

Hyaluronan dalam Bidang Dermatologi

Elfa Wirdani Fitri

*Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Abulyatama/
Rumah Sakit Pertamedika Ummi Rosanti, Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jl. Teuku Iskandar,
Lampoh Keude, Ulee
Kareng, Kabupaten Aceh
Besar, Aceh 23127

ABSTRAK

Kulit adalah jaringan kompleks yang salah satunya berfungsi mempertahankan sejumlah besar air untuk menjaga kelembaban. Molekul utama yang terlibat dalam kelembaban kulit adalah hyaluronan (*hyaluronic acid* [HA]) yang berhubungan dengan hidrasi kulit. Hyaluronan berperan penting untuk menahan air dan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut.

Corresponding Author:

Jl. Teuku Iskandar,
Lampoh Keude, Ulee
Kareng, Kabupaten Aceh
Besar, Aceh 23127

ABSTRACT

The skin is a complex network which is to maintain large amounts of water to keep moisture. The main molecule involved in skin moisture is hyaluronic acid (hyaluronic acid [HA]) associated with skin hydration. Hyaluronan plays an important role to retain water and is widely used in cosmetic products because of its good viscoelastic and biocompatibility properties. Hyaluronan application in cosmetic products for skin is intended to moisturize and restore elasticity so as to achieve anti wrinkle effect.

Kata kunci: hyaluronan, hidrasi kulit, kosmestik

PENDAHULUAN

Kulit adalah jaringan kompleks yang salah satunya berfungsi mempertahankan sejumlah besar air untuk menjaga kelembaban. Molekul utama yang terlibat dalam kelembaban kulit adalah hyaluronan (*hyaluronic acid* [HA]) yang berhubungan dengan hidrasi kulit. Komponen matriks (*extracellular matrix* [ECM]) saat ini diketahui berperan besar dalam mengatur hidrasi kulit secara seluler. ECM membentuk struktur *glycosaminoglycans* (GAGs), proteoglikan, glikoprotein, *peptide growth factors*, dan protein struktural seperti kolagen dan elastin. Hyaluronan merupakan bentuk terkecil dari GAGs dan merupakan komponen ECM pertama yang dijumpai pada embrio. Hyaluronan juga merupakan komponen utama dalam ECM pada *stem cell* yang berfungsi menyediakan lingkungan untuk menopang keberlangsungan *stem cell*, mencegah terjadinya diferensiasi, dan menciptakan jalur migrasi *stem cell* selama embriogenesis, regenerasi dan perbaikan jaringan.^{1,2}

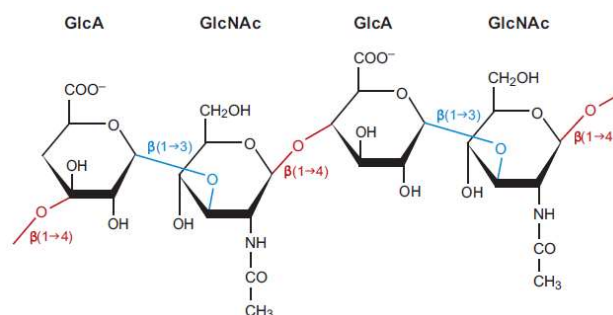
Hyaluronan ditemukan terutama dalam matriks ekstraselular dan matriks periselular. Zat ini diidentifikasi pada tahun 1938 oleh Meyer sebagai *hexuronic acid* yang terkandung dalam cairan pada vitreous untuk mempertahankan turgor mata. Akan tetapi pada literatur selanjutnya, dijumpai bahwa lebih dari 50% dari total *Hyaluronic acid* (HA) tubuh dijumpai pada kulit. *Hyaluronic acid* mengalami perubahan nama pada tahun 1984, dan sejak itu disebut sebagai hyaluronan dan dikenal sebagai pelembab alami.¹⁻³

STRUKTUR HYALURONAN

Hyaluronan satu-satunya GAGs yang bukan merupakan komponen proteoglikan. Pada mikroskop elektron, hyaluronan merupakan polimer linear. Dalam larutan pH fisiologis pada konsentrasi pekat, hyaluronan berbentuk kumparan acak dengan diameter rata-rata 500 nm. Domain molekul sebagian besar adalah volume air, dan bahkan pada konsentrasi rendah, tetap memiliki viskositas yang sangat tinggi. Hyaluronan dalam konsentrasi tinggi, seperti yang ditemukan dalam ECM di dermis, mengatur keseimbangan air dan tekanan

osmotik.¹

Hyaluronan terdiri dari pengulangan disakarida *N-acetyl-D-glucosamine* (GlcNAc) dan *D-glucuronic acid* (GlcA) (Gambar 1). Struktur sederhana ini dijumpai pada semua mamalia yang menunjukkan bahwa hyaluronan adalah biomolekul penting. Berat molekul hyaluronan mencapai lebih dari 4000 kDa. Di dalam tubuh, hyaluronan ditemukan dalam konsentrasi tinggi di beberapa jaringan ikat lunak, termasuk kulit, tali pusar, cairan sinovial, dan vitreous humor. Sejumlah besar hyaluronan juga ditemukan dalam jaringan paru-paru, ginjal, otak, dan otot.^{2,3}



Gambar 1. Struktur hyaluronan

Hyaladherins

Beberapa hyaluronan berbentuk bebas dan beredar dalam sistem limfatik atau kardiovaskular. Terdapat sejumlah protein yang terikat hyaluronan dan disebut sebagai hyaladherins, istilah yang diciptakan oleh Toole. Hyaladherins berhubungan dengan HA melalui elektrostatis atau ikatan kovalen. Sangat mungkin bahwa beberapa sifat unik dikaitkan dengan hyaluronan sebenarnya fungsi dari hyaladherins yang terikat pada hyaluronan.^{1,4}

Hyaluronan Epidermis & Dermis

Hingga saat ini para ahli menganggap hanya sel mesenkim yang mampu mensintesis hyaluronan, dan karena itu hyaluronan dianggap hanya terdapat pada lapisan dermis. Dengan teknologi histologi saat ini hyaluronan juga diketahui terdapat pada lapisan epidermis. Hyaluronan epidermis banyak dijumpai

pada lapisan atas spinosum dan lapisan granulosum. Daerah ini dapat memperoleh air dari dermis yang kaya hyaluronan, air ini tidak dapat menembus stratum granulosum yang kaya lipid. Hyaluronan yang terikat air dalam dermis dan epidermis sangat penting untuk hidrasi kulit. Stratum granulosum juga sangat penting untuk pemeliharaan hidrasi tersebut. Dermis papiler mengandung lebih banyak hyaluronan daripada dermis retikular. Hyaluronan eksogen, di dermis didegradasi dengan cepat. Fibroblast dermal menyediakan mesin sintesis untuk hyaluronan pada kulit dan harus menjadi target upaya farmakologis untuk meningkatkan hidrasi kulit.^{1,5-7}

Hyaluronan Buatan

Hyaluronan komersial merupakan produk isolasi yang berasal dari sumber hewani, dalam cairan sinovial, tali pusat, dan jengger ayam, atau dari bakteri melalui proses fermentasi atau isolasi. Berat molekul hyaluronan sangat tergantung pada sumbernya.⁸ Beberapa bakteri, seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Clostridium perfringens*, menghasilkan hyaluronidase.²

Hyaluronan dengan Berat Molekul Rendah

Efek aplikasi topikal hyaluronan dapat dikontrol dengan memvariasikan ukuran molekul. Ditemukan bahwa hyaluronan dengan berat molekul rendah memiliki kemampuan penetrasi lebih baik daripada hyaluronan dengan molekul besar dan mempengaruhi ekspresi banyak gen termasuk yang berkontribusi terhadap diferensiasi keratinosit dan formasi interselular yang semakin berkurang. Hanya sejumlah kecil hyaluronan dengan berat molekul lebih dari 300 kDa dapat menembus kulit. Sebaliknya, hyaluronan berat molekul rendah 50 kDa dapat melakukan penetrasi kulit tiga kali lebih tinggi dari penetrasi 300 kDa. Berat molekul menunjukkan penetrasi kulit yang lebih efisien.⁹

HYALURONAN, UV DAN PHOTOAGING

Paparan berulang terhadap radiasi UV menyebabkan penuaan dini pada kulit. Kerusakan yang disebabkan

UV menyebabkan proses penyembuhan luka dan berhubungan dengan peningkatan hyaluronan di dermis. Penelitian oleh Thiele dan Stern menunjukkan dalam 5 menit paparan UV pada tikus meningkatkan deposisi hyaluronan yang bermakna bahwa kerusakan kulit disebabkan UV adalah peristiwa yang sangat cepat. Kulit berkilat setelah paparan sinar matahari merupakan reaksi edema ringan yang disebabkan oleh deposisi hyaluronan yang meningkat. GAGs abnormal dari *photoaging* juga ditemukan di bekas luka, berkaitan dengan perubahan yang ditemukan di akhir respon penyembuhan luka, dengan berkurangnya hyaluronan dan peningkatan kadar proteoglikan kondroitin sulfat.¹⁰

Hyaluronan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut. Formulasi kosmetik berbahan dasar hyaluronan atau tabir surya juga mampu melindungi kulit terhadap radiasi ultraviolet karena sifat pemusnah radikal bebas dari hyaluronan.⁸

OXIDATIVE STRESS DAN HYALURONAN

Reactive oxygen species atau radikal bebas merupakan komponen yang mengganggu metabolisme oksigen pada makhluk hidup. Hyaluronan merupakan salah satu komponen yang dapat menghancurkan radikal bebas tersebut. Sinar matahari (UV) adalah sebuah generator *oxygen-derived species* yang berbahaya seperti *hydroxyl radicals*. Radikal tersebut memiliki kemampuan untuk mengoksidasi dan merusak molekul seperti DNA, menyebabkan *cross-linking* dan pemotongan rantai. *Hydroxyl radicals* juga merusak struktur protein dan lipid serta komponen ECM seperti hyaluronan.¹

Fragmen hyaluronan itu sendiri sangat angiogenik dan inflamasi serta merangsang produksi kaskade sitokin inflamasi. Antioksidan dosis tinggi dalam kulit, seperti vitamin C dan E, serta *ubiquinone* dan *glutathione*, senyawa yang berharga ini musnah oleh paparan sinar matahari (UV). Untuk mencegah kaskade rangsangan matahari yang menyebabkan cedera oksidatif, agen topikal yang mengandung antioksidan

telah dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir. Awalnya, antioksidan ditambahkan sebagai stabilisator berbagai agen dermatologi dan kosmetik. Secara khusus, vitamin E lipofilik telah menjadi favorit sebagai bahan stabilisasi. Akan tetapi, setelah oksidasi, vitamin E terdegradasi menjadi metabolit pro-oksidatif sangat berbahaya. Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan konsentrasi antioksidan telah digunakan dalam agen kulit seperti dalam upaya untuk membuat kombinasi yang saling melengkapi atau untuk membuat bahan alternatif oksidatif dan mengurangi satu sama lain. Akhirnya, molekul seperti hyaluronan harus dilindungi oleh antioksidan topikal, untuk mencegah degradasi. Antioksidan topikal, melindungi terhadap kerusakan akibat radikal bebas serta menjaga integritas hyaluronan, mungkin memiliki efek besar terhadap pencegahan proses penuaan dan *photoaging*.^{1,11,12}

AGING

Kadar hyaluronan tinggi dalam sirkulasi janin dan menurun tak lama setelah lahir. Setelah mempertahankan tingkat yang stabil selama beberapa dekade, tingkat sirkulasi dari hyaluronan kemudian mulai meningkat lagi di usia lanjut. Peningkatan kadar hyaluronan yang beredar dalam sirkulasi darah juga ditemukan dalam sindrom penuaan dini, progeria dan sindrom Werner.^{13,14}

Peningkatan kadar hyaluronan dalam aliran darah menunjukkan penurunan fungsi sistem imun. Peningkatan hyaluronan diduga merupakan salah satu mekanisme immunosupresi pada janin. Munculnya kembali kadar hyaluronan yang tinggi pada usia lanjut mungkin menjadi salah satu mekanisme penurunan sistem imun pada orang tua. Semakin tingginya tingkat hyaluronan pada proses penuaan merupakan cerminan dari kerusakan reaksi hidrolitik, termasuk hyaluronidase yang mempertahankan keadaan hyaluronan agar tetap stabil.^{1,15}

Perubahan histokimia paling dramatis diamati pada kulit tua adalah penurunan tajam dalam jumlah hyaluronan di epidermis. Pada kulit tua, hyaluronan masih dijumpai dalam dermis, sedangkan hyaluronan epidermis telah menghilang seluruhnya. Sintesis hyaluronan epidermis dipengaruhi oleh dermis

dibawahnya dan juga oleh pengobatan topikal, seperti asam retinoat, Peningkatan ikatan hyaluronan dengan jaringan sejajar dengan hilangnya kolagen secara kontinyu seiring bertambah usia. Masing-masing proses ini berkontribusi terhadap dehidrasi kulit, atrofi, dan hilangnya elastisitas yang menjadi ciri khas kulit usia.^{1,5}

INFLAMASI AKUT DAN KRONIK

Peradangan kronis menyebabkan penuaan dini pada kulit, seperti pada pasien dengan dermatitis atopik. Proses inflamasi konstan menyebabkan penurunan fungsi barier kulit, disertai dengan hilangnya kelembaban kulit. Pada penelitian, kulit pasien tersebut mengandung penurunan kadar hyaluronan. Proses inflamasi akut berhubungan awalnya dengan peningkatan kadar hyaluronan, hasil dari sitokin yang dikeluarkan oleh leukosit polimorfonuklear, sel-sel utama dari proses inflamasi akut. Eritema, pembengkakan, hangat dari proses akut diikuti kemudian oleh penampilan karakteristik kering dan pembentukan kerutan.¹

PENYEMBUHAN LUKA

Sintesis dan degradasi ECM adalah komponen fundamental pada cedera jaringan dan penyembuhannya. Hyaluronan memiliki fungsi yang luar biasa dalam proses biologis ini. Setelah cedera jaringan, fragmen hyaluronan menumpuk. Produk degradasi hyaluronan dapat merangsang sel-sel inflamasi untuk menghasilkan kemokin dan sitokin yang merekrut sel inflamasi ke lokasi cedera untuk memodulasi dan menyembuhkan cedera jaringan.³

ECM dalam tahap awal penyembuhan luka kaya akan hyaluronan. Sel inflamasi, komponen yang diperlukan untuk proses normal penyembuhan luka juga banyak ditemukan. Pada orang dewasa, tingkat hyaluronan cepat mencapai maksimum dan kemudian turun dengan cepat, Penurunan tingkat hyaluronan diikuti dengan meningkatnya jumlah kondroitin sulfat, fibroblast, dan deposisi dari ECM yang kaya kolagen pada orang dewasa, sehingga penyembuhan luka sering menyebabkan pembentukan bekas luka. Pada janin, perbaikan luka dikaitkan dengan tingkat hyaluronan

yang tetap tinggi, dan hasil akhir adalah luka bebas dari bekas luka. Pengamatan tersebut dilakukan dalam janin kelinci dan domba dengan uji eksperimental. Oleh karena itu peningkatan kadar hyaluronan disimpulkan dapat menekan kejadian skar pada luka, kontraktur dan adhesi pada perbaikan luka orang dewasa.^{1,16}

Hyaluronan dapat memfasilitasi migrasi sel inflamasi dan fibroblas untuk penyembuhan luka. hyaluronan berperan dalam angiogenesis dan reepitelisasi luka. Sintesis hyaluronan meningkat juga berefek peningkatan migrasi keratinosit. Kandungan hyaluronan berubah selama penyembuhan lesi kulit, dan pada cairan luka orang dewasa dijumpai tertinggi pada 2-4 hari setelah cedera. Berat molekul hyaluronan adalah beberapa juta dalton, tapi dalam proses perbaikan jaringan itu mengalami *depolymerized*. Fragmen hyaluronan dengan berat molekul rendah dapat menumpuk dan efek biologisnya berbeda dari prekursor dengan berat molekul tinggi. Hyaluronan eksogen yang diaplikasikan untuk luka kulit mempercepat kontraksi luka dan meningkatkan aliran darah pada luka. Efek tergantung pada berat molekul. Pada aplikasi hyaluronan eksogen, kontraksi luka pada minggu pertama sangat cepat pada percobaan oleh *Slavkovsky, et al* yang dilakukan pada tikus dan itu hampir komplit pada hari ke 15. Area luka pada tikus dalah 60% dari ukuran aslinya pada hari 5. Hyaluronan eksogen dapat mendukung hiperplasia epitel. Hyaluronan memfasilitasi reorganisasi dan kontraksi kolagen selama fase penyembuhan.^{17,18}

TISSUE AUGMENTATION

Hyaluronan yang disuntikkan adalah salah satu biomaterial terbaru yang dikembangkan untuk menambah volume jaringan. Hyaluronan biasanya digunakan untuk koreksi defek jaringan dan menyempurnakan kontur wajah. Hyaluronan memiliki fungsi hidrasi alami dengan kemampuan mengikat air dalam volume yang banyak. Molekul ini dimodifikasi dalam bentuk larutan, *cross-linked*, gel dengan viskositas tinggi yang cocok untuk implantasi kulit.¹⁹

Hyaluronan memiliki berat molekul tinggi dan karena afinitas mengikat air yang dapat membentuk polimer terhidrasi dengan viskositas tinggi. Hyaluronan

dapat dimodifikasi untuk membentuk larutan, molekul *cross-linked* tinggi untuk meningkatkan biokompatibilitas dan bertahan lebih lama dalam jaringan. Gel ini dibuat dalam fermentasi kultur bakteri.¹⁹

AGEN TOPIKAL DAN HYALURONAN

α -Hydroxy acids

Kompres buah telah diterapkan pada wajah sebagai alat bantu kecantikan selama ribuan tahun. α -Hydroxy acids terkandung dalam ekstrak buah seperti asam tartarat dalam anggur, asam sitrat dalam buah jeruk, asam malat dalam apel, dan asam mandelic dalam almond dan aprikot, dianggap berguna untuk peremajaan kulit. α -Hydroxy acids menstimulasi produksi hyaluronan dalam kultur fibroblas dermal. Hasil olahan alkali tersebut lebih kepada pada efek *peeling* bukan pada kemampuan α -Hydroxy acids untuk merangsang deposisi hyaluronan. Lactic acid, citric acid, dan glycolic acid, umumnya terkandung dalam α -hydroxy yang ada pada kosmetik, memiliki aktivitas bervariasi terhadap stimulasi hyaluronan pada fibroblas dermis.^{1,20}

Asam retinoat dan turunannya

Aplikasi topikal dari turunan asam retinoat dapat mengurangi tanda penuaan dan *photodamage*. Perbaikan awal pada kerutan dan tekstur kulit berkorelasi dengan deposit hyaluronan di epidermis. Meskipun vitamin D dianggap sebagai "*sunshine vitamin*," vitamin A lebih superior sebagai penangkal untuk efek buruk paparan sinar matahari dan diasumsikan dapat mencegah dan memperbaiki *photodamage* kulit. Aplikasi derivatif vitamin A dapat memperbaiki kerusakan akibat sinar matahari pada kulit, kekasaran, kerutan, dan pigmentasi yang tidak merata. Aplikasi derivat vitamin A menjadi modalitas pengobatan yang jelas. Aplikasi topikal vitamin A meningkatkan hyaluronan di lapisan epidermis, setelah pengobatan jangka panjang.²¹

Steroid

Pengobatan topikal dan sistemik dengan glukokortikoid menginduksi atrofi kulit dan tulang, serta sejumlah organ lain, dengan penurunan GAGs,

khususnya, hyaluronan. Pada konsentrasi rendah, hidrokortison mempertahankan sintesis aktif dan omset hyaluronan di epidermis, sedangkan pada konsentrasi tinggi, hidrokortison mengurangi konten hyaluronan epidermal. Konsentrasi tinggi kortison juga meningkatkan diferensiasi terminal keratinosit dan mengurangi tingkat proliferasi sel. Hidrokortison juga merupakan inhibitor poten sintesis hyaluronan dalam fibroblas. Edema adalah 1 dari 4 tanda kardinal peradangan akut. Kemampuan glukokortikoid untuk menekan peradangan terjadi salah satunya merupakan kemampuannya untuk menekan deposit hyaluronan, yang merupakan mekanisme utama pembengkakan yang terjadi selama respon inflamasi.¹

KESIMPULAN

Kelembaban alami kulit dikaitkan dengan konten hyaluronannya. Properti penting hyaluronan adalah kemampuannya untuk menahan air, lebih kuat dari sintesis atau senyawa alami yang diketahui. Bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah, larutan air dari hyaluronan memiliki viskositas yang sangat tinggi. Hyaluronan berperan penting untuk menahan air dan banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang baik. Aplikasi hyaluronan dalam produk kosmetik untuk kulit ditujukan untuk melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga mencapai efek anti kerut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspect of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol.* 2008; 26:106-22.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan) a review. *Vet Med.* 2008;53:397-411.
3. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in Tissue Injury and Repair. *Ann Rev Cell Dev Biol.* 2007;23:435-61
4. Zhao M, Yoneda M, Ohashi Y, Kurono S, Iwata H, Ohnuki Y, et al. Evidence for the covalent binding of SHAP, heavy chains of inter-alpha-trypsin inhibitor to hyaluronan. *J Biol Chem.* 2005;270:26657-63.
5. Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J Invest Dermatol.* 2004;102:385-9.
6. Tammi R, Pasonen-Seppanen S, Kolehmainen E, Tammi M. Hyaluronan synthase induction and hyaluronan accumulation in mouse epidermis following skin injury. *J Invest Dermatol.* 2005;124(5):898-905.
7. Tammi R, Saamanen AM, Maibach HI. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol.* 2001;97:126-30.
8. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV.* 2005;19:308-18.
9. Farwick M, Lersch P, Strutz G. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid: Its Effects on Epidermal Gene Expression and Skin Ageing. *SOFW Journal.* 2008;134:1-6.
10. Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol.* 2006;135:867-75.
11. Uchiyama H, Dobashi Y, Ohkouchi K, Nagasawa K. Chemical change involved in the oxidative reductive depolymerization of hyaluronic acid. *J Biol Chem.* 2000;265:7753-9.
12. Thiele JJ, Traber MG, L LP. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photooxidation. *J Invest Dermatol* 2008;110:756-61.
13. Yannariello-Brown J, Chapman SH, Ward WF, Pappas TC, Weigel PH. Circulating hyaluronan levels in the rodent: effects of age and diet. *Am J Physiol.* 2005;268:C952-7.
14. Brown WT. Progeria: a human-disease model of accelerated aging. *Am J Clin Nutr.* 2002;55:1222S-4s.
15. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med.* 2006;28:241-53.
16. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg.* 2001;213:292-6.
17. Slavkovsky R, Kohlerova R, Jiroutova A, Hajzlerova M, Sobotka L, Cermakova E, et al. Effects of hyaluronan and iodine on wound contraction and granulation tissue formation in rat skin wounds. *CED.* 2009:373-9.
18. Dechert TA, Ducale AE, Ward SI, Yager DR. Hyaluronan

in human acute and chronic dermal wounds. *Wound Rep Reg.* 2006;14:252-8.

19. Lundin A, Berne B, Michaelsson G. Topical retinoic acid treatment of photoaged skin: its effects on hyaluronan distribution in epidermis and on hyaluronan and retinoic acid in suction blister fluid. *Acta Derm Venereol.* 2002;72:423-7.
20. Wang Z, Boudjelal M, Kang S. Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency,

preventable by all-trans retinoic acid pre-treatment. *Nat Med.* 2009;5:418-22.

21. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC, et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;34:187-95.