

## مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو

هانیه شریفیان کوپائی<sup>۱</sup>، زهرا ملاباشی<sup>۲</sup>، فریبا جعفری<sup>۳</sup>، محمدعلی نیلفروش‌زاده<sup>۴</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

کافئین، یک متیل گزانتین مشتق شده از پورین می‌باشد که در گیاهان سراسر جهان (قهوه، چای سیاه و کولا) یافت می‌شود. امروزه، کافئین کاربرد وسیعی در تولید لوازم آرایشی دارد و در این زمینه، مورد استقبال واقع شده است. در این مقاله، مکانیسم آثار متنوع و گسترده‌ی آن بر پوست و مو مورد بررسی قرار می‌گیرد. اضافه کردن کافئین به فرمولاسیون لوازم آرایشی (مانند فراورده‌های ضد آفتاب) در کاهش تأثیر اشعه‌ی Ultraviolet (UV) مؤثر است. کافئین، تخریب کننده‌ی رادیکال‌های آزاد ناشی از اشعه‌ی UV می‌باشد. این ماده، با مهار آنزیم فسفو دی‌استراز و افزایش غلظت Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)، آپوپتوز را در سلول‌های کراتینوسیت آسیب دیده‌ی پوست انسان افزایش می‌دهد. همچنین، کافئین با مهار عملکرد Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR)، چرخه‌ی ATR-chk، باعث توقف چرخه‌ی سلولی و القای آپوپتوز می‌گردد. از سوی دیگر، اثرات مختلف کافئین در درمان ریزش مو به صورت محلول موضعی یا افزودن در فرمولاسیون شامپوها استفاده می‌شود. cAMP ناشی از این ماده، کشش عضله‌ی صاف را در نزدیکی فولیکول مو کاهش می‌دهد و تحویل مواد مغذی از طریق رگ‌های خونی را آسان‌تر می‌کند. کافئین همچنین، تأثیر تستوسترون در فولیکول‌های مو در مردان را متوقف می‌کند. امروزه، بیشتر محصولات مراقبتی مو حاوی کافئین هستند. سایر مستندات در خصوص مکانیسم کافئین در این زمینه به صورت دقیق‌تری در متن مقاله مورد بحث قرار می‌گیرد.

**واژگان کلیدی:** کافئین، پوست، مو، مکانیسم اثر

**ارجاع:** شریفیان کوپائی هانیه، ملاباشی زهرا، جعفری فریبا، نیلفروش‌زاده محمدعلی. مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۹۹-۳۰۵

### مقدمه

(۱-۲). از آن جایی که کاهش غلظت cAMP داخل سلولی، بیماری پسروریازیس را تشدید می‌کند، مصرف موضعی کافئین با افزایش غلظت فسفو دی‌استراز، می‌تواند در درمان پسروریازیس مؤثر باشد (۳).  
به نقل از Boswell-Smith و همکاران، ارتباط مصرف قهوه با عملکرد آنزیم Phosphodiesterase (PDE)، اولین بار در سال ۱۸۸۶ توسط Henry Hyde Salter در درمان بیماران آسم با تأثیر آن بر مسیر تنفسی به عنوان گشاد کننده‌ی عروق بررسی شد. در مطالعات بعدی، از جمله Sutherland در سال ۱۹۵۸، PDE به عنوان آنزیم غیر فعال کننده‌ی cAMP شناسایی و بیان شد که این آنزیم، با یون‌های منیزیم، فعال و از همه مهم‌تر توسط کافئین مهار می‌گردد (۴). مهار این آنزیم با افزایش غلظت cAMP و به دنبال آن اثرات ضد اسپاسمی عضلات صاف و افزایش گلیکوژنولیز و لیپولیز همراه می‌باشد. پس از مصرف خوراکی کافئین، اثرات لیپولیزی

کافئین، یک آلکالوئید شناخته شده از خانواده‌ی متیل گزانتین و محرک سیستم عصبی مرکزی است. کافئین در اغلب موارد، با توجه به خواص نفوذ پذیری، با عدم تغییر در انسداد و ضخامت پوست، به عنوان سوبسترای مدل آب‌دوست استفاده می‌شود. نیمه‌ی عمر این ماده در خون انسان، ۳/۱-۶/۷ ساعت می‌باشد. این ماده، علاوه بر خاصیت ضد دردی و آنتی‌هیستامینی، در درمان وقفه‌ی تنفسی نوزادان، محصولات مراقبتی پوست، غذاها و نوشیدنی‌های صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در میان متیل گزانتین‌ها، دارای اثرات متمایزتری می‌باشد (۱). کافئین و تئوفیلین در دزهای به نسبت بالا، مهار کننده‌ی فعالیت آنزیم فسفو دی‌استراز هستند. آنزیم فسفو دی‌استراز، آدنوزین مونو فسفات حلقوی را به شکل غیر حلقوی تبدیل می‌کند و سبب کاهش غلظت Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) می‌گردد

۱- پژوهشگر، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: Jaffary@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: فریبا جعفری

بیولوژی، روش‌های آماری و تفسیر نتایج آن‌ها، به عنوان افزایش دهنده‌ی نفوذ درمی به کار می‌رود. Trommer و Neubert، تأثیر لیپوفیلیتی (چربی دوستی) داروها را در تریپ‌ها، به عنوان افزایش دهنده‌های نفوذ در درم مورد مطالعه قرار دادند. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که استفاده از ترکیبات تریپ‌ها و پروپیلن گلیکول‌ها، نفوذ پوستی کافئین و هیدروکورتیزون را افزایش می‌دهد. ژرانیول، یکی از مؤثرترین ترکیبات افزایش دهنده‌ی نفوذ کافئین می‌باشد (۷). حداکثر جریان کافئین با کاهش ضخامت پوست افزایش می‌یابد. حداکثر میزان جذب کافئین، ۱۰۰ دقیقه بعد از استفاده‌ی موضعی به صورت *In vivo* از طریق پوست انسان،  $1/43 \pm 2/24$  میکروگرم بر سانتی‌متر مربع در ساعت گزارش شده است (۲).

Touitou و همکاران، با بررسی کمی پوست به صورت *Autoradiography*، متوجه شدند که پس از ۲۴ ساعت، بالاترین غلظت کافئین، ۲۸۰ میکروگرم/بافت در اپیدرم متمرکز بوده است، در حالی که کمترین میزان این آلکالوئید، به میزان ۵۰ میکروگرم/بافت در درم و غلظت به نسبت بالای کافئین در ضمایم، مشاهده شده است (۸). مطالعه‌ی Mustapha و همکاران نشان داد که انتشار کافئین با غلظت آن ارتباطی ندارد؛ بلکه به نحوه‌ی فرمولاسیون به کارگیری آن بستگی دارد (۹). همچنین، Shakeel و Ramadan تأکید کردند که نوع امولسیون به کار رفته در ورود کافئین به درم مؤثر است. در این خصوص، میکروامولسیون روغن در آب، جهت نفوذ کافئین در پوست نسبت به امولسیون آب در روغن از مزیت بیشتری برخوردار است (۱۰). در مطالعه‌ی Lopes جهت بررسی تأثیر ساختار درونی در ارایه‌ی کافئین به پوست، میکروامولسیون‌های متفاوت در نسبت بین *Surfactant* و *Co-surfactant*، با حفظ نسبت میان سورفاکتانت، مقدار ثابت روغن و آب، آماده‌سازی و مشخص شد که امولسیون *Oil/water*، نفوذ کافئین را نسبت به *Water/oil* و محلول کنترل، افزایش می‌دهد (۱۱).

در مطالعه‌ی Bourgeois و همکاران، نفوذ کافئین از طریق میکروسفرهایی که در تعلیق آبی به کار برده شدند (قطر میکروسفرها ۲/۸ میکرومتر، بارگذاری کافئین ۲/۳ میلی‌گرم بر گرم) در مقایسه با نفوذ آن در محلول آبی، از طریق انتشار (در شرایط *In vitro*، با استفاده از انتشار سلولی Franz) مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از ۲۴ ساعت، مقدار نفوذ کافئین در پوست فاقد هیپودرم از طریق میکروسفرها (۲۲/۶ درصد) دو برابر بیشتر از میزان انتشار آن از طریق محلول آبی (۹/۹۹ درصد) است. در پوست دارای هیپودرم، نفوذ میکروسفرها پس از ۷۲ ساعت، با کاهش اندکی همراه است (۱۲).

اندازه‌گیری‌های *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) و *Differential scanning calorimetry* (DSC) و نیز یک مطالعه‌ی تحلیلی، می‌تواند تعامل بین کافئین و کیتوزان را نشان دهد.

مشاهده شده است. غلظت‌های بالای cAMP، فعال‌کننده‌ی آنزیم اختصاصی هیدرولیز کننده‌ی تری‌گلیسیریدها به اسیدهای چرب و گلیسرول می‌باشد.

اثرات لیپولیزی کافئین در موارد آرایشی-صنعتی در درمان سلولیت نیز به کار می‌رود. این ماده، همچنین در درمان و مهار بیماری پارکینسون اثر مثبتی نشان داده است (۱-۲). شناسایی خواص محافظتی آنتی‌اکسیدانی کافئین در مقابل اثرات ناشی از اشعه‌ی *Ultraviolet (UV)* مانند کاهش سنتز پروکلاژن، کاهش قابلیت ارتجاعی پوست یا تغییر رنگ به صورت بالقوه به عنوان راه‌کار پیش‌گیری کننده از بیماری‌های پوست و حتی گاهی سرطان‌های پوستی، مانند ملانوما محسوب می‌شوند (۳). کافئین، به طور تقریبی کامل جذب می‌شود. حجم توزیع آن بین ۱/۱۰-۰/۳۵ لیتر بر کیلوگرم است و ظرف ۳۰ دقیقه، به اوج غلظت پلاسمایی خود در پلازما می‌رسد. این ماده، اغلب در محصولات مراقبتی پوست به صورت کرم و ژل استفاده می‌شود و با اتساع مویرگ‌های خونی، می‌تواند باعث کندی پیری پوست و نیز کاهش چین و چروک شود (۱). Otberg و همکاران، طی تحقیقی گزارش کرده‌اند که نفوذ و جذب کافئین از طریق فولیکول‌های مو (طی ۲۰ دقیقه‌ی اول تماس) سریع‌تر از مسیر بین فولیکولی عروق خونی پوست می‌باشد (۵). یک کاربرد بالقوه‌ی کافئین، مقابله با اثرات مضر هورمون تستوسترون، محافظت پوست و تقویت بازسازی سلول‌های کراتینوسیت می‌باشد (۶). کافئین در دزهای بالا، به شدت سمی است و آریتمی، تاکی‌کاردی، استفراغ، تشنج، اغما و مرگ را به همراه دارد. در کبد، کافئین توسط سیستم سیتوکروم P450 اکسیداز، به مشتقات دی‌متیل‌گزانترین: پاراگزانترین (لیپولیز با سرعت بالا)، تتوبرومین (افزایش رگ‌های خونی) و تتوفیلین (شل شدن عضلات صاف برونش) متابولیزه می‌شود. در مغز، کافئین به عنوان یک لیگاند (به جای آدنوزین)، گیرنده‌های آدنوزین A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub> را بلوکه می‌کند (۲).

### نفوذ کافئین از لایه‌های پوستی

خارجی‌ترین لایه‌ی پوست، لایه‌ی شاخی می‌باشد که عملکرد دفاعی را بر عهده دارد و اکثر داروهای پوستی موضعی، توانایی نفوذ در این لایه را ندارند. تلاش‌های مستمری جهت انتقال دارو در پوست وجود دارد و یکی از تمرکزهای اصلی در این حوزه، ارزیابی ویژگی‌های مواد شیمیایی جهت افزایش نفوذ پوستی داروهای موضعی است. روش‌های فیزیکی و شیمیایی متعددی برای بهبود انتقال دارو از طریق پوست وجود دارد و اثرات سینرژیستی به کارگیری چند روش، موجب افزایش نفوذ دارو در پوست می‌شود. تکنیک‌های مدرن، *Quantitative structure activity relationship (QSAR)*، شامل اندازه‌گیری شیمیایی، آزمایش‌های

این مواد آنتی‌اکسیدانی است (۱).

### تخریب رادیکال‌های آزاد

تابش UV، تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد. این امر، منجر به آسیب سلولی می‌گردد. افزودن کافئین به فرمول لوازم آرایشی (ضد آفتاب)، اثر حفاظتی آن را در برابر اشعه‌ی UV افزایش و تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های پوستی را کاهش می‌دهد. بنا بر این، می‌تواند در جلوگیری از سرطان پوست ناشی از اشعه‌ی ماورای بنفش مفید باشد (۱۰). Leon-Carmona و Galano نشان دادند که کافئین به طور مؤثری رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) و آلکوکسیل ( $OCH_3$ )، را از بین می‌برد، اما در تأثیر بر رادیکال‌های (HOO) و  $O_2$  مهار رادیکال‌های  $O_2$ ،  $OOCH_3$  ضعیف عمل کرده و بر سایر رادیکال‌های پراکسیل آلکیل تأثیری ندارد. طبق گزارش‌هایی که در مورد تأثیر کافئین در حفاظت سلول‌های پوست در مقابل سرطان ناشی از اشعه‌ی UV وجود دارد. این ماده با اثر روی سلول‌های پوستی آسیب دیده‌ی انسان (ناشی از اشعه‌ی UV)، تقسیمات سلولی و آپوپتوز را در این سلول‌ها القا می‌کند و از تشکیل سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۱۶).

### القای آپوپتوز در سلول‌های کراتینوسیتی آسیب دیده

با افزایش بروز سرطان پوست ناشی از نور خورشید، محققان در پی راه‌کارهای جلوگیری کننده از بروز این نوع سرطان‌ها هستند (۱۷). کارآزمایی بالینی Abel و همکاران روی زنان قفقازی با مصرف روزانه‌ی بیش از ۶ فنجان قهوه، کاهش ۳۶ درصدی شیوع سرطان پوست غیر ملانومایی مشاهده شده است (۱۸). در مطالعه‌ی Kerzendorfer و O'Driscoll که به صورت In vitro انجام شد، مشاهده شد که تجویز کافئین خوراکی یا موضعی، آپوپتوز را در سلول‌های کراتینوسیتی آسیب دیده‌ی موش (با استفاده از اشعه‌ی UV<sub>B</sub>) تسریع می‌کند (۱۷).

سایر مطالعات نیز نشان دهنده‌ی توانایی کافئین در القای انتخابی آپوپتوز در شرایط In vitro در کراتینوسیت‌های آسیب دیده‌ی ناشی از UV می‌باشد (۱۸). لازم به ذکر است، قرار گرفتن در معرض اشعه‌ی UV، باعث ایجاد جهش در ژن p53 در سطح کراتینوسیت‌ها می‌شود. این جهش سبب مقاومت کراتینوسیت‌های جهش یافته به آپوپتوز می‌گردد. کافئین در از بین بردن کراتینوسیت‌های دارای ژن جهش یافته‌ی p53 دخیل است و بنا بر این، به طور بالقوه می‌تواند در کاهش بروز سرطان‌های پوستی مؤثر باشد (۲). در مطالعات قبلی، جهت کاهش تعداد تومورهای پوستی، کاربرد موضعی Epigallocatechin gallate (EGCG) نیز گزارش شده است. در مطالعه‌ی Lu و همکاران، با آنالیز ایمنوهِستوشیمی، اثر تلفیقی موضعی کافئین و EGCG بررسی گردید. در این مطالعه، افزایش

اندازه‌گیری کمی UV، اثر کیتوزان در حلالیت کافئین را آشکار می‌سازد. حلالیت کافئین در دمای اتاق ۲۶/۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در آب بوده است. با اضافه کردن کیتوزان (تا ۰/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، غلظت کافئین حل شده به ۳۰/۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. بنا بر این، حلالیت کافئین با تعامل کیتوزان، به میزان ۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر افزایش می‌یابد. با تعامل‌های حاوی کافئین، به صورت تجاری با عنوان یک فرمول غیر ذره‌ای (Non-particulant)، جهت تحریک رشد مو، قابل دسترس هستند. این اعتقاد وجود دارد که فولیکول‌های مو، با توجه به تراکم کم (به طور متوسط ۰/۱ درصد)، در یک مسیر فرعی، دارو را از طریق درم به پوست انسان انتقال می‌دهند. مطالعات اخیر، نشان داده اند که فرمولاسیون ذره‌ای، در مقایسه با فرمولاسیون‌های غیر ذره‌ای، نفوذ پذیری بهتری را در فولیکول‌های مو دارد (۱۳).

### تأثیر کافئین در کاهش پف چشم و علل آن

پلک نازک‌ترین قسمت بدن می‌باشد. تورم و تیرگی پوست این ناحیه را در اصطلاح پف چشم می‌نامند. (۱۴). در مطالعه‌ی Lupi و همکاران با استفاده از روش تصویربرداری غیر تهاجمی (Orthogonal polarization spectral)، که در طی آن تعداد مورگ‌های موجود در واحد سطح پوست اندازه‌گیری می‌شود، مشاهده شد که کاربرد موضعی کافئین ۷ درصد، باعث افزایش نفوذ مورگ‌های پوستی می‌شود (۱۵). استفاده از کافئین در محصولات آرایشی، یک اصل قوی و وسیع، در تحریک عملکرد میکروسیرکولاسیون محیطی است. این ماده، سبب افزایش گردش خون و روشن شدن گودی‌های سیاه زیر چشم می‌گردد. بررسی اثربخشی محصولات چشمی، نشان می‌دهد که کافئین می‌تواند در کاهش پف کردگی و ظاهر گودی‌های سیاه چشمی، کاربرد داشته باشد. کرم ماساژ حاوی ۵ درصد کافئین، فعالیت گردش موضعی را بهبود می‌بخشد و بازسازی پوست را به دنبال دارد (۱).

محققان بر این عقیده‌اند که قرار دادن کیسه‌های چای سرد بر روی پلک به مدت طولانی، از طریق اثر انقباض عروقی ناشی از کافئین، باعث کاهش پف چشم‌ها می‌شود. با این وجود، مطالعه‌ی Amnuakit و همکاران، در داوطلبان سالم نشان داد که کاربرد ژل کافئین ۳ درصد، تنها در ۲۳/۵ درصد از افراد باعث کاهش پف چشم می‌شود و احتمال می‌رود که با وجود اثر انقباض عروقی ناشی از کافئین، اثر خنک‌کنندگی ژل هیدروفیل، علت اصلی در کاهش پف چشم می‌باشد (۱۴).

### اثر آنتی‌اکسیدانی کافئین و مکانیسم‌های آن

Boaventura و همکاران به آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های C و E، کوآنزیم Q10 و کافئین، در محصولات مراقبت از پوست اشاره کرده اند. وجود شواهد قانع کننده در مقالات، اثبات کننده‌ی قدرت

5- $\alpha$ -reductase، تستوسترون را به دی‌هیدرو تستوسترون (DHT) یا Dihydrotestosterone) تبدیل می‌کند و حساس شدن فولیکول‌های مو به عملکرد DHT منجر به طاسی موی سر می‌گردد. در این مرحله، رشد موهای جدید در حال رشد که نازک‌تر و کوتاه‌تر هستند، پس از چند چرخه، متوقف می‌گردد. از عوامل مهار کننده‌ی فعالیت این آنزیم، می‌توان به کافئین اشاره کرد (۲۳، ۶).

### نفوذ کافئین در فولیکول‌های مو

Teichmann و همکاران بیان کردند که تماس ۲ دقیقه‌ای با شامپوی حاوی کافئین، برای نفوذ عمقی به فولیکول‌های مو کافی است و تا ۴۸ ساعت، حتی پس از شستشوی موها باقی می‌ماند. بررسی درماتو فارماکو کینتیک برای مولکول‌های به کار برده شده به صورت موضعی و مسیرهای نفوذ آن در شرایط *In vivo*، با استفاده از اسکن لیزری میکروسکوپی انجام گردیده است (۲۴).

Otberg و همکاران، مقدار کافئین را در نمونه‌ی خون پس از مصرف موضعی آن اندازه‌گیری کردند. نتایج نشان داد زمانی که منافذ فولیکول‌های مو باز هستند (موی شسته شده و تمیز)، پس از گذشت زمان ۵ دقیقه، معادل ۳/۷۵ نانوگرم/میلی‌لیتر و تا یک ساعت به مقدار ۱۱/۷۵ نانوگرم/میلی‌لیتر کافئین می‌رسد. در صورت بسته بودن منافذ فولیکول‌های مو (موی چرب و شسته نشده)، میزان کافئین در نمونه‌ی خون پس از ۲۰ دقیقه، ۲/۴۵ نانوگرم/میلی‌لیتر قابل تشخیص است. توانایی کافئین برای نفوذ به فولیکول‌های مو و تحریک رشد موی انسان در شرایط *In vitro* با این ماده، ممکن است تأثیر بالینی مهمی در مهار و جلوگیری از ریزش موی آندروژنیک، که مشکل شایع مردان در تمام سنین است، داشته باشد (۲۲).

کافئین باید تنها از طریق اپیدرم بین فولیکولی و بافت‌های چربی آن و به طور احتمالی، از طریق غدد عرق عبور کند. با منافذ فولیکولی مسدود شده، نفوذ کافئین از پوست در زمان بسیار طولانی صورت می‌گیرد و حداکثر غلظت کافئین خون اندازه‌گیری شده در این زمان، به طور کلی کمتر بوده است. نتایج نشان می‌دهد که نفوذ فولیکولی و بین فولیکولی، یک فرایند هم‌زمان است. کینتیک هر دو فرایندهای نفوذ، به احتمال زیاد به ماهیت ماده و ناقل به کار برده شده، وابسته است. آزمایش‌های مربوط، نشان داده‌اند که فولیکول‌های مو، می‌توانند به عنوان یک مخزن برای موادی که به صورت موضعی به کار برده می‌شوند، عمل کنند (۲۵). با این وجود، داده‌ها نشان می‌دهند که از طرف دیگر، فولیکول‌های مو ممکن است مسیرهای دسترسی قابل توجهی را برای ترکیبات و داروهای خاص، فراهم کنند. از این ویژگی، می‌توان در درمان اختلالات پوستی مرتبط با مو، مانند طاسی آندروژنیک استفاده کرد. استفاده از کافئین در مطالعات *In vitro* برای

آپوتوز با کاربرد موضعی کافئین در تومورهای خوش‌خیم پوستی (بازال سل کارسینوما) و کارسینوما سلول سنگفرشی و عدم تأثیر بر آپوتوز در مناطق بدون تومور نشان داده شد. همچنین، مشاهده شد که مصرف موضعی کافئین روی موش‌ها، با کاهش تعداد هر دو نوع تومورهای خوش‌خیم و بدخیم و افزایش تخریب کراتینوسیت‌های جهش یافته‌ی p53 پوست با اشعه‌ی UV<sub>B</sub> همراه است (۱۹). Conney و همکاران نشان دادند که در کرم‌های ضد آفتاب، کاربرد ترکیب بنزوات سدیم کافئین نسبت به کافئین در القای آپوتوز در کراتینوسیت‌های جهش یافته‌ی p53 (مقاوم به آپوتوز) مؤثرتر بوده است (۲۰).

در مطالعه‌ی Heffernan و همکاران، تأثیر کافئین به صورت مهار مسیر ATR-chk1 روی اثرات مخرب ناشی از UV<sub>B</sub> با مصرف موضعی این ماده در کرم‌های ضد آفتاب یا آماده‌سازی برای حمام آفتاب، رویکردی مناسب برای به حداقل رساندن آسیب‌های ناشی از UV<sub>B</sub> در پوست انسان می‌باشد (۲۱). یکی از مواضع هدف کافئین پس از تابش ATR، UV Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR)، پروتئیناز کیناز است که در استرس‌های مختلف، مانند تخریب DNA ناشی از تابش UV دخیل است. کافئین، مهار کننده‌ی ATR است و مانع از رسیدن سلول به بلوغ می‌گردد. در واقع، سلول‌های آسیب دیده به صورت کروماتین‌های فشرده در آمده و آپوتوز در آن‌ها القا می‌گردد. همچنین، سلول‌های سرطانی که دچار نقص عملکرد p53 شده‌اند، به صورت انتخابی با مهار ATR کشته می‌شوند؛ بدین معنی که کافئین به صورت انتخابی، سلول‌های کلنی‌های p53 جهش یافته را در کراتینوسیت‌ها حذف می‌کند (۲۱).

### اثرات کافئین در تحریک رشد مو

ریزش مو، یک پدیده‌ی شایع است که می‌تواند در مراحل مختلف زندگی مردان و زنان بروز کند. به طور معمول، ریزش مو هر روز رخ می‌دهد، که با رویش موهای جدید، رشد مجدد موها انجام می‌گیرد. وقتی که مقدار ریزش مو بیش از میزان رویش موها باشد، با کاهش کلی مقدار مو روبه‌رو می‌شویم. ریزش مداوم و روزانه‌ی موها، می‌تواند باعث طاسی (آندروژنیک آلوپسی) گردد. امروزه، تلاش شده است راه پیش‌گیری و درمان ریزش مو با استفاده از محصولات تجاری مانند لوسینون‌ها، کرم‌ها و شامپوها انجام پذیرد. این محصولات تجاری، حاوی کافئین با فرمولاسیون Non particulate در بازار، ارایه می‌گردد (۱۳).

فولیکول‌های مو، در یک غلاف محافظ قرار دارند، اما این غلاف مانعی برای نفوذ مولکول‌های آب‌دوست (نظیر کافئین) نمی‌باشد و امکان نفوذ داروهای موضعی از این طریق وجود دارد (۲۲). آنزیم

مو می‌شود. فولیکول‌های موی خانم‌ها (در مقایسه با فولیکول‌های موی آقایان) حساسیت بالاتری نسبت به کافئین دارند. کافئین، اثر تستوسترون را در فولیکول‌های مو در مردان خنثی می‌کند. در فولیکول‌های موی خانم‌ها و آقایان، کافئین بیان پروتئین IGF-1 (Insulin like growth factor-1) -هورمون رشد مؤثر در متابولیسم سلول‌ها و رشد سلولی را افزایش می‌دهد (۶). در مطالعه‌ی Davis و همکاران، توانایی ترکیبی فن‌آوری جدید Dimethicone, Panthenol, Niacinamide, Caffeine و یک پلیمر Acrylate (CNPDA) بررسی و مشخص شد که قطر فیبرهای انتهایی موهای پوست سر، به طور قابل توجهی (در حد ۵-۲ میکرومتر) افزایش می‌یابد. این روش، به عنوان یک روش جدید مقابله کننده با کاهش قطر فیبر مو مطرح شده است. میزان افزایش در سطح مقطع مو، تقریباً ۱۰ درصد است. به علاوه، خواص مکانیکی مو مانند قابلیت انعطاف، نرمی و مقاومت در برابر نیروی شکستن نیز در اثر کافئین افزایش می‌یابد (۲۷). در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، گل‌پور و همکاران ضمن مقایسه‌ی اثربخشی محلول موضعی مینوکسیدیل ۲/۵ درصد و کافئین، با محاسبه‌ی تعداد مو در منطقه‌ی آلوپسی پوست سر، نشان دادند که محلول موضعی مینوکسیدیل ۲/۵ درصد و کافئین، به طور معنی‌داری مؤثرتر از محلول موضعی مینوکسیدیل به تنهایی بوده است. بیشتر محصولات مراقبتی موها که در حال حاضر قابل دسترس هستند، حاوی ترکیبات کافئین با سایر انواعی از مواد شیمیایی می‌باشند (۲۳).

### نتیجه‌گیری

کافئین با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تأثیر بر عملکرد آنزیم‌های فسفو دی‌استراز و 5- $\alpha$ - reductase در بسیاری از محصولات مراقبتی پوست و مو اغلب به منظور پیش‌گیری از سرطان‌های پوستی، درمان پف چشم، کاهش و درمان ریزش مو استفاده می‌شود. این ماده، با تخریب رادیکال‌های آزاد، القای آپوپتوز در سلول‌های کراتینوسیتی جهش یافته‌ی ژن p53 و مهار ATR، بروز سرطان‌های پوستی ناشی از اشعه‌ی UV را کاهش می‌دهد. همچنین، کافئین با مهار آنزیم فسفو دی‌استراز و افزایش غلظت cAMP سبب رشد مو می‌گردد و با مهار آنزیم 5- $\alpha$ -reductase از ریزش مو جلوگیری می‌کند و اثرات ضد التهابی آن در کاهش پف در چشم مؤثر است. در مجموع، استفاده‌ی گسترده‌تر از خواص بیولوژیکی کافئین در فرآورده‌های پوست و مو و درمان بیماری‌های پوستی قابل توجهی می‌باشد. همچنین، پیشنهاد می‌شود اثر سینرژیستی کافئین در ترکیب با سایر داروها در فرآورده‌های پوستی و عوارض احتمالی آن (نظیر احتمال بروز آلرژی نسبت به کافئین) در سایر مطالعات مورد بررسی قرار گیرد.

تحقیق بر روی مسیر نفوذ پذیری فولیکولی، می‌تواند با ارزش باشد؛ در حالی که کیتیک نفوذ کافئین به طور قابل توجهی متفاوت نشان داده می‌شود. ترکیب Follicular closing technique (FCT) با انتشار سلولی Franz نشان دهنده‌ی یک روش ارزشمند برای بررسی نفوذ فولیکولی کافئین در شرایط *In vitro* است (۲۶).

### مکانیسم‌های احتمالی تأثیر کافئین بر تحریک رشد مو و نفوذ پذیری پوستی

کافئین از طریق مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند بر رشد موها و نفوذ پذیری پوستی تأثیرگذار باشد. این مکانیسم‌ها در ادامه شرح داده می‌شوند.

#### مهار آنزیم فسفو دی‌استراز

اثرات تحریک کننده‌ی کافئین بر رشد مو نیز می‌تواند با توانایی آن در مهار آنزیم‌های PDE توجه شود. فعالیت مهار PDE، غلظت داخل سلولی cAMP را که تحریک کننده‌ی متابولیسم سلولی بدن در بسیاری از سلول‌های جدید است، افزایش می‌دهد. کافئین، کشش عضله‌ی صاف مجاور فولیکول مو را کاهش می‌دهد که باعث تحویل آسان‌تر مواد مغذی از طریق رگ‌های خونی پایلای مو می‌گردد. کافئین، همچنین میکروسیرکولاسیون مویرگی در پوست سر را تحریک می‌کند. در نتیجه، تغذیه‌ی پیاز مو تقویت می‌گردد و رشد موها تسریع می‌شود (۲۰).

#### تحریک رشد فولیکول‌های مو در محیط کشت

مطالعات *In vivo* در کشت فولیکول‌های مو، نشان دهنده‌ی تحریک رشد موها در اثر کافئین می‌باشد. شامپوهای حاوی کافئین در فولیکول‌های مو نفوذ می‌کنند و از این طریق، وارد جریان خون می‌شوند. مکانیسم‌های متفاوتی از عملکرد کافئین بر رشد فولیکول‌های مو مؤثر است. کافئین در غلظت‌های کم با کاهش آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، تأثیر غیر آپوپتوتیک اعمال می‌کند و این تأثیر در غلظت‌های زیاد این ماده دیده نمی‌شود. مکانیسم‌های دیگر تأثیر کافئین در افزایش رشد مو، شامل افزایش سطح پروستاگلاندین یا اثر مهار Cdc2 کیناز و MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinase) می‌باشند. همچنین، اثر آن در مهار فسفو دی‌استراز و آپوپتوز، می‌تواند در بیماران دارای طاسی آندروژنیک مفید واقع شود (۶).

#### وقفه‌ی اثر مهار تستوسترون بر روی رشد فولیکول‌های مو

سرکوب رشد فولیکول‌های موی تحت درمان با تستوسترون، به میزان قابل ملاحظه‌ای با استفاده از کافئین در غلظت‌های ۰/۰۰۱ درصد و ۰/۰۰۵ درصد خنثی می‌شود. علاوه بر این، کافئین به تنهایی منجر به تحریک قابل توجه رشد فولیکولی مو می‌گردد. Fischer و همکاران اشاره کردند که کافئین، باعث افزایش رشد ساقه‌ی مو، طولانی‌تر کردن مدت مرحله‌ی آنازن و تحریک تکثیر کراتینوسیت‌های ماتریس

## References

- Boaventura G, Krause L, Queiroz N, Contreras CG. Cosmetics with caffeine: Real benefits versus marketing claims. Proceedings of the 22<sup>nd</sup> Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists; 2013 Oct 30-Nov 1; Rio de Janeiro, Brazil. 2016.
- Herman A, Herman AP. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26(1): 8-14.
- Vali A, Asilian A, Khalesi E, Khodami L, Shah Talebi MA. Evaluation of the efficacy of topical Caffeine in the treatment of Psoriasis Vulgaris: A randomized, double-blind clinical trial. *Iran J Dermatol* 2006; 8(34): 462-5. [In Persian].
- Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S252-S257.
- Otberg N, Teichmann A, Rasuljev U, Sinkgraven R, Sterry W, Lademann J. Follicular penetration of topically applied caffeine via a shampoo formulation. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20(4): 195-8.
- Fischer TW, Hipler UC, Elsner P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol* 2007; 46(1): 27-35.
- Trommer H, Neubert RH. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(2): 106-21.
- Touitou E, Levi-Schaffer F, Dayan N, Alhaique F, Ricciardi F. Modulation of caffeine skin delivery by carrier design: liposomes versus permeation enhancers. *International Journal of Pharmaceutics* 1994; 103(2): 131-6.
- Mustapha RB, Lafforgue C, Fenina N. Effect of concentration on skin permeation of caffeine from gel formulations. *Journal of Pharmacy and Bioresources* 2010; 7(2): 43-54.
- Shakeel F, Ramadan W. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 75(1): 356-62.
- Lopes LB. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics* 2014; 6(1): 52-77.
- Bourgeois S, Bolzinger MA, Pelletier J, Valour JP, Briancon S. Caffeine microspheres - an attractive carrier for optimum skin penetration. *Int J Cosmet Sci* 2010; 32(4): 318.
- Schneider M. Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles [Dissertation]. Saarbrücken, Germany: Saarland University; 2013.
- Amnuait T, Maneenuan D, Boonme P. Evaluation of caffeine gels on physicochemical characteristics and in vivo efficacy in reducing puffy eyes. *J App Pharm Sci* 2011; 1(2): 56-9.
- Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, Bottino D, Bouskela E. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(2): 102-7.
- Leon-Carmona JR, Galano A. Is caffeine a good scavenger of oxygenated free radicals? *J Phys Chem B* 2011; 115(15): 4538-46.
- Kerzendorfer C, O'Driscoll M. UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *J Invest Dermatol* 2009; 129(7): 1611-3.
- Abel EL, Hendrix SO, McNeely SG, Johnson KC, Rosenberg CA, Mossavar-Rahmani Y, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(5): 446-52.
- Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Liao J, Yang CS, et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(19): 12455-60.
- Conney AH, Kramata P, Lou YR, Lu YP. Effect of caffeine on UVB-induced carcinogenesis, apoptosis, and the elimination of UVB-induced patches of p53 mutant epidermal cells in SKH-1 mice. *Photochem Photobiol* 2008; 84(2): 330-8.
- Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P. ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol* 2009; 129(7): 1805-15.
- Otberg N, Patzelt A, Rasulev U, Hagemeister T, Linscheid M, Sinkgraven R, et al. The role of hair follicles in the percutaneous absorption of caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(4): 488-92.
- Golpour M, Rabbani H, Farzin D, Azizi F. Comparing the effectiveness of local solution of minoxidil and caffeine 2.5% with local solution of minoxidil 2.5% in treatment of androgenetic alopecia. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 23(106): 30-6. [In Persian].
- Teichmann A, Richter H, Knorr F, Antoniou C, Sterry W, Lademann J. Investigation of the penetration and storage of a shampoo formulation containing caffeine into the hair follicles by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 2007; 4(6): 464-8.
- Treffel P, Muret P, Muret-D'Aniello P, Coumes-Marquet S, Agache P. Effect of occlusion on in vitro percutaneous absorption of two compounds with different physicochemical properties. *Skin Pharmacol* 1992; 5(2): 108-13.
- Trauer S, Patzelt A, Otberg N, Knorr F, Rozycki C, Balizs G, et al. Permeation of topically applied caffeine through human skin--a comparison of in vivo and in vitro data. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(2): 181-6.
- Davis MG, Thomas JH, van de Velde S, Boissy Y, Dawson TL, Iveson R, et al. A novel cosmetic approach to treat thinning hair. *Br J Dermatol* 2011; 165(Suppl 3): 24-30.

## Review of the Mechanisms of Caffeine Effect on Skin and Hair Health

Hanieh Sharifian-Koupaiee<sup>1</sup>, Zahra Mollabashi<sup>2</sup>, Fariba Jaffary<sup>3</sup>, Mohammad Ali Nilforoushzadeh<sup>4</sup>

### Review Article

#### Abstract

Caffeine -a methylxanthine derived from purine- is found in the various plants (coffee, tea, cola) all over the world and is widely used in cosmetics due to its ability to penetrate in skin barriers. In this paper, the mechanism of broad effects of caffeine on skin and hair is discussed. Commercial use of caffeine in the formulation of cosmetics (e.g. sunscreen products) can effectively reduce Ultraviolet (UV) irradiation side effects and devastating UV induced free radicals. It inhibits phosphodiesterase activity, increases the concentration of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and augments apoptosis in damaged keratinocytes of skin. Caffeine inhibits cell cycle and induces apoptosis by inhibition of ataxia-telangiectasia mutated and Rad3-related (ATR), cycle ATR-chk function. On the other hand, Caffeine is topically used in shampoo as an adjuvant for hair loss treatment. Increasing the cAMP concentration caused by caffeine reduces the tension in smooth muscle near the hair follicle and leads to easier delivery of nutrients through blood vessels. It also prevents negative effects of testosterone on hair follicles in men. Most of currently used hair products contain caffeine. Detailed mechanisms of other effects of caffeine in this field are also discussed.

**Keywords:** Caffeine, Skin, Hair, Mechanism of action

**Citation:** Sharifian-Koupaiee H, Mollabashi Z, Jaffary F, Nilforoushzadeh MA. **Review of the Mechanisms of Caffeine Effect on Skin and Hair Health.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 299-305

1- Researcher, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Researcher, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Fariba Jaffary, Email: Jaffary@pharm.mui.ac.ir