

# Načela oblikovanja kozmetičkih proizvoda za osjetljivu kožu

---

Jukić, Ivona

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:068086>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Načela oblikovanja kozmetičkih proizvoda za osjetljivu kožu

---

Jukić, Ivona

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:068086>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivona Jukić

NAČELA OBLIKOVANJA KOZMETIČKIH PROIZVODA ZA OSJETLJIVU KOŽU

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića

Specijalistički rad obranjen je dana: 24.2.2022.

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić
3. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec

Rad ima 74 lista.

## PREDGOVOR

*Specijalistički rad izrađen je u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.*

*Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.*

## SAŽETAK

### CILJ ISTRAŽIVANJA

Zbog životnog stila sve veći broj ljudi ima subjektivne i/ili objektivne simptome osjetljive kože. Cilj predloženog specijalističkog rada je pregledno prikazati i sistematizirati relevantne dokaze vezane uz pozitivne ili negativne učinke sastojaka i/ili kozmetičkih oblika na izazivanje osjetljivosti kože, a koji su važni u razvoju kozmetičkih proizvoda za osjetljivu kožu.

### MATERIJALI I METODE

Pri izradi specijalističkog rada pretražene baze su podataka PubMed/Medline, Elsevier, Scopus i ResearchGate. Za pretraživanje su korištene ključne riječi “sensitive skin”, “reactive skin”, “skin sensitization”, “contact sensitivity”, “skin sensitizers”, “dermocosmetic”, “cosmetic science”, “cosmetic technology”, “skin irritation”, “formulating”, “ingredients”, “humectants”, “preservatives”, “surfactants”, “cleanser”, “emulsifier”, “solubilizers”, “UV filters” zasebno i u kombinacijama. Pregledane su sve publikacije iz rezultata pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima ili s dostupnim sažetcima. Odabir znanstvenih radova ograničen je na izvorne znanstvene radove na engleskom jeziku. Radovi koji odgovaraju odabranim kriterijima odabrani su neovisno o datumu njihove objave. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada.

## REZULTATI

Oblikovanje kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu zahtjeva posebnu pažnju. Dok za neke skupine sastojaka postoje konkretni podaci o iritacijskom potencijalu, neki ih sastojci nemaju ili su oskudni. Korištenje sastojaka koji su dugo u primjeni s poznatim i dobro ispitanim učinkom na kožu, dodavanje minimalni potrebni broj sastojaka, testiranje proizvoda prije lansiranja na tržište i praćenje povratnih informacija kupaca o neželjenim reakcijama može osigurati siguran i neškodljiv proizvod za osjetljivu kožu.

## ZAKLJUČAK

Kozmetički proizvodi su dio svakodnevne higijene ljudi, a zbog velikog broja ljudi koji imaju ili smatraju da imaju osjetljivu kožu važno je razvijati kozmetičke oblike koji su sigurni, obavljaju svoju funkciju, a ne sadrže sastojke koji imaju velik iritacijski potencijal. Prilikom oblikovanja takvog proizvoda potrebno je eliminirati nepotrebne sastojke iz proizvoda, ukloniti sve alergene i poznate iritanse ili smanjiti njihov udio, koristiti prikladne antioksidanse i izbjegavati tvari koje povećavaju penetraciju drugih sastojaka u kožu.

Konzervansi i parfemi su najčešći alergeni u kozmetici. Pravilan odabir konzervansa i izostavljanje parfema kod razvoja kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu ključni koraci koji umanjuju mogućnost nastanka iritacije nakon korištenja proizvoda.

Korištenje blagih neionskih i/ili amfoternih površinski aktivnih tvari i njegujućih sastojaka u pH mediju sličnom koži osigurava se blagost i smanjuje iritacijski potencijal sredstava za pranje. Nakon pranja kože slijedi nanošenje hidratantne kreme koju treba oblikovati tako da sadrži adekvatan omjerom lipida, okluziva i humektansa (ovisno kojem tipu kože je namijenjena), sastojke niskog iritacijskog potencijala i otapala koja ne povećavaju penetraciju drugih sastojaka. Ako se radi o kremi sa zaštitnim faktorom, najbolji izbor su fizički filteri jer, za razliku od kemijskih, nemaju zabilježene negativne reakcije na koži. Uz funkcionalne sastojke kozmetički proizvodi mogu sadržavati i kozmeceutike čiji izbor i korišteni udjeli trebaju biti pažljivo odabrani.

Nakon razvoja kozmetičkog oblika poželjno je ispitati njegov iritacijski potencijal, a nakon izlaska na tržište pratiti pojave neželjenih događaja kod normalne ili razumno predvidljive uporabe.

## **SUMMARY**

### **OBJECTIVES**

Due to lifestyle, an increasing number of people have subjective an/or objective symptoms of sensitive skin. The aim of proposed thesis is to clearly present and systematize the relevant evidence related to the positive or negative effects of ingredients and/or cosmetics formulations on causing skin sensitivity, which are important in the development of cosmetic products for sensitive skin.

### **MATERIAL AND METHODS**

PubMed / Medline, Elsevier, Scopus and ResearchGate are used to create a thesis database. The keywords “sensitive skin”, “reactive skin”, “skin sensitization”, “contact sensitivity”, “skin sensitizers”, “dermocosmetic”, “cosmetic science”, “cosmetic technology”, “skin irritation”, “Formulating”, “ingredients”, “humectants”, “preservatives”, “surfactants”, “cleanser”, “emulsifier”, “solubilizers”, “UV filters” were used for the search separately and in combinations. All publications from search results with available full texts or with available abstracts were reviewed. The selection of scientific papers is limited to original scientific papers in English. Papers that meet the selected criteria were selected regardless of the date of their publication. The literature was searched from general to specialized articles, with selected articles relevant to the issue of specialist work.



## RESULTS

Designing a cosmetic product for sensitive skin requires special attention. While specific irritant potential data are available for some groups of ingredients, some ingredients do not have them or are scarce. Using ingredients that have been used for a long time with a known and well-tested effect on the skin, adding the minimum required number of ingredients, testing the product before launch and monitoring customer feedback on side effects can ensure a safe and harmless product for sensitive skin.

## CONCLUSION

Cosmetic products are part of people's daily hygiene, and due to the large number of people who have or consider to have sensitive skin, it is important to develop cosmetic products that are safe, perform their function, and do not contain ingredients that have irritating potential. When designing such a product, it is necessary to eliminate unnecessary ingredients from the product, remove all allergens and known irritants (or reduce their content), use appropriate antioxidants and avoid substances that increase the penetration of other ingredients into the skin.

Preservatives and perfumes are the most common allergens in cosmetics. Proper selection of preservatives and omission of perfumes in the development of a cosmetic product for sensitive skin are key steps that reduce the possibility of irritation after using the product.

The use of mild non-ionic and/or amphoteric surfactants and nourishing ingredients in a skin-like pH medium ensures gentleness and reduces the irritating potential of washes. After washing the skin, apply a moisturizer that should be formulated to contain an adequate ratio of lipids, occlusions and humectants (depending on the skin type), ingredients with low irritation potential and solvents that do not increase the penetration of other ingredients. If it is a cream with a sun protecting factor, the best choice are physical filters because, unlike chemical ones, they do not have any negative reactions on the skin. In addition to functional ingredients, cosmetic products may also contain active ingredients whose selection and the proportions used should be carefully selected.

After the development of the cosmetic product, it is desirable to examine its irritating potential, and after entering the market to monitor the occurrence of adverse events in normal or reasonably predictable use.

# Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Klasifikacija osjetljive kože.....	1
1.2. Predisponirajući čimbenici .....	2
1.3. Patofiziologija .....	4
1.3.1. Promjene u rožnatom sloju kože.....	4
1.3.2. Osjetilno neurološke promjene .....	5
1.4. Uloga mikrobioma kod osjetljive kože.....	7
1.5. Dijagnoza.....	7
1.5.1. Senzoričko reaktivni test.....	12
1.5.2. Magnetna rezonanca .....	12
1.5.3. Ispitivanja nadraživanja .....	12
1.5.4. Testovi epidermalne funkcije.....	12
1.5.5. Dermoskopija.....	13
1.5.6. Kontaktni test.....	13
1.6. Tretiranje osjetljive kože .....	13
1.7. Oblikovanje kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu.....	14
1.7.1. Oblici kozmetičkih proizvoda.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	16
3.1. Alergeni i iritansi .....	18
3.1.1. Konzervansi .....	20
3.1.2. Parfemi.....	23
3.1.3. Peruanski balzam .....	25
3.1.4. Biljni sastojci .....	25
3.2. Kozmetički proizvodi koji se ispiru.....	27
3.2.1. Tenzidi i sredstva za pranje .....	27
3.2.1.1. Najčešće korišteni tenzidi .....	27
3.2.2. Interakcija PAT s proteinima rožnatog sloja kože .....	27
3.2.3. Interakcija PAT s lipidima.....	29
3.2.4. Uloga pH.....	30
3.2.5. Faktor ispiranja .....	31
3.2.6. Tehnologija blagih sredstava za čišćenje.....	31
3.2.7. Alkil glukozidi .....	32
3.3. Kozmetički proizvodi koji se ne ispiru.....	33

3.3.1. Hidratantna krema .....	33
3.3.2. Okluzivi .....	34
3.3.3. Emolijensi .....	34
3.3.4. Emulgatori .....	35
3.3.4.1. Behetrimonij klorid.....	35
3.3.4.2. Masni alkoholi .....	36
3.3.5. Humektansi .....	36
3.3.6. Iritacije.....	37
3.4. Kozmetički proizvodi za zaštitu od sunca .....	38
3.4.1. PABA i derivati .....	38
3.4.2. Dibenzoilmetani.....	39
3.4.3. Benzofenoni.....	40
3.4.4. Salicilati .....	40
3.4.5. Cinamati.....	40
3.4.6. Antranilati .....	41
3.4.7. Derivati kamfora.....	41
3.4.8. Triazini.....	42
3.4.9. Derivati benzotriazola.....	42
3.4.10. Difenilcijanoakrilatni derivati.....	43
3.4.11. Drugi UV filteri .....	43
3.4.12. Fizički UV filteri.....	43
3.5. Kozmeceutici .....	45
3.5.1. Kiseline.....	45
3.5.1.1. $\alpha$ -hidroksilne kiseline.....	45
3.5.1.2. $\beta$ -hidroksilne kiseline.....	47
3.5.1.3. Polihidroksilne kiseline.....	48
3.5.2. Vitamini .....	48
3.5.2.1. Vitamin A i retinoidi .....	49
3.5.2.2. Vitamin B3.....	49
3.5.2.3. Vitamin B5.....	50
3.5.2.4. Vitamin C.....	50
3.5.2.5. Vitamin E.....	51
3.5.3. Biljni ekstrakti i aktivni sastojci dobiveni iz biljaka.....	51
3.5.3.1. Aloe vera.....	51
3.5.3.2. Alantoin .....	52
3.5.3.3. Bisabolol .....	52

3.5.3.4. Bakuchiol .....	52
3.5.3.5. Koloidna zob .....	52
3.5.3.6. Resveratrol .....	53
3.5.3.7. Derivati grifolina.....	53
3.5.3.8. Ekstrakt trešnjinog cvijeta.....	53
3.5.4. Drugi kozmeceutici.....	54
3.5.4.1. 4-t-butilcikloheksanol i likokalkon A .....	54
3.5.4.2. Kompleks L-karnozina i ekstrakta <i>Rhodiola rosea</i> .....	54
3.5.4.3. Ekstrakti crvenih i smeđih alga .....	54
3.5.4.4. Ceramidi.....	55
3.5.4.5. Matrxyl™.....	55
3.5.4.6. <i>Bifidobacterium longum</i> probiotički lizat .....	55
3.5.4.7. Anorganske soli .....	56
3.6. Testiranje podnošljivosti kozmetičkog proizvoda .....	57
3.6.1. Draize test .....	57
3.6.2. Alternative iritacijskom testu kože .....	58
3.6.2.1. Stanična kultura .....	58
3.6.2.2. Komercijalni testovi.....	58
3.7. Kozmetovigilancija.....	60
4. RASPRAVA.....	62
5. ZAKLJUČAK .....	66
6. LITERATURA .....	68

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Osjetljiva koža je sindrom koji se definira pojavom neugodnih osjećaja (peckanja, svrbeža, boli i osjećaja trnjenja) kao odgovor na različite podražaje uključujući kozmetičke proizvode za čišćenje i njegu kože, toplinu, hladnoću ili druge fizičke i/ili kemijske čimbenike koji ne bi trebali izazivati takve osjete. Budući da se češće javlja ljeti sugerira se da izlaganje UV zračenju ima ulogu u izgledu osjetljive kože, a osim navedenih, simptome osjetljive kože mogu pogoršavati prehrana, konzumacija alkohola i psihološki faktori kao što je stres, endogeni hormoni i drugo (1).

## 1.1. Klasifikacija osjetljive kože

Osjetljiva koža može se pojaviti u dva oblika, a to su objektivni i subjektivni oblik. Objektivni oblik (npr. atopijski dermatitis, akne) karakteriziraju vidljivi simptomi dermatitisa, a zaštitna barijera kože je oštećena što dovodi do izlaganja stanica imunološkog sustava i osjetnih živaca rezultirajući odgovorom na inače bezopasne stimulanse. Kod subjektivnog oblika pacijenti osjećaju simptome, ali bez vidljivog dermatitisa i takav oblik je najčešće samodijagnosticiran (2, 3).

Pons-Guiraud i Muizzudin su klasificirali fenomen osjetljive kože podijelivši ju u podgrupe kliničke osjetljivosti prikazane u tablici 1 (3).

Tablica 1. Klasifikacija osjetljive kože po Pon-Guiraudu i Muizzuddinu (preuzeto iz (3)).

Klasifikacija	Podgrupa	Obilježja
Pons-Guiraudova klasifikacija	Jako osjetljiva	Reaktivna na endogene i egzogene faktore s akutnim i kroničnim simptomima s jakim psihološkom podlogom
	Osjetljiva na okoliš	Tanka koža sklona crvenilu, koja reagira prvenstveno na okolišne čimbenike
	Osjetljiva na kozmetičke proizvode	Prolazno reaktivna koža kod primjene određenih kozmetičkih proizvoda
Muizzuddinova klasifikacija	Nježna koža	Kožna barijera, čija se funkcija lako oštećuje, bez brzog i jakog upalnog odgovora
	Reaktivna koža	Jaki upalni odgovor bez povećanja permeabilnosti
	Hiperreaktivna	Koža s jakim neurosenzornom percepcijom na manje kožne stimulacije

## 1.2. Predisponirajući čimbenici

Smatra se da čimbenici kao što su ženski spol, dob između 18 i 50 godina, životni stil u razvijenim zemljama, hormonalne razlike u statusu spolnih hormona kod žena utječu na povećanu sklonost upali, a okolišni čimbenici kao što su zima, stres i atopijski dermatitis potiču osjetljivost kože. Strukturne razlike kože kao što su stupanj hidratacije, debljina i inervacija u rožnatom sloju također imaju ulogu u razvoju osjetljivosti. Transepidermalni gubitak vlage

(engl. *transepidermal water loss*, TEWL) značajan je za funkciju barijere kože, a viši TEWL pripadnike crne i žute rase čini sklonijima osjetljivoj koži (3).

Prema dosadašnjim studijama učestalost osjetljive kože nije zanemariva. Prema anketi provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu 51,4 % žena i 38,2 % muškaraca smatra da imaju osjetljivu kožu. Studije iz drugih europskih i srednje američkih zemalja pokazuju slične rezultate. Studija provedena u Brazilu pokazuje da 22,3 % muškaraca i 45,7 % žena smatra da imaju osjetljivu kožu. (2) Međutim, iako veći broj žena smatra da imaju osjetljivu kožu neke studije su ipak pokazale da nema razlike među spolovima (4).

Osjetljivost se najčešće javlja na licu, u nazolabijalnom području, najvjerojatnije zbog veće upotrebe kozmetike na tom području, tanje zaštitne barijere kože i većeg broja živčanih završetaka. Druga područja na kojima se javlja osjetljivost kože su volarna površina podlaktice, šake, genitalno područje i tjeme (2).

Atopijski dermatitis i neke druge bolesti kože kao što su akne, kontaktni dermatitis, seboroični dermatitis, rozacea, psorijaza i fizička urtikarija karakterizira promijenjena barijera kože i/ili prisutnost upale. Kod neki bolesti osjetljivost kože smatra se objektivnim simptomom kliničke slike uz druge klinički vidljive promjene kao što su eritem, suhoća kože i ekcem. (2).

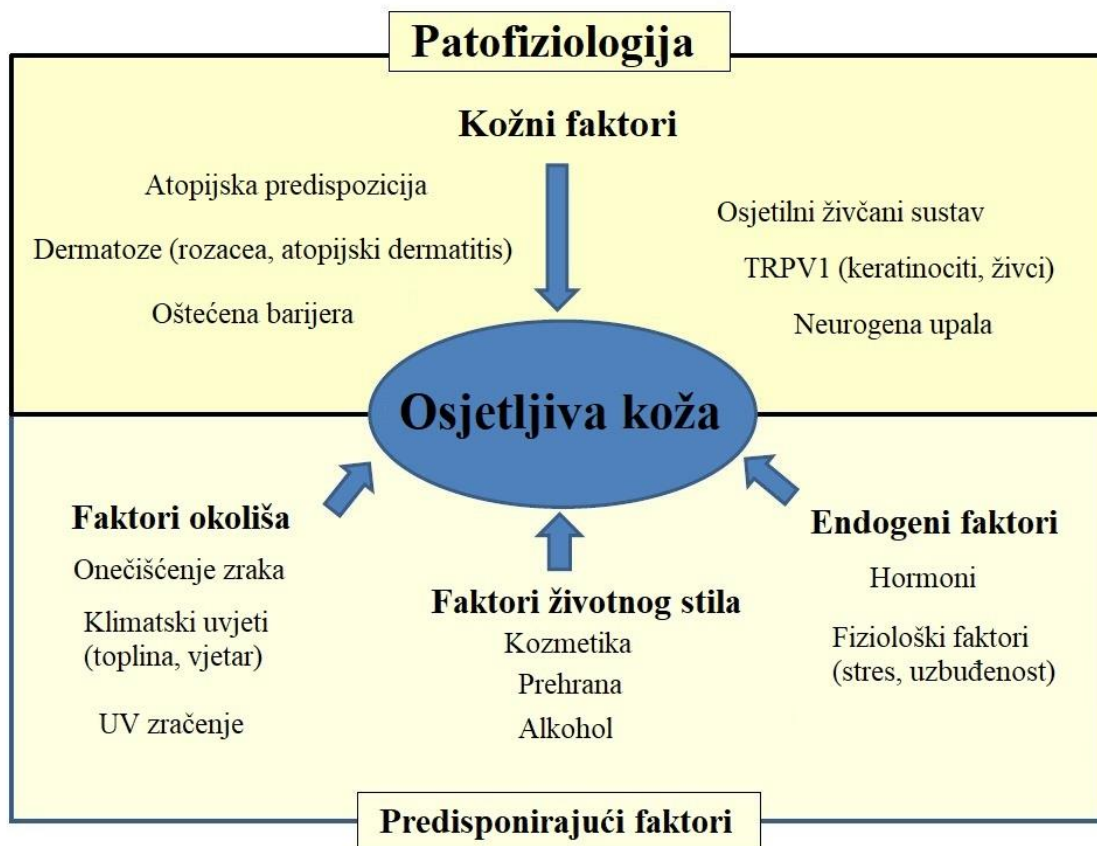
Kozmetički proizvodi su glavni okidači osjetljive kože, pogotovo kod žena zbog učestalog i, ponekad, neprikladnog korištenja, a prisutnost potencijalno iritirajućih sastojaka kao što su propilenglikol, alkohol,  $\alpha$ -hidroksilne kiseline i parfemi povećavaju mogućnost pojave simptoma (2).

Niske temperature, vlaga zraka, vjetar, toplina i izlaganje sunčevom zračenju pridonose razvoju osjetljive kože. Osim navedenih, zagađeni zrak često je odgovoran za razvoj osjetljivosti kože.

### 1.3. Patofiziologija

Patofiziologija osjetljive kože nije u potpunosti razjašnjena. Međutim, primijećeno je da ovo stanje nema imunološko ni alergijsko porijeklo. Osobe s osjetljivom kožom mogu imati jednu od sljedećih anatomskih promjena:

- povećani osjet živaca
- pojačanu imunološku reakciju
- smanjenu barijernu funkciju (3).



Slika 1. Faktori koji su uključeni u razvoj osjetljive kože (preuzeto iz (1)).

#### 1.3.1. Promjene u rožnatom sloju kože

Glavna hipoteza koja objašnjava osjetljivu kožu je povećana permeabilnost rožnatog sloja kože što pridonosi dubljoj penetraciji tvari kao i gubitku vlage (2). Dobro organizirani lipidni slojevi između korneocita neophodni su za barijernu funkciju (3). Smanjena debljina rožnatog sloja



omogućuje prolaz tvarima koji potiču izlučivanje leukotriena, citokina i prostaglandina. Ovi medijatori induciraju formiranje neurotransmitera koji stimuliraju živčane završetke. Mjerenjem transepidermalnog gubitka vlage olakšano je dijagnosticiranje osjetljive kože, a osobe s povećanim TEWL imaju veću predispoziciju biti netolerantni na proizvode koje nanose na kožu. Dakle, adekvatna hidratacija kože poboljšava simptome pacijenata s osjetljivom kožom. Također, primijećeno je da su osobe s osjetljivom kožom imaju manji udio ceramida (2). Poznato je da osjetljiva koža ima značajno manje prirodnih lipida i nereguliranu količinu sfingolipida koji su povezani sa smanjenom barijernom funkcijom (1). Dermatitis koji u svojoj podlozi imaju promijenjenu epidermalnu barijeru kao što su atopijski dermatitis, rozacea, seboroični dermatitis podložni su osjetljivoj koži (2). Neke studije su pokazale da osobe s osjetljivom kožom imaju veću incidenciju atopiji kao i pet puta veći rizik od razvoja alergija u usporedbi s kontrolnom skupinom (1).

### 1.3.2. Osjetilno neurološke promjene

S obzirom na raznolikost senzornih simptoma kod osjetljive kože kao što su osjećaj žarenja, peckanje, trnci, bol i ponekad svrbež, vrlo je vjerojatno da je neuroosjetna disfunkcija jedna od patomehanizama osjetljive kože. Osjetila kože, kao što su bol, toplina i svrbež posredovani su nemijeliniziranim C-vlaknima koji su opremljeni osjetnim receptorima živaca kao što su endotelinski receptori (ET) i obitelj prijelaznog receptorskog potencijala (TRP) za bol, hladno i toplo i neurotropini. Ekspresija ovih gena na živčanim završecima je kao i na keratinocitima što može objasniti zašto osjetljiva koža reagira na okolišne, fizičke i kemijske čimbenike (3). Također, pojedinci s osjetljivom kožom imaju povećanu gustoću živčanih vlakana, što s druge strane, ako je jedini preduvjet, neće utjecati na osjećaje peckanja, boli, svrbeži i žarenja (1).

Neke studije govore da bi prijelazni receptorski potencijal vaniloid 1 (TRPV1) mogao djelovati kao pojačivač neurogene upale (2). Članovi obitelji TRP i endotelinski receptori su poznati po induciranju boli, pečenju i svrbežu kod osjetljive kože (1). Ekspresija prijelaznog kanala potencijalnog receptora (TRP) je u cijelom organizmu, a u različitim tkivima ima različitu funkciju. Prijelazni receptorski potencijal melastatin 8 (TRPM8) i prijelazni receptorski potencijal ankirin 1 (TRPA1) su stimulirani hladnoćom i određenim tvarima kao što je mentol. Prijelazni receptorski potencijal vaniloid 1 (TRPV1) je stimuliran kemijskim tvarima, hladnoćom, toplinom i mehaničkim promjenama u lipidnim slojevima kože (2). TRPV3 posreduje reakciju na toplinu i kamfor, a TRPV4 se aktivira vrućinom, mehaničkim i hipoosmotskim stresom (1).

TRPV1 je identificiran na nociceptivnom osjetilnom živčanom završetku i poznati je posrednik osjetila kao što su bol, svrbež, toplina i aferentne funkcije na kemijske stimulanse. Dodatno TRPV1 kontrolira oslobađanje neuropeptida u lokalnoj neurogenoj upali. Osim u neurološkim stanicama, ekspresija TRPV1 je i u keratinocitima, mastocitima i Langerhansovim stanicama. U keratinocitima, primjerice, aktivacija TRPV1 rezultira povećanim ulazom  $\text{Ca}^{2+}$  u stanice i posljedično uzorkuje apoptozu stanice. Kod oštećene barijere kože, koja je prisutna kod osjetljive kože, stimulacija TRPV1 odgađa oporavak barijere, dok antagonisti TRPV1 poboljšavaju oporavak barijere. Ekspresija TRPV1 povećava se s godinama, kao i percepcija o osjetljivoj koži. Dodatno, poznato je da UV zračenje aktivira TRPV1 kao i stimulacija laserskim svjetlom, koji su poznati okidači osjetljive kože. Štoviše, UV zračenje pojačava regulaciju prouupalnih lipida u koži koji su uključeni u osjećaju boli. Značajno je da su ovi lipidi, uključujući lizofosfatidnu kiselinu (LPA) poput LPA 18:1,9 agonisti TRPV1 i doprinose povećanoj osjetljivosti na bol uzrokovanom toplinom i mehaničkoj neuropatskoj boli izazvanom UV zračenjem (1).

Kod pacijenata s osjetljivom kožom porast osjetno neuralnog impulsa manifestira se kao neugodni osjećaj na koži. Neurotransmiteri i njihovi receptori reguliraju neuroendokrini sustav u koži, koji se nalaze u keratinocitima, prepoznaju podražaj i oslobađaju neurotransmitere kao tvar P i kalcitonin gen-ovisni peptid (CGRP). Ovi neurotransmiteri potiču vazodilataciju i degranulaciju mastocita, koji djeluju na osjet putem endotelina A i B (ETA i ETB). Nekoliko studija je pokazalo djelovanje TRPV1 kod rozacee i osjetljive kože (2).

Aktivacija TRPV1 rezultira lokalnim oslobađanjem neuropeptida u koži kao što je tvar P (engl. *substance P*, SP), koja posljedično aktivira različite stanice u koži kao što su keratinociti, mastociti, antigen prezentirajuće stanice i T stanice smještene u neposrednoj blizini osjetilnih živčanih završetaka. SP vezanjem na svoj receptor inducira oslobađanje proinflammatoryh citokina i kemokina što rezultira aktivacijom daljnjih podskupina imunoloških stanica kože. Aktivacija TRPV1 s agonistima kao što je resiniferatoksin ili 4-alfa-forbol-12,13-didecanoat pridonosi dotoku  $\text{Ca}^{2+}$  izazvanog T-staničnim receptorima (TCR) i promicanje patogenih odgovora T-stanica u upalnim poremećajima kao što je prikazano na mišjem modelu kolitisa ili na ljudskim primarnim CD4+ T stanicama. Za razliku od toga, blokiranje signala TRPV1 u T stanicama značajno smanjuje izlučivanje prouupalnih citokina kao što su interleukin 2 (IL-2), interferon gama ( $\text{IFN}\gamma$ ) i faktor nekroze tumora alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) što ukazuje na to da signalizacija putem TRPV1 izravno doprinosi regulaciji imunološkog odgovora i napredovanju upale. Nedavno je mišji model upale kože slične psorijazi korišten za pokazivanje da su osjetni neuroni

u koži, koji izražavaju TRPV1, neophodni za pokretanje i poticanje upalne reakcije kao i svrbež. Ovaj učinak posredovan je direktnom interakcijom kožnih dendritičkih stanica s nociceptorima što rezultira lučenjem IL-23 iz dendritičnih stanica. IL-23 inducira infiltraciju patogenih imunoloških stanica kao što su CD4+ i CD8+ T stanica u kože i tako promovira napredovanje bolesti, svrbež i poremećaj barijere (1).

#### 1.4. Uloga mikrobioma kod osjetljive kože

Na ljudskoj koži nalazi se oko jedna milijarda mikroorganizama po cm<sup>2</sup> koji uključuju bakterije, gljivice, viruse i grinje. Ovi mikroorganizmi mogu osigurati zaštitu kože proizvodeći antimikrobne peptide ili masne kiseline koje sprječavaju kolonizaciju kožnih patogena i tako osiguravaju zdravlje kože. Međutim, kod atopijskog dermatitisa poremećena kožna barijera i progresija bolesti povezane su sa smanjenom raznolikosti kožnih komenzala, a prezastupljenosti *Staphylococcus aureus* što dovodi do smanjenja antimikrobnih peptida, povećane penetracije iritansa i alergena kroz kožu kao i modulacije imunološkog sustava. Kako bi se pokazao utjecaj raznolikosti mikroorganizama i povećane kolonizacije *S. aureus* kod osjetljive kože uzeti su brisevi s podlaktice, jagodične kosti, unutarnje strane lakta i donje lopatice pojedinaca s osjetljivom kožom i onima koji nemaju osjetljivu kožu (kontrola). Sekvencioniranje RNA gena i identificiranje komenzala kože MALDI biotipizacijom uočile su se razlike u bakterijskoj raznolikosti s obzirom na područje uzimanja uzorka, ali korelacije određenog bakterijskog tipa, roda ili dominantne bakterijske vrste i fenotip osjetljive kože nisu se mogli uočiti. Podaci pokazuju da osjetljiva koža nije povezana s disbiozom kožne mikrobiote premda može postojati fenotipska ili klinička sličnost s atopijskim dermatitisom (1).

#### 1.5. Dijagnoza

Neophodno je ispitati pacijenta o osobnom, obiteljskom i poslovnom životu, kao i o navikama i korištenju kozmetičkih proizvoda. Kompletni fizički pregled trebao bi isključivati znakove upale i prisutnost drugih dermatitisa kao što je kontaktni i atopijski dermatitis. S obzirom na čestu odsutnost objektivnih fizičkih simptoma, upitnici o samoprocjeni su valjan alat za identificiranje osoba s osjetljivom kožom.

Iako se dosta istraživalo, za sada se nije razvio objektivni dijagnostički test zbog heterogenosti simptoma, subjektivnih neugodnih simptoma i odsutnosti vidljivih znakova. Ipak postoje testovi kojima se može potvrditi osjetljivost kože (2).

Testovi se mogu podijeliti na:

- 1) Testove za poticanje simptoma osjetljive kože
- 2) Bioinženjerske testove za mjerenje reakcije kože
- 3) *In vivo* ispitivanja na populaciji s osjetljivom kožom
- 4) *In vitro* testove za dokazivanje nadraženosti

Tablica 2. Testovi za poticanje simptoma osjetljive kože (preuzeto iz (3)).

Testovi za poticanje simptoma osjetljive kože			
Test	Metoda	Ispitivano područje	Interpretacija
Peckanje lica mliječnom kiselinom	primjena 10 % vodene otopine mliječne kiseline sobne temperature	nazolabijalni nabor/obraz	Peckanje ocjenjuje pacijent 2,5 i 5 minuta nakon primjene na skali s 4 ocjene. 3 ili >3 boda znači da pacijent ima osjetljivu kožu.
Christensenov i Kligmanov test	primjena 10 % racemične D-L mliječne kiseline na 1,7 cm Hilltop chamber 10 minuta	malar eminence	Vrijeme do početnog i najjačeg peckanja se bilježi, a intenzitet se dijeli na blago, umjereno i intenzivno
Kloroform:mentol (20:80) test	primjena 20:80 otopine	malar eminence	Da bi izazvalo pečenje
Dimetil sulfoksid (DMSO) test	primjena 2 ml 90 % ili 100 % DMSO na sobnoj temperaturi 5 minuta	nadlaktica/obraz	Jaki osjećaj pečenja kod osjetljive kože s eritemom i urtikarijom
Natrijev lauril sulfat (SLS) okluzivni test	primjena različitih koncentracija SLSa	nadlaktica	Eritem zbog vazodilatacije kao „osjetljiva koža“
Nikotinski test	primjena etil nikotinata (1,4-13,7 %) tijekom 15 s	gornja trećina ventralne podlaktice	Eritem zbog vazodilatacije kao „osjetljiva“ koža
Histaminski test	intradermalna injekcija histamina (100 $\mu$ u 1 ml fiziološke otopine)	nadlaktica	Označavanje intenziteta i trajanje svrbeža pomoću unaprijed određene ljestvice
Test pranja	pranje lica s određenim sapunom ili deterdžentom	lice	Individualni osjećaj zatezanja, pečenja, svrbeža i peckanja prema unaprijed određenoj ljestvici. Identificira subpopulaciju s „osjetljivom“ kožom

Tablica 3. Bio-inženjerski testovi koji mjere odgovor kože (preuzeto iz (3)).

Bio-inženjerski testovi koji mjere odgovor kože		
Test	Praćeni parametar	Tehnika
Evaporimetrija (mjerenje TEWL)	procjena disfunkcije barijere, evaporacija vode iz barijere	Metoda zatvorene, ventilirane i otvorene komore
Korneometrija	mjerenje sadržaja vode u rožnatom sloju (hidratacija kože)	Uređaj za mjerenje kapacitivnosti koji radi na niskim frekvencijama (940-75 MHz). Sadržaj vode u epidermisu procjenjuje se na dubini u rasponu 60-100 $\mu\text{m}$ .
Profilometrija	analiziranje promjena na površini (tekstura) (kohezija rožnatog sloja)	Uključuje primjenu silikonskog gumenog kalupa na površinu kože i njegovo plastificiranje u pozitiv. Analiza površine računalnim metodama. Mjerenje može biti netočno zbog ostataka nastalih deskvamacijom kože.
Skvametrija	analiziranje promjena na površini (tekstura) (kohezija rožnatog sloja)	Netočnost silikonske gume može se izbjeći skvametrijom. Labavo prijanjajuća koža uzorkuje se pritiskom ljepljive trake. Traka se analizira računalnom obradom slike.
Laserska Doppler velocimetrija (LDV)	protok krvi i eritem; najvažniji parametri u predviđanju ranih znakova iritacije kože	LDV pokazuje signal pomaknut frekvencijom i pretvara ga u podatak proporcionalan eritrocitima u protoku krvi
Kolorimetrija	crvenilo; kvantificira promjenu boje na površini kože	Kolorimetrija daje kvantitativnu usporedbu eritema kod pacijenata i između pacijenata usporedivu s vizualnom procjenom
Kornosurfametrija	indeks crvenila kao parametar iritacije prouzrokovane površinsko aktivnom tvari	Zamjenjuje kolorimetriju
A-scan ultrazvuk	promjene u debljini kože	A-scan ultrazvuk

Tablica 4. *In vivo* i *in vitro* testovi za evaluaciju osjetljive kože (preuzeto iz (3)).

<i>In vivo</i> i <i>in vitro</i> testovi za evaluaciju osjetljive kože		
<i>In vivo</i> i <i>in vitro</i> testovi	Test	Postupak/Interpretacija
<i>In vivo</i> test na populaciji s osjetljivom kožom	Epikutani test	S čistom sirovinom ili konačnim proizvodom
	Ponavljani epikutani test	10 flastera se stavlja na isto mjesto u 48-72 satnim intervalima tijekom 3-4 tjedna, a nakon stanke od 2 tjedna isto mjesto se opet testira i ocjenjuje
	Kumulativni nadražujući test	Flaster se primjenjuje na istom mjestu 10-21 dana i evaluira na reakciju iritacije
	Chamber scarification test	Volarna površina podlaktice ogrebana je do razine papilarnog dermisa i ispitni proizvod se primjenjuje pod Finnovom komorom ponavljano tijekom 3 dana i evaluira se do tjedan dana nakon uklanjanja flastera
<i>In vitro</i> testovi za demonstraciju nadraženosti	Test bubrenja kolagena	Koristi se 1 cm <sup>2</sup> kolagenskog lista, inkubiranog 24 h na 50°C s otopinom završnog proizvoda za čišćenje u 1 %-tnom suhom ekstraktu u svojoj vrijednosti pH. Kolagen se važe prije i poslije izlaganja kako bi se odredila količina bubrenja. Više bubrenja upućuje na veću iritaciju proizvoda.
	Zein test	Radi se s proteinom netopljivim u vodenoj otopini do denaturacije s iritirajućim proizvodom s površinski aktivnom tvari. Što je više otopljenog proteina proizvod izaziva veću iritaciju.
	pH test	Inkubiranje jednakih volumena 2 % otopine albumina goveđeg seruma pri pH 5,6 s 2 % otopinom proizvoda na sobnoj temperaturi. Što se vrijednost pH više podigne veći je iritacijski potencijal.

### 1.5.1 Senzoričko reaktivni test

Ovakav test je jednostavan i brz za izvođenje, ali je subjektivan i nedostaje mu prediktivna vrijednost. Test se izvodi primjenom 10 % mliječne kiseline u jedan nazolabijalni nabor, a fiziološka otopina u drugi kao kontrola. Osim u nazolabijalnom naboru testovi se mogu provesti i na obrazu ili podlaktici (1). Procjenjuje se intenzitet simptoma koje prijavljuje pacijent prema analognoj vizualnoj ljestvici. Osim mliječne kiseline mogu se koristiti i etanol, kapsaicin, sorbinska kiselina i drugi. Ljestvica nelagode koju prijavljuje pacijent:

0: bez nelagode ili vrlo blaga nelagoda

1: blaga nelagoda

2: umjerena nelagoda

3: jaka nelagoda

Mogući je intenzivniji odgovor kože zimi nego ljeti, što se objašnjava kumulativnim efektom povećanog neurosenzornog podražaja s defektnom barijernom funkcijom uzrokovanom kserozom zbog hladnog vremena (3).

### 1.5.2. Magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca pokazuje aktivaciju mozga tijekom provokativnog testa kožne osjetne reaktivnosti. Provodi se na osobama s normalnom kožom i onima s osjetljivom kožom te se provjerava razlika između ove dvije skupine (2).

### 1.5.3. Ispitivanja nadraživanja

Ovi testovi koriste kolorimetriju ili mjerenja električne kapacitivnosti kako bi zabilježili znakove iritacije kože nakon primjene tvari koji su poznati iritansi kao što je natrijev lauril sulfat. Ovakvi testovi su neinvazivni i objektivni, ali zahtijevaju određene uređaje (2).

### 1.5.4. Testovi epidermalne funkcije

Testovi epidermalne funkcije su testovi koji nakon primjene iritansa mjere fiziološke promjene na koži. Najčešći korišteni parametri su TEWL, pH i debljina epiderme. Testovi mogu određivati hidrataciju (korneometrija) ili crvenilo/eritem (kolorimetrija) kože, koheziju stratum corneum (skvametrija i korneosurfametrija) i promjene u protoku krvi (laser doppler velocimetrija) (2).



### 1.5.5. Dermoskopija

Strukturne promjene kod osjetljive kože mogu se vizualizirati dermoskopijom, koja demonstrira dilataciju kapilara i konfokalnom mikroskopijom, koja pokazuje stanjeni epidermis (2).

### 1.5.6. Kontaktni test

Kako bi se isključio alergijski i fotoalergijski kontaktni dermatitis, potrebno je učiniti epikutano alergijsko testiranje. Osim na standardne i ciljne alergene (prema anamnestičkim podacima) preporučuje se testirati pacijenta na korištene kozmetičke proizvode. Za razliku od pacijenata s alergijskim kontaktnim dermatitisom većina osoba s osjetljivom kožom reagira negativno na kontaktni test (2).

## 1.6. Tretiranje osjetljive kože

Nema kliničkih studija o specifičnom liječenju pa za svakog pacijenta treba imati individualizirani pristup (5). Tretiranje osjetljive kože uključuje nekoliko koraka. U slučaju da se radi o simptomima koji u svojoj podlozi imaju i bolest kože, kontrola bolesti pridonosi smanjivanju simptoma. U akutnoj fazi mogu se primijeniti niski i srednje potentni topikalni kortikosteroidi koji se primjenjuju kratko – tri do četiri dana. U subakutnoj fazi bolesti primjenjuju se topikalni imunomodulatori kao što su pimekrolimus ili takrolimus, duže vrijeme ili do regresije simptoma bolesti (2).

Uz terapiju, svi kozmetički proizvodi trebaju se prestati koristiti tijekom dva tjedna. Nakon isteka tog perioda proizvodi se mogu uvoditi u rutinu njege kože jedan po jedan. Prije uvođenja svakog proizvoda, na pacijentu bi se trebao napraviti otvoreni test (2).

Prikladna hidratacija kože pomaže oporavku i očuvanju barijere kože. Kreme koje se primjenjuju trebale bi sadržavati što manje sastojaka, biti bez parfema i bez tvari koje mogu iritirati kožu kao što je primjerice urea. Zaštita od sunca je neizostavan dio njege kože osoba s osjetljivom kožom jer ultraljubičasto može potaknuti simptome (2).

Osobe s osjetljivom kožom trebale bi dati prednost primjeni kozmetičkih proizvoda u prahu u odnosu na proizvode u obliku kreme ili losiona, a osim toga, proizvodi bi trebali biti oblikovani tako da se lako uklanjaju ispiranjem vodom (2). Kozmetika koja se koristi bi trebala biti što svježija, a obojane maskare i olovke za oči trebalo bi zamijeniti crnima. Tuš i proizvod za

popunjavanje obrva trebali bi biti u obliku olovke, a sjenila za oči zemljanih tonova. Kreme sa zaštitnim faktorom trebale bi sadržavati fizičke filtere umjesto kemijskih. Lakovi za nokte bi se trebali izbjegavati (3).

## 1.7. Oblikovanje kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu

Prilikom oblikovanja kozmetičkog proizvoda, koji je namijenjen osjetljivoj koži, potreban je pažljiv odabir sastojaka. Osim testova koji ispituju iritativnost proizvoda važno je i procijeniti stabilnost svakog oblika, eliminirati nepotrebne sastojke iz proizvoda, ukloniti sve alergene i poznate iritanse ili smanjiti njihov udio, koristiti prikladne antioksidanse, izbjegavati tvari koje povećavaju penetraciju drugih sastojaka u kožu (etanol, propilenglikol), a koristiti polietilen glikole koji ne prodiru u rožnati sloj kože. Potrebno je i pažljivo odabrati površinski aktivne tvari i konzervanse s niskim iritacijskim potencijalom i ne stavljati parfeme (2, 3).

### 1.7.1. Oblici kozmetičkih proizvoda

Otopine su osnovi kozmetički oblik koji uključuje vodice, aromatske vode, otopine za grgljanje, otopine za ispiranje usa, sokove i otopine za nazalnu primjenu. Kada je glavni sastojak otopina voda, ona služi kao otapalo. Aromatske vode su otopine hlapljivih ulja i drugih aromatskih hlapljivih spojeva. Sokovi se dobivaju iz zrelog voća, dok nevodene otopine često sadrže alkohol, glicerol ili mineralno ulje i ograničene su funkcionalnosti (6).

Emulzije su najčešći oblik kozmetičkog proizvoda, a po definiciji su sustavi s dvije ili više faza koje se međusobno ne miješaju i kod kojih je jedna faza suspendirana ili dispergirana u drugoj. S obzirom na to da se faze ne miješaju potrebno je koristiti emulgator, a ovisno o karakteristikama emulgator može poboljšavati razmazivanje, dispergirati ili solubilizirati druge tvari. Postoje različite vrste emulzija, a neke od njih u vodi u ulju (u/v), ulje u vodi (v/u), vodeni gelovi, silikon u vodi (si/v), višestruke emulzije (v/u/v), hidrogelovi, hidrofobni gelovi, hidrolipidne disperzije, mikroemulzije i nanoemulzije. Kemijsko svojstvo emulgatora određuje tip emulzije, a oni se klasificiraju kao ionski, kationski, amfoterni, neionski, hidrofobni, lipofilni, etoksilirani i neetoksilirani (6). Mikroemulzije predstavljaju obećavajuću podlogu za aktivne sastojke jer mogu solubilizirati i hidrofilne i lipofilne sastojke s relativno visokim uklapanjem, a superiorni su u učinkovitosti, izgledu i stabilnosti pripravka. Primjerice, kod nekih oblika za brijanje smanjuju iritaciju i peckanje uz ugodan osjećaj bez ljepljivosti (7).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Zbog životnog stila sve veći broj ljudi ima subjektivne i/ili objektivne simptome osjetljive kože. Cilj predloženog specijalističkog rada je pregledno prikazati i sistematizirati relevantne dokaze vezane uz pozitivne ili negativne učinke sastojaka i/ili kozmetičkih oblika na izazivanje osjetljivosti kože, a koji su važni u razvoju kozmetičkih proizvoda za osjetljivu kožu.

### 3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi specijalističkog rada pretražene baze su podataka PubMed/Medline, Elsevier, Scopus i ResearchGate. Za pretraživanje su korištene ključne riječi “sensitive skin”, “reactive skin”, “skin sensitization”, “contact sensitivity”, “skin sensitizers”, “dermocosmetic”, “cosmetic science”, “cosmetic technology”, “skin irritation”, “formulating”, “ingredients”, “humectants”, “preservatives”, “surfactants”, “cleanser”, “emulsifier”, “solubilizers”, “UV filters” zasebno i u kombinacijama. Pregledane su sve publikacije iz rezultata pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima ili s dostupnim sažetcima. Odabir znanstvenih radova ograničen je na izvorne znanstvene radove na engleskom jeziku. Radovi koji odgovaraju odabranim kriterijima odabrani su neovisno o datumu njihove objave. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada.

Kozmetički proizvodi, koje koriste osobe s osjetljivom kožom, ne smiju dodatno pogoršavati osjetljivost, nego bi ih trebali smanjivati, a cilj korištenja kozmetičkih proizvoda kod osoba s takvom kožom je hidratizirati kožu, izbjeći promjene u lipidima, kao i oslobađanje imunomodulatora. Disfunkcija epidermalne barijere važan je faktor u patogenezi upalnih stanja kože (8), a popravak oslabljene barijerne funkcije povećava toleranciju i vraća zaštitu epidermalne barijere od fizičkih, kemijskih, mehaničkih, imunoloških i mikrobioloških utjecaja (9). Poznato je da površinski aktivne tvari (PAT) u proizvodima za čišćenje mogu oštetiti proteine i lipide kože, što dovodi do osjećaja zatezanja kože, suhoće, oštećenja barijere, iritacija, a ponekad i svrbeža. Proizvod za čišćenje kože trebao bi sadržavati PAT koje minimiziraju utjecaj na proteine i lipide kože, kao i njegujuće sastojke (okluzive, lipide i/ili humektanse) koji dostavom na kožu poboljšavaju hidrataciju i mehanička i vizualna svojstva kože (10). Hidratantne kreme koje sadrže humektanse statistički značajno smanjuju suhoću kože (11), a s obzirom na to da je barijerna funkcija kod osoba s osjetljivom kožom smanjena održavanje optimalne razine vlažnosti kože je imperativ. Hidratantne kreme osim humektansa moraju sadržavati i emolijense (biljna ulja ili silikone) i okluzive (12). Blokiranjem upalnih medijatora i osjetnih neuropeptida pomoći će ublažavanju simptoma povezanih s osjetljivom kožom (9). Također, prikladna zaštita od sunca koja sadrži SPF>30 trebala bi biti neizostavan dio njege kože osoba s osjetljivom kožom. Zbog oštećene barijerne funkcije povećava se rizik za razvoj UV-inducirane upale koja može pogoršati osjetljivost kože. Izlaganje UV zračenju i upalni odgovor može oštetiti kapilare i dovesti do povećane vazodilatacije (12).

### 3.1. Alergeni i iritansi

Kozmetički proizvodi su sastavni dio svakodnevne higijene ljudi. Žene u prosjeku koriste 12 kozmetičkih proizvoda na dan, koji ukupno sadrže 168 sastojaka, dok muškarci u prosjeku koriste 6 kozmetičkih proizvoda tijekom jednog dana, koji ukupno sadrže 85 sastojaka. Nekoliko studija u Europi i SAD-u je pokazalo da se neželjene reakcije na kozmetičke proizvode podcjenjuju jer se većina ljudi s blagim nuspojavama ne obrati zdravstvenom djelatniku (13) pa se procjenjuje da alergiju na kozmetiku ima samo 1 % ljudi iako se smatra da je postotak u stvarnosti puno veći (14).

Kako bi se potvrdila alergija na određeni sastojak u kozmetičkom proizvodu potrebno je napraviti test na koži pacijenta. Danas je poznato preko 3000 tvari koje mogu izazvati alergijski kontaktni dermatitis što otežava identifikaciju alergena, pa dijagnoza alergijskog kontaktnog dermatitisa osim epikutanog testa treba uključivati i anamnezu i fizikalni pregled. Poznato je da su mirisi i konzervansi skupina kozmetičkih sastojaka koji najčešće izazivaju alergijske reakcije (13). Mnoge tvari same po sebi nisu alergogene, ali postaju takve metaboličkom aktivacijom u koži ili prije kontakta s kožom ako su osjetljivi na oksidaciju u prisustvu zraka. Primjerice, oksidirani terpeni iz mirisa daju pozitivan rezultat na epikutanom testu, dok čisti terpeni negativan što ukazuje na važnost korištenja tvari kojima su ljudi izloženi pri određivanju alergena. Prevencija izlaganju tvari koje uzrokuju iritaciju kože je najvažnija terapija alergijskog kontaktnog dermatitisa (15).

Tablica 5. Važni alergeni koje treba uzeti u obzir prilikom testiranja (preuzeo iz (13)).

ALERGEN	ULOGA
Amerchol L101	emulgator
Benzofenon-3	UV filter
2-bromo-2-nitropropan.1,3-diol (Bronopol)	konzervans
BHA	antioksidans
BHT	antioksidans
Cetil/stearil alkohol	emulgator
Kokoamidopropil betain	površinski aktivna tvar
Diazolidinil urea	konzervans
Dimetiloil dimetil (DMD) hidantoin	konzervans
Formaldehid	konzervans
Mješavina mirisa	miris
HMPPC Lyril	miris
Imidazolidinil urea	konzervans
Jodopropinil butilkarbamat	konzervans
Metilizotiazolinon/metilkloroizotiazolinon	konzervans
Metildibromoglutaronitril	konzervans
Peruanski balzam	miris
4-aminobenzojeva kiselina	UV filter
Mješavina parabena	konzervans
PPD	boja za kosu
Fenoksietanol	konzervans
Propilenglikol	Humektans, otapalo
Kvartenij-15	konzervans
Tozilamid/formaldehid smola	smola za nokte
Eterično ulje čajevca	eterično ulje
Alkohol iz vune	stabilizator emulzija, reološki modifikator

Iritansi reagiraju s različitim strukturnim komponentama kože i uzrokuju spektar reakcija kože od subkliničke upale ili većeg senzornog do snažnog, sistemskog odgovora. Barijerni odgovor na iritans uključuje kompleksne biološke događaje, koji mogu biti modulirani okolišnim čimbenicima, izlaganju i specifičnim karakteristikama iritansa i domaćina, a prisutnost kompetentne epidermalne barijere u rožnatom sloju kože ključna je determinanta koja određuje ishod interakcije između iritansa i kože. Permeabilnost barijere rezultat je strogo reguliranog procesa terminalne diferencijacije u kojoj keratinociti prolaze biokemijsku i strukturnu transformaciju stvarajući sloj rožnatih stanica u izvanstaničnom matriksu bogatom lipidima s ekvimolarnim omjerom ceramida, kolesterola i slobodnih masnih kiselina kao prva linija obrane od utjecaja okoliša. Narušavanje barijerne funkcije kože neovisno o vrsti iritansa inicira homeostatski odgovor sloja stanica, koji pokušava obnoviti barijeru kože reguliranom i koordiniranom kaskadom metaboličkih događaja, koji uključuju brzo izlučivanje unaprijed oblikovanim lamelarnim tijelima, formaciji i izlučivanju lamelarnih tijela, formaciji i izlučivanju novih lamelarnih tijela, pojačavajući sintezu kolesterola, masnih kiselina i ceramida kao i povećanu sintezu epidermalne DNA. Izlaganje istom iritansu pod istim uvjetima kod neke osobe će razviti izraženu upalnu reakciju dok će kod druge izazivati male ili nikakve znakove oštećenja. TEWL, hidratacija rožnatog sloja, pH površine kože i eritem najčešće su korišteni *in vivo* parametri u procjeni odgovora kože na iritans (16).

### 3.1.1. Konzervansi

Konzervansi su identificirani kao najčešći alergeni u kozmetici (14), a njihova primjena u većini kozmetičkih proizvoda je neizbježna kako bi se osigurala zdravstvena ispravnost proizvoda.



Tablica 6. 20 najčešćih alergena povezanih s kozmetičkim proizvodima kod žena prema NACDG (engl. *North American Contact Dermatitis Group*) (preuzeto iz (14)).

Mjesto	Alergen	Broj alergijskih reakcija	% žena s alergijom iz kozmetike N=1582	% reakcija kod žena povezanih s kozmetikom N=2920
1	Quarternium-15 2 %	323	20,4	11,1
2/3	<i>Myroxylon pereirae</i> (Peruanski balzam)	302	19,1	10,3
2/3	Smjesa parfema 8 %	302	19,1	10,3
4	p-fenilendiamin 1 %	247	15,6	8,5
5	Metildibromoglutaronitril/ fenoksietanol 2 %	131	8,3	4,5
6	Formaldehid 1 %	108	6,8	3,7
7	Tosilamid formaldehid smola 10 %	97	6,1	3,3
8	Kokoamidopropil betain 1 %	84	5,3	2,9
9	Gliceril tioglikolat 1 %	83	5,3	2,8
10/11	Diazolidinil urea 1 %	79	5,0	2,7
10/11	Diazolidinil urea 1 %	79	5,0	2,7
12	DMDM hidantoin 1 %	77	4,9	2,6
13	Lanolinski alkohol 30 %	71	4,5	2,4
14/15	Imidazolidinil urea 2 %	70	4,4	2,4
14/15	Metilkloroizotiazolinon/ metilizotiazolinon 100 ppm	70	4,4	2,4
16	Metilmetakrilat 2 %	65	4,1	2,2
17	Amidoamin 0,1 %	63	4,0	2,2
18	Propilenglikol 30 %	61	3,9	2,1
19	DMDM hidantoin 1 %	58	3,7	2,0
20	Imidazolidinil urea 2 %	51	3,2	1,8

Parabeni, metilizotiazolinon (MI) i njegov derivat metilkloroizotiazolinon (MCI) često se koriste kao konzervansi u kozmetičkim proizvodima. Devet parabena, MI i kombinacija MI i MCI su ispitani LCSEA senzitivizacijskim testom (engl. *loose-fit coculture-based sensitization assay*). Kokultura primarnih ljudskih keratinocita i DC-rc (engl. *allogenic dendritic cell-related cells*) u ovom ispitivanju oponašaju *in vivo* situaciju na ljudskoj koži. Jačina senzibilizacije ispitivanih tvari procijenjena je protočnom citometrijskom analizom DC-rc markera sazrijevanja CD86. Određivanje koncentracije potrebne da se izazove povećanje pola maksimale u ekspresiji CD-86 (EC50sens) omogućila je kvantitativnu procjenu. Ispitana je i citotoksičnost ovih tvari, a kao pokazatelj iritacije mjereno je 7-AAD (7-amino-aktinomicin-D) bojanjem. Metil-, etil-, propil- i izopropilparaben pokazali su slab učinak, dok su butil-, izobutil-, pentil- i benzilparaben pokazali jaki učinak, dok se fenilparaben pokazao kao umjereni senzibilizator. Potencijal senzibilizacije parabena povezan je s dužinom bočnog lanca. Metil- i etilparaben nisu pokazali potencijal iritacije, a propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, fenil- i benzilparaben su se pokazali kao slabi iritansi, a samo je pentilparaben pokazao iritacijski potencijal (17).

Drugo istraživanje procjenjivalo je objektivnu i subjektivnu iritaciju usporedbom 24-satnog epikutanog testa sa senzornim iritacijskim potencijalom nekoliko konzervansa i kumulativnog iritacijskog testa u trajanju od 21 dan i senzornog iritacijskog testa različitih kombinacija konzervansa u 4 različita oblika. Metil-, etil-, propil-, butilparaben, fenoksietanol (PE) i klorfenezin (CPN) pokazali su slični objektivni potencijal izazivanja iritacije kože pri minimalnoj inhibitornoj koncentraciji svakog konzervansa, ali CPN ima veći potencijal od ostalih konzervansa u subjektivnoj iritaciji. U usporedbi s donorima formaldehida i izotiazolinonima parabeni ne izazivaju iritaciju kao ni senzibilizaciju. Međutim, ako se proizvod s parabenima nanese na oštećenu kožu mogu uzrokovati senzibilizaciju. Senzorna iritacija konzervansa mijenja se ovisno o vrsti oblika, a kombinacija PE i CPN povećala je mogućnost za razvoj iritacije. Iako je konzervirajući sustav jednak, emulzija s većim udjelom ulja i emolijensa uzrokovala je manju senzornu iritaciju. Utjecaj na osjetnu iritaciju varira ovisno o kombinaciji konzervansa. Iritacijski potencijal PE mijenja se ovisno o vrsti oblika. Stoga je za razvoj novih konzervansa i kozmetike važno procijeniti osjetljivu iritaciju kože na konzervanse, koji se koriste u kozmetičkim proizvodima prema vrsti oblika (18).

Kumulativni iritacijski test (CIT, engl. *cumulative irritation test*) je prihvaćena metoda evaluacije iritacijskog potencijala kože i sigurnosti pojedinačnog sastojka i oblika kozmetičkih proizvoda. Tvrtka Johnson & Johnson je, u opsežnoj studiji na 45 000 ispitanika, evaluirala

sigurnost proizvoda. U CIT-u proizvodi su nanošeni na kožu odraslih ljudi (18-70 godina) bez poznatih kožnih bolesti i alergija, tri puta na tjedan tijekom dva tjedna koristeći poluokluzivne flastere. Konzervansi su bili 1 od 16 sastojaka testiranih proizvoda uključujući etilendiaminotetraoctenu kiselinu (EDTA), diazolidinil ureu, 1,3-bis(hidroksimetil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dione (DMDM hidantoin), parabene, izotiazolinon, fenoksietanol, sorbate i benzoate. Analizirane su 1363 CIT studije, koje su uključivale više od 45 000 ljudi. Nije bilo značajne razlike u postotcima maksimalnih rezultata između oblika grupiranih prema vrstama konzervansa. Većina oblika nije pokazala nikakvu ili je pokazala blagu iritaciju. Iako su sezonske varijacije uočene, nije primijećena povezanost između rezultata i koncentracije konzervansa, a zaključeno je da konzervansi u tipičnim koncentracijama tijekom uporabe ne pridonose iritaciji kože kod osoba koje nemaju poznatih kožnih bolesti i nisu sklone alergijskim kožnim reakcijama (19).

### 3.1.2. Parfemi

Parfemi ili mirisi su druga najčešća skupina alergena, a poznato je preko 5000 različitih parfema u kozmetičkim proizvodima (14). Mogu biti derivirani iz biljaka ili sintetizirani u laboratoriju. Prema Sjevernoameričkoj grupi kontaktnog dermatitisa (NACDG, engl. *North American Contact Dermatitis Group*) najčešći su uzrok alergijskog kontaktnog dermatitisa (20). Također, Znanstveni odbor za sigurnost potrošača (SCCS, engl. *Scientific Committee on Consumer Safety*) naglašava da je kontaktna alergija na parfeme relativno česta i da pogađa 1-3 % stanovništva (21). Izbjegavanje specifičnog parfema koji uzrokuje alergiju posebno je teško jer proizvođači nisu dužni otkriti koja smjesa parfema se koristila prilikom izrade proizvoda. Iz tog razloga, nakon što je utvrđena alergija na parfeme, pacijent bi trebao izbjegavati sve proizvode koji ih sadrže (20).

EU direktivna za kozmetiku navodi 26 specifičnih parfema koji se moraju deklarirati na popisu sastojaka kozmetičkog proizvoda ako ih sadrži. Studija koja je istraživala učestalost i kliničku važnost alergije na ove mirise kod pacijenata s ekcemom zaključila je da je 7,6 % pacijenata, koji su bili pozitivni na epikutani test, moglo ostati s neotkrivenom alergijom da se nije provelo testiranje s pojedinačnim parfemom, a većina (75,7 %) pozitivnih je imala značajnu kliničku važnost (22).

Tablica 7. Popis mirisnih kemikalija koji su prijavljivani kao alergeni prema SCCS (preuzeto iz (21)).

<b>Mirisne kemikalije, koje su prema dosadašnjem znanju najčešće prijavljeni alergeni</b>
Amil cinamal
Amilcinamil alkohol
Benzil alkohol
Benzil salicilat
Cinamil alkohol
Cinamal
Citral
Kumarin
Eugenol
Geraniol
Hidroksicitronelal
Hidroksimerilpentil-cikloheksankarboksaldehid
Izoeugenol
<b>Mirisni sastojci koji su manje često prijavljivani alergeni</b>
Anizil alkohol
Benzil benzoat
Benzil cinamat
Citronelol
Farnezol
Heksil cinamaldehyd
Lilial
d-Limonen
Linalol
Metil heptin karbonat
3-metil-4-(2, 6, 6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-3-buten-2-on

Korištenje proizvoda koji ima tvrdnju „bez parfema“ ne osigurava da se zbilja radi o proizvodu bez parfema. Parfem se definira kao je prirodna ili sintetska tvar koja se koristi kako bi utjecala na miris kozmetičkog proizvoda, ponašajući se kao konzervans, emolijens, fiksator ili dezinficijens i može biti prisutna u proizvodu koji ima tvrdnju „bez parfema“. Dodatno, proizvodi bez parfema mogu sadržavati prirodne biljne ekstrakte i eterična ulja kao što su kamilica, ruža, sandalovina koji također služe kao mirisi (23). Eterična ulja se mogu naći u sastavu proizvoda pod svojim latinskim imenom, a ako se bilo koja od 26 parfemskih tvari nalazi u eteričnom ulju mora se posebno navesti na popisu sastojaka (24).

### 3.1.3. Peruanski balzam

Peruanski balzam je aromatični fluid koji se dobiva iz kore drveta *Myroxylon balsamum* porijeklom iz El Salvadora. Ima antibakterijska i antifungalna svojstva, a koristi se u farmaceutici, kozmetici i u aromama (20). Kompleksna je smjesa različitih sastojaka od kojih nisu svi identificirani. Ključni sastojci peruanskog balzama su benzoil cinamat, benzoil benzoat, benzoatna kiselina, vanilin i merodilol. Pacijenti s kontaktnom alergijom na peruanski balzam mogu reagirati i na druge sastojke koji uzrokuju unakrsnu reakciju kao što su toluanski balzam, benzoin, benzil acetat, benzil alkohol, cimetni alkohol/cimetni aldehid, ulje cimeta, ulje klinčića, eterično ulje narančine kore, eugenol i propolis (14).

### 3.1.4. Biljni sastojci

Nema puno podataka o povezanosti biljnih sastojaka i alergijskog kontaktnog dermatitisa. Međutim, zbog sve veće popularnosti biljnih sastojaka u kozmetičkim proizvodima slučajevi alergijskih reakcija sigurno će se češće bilježiti. Aloe vera se često koristi i zabilježeni su slučajevi kontaktnog dermatitisa. Cvijetovi arnike koriste se stotinama godina kod uganuća, modrica i rana. Gotu kola (*Centella asiatica*) se koristi kod ožiljaka jer stimulira proizvodnju kolagena, a zabilježeni su slučajevi kontaktne alergije kao i kod lavandina ulja, pepermint, eteričnog ulja čajevca, krastavca, ružmarina, kadulje, i čajeva koprive i kamilice (20).

Preporučuje se napraviti epikutani test koji optimalno uključuje parfemske i biljne antigene. Mayo Standard Series, osim standardne smjese parfema uključuje i prirodne mirise kao što su apsoluti jasmína i narcisa, ylang-ylang i ulja sandalovine i metvice. Ako postoji povećana sumnja da kozmetika uzrokuje ekcem preporučuje se napraviti prošireni test na prirodne parfeme koji bi trebao uključivati kamilicu, narančino ulje, bademovo ulje, lavandino ulje i ulje

čajevca. Iako kontroverzno, ako je pacijent alergičan na biljne sastojke, optimalno se preporučuje da izbjegava sve parfeme i biljne sastojke, pogotovo one koje „zvuče“ kao mirisi kao narančino ulje (20).

Aromaterapija je alternativna terapija koja se može definirati kao korištenje eteričnih ulja u medicinske svrhe. Takva eterična ulja sadrže spojeve kao što su cineol, kamfor ili mentol, a farmakološki učinak postižu penetracijom u tijelo različitim putovima (oralno, inhalacijom ili dermalno). Iako eterična ulja sadrže sastojke koji se prirodno nalaze u okolišu njihova konzumacija može predstavljati rizik za zdravlje (25), što uključuje lokalnu toksičnost nakon topikalne primjene (iritaciju, koroziju, opekline ili kontaktnu senzibilizaciju) (26). U studiji koja je analizirala epikutane testove na 15 681 pacijenta zaključila je da su od 637 pozitivnih najveći udio od ylang-ylang ulja I i II, ulja limunske trave, apsolut jasmína, ulje sandalovine i ulje češnjaka te da je epikutani test na eterična ulja važan dio dijagnostike kontaktnog alergena (27).

## 3.2. Kozmetički proizvodi koji se ispiru

### 3.2.1. Tenzidi i sredstva za pranje

Uloga proizvoda za čišćenje lica je uklanjanje prljavštine, znoja, sebuma i masnoće s kože što se postiže korištenjem tenzida koji pomažu podignuti nečistoće s površine kože i solubilizirati ulja. Međutim, interakcija PAT i lipida i proteina rožnatog sloja kože može imati negativni učinak na kožu kao što je osjećaj zatezanja, isušivanje, oštećenje barijere, iritacija, svrbež ili crvenilo. Učinak tenzida na koži ovisan je o njegovoj prirodi kao i drugim uvjetima čišćenja. Korištenjem sastojaka koji prilikom čišćenja kože u isto vrijeme i vlaže kožu osigurava se optimalna razina hidratacije koja omogućuje koži da održava svoju normalnu viskoelastičnost. Dakle, blaga sredstva za čišćenje koja ujedno i vlaže kožu osiguravaju čišćenje bez negativnog utjecaja na hidrataciju i viskoelastičnost kože (10).

#### 3.2.1.1. Najčešće korišteni tenzidi

Zbog svojih odličnih svojstava čišćenja i stvaranja pjene anionske površinske aktivne tvari često se koriste kao primarne PAT u proizvodima za čišćenje. Tekuća sredstva za pranje najčešće imaju kombinaciju anionskih i amfoternih, dok se neionski PAT rijetko koriste. Tipične anionske PAT koje se koriste u proizvodima za čišćenje su sapuni (soli masnih kiselina) i sintetički tenzidi kao što su alkil acil izotionati, alkil fofati, alkil eter sulfati, alkil sulfosukcinati i alkil sulfonati. Najčešće korišteni zwitterionske PAT su kokoamido propil betain, koko-amfoacetat i koko-amfodiacetat. Alkilpoliglukozidi su jedni od neionskih surfaktanata koji se mogu naći u sredstvima za pranje. Povećanu učestalost pojavljivanja imaju aminokiselinske PAT kao što su alkil glutamati, sarkozinati i glicinati (10).

#### 3.2.2. Interakcija PAT s proteinima rožnatog sloja kože

Tenzidi iz čistača mogu se vezati za proteine rožnatog sloja kože i dovesti do prolaznog bubrenja i hiperhidratacije nakon čega slijedi skupljanje u kojem voda isparava što dovodi do isušujućeg učinka. Bubrenje olakšava prodiranje površinski aktivnih tvari, kao i ostalih sastojaka za čišćenje u dublje slojeve kože što potencijalno dovodi do biokemijskog odgovora u obliku iritacije i svrbeža (28). Vežanje PAT-a smanjuje sposobnost proteina kože da vežu i zadrže vodu pa koža nakon čišćenja može ostati s nižim vrijednostima hidratacije. Dodatno, proizvodi za pranje mogu dovesti do smanjenja razine prirodnih faktora vlaženja (NMF, engl. *natural moisturizing factors*). Čimbenici koji smanjuju sadržaj vode u koži mogu dovesti do

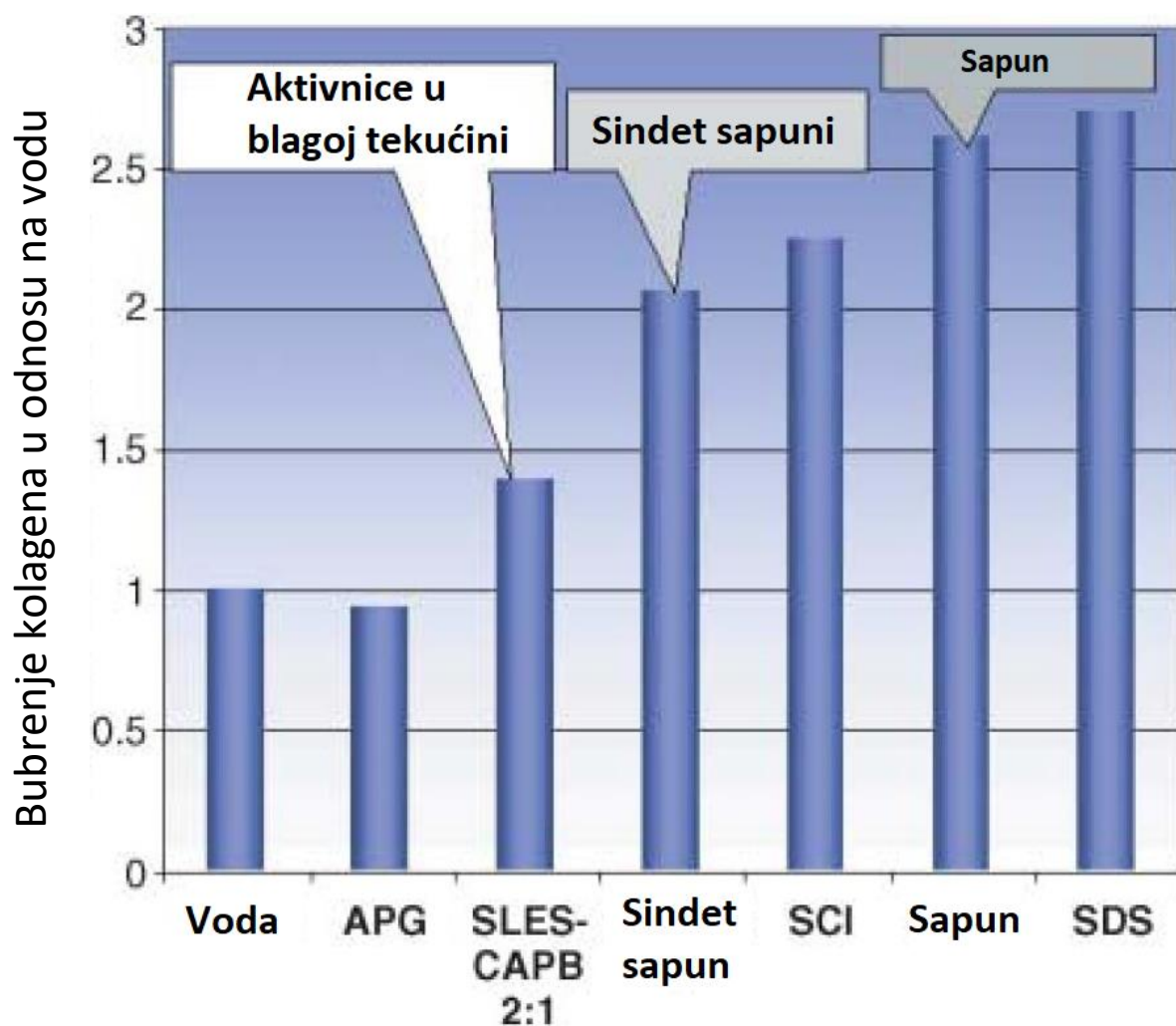
promjena u viskoelastičnim svojstvima kože koji se manifestiraju kao osjećaj zatezanja nekoliko minuta nakon pranja, a kontinuiranim korištenjem agresivnih sredstava za čišćenje može prouzročiti oštećenje barijere, eritem, suhoću i svrbež kože (10).

Istraživanja su pokazala da je tendencija PAT-a da uzrokuje denaturaciju i oštećenje vezana za gustoću naboja micelama sličnim agregatima PAT. To objašnjava poredak PAT za izazivanje iritacija: anionski tenzidi > amfoterni tenzidi > neionski tenzidi. Među anionskim surfaktantima tendencija vezivanja na proteine je sljedeća: natrijev lauril sulfat (SLS) > natrijev laurat > monoalkil fosfat > natrijev kokoil izetionat. Općenito, PAT s određenom duljinom lanca, a većom veličinom polarne skupine ima nižu tendenciju bubrenja proteina. Dakle, etoksilirani alkil sulfati se manje vežu na keratin, glavni protein rožnatog sloja, od alkil sulfata koji nije etoksiliran (10).

Uobičajeni pristupi smanjenju štete uzrokovane anionskim tenzidima su povećanje veličine polarne skupine i korištenje kombinacije anionskih PAT s amfoternim ili neionskim. Natrij lauroil izetionat je često korištena blaga PAT s velikom polarnom glavom i malom kritičnom micelarnom koncentracijom (engl. *critical micellar concentration*, CMC) koji pokazuje pet puta manje vezanje od natrijevog laurata i natrij dodecil sulfata pod istim uvjetima. Iritacijski potencijal natrijevog lauril sulfata moguće je modelirati dodatkom kokooamidopropil betaina (10) kao i dodatkom natrij lauret karboksilata i lauril glukozida (29).

Primijećeno je da masne kiseline s lancima duljine C8 do C12 pokazuju najviše iritacija kada dođu u kontakt s kožom pa je duljina lanca PAT također jedan od važnih faktora u određivanju iritacijskog potencijala (30).





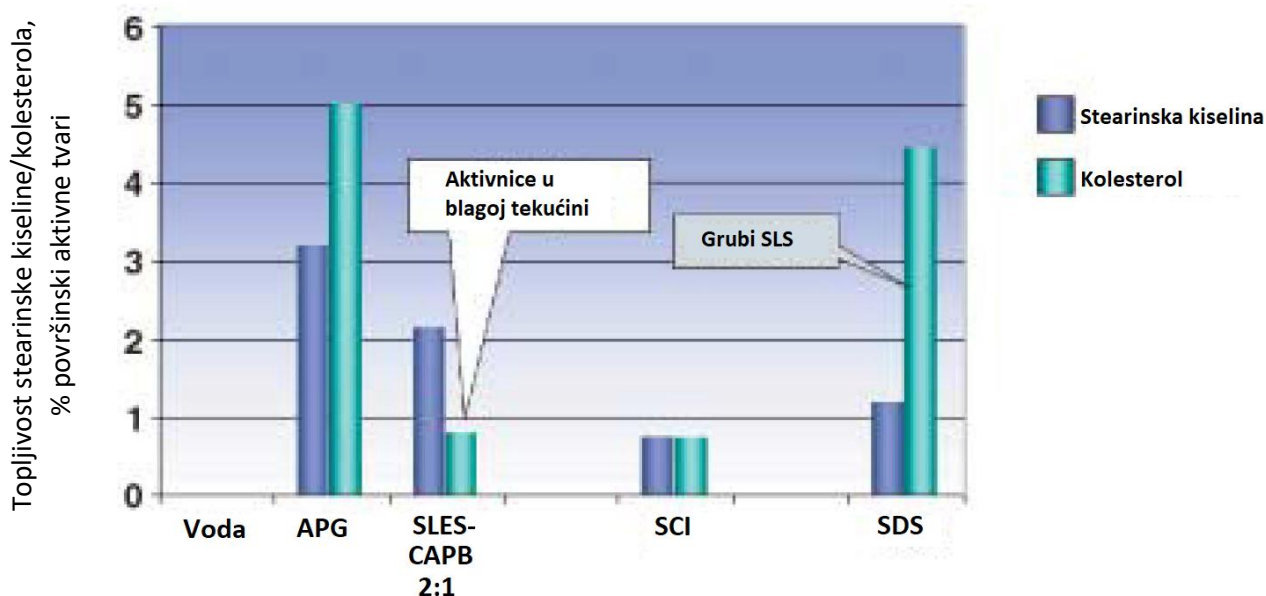
Slika 2. Potencijal različitih PAT na bubrenje kolagena (protein): alkil poliglukozid (APG), natrij lauril eter sulfat (SLES), kokoamidopropil betain (CAPB), natrij kokoil izetionat (SCI) i natrijev dodecil (lauril) sulfat (preuzeto iz (10)).

### 3.2.3. Interakcija PAT s lipidima

Još uvijek se istražuje točan mehanizam utjecaja PAT na lipide, ali predloženo je da PAT iznad svoje CMC solubiliziraju lipide u micelle i tako uzrokuju delipidaciju rožnatog sloja kože. Također, oštećenje lipida uzrokovano je adsorpcijom i umetanjem PAT (pogotovo onih s nabojem) u dvosloje lipida rožnatog sloja rezultirajući povećanom permeabilnosti i destabilizacijom dvosloja.

Pranje kože s tekućom bazom PAT (mješavina anionskih i amfoternih PAT) bez sastojaka koji vlaže kožu može smanjiti razine masnih kiselina i kolesterola u koži nakon samo jednog pranja. Selektivno uklanjanje kolesterola i/ili masnih kiselina remeti ravnotežu zdravog rožnatog sloja.

Na slici 3. pokazana je sposobnost različitih PAT da solubiliziraju stearinsku kiselinu i kolesterol u kontroliranim uvjetima (10).



Slika 3. Sklonost otapanja lipida (stearinska kiselina i kolesterol) različitim PAT: alik poliglukozi (APG), kokoamidopropil betain (CAPB), natrij kokoil izetionate (SCI) i natrij dodecil (lauril) sulfat (SDS) (preuzeto iz (10)).

Neionske PAT imaju veći potencijal otapanja stearinske kiseline od anionskih PAT pa prevelika količina neionskih PAT može uzrokovati preveliko uklanjanje lipida s površine kože. Ova hipoteza je u skladu s prijenosom elektronsko mikroskopske studije koje pokazuju da sredstva za čišćenje na bazi neionskih PAT u većoj mjeri mijenjaju lipide za razliku od blagog natrij kokoil izetionata (10).

### 3.2.4. Uloga pH

pH proizvoda za čišćenje može uzrokovati oštećenje rožnatog sloja kože. Proizvodi za čišćenje na bazi sapuna su po prirodi alkalni dok je većina sindeta (proizvodi za čišćenje sa sintetskim PAT) blizu neutralnog pH ili blago kiseli. Poznato je da sredstva za čišćenje na bazi sapuna (alkil karboksilati) imaju veći potencijal nadraživanja kože od sintetskih PAT kao što je natrij alkil izetionat ili alkil eter sulfati. U načelu, varijacije u potencijalu izazivanja iritacije između alkalnih sapuna i pH neutralnih sindeta je zbog strukturnih razlika i razlika u gustoći naboja, izravnih učinaka na pH rožnatog sloja i/ili indirektni utjecaj pH na kemiju otopine nabijene polarne skupine (10).

Blago kiseli pH 4-7 preporučuje se pogotovo za proizvode namijenjene starijim osobama jer je njihova koža više suha, sklonija pucanju i sporije se oporavlja od utjecaja proizvoda za pranje. (31).

Pranje dva puta dnevno s klasičnim alkalnim sapunom (pH 10,2) smanjuje sloj stanica rožnatog sloja i uzrokuje trošenje međustaničnih lipida kod osoba koje pate od atopijskog dermatitisa, a ovo oštećenje funkcije kožne barijere može rezultirati povećanom kolonizacijom gram-pozitivnih bakterija (30).

### 3.2.5. Faktor ispiranja

Iritacijski potencijal proizvoda za čišćenje povećava se što je proizvod duže u kontaktu s kožom. Različiti proizvodi imaju drugačije razine zaostataka, a te razine koreliraju s iritacijskim reakcijama (30).

### 3.2.6. Tehnologija blagih sredstava za čišćenje

Najnovijim saznanjima o oblikovanju blagih proizvoda za čišćenje potencijal uzrokovanja štete može se svesti na minimum korištenjem blagih PAT i dodavanjem tvari s njegujućim učinkom.

Dodatkom glicerina u sapune dobiva se prozirni glicerinski sapun. Međutim, dostava glicerola u uvjetima pranja nije učinkovita pa takvi oblici sapuna nisu manje agresivni od tradicionalnih sapuna (10).

Vazelin, trigliceridi i steroli su česti sastojci u tekućim sredstvima za pranje, a povećanje blagosti i svojstava njege povećava dodatak smjesa dugolančanih masnih kiselina. Ulja i okluzivi odlažu se na površinu kože tijekom pranja i smanjuju vidljive znakove suhoće i osiguravaju barijeru koja sprječava gubitak vlage iz kože (10).

Tekuća sredstva za pranje omogućuju učinkovitije odlaganje i dostavu blagotvornih sastojaka od klasičnih krutih sapuna. Sastojci kao što su biljna ulja (suncokretovo, sojino), okluzivi (vazelin), humektansi (glicerol), kolesterol i masne kiseline mogu se dostaviti na kožu putem tekućim čistača (10). Također, humektansi samo djelomično umanjuju gubitak lipida s kože pranjem pa je odmah nakon pranja potrebno nanijeti losion ili kremu kako bi se nadoknadio gubitak i hidratizirala koža (30).

Hidrofobno modificirani polimeri (HMP) su veliki vodotopljivi polimeri koji sadrže hidrofobne skupine. Njihovim dodatkom u proizvod za čišćenje stvara se kompleks polimer-PAT koji ima

manji iritacijski potencijal na rožnati sloj kože. HMP se vežu na surfaktante zbog interakcija hidrofobnog repa PAT s hidrofobnim regijama HMP. Dodatkom HMP u vodenu otopinu PAT kao što je natrijev dodecil sulfat (SDS) smanjuje se penetracija SDS-a i SDS-inducirano bubrenje rožnatog sloja kože (28).

### 3.2.7. Alkil glukozidi

Alkil glukozidi su se u kozmetičkim proizvodima pokazali kao superiornije PAT u usporedbi s klasičnim polietoksiliranim PAT kao što su polisorbati. Nisu podložni oksidaciji na sobnoj temperaturi i koriste se u nižim koncentracijama pa je manja mogućnost izazivanja iritacija. Neki od predstavnika su decil glukozid (najkorišteniji), cetearil glukozid, lauril glukozid i koko glukozid. Također, neke studije su pokazale da alkil glukozidi mogu potencijalno biti pojačivači apsorpcije (32).

U kliničkim ispitivanjima alkil glukozidi nisu pokazali značajno uzrokovanje iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Međutim, u kremama sa zaštitnim faktorom, proizvodima za pranje i drugoj kozmetici mogu uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis. Decil glukozid, lauril glukozid, cetearil glukozid i koko glukozid su najčešće bili odgovorni za takve reakcije. Dužina alkoholnog lanca nema utjecaj na senzibilizirajuće djelovanje. Od proizvoda koji se ispiru, šamponi su najčešće bili uzrok kontaktnog alergijskog dermatitisa zbog alkil glukozida. S obzirom na to da, osim alkil glukozida, u šamponu se mogu nalaziti i drugi potencijalni alergeni (konzervansi, parfemi) potrebno je napraviti test na svaki pojedini sastojak.

Reakcija na više strukturno sličnih alkil glukozida je česta, a najviše se primijetila između decil glukozida, lauril glukozida, koko glukozida i cetearil glukozida. Senzibilizacija se vjerojatno događa zbog strukturnih sličnosti. Glukozidi često dolaze u smjesi različite duljine alkilnih lanaca, a neki od njih su nečistoće koje nastaju tijekom industrijske proizvodnje. Ponavljani pozitivni rezultati epikutanog testa na različite derivate može predstavljati istodobnu reakciju umjesto unakrsne reakcije. Međutim, izbjegavanje svih kozmetičkih proizvoda koji sadrže alkil glukozide i kreme sa zaštitnim faktorom s Tinosorbom M preporučuje se svim pacijentima kojima je utvrđena osjetljivost na ove spojeve jer je unakrsna reakcija česta između testiranih pacijenata (32).

### 3.3. Kozmetički proizvodi koji se ne ispiru

#### 3.3.1. Hidratantna krema

Povećano znanje o fiziologiji normalne kože uvelo je suptilnu revoluciju u kozmetologiji. Izvorno je kozmetika služila za poboljšanje osobnog izgleda, a danas je zauzela novo mjesto u dermatologiji kao podrška liječenju i održavanje faze remisije mnogih kožnih bolesti. U normalnim uvjetima postoji velika razlika u aktivnosti vode ( $a_w$ ) između vode unutar tijela koja odgovara približno 100 % relativne vlažnosti (engl. *relative humidity*, RH) i često suhog okoliša izvan tijela. Ovaj gradijent u aktivnosti vode stvara pokretačku snagu za relativno mali i kontinuirani transepidermalni gubitak vlage kroz rožnati sloj kože, koji je neizbježan radi održavanja fleksibilnosti, integriteta i kritične kataboličke aktivnosti kožne barijere. Generalno je primijećeno da TEWL nelinearno ovisi o vanjskoj relativnoj vlažnosti. Zbog barijernih svojstava rožnatog sloja kože, gubitak vode kroz kožu ostaje relativno konstantan u širokom rasponu relativne vlažnosti okoliša. Međutim, pri relativnoj vlažnosti između 90-95 % neto gubitak vode se naglo smanjuje zbog niske sile koja omogućuje vodi da ispari iz kože. Istodobno, ukupna permeabilnost rožnatog sloja postaje značajno visoka pri relativnoj vlažnosti zraka između 90-95 %. Ovaj nelinearan odnos između toka vode, permeabilnosti kože i vlažnosti okoliša znači da se povećanom hidratacijom mogu izazvati promjene strukture rožnatog sloja i promovirati pokretljivost lipida i proteina što omogućuje olakšanu molekularnu difuziju većine malih molekula (33). Komprimirana barijerna funkcija i smanjena hidratacija rožnatog sloja može dovesti do suhoće i ljuštenja kože koji mogu biti simptomi nakon kontakta iritansa s kožom (34).

Hidratantne kreme često se koriste u prevenciji i liječenju iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Nekoliko studija pokazalo je pozitivne učinke hidratantnih i zaštitnih krema kod osoba koje su svakodnevno povećano izložene mokrim uvjetima (primjerice asistenti u kuhinji) kao i u prevenciji iritacijskog kontaktnog dermatitisa kada se nanose prije nadraživanja kao i kod tretiranja iritacijskog kontaktnog dermatitisa nakon nadraživanja iritansom (35).

Optimiziranjem udjela hidratizirajućih i okluzivnih sastojaka poboljšava se sposobnost kože da zadrži vlagu, a pravilnim odabirom emolijensa utječe se na estetiku proizvoda i stabilnost aktivnih sastojaka. Dodatkom specijalnih sastojaka koji poboljšavaju funkciju kože dobiva se multifunkcionalni proizvod koji poboljšava stanje kože i pomaže održati njezino zdravlje.

### 3.3.2. Okluzivi

Okluzivi njeguju kožu tako da tvore sloj na površini kože usporavajući isparavanje vode iz kože. Vazelin kao najpoznatiji predstavnik okluziva može smanjiti gubitak vlage za 98 % dok ulja smanjuju gubitak vlage 20-30 % (36). Osim vazelina drugi korišteni okluzivi su pčelinji vosak, lanolin i razna bilja ulja (37).

Lanolin se rjeđe koristi zbog cijene, specifičnog neugodnog mirisa i vjerojatnosti razvoja alergijskog kontaktnog dermatitisa (38). NACDG je zaključila da su 2,4 % njihovih pacijenata alergični na lanolinski alkohol, a iako se lanolinski alkohol smatra primarnim senzibilizatorom, lanolin je prirodni produkt dobiven iz vune ovce i sastoji se od stotine različitih kemikalija koje otežavaju identifikaciju relevantnih kontaktnih alergena. Zato ga osobe osjetljive na lanolin mogu tolerirati u jednom proizvodu dok ga u drugom ne mogu. U slučaju da se sumnja na osjetljivost, epikutani test mora se napraviti s pacijentovim proizvodom (20).

Silikoni kao što su dimetikon i ciklometikon također se koriste kao okluzivi. Njihova primjena je popularna jer su silikoni hipoalergeni, nekomedogeni i nemaju izražen miris pa se često koriste u hidratantnim kremama koje se označavaju bez ulja, odnosno engl. *oil-free*. Također, popravljaju izgled proizvoda tako što smanjuju masni osjećaj vazelina dok istovremeno poboljšavaju učinkovitost (38).

### 3.3.3. Emolijensi

Emolijensi su ulja i lipidi koji se lako razmazuju na koži pružajući djelomičnu okluziju koja hidratizira i poboljšava izgled rožnatog sloja kože. Čine kožu mekanom i fleksibilnom. Emolijentnost se odnosi na sposobnost proizvoda da popuni pukotine između deskvamiranih korneocita koji su brojni kod suhe kože. Skupini emolijensa pripadaju tvari različitih kemijskih karakteristika od estera do alkohola, a dok neki ostavljaju teži osjećaj na koži, neki su hlapljivi. Oni koji ostavljaju teži osjećaj se teže razmazuju, ali su više okluzivni, dok se laganiji emolijensi lakše razmazuju i manje su okluzivni (38).

Pažljiv odabir emolijensa važan je prilikom oblikovanja kozmetičkog proizvoda. Kreme koje sadrže  $\alpha$ -hidroksilne kiseline ili salicilnu kiselinu zahtijevaju izbor razgranatih alkohola kao emolijensa jer monoester emolijensi hidroliziraju u prisustvu niskog pH. Također, neki emolijensi mogu promijeniti apsorpcijski spektar UV filtera. Tako mineralno ulje može

pomaknuti apsorpcijski spektar oktilmetoksi cinamata skoro izvan UV-B područja, dok alkohol alkoksilati povećavaju apsorpciju oktilmetoksi cinamata u UV-B i UV-A spektru (38).

### 3.3.4. Emulgatori

Kontaktna alergija na emulgatore češća je nego što se prijavljuje. Pacijenti alergični na emulgatore često pokazuju pozitivne odgovore i na druge kozmetičke sastojke i topikalne proizvode.

Podaci iz Službe za alergije dermatološkog odjela (engl. *Allergy Unit of Dermatological Department*) u Italiji zabilježili su 310 pacijenata od kojih je njih 50 (16 %) pokazalo osjetljivost na emulgatore sa 72 pozitivne reakcije. Lauril polietilen glikol/polipropilenglikol-18/18 metikon je uzrokovao 26 pozitivnih reakcija, gliceril oleate 19, a mirisiti alkoholi i Amerchol L101 11, dok je istodobna senzibilizacija na emulgatore pronađena je u 16 pacijenata (39).

#### 3.3.4.1. Behetrimonij klorid

Behetrimoni klorid (BTC) je ravnolančani alkiltrimonij klorid najčešće korišten kao antistatik, emulgator, kondicionirajuće sredstvo za kosu i konzervans u kozmetičkim proizvodima. Iako je Europska Unija zabranila njegovo korištenje kao konzervansa u koncentracijama  $\leq 0,1$  %, godinama se sigurno koristi u koncentracijama  $\leq 5$  % u druge svrhe. U okluzivnom epikutanom testu na ljudima u ekstremnim uvjetima nije bilo simptoma alergijskog kontaktnog dermatitisa ni kumulativne iritacije kože. U kliničkoj procjeni nije bilo samo-prijavljenih neželjenih reakcija kod odraslih i djece s atopičnom, ekcemičnom i/ili kserotičnom kožom tijekom praćenog korištenja kod kuće u periodu od 2 i 4 tjedna. Rezultati postmarketinških podataka 5 losiona za tijelo pokazuju da je bilo 0,69 % neželjenih reakcija (uglavnom iritacija) na milijune korisnika tijekom 2006-2011. Nije prijavljena niti jedna ozbiljna posljedica korištenja proizvoda s BTC-om u postmarketinškom razdoblju. U *in vitro*, kliničkom, kontroliranom korištenju kod osoba s oštećenom barijerom pratilo se hoće li kozmetički proizvod koji se nanosi na cijelo tijelo kao što je losion (ne ispire se) u koncentracijama 1-5 % uzrokovati iritaciju ili drugu neželjenu reakciju. Kozmetički proizvodi s BTC se ispituju kao neiritacijski EpiDerm® kožnim iritacijskim testom, a s obzirom na sve navedeno, BTC korišten u proizvodima u koncentraciji 1-5 % u normalnim uvjetima ne uzrokuje iritaciju kože niti odgođenu kontaktnu osjetljivost kada se koristi na cijelom tijelu u proizvodima koji se ne ispiru (40).

#### 3.3.4.2. Masni alkoholi

U *in vitro* ispitivanju na koži štakora masni alkoholi (dekanol, undekanol i lauril alkohol) pokazali su da povećavaju TEWL, protok krv i crvenilo. Također, *in vitro* je ispitan njihov učinak na permeaciju melatonina. Povećana permeacija melatonina bila je ovisna o duljini ugljikovog lanca masnog alkohola pa je dekanol pokazao najveću permeaciju. Tridekanol i miristilni alkohol su pokazali manju permeaciju, ali su uzrokovali veću iritaciju kože. Oktanol i nonanol bi mogli biti korisni pojačivači transdermale dostave melatonina s obzirom na to da pokazuju nisku iritaciju kože, a dovoljno dobro povećanje permeacije. Daljnja ispitivanja na koži ljudi potrebna su kako bi se bolje ispitali rezultati ovih istraživanja (41).

#### 3.3.5. Humektansi

Humektansi su tvari koje se dodaju u hidratantne kreme i druge hidratantne proizvode kako bi povećali vlažnost kože tako što zadržavaju vodu djelujući iznutra prema van (dovlače vlagu iz dermisa u epidermis) i izvana prema unutra (vlaga iz okoliša) (36). Iako je voda glavni plastifikator rožnatog sloja kože, voda unutar topikalnih hidratantnih krema pruža samo prolazno vlaženje dok drugi sastojci uistinu pružaju dugotrajnu hidrataciju, pogotovo humektansi, okluzivi i emolijensi (33).

Funkcija kože barijere ovisi o aktivnosti vode primjenjivanog kozmetičkog proizvoda. Relativno male promjene u aktivnosti vode, koja odgovara promjeni vlažnosti okoline od približno 80-100 % dovoljni su da izazovu značajni učinak na hidrataciju rožnatog sloja i propusnosti za egzogene tvari. Izlaganje kože visokoj aktivnosti vode dovodi do povećane hidratacije, ali i povećane propusnosti. Nadalje, urea i glicerol poboljšavaju hidrataciju kože i permeabilnost drugih tvari čak i pri smanjenoj aktivnosti vode u kozmetičkom proizvodu. Također, prisutnost uree i glicerola može povećati količinu vode u koži pri određenim relativnom vlažnostima zraka (33).

Najčešće korišteni humektansi su nisko molekularne tvari sa svojstvom privlačenja vode, ali se nekada koriste i visokomolekularne tvari kao što je hijaluronska kiselina, a svi oni se razlikuju u sposobnosti privlačenja vode kao i penetraciji i utjecaju na vlažnost kože (37).

Generalno, najučinkovitiji humektansi su polioli s trihidroksiliranim glicerolom kao najučinkovitijim predstavnikom (36). Niskomolekularni humektansi kao što su glicerol i urea lako penetriraju u kožu i mogu utjecati na molekularnu organizaciju rožnatog sloja kože i time



na zaštitnu funkciju (33). Na primjer, prisustvo humektansa u modelu lipidnog sustava ili u izrezanoj koži prevenira prijelaz tekuće u krutu lipidnu fazu tijekom dehidracije (42-43). Glicerol djeluje i kao korneodezmolitik, odnosno, potpomaže proteolitičku razgradnju korneodezmosoma i time olakšava deskvamaciju (44).

Osim navedenih propilenglikol i butilenglikol su često korišteni polioli s hidratizirajućim djelovanjem. Propilenglikol se često koristi i kao otapalo i podloga za nestabilne tvari koje nisu topljive u vodi, a osim navedenoga promotor je apsorpcije (37).

Budući da su prirodni faktori vlaženja (engl. *natural moisturizing factors*, NMF) važni za vlažnost kože velika je pozornost usmjerena i na pirolidon karboksilnu kiselinu i njezine derivate. Kreme i losioni koji sadrže natrijevu sol pirolidin karboksilne kiseline poboljšavaju hidrataciju kože i poboljšavaju njezino suho i perutavo stanje. Ranije spomenuta urea i mliječna kiselina su NMF te, također, pokazuju pozitivne učinke u hidrataciji kože (36).

### 3.3.6. Iritacije

Najčešća nuspojava korištenja hidratantnih krema su senzorne reakcije ili subjektivni (bez vidljivih znakova upale) neugodan osjećaj odmah nakon primjene kao što su osjećaj peckanja, žarenja i drugi. Humektansi kao što su mliječna kiselina, urea i PCA i konzervansi kao benzojeva i sorbinska kiselina mogu uzrokovati takav subjektivni osjećaj. Propilenglikol također može uzrokovati neželjene reakcije kod pacijenata s dermatitisom u koncentracijama manjim od 2 %. Hidratantne kreme uglavnom ne sadrže jake iritanse, ali ponavljana izloženost osjetljivih područja kože proizvodima sa srednje jakim iritacijskim potencijalom može uzrokovati dermatitis. Pronalazak najprikladnije hidratantne kreme često je stvar pokušaja i pogreške, a dermatolozi potiču pacijente sklone dermatitisu da ih koriste kada je koža u fazi remisije. Također, preporučuje se korištenje ulja za kupanje koja stvaraju zaštitni masni film na površini kože i tako da smanjuju kserozu (37).

### 3.4. Kozmetički proizvodi za zaštitu od sunca

Kreme i drugi oblici kozmetičkih proizvoda sa zaštitnim faktorom imaju ključnu ulogu u preventivnim mjerama za smanjenje opekline od sunca, preuranjenog starenja i raka kože (45), a s obzirom na to da je poznato da je sunce jedan od okidača osjetljive kože, zaštita od sunca je neizostavan dio prevencije. Međutim, različiti filteri imaju različit potencijal izazivanja reakcija preosjetljivosti i iritacija.

Neželjene reakcije na kreme sa zaštitnim faktorom nisu neuobičajene. Australaska studija rađena na 603 ljudi bilježi 19 % prijavljenih neželjenih reakcija od kojih je 10 % alergijske prirode. Iritacijski i alergijski dermatitis, kao i fotoiritacije i fotoalergijske reakcije pojavljuju se kao neželjene reakcije. Zračenje koje inducira fotokontaktni dermatitis (toksični ili alergijski) je gotovo uvijek UVA (320-400 nm) i vidljivo (400-800 nm) zračenje. UVA je prije svega odgovorno za reakcije fotoosjetljivosti jer prodire u retikularni dermis, dok UVB zračenje doseže samo do epidermisa i papiralnog dermisa. UVA i vidljivo zračenje mogu prodrijeti kroz prozorska stakla pa pacijenti mogu razviti negativne reakcije u autu ili sjedeći pokraj prozora, a oni posebno osjetljivi i tijekom izlaganja umjetnoj rasvjeti (45).

Faktori rizika za razvoj alergije na kreme sa zaštitnim faktorom su uglavnom nepoznati, ali mogu uključivati spol, postojeće fotodermatoze, korištenje kreme sa zaštitnim faktorom na oštećenoj koži, zanimanje na otvorenom i atopija (46). Reakcije fotoosjetljivosti su češće kod odraslih nego kod djece, vjerojatno jer su odrasli, za razliku od djece, češće izloženi lijekovima i topikalnim tvarima (47). Žene češće prijavljuju razvoj negativnih reakcija, ali faktori kao što su češća upotreba kreme sa zaštitnim faktorom i/ili drugih kozmetičkih proizvoda s UV filterima ili češće korištenje dermatoloških tretmana mogu objasniti razliku (48). Nema studija koje govore u prilog tome da je kontaktna osjetljivost na filtere povezana s genetskom predispozicijom.

Treba imati na umu da iako UV filteri mogu uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis, parfemi i konzervansi koji se nalaze u kremama sa zaštitnim faktorom najčešće uzrokuju alergiju u proizvodima sa zaštitnim faktorom (20).

#### 3.4.1. PABA i derivati

Paraaminobenzojeva kiselina (PABA) i njezini derivati su potentni apsorberi UVB zračenja, ali ne apsorbiraju UVA zračenje. PABA zahtjeva korištenje alkohola kao podloge u proizvodima

za zaštitu od sunca. Prednost PABA je njezina sposobnost da penetrira u rožnati sloj epidermisa gdje se veže na proteine i tako da akumulira osiguravajući dužu zaštitu nakon tuširanja, plivanja i znojenja (45). U epikutanom testu NACDG pokazala se kao najčešći senzibilizator s 1,2 % pacijenata pozitivnih na foto test flasterom i 3,2 % pacijenata na rutinskom testu. Kao rezultat, PABA se danas rijetko koristi proizvodima sa zaštitnim faktorom (20).

Esteri PABA uključuju gliceril PABA, octil dimetil PABA (Padimate O), dimetil PABA (Padimate A) koji su se koristili kao zamjena za PABA nakon prijavljenih neželjenih reakcija od 1960 do 1980. Ovi spojevi mogu se uklopiti u kozmetički proizvod bez upotrebe alkohola, nisu topljivi u vodi i manje od 10 % penetrira u rožnati sloj što znači da uglavnom ostaju na površini kože. Nema puno dokaza o unakrsnoj reaktivnosti između PABA i njezinih derivata. Padimate O je najčešće korišten ester PABA u SAD-u. U petogodišnjoj retrospektivnoj studiji pokazao se kao 1 od 3 UV filtera koji uzrokuju sva 4 tipa kontaktnog dermatitisa, a uzorkuje umjeren broj pozitivnih rezultata epikutanog testa i fotoflasterima. Padimate A, također, može uzrokovati kontaktnu alergiju, iritacijski dermatitis, a posebice fototoksičnost te se više ne koristi u SAD-u. Mnoge osobe koje smatraju da imaju alergiju na PABA zapravo razvijaju reakcije iritacije, pogotovo na alkohol koji se koristi kao podloga (45).

### 3.4.2. Dibenzoilmetani

Dibenzoilmetani uključuju 4-tert-butil-4'-metoksidibenzoilmetan (butil metoksidibenzoilmetan, Avobenzon ili Parsol 1789; DSM Nutritional Products, LLC, Parsippany, NJ) i 4-izopropil-dibenzoilmetan (Eusolex 8020; EM Industries, Inc, Hawthorne, NY) te su jedinstveni zbog maksimalne apsorpcije unutar UVA spektra, a butil metoksidibenzoilmetan je prisutan u 96,4 % krema sa zaštitnim faktorom na tržištu. 4-izopropil-dibenzoilmetan je maknut s tržišta 1993. godine zbog brojnih prijava alergijskih i fotoalergijskih reakcija (45). Iako je provedena nakon povlačenja s tržišta, jedna studija je pokazala da izopropil dibenzoilmetan uzrokuje 15,4 % alergijskih i fotoalergijskih reakcija kod pacijenata sa sumnjom fotoosjetljivog dermatitisa (48). Broj prijavljenih alergijskih i fotoalergijskih reakcija na butil metoksidibenzoilmetan parira onima na izopropil dibenzoilmetanu, a velike studije alergijskog i fotoalergijskog dermatitisa pokazuju da je butil metoksibenzoilmetan dosljedno na vrhu najčešćih alergena i fotoalergena u kremama sa zaštitnim faktorom (45).

### 3.4.3. Benzofenoni

Benzofenon je Američko društvo kontaktnog dermatitisa (engl. *American Contact Dermatitis Society*, ACDS) imenovalo alergenom 2014. godine, ne samo zato što je benzofenon-3 najčešći filter koji uzrokuje kontaktni i fotokotaktni dermatitis nego i zato što ima široku upotrebu u kozmetičkim proizvodima. Benzofenoni su primarno UVB apsorberi iako oksibenzon (benzofenon-3) i sulisobenzon (benzofenon-4) absorbiraju i UVA II zračenje (321-340 nm) te se zbog toga smatraju filterima širokog spektra. Osim navedenih koriste se i benzofenon-2 (metanon), benzofenon-8 (dioksibenzon) i benzofenon-10 (meksenon), dok se benzofenon-2 koristi više od svih zajedno (45).

Benzofenon-3 može proći epidermalnu barijeru, a njegovi metaboliti nađeni su u urinu nakon obilne upotrebe. Može uzrokovati iritacijski, alergijski i fotoalergijski dermatitis, ali je posebno poznat po induciranju alergije i fotoalergije (45). U desetogodišnjoj retrospektivnoj analizi uzrokovao je 70,2 % pozitivnih epikutanih testova (49). Benzofenon-3 pokazuje veliku stopu unakrsnih neželjenih reakcija s oktokrilenom i ketoprofenom. Ova 3 spoja imaju sličnu kemijsku strukturu, ali se ketoprofen raspada na spojeve strukturno slične benzofenonu-3 kada je izložen sunčevom zračenju, te su sva tri jaki fotosenzibilizatori.

Benzofenon-4 je uključen i u razvoj sva 4 tipa kontaktnog dermatitisa, a najčešće uzrokuje alergijske i fotoalergijske reakcije. Benzofenon-2 i benzofenon-8 se ne koriste često, pa su negativne reakcije rijetke, dok benzofenon-10 više nije komercijalno dostupan u topikalnim proizvodima (45).

### 3.4.4. Salicilati

Salicilati su slabi UVB apsorberi, koji se često koriste u visokim koncentracijama. Najčešće korišteni salicilati su benzil salicilat, oktil salicilat, homomentil salicilat i trolamin salicilat. Iako postoje prijavljene alergijske ili fotoalergijske reakcije malo je podataka. Oktil salicilat je 1 od 3 UV filtera koji uzrokuje sva 4 tipa kontaktnog dermatitisa iz ranije spomenute studije (45).

### 3.4.5. Cinamati

Cinamati apsorbiraju UVB zračenje i srodni su sastojcima koji se koriste u parfemima, topikalnim lijekovima, kozmetici i aromama, a uključuju peruanski balzam, lišće koke, cimetnu

kiselinu, cimet aldehyd i ulje cimeta. Alergija na cinamate u kremama sa zaštitnim faktorom je rijetka, ali je moguća unakrsna reaktivnost sa srodnim aromama i mirisima i ona predstavlja glavni klinički problem.

Najčešće korišteni cinamat u kremama sa zaštitnim faktorom je etilheksil metoksicinamat (oktil metoksicinamat, Parsol MCX; DSM Nutritional Products, Inc, Parsippany, NJ). Prijavljena su sva četiri tipa kontaktnog dermatitisa za ovaj UV filter, a prevalencija iritacijskog i fototoksičnog dermatitisa u literaturi je niska sa samo jednom objavljenom studijom (50), dok su slučajevi alergija i fotoalergija češće bilježeni. Iako ovaj spoj ima široku primjenu kao oksibenzon i avobenzon, reakcije preosjetljivosti u usporedbi s ovim filterima su rijetke.

Izoamil p-metoksicinamat (amiloksat) odobren je u Europi i Aziji, ali nije u SAD-u. Reakcije fotoalergije su češće bilježene od alergijskih. Cinoksat (2-etoxyetyl-p-metoksicinnamate, Givtan F; Givauda Vernier, Switzerland) odobren je u SAD-u u koncentracijama do 3 %, ali nije odobren u Europi. Zabilježeni su rijetki slučajevi fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa. Etil cinamat nije odobren ni u Europi ni u SAD-u, a zabilježeno je samo nekoliko slučajeva alergijske i fotoalergijske reakcije (45).

#### 3.4.6. Antranilati

Antranilati apsorbiraju UVA zračenje i derivati su orto-aminobenzojeve kiseline. Jedini odobreni spoj iz ove skupine je mentil antranilat, a u desetogodišnjem retrospektivnom pregledu provedenom u Kanadi dokumentiran je mali broj nadražujućih, alergijskih i fotoalergijskih reakcija (51).

#### 3.4.7. Derivati kamfora

Postoje dva glavna derivata kamfora. Tereftaliliden dikamfor sulfonska kiselina (ekamsul, Mexoryl SX) ima najveću apsorpciju u rasponu UVA II zračenja, a prijavljen je mali broj alergijskih i fotoalergijskih reakcija. 3-(4-metilbenziliden) kamfor (enzakamen) apsorbira UVB zračenje, odobren je u Europi, a postoji nekoliko slučajeva i većih studija alergijskog i fotoalergijskog dermatitisa na ovaj spoj. 1980-ih i 1990-ih kreme sa zaštitnim faktorom, koje su sadržavale kombinaciju 3-(4-metilbenziliden) kamfora i izopropil dibenzoilmetana poznatu pod nazivom Eusolex 8021 (EM Industries, Inc, Hawthorne, NY), bile su uključene u brojne slučajeve fotoalergijskog i alergijskog dermatitisa. Daljnje istraživanje ove kombinacije u zasebnom ispitivanju epikutanih testova na svaki pojedini sastojak predlaže da je snažni

senzibilizator izopropil dimenzoilmetan potaknuo senzibilizaciju na slabiji alergen, 3-(4-metilbenziliden) kamfor. Međutim, nakon što se izopropil dibenzoilmetan povučen s tržišta i dalje se bilježe alergijske i fotoalergijske reakcije na 3-(4-metilbenziliden) kamfor (45).

#### 3.4.8. Triazini

Drometrizol trisiloksan (Mexoryl XL; Chimex, Le Thillay, Francuska) je liposolubilni UVA II filter, odobren u Europi u koncentracijama do 15 % s rijetkim zabilježenim neželjenim reakcijama. Drometrizol [2-(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol] ima maksimalnu apsorbanciju pri 243, 298 i 340 nm i ima široku primjenu kao UV apsorber i stabilizator u plastici, poliesterima, celulozi, akrilatima, bojama, gumama, sintetičkim i prirodnim vlaknima, voskovima, otopinama detergenata, ortodonskim ljepilima, poljoprivrednim proizvodima i insekticidima. Ni SAD ni Europa nisu odobrili ovaj UV filter za upotrebu kao aktivni sastojak u kremama sa zaštitnim faktorom i nema literaturnih podataka o reakcijama na ovaj spoj (45).

#### 3.4.9. Derivati benzotriazola

Tinosorb S (bemotrizinol, bis-etilheksilfenol metoksifenil triazin) pripada obitelji benzotriazola koji su fotostabilni UV filteri širokog spektra djelovanje i novoj skupini UV filtera koji su organski i netopljivi. Fotostabilnost ovog spoja prevenira fotodegradaciju drugih UV filtera kao što je avobenzon. Nema prijavljenih iritacijskih i fototoksičnih reakcija na ovaj spoj koji se od 2000. godine nalazi na tržištu Europe, iako su zabilježeni pozitivni slučajevi epikutanih testova i fotoflastera.

Tinosorb M (biskotrizol, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol) se sastoji od mikročestica metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenola (aktivni spoj) solubiliziranog s decil glukozidom (površinski aktivna tvar), propilenglikolom i ksantan gumom. Tinosorb M ponaša se kao fizički i kemijski UV filter blokirajući i apsorbirajući maksimalno u UVB i UVA I spektru, a većom prozirnošću od titanijevog dioksida i cinkovog oksida ima bolja kozmetička svojstva. Prijavljene su alergijske i fotoalergijske reakcije na Tinosorb M (45), a prema dosadašnjim znanjima decil glukozid je glavni senzibilizator u Tinosorbu M (32).

#### 3.4.10. Difenilcijanoakrilatni derivati

Oktokrilen (2-etilheksil-2-cijano-3,3-difenilakrilat) je UVB filter, a odobren je u Europi i SAD-u u koncentracijama do 10 %. Povećanom primjenom se povećavao i broj prijavljenih neželjenih reakcija, uključujući reakcije senzibilizacije. Negativne reakcije zabilježene su i kod djece (45).

#### 3.4.11. Drugi UV filteri

Oktil triazon (Uvinul T 150; BASF Corporation, Florham Park, NJ) je UVB filter netopljiv u vodi, stabilan na svjetlu i odobren u Europi u koncentraciji do 5 %. Zbog svoje polarnosti ima velik afinitet za keratin u koži. Postoji mali broj prijavljenih neželjenih reakcija na ovaj filter.

Bisdisulizol dinatrij (disodium fenil dibenzimidazol tetrasulfonat, Neo Heliopan AP; Symrise, Teterboro, NJ) je UV filter s maksimalnom apsorpcijom u UVA I spektru, a zabilježen je samo jedan slučaj alergijskog dermatitisa.

Uvinul A Plus (BASF Corporation, Florham Park, NJ) (dietilamino hidroksibenzoil heksil benzoat) ima maksimalnu apsorpciju u UVA II spektru te postoji nekoliko zabilježenih slučajeva neželjenih reakcija.

Polisilikon-15 (Parsol SLX; DSM Nutritional Products, Inc, Parsippany, NJ) je organski UV filter korišten u proizvodima za kosu kao što su šamponi, regeneratori, sprejevi, pomade i boje. U Europi se dopuštena njegova upotreba u koncentraciji do 10 %, a zabilježen je samo jedan slučaj pozitivne reakcije na fotoflaster.

Ensulizol je UVB filter koji se koristi u proizvodima kako bi se postigao lakši i nemasni osjećaj na koži. S obzirom na to da nije dugo na tržištu nema puno prijavljenih slučajeva alergijskih i fotoalergijskih reakcija (45).

#### 3.4.12. Fizički UV filteri

Fizičkim UV filterima pripadaju titanijev dioksid i cinkov oksid. Titanijev dioksid primarno prigušuje UVB i UVA II zračenje, dok cinkov oksid oslabljuje UVA I zračenje. Fizički UV filteri nemaju zabilježene reakcije alergijskog, fotoalergijskog, iritacijskog i fototoksičnog dermatitisa. S obzirom na to da oni nisu sposobni za rezonanciju stabilizacije poput kemijskih filtera, manje je vjerojatno da će izazvati reakcije fotosenzibilizacije. Također, mogu spriječiti

fotoalergijske reakcije na druga sredstva za zaštitu od sunca zbog snažnog blokiranja UVA zračenja (45). Cinkov oksid pozitivno djeluje i na smirivanje iritacija kože, a u kombinaciji s niacinamidom pokazuje sinergiju u rješavanju niza upalnih promjena na koži.



### 3.5. Kozmeceutici

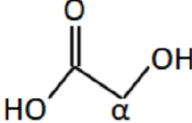
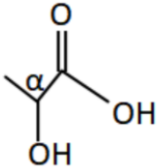
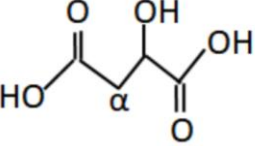
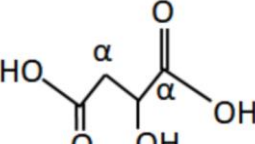
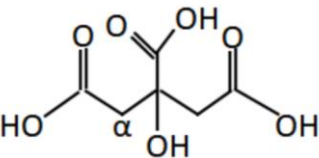
Izraz kozmeceutik je 1984. godine skovao dr. Albert Klingman sa Sveučilišta u Pennsylvaniji opisujući hibridnu kategoriju proizvoda koji se svojim djelovanjem nalaze između lijekova i kozmetike, pokazujući terapijsku učinkovitost. Ova kategorija proizvoda za njegu kože još uvijek nije službeno priznata od strane Američke uprave za hranu i lijekove (FDA) ili Europske unije. Prema Federalnom zakonu o hrani, lijekovima i kozmetici (FD&C Act) „kozmetika“ i „lijekovi“ se razlikuju po svojoj namjeni i mogućnosti utjecaja na strukturu i funkciju kože. Tako je i u SAD-u i EU lijek definiran kao „proizvod namijenjen za uporabu u dijagnostici, ublažavanju, liječenju ili sprječavanju bolesti ili namijenjen utjecaju na strukturu ili bilo koju funkciju tijela“, dok FD&C Zakon definira kozmetiku kao „artikle namijenjene za trljanje, izlivanje, prskanje ili sprejanje, koji se nanose na ljudsko tijelo za čišćenje, uljepšavanje, promicanje privlačnosti ili mijenjanja izgleda bez utjecaja na strukturu ili funkciju kože“. Nedostatak u regulatornoj nomenklaturi ima dalekosežne posljedice u označavanju proizvoda, strogošću protokola ispitivanja i odobrenjem za prodaju i distribuciju. Tako primjerice, za razliku od strogih zakona o lijekovima, od proizvođača kozmeceutika se ne zahtijevaju dokazi o sigurnosti i djelotvornosti prije plasiranja na tržište, kao što je slučaj s lijekovima. Japanske vlasti su utvrdile da se mnogi proizvodi za njegu kože ne klasificiraju kao čisti lijekovi ni kao čista kozmetika u tradicionalnom smislu, nego kao mješavina te ih zovu „kvazi-lijekovima“. Reprezentativni kozmetički aktivni sastojci koji se mogu naći u kozmeceuticima su retinoidi, B vitamini, peptidi, polihidroksilne kiseline, različiti biljni sastojci itd (52).

#### 3.5.1. Kiseline

##### 3.5.1.1. $\alpha$ -hidroksilne kiseline

Mliječna kiselina pripada skupini alfa-hidroksi kiselina (AHA, engl. *alpha hydroxy acids*) koja je važna skupina humektansa. AHA je organska karboksilna kiselina koja ima hidroksi skupinu na drugom, odnosno alfa ugljikovom atomu u lancu. Tri podskupine AHA sastoje se od monokarboksilnih kiselina (glikolna kiselina), dikarboksilnih kiselina (jabučna kiselina) i trikarboksilnih kiselina (limunska kiselina) (38).

Tablica 8. Često korištene AHA u dermatologiji uključuju glikolnu, mliječnu, jabučnu, vinsku i limunsku kiselinu. AHA su slabe organske kiseline s jednom ili više hidroksilnih skupina na alfa ugljikovom atomu. Jabučna i limunska kiseline imaju hidroksilnu skupinu na alfa poziciji u odnosu na jedan ugljikov atom, a u odnosu na drugi ugljikov atomi beta poziciju. Vinska kiselina je dikarboksilna kiselina s dvije hidroksilne skupine na alfa poziciji u kiselini. Jabučna i limunska kiselina su istaknuti predstavnici alfa i beta hidroksilnih kiselina (54).

AHA	Formula	Struktura	Molekularna masa
Glikolna kiselina	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>		72
Mliječna kiselina	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>		90
Jabučna kiselina	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>		134
Vinska kiselina	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>		150
Limunska kiselina	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>		192

Oblici koje sadrže AHA kiseline imaju kiseli pH uz koncentraciju koja varira do 12 % za pripravke za suhu kožu (37). Pozitivni učinci AHA kiselina primijećeni su još prije 30 godina kod pacijenata s ihtiozom AHA i blisko povezani spojevi pokazali su učinkovitost uzrokujući nestanak ljuskica s lezija i vraćanje kože u normalni izgled (55), smanjujući hiperpigmentacije, poboljšavajući izgled bora i fotooštećene kože povećanjem dermalne biosinteze matriksnih komponenata kože kao što su glikozaminoglikani, a koriste se i kao piling (56). Povećanjem

koncentracije i smanjenjem pH proizvoda koji sadrži AHA ubrzava se keratolitičko djelovanje, a može doći i do epidermolize (57). Međutim, potreban je oprez prilikom korištenja proizvoda s AHA zbog nuspojava koje se mogu javiti, a koje uključuju crvenilo, osjećaj pečenja i svrbež. Korištenje AHA u visokim koncentracijama može omesti koheziju korneocita kožne barijere što rezultira iritacijom, dok niske koncentracije AHA imaju pozitivne učinke na kožu. Čimbenici koji utječu na sigurnost, ali i učinkovitost proizvoda s AHA su koncentracija, pH, vrijeme izlaganja i količina prisutne slobodne kiseline. Osim navedenog, AHA uzrokuju fotosjetljivost kože na UVB zračenje, a induciraju i nejednak ton kože, pa je korištenje krema sa zaštitnim faktorom tijekom dana i izbjegavanje sunčevog zračenja obavezno nakon tretmana AHA kiselinama (54).

#### 3.5.1.2. $\beta$ -hidroksilne kiseline

$\beta$ -hidroksilne kiseline (engl.  *$\beta$ -hydroxyacid*, BHA) su organske karboksilne kiseline koje imaju jednu hidroksilnu skupinu na ugljikovom atomu u  $\beta$  položaju u odnosu na karboksilnu skupinu. Hidroksilna skupina BHA je po prirodi neutralna, a kiseli karakter molekuli daje karboksilna skupina. Neke molekule su i AHA i BHA jer sadrže hidroksilnu skupinu na  $\alpha$  poziciji jedne karboksilne skupine i na  $\beta$  poziciji druge karboksilne skupine. Jabučna i limunska kiselina pripadaju AHA i BHA skupini (56). Salicilna kiselina (SA) je BHA koja se koristi u tretiranju različitih oboljenja kože kao što su akne, psorijaza i fotostarenje. Čest problem prilikom korištenju salicilne kiseline je njezina iritativnost pri pH 3-4, koji je potreban za djelovanje. Kontroliranom penetracijom u različite slojeve kože korištenjem poliuretanskog polimera (poliprepolimer-15) ili uklapanjem SA u poznate blage površinski aktivne tvari kao isocetet-20 može se smanjiti iritativnost. Studije kumulativne iritativnosti su pokazale da ciljana dostava SA u epidermis i smanjenje brze rate stope penetracije velike količine SA kroz kožu smanjuje iritacijski potencijal, a *in vivo* iritacijske studije pokazuju da je odabir površinski aktivnih tvari najvažniji faktor u kontroliranju iritacije. Dostava SA je sekundarna jer su oblici s manjim sadržajem SA imali manju dostavu, ali i dalje pokazivali iritativnost vjerojatno zbog utjecaja anionske površinski aktivne tvari na barijeru kože. Udio alkohola nije pokazao utjecaj na iritaciju i dostavu SA jer su oblici s manjim udjelom alkohola, ali s anionskom PAT u usporedbi s neionskom PAT pokazali veću iritaciju (58).

### 3.5.1.3. Polihidroksilne kiseline

Polihidroksilne kiseline (engl. *polyhydroxy acids*, PHA) su kemijski slični spojevi AHA, ali većih molekulskih masa pa rade ekfolijaciju samo površinskih slojeva kože, bez penetracije do dermisa. Smanjena dermalna penetracija posljedično znači i manje peckanja, osjećaja žarenja i iritacije omogućujući tako osobama s osjetljivom kožom korištenje proizvoda s PHA (38). PHA su kompatibilne s osjetljivom kožom uključujući i onu s rozaceom i atopijskim dermatitisom, a mogu se koristiti i nakon kozmetičkih tretmana. Pružaju dodatni hidratizirajući učinak u usporedbi s AHA i mogu osnažiti barijernu funkciju kože i tako povećati njezinu otpornost. Većina PHA uz pozitivni učinak na fotostarenje, posjeduje i antioksidativni učinak. Glukonolakton i laktobionska kiselina, koje pripadaju skupini PHA, mogu se koristiti u kombinaciji s drugim proizvodima, sastojcima i tretmanima kao što su lasersi i mikrodermoabrazija kako bi poboljšale učinke terapije ili kako bi pojačale terapijski učinak. U kombinaciji s retinoidnom kiselinom, proizvodi s PHA se dobro podnose, a s hidrokinonom pokazuju odličan napredak u posvjetljivanju hiperpigmentacija (59). Primjena proizvoda s glukonolaktonom i topikalnog lijeka s azelaičnom kiselinom smanjuje crvenilo i pojavnost telangiektazija i tako poboljšava ishode liječenja kod osoba s rozaceom (56).

### 3.5.2. Vitamini

Tablica 9. Razmatranja prilikom oblikovanja kozmetičkih proizvoda s vitaminima (38).

RAZMATRANJA PRI OBLIKOVANJU KOZMETIČKIH PROIZVODA S VITAMINIMA
Vitamini moraju biti netoksični i kozmetičke razine kvalitete
Vitamini moraju biti bioraspoloživi u podlozi sa sklonošću prema koži
Vitamini moraju ostati u biološki aktivnom obliku tijekom proizvodnje, u završnom pakiranju i tijekom korištenja
Vitamini moraju doći do ciljanog mjesta djelovanja u svom biološkom obliku

### 3.5.2.1. Vitamin A i retinoidi

Retinoidi su obitelj prirodnih i sintetskih derivata spojeva sličnih vitaminu A topljivih u lipidima. Oni poboljšavaju izgled bora, smanjuju hrapavost kože i posvjetljuju hiperpigmentacije izazvane suncem (38). Smatraju zlatnim standardom topikalnih kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože. Najčešće korišteni retinoidi u kozmetičkim proizvodima su retinol, esteri retinola (palmitat, acetat, propionat) i retinaldehid (60). Retinoidi mogu biti snažni iritansi te su izrazito nestabilni u prisutnosti kisika i svjetla (61). Retinol je aktivni oblik vitamina A za kojeg su *in vivo* studije pokazale da, kada je topikalno primijenjen, pokazuje srednju biološku aktivnost u usporedbi s topikalnom retinoičnom kiselinom i retinaldehidom te se za razliku od retinoične kiseline, koristi u kozmetičkim proizvodima te ne izaziva učestale iritacije kože (61). Esteri retinola pokazali su veću podnošljivost na koži u usporedbi s retinolom dok retinalaldehyd uzrokuje iritaciju slično kao i retinol (62). Iritacija izazvana retinoidima može biti ublažena uključivanjem drugih sastojaka u oblikovanje (protuupalni sastojci) ili oblicima koji kontroliraju isporuku retinoida.

### 3.5.2.2. Vitamin B3

Niacinamid (nikotinamid) je amidni oblik vitamina B3 koji pojačava staničnu energiju i regulira poli-ADP-riboza polimerazu 1, enzim s važnom ulogom u popravku DNA i ekspresiji upalnih citokina. Nikotinamid djeluje obećavajuće za tretiranje različitih dermatoloških stanja koje uključuju akne, rozaceu, starenje i atopijski dermatitis. Drugi oblici vitamina B3 uključuju niacin (nikotinska kiselina), kompleksnije amide i razne estere kao što je inozitol heksanikotinamid. Niacinamid smanjuje TEWL poboljšavajući barijernu funkciju što doprinosi poboljšanju simptoma rozacee i akni. Na akne djeluje i protuupalno i seboregulirajuće. Akvaporin 3 je gen koji kodira vodopropusne kanale. Povećana ekspresija akvaporina 3 povezana je s atopijskim dermatitisom (AD) te može dovesti do gubitka vlage iz kože. Nikotinamid prevenira povećanu ekspresiju akvaporina 3 i tako smanjuje permeabilnost vode i njezin gubitak iz kože. Osim na akvaporin niacinamid djeluje protuupalno kod AD inhibirajući PARP-1 i povezanu ekspresiju upalnih citokina, kemokina, adhezijskih molekula i upalnih medijatora. Povećana ciklička adenozin monofosfat (cAMP) fosfodiesteraza (PDE) doprinosi promjenama kože kod AD. Niacinamid inhibira cAMP PDE i stabilizira mastocyte prevenirajući promjene. U studiji u kojoj se uspoređivala krema s niacinamidom s vazelinom na 28 pacijenata s AD, krema je pokazala značajnije smanjenje TEWL. Nikotinamid je pokazao i značajno

poboljšanje plitkih linija i bora, hiperpigmentacija, crvenih mrljica, suhoće i elastičnosti kože. Prosvjetljujući učinak na kožu *in vivo* je pokazao zbog inhibicije prijenosa melanosoma iz melanocita u keratinocite (63).

#### 3.5.2.3. Vitamin B5

Pantenol je alkohol koji se u tkivu konvertira u D-pantotensku kiselinu poznatu pod nazivom vitamin B5, koji je komponenta koenzima A. Pantenol se može naći u brojnim topikalnim pripravcima za opekline od sunca i zarastanje rana (čirevi, opekline, ekzorijacije), a kao takav se pretvara u pantotensku kiselinu u tijelu (37). Pantenol može vezati i zadržati vlagu u koži što povećava njezinu hidrataciju, a u koncentracijama od 5 % je pokazao sposobnost zacjeljivanja rana (38). Koža dobro podnosi pantenol, a topikalna primjena ne izaziva iritacije kože kao što su crvenilo, suhoća i svrbež (64).

#### 3.5.2.4. Vitamin C

Vitamin C je snažan antioksidans kojeg nalazimo u koži, a zbog nedostatka enzima L-glukonogama lakton oksidaze ljudi da ne mogu sintetizirati. U kozmetičkim proizvodima postoje brojni oblici vitamina C kao što su askorbinska kiselina, askorbil glukozid, askorbil palmitat i askorbil fosfat, a L-askorbinska kiselina ima najveću biološku aktivnost te je najviše istraživana. Zbog antioksidativnog djelovanja i inhibicije tirozinaze koristi se za posvjetljivanje kože, a zbog protuupalnog djelovanja može smanjiti pojavu eritema nakon primjene lasera. Stabilizacija askorbinske kiseline predstavlja niz izazova u razvoju kozmetičkog proizvoda zbog njegove osjetljivosti na kisik pa se potpunom odsutnošću kisika tijekom proizvodnje, uključivanjem drugih antioksidansa, ambalažom koja ne propušta kisik, niskim pH i minimalizacijom vodene faze pripravka poboljšava stabilnost. Proizvod s vitaminom C s pH vrijednošću 3,5 iako optimizira apsorpciju vitamina C ujedno povećava mogućnost neželjenih reakcija kao što su iritacija i crvenilo kože (65). Topikalna primjena vitamina C kao fotoprotektanta pokazala je da sprječava oštećenja od sunca tako što smanjuje broj oštećenih stanica, ali i crvenilo kod izlaganja UV-A i UV-B zračenju. Također, dokazano je da proizvodi za zaštitu od sunca sa zaštitnim faktorom u koje je dodan vitamin C pružaju bolju zaštitu u usporedbi s primjenom proizvoda sa zaštitnim faktorom bez dodatnog vitamin C (66).

### 3.5.2.5. Vitamin E

Vitamin E je još jedan vitamin važan za pravilnu funkciju kože. Vitamin E uključuje tokoferole i tokotrienole, ali biološki aktivni oblici vitamina E su alfa i gama tokoferol, gdje alfa tokoferol ima veću biološku aktivnost od gama tokoferola. Ovi oblici funkcioniraju kao antioksidansi topljivi u lipidima koji preveniraju oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina fosfolipida u membranama hvatajući slobodne radikale. Također, stabiliziraju membrane i sprječavaju oštećenja fosfolipazom A, slobodnim masnim kiselinama i lizofosfolipidima. Topikalno primijenjen vitamin E poboljšava hidrataciju kože, povećava njezinu mekoću i povećava glatkoću. Inhibira UV-B inducirani edem i eritem zbog svoje sposobnosti da marginalno apsorbira svjetlost i funkcionira kao hvatač slobodnih radikala i liposolubilni antioksidans. S druge strane, oralno primijenjeni vitamin E ne pokazuje fotoprotektivno djelovanje. Često korišteni oblik vitamina E u kozmetičkim proizvodima je tokoferil acetat koji prevenira oksidaciju proizvoda i nema biološku aktivnost iako njeguje kožu (38). Osim tokoferola butil hidroksianisol, tercijarni butilhidrokinon, butilhidroksitoluen i galati pripadaju skupini antioksidansa koji mogu, iako vrlo rijetko, uzrokovati iritaciju kože (13).

### 3.5.3. Biljni ekstrakti i aktivni sastojci dobiveni iz biljaka

Brojni se biljni ekstrakti koriste u kozmetičkim proizvodima. Često se dodaju zbog marketinških razloga kako bi kupcima proizvodi bili privlačni. Međutim, brojni faktori utječu na sastav biljnog materijala, pa osim odabrane vrste vrijeme branja, metode pripreme i stabilnost aktivnica mora biti utvrđena kako bi se procijenila kvaliteta (37).

#### 3.5.3.1. Aloe vera

Postoji preko 300 vrsta biljke aloe, a aloe vera se odnosi na biljku *Aloe barbadensis*. Predloženi učinci su zacjeljivanje opekline i čireva na koži, antibakterijsko i protuupalno djelovanje. Međutim, malo je dokaza koji podupiru ove tvrdnje. Nekoliko studija pokazalo je oprečne rezultate, a potrebna su i klinička ispitivanja koja uključuju kontrolu podloge (37).

### 3.5.3.2. Alantoin

Alantoin se sintetizira iz biljke *Symphytum officinale* (obični gavez) i često se navodi da ima zacjeljujuće i keratolitičko djelovanje na suhu kožu. Međutim, nedostaju kontrolirane studije koje bi potvrdile djelovanje (37).

### 3.5.3.3. Bisabolol

Bisabolol je prirodno prisutni seskviterpenski alkohol prvi puta izoliran iz kamilice (lat. *Matricaria chamomilla*, *Asteraceae*).  $\alpha$ -(-)-bisabolol se koristi u dekorativnoj kozmetici, parfemima, šamponima i drugim kozmetičkim proizvodima, a ima antioksidativno, protuupalno djelovanje i antimikrobno djelovanje (67). Bisabolol vraća mekoću koži, smanjuje ljuštenje uzrokovano dehidracijom i regenerira kožu s oslabljenom hidrolipidnom barijerom (68).

### 3.5.3.4. Bakuchiol

Bakuchiol je prenilirani fenolni monoterpen izoliran iz ploda *Psoralea corylifolia* L. Topikalni retinoidi, koji se koriste za ublažavanje znakova starenja, mogu biti izazovni za korištenje kod osoba s osjetljivom kožom zbog veće vjerojatnosti za izazivanje iritacija. U studiji provedenoj na 60 žena s ekcemom, atopijskim dermatitisom, rozaceom ili kozmetičkom intolerancijom, koje su koristile čistač i hidratantnu kremu s bakuchiolom, nije bilo neželjenih reakcija na proizvode te se sugerira da bi bakuchiol, kao funkcionalni analog retinolu, mogao ostvariti jednake učinke bez iritacija (69).

### 3.5.3.5. Koloidna zob

Zob (lat. *Avena sativa*) u koloidnom obliku se stoljećima koristi u tretiranju različitih kožnih stanja, kao što su osip, eritem, opekotine, svrbež i ekcem, a zbog odličnog sigurnosnog profila i učinkovitosti koristi se i kod atopijskog dermatitisa i psorijaze. Koloidna zob pokazuje prouupalnu i antihistaminsku aktivnost, a nedavno opisani aventramidi se smatraju odgovorni za takva djelovanja. Aventramidi mogu inhibirati aktivnost NF $\kappa$ B i otpustiti prouupalne citokine i histamine, koji su ključni u mehanizmu patofiziologije upalnih dermatoza (70). Kozmetički proizvodi koji sadrže koloidnu zob imaju vrlo niski iritacijski i alergijski potencijal, dok istovremeno hidratiziraju kožu (71).



### 3.5.3.6. Resveratrol

Resveratrol je polifenol, kojeg sintetiziraju biljke kao odgovor na stresore i gljivične infekcije. Resveratrol postoji u dva izomerna oblika, a trans-resveratrol ima biološku aktivnost. Prirodni izvori bogati resveratrolom su crno vino, bobičasto voće (brusnice, borovnice, jagode, maline), kikiriki i korijen japanskog drva (lat. *Polygonum cuspidatum var. Japonicus*). Resveratrol se u kozmetici koristi kao aktivan sastojak s antioksidativnim i protuupalnim djelovanjem. Smatra se neiritirajućim za oči i kožu, a neke *in vitro* i *in vivo* studije su pokazale da je siguran za oralno i topikalno korištenje. Međutim, neke studije su pokazale da u koncentracijama od 0,5 % kod ljudi može izazvati blagu iritaciju (72).

### 3.5.3.7. Derivati grifolina

Poznato je da daleko više biljnih spojeva aktivira receptore TRPV1 nego što ih inhibira. Obećavajuća skupina spojeva za upotrebu kao antagonista receptora TRPV1 u kozmetici su prenilirani fenoli koji se mogu naći u basidokarpima jestive gljive ovčje vime (lat. *Albatrellus confluens*). Među njima su grifolin, neogrifolin, konfluentin i skutigeral, koji su već ispitani zbog svoje sposobnosti da vežu i modeliraju TRPV1 receptor. Skutigeral i konfluentin ne djeluju kao antagonisti receptora TRPV1, ali ga desenzibiliziraju, dok su grifolin i neogrifolin pokazali antagonističko djelovanje u niskim koncentracijama. Derivati grifolina ekstrahirani iz ovčjeg vimena inhibiraju TRPV1 receptor *in vitro* i *in vivo*. Osim supresije aktivnosti TRPV1 receptora nakon kemijske stimulacije kapsaicina, dokazana je i inhibicija termalne aktivacije nakon korištenja kozmetičkog oblika s 3 % ekstrakta *Albatrellus ovinus*. Smanjenje osjećaja peckanja i žarenja kao i crvenila i mikrocirkulacije nakon iritacije s kapsaicinom i termalnog stresa dokazana je *in vivo* (73).

### 3.5.3.8. Ekstrakt trešnjinog cvijeta

Yoshino trešnja (lat. *Prunus yedoensis*) je široko kultivirana biljka u Japanu i Koreji. Tradicionalna je antialergijska i protuupalna biljna južnokorejske medicine. *In vitro* je ispitan protuupalni učinak ekstrakta trešnjinog cvijeta na testu inhibicije dušikovog oksida (NO) u stanicama RAW 264.7 tretiranih lipopolisaharidom (LPS). *In vivo*, u randomiziranoj, jednostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji 40 volontera je nakon okluzije 3 % natrij lauril sulfata tretiralo testno područje kremom koja sadrži 3 % ekstrakta trešnjinog cvijeta ili

placebom. U oba ispitivanja ekstrakt trešnjinog cvijeta pokazuje dobar protuupalni učinak te predstavlja obećavajući funkcionalni sastojak u proizvodima za njegu kože (74).

### 3.5.4. Drugi kozmeceutici

#### 3.5.4.1. 4-t-butilcikloheksanol i likokalkon A

Odjel za istraživanje i razvoj Beiersdorfa ispitivao je učinke 4-t-butilcikloheksanola i likokalkona A. 4-t-butilcikloheksanol je *in vitro* pokazao značajno smanjenje aktivacije TRPV1, dok acetil dipeptid-1 cetil ester nije imao nikakav učinak na aktivaciju receptora. Likokalkon A značajno smanjuje signalizaciju NFκB i izlučivanje PGE2 pri manjim koncentracijama od acetil dipeptid-1 cetil estera. Oblik s 4-t-butilcikloheksanolom pokazao je trenutačno smanjenje osjećaja peckanja i zatezanja *in vivo*, a krema s kombinacijom 4-t-butilheksanola i ekstraktom sladića bogatim likokalkonom A smanjenje eritem uzrokovano brijanjem (75).

#### 3.5.4.2. Kompleks L-karnozina i ekstrakta *Rhodiola rosea*

Kompleks L-karnozina i ekstrakta *Rhodiola rosea* je u kliničkom ispitivanju pokazao pozitivne učinke na barijernu funkciju kože pojedinaca s osjetljivom kožom, a parametri koji su mjereni su TEWL, pozitivna percepcija poboljšanja suhoće kože i neugodnih osjećaja kože i smanjenje neugodnih senzacija. *In vitro* je uočeno da kompleks promovira oslobađanje proopiomelanokotinskog peptida i vraća u ravnotežu povećane razine neuropeptida i citokina, koje proizvode keratinociti izloženi ultraljubičastom zračenju (76).

#### 3.5.4.3. Ekstrakti crvenih i smeđih alga

Osjetljivu kožu često karakterizira vidljivo crvenilo i upala. Korištenje topikalnih protuupalnih sastojaka može poboljšati crvenilo i mikropilarnu funkciju potiskujući proupalne medijatore, vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i prostaglandin E2 (PGE<sub>2</sub>) inhibirajući proizvodnju upalnih citokina. Ekstrakti crvenih i smeđih alga (smanjuju VEGF i PGE<sub>2</sub>) i ekstrakt ploda pupoljaka kapara (inhibira proizvodnju proupalnih citokina) se koriste kao sastojci u kozmetičkih proizvodima za smanjenje crvenila kože (12).

#### 3.5.4.4. Ceramidi

Ceramidi su glavni lipidni sastojak lamelarnih ploča prisutnih u međustaničnim prostorima rožnatog sloja kože, koje pružaju barijerno svojstvo epidermisa. Općenito je prihvaćeno da se međustanična lipidna domena sastoji od ekvimolarnih koncentracija slobodnih masnih kiselina, kolesterola i ceramida (77). Ceramidi su članovi obitelji sfingolipida i, osim što su građevne jedinice epidermalne barijere, bioaktivni su metaboliti uključeni u epidermalno samoobnavljanje i imunološku regulaciju (78). Ceramidi su strukturno heterogena i složena skupina sfingolipida, koji kao bazu sadrže derivate sfingozina u amidnoj vezi s raznim masnim kiselinama. Razlike u duljini lanca, vrsta i opseg hidroksilacije i zasićenje odgovorni su za heterogenost epidermalnih sfingolipida (77). Abnormalna ekspresija ceramida narušava organizaciju izvanstaničnih lipida, ometa samoobnavljanje, pojačava imunološki odgovor i aktivno sudjeluje u progresiji nekoliko upalnih dermatosa kao što su psorijaza i atopijski dermatitis (78). Ceramidi se dodaju u kozmetičke proizvode kako bi pomogli obnoviti barijernu funkciju, a od intercelularnih lipida u rožnatom sloju kože ceramidi su najučinkovitiji u obnavljanju barijerne funkcije te povećanju hidratacije kože (79).

#### 3.5.4.5. Matrixyl™

Pal.KTTKS (palmitoil pentapeptid, Matrixyl™ Sederma) je potentan peptid s pozitivnim učincima i pri nižim dozama. U kontroliranoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji pokazao je pozitivne učinke u poboljšanju izgleda i duljine bora, a nije izazvao iritacije kože (crvenilo, suhoću, svrbež) te nije utjecao na funkciju kožne barijere (80).

#### 3.5.4.6. *Bifidobacterium longum* probiotički lizat

*Bifidobacterium longum* sp. ekstrakt (BL) je probiotički lizat koji je nakon što je u *ex vivo* i *in vitro* ispitivanju pokazao učinkovitost u smanjenju upale smanjujući vazodilataciju, edem, degranulaciju mastocita, oslobađanje TNF- $\alpha$  i inhibiciju kapsaicin inducirano CHRP oslobađanje i neurona ispitan i u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji. Dobrovoljci su korištenjem kreme s probiotičkim lizatom imali značajno smanjenje osjetljivosti kože na kraju tretmana te je došlo do povećanja otpornosti kože na fizičke i kemijske agense. Rezultati studija pokazuju da bi ovaj probiotički lizat mogao biti koristan u liječenju i/ili prevenciji simptoma karakterističnih za reaktivnu kožu (81).

#### 3.5.4.7. Anorganske soli

Pokazalo se da soli stroncija, cinka i kalija inhibiraju iritaciju i upalu kada se primjenjuju lokalno te je provedeno dvostruko slijepo ispitivanje na 32 zdrava dobrovoljca s osjetljivom kožom u kojem su se uspoređivali protuupalni učinci stroncijeva klorida, stroncijeva nitrata, kalijevog nitrata i cinkova klorida. Stroncijev klorid imao je povoljan učinak koji je bio značajan, dok su druge soli imale zaštitni učinak na barijernu funkciju kože, ali ne značajno. S izuzetkom cinkova klorida, sve soli su poboljšale hidrataciju kože, ali je učinak stroncijevog klorida bio značajan. Kolorimetrijskom procjenom, sve soli, isključujući cinkov klorid, značajno su smanjili eritem u usporedbi s neliječenom kontrolom 7 dana nakon početka liječenja. Analiza biometrijskih mjerenja pokazala je da su soli stroncija najbolje, a neliječenje najgore te da postoji mala razlika između tretmana s ostalim solima. Stoga proizvodi za njegu kože koji sadrže stroncijev klorid i stroncijev nitrat mogu smanjiti znakove i simptome iritacijskog kontaktnog dermatitisa (82).

### 3.6. Testiranje podnošljivosti kozmetičkog proizvoda

Glavni cilj toksikologije je zaštititi ljude od mogućih neželjenih učinaka uzrokovanih kemikalijama, a koje uključuju i farmaceutike, kozmetiku, proizvode za čišćenje, industrijske kemikalije i agrokemikalije. Izlaganje može biti nenamjerno, slučajno i namjerno, a jedna od mogućih posljedica izlaganju kemikalija je iritacija oka i kože. Prije nego što ljudi mogu biti izloženi takvim kemikalijama mora se ispitati tendencija kemikalije da uzrokuje iritacije i procijeniti sigurnost (83).

Neželjene reakcije na kozmetiku su najčešći razlozi upućivanja u bolnicu s alergijskim kontaktnim dermatitisom. U većini slučajeva su blage ili prolazne prirode i većina reakcija su iritacijske, a ne alergijske prirode. Procjena sigurnosti kozmetičkog proizvoda ovisi o tome kako se proizvod koristi jer to određuje količinu tvari koja se može apsorbirati kroz kožu i sluznice. Koncentracija sastojaka korištena u različitim proizvodima je jako važna. Različiti testovi koji ispituju podnošljivost proizvoda uključuju *in vivo* i *in vitro* životinjske modele kao što su otvoreni ili zatvoreni epikutani test, *in vivo* test iritacije kože, testovi potencijalne korozivnosti kože (test transkutane električne otpornosti kože štakora, Episkin test), test iritacije oka (*in vivo* test iritacije oka i Draize test iritacije oka), testovi mutagenosti/genotoksičnosti (*in vitro* test bakterijske reverzne mutacije i *in vitro* kromosomske aberacije stanice sisavaca) i testovi fototoksičnosti/fotoiritacije (test fototoksičnosti neutralne crvene apsorpcije 3T3). Završni proizvodi obično se testiraju na malom broju ljudi kako bi se potvrdila kompatibilnost s kožom i mukoznom membranom i procijenila njihova kozmetička prihvatljivost (84).

#### 3.6.1. Draize test

Nakon istraživanja kemijskog ratovanja, sredinom dvadesetog stoljeća, počelo je osiguranje sigurnosti proizvoda široke potrošnje, a Draizeov test, kojeg je odobrila vlada, postao je metoda za procjenu sigurnosti materijala namijenjenih u ili oko očiju. Test iritacije oka uključuje standardizirani protokol za ubacivanje sredstava u rožnicu i konjunktivu laboratorijskih životinja. Test iritacije kože uključuje nanošenje proizvoda na obrijanu kožu zečeva, a pojavnost edema i/ili eritema se evaluira svakih 1, 24, 48 i 72 sata nakon primjene. Međutim, napredak očne toksikologije osporava valjanost, preciznost, relevantnost i potrebu Draizevog testa oka. Sigurnost pretkliničkih ispitivanja proizvoda na zečevima i drugim sisavcima pokreće etičku zabrinutost za dobrobit životinja (85).

## 3.6.2. Alternative iritacijskom testu kože

### 3.6.2.1. Stanična kultura

Postoje različiti načini mjerenja oštećenja kada se iritansi primjeni na staničnu kulturu. Primjerice, stanice se mogu promatrati na mikroskopu, a oštećenje membrane se može procijeniti zbog curenja enzima ili upale oslobođanjem interleukina. Nasuprot tome, u studijama na životinjama rezultati subjektivno mjere promatrači, koji procjenjuju stupanj otekline ili crvenila (83).

Jedna od predloženih alternativnih metoda je ispitivanje citotoksičnosti ljudskih keratinocita, koje se temelji na sposobnosti uzgoja ljudskih keratinocita koji mogu u sebe unijeti neutralno crvenu boju. Tako će održive stanice sadržavati boju, dok oštećene neće. Također, keratinociti mogu izraziti ili pretjerano izraziti proizvodnju i/ili oslobođanje upalnim medijatora, osobito citokina tipa IL-1 kada su izloženi iritansu. Osim keratinocita, fibroblasti su druge stanice koje se mogu koristiti u testovima. Ulazak neutralnog crvenog u mišje 3T3 stanice fibroblasta embrija korištene su dugo vremena. Također, koristi se i trodimenzionalni model, koji ima dva sloja poput dermisa i epidermisa prave kože i uključuje rožnati sloj, a iritacije kože u ovom modelu se mjeri životna aktivnost stanica (83).

### 3.6.2.2. Komercijalni testovi

U laboratoriju je rekonstruiran ljudski epidermis kao višeslojna ljudska koža, a može se koristiti u ispitivanjima iritacije kože. Komercijalno se prodaje pod trgovačkim imenima kao što je SkinSquared™ i Episkin™. Skintex ispitivanje dermalne toksičnosti koristi denaturaciju proteina i promjene u konformaciji drugih makromolekula. Skintex test se najbolje može opisati kao dvodijelni fizikalno-kemijski model. Prvi pretinac sastoji se od barijerne membrane koja se sastoji od matrica kolagena/keratina na koje je pričvršćena crvena indikatorska boja. Tvar koja se ispituje nanosi se direktno ispod površine membrane. Naknadne interakcije između tvari i proteinsko-vodenih materijala vode do promjenjivog stupnja denaturacije, što rezultira oslobođanjem indikatorske boje. Tvar zatim difundira kroz membranu u drugi odjeljak, koji je opisan kao makromolekularni matriks a sastoji se od kolagena, glikozaminoglikana, slobodnih masnih kiselina, aminokiselina, fosfolipida i puferske soli. Budući da su ove komponente u vrlo uređenom rasporedu, prozirnost je osnovno obilježje. Interakcije spoja i različitih komponenata matriksa dovodi do denaturacije, rezultirajući zamućenjem. Oba parametra (crvena boja i neprozirnost) mjere se spektrofotometrijski, a konačan stupanj poremećaja opisan je kao

jedinica za neprozirnost Skintexa. Osjetljivost ove metode je veća nego njezina specifičnost stoga su mogući lažno pozitivni rezultati (83).

### 3.7. Kozmetovigilancija

Pojam farmakovigilancije definira aktivnosti povezane s prikupljanjem, otkrivanjem, procjenom, praćenjem i prevencijom nuspojava koje se javljaju zbog lijekova, a nedavno se spektar „vigilancije“ proširio tako da uključuje sigurnost biljnih i kozmetičkih proizvoda. Kozmetovigilancija je izraz koji se koristi za aktivnosti povezane s prikupljanjem, procjenom i praćenjem spontaniziranih izvješća o neželjenim događajima uočenim tijekom ili nakon normalne ili razumno predvidljive uporabe kozmetičkog proizvoda. Pokrenula ju je Francuska agencija za sigurnost zdravstvenih proizvoda, a danas je globalno prepoznata kao koncept javnog zdravlja za adresiranje sigurnosti kozmetičkih proizvoda. Iako se kozmetički proizvodi dobro podnose neželjeni učinci se ipak mogu dogoditi. Međutim, znanje i identifikacija ovih događaja su izazovne zbog manjka standardiziranih izvještajnih obrazaca i validacija prijava (86).

U Kanadi potrošači i zdravstveni radnici potiču se da prijave neželjene reakcije. Natural Health products (NHP) Regulations, koja je odgovorna za odgovarajuće licenciranje kozmetičkih proizvoda, prilažu dovoljne dokaze za sigurnost i djelotvornost, zahtijevaju odgovarajuće označavanje itd. U SAD-u nadzor kozmetičkih proizvoda provode: FDA, The FD&C, Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act (Zakon o zaštiti potrošača lijekova bez receptora) i Guidance for Industry Postmarketing Adverse Event Reporting and nonprescription Human Drug Products Marketed without an Approved Application (Smjernice za izvještavanje o neželjenim događajima u postmarketinškoj industriji za lijekove bez recepta koji se prodaju na tržištu bez odobrene prijave). Europsko udruženje kozmetičkih toaletnih proizvoda i parfumerije (engl. *European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association*, Colipa, trenutno nazvana *Cosmetics Europe*) 2005. godine je izdalo smjernice za upravljanje izvještajima neželjenih događaja (engl. *Guidelines on Management of Undesirable Event Reports*) kao alat za usklađivanje industrije za prikupljanje i procjenu izvješća o štetnim događajima. Kozmetovigilancija se različito provodi u europskim zemljama, a predlaže se formalno ujedinjenje kozmetovigilanskog sustava (86).

Potreba za kozmetovigilancijom uočena je nakon nekoliko objavljenih studija koje su pokazale da je 96 % prijavljenih neželjenih reakcija na koži povezano s kozmetikom (86). Provedene su i druge studije koje su bilježile neželjene događaje na kozmetičke proizvode (87, 88) kao i boja za kosu, proizvoda za čišćenje kućanstva, dekorativnih kozmetičkih proizvoda, sapuna, šampona, deodoransa (88-90).



Farmaceuti su često prijavljivali nuspojave (92). Liječnici obiteljske medicine se često susreću s kožnim problemima. Obzervacijska studija prijavila je da je 42,7 % posjeta liječnicima obiteljske medicine zbog problema s kožom. Kozmetovigilancija je odgovornost potrošača i njegovog liječnika, a posebna se pozornost treba posvetiti pacijentima s atopijom, astmom i atopijskim dermatitisom s obzirom na to da su to predisponirajući faktori kontaktnog dermatitisa i neželjenih reakcija kože (86).

## 4. RASPRAVA

Oblikovanje kozmetičkih proizvoda zahtijeva posebnu pažnju koja treba biti usmjerena na odabir sastojaka, ali i na njihovo kombiniranje i tehnologiju. Prilikom odabira sastojaka potrebno je voditi se osnovnim načelima oblikovanja takvog proizvoda, a to su korištenje što manjeg broja sastojaka, ne korištenje alergena i iritansa ili smanjenje njihovog udjela, izbjegavanje tvari koji povećavaju penetraciju drugih sastojaka, korištenje prikladnih antioksidansa i njegujućih sastojaka koje pomažu uspostaviti otpornu kožnu barijeru te imaju niski iritacijski potencijal, i izbjegavanje sastojaka koji uzrokuju promjene u lipidima i proteinima kože ili smanjenje njihov utjecaj.

Dokazano najčešći iritansi u kozmetičkim proizvodima su parfemi i konzervansi. Parfeme je potrebno izostaviti prilikom oblikovanja kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu bez obzira radi li se o sintetskim ili prirodnim mirisima kao što su eterična ulja ili peruanski balzam. Eterična ulja zbog svog potencijala izazivanja neželjenih reakcija kod takvih proizvoda treba izbjeci bez obzira da li je njihova funkcija mirisna ili ne. Potreban je oprez prilikom korištenja diazolidinil uree, dimetiloil dimetil (DMD) hidantoina, imidazolidinil urea, jodopropil butilkarbamata, metilizotiazolinon/metilkloroizotiazolinona, metildibromoglutaronitrila, fenoksietanola i kvaternija-15 jer su identificirani kao važni alergeni. Parabeni su se pokazali kao slabi ili nikakvi senzibilizatori, a potencijal je povezan s dužinom bočnog lanca – što je duži lanac, veći je iritacijski potencijal. Međutim, nanošenjem proizvoda s parabenima na oštećenu kožu, može doći do senzibilizacije. Prilikom oblikovanja potrebno je i uzeti u obzir da se senzorna iritacija konzervansa mijenja ovisno o vrsti oblika i kombinacijama konzervansa pa su tako oblici s većim udjelom ulja i emolijensa, ali s istim konzervirajućim sustavom pokazali manju senzornu iritaciju. Kod bilo kakve sumnje da određeni sastojak uzrokuje iritacije potrebno je napraviti adekvatne testove kako bi se to i potvrdilo.

Oblikovanje proizvoda za čišćenje za osjetljivu kožu posebno je izazovno zbog dokaza koji upućuju na interakciju tenzida s proteinima i lipidima rožnatog sloja kože. Pokazalo se da je tendencija PAT da uzrokuje denaturaciju i oštećenje vezana za gustoću naboja micelama sličnim agregatima PAT pa iz tog razloga anionski tenzidi imaju veći potencijal uzrokovanja iritacija od amfoternih i neionskih tenzida. Općenito, PAT s određenom duljinom lanca, a većom veličinom polarne skupine ima nižu tendenciju bubrenja proteina pa se tako etoksilirani alkil sulfati manje vežu na keratin od alkil sulfata koji nije etoksiliran.

Povećanjem veličine polarne skupine i korištenje kombinacije anionskih PAT s amfoternim ili

neionskim smanjuje se šteta uzrokovana anionskim tenzidima. Potrebno je uzeti u obzir i duljinu lanca PAT kao jedan od važnih faktora u određivanju iritacijskog potencijala. Zbog strukturnih razlika i razlika u gustoći naboja, izravnih učinaka na pH rožnatog sloja i/ili indirektni utjecaj pH na kemiju otopine nabijene polarne skupina postoje varijacije u potencijalu izazivanja iritacije između alkalnih sapuna i pH neutralnih sindeta pa su sindeti u blago kiselom ili neutralnom mediju bolji izbor za oblikovanje proizvoda za osjetljivu kožu. Uz pažljiv odabir tenzida važno je i dodati sastojke koji će povećati blagost i svojstva njege kože kao što su vazelin, trigliceridi, steroli, biljna ulja, humektansi, kolesterol i masne kiseline. Iako su se alkil glukozidi pokazali superiornije PAT u usporedbi s klasičnim polietoksiliranim PAT kao što su polisorbati, ne treba zanemariti prijavljene slučajeve kontaktnog dermatitisa na proizvode s alkil glukozidima kao što su kreme sa zaštitnim faktorom, šamponi i drugi proizvodi za pranje. Ako se umjesto izbjegavanja odluči koristiti alkil glukozide u oblikovanju potreban je oprez prilikom provjere čistoće sirovine, odabira koncentracije i kombiniranja s drugim sastojcima.

Nakon proizvoda za čišćenje kože, hidratantna krema je najkorišteniji kozmetički proizvod, koji može prevenirati i ublažiti neželjene reakcije kože. Hidratantna krema mora sadržavati idealan omjer humektansa, lipida i okluziva za tip kože, za koju je namijenjena. Kod odabira okluziva najbolji izbor za proizvod za osjetljivu kožu su silikoni i vazelin zbog svoje inertnosti i hipoalergenosti. Lanolin treba izbjegavati zbog iritacijskog potencijala. Odabir emolijensa mora biti prilagođen tipu kože za koji je proizvod namijenjen, ali i esteticima kakva se želi postići. Ako se radi o proizvodu s  $\alpha$ -hidroksilnim kiselinama ili salicilnom kiselinom potrebno je odabrati razgranate monoestere kao emolijense. Kontaktna alergija na emulgatore je češća nego što se prijavljuje. Behetrimonij klorid, je sastojak s ograničenom upotrebom, koji primijenjen u koncentracijama 1-5 % u normalnim uvjetima, ne uzrokuje neželjene reakcije niti kontaktnu osjetljivost. U *in vitro* ispitivanjima se pokazalo da masni alkoholi povećavaju TEWL, protok krvi i crvenilo, ali su potrebna daljnja ispitivanja kako bi se procijenio njihov iritacijski potencijal. Općenito, u literaturi postoji malo podataka i ispitivanja koja evaluiraju iritacijski potencijal emulgatora. Najučinkovitiji humektansi su polioli s glicerolom kao najučinkovitijim predstavnikom. Propilenglikol i butilenglikol su često korišteni polioli s hidratizirajućim djelovanjem, ali s obzirom na to da propilenglikol uzrokuje povećanje penetracije drugih tvari iz kozmetičkog proizvoda potreban je oprez prilikom njegovog uklapanja u oblike za osjetljivu kožu ili potpuno izbjegavanje. Od drugih

humektansa, mliječna kiselina, urea i PCA mogu uzorkovati subjektivni osjećaj peckanja i žarenja.

Kozmetički proizvodi sa zaštitnim UV faktorom imaju ključnu ulogu u prevenciji oštećenja kože pa tako i uzrokovanju povećane osjetljivosti. Neželjene reakcije na kreme za zaštitnim faktorom su uobičajene, ali treba imati na umu da iako UV filteri mogu uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis, parfemi i konzervansi su najčešći uzročnih alergijskih reakcija. Od UV filtera PABA i njezine derivate, dibenzoilmetane, benzofenone, cinamate, derivate kamfora, oktokrilen je potrebno izbjegavati u oblikovanju proizvoda namijenjenima osjetljivoj koži zbog potencijala uzrokovanja neželjenih reakcija. Podataka o neželjenim reakcijama na salicilate je malo, dok je za antranilate zabilježen mali broj nadražujućih, alergijskih i fotoalergijskih reakcija. Od benzotirazola na europskom tržištu mogu se naći Tinosorb M i S. Za Tinosorb S nema prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija iako su zabilježeni pozitivni slučajevi epikutanih testova, dok su za Tinosorb M prijavljene alergijske i fotoalergijske reakcije, ali se prema dosadašnjim podacima decil glukozid smatra glavnim senzibilizatorom u Tinosorbu M. Postoji tek nekoliko zabilježenih slučajeva neželjenih reakcija na oktil triazon, bisdisulizol dinatrij, Uvinul A plus i polisilikon-15, a na ensulizol i fizičke UV filter nisu, do sada, zabilježene reakcije alergijskog, fotoalergijskog, iritacijskog i fototoksičnog dermatitisa. U pogledu oblikovanja kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu fizički filteri su najprikladniji odabir UV filtera.

Kozmeceutici su sve češće korišteni sastojci u kozmetičkim proizvodima zbog svojih pozitivnih učinaka na kožu. Kod odabira eksfolijacijskog agensa najprikladnije su PHA jer su, za razliku od AHA, većih molekulskih masa pa rade eksfolijaciju samo površinskih slojeva kože, bez penetracije do dermisa, a pokazale su se kompatibilne s osjetljivom kožom uključujući i onu s rozaceom i atopijskim dermatitisom. Čest problem kod korištenja salicilne kiseline je njezina iritativnost pri pH 3-4, koji je potreban za djelovanje. Studije kumulativne iritativnosti su pokazale da se oblicima s ciljanom dostavom SA smanjuje iritacijski potencijal zbog smanjenje stope penetracije, a površinski aktivne tvari su najvažniji faktor u kontroliranju iritacije. Retinoidi su zlatni standard u proizvodima protiv starenja kože, ali česta nuspojava njihove primjene je iritacija. Esteri retinola u pokazali veću podnošljivost u usporedbi s retinolom i retinalom, a uklapanjem protuupalnih sastojaka ili korištenje oblika za kontroliranu isporuku retinoida može se smanjiti iritacijski potencijal. Bakuchiol je funkcionalni analog retinoida, koji bi prema dosadašnjim dokazima mogao ostvarivati jednake učinke bez iritacija, ali su potrebne dodatne studije da bi to potvrdile. Vitamini B3, B5 i E su

zbog svojih pozitivnih učinaka na kožu poželjni sastojci u oblicima za osjetljivu kožu. Vitamin C je snažan antioksidans koji sprječava oštećenja izazvana sunčevim zračenjem, ali proizvodi s askorbinskom kiselinom s pH vrijednošću 3,5, koja je potrebna da bi penetrirala u kožu, povećavaju mogućnost neželjenih reakcija. Derivati vitamina C u pH neutralnom mediju su prikladniji izbor za proizvode za osjetljivu kožu. Aloe vera i alantoin koji mogu djelovati pozitivno na kožu, ali nedostaju kontrolirane studije koje bi potvrdile djelovanje. Bisabolol i koloidna zob su sastojci poželjni u proizvodima za osjetljivu kožu. Resveratrol ima antioksidativna i protuupalna svojstva, ali neke studije su pokazale da u koncentracijama od 0,5 % može izazvati blagu iritaciju. Derivati grifolina se vežu i modeliraju TRPV1 receptor pa su potencijalno zanimljivi sastojci za ublažavanje njezinih simptoma. Ekstrakt trešnjinog cvijeta, 4-t-butilcikloheksanol, likokalkon A, kompleks L-karnozina i ekstrakta *Rhodiola rosea*, ekstrakti crvenih i smeđih alga, ceramidi, Matrixyl, probiotički lizat *Bifidobacterium longum* i anorganske soli su potencijalni sastojci koji bi mogli djelovati na simptome osjetljive kože, ali su potrebne dodatne i opsežnije studije koje bi to potvrdile.

Prilikom oblikovanja kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu važno je voditi se do sadašnjim literaturnim saznanjima o tehnologiji i sastojcima, ali je i jednako važno testirati konačni proizvod kako bi se potvrdilo njezino djelovanje. Draize test zbog upitne etike nije više prvi izbor za testiranje iritacijskog potencijala proizvoda pa su se razvile njegove alternative kao što su stanične kulture i komercijalno dostupni *in vitro* testovi. Ovi testovi imaju svoja ograničenja te ne moraju uvijek biti dobar pokazatelj utjecaja kozmetičkog proizvoda na kožu pa su kozmetovigilancijske aktivnosti neophodne.

## 5. ZAKLJUČAK

Kozmetički proizvodi su sastavni dio svakodnevne higijene ljudi, a zbog velikog broja ljudi koji imaju ili smatraju da imaju osjetljivu kožu važno je razvijati kozmetičke oblike koji su sigurni, obavljaju svoju funkciju, a ne sadrže sastojke koji imaju velik iritacijski potencijal. Prilikom oblikovanja takvog proizvoda potrebno je eliminirati nepotrebne sastojke iz proizvoda, ukloniti sve alergene i poznate iritanse ili smanjiti njihov udio, koristiti prikladne antioksidanse i izbjegavati tvari koje povećavaju penetraciju drugih sastojaka u kožu.

Konzervansi su, uz parfeme, identificirani kao najčešći alergeni u kozmetici. Svaki konzervans ima različiti potencijal izazivanja iritacija, koji ovisi i o vrsti oblika u kojem je uklopljen i kombinaciji s drugim konzervansima. Mirisi se dodaju u kozmetički proizvod kako bi mu dali ugodan miris, prikrili neugodan miris nekih sastojaka i poboljšali doživljaj korištenja proizvoda pa njihovo dodavanje u kozmetički oblik nije neophodno. Pravilan odabir konzervansa i izostavljanje parfema kod razvoja kozmetičkog proizvoda za osjetljivu kožu ključni koraci koji umanjuju mogućnost nastanka iritacije nakon korištenja proizvoda.

Sredstva za pranje su tijekom povijesti doživjela velike promjene kako bi se osiguralo učinkovito čišćenje s minimalnim utjecajem na kožnu barijeru. U sredstvima za pranje potrebno je koristiti blage neionske i/ili amfoterne površinski aktivne tvari u različitim kombinacijama uz dodatak tvari s njegujućim učincima. pH proizvoda bi trebao biti sličan onome od kože, a razine zaostataka nakon ispiranja bi trebale biti što niže kako bi se ublažio negativan utjecaj površinski aktivnih tvari.

Hidratantne kreme, koje su uz sredstva za pranje, sastavni dio njege kože trebaju sadržavati adekvatan omjer lipida, okluziva i humektansa uz pravilan odabir emulgatora s niskim iritacijskim potencijalom. Kod odabira okluziva treba odabrati one koji su hipoalergeni i inertni kao što su silikoni i vazelin, dok one s alergogenim potencijalom treba izostaviti. Otapala, kao što je propilenglikol, koja povećavaju penetraciju drugih sastojaka ne treba koristiti. Hidratantne kreme uglavnom ne sadrže jake iritanse, ali ponavljana izloženost osjetljivih područja kože proizvodima sa srednje jakim iritacijskim potencijalom može uzorkovati dermatitis.

Proizvodi za zaštitu od sunca su neizostavni dio prevencije osjetljive kože jer je poznato da je sunce zbog UV zračenja jedan od okidača. Različiti filteri imaju različit potencijal izazivanja reakcija preosjetljivosti, a fizički filteri su najprikladniji za oblike namijenjene osjetljivoj koži

jer nemaju zabilježene reakcije alergijskog, fotoalergijskog, iritacijskog i fototoksičnog dermatitisa.

Primjena određenih kozmeceutika u pravoj koncentraciji i pravom obliku može djelovati povoljno na simptome osjetljive kože. Kozmeceutici mogu djelovati hidratizirajuće, antioksidativno, eksfolirajuće, obnavljajuće i protuupalno.

Nakon razvoja kozmetičkog oblika poželjno je ispitati njegov iritacijski potencijal, a nakon izlaska na tržište pratiti pojave neželjenih događaja kod normalne ili razumno predvidljive uporabe.

## 6. LITERATURA

1. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016;1:2-8.
2. Duarte I, Silveira JEPS, Hafner MFS, Toyota R, Pedroso DMM. Sensitive skin: review of an ascending concept. *An Bras Dermatol* 2017;92(4):521-525.
3. Inamadar AC, Palit A. Sensitive skin: an overview. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(1):9-16.
4. Lev-Tov H, Maibach HI. The sensitive skin syndrome. *Indian J Dermatol* 2012;57(6):419-423.
5. Do LHD, Azizi N, Maibach H. Sensitive skin syndrome: An update. *Am J Clin Dermatol* 2020;21(3):401-409.
6. Epstein H. Cosmeceutical vehicles. *Clin Dermatol* 2009;27(5):453-60.
7. Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ i sur. Emerging role of microemulsions in cosmetics. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008;2(3):275-89.
8. Ramos-e-Silva M, Jacques C. Epidermal barrier function and systemic diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:277–279.
9. Guerra-Tapia A, Serra-Baldrich E, Prieto Cabezas L, González-Guerra E, López-Esteban JL. Diagnosis and treatment of sensitive skin syndrome: an algorithm for clinical practice. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2019;110(10):800-808.
10. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17(1):16-25.
11. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Maintaining skin integrity in the aged: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 528–542.
12. Linder J. Daily care for acne, hyperpigmentation, aging and sensitive skin. *Plast Surg Nurs* 2013;33(4):172-6.
13. Alani JI, Davis MD, Yiannias JA. Allergy to cosmetics: a literature review. *Dermatitis* 2013;24(6):283-90.
14. Hamilton T, de Gannes GC. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett* 2011;16(4):1-4.
15. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JL. Allergic contact dermatitis – formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol* 2008;21(1):53-69.



16. Angelova-Fischer I. Irritants and skin barrier function. *Curr Probl Dermatol* 2016;49:80-9.
17. Sonnenburg A, Schreiner M, Stahlmann R. Assessment of the sensitizing potency of preservatives with chance of skin contact by the loose-fit coculture-based sensitization assay (LCSA). *Arch Toxicol* 2015;89(12):2339-44.
18. Lee E, An S, Choi D, Moon S, Chang I. Comparison of objective and sensory skin irritations of several cosmetic preservatives. *Contact Dermatitis* 2007;56(3):131-6.
19. Walters RM, Khanna P, Hamilton M, Mays DA, Telofski L. Human Cumulative Irritation test of common preservatives use din personal care products: a retrospective analysis of over 45 000 subjects. *Toxicol Sci* 2015;148(1):101-7.
20. Ortiz KJ, Yiannias JA. Contact dermatitis to cosmetics, fragrances and botanicals. *Dermatol Ther* 2004;17(3):264-71.
21. Scientific Commitee on Consumer Safety: Opinion on Fragrance allergens in cosmetics products of 26-27 June 2012.  
*Available at:*  
[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_102.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_102.pdf)
22. Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD. Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetic products in accordance with the EU cosmetics directive. *Contact Dermatitis* 2011;65(5):266-75.
23. Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(5):327-37.
24. Sabroe RA, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to essential oils cannot always be predicted from allergy to fragrance marker sin the baseline series, *Contact Dermatitis* 2016;74(4):236-41.
25. Dornic N, Ficheux AS, Roudot AC. Qualitive and quantitative composition of essential oils: a literature-based database on contact allerges used for safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 Oct;80:226-32.
26. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: a systematic review of case reports and case series. *Int J Risk Saf Med* 2012;24(3):147-61.
27. Uter W, Schmidt E, Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Frosch P. Contact allergy to essential oils: a current patch test results (2000-2008) from the Infromation network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 2010;63(5):277-83.

28. Hornby S, Walters R, Tierney N, Appa Y, Dorfman G, Kamath Y. Effect of commercial cleansers on skin barrier permeability. *Skin Res Technol* 2016;22(2):196-202.
29. Takagi Y, Shimizu M, Morokuma Y i sur. A new formula for a mild body cleanser: sodium laureth sulphate supplemented with sodium laureth carboxylate and lauryl glucoside. *Int J Cosmet Sci* 2014;36(4):305-11.
30. Mukhopadhyay P. Cleansers and their role in various dermatological disorders. *Indian J Dermatol* 2011;56(1):2-6.
31. Nix DH. Factors to consider when selecting skin cleansing products. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2000;27(5):260-8.
32. Loranger C, Alfalah M, Ferrier Le Bouedec MC, Sasseville D. Alkyl Glucosides in contact dermatitis. *Dermatitis* 2017;28(1):5-13.
33. Albèr C, Buraczewska-Norin I, Kocherbitov V, Saleem S, Lodén M, Engblom J. Effects of water activity and low molecular weight humectants on skin permeability and hydration dynamics – a double-blind, randomized and controlled study. *Int J Cosmet Sci* 2014;36(5):412-8.
34. Angelova-Fischer I. Irritants and skin barrier function. *Curr Probl Dermatol* 2016;49:80-9.
35. Held E, Sveinsdóttir S, Agner T. Effects of long-term use of moisturizer of long-term use of moisturizer on skin hydration, barrier function and susceptibility to irritants. *Acta Derm Venereol* 1999;79(1):49-51.
36. Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004;17(1):49-56.
37. Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(6):672-88.
38. Draelos ZD. Therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin* 2000;18(4):597-607.
39. Corazza M, Virgili A, Ricci M, Bianchi A, Borghi A. Contact Sensitization to Emulsifying Agents: An Underrated Issue? *Dermatitis* 2016;27(5):276-81.
40. Cameron DM, Donahue DA, Costin GE i sur. Confirmation of *in vitro* and clinical safety assessment of behentrimonium chloride-containing leave-on body lotions using post-marketing adverse event data. *Toxicol In Vitro* 2013;27(8):2203-12.
41. Kanikkannan N, Singh M. Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols. *Int J Pharm* 2002;248(1-2):219-28.

42. Björklund S, Andersson JM, Pham QD, Nowacka A, Topgaard D, Sparr E. Stratum corneum molecular mobility in the presence of natural moisturizers. *Soft Matter* 2014;10(25):4535-46.
43. Björklund S, Engblom J, Thuresson K, Sparr E. Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions. *Eur J Pharm Sci* 2013;50(5):638-45.
44. Rawlings A, Harding C, Watkinson A, Banks J, Ackerman C, Sabin R. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res* 1995;287(5):457-64.
45. Heurung AR, Raju SI, Warshaw EM. Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis* 2014;25(6):289-326.
46. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 2006;17(1):3-11.
47. Goossens A. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20(3):121-5.
48. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis* 1997;37(5):221-32.
49. Warshaw EM, Wang MZ, Maibach HI i sur. Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of testing to an expanded series: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010. *Dermatitis* 2013;24(4):176-82.
50. Scalf LA, Davis MD, Rohlinger AL, Connolly SM. Photopatch testing of 182 patients: a 6-year experience at the Mayo Clinic. *Dermatitis* 2009;20(1):44-52.
51. Greenspoon J, Ahluwalia R, Juma N, Rosen CF. Allergic and photoallergic contact dermatitis: a 10-year experience. *Dermatitis* 2013;24(1):29-32.
52. Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. Cosmeceuticals. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>
53. Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol* 2009;27(5):428-30.
54. Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules* 2018;23(4):863.

55. Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. *Arch Dermatol* 1974;110: 586–590.
56. Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol* 2009;27(5):495-501.
57. Babilas P, Knie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(7):488-91.
58. Rhein L, Chaudhuri B, Jivani N, Fares H, David, A. Targeted delivery of salicylic acid from acne treatment products into and through skin: role of solution and ingredient properties and relationships to irritation. *J Cosmet Sci* 2004;55(1):65-80.
59. Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH, Edison BL. The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis* 2004;73(2):3-13.
60. Blomhoff R, Green MH, Berg T, Norum KR. Transport and storage of vitamin A. *Science* 1990;250(4979):399-404.
61. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(3):265-76.
62. Kwon HS, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: A randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(3):471-476.
63. Chen AC, Damian DL. Nicotinamide and the skin. *Australas J Dermatol* 2014;55(3):169-75.
64. Pavlačková J, Egner P, Sedláček T, Mokrejš P, Sedlaříková J, Polášková J. *In vivo* efficacy and properties of semisolid formulations containing panthenol. *J Cosmet Dermatol* 2019;18(1):346-354.
65. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10(7):14-17.
66. De Dormael R, Bastien P, Sextius P i sur. Vitamin C Prevents Ultraviolet-induced Pigmentation in Healthy Volunteers: Bayesian Meta-analysis Results from 31 Randomized Controlled versus Vehicle Clinical Studies. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019;12(2):53-59.
67. Kamatou GPP, Viljoen AM. A Review of the Application and Pharmacological Properties of  $\alpha$ -Bisabolol and  $\alpha$ -Bisabolol-Rich Oils. *J AM Oil Chem Soc* 2010;87:1-7.

68. Lee J, Jun H, Jung E, Ha J, Park D. Whitening effect of alpha-bisabolol in Asian women subjects. *Int J Cosmet Sci* 2010;32(4):299-303.
69. Draelos ZD, Gunt H, Zeichner J, Levy S. Clinical Evaluation of a Nature-Based Bakuchiol Anti-Aging Moisturizer for Sensitive Skin. *J Drugs Dermatol* 2020;19(12):1181-1183.
70. Cerio R, Dohil M, Jeanine D, Magina S, Mahé E, Stratigos AJ. Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. *J Drugs Dermatol* 2010;9(9):1116-20.
71. Criquet M, Roure R, Dayan L, Nollent V, Bertin C. Safety and efficacy of personal care products containing colloidal oatmeal. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012;5:183-93.
72. Ratz-Łyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21(2):84-90.
73. Hettwer S, Bänziger S, Suter B, Obermayer B. Grifolin derivatives from *Albatrellus ovinus* as TRPV1 receptor blockers for cosmetic applications. *Int J Cosmet Sci* 2017;39(4):379-385.
74. Zhang YQ, Guan L, Zhong ZY i sur. The anti-inflammatory effect of cherry blossom extract (*Prunus yedoensis*) used in soothing skincare product. *Int J Cosmet Sci* 2014;36(6):527-30.
75. Wenck H, Neufang G, Grönniger E. Effective treatment for sensitive skin: 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(1):9-17.
76. Dieamant Gde C, Velazquez Pereda Mdel C, Eberlin S, Nogueira C, Werka RM, Queiroz ML. Neuroimmunomodulatory compound for sensitive skin care: *in vitro* and clinical assessment. *J Cosmet Dermatol* 2008;7(2):112-9.
77. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci* 2020;97(1):2-8.
78. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci* 2020;97(1):2-8.
79. Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):177-84.
80. Abu Samah NH, Heard CM. Topically applied KTTKS: a review. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(6):483-490.

81. Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM i sur. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol* 2010;19(8):e1-8.
82. Fatemi S, Jafarian-Dehkordi A, Hajhashemi V, Asilian-Mahabadi A, Nasr-Esfahani MH. A comparison of the effect of certain inorganic salts on suppression acute skin irritation by human biometric assay: A randomized, double-blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2016;21:102.
83. Vinardell MP, Mitjans M. Alternative methods for eye and skin irritation tests: an overview. *J Pharm Sci* 2008;97(1):46-59.
84. Nigam PK. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(1):10-8.
85. Wilhelmus KR. The Draize eye test. *Surv Ophthalmol* 2001;45(6):493-515.
86. Toklu HZ, Antigua A, Lewis V, Reynolds M, Jones J. Cosmetovigilance: A review of the current literature. *J Family Med Prim Care* 2019;8(5):1540-1545.
87. Di Giovanni C, Arcoraci V, Gambardella L, Sautebin L. Cosmetovigilance survey: Are cosmetics considered safe by consumers? *Pharmacol Res* 2006;53:16-21.
88. Salverda JG, Bragt PJ, de Wit-Bos L i sur. Results of a cosmetovigilance survey in The Netherlands. *Contact Dermatitis* 2013;68:139-48.
89. Huf G, Rito Pda N, Presgrave Rde F, Boas MH. Adverse reactions to cosmetic products and the Notification System in Health Surveillance: A survey. *Rev Bras Epidemiol* 2013;16:1017-20.
90. Bilal AI, Tilahun Z, Osman ED, Mulugeta A, Shekabdulahi M, Berhe DF. Cosmetics use-related adverse events and determinants among Jigjiga town residents, Eastern Ethiopia. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:143-53.
91. Sarma P, Kumar H, Medhi B. Cosmetovigilance in India: Need of the day. *Indian J Pharmacol* 2017;49:341-3.
92. Sencan N, Duman G, Koparan M. Community pharmacists and cosmetics: Current state in Turkey. *J Fac Pharm Ankara* 2008;37:269-84.