

# การใช้ยาในการป้องกันและชะลอการเสื่อมสภาพของผิวหนัง

วริษา พงศ์เรขานนท์

## Drug Used for Prevention and Treatment of Skin Aging.

Varisa Pongrakhananon

Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok, 10330, Thailand.

E-mail: iamrisa@gmail.com

Songkla Med J 2012;30(5):287-298

### บทคัดย่อ:

ผิวหนังเป็นอวัยวะสำคัญ นอกจากจะทำหน้าที่ป้องกันสิ่งอันตรายจากภายนอกแล้ว ยังมีบทบาทสำคัญต่อรูปลักษณ์ความสวยงาม การเสื่อมสภาพของผิวหนังถือเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักที่ส่งผลต่อรูปลักษณ์ความสวยงามภายนอก การเสื่อมสภาพของผิวหนังนั้นเกิดจากปัจจัยหลัก 2 ประการ ได้แก่ ปัจจัยภายในซึ่งเป็นกระบวนการสะสมที่เกิดขึ้นเองตามเวลา เป็นการเสื่อมสภาพของกระบวนการซ่อมแซมและการสร้างองค์ประกอบของผิวหนัง ซึ่งความรุนแรงและความไวในการเกิดผิวเสื่อมสภาพสามารถถูกกระตุ้นด้วยปัจจัยที่สอง คือ ปัจจัยภายนอก ได้แก่ แสงแดด มลภาวะ การสูบบุหรี่ และความเครียด โดยปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านโครงสร้างและส่วนประกอบของเส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอีลาสตินและองค์ประกอบอื่นในชั้นผิวหนัง ส่งผลให้เกิดริ้วรอย ผิวหนังขาดความกระชับ นอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์เมลานोไซต์ (melanocyte) ทำให้เกิดความผิดปกติของการสังเคราะห์เม็ดสี จึงทำให้เกิดจุดต่างด่างตามมา ปัจจุบันมียาและเวชภัณฑ์ต่างๆ ทั้งที่ได้รับการยอมรับให้มีการใช้ในการรักษา ป้องกันผิวเสื่อมสภาพ และบางส่วนยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก บทความปริทัศน์นี้เป็นการรวบรวมข้อมูลทางเภสัชวิทยาโมเลกุลของยาและเวชภัณฑ์เพื่อเพิ่มความเข้าใจและเป็นประโยชน์ในการป้องกันและรักษาผิวหนังเสื่อมสภาพ

**คำสำคัญ:** การต้านการเสื่อมสภาพ, การเสื่อมสภาพจากแสงแดด, ผิวหนังถูกทำลาย

**Abstract:**

Skin plays an important role not only for prevention of damage from the environment, but also for individual appearance. Skin aging, the major characteristic impacting skin appearance, is caused by intrinsic (chronological) and/or extrinsic factors. Intrinsic factors are an accumulative process involved with the decrease in the skin's ability to repair and regenerate, which can be accelerated by extrinsic factors such as ultraviolet radiation, pollution, smoking and stress. These factors lead to the destruction and damage of collagen and elastic tissue as well as inadequacy in the portion of skin components, resulting in fine wrinkles, loss of skin strength, and skin dryness. Furthermore, morphological and characteristic changes of melanocyte cause spot pigmentation. At present, there are several medications approved and some are undergoing clinical study for prevention and treatment of skin aging. This review includes molecular pharmacology of these medications which would bring better understanding and benefit in clinical outcome.

**Key words:** antiaging, photoaging, skin damage

**บทนำ**

ผิวหนังของมนุษย์เป็นอวัยวะที่สำคัญ ทำหน้าที่ป้องกันอันตรายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก ควบคุมอุณหภูมิและขับถ่ายของเสีย นอกจากนั้นยังมีผลต่อรูปปลักษณ์ความสวยงาม ผิวหนังที่มีลักษณะเสื่อมสภาพมีผลสำคัญต่อรูปปลักษณ์ภายนอก ทำให้ขาดความมั่นใจและส่งผลกระทบต่อบุคลิกภาพ ผิวหนังที่เสื่อมสภาพมีลักษณะคือ ขาดความชุ่มชื้น แห้งกร้าน และมีริ้วรอย ในปัจจุบันการเสื่อมสภาพของผิวหนังนับเป็นสิ่งที่ผู้คนเริ่มให้ความสนใจและดูแลเอาใจใส่มากขึ้น การเสื่อมสภาพของผิวหนังเกิดได้จาก 2 ปัจจัยหลัก ได้แก่ ปัจจัยภายในและปัจจัยภายนอก<sup>1</sup> ปัจจัยภายในเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม<sup>2</sup> ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงการเสื่อมสภาพของผิวหนังประเภทนี้ ไม่สามารถมองเห็นจากภายนอก การเปลี่ยนแปลงนี้เกี่ยวข้องกับการรบกวนการสร้างเซลล์ผิวหนังจากเซลล์ต้นกำเนิดและลดความสามารถในการแบ่งเซลล์ ในขณะที่ปัจจัยภายนอกเกิดจากการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งรังสีอัลตราไวโอเลตจากแสงแดด<sup>3</sup> ส่งผลให้โครงสร้างภายในผิวหนังมีการจัดเรียงตัวที่ผิดปกติไป สำหรับปัจจัยภายนอกอื่นที่เป็นตัวเร่งให้ผิวหนังเสื่อมสภาพอย่างรวดเร็ว ได้แก่ มลภาวะ<sup>4</sup>

การสูบบุหรี่<sup>5</sup> และความเครียด<sup>6</sup> เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น อัตราการสร้างเซลล์ผิวหนังใหม่มาทดแทนเซลล์เดิมที่ตายไปก็จะช้าลงด้วย ในผู้ใหญ่ที่มีผิวสุขภาพดีจะมีระยะเวลาในการสร้างและผลัดเซลล์ผิวหนังใหม่ทุก 28 วัน แต่ในผู้สูงอายุอาจจะยาวนานถึง 40-60 วัน<sup>7</sup> ในผิวหนังที่เสื่อมสภาพจะมีจำนวนเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) ลดลง<sup>8</sup> เซลล์ใหม่ที่สร้างขึ้นทดแทนเซลล์ที่ตายจะมีจำนวนลดลง การสร้างคอลลาเจนก็จะลดลงเช่นกัน<sup>9</sup> ส่งผลให้เกิดริ้วรอยและความเต่งตึงกระชับของผิวหนังลดลงตามไปด้วย นอกจากนั้นยังพบว่าต่อมไขมันจะลดการสร้างน้ำมัน<sup>10</sup> ทำให้ผิวหนังแห้งขาดความชุ่มชื้น

ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์เวชสำอางในการป้องกันและรักษาการเสื่อมสภาพของผิวมากมาย อย่างไรก็ตาม ผู้บริโภคที่จะเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว มีความจำเป็นที่จะต้องมีความรู้ในส่วนประกอบต่างๆ มีคุณสมบัติในการป้องกันและรักษาการเสื่อมสภาพของผิวได้จริงหรือไม่ และเพื่อให้เกิดความเข้าใจ ในบทนี้จะกล่าวถึงสาระสำคัญของยาที่มีอยู่ในเวชสำอางที่ใช้ในการป้องกันและรักษาการเสื่อมสภาพของผิวหนังที่มีอยู่ในปัจจุบันตามกลไก (ตารางที่ 1) ดังนี้

ตารางที่ 1 ยาและเวชสำอางที่ใช้ในการป้องกันและรักษาการเสื่อมสภาพของผิวหนังและกลไกการออกฤทธิ์

| ยาและเวชสำอางที่ใช้ในการป้องกัน<br>และรักษาการเสื่อมสภาพของผิวหนัง                                                                                                                                                            | กลไกการออกฤทธิ์                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ ได้แก่ retinoids, tazarotene, adapalene และ seletinoid G                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- กระตุ้นการผลิตเซลล์ผิวหนัง</li> <li>- กระตุ้นชีวสังเคราะห์ของ glycosaminoglycans ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น</li> <li>- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ยับยั้งการทำลายคอลลาเจน</li> <li>- ลดการเกิดริ้วรอยเหี่ยวย่น</li> </ul>                     |
| 2. ฮอรัโมนทดแทนเอสโตรเจน (estrogen replacement therapy; ERT)                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ออกฤทธิ์จับกับตัวรับ estrogen receptor <math>\alpha</math> และ <math>\beta</math></li> <li>- เพิ่มความหนาและความแข็งแรงของชั้นผิวหนัง</li> <li>- ช่วยในการอุ้มน้ำของผิวหนัง ลดการแห้งกร้านของผิวหนัง</li> <li>- ชะลอการหย่อนคล้อยของผิวหนัง ลดการเกิดริ้วรอย</li> </ul> |
| 3. สารต้านอนุมูลอิสระ                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดความไม่เสถียรของอนุมูลอิสระผ่านการจับกับอนุมูลอิสระโดยตรงหรือช่วยเสริมฤทธิ์สารต้านอนุมูลอิสระอื่นๆ</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| 3.1 วิตามินซีและอนุพันธ์ของวิตามินซี ได้แก่ magnesium L-ascorbyl-2-phosphate, ascorbic acid 2-O- $\alpha$ -glucoside                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- สร้างเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติน เพิ่มความยืดหยุ่นให้กับผิว</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |
| 3.2 วิตามินอี                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ยับยั้งเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP)-1 การทำลายคอลลาเจนลดลง</li> <li>- ยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ tyrosinase-related protein 1 และ tyrosinase ลดการสร้างเม็ดสีเมลานิน</li> </ul>                                                                              |
| 3.3 Coenzyme Q10                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP)-1 ยับยั้งการทำลายคอลลาเจน</li> <li>- กระตุ้นการสังเคราะห์ laminin และคอลลาเจน</li> </ul>                                                                                                                          |
| 3.4 สารกลุ่ม polyphenol ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epigallocatechin</li> <li>- สารสกัดจากใบแปะก๊วย</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ยับยั้งเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMPs) ยับยั้งการทำลายคอลลาเจน</li> <li>- เพิ่มจำนวนเซลล์สร้างเส้นใยและกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน</li> <li>- ลดริ้วรอยและเพิ่มความชุ่มชื้น</li> </ul>                                                                              |
| 4. Alpha hydroxyl acid (AHA)                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- เพิ่มการสร้างสาร glycosaminoglycan, hyaluronic acid และ ground substance ทำให้ผิวชุ่มชื้น</li> <li>- เพิ่มการสร้างสารเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติน ช่วยให้ริ้วรอยจางลง</li> </ul>                                                                                           |
| 5. สารป้องกันแสงแดด ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para-aminobenzoic acid (PABA), aminobenzoates, cinnamates, salicylates, benzophenone และ oxybenzone</li> <li>- Titanium dioxide และ zinc oxide</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- การป้องกันทางเคมีโดยใช้สารดูดกลืนรังสี ultraviolet (UV)</li> <li>- การป้องกันทางกายภาพโดยการกระจายและสะท้อน UV กลับ</li> </ul>                                                                                                                                          |

### 1. ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ

ยาทาภายนอกกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ เป็นยากลุ่มแรกที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษาผิวเสื่อมสภาพมานานกว่า 20 ปี ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วยวิตามินเอ (retinol) อนุพันธ์ของวิตามินเอจากธรรมชาติ เช่น retinaldehyde retinoic acid และ retinyl ester และอนุพันธ์วิตามินเอสังเคราะห์ เช่น retinoids หรือ tretinoin ซึ่งวิตามินเอและอนุพันธ์ของวิตามินเอมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการต่างๆ ภายในเซลล์ ได้แก่ การเจริญเติบโตของเซลล์ และการแบ่งเซลล์ โดยวิตามินเอและอนุพันธ์ของวิตามินเอจะจับกับตัวรับ cellular retinoic acid binding protein (CRABP) ภายในไซโตพลาสซึม และ retinoic acid receptors (RARs) ที่นิวเคลียสภายในเซลล์<sup>11</sup> ส่งผลให้เกิดกระบวนการทางชีวภาพตามมา ในเซลล์ผิวหนังทั่วไปนอกจากมีตัวรับ retinoic acid receptors (RARs) ที่นิวเคลียสของเซลล์ ยังพบตัวรับชนิด Retinoid X Receptors (RXRs) ด้วย<sup>12</sup> ซึ่งมีความจำเพาะกับเรตินอยด์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมเซลล์ผิวที่เสื่อมสภาพจากแสงแดด โดยกระตุ้นการผลิตเซลล์ผิวหนัง ทำให้ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) หนาและแข็งแรงมากขึ้น และกระตุ้นชีวสังเคราะห์ของ glycosaminoglycans ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น จากการศึกษาพบว่า ยาในกลุ่มนี้จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ส่งผลให้ยับยั้งการทำลายคอลลาเจนและช่วยลดเลือนริ้วรอย<sup>13</sup> รวมทั้งทำให้ผิวเนียนเรียบ ลดการเกิดผิวต่างคล้ำ สีผิวไม่สม่ำเสมอ<sup>14</sup> การรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้จะเห็นผลชัดเจนเมื่อใช้อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อยประมาณ 3-12 เดือน<sup>15,16</sup> อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น มีอาการระคายเคืองได้ง่าย ผิวแห้ง และทำให้ผิวมีความไวต่อแสงแดดมากขึ้น ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มนี้ขึ้นมา ตัวอย่างเช่น tazarotene, adapalene และ seletinoid G รวมทั้งพัฒนารูปแบบสูตรตำรับที่ทำให้อาการข้างเคียงลดลง และผู้ใช้ยาสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้เพิ่มมากขึ้น

**Tazarotene** เป็นยาที่อยู่ในรูป prodrug หลังจากทาไปแล้วจะถูกเปลี่ยนเป็น tazarotenic acid ซึ่งสามารถออกฤทธิ์เมื่อเข้าสู่ภายในเซลล์จะจับกับตัวรับ RAR ชนิด  $\beta$  และ  $\gamma$  ในนิวเคลียส ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการแบ่งเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ และการอักเสบ จากการศึกษาของ Sefton และคณะ<sup>17</sup> พบว่า ยา tazarotene ชนิดเจล ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 สามารถทำให้รอยคล้ำจางลง ลดริ้วรอยเหี่ยวย่นในผู้ป่วยที่มีผิวเสื่อมสภาพจากแสงแดดภายในระยะเวลาประมาณ 3 เดือน เมื่อใช้ยา tazarotene ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01, 0.025, 0.05 และ 0.1 เปรียบเทียบกับ tretinoin ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ชนิดครีม และยาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีผิวหน้าเสื่อมสภาพจากแสงแดด พบว่า ยา tazarotene สามารถลดริ้วรอยจุดด่างดำ และสามารถลดขนาดรูขุมขน ทำให้ผิวเรียบเนียนขึ้นได้ด้วย<sup>14</sup>

**Adapalene** เป็นยาที่พัฒนาจาก retinoid เช่นเดียวกับยา tazarotene เมื่อเข้าสู่ภายในเซลล์ จะจับกับตัวรับ RAR ทั้งชนิด  $\beta$  และ  $\gamma$  ในนิวเคลียส เนื่องจากยานี้มีความจำเพาะเจาะจงกับตัวรับ จึงช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น อีกทั้ง adapalene ยังมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาสิวอีกด้วย แต่ฤทธิ์ในการรักษาผิวเสื่อมสภาพยังไม่ได้มีการศึกษาอย่างแพร่หลายมากนัก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Kang และคณะ<sup>18</sup> พบว่าหลังจากการใช้ยา adapalene ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 หรือ 0.3 วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีผิวเสื่อมสภาพ สามารถลดกระแดด (solar lentigenes) ได้ภายในระยะเวลา 1 เดือนหลังการใช้ยา และสีผิวบริเวณรอยโรคกระแดดจางลงประมาณร้อยละ 57-59 ภายในระยะเวลา 9 เดือนหลังการใช้ยา นอกจากนี้ยังพบว่า ยา adapalene สามารถลดเลือนริ้วรอย<sup>18</sup> และลดฝ้า<sup>19</sup> ดังนั้นยานี้จึงเป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาผิวเสื่อมสภาพ โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียง และอาการระคายเคืองที่เกิดขึ้นได้จากยาทาอนุพันธ์วิตามินเอกลุ่มแรก

**Seletinoid G** เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาล่าสุด สามารถนำมาใช้รักษาผิวเสื่อมสภาพทั้งที่เกิดจากปัจจัยภายในตามอายุและปัจจัยภายนอก เช่น แสงแดด<sup>20</sup> โดยยา seletinoid G มีความจำเพาะกับตัวรับ RAR ชนิด  $\gamma$  เท่านั้น ซึ่งเป็นตัวรับหลักที่พบในเซลล์ผิวหนังกำพร้า จากการศึกษาของ Kim และคณะ<sup>20</sup> พบว่า ยา seletinoid G ช่วยเพิ่ม procollagen type 1, tropoelastin และ fibrillin-1 ส่งผลให้เกิดริ้วรอยลดลง ลดความหย่อนคล้อยของผิวหนัง และลดการสร้างเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ที่ทำลายคอลลาเจน รวมทั้งไม่พบการระคายเคืองผิวหนังซึ่งพบในยาอื่นๆ ในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ

## 2. การให้ฮอร์โมนทดแทนเอสโตรเจน (estrogen replacement therapy; ERT)

เอสโตรเจนมีผลต่อการทำงานของเซลล์ต่างๆ ในร่างกายเช่นเดียวกับในเซลล์ผิวหนัง โดยเอสโตรเจนจะออกฤทธิ์จับกับตัวรับ estrogen receptor  $\alpha$  และ  $\beta$  (ER- $\alpha$  และ - $\beta$ ) ในนิวเคลียส ซึ่งในผิวหนังจะพบตัวรับชนิด ER- $\beta$  มากกว่า<sup>21</sup> ส่งผลทำให้ผิวหนังมีความยืดหยุ่น มีความสามารถในการอุ้มน้ำ ทำให้ผิวมีความชุ่มชื้น<sup>22</sup> นอกจากนี้เอสโตรเจนยังสามารถช่วยป้องกันและชะลอการเสื่อมสภาพของผิวโดยเพิ่มความหนาและความแข็งแรงของชั้นผิวหนังและลดการเกิดรอยย่น<sup>23</sup> จากการศึกษาพบว่าปริมาณเอสโตรเจนในร่างกายมีความสัมพันธ์กับปริมาณคอลลาเจนในผิวหนัง<sup>24</sup> ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนพบว่าผิวหนังบางลงและมีปริมาณคอลลาเจนลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน<sup>24</sup> รวมทั้งความสามารถในการอุ้มน้ำของผิวด่าง เนื่องจากมีการศึกษาในหนูพบว่าเอสโตรเจนมีผลต่อปริมาณไขมัน และ glycosaminoglycan ในผิวหนัง<sup>25,26</sup> และความสามารถในการอุ้มน้ำของผิวหนังขึ้นอยู่กับปริมาณไขมันในชั้นผิวหนังชั้น stratum corneum ที่ทำหน้าที่ป้องกันการสูญเสียน้ำและปริมาณของ glycosaminoglycan ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จับกับน้ำในชั้นผิวหนัง<sup>27</sup> จึงเป็นสาเหตุที่ผิวหนังของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนขาดความชุ่มชื้น แห้งกร้าน การเกิดริ้วรอยและความ

หย่อนคล้อยของผิวหนังเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและส่วนประกอบในชั้นผิวหนัง ได้แก่ ปริมาณคอลลาเจน<sup>28</sup> และเส้นใยอีลาสติน<sup>29</sup> ซึ่งหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณส่วนประกอบนี้ คือ ฮอร์โมนเอสโตรเจน มีการศึกษาพบว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่เคยได้รับฮอร์โมนทดแทน มักจะมีผิวหนังหย่อนคล้อย ขาดความกระชับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน<sup>30</sup> และจากการศึกษาของ Creidi และคณะ<sup>31</sup> พบว่า การใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของเอสโตรเจนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน สามารถช่วยลดริ้วรอยได้อย่างมีนัยสำคัญ

ฮอร์โมนที่ใช้ทดแทนควรมีส่วนประกอบของทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน เนื่องจากการใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งของมดลูก<sup>32</sup> จึงควรใช้ร่วมกับโปรเจสเตอโรนเพื่อเป็นการป้องกันภาวะดังกล่าว จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบใช้แผ่นแปะผิวหนังที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว แผ่นแปะผิวหนังที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับยาเหน็บช่องคลอดโปรเจสเตอโรน หรือรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับยาเหน็บช่องคลอดโปรเจสเตอโรน พบว่าผิวหนังของผู้หญิงในกลุ่มนี้มีความชุ่มชื้น ยืดหยุ่น และหนากว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนอย่างเห็นได้ชัด<sup>33</sup> นอกจากนี้ จากการศึกษาโดยการทาครีมเอสโตรเจนที่มีส่วนประกอบของ estradiol ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01 และ estriol ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีผิวหนังเสื่อมสภาพ พบว่า ผิวมีความแข็งแรง มีความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น ริ้วรอยตื้นขึ้นโดยไม่พบอาการข้างเคียงไม่พึงประสงค์<sup>34</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเอสโตรเจนเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดฝ้า เป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยารับประทานคุมกำเนิด<sup>35,36</sup> ดังนั้นการใช้เอสโตรเจนควรอยู่ภายใต้การกำกับและคำแนะนำของแพทย์อย่างใกล้ชิด เพื่อติดตามประเมินผล การรักษาและป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

### 3. สารต้านอนุมูลอิสระ

ในภาวะปกติ สารอนุมูลอิสระจะเกิดขึ้นภายในร่างกายตลอดเวลาจากกระบวนการหายใจและการเผาผลาญพลังงาน แต่ไม่พบว่าเกิดอันตรายกับเซลล์เนื่องจากร่างกายของเรามีกระบวนการกำจัดสารเหล่านี้<sup>37</sup> เช่น สว่างเอนไซม์มาทำลาย ทำให้สารอนุมูลอิสระอยู่ในระดับสมดุล ปริมาณสารอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์เกิดได้จากเอนไซม์ที่ทำลายสารอนุมูลอิสระลดลง หรือมีปริมาณสารอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นที่เกิดจากการกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ มลพิษในอากาศ โอโซน ไนโตรออกไซด์ ไนโตรเจนไดออกไซด์ ฝุ่น ควันทูบรี รังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดด พบว่ารังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดดเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดจำนวนสารอนุมูลอิสระมากมายในเซลล์ผิวหนัง<sup>38</sup> สารอนุมูลอิสระมีผลทำให้ต่อไขมันทำงานผิดปกติ มีการขับไขมันเพิ่มขึ้น<sup>39</sup> มีผลต่อการสร้างเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นในเมลานินไซต์ ส่งผลให้ผิวคล้ำขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นให้เพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานิน<sup>40</sup> ได้แก่ melanogenic factors tyrosinase และ tyrosinase-related protein 1 นอกจากนี้ยังเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP)-1 โดยถูกกระตุ้นผ่านทาง c-Jun N-terminal kinase ซึ่งมีผลเร่งการทำลายคอลลาเจน<sup>41</sup> อย่างไรก็ตามร่างกายได้มีกลไกการป้องกันอันตรายและความเสื่อมของร่างกาย โดยการสร้างเอนไซม์ที่ทำลายสารอนุมูลอิสระภายในเซลล์ผิวหนัง<sup>37</sup> ได้แก่ superoxide dismutase, catalase และ glutathione รวมทั้งสารต้านอนุมูลอิสระอื่นๆ ได้แก่ tocopherol หรือวิตามินอี<sup>42</sup> coenzyme Q10<sup>43</sup> ascorbate หรือวิตามินซี<sup>44</sup> carotenoids หรือวิตามินเอ<sup>45</sup> และสารต้านอนุมูลอิสระจากธรรมชาติ สารต้านอนุมูลอิสระจะทำหน้าที่ลดความเสถียรของอนุมูลอิสระผ่านการจับกับอนุมูลอิสระโดยตรง หรือช่วยเสริมฤทธิ์ให้สารต้านอนุมูลอิสระอื่นๆ หากปริมาณสารอนุมูลอิสระยังมากขึ้นจนเกินภาวะสมดุลทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ในร่างกายได้ สารอนุมูลอิสระจะไปทำลายดีเอ็นเอ โปรตีน ไขมัน ส่วนประกอบของ

เซลล์ เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เซลล์เสื่อมสภาพ ตายเร็วกว่าปกติและทำให้ผิวหนังเสื่อมสภาพได้<sup>46,47</sup>

**วิตามินซี** มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันเซลล์จากการทำลายของสารอนุมูลอิสระ และช่วยให้ร่างกายนำสารต้านอนุมูลอิสระตัวอื่นๆ กลับมาใช้ได้ใหม่ รวมทั้งเป็นปัจจัยสำคัญในการเปลี่ยน proline และ lysine ไปเป็น hydroxyproline และ hydroxylysine<sup>48,49</sup> ที่เป็นส่วนสำคัญในการสร้างเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติน ซึ่งช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับผิวหนัง นอกจากนั้นวิตามินซียังสามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน<sup>50</sup> และกระตุ้นการสร้างเส้นใยคอลลาเจน<sup>51</sup> มีการศึกษาพบว่า การทาสารต้านอนุมูลอิสระที่ประกอบด้วย ascorbic acid ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 และ tetrahexyldecyl ascorbate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 7 สามารถลดริ้วรอยและกระตุ้นการสร้างเส้นใยคอลลาเจนอย่างมีนัยสำคัญ<sup>51</sup> นอกจากนี้พบว่า sodium ascorbate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 สามารถลดรอยแดงรอบดวงตา<sup>52</sup> ถึงแม้ว่าวิตามินซีจะมีประสิทธิภาพสูง แต่มีปัญหาด้านการดูดซึมผ่านผิวหนัง รวมทั้งมีความไม่คงตัวต่อแสงแดดและสภาพอากาศ จึงได้มีการพัฒนาอนุพันธ์ของวิตามินซีร่วมกับสารประกอบอื่นเพื่อเพิ่มความคงตัวของยา เช่น magnesium L-ascorbyl-2-phosphate<sup>53</sup>, ascorbic acid 2-O- $\alpha$ -glucoside<sup>54</sup> เป็นต้น

**วิตามินอี** เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญสามารถลดการเกิดรอยแดงและป้องกันการทำลายไขมันจากสารอนุมูลอิสระ ได้มีผลการศึกษาจากการเพาะเลี้ยงเซลล์สร้างเส้นใย พบว่าวิตามินอีสามารถลดการแสดงออกของเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP)-1 ผ่านการยับยั้งการทำงานของ protein kinase C<sup>55</sup> ส่งผลให้การทำลายคอลลาเจนลดลง และลดริ้วรอยในผิวหนังของหนู โดยลดสารอนุมูลอิสระจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต<sup>42</sup> รวมทั้งจากการศึกษาเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานินไซต์ (melanocyte) ของหนูพบว่า วิตามินอีช่วยยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานินโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase-related protein 2 และ tyrosinase อีกด้วย<sup>56</sup>

**Coenzyme Q10** มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารอาหารที่เซลล์รับเข้าไปให้เป็นพลังงานในรูป ATP และช่วยสลายประจุของสารอนุมูลอิสระซึ่งเกิดขึ้นในกระบวนการสร้างพลังงานระดับเซลล์ เพื่อทำให้เซลล์ของร่างกายทำงานได้เป็นปกติ สามารถป้องกันสารพันธุกรรมจากการทำลายของรังสีอัลตราไวโอเล็ต และยับยั้งการสร้างเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP)-1 ผ่านการลดการแสดงออกของ IL-6<sup>43</sup> และพบว่าการทาครีมที่ส่วนผสมของ coenzyme Q10 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 เป็นเวลา 5 สัปดาห์ สามารถลดริ้วรอยได้<sup>43</sup> นอกจากนี้ coenzyme Q10 ช่วยเร่งการสร้างสารประกอบของเซลล์ผิวหนัง เช่น laminin 332 จากเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) และคอลลาเจนจากเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast)<sup>57</sup> ทำให้ผิวยืดหยุ่นและกระชับ coenzyme Q10 จึงสามารถนำมาใช้รักษาผิวหนังที่เสื่อมสภาพได้

**สารกลุ่ม polyphenol** เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้จากพืช เช่น epigallocatechin (EGCG) จากชาเขียว มีการศึกษาในหนูพบว่า การรับประทาน EGCG เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์จะช่วยทำให้ผิวหนังแข็งแรง เพิ่มค่า minimal erythema dose และสามารถป้องกันผิวหนังจากการทำลายของรังสีอัลตราไวโอเล็ต<sup>58</sup> และการศึกษาจากเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า EGCG สามารถป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ตที่ไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP) ผ่านทาง mitogen activated protein kinase-responsive (MAPK) ส่งผลให้การสลายคอลลาเจนลดลง<sup>59</sup> นอกจากนี้ สารในกลุ่ม polyphenol อื่นๆ เช่น สารสกัดจากใบแปะก๊วย จากการศึกษานี้เซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า สารสกัดจากใบแปะก๊วยสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างเส้นใยและกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน<sup>60</sup> รวมทั้งสูตรตำรับครีมที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วยสามารถลดริ้วรอยและเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังภายใน 4 สัปดาห์ได้<sup>61</sup>

#### 4. สารในกลุ่ม alpha hydroxy acid (AHA)

Alpha hydroxy acid (AHA) เป็นกรดผลไม้มักพบในมะนาว อ้อย แอปเปิ้ล และมะขาม AHA

นอกจากจะเป็นที่ยอมรับในเรื่องการกระตุ้นการผลิตเซลล์ผิวแล้ว<sup>62</sup> ยังสามารถนำมาใช้รักษาผิวหนังเสื่อมสภาพ โดยเพิ่มการสร้างสาร glycosaminoglycans และ ground substances<sup>63</sup> ในชั้นผิวหนังแท้ ทำให้ผิวสามารถอุ้มน้ำได้ดี มีความชุ่มชื้นและยืดหยุ่น มีการศึกษาพบว่า การทาสาร AHA สามารถเพิ่มความสมบูรณ์ของผิวหนัง เพิ่มปริมาณของ hyaluronic acid และ glycosaminoglycans<sup>63</sup> เช่นเดียวกับการเพิ่มปริมาณเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติน<sup>64</sup> ช่วยให้ริ้วรอยลดลง ทำให้มีการแพร่ของสารอาหารระหว่างเซลล์ผิวหนังชั้นบนดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยลดรอยคล้ำ สิวที่ไม่สม่ำเสมอ กระแดด<sup>65</sup> ซึ่งเป็นการเสื่อมสภาพจากแสงแดดด้วย

#### 5. สารป้องกันแสงแดด

การเสื่อมสภาพของผิวหนังเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นเองในแต่ละบุคคล โดยถูกกระตุ้นด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต ซึ่งการป้องกันที่ดีที่สุดคือ การหลีกเลี่ยงแสงแดด โดยการสวมหมวก สวมเสื้อแขนยาว กางเกงขายาว หรือการใช้เวชสำอางเพื่อป้องกันแสงแดด จากการศึกษพบว่า การใช้เวชสำอางในการป้องกันแสงแดดที่มี Sun Protection Factor (SPF) เท่ากับ 15 ตั้งแต่ช่วงอายุประมาณ 18 ปี ยังสามารถลดอัตราเสี่ยงการเกิดมะเร็งที่ผิวหนังประมาณร้อยละ 80 ด้วย<sup>66</sup> ดังนั้น การปกป้องจากแสงแดดควรจะเริ่มตั้งแต่เยาว์วัย การใช้เวชสำอางในการปกป้องแสงแดดจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดอันตรายที่เกิดจากการสัมผัสกับแสงแดดโดยตรง ช่วยชะลอการเสื่อมสภาพของผิวหนัง รวมทั้งลดอัตราเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งที่ผิวหนังอีกด้วย

เวชสำอางป้องกันแสงแดดสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามกลไกการป้องกัน<sup>67</sup> ได้แก่ การป้องกันทางเคมี และการป้องกันทางกายภาพ ในยุคแรกๆ ของเวชสำอางป้องกันแสงแดดทางเคมี จะใช้สารดูดซับรังสีอัลตราไวโอเล็ต (UV) ที่มีส่วนผสมของ para-aminobenzoic acid (PABA) และอนุพันธ์ ซึ่งสามารถปกป้องรังสีอัลตราไวโอเล็ตบี (UVB) ได้เท่านั้น แต่ไม่สามารถป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ตเอ (UVA) ได้ รวมทั้งมีอาการข้างเคียงที่ทำให้เกิดการระคายเคืองได้

ในยุคนั้น ได้มีการผลิตเวชสำอางกันแดดที่มีส่วนประกอบของสารที่ป้องกัน UVB ที่มีการระคายเคืองผิวหนึ่งน้อยกว่า เช่น aminobenzoates, cinnamates และ salicylates ร่วมกันกับสารที่สามารถป้องกันได้ทั้งรังสี UVB และรังสี UVA ได้แก่ กลุ่ม benzophenone (oxybenzone, avobenzone) ข้อเสียของสารกันแดดทางเคมี ได้แก่ สารกลุ่มนี้สามารถซึมผ่านผิวหนัง และทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์อื่นได้ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า benzophenone สามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตและเหนี่ยวนำให้เกิดการเจริญของเซลล์ที่ผิดปกติไป มีการงอกของเซลล์ท่อไตและเซลล์ตับในหนู<sup>68</sup> และมีการศึกษาพบว่าสารกันแดดทางเคมี ได้แก่ octocrylene, octylmethoxycinnamate และ benzophenone-3 สามารถกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระในชั้นผิวหนังกำพวด การสร้างสารอนุมูลอิสระนี้สอดคล้องกับความสามารถของสารกันแดดในการซึมผ่านชั้นผิวหนัง<sup>69</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าสารกันแดด para-aminobenzoic acid (PABA) ป้องกันรังสี UVB ในการกระตุ้นการสังเคราะห์วิตามินดีในชั้นผิวหนัง ทำให้มีการสังเคราะห์วิตามินดีลดลง<sup>70</sup> ส่วนสารป้องกันแสงแดดทางกายภาพจะอาศัยคุณสมบัติในการกระจายและสะท้อนแสงกลับ ได้แก่ สาร titanium dioxide และ zinc oxide ซึ่งมีข้อดีคือ สามารถปกป้องทั้งรังสี UVA และ UVB<sup>67</sup>

ทั้งนี้ประสิทธิภาพของเวชสำอางกันแดดชนิดรังสี UVB สามารถดูได้จากค่า Sun Protection Factor (SPF) ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างปริมาณพลังงานของรังสี UV ที่น้อยที่สุดแล้วทำให้ผิวหนังเกิดอาการแดงอักเสบ (minimal erythema dose) ในกลุ่มที่ป้องกันแสงแดดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ป้องกัน โดยองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้เวชสำอางที่มีค่า SPF มากกว่า 15 ทาซ้ำทุก 2 ชั่วโมง และหลีกเลี่ยงแสงแดดช่วงเวลา 10.00-14.00 น.<sup>71,72</sup> และมีการศึกษาพบว่า การทาเวชสำอางกันแดด ควรทาปริมาณ 2 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเซนติเมตร<sup>73</sup> ในการประเมินการปกป้องรังสี UVA สามารถดูได้จากค่า UVA protection

factor (UVAPF) ซึ่งเป็นอัตราส่วนของพลังงานของรังสี UVA ที่น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดรอยจุดด่างดำ (persistent pigment darkening) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ป้องกัน จากการศึกษาพบว่าสำหรับประเทศไทย ควรใช้เวชสำอางกันแดดที่มีค่า UVAPF ในช่วง 21-28<sup>74</sup>

## สรุป

การเสื่อมอายุของผิวเกิดขึ้นได้เองตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากประสิทธิภาพในการซ่อมแซมผิวและสร้างเส้นใยคอลลาเจนลดลง ทำให้เกิดริ้วรอยผิวแห้งบางลง สีผิวคล้ำขึ้น ผิวมีความหยาบกร้าน ไม่เต่งตึงกระชับ และขาดความชุ่มชื้น การเสื่อมอายุของผิวจะมากขึ้นจากการกระตุ้นของสภาวะแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากแสงแดดและมลภาวะต่างๆ แต่สามารถป้องกันและชะลอความเสื่อมสภาพของผิวได้ โดยการปกป้องแสงแดดและใช้เวชสำอางกันแดด ในปัจจุบันได้มีการพัฒนา และสารต่างๆ เพื่อใช้ในการรักษาผิวเสื่อมสภาพ เช่น อนุพันธ์ของวิตามินเอ สารต้านอนุมูลอิสระ และหรือการใช้ฮอร์โมนทดแทน อย่างไรก็ตาม การดูแลรักษาผิวพรรณโดยการรับประทานอาหารที่อุดมไปด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ<sup>58,75,76</sup> การพักผ่อนที่เพียงพอ<sup>77</sup> การมีสุขภาพจิตที่ดี<sup>6,78,79</sup> ก็เป็นปัจจัยที่ช่วยชะลอการเสื่อมสภาพของผิว ทำให้ผิวพรรณดูอ่อนกว่าวัยได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. Br J Dermatol 1996; 135: 867 - 75.
2. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, et al. Mitotic misregulation and human aging. Science 2000; 287: 2486 - 92.
3. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. N Engl J Med 1997; 337: 1419 - 28.
4. Vierkotter A, Schikowski T, Ranft U, et al. Airborne

- particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2719 – 26.
5. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, et al. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet* 2001; 357: 935 – 6.
  6. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007; 21: 976 – 94.
  7. Grove GL, Kligman AM. Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *J Gerontol* 1983; 38: 137 – 42.
  8. Chung JH, Youn SH, Kwon OS, et al. Enhanced proliferation and collagen synthesis of human dermal fibroblasts in chronically photodamaged skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 84 – 9.
  9. Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol* 2006; 168: 1861 – 8.
  10. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 108 – 11.
  11. Astrom A, Tavakkol A, Pettersson U, et al. Molecular cloning of two human cellular retinoic acid-binding proteins (CRABP). Retinoic acid-induced expression of CRABP-II but not CRABP-I in adult human skin in vivo and in skin fibroblasts in vitro. *J Biol Chem* 1991; 266: 17662 – 6.
  12. Xiao JH, Durand B, Chambon P, et al. Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR-RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR beta 2/RARE (DR5). *J Biol Chem* 1995; 270: 3001 – 11.
  13. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 480 – 6.
  14. Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage: a multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel comparison of 0.01%, 0.025%, 0.05%, and 0.1% tazarotene creams with 0.05% tretinoin emollient cream applied once daily for 24 weeks. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1597 – 604.
  15. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol* 1990; 122: 91 – 8.
  16. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multicenter study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 659 – 65.
  17. Sefton J, Kligman AM, Kopper SC, et al. Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 656 – 63.
  18. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 83 – 90.
  19. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002; 29: 539 – 40.
  20. Kim MS, Lee S, Rho HS, et al. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 161 – 9.
  21. Haczynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, et al. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med* 2002; 10: 149 – 53.
  22. Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, et al. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas* 1995; 22: 151 – 4.
  23. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, et al. Does

- estrogen prevent skin aging? results from the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Arch Dermatol* 1997; 133: 339 - 42.
24. Brincat M, Kabalan S, Studd JW, et al. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840 - 5.
25. Sobel H, Lee KD, Hewlett MJ. Effect of estrogen on acid glycosaminoglycans in skin of mice. *Biochim Biophys Acta* 1965; 101: 225 - 9.
26. Uzuka M, Nakajima K, Ohta S, et al. The mechanism of estrogen-induced increase in hyaluronic acid biosynthesis, with special reference to estrogen receptor in the mouse skin. *Biochim Biophys Acta* 1980; 627: 199 - 206.
27. Oh JH, Kim YK, Jung JY, et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 192 - 201.
28. Chung JH, Seo JY, Choi HR, et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1218 - 24.
29. Imayama S, Braverman M. A hypothetical explanation for the aging of skin. chronologic alteration of the three-dimensional arrangement of collagen and elastic fibers in connective tissue. *Am J Pathol* 1989; 134: 1019 - 25.
30. Pierard GE, Letawe C, Dowlati A, et al. Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 662 - 5.
31. Creidi P, Faivre B, Agache P, et al. Effect of a conjugated oestrogen (Premarin) cream on ageing facial skin. A comparative study with a placebo cream. *Maturitas* 1994; 19: 211 - 23.
32. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460 - 5.
33. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43 - 55.
34. Schmidt JB, Binder M, Demshik G, et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol* 1996; 35: 669 - 74.
35. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967; 199: 601 - 5.
36. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 463 - 5.
37. Rizzo AM, Berselli P, Zava S, et al. Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Adv Exp Med Biol* 2010; 698: 52 - 67.
38. Dalle CM, Pathak MA. Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. *J Photochem Photobiol B* 1992; 14: 105 - 24.
39. Akitomo Y, Akamatsu H, Okano Y, et al. Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 151 - 9.
40. Sasaki M, Horikoshi T, Uchiwa H, et al. Up-regulation of tyrosinase gene by nitric oxide in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2000; 13: 248 - 52.
41. Kitazawa M, Iwasaki K, Sakamoto K, et al. Influence on AP-1 activation and MMP-1 expression by UV irradiation to human normal dermal fibroblasts. *J Jpn Cosmet Sci Soc* 2001; 25: 125 - 9.
42. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 484 - 8.
43. Inui M, Ooe M, Fujii K, et al. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors* 2008; 32: 237 - 43.
44. Darr D, Combs S, Dunston S, et al. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992; 127: 247 - 53.
45. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, et al. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect

- against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 795 - 98.
46. Vile GF, Tyrrell RM. UVA radiation-induced oxidative damage to lipids and proteins in vitro and in humanskin fibroblasts is dependent on iron and singlet oxygen. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 721 - 30.
  47. Kvam E, Tyrrell RM. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2379 - 84.
  48. Myllyla R, Majamaa K, Günzler V, et al. Ascorbate is consumed stoichiometrically in the uncoupled reactions catalyzed by prolyl 4-hydroxylase and lysyl hydroxylase. *J Biol Chem* 1984; 259: 5403 - 5.
  49. Pinnel SR, Murad S, Darr D. Induction of collagen synthesis by ascorbic acid. A possible mechanism. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1684 - 6.
  50. Yi W, Wu X, Cao R, et al. Biological evaluations of novel vitamin C esters as mushroom tyrosinase inhibitors and antioxidants. *Food Chemistry* 2009; 117: 381 - 86.
  51. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 2002; 28: 231 - 6.
  52. Ohshima H, Mizukoshi K, Oyobikawa M, et al. Effects of vitamin C on dark circles of the lower eyelids: quantitative evaluation using image analysis and echogram. *Skin Res Technol* 2009; 15: 214 - 7.
  53. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 29 - 33.
  54. Miyai E, Yanagida M, Akiyama J, et al. Ascorbic acid 2-O-alpha-glucoside, a stable form of ascorbic acid, rescues human keratinocyte cell line, SCC, from cytotoxicity of ultraviolet light B. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 984 - 7.
  55. Ricciarelli R, Maroni P, Ozer N, et al. Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 729 - 37.
  56. Kamei Y, Otsuka Y, Abe K. Comparison of the inhibitory effects of vitamin E analogues on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells. *Cytotechnology* 2009; 59: 183 - 90.
  57. Muta-Takada K, Terada T, Yamanishi H, et al. Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. *Biofactors* 2009; 35: 435 - 41.
  58. Jeon HY, Kim JK, Kim WG, et al. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 137 - 41.
  59. Bae JY, Choi JS, Choi YJ, et al. (-)Epigallocatechin gallate hampers collagen destruction and collagenase activation in ultraviolet-B-irradiated human dermal fibroblasts: involvement of mitogen-activated protein kinase. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1298 - 307.
  60. Kim SJ, Lim MH, Chun IK, et al. Effects of flavonoids of Ginkgo biloba on proliferation of human skin fibroblast. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 200 - 5.
  61. Chuarienthong P, Lourith N, Leelapornpisid P. Clinical efficacy comparison of anti-wrinkle cosmetics containing herbal flavonoids. *Int J Cosmet Sci* 2010; 32: 99 - 106.
  62. Khunger N, Mysore V, Savant S, et al. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74 (Suppl): S5 - 12.
  63. Bernstein EF, Lee J, Brown DB, et al. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg* 2001; 27: 429 - 33.
  64. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 187 - 95.
  65. Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and

- cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol* 2009; 27: 495 - 501.
66. Stern RS, Weinstein MC, Baker SG. Risk reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sun-screen use. *Arch Dermatol* 1986; 122: 537 - 45.
  67. DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, et al. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin* 2000; 18: 577 - 90.
  68. Rhodes MC, Bucher JR, Peckham JC, et al. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 843 - 51.
  69. Hanson KM, Gratton E, Bardeen CJ. Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1205 - 12.
  70. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165 - 8.
  71. U.S. Food and Drug Administration. FDA sheds light on sunscreens [homepage on the Internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services [cited 2012 July 29]. Available from: <http://www.fda.gov/Forconsumers/consumerUpdates/ucm258416.htm>.
  72. Wang SQ, Lim HW. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 food and drug administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 863 - 9.
  73. Kim SM, Oh BH, Lee YW, et al. The relation between the amount of sunscreen applied and the sun protection factor in Asian skin. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 218 - 22.
  74. Moyal D. Need for a well-balanced sunscreen to protect human skin from both ultraviolet A and ultraviolet B damage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78 (Suppl 1): S24 - 30.
  75. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, et al. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 224 - 31.
  76. Kim SY, Kim SJ, Lee JY, et al. Protective effects of dietary soy isoflavones against UV-induced skin-aging in hairless mouse model. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 157 - 62.
  77. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, et al. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 309 - 17.
  78. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984; 5: 25 - 44.
  79. Autio P, Oikarinen A, Melkko J, et al. Systemic glucocorticoids decrease the synthesis of type I and type III collagen in human skin in vivo, whereas isotretinoin treatment has little effect. *Br J Dermatol* 1994; 131: 660 - 3.