of melanin by lignin peroxidase from *Phanerochaete chrysosporium*”. *Sci Rep*. 2020;10(1):20240. (doi:10.1038/s41598-020-76376-9)
61. Shankar K., Godse K., Aurangabadkar S. et al.: “Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert Opinion and a Review”. *Dermatol Ther (Heidelb)*.2014;4:165–186. (DOI: 10.1007/s13555-014-0064-z)
62. Siti Zulaikha Rusmadi, Sharifah Norkhadijah Syed Ismail, Sarva Mangala Praveena: “Preliminary Study on the Skin Lightening Practice and Health Symptoms among Female Students in Malaysia”. *Journal of Environmental and Public Health (Volume 2015, Article ID 591790)*. 2015:6 (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/591790>)
63. Sitohang I.B.S. and Ninditya S.: “Systemic Glutathione as a Skin-Whitening Agent in Adult”. *Dermatology research and practice (vol. 2020 8547960)*. 2020. (doi:10.1155/2020/8547960)
64. Smeriglio, D’Angelo, Denair et al.: “The Hull of Ripe Pistachio Nuts (*Pistacia vera* L.) as a Source of New Promising Melanogenesis Inhibitors”. *Plant Foods Hum Nutr*. 2021;76:111–117 (<https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-021-00883-x>)
65. Smit Nico, Vicanova Jana, Pavel Stan: “The Hunt for Natural Skin Whitening Agents”. *Int. J. Mol. Sci*. 2009;10:5326-5349. (doi:10.3390/ijms10125326)
66. Sonthalia S., Daulatabad D., Sarkar R.: “Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and controversies”. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:262-72. (DOI: 10.4103/0378-6323.179088)
67. Sriharsha M., Narotham Reddy K., Alekhya P. et al.: “Glutathione as a Whitening Agent in the Treatment of Melanosis on Face”. *Journal of Agriculture and Life Sciences*. December 2014;1(2)
68. Steiner Denise, Feola Camila, Bialeski Nediana et al.: “Treatment of melasma: systematic review”. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2009;1(2):87-94
69. Taddeo Vito Alessandro et al.: “HPLC Analysis and Skin Whitening Effects of Umbelliprenin-containing Extracts of *Anethum Graveolens*, *Pimpinella Anisum*,

- and *Ferulago Campestris*". *Molecules* (Basel, Switzerland). 30 Jan. 2019;24(3): 501. (doi:10.3390/molecules24030501)
70. Trivedi M.K., Yang F.C. and Cho B.K.: "A review of laser and light therapy in melasma". *International Journal of Women's Dermatology*. 2017;3(1):11-20. (doi:10.1016/j.ijwd.2017.01.004.)
71. Vashi N.A., Kundu R.V.: "Facial hyperpigmentation: causes and treatment". *British Journal of Dermatology*. 2013;169(Suppl. 3):pp41–56. (DOI 10.1111/bjd.12536)
72. Wang Lian-Zhao, Ding Jin-Ping, Yang Ming-Yong: "Treatment of facial post-burn hyperpigmentation using micro-plasma radiofrequency technology". *Lasers Med Sci*. 2014 (Springer-Verlag London 2014). (DOI 10.1007/s10103-014-1649-6)
73. Watanabe Fumiko et al.: "Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women". *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014;7:267-74. (doi:10.2147/CCID.S68424)
74. Wenyuan Zhu, Jie Gao: "The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders". *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2008;13:20–24 (doi:10.1038/jidsymp.2008.8)
75. Woolery-Lloyd H., Kammer J.N.: "Treatment of Hyperpigmentation". *Semin Cutan Med Surg*. Elsevier Inc. 2011;30:171-175. (doi:10.1016/j.sder.2011.06.004)
76. Xi X., Li J., Guo S. et al.: "The Potential of Using Bee Pollen in Cosmetics: a Review". *J Oleo Sci*. 2018 Sep 1;67(9):1071-1082. (doi: 10.5650/jos.ess18048)
77. Yeung Evelyn: "White and Beautiful: An Examination of Skin Whitening Practices and Female Empowerment in China". *On Our Terms: The Undergraduate Journal of the Athena Center for Leadership Studies at Barnard College*. 2015;3(1):Pp.35-47. (DOI: 10.7916/D82N51DW)
78. Yi Fan He, Yin Mao Dong, Li Li et al.: "Whitening function of Chinese traditional medicine formula via laser Doppler technology". *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2018;32(5):1291-1297. (DOI: 10.1080/13102818.2017.1413419)
79. Zerbinati Nicola et al.: "The Anti-Ageing and Whitening Potential of a Cosmetic Serum Containing 3-O-ethyl-l-ascorbic Acid". *Life* (Basel, Switzerland). 29 Apr. 2021;11(5):406. (doi:10.3390/life11050406)

80. Zhiyun Peng, Guangcheng Wang, Qiao-Hui Zeng et al.: “A systematic review of synthetic tyrosinase inhibitors and their structure-activity relationship”. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. (DOI: 10.1080/10408398.2021.1871724)
81. Sandwell and West Birmingham Hospitals - NHS Trust: “Laser treatment for pigmented marks - Information and advice for patients”. (Issue Date: November 2015, Review Date: November 2018) (Ανεκτιμώμενο από: <https://www.swbh.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/07/Laser-treatment-for-pigmented-marks-ML5169.pdf>)
82. Smithsonian (National Museum of American History): “Skin Care”. (Ανεκτιμώμενο από: <https://www.si.edu/spotlight/health-hygiene-and-beauty/skin-care>)
83. World Health Organization (Department of Public Health, Environmental and Social Determinants of Health): “Mercury in skin lightening products”. © WHO 2019 (Ανεκτιμώμενο από: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-EPE-19.13>)



