



บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ผลิตภัณฑ์ไวท์เทนนิ่ง ตอนที่ 1 การสร้างและปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสีผิว

จรรยา วิโยชน์, Ph.D.

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รหัสกิจกรรม:

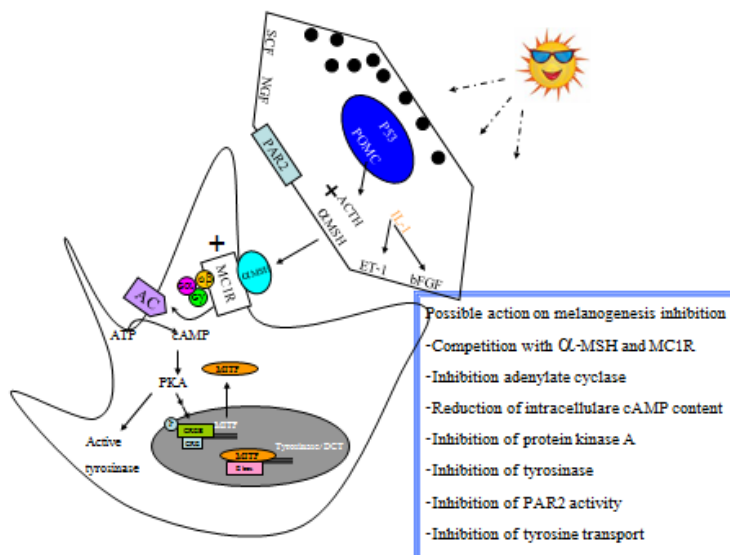
จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 30 ธ.ค. 2559

วันที่หมดอายุ: 29 ธ.ค. 2560

วัตถุประสงค์

1. เข้าใจกระบวนการ melanogenesis
2. ทราบผลของแสงแดดต่อสีผิว
3. กลไกที่เป็นไปได้ในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีผิวที่มากเกินไป





บทนำ

ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางบำรุงผิวที่มีสารไวท์เทนนิ่ง (skin whitening) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับความนิยม โดยเฉพาะในแถบเอเชียซึ่งมีความเชื่อที่ว่าผิวที่ใสสว่างบ่งบอกถึงการมีสุขภาพผิวที่ดี การใช้ผลิตภัณฑ์นี้ก็เพื่อหวังผลให้สีผิวจางลง (skin lightening) เนื่องจากสร้างเม็ดสีผิว (pigment) ที่ผิดปกติ ในกรณีที่เป็นฝ้า (melasma) กระ (freckles) และฝ้าที่เกิดขึ้นเมื่อสูงอายุ (senile lentiginos)

เม็ดสีผิวเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดสีผิว โดยมีเอนไซม์ tyrosinase ทำหน้าที่หลักในการสังเคราะห์เม็ดสีที่เรียกว่า กระบวนการ melanogenesis สารที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ เช่น hydroquinone, kojic acid, arbutin และอนุพันธ์ของวิตามินซี จึงถูกนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเภทนี้ เพื่อหวังผลทำให้สีผิวจางลง จากการศึกษาพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผสมสารเหล่านี้สามารถแก้ปัญหาของการสร้างเม็ดสีผิวที่มากเกินไป อย่างไรก็ตามพบว่าประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับความสามารถของสารในการผ่านผิวหนังชั้นนอกสุด ได้แก่ ชั้น stratum corneum ลงไปถึงชั้น stratum basal ซึ่งเป็นที่อยู่ของเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างเม็ดสีผิว รวมทั้งความคงตัวของสารนั้นในผลิตภัณฑ์

การทดสอบประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ไวท์เทนนิ่ง สามารถประเมินได้จากความสามารถของผลิตภัณฑ์ในการทำให้ความเข้มของสีผิวลดลง และ/หรือทำให้รอยต่อระหว่างบริเวณที่มีสีผิวเข้มกับสีผิวปกติจางลง การประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ในมนุษย์เป็นสิ่งที่ต้องดำเนินการ เพื่อที่สามารถนำมาใช้ในการอ้างสรรพคุณของผลิตภัณฑ์นั้นๆ การทดสอบประสิทธิภาพสามารถทำได้โดยการวัดสีผิวโดยใช้เครื่องมือวิทยาศาสตร์ ควบคู่ไปกับการประเมินโดยผู้ใช้งาน หรือผู้เชี่ยวชาญ เครื่องมือที่ใช้ในการวัดปริมาณสีผิวได้ถูกพัฒนาขึ้น เพื่อแก้ปัญหาค่าความผันแปรของค่าที่วัดได้จากผู้ประเมิน โดยใช้หลักการต่างๆ เช่น spectrophotometric และ tristimulus analysis อย่างไรก็ตาม การประเมินโดยมนุษย์ก็ยังคงมีความสำคัญ เนื่องจากถึงแม้ว่าเครื่องมือจะสามารถวัดความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังใช้ผลิตภัณฑ์ได้ แต่ผลนั้นไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า ก็อาจส่งผลต่อความมั่นใจของผู้บริโภคในการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์นั้นๆ ได้

ในบทความตอนนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานของการสร้างเม็ดสีผิว และการขนส่งเม็ดสีผิวไปยังเซลล์ผิวหนึ่งข้างเคียงที่เชื่อมโยงกับลักษณะสีผิวที่ปรากฏ และในบทความตอนที่ 2 จะกล่าวถึงปัจจัยภายในที่ส่งผลต่อลักษณะสีผิวที่ปรากฏ เครื่องมือที่ใช้ประเมินสีผิว รวมทั้งวิธีการศึกษาทางคลินิก เพื่อประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ไวท์เทนนิ่ง

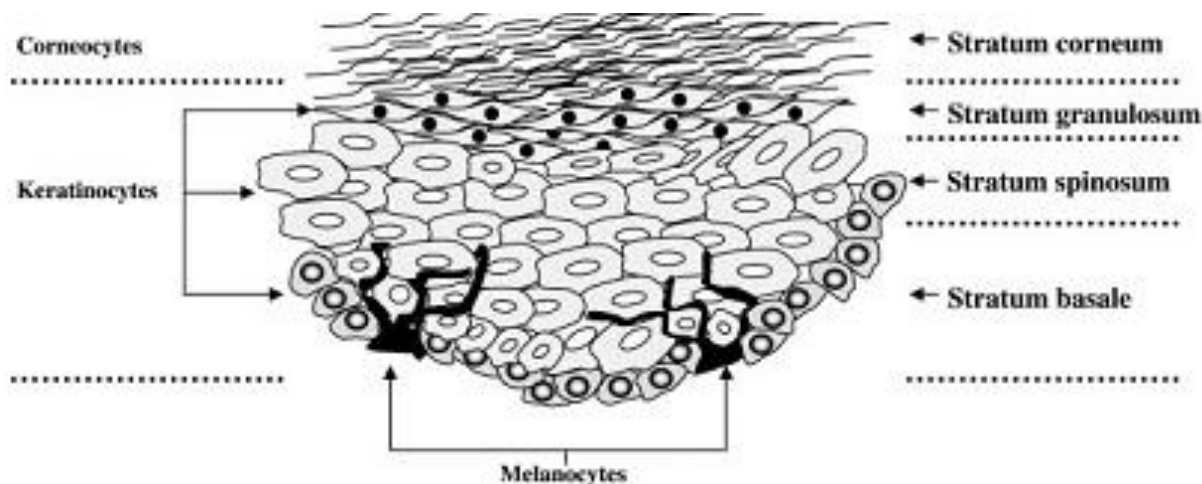
การสังเคราะห์เม็ดสีผิว (melanogenesis) และการขนส่ง

โดยทั่วไปพบว่าสีผิวมนุษย์มีสีแดง สีเหลือง สีน้ำตาล นอกจากขึ้นอยู่กับเม็ดสีที่ถูกผลิตขึ้นมาที่ผิวหนึ่งแล้ว ยังขึ้นกับรงควัตถุอื่นๆ ที่อยู่ในผิวหนึ่ง เช่น เม็ดสีเหลืองของ carotenoids ในชั้นหนังกำพร้า ซึ่งร่างกายไม่ได้ผลิตเอง แต่รับมาจากภายนอกโดยการรับประทานอาหาร เม็ดสีแดงของ oxygenated hemoglobin ในชั้นหนังแท้ และเม็ดสีน้ำเงินของ reduced hemoglobin ในหลอดเลือดดำ เป็นต้น

เมื่อพิจารณาเม็ดสีที่ถูกผลิตขึ้นมาที่ผิวหนึ่ง พบว่าเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดสีผิวต่างๆ คือ เซลล์ที่มีชื่อว่า melanocyte ที่อยู่ใน stratum basal ของผิวหนึ่งชั้น epidermis (รูปที่ 1) ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้าง

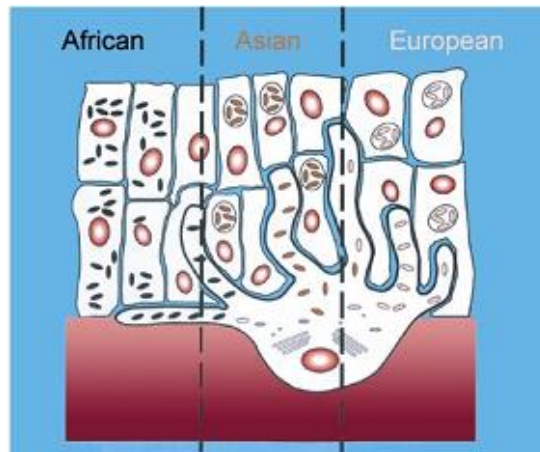


เม็ดสีผิว (melanin) โดยกระบวนการที่เรียกว่า melanogenesis เพื่อปกป้องผิวจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือยูวี (ultraviolet, UV) โดยเม็ดสีผิวถูกสร้างภายใน organelle ที่มีชื่อว่า melanosome ที่อยู่ใน cytoplasm ของ เซลล์ เซลล์ melanocyte นั้นนอกจากจะพบที่บริเวณ stratum basal ของชั้นหนังกำพร้าในผิวหนังแล้ว ยังพบได้ที่ ตา หู ระบบประสาทส่วนกลาง เยื่อเมือก และผม เป็นต้น melanocyte เจริญมาจาก melanoblast ซึ่งอยู่ที่ neural crest ในช่วงที่เป็นตัวอ่อน (embryo) melanoblast จะมีการเคลื่อนที่มาที่ผิวหนังพร้อมกับการเปลี่ยนแปลงไปเป็น melanocyte โดยลักษณะของ melanocyte มีส่วนรยางค์คล้ายแขนขาที่เรียกว่า dendrite (รูปที่ 1) ที่ยื่นไปสู่เซลล์ผิวหนังในชั้น stratum spinosum และทำหน้าที่ขนส่งเม็ดสีผิวไปสู่เซลล์ในชั้นนี้ ซึ่งเป็นชั้นที่อยู่ถัดขึ้นมาจากชั้น basal ทำให้เกิดเป็นสีผิวขึ้น โดยที่ melanocyte จำนวน 1 เซลล์ จะส่งเม็ดสีให้กับ keratinocyte ถึงประมาณ 40 เซลล์ ซึ่งรวมเรียกว่า “epidermal – melanin unit” (1, 2) โดยทั่วไปสีผิวขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง ชนิดและสีของ melanosome และการกระจายตัวของ melanosome ในเซลล์ keratinocyte พบว่าคนที่ผิวขาว melanosome จะมีขนาดเล็กและอยู่รวมกลุ่มกัน ในขณะที่คนผิวดำ melanosome จะมีขนาดใหญ่ และมีการกระจายตัวแบบเดี่ยวๆ ภายใน keratinocyte (รูปที่ 2) (3, 4)

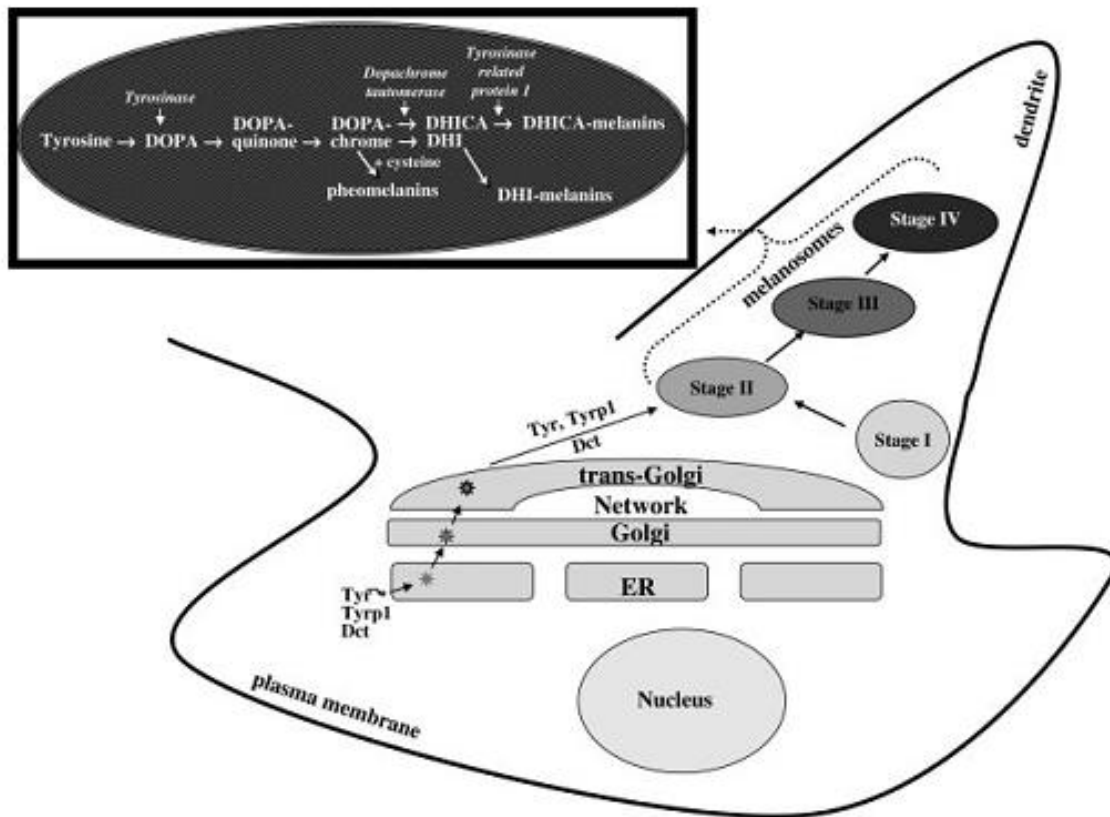


รูปที่ 1 เซลล์ melanocyte ในชั้น stratum basal (1)

ภายใน melanosome ประกอบด้วยเอนไซม์ที่มีชื่อว่า tyrosinase ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการสร้างเม็ดสีผิว โดยทำการเปลี่ยน tyrosine เป็น dopa และเปลี่ยน dopa ไปเป็น dopaquinone หลังจากนั้นจะเกิด auto-oxidation ได้เป็นเม็ดสีผิว เส้นทางการสังเคราะห์เม็ดสีผิวแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 2 การกระจายตัวของ melanosome ที่ปรากฏในผิวสีต่างๆ พบว่า คนที่มีผิวขาว melanosome จะมีขนาดเล็กและอยู่รวมกลุ่มกัน ในขณะที่คนผิวดำ melanosome จะมีขนาดใหญ่ และมีการกระจายตัวแบบเดี่ยวๆ ภายใน keratinocyte (3)



รูปที่ 3 การสังเคราะห์เม็ดสีผิวและการเปลี่ยนแปลงของ melanosome (1)



เม็ดสีผิวในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลัก ดังนี้

Eumelanin เป็นเม็ดสีผิวที่มีสีน้ำตาลหรือดำ (alkaline-insoluble brown chromophore) ที่มาจากขบวนการที่ใช้ tyrosinase

Pheomelanin เป็นเม็ดสีผิวที่มีสีแดงอมเหลืองที่มาจากขบวนการที่ใช้ tyrosinase แต่มีการรวมตัวกับ cysteine (หรือ glutathione) ขณะที่เป็น dopaquinone เกิดเป็น cysteinyl-dopa (alkaline-soluble pigment) โดยพบว่าในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม eumelanin จะมีความเด่นมากกว่า pheomelanin

โดยสรุปแล้ว eumelanin และ pheomelanin มีความแตกต่างทางกายภาพ รวมทั้งองค์ประกอบทางเคมี ดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของ eumelanin กับ pheomelanin (2)

Property	Eumelanin	Pheomelanin
Melanosome		
Shape	Ellipsoidal	Spherical
Structure	Lamellae or filaments	Microvesicles or microgranules
เม็ดสีผิว		
Color	Dark brow to black	Yellow to reddish brown
Solubility	Insoluble in acid and alkali	Soluble in alkali
Element		
Nitrogen	6-9 %	8-10 %
Sulfur	0-1 %	9-12 %
Structure	Dihydroxyindole	Benzothiazine
Intermediate	Dihydroxyindole	Cysteinyl-dopa, Glutathionyl-dopa
ESR* findings	Single, structureless	Central High and low field components
Analysis	PTCA** by KmnO ₄	Aminohydrogenphenylalanine by HI

หมายเหตุ * ESR คือ Electron spin resonance

** PTCA คือ Pyrrole-2,2,5-tricarboxylic acid

Melanosome ที่อยู่ใน melanocyte จะมีการพัฒนาตนเองจาก stage I ไปจนถึง stage IV (รูปที่ 3) ก่อนที่จะถูกขนส่งไปยัง keratinocyte หลังจากนั้น melanosome ที่อยู่ภายใน keratinocyte จะถูกทำลายไปพร้อมๆ กับการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของ keratinocyte โดยเม็ดสีผิวจะถูกกำจัดไปพร้อมๆ กับการหลุดลอกของชั้น stratum corneum วัฏจักรการสร้างและทำลายเม็ดสีผิวเป็นดังนี้ (1, 2)



1. เกิดการเคลื่อนที่ของ melanoblast จาก neural crest ไปยังผิวหนัง
2. เกิดการเปลี่ยนแปลงของ melanoblast ไปเป็น melanocyte ในชั้น epidermis
3. เกิดการสร้างโปรตีนที่เป็นโครงสร้างหลักใน stage I melanosome
4. เกิดการสร้างเอนไซม์ tyrosinase ใน rough endoplasmic reticulum หลังจากนั้นเอนไซม์ที่สร้างขึ้นจะเคลื่อนที่ไปที่ golgi complex ซึ่งเป็นบริเวณที่เอนไซม์เกิดขบวนการ glycosylation
5. เกิดการรวมกันของ tyrosinase กับโปรตีนที่อยู่ภายใน stage II melanosome
6. เกิดการพัฒนาของ melanosome จาก stage II melanosome ไปเป็น stage III และ IV melanosome
7. มีการเคลื่อนที่ของ stage IV melanosome จาก perikaryon ไปตาม dendrite ของ melanocytes หลังจากนั้นเกิดการขนส่ง melanosome ทั้งที่อยู่เป็นเดี่ยวๆ หรือเป็นกลุ่มไปยัง keratinocyte
8. เกิดการสลายตัวของ melanosome ภายใน keratinocyte
9. เม็ดสีผิว และ/หรือ melanosome ถูกกำจัดออกไป ตามการหลุดลอกของชั้น stratum corneum

ชีวโมเลกุลที่มีผลควบคุมการขนส่ง melanosome ไปยัง keratinocyte เช่น keratinocyte growth factor (KGF) และฮอร์โมน เช่น melanocyte-stimulating hormone (MSH) เป็นต้น (5-7) ด้วยเหตุนี้จึงเกิดความคิดแนวใหม่ในการที่จะพัฒนาสารที่จะนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ไวท์เทนนิ่ง คือ นอกจากที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ได้แล้ว สารที่สามารถยับยั้งการขนส่ง melanosome จาก melanocyte ไปสู่ keratinocyte ก็อาจนำมาใช้เพื่อหวังผลในการทำให้สีผิวจางลงได้เช่นกัน

ชนิดของสีผิวแบ่งตามการจำแนกของ Fitzpatrick ได้เป็น 6 ชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลของแสงแดดต่อการสร้างเม็ดสีผิว

ปัจจัยที่มีผลต่อการกระตุ้นการสร้างเม็ดสีผิว ได้แก่ แสงแดด ฮอร์โมนซึ่งมักพบในผู้ตั้งครรภ์หรือจากการรับประทานยาคุมกำเนิด ยาและสารบางชนิด เช่น diphenhydantoin, mesantoin, forskolin และ chorela toxin เป็นต้น องค์ประกอบในเครื่องสำอาง เช่น น้ำหอมและสี และปัจจัยทางพันธุกรรม จากปัจจัยเหล่านี้พบว่า ปัจจัยที่สำคัญและมีการศึกษามากที่สุด คือ ผลของแสงแดดต่อการสร้างเม็ดสีผิว

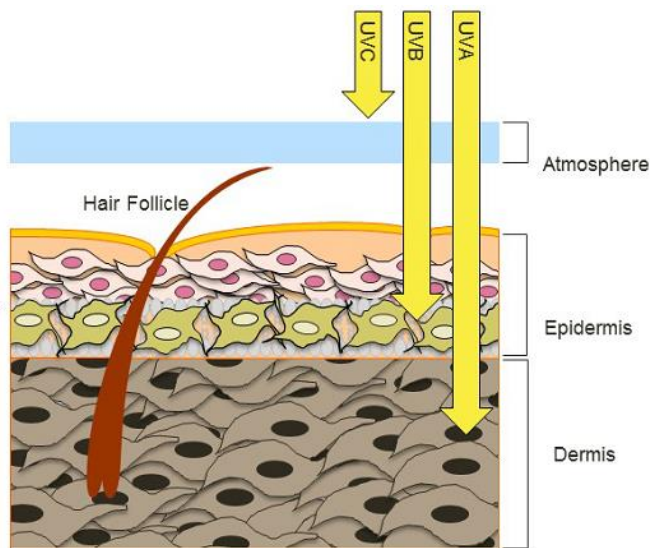
แสงแดดประกอบไปด้วยสเปกตรัมของรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ที่แบ่งตามความยาวคลื่นได้เป็น 3 ส่วน คือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือยูวี ในช่วงความยาวคลื่น 200-400 นาโนเมตร แสงในช่วงที่ตามองเห็น (visible light) ที่ความยาวคลื่น 400-700 นาโนเมตร และอินฟราเรด (infrared) ที่ช่วงความยาวคลื่นมากกว่า 700 นาโนเมตร รังสียูวียังแบ่งย่อยออกได้เป็น ยูวีเอ (UVA) ความยาวคลื่น 320-400 นาโนเมตร ยูวีบี (UVB) ความยาวคลื่น 280-320 นาโนเมตร และยูวีซี (UVC) ความยาวคลื่น 200-280 นาโนเมตร ซึ่งรังสีทั้ง 3 ชนิดจะส่งผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิตที่แตกต่างกัน โดยปกติรังสียูวีซีจะไม่สามารถตกลงมาถึงพื้นโลกเนื่องจากถูกดูดซับด้วยโอโซน อย่างไรก็ตามพบว่า



ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดผิวตามหลักการของ Fitzpatrick (8, 9)

Skin Type	Color	Reaction to UVA	Reaction to Sun
Type I	Caucasian; blond or red hair, freckles, fair skin, blue eyes	Very Sensitive	Always burns easily, never tans; (pale white skin)
Type II	Caucasian; blond or red hair, freckles, fair skin, blue eyes or green eyes	Very Sensitive	Usually burns easily, tans minimally (white skin)
Type III	Darker Caucasian, light Asian	Sensitive	Burns moderately, tans gradually; (light brown skin)
Type IV	Mediterranean, Asian, Hispanic	Moderately Sensitive	Burns minimally, always tans well (moderate brown skin)
Type V	Middle Eastern, Latin, light-skinned black, Indian	Minimally Sensitive	Rarely burns, tans profusely (dark brown skin)
Type VI	Dark-skinned black	Least Sensitive	Never burns (deeply pigmented dark brown to black skin)

ปัญหาผลกระทบในปัจจุบันทำให้รังสีดังกล่าวตกมายังพื้นโลกได้บ้าง ยูวีเอและบีสามารถมาถึงพื้นผิวโลกในปริมาณมากพอที่ทำให้ส่งผลต่อร่างกายมนุษย์ พบว่ารังสียูวีบีจะถูกดูดซับโดยผิวหนัง ก่อให้เกิดผื่นแดง ไหม้ และมะเร็งที่ผิวหนังได้ ในขณะที่ยูวีเอซึ่งเป็นรังสีส่วนใหญ่ที่ร่างกายสัมผัส จะเป็นสาเหตุหลักของการที่ผิวหนังเกิดริ้วรอยและแก่ก่อนวัย ระดับความลึกที่รังสียูวีเอ บี และซี สามารถแพร่เข้าสู่ผิวหนังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 ความลึกของรังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือยูวีชนิดต่างๆ ที่สามารถแพร่เข้าสู่ผิวหนัง (10)

ผลของการสัมผัสกับแสงแดดในระยะสั้น

1) **เหนียวนำไปเกิดการทำลาย DNA สารพันธุกรรม** เช่น DNA สามารถดูดกลืนรังสี ยูวีได้มากที่สุด ในช่วงความยาวคลื่น 245-290 นาโนเมตร และทำให้เกิดการผันแปรทางพันธุกรรม หรือการทำลาย DNA โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็น dimer ซึ่งมี 2 ลักษณะคือ 1) cyclobutane dimers (CPDs) ซึ่งเป็น dimer ที่เกิดขึ้นระหว่าง thymine หรือ cytosine residues และ 2) pyrimidine dimers ซึ่งเป็น dimer เกิดขึ้นระหว่าง pyrimidine residue (11, 12) จากการศึกษาพบว่า CPDs เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความผันแปรทางพันธุกรรมในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (12) โดยปกติแล้วเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีกลไกในการซ่อมแซม DNA ที่ถูกทำลาย เพื่อป้องกันเซลล์จากผลของ DNA ที่ถูกทำลายนั้นๆ

2) **การเกิด cell cycle arrest และ apoptosis** ถึงแม้ว่าเซลล์มีกลไกที่สามารถซ่อมแซม DNA ที่ถูกทำลายโดยรังสียูวี DNA ที่ถูกทำลายบางส่วนก็ยังคงอยู่ ด้วยเหตุนี้ร่างกายจึงมีกลไกการป้องกันอันตราย (เช่น การเกิดมะเร็งที่เกิดจาก DNA ที่ถูกทำลายนั้น) กลไกดังกล่าว ได้แก่ การหยุดพักการเจริญเติบโต (growth arrest) แล้วตามด้วยการซ่อมแซม DNA (13, 14) และในกรณีที่ DNA ถูกทำลายอย่างรุนแรงและยากที่จะซ่อมแซม กลไกป้องกันเซลล์อีกกลไกหนึ่งที่เกิดขึ้น ได้แก่ การทำให้เซลล์ตายโดย apoptosis (13, 15, 16) ทั้งสองกลไกนี้จะป้องกันการถ่ายทอดความผันแปรทางพันธุกรรมไปสู่เซลล์ลูก

3) **ผิวหนังอักเสบ (sunburn inflammation) และผิวหนังสีคล้ำขึ้น (tanning)** หลังจากที่ผิวสัมผัสกับแสงอาทิตย์ในช่วงระยะเวลาสั้นๆ สิ่งที่ได้เห็นได้ชัด คือ การอักเสบของผิวหนัง เกิดเป็นผื่นแดง (sunburn erythema) และการที่ผิวมีสีคล้ำขึ้นนั้นเนื่องมาจากการสร้างเม็ดสีผิวที่เพิ่มมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (histology) ที่พบ ได้แก่ การที่ชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้หนาขึ้น รวมทั้งการสะสม

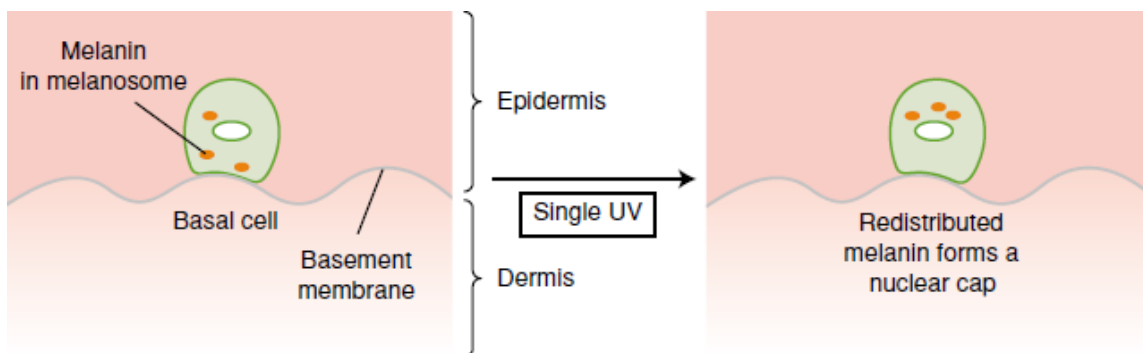


ของช่องเหลวระหว่างเซลล์ (edema) ความไวของการเกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงสีผิวในแต่ละคนจะแตกต่างกัน เนื่องมาจากความแตกต่างทางด้านพันธุกรรม (17)

การเกิดผื่นแดงภายหลังจากได้รับแสงแดดเป็นสิ่งที่พบเห็นบ่อยครั้ง โดยเฉพาะในคนที่มีผิวขาว จากการศึกษาพบว่า ปริมาณการเกิดผื่นแดงแปรผันโดยตรงกับปริมาณรังสียูวีที่ได้รับ ข้อสันนิษฐานหนึ่งของการเกิดการบวมแดงน่าจะมาจากรังสียูวีบีกระตุ้นให้เซลล์ในชั้น epidermis ผลิตเอนไซม์ cyclooxygenase (COX)-2 เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ prostaglandin E₂ (PGE₂) ถูกกระตุ้นให้ผลิตมากขึ้น (18-20) นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่ารังสียูวีบีกระตุ้นเซลล์ keratinocyte ให้เพิ่มการสังเคราะห์และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ cytosolic phospholipase A₂ (cPLA₂) ซึ่งจะส่งผลให้มีการปลดปล่อยตัวกลางที่ทำให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ arachidonic acid ออกจาก phospholipids ที่เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์มากขึ้น (21, 22)

สีผิวที่คล้ำขึ้นภายหลังจากได้รับรังสียูวีอาจสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ คือ immediate pigment darkening (IPD), persistent pigment darkening (PPD) และ delayed tanning (DT) (23, 24) IPD นั้นจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังจากที่ผิวหนังสัมผัสกับรังสียูวีและจะจางหายไปภายในเวลาไม่นาน PPD เกิดขึ้นหลังจากผิวหนังสัมผัสกับรังสียูวีไม่นาน แต่ความคล้ำของผิวยังคงอยู่หลังจากนั้นเป็นเวลาหลายวัน และ DT จะเกิดขึ้นประมาณ 3-7 วัน หลังจากผิวหนังสัมผัสกับรังสียูวีและความคล้ำคงอยู่นานเป็นสัปดาห์ รังสียูวีเอเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิด IPD และ PPD โดยทำให้เม็ดสีผิวที่มีอยู่แล้วเกิดปฏิกิริยา oxidation ทำให้มีสีเข้มขึ้น รวมทั้งกระตุ้นให้เกิดการกระจายตัวของ melanosome ล้อมรอบนิวเคลียสของเซลล์ เกิดเป็น nuclear caps ดังที่แสดงในรูปที่ 5 (24) และยังกระตุ้นให้ melanosome เกิดการเคลื่อนย้ายไปยังเซลล์ keratinocyte ที่อยู่เหนือชั้น stratum basal

สำหรับการเกิด DT นั้นสาเหตุหลักมาจากรังสียูวีบี เป็นผลมาจาก melanocyte มีจำนวนและผลิตเม็ดสีผิวเพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นกระบวนการที่ต้องใช้เวลา การสัมผัสกับรังสียูวีบีในระยะสั้นมักจะทำให้เอนไซม์ tyrosinase ใน melanocyte มีฤทธิ์ในการผลิตเม็ดสีผิวเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ dendrite ของ melanocyte จะยาวและมีสาขามากขึ้น รวมทั้งจำนวนและขนาดของ melanosome เพิ่มมากขึ้น (25) และการกระตุ้นการขนส่งเม็ดสีผิวไปสู่เซลล์ keratinocyte เพิ่มมากขึ้น (26) สำหรับการสัมผัสรังสียูวีบีที่มีความเข้มสูงนอกจากการทำงานของเซลล์ melanocyte เพิ่มมากขึ้นแล้ว จำนวนเซลล์ชนิดนี้ก็จะเพิ่มมากขึ้นด้วย (27) และการได้รับรังสียูวีบีในขนาดที่สูงและเป็นระยะเวลาไม่นาน ไม่เพียงแต่จะก่อให้เกิด tanning เท่านั้น แต่จะก่อให้เกิดการอักเสบซึ่งมีลักษณะที่ปรากฏคือ ผิวหนังชั้น epidermis มีความหนาเพิ่มขึ้น (28, 29)



รูปที่ 5 การเกิดผิวคล้ำโดยทันที (immediate pigment darkening, IPD) และการเกิดผิวคล้ำขึ้นทีหลัง (delayed tanning, DT) ภายหลังจากที่ผิวหนังสัมผัสกับแสงแดด (24)

4) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในเซลล์ผิวหนัง ที่ผิวหนังนอกจาก keratinocyte แล้ว ยังมีเซลล์ Langerhans ซึ่งทำหน้าที่เป็น antigen-presenting cell และสามารถที่จะสื่อสารกับ T cell กับเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากนี้เซลล์ keratinocyte เองยังสามารถผลิต cytokine หลายชนิด ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการจดจำสิ่งแปลกปลอม เซลล์เหล่านี้ร่วมกับระบบน้ำเหลืองที่มีอยู่ในผิวหนัง เรียกว่า skin-associated lymphoid tissues (SALT) (30) รังสียูวี เหนี่ยวนำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิดมะเร็งที่ผิวหนัง (31, 32) โดยออกฤทธิ์ผ่านระบบ SALT นี้ จากการศึกษาพบว่าเซลล์ keratinocyte จะผลิต cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการกดภูมิคุ้มกันภายหลังที่เซลล์สัมผัสกับรังสียูวี (33)

ผลของการสัมผัสกับแสงแดดในระยะยาว การได้รับแสงแดดเป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและหน้าที่ของผิวหนัง เนื่องมาจากการสะสมของ DNA ที่ถูกทำลาย และการอักเสบที่เรื้อรัง ปรากฏการณ์เหล่านี้สามารถนำไปสู่การพัฒนาไปเป็นมะเร็งผิวหนังได้ โดยทั่วไปการสัมผัสกับแสงแดดเป็นประจำ จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อผิวหนังดังต่อไปนี้

1) ผิวหนังแก่ก่อนวัยเนื่องมาจากแสงแดด (skin photoaging) ลักษณะที่ปรากฏของผิวหนังแก่ก่อนวัยเนื่องมาจากแสงแดด ได้แก่ การมีผิวที่แห้งหยาบ ความผิดปกติของเม็ดสีผิว (เช่น กระ ฝ้า เป็นต้น) ริ้วรอยและผิวหนังมีความยืดหยุ่นลดลง ซึ่งสาเหตุที่สำคัญที่มีผลต่อลักษณะเหล่านี้คือรังสียูวีเอ (34, 35)

2) มะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่มีเม็ดสีผิวสะสมอยู่ (non-melanoma skin cancer) รังสียูวีเป็นสาเหตุของการเกิดการผันแปรทางพันธุกรรม และการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งที่เกิดเนื่องจากการสัมผัสกับรังสียูวีมากเกินไป ซึ่งเกี่ยวข้องกับการยับยั้งยีนที่ทำหน้าที่กดการสร้าง tumor (tumor suppressor gene) หรือการกระตุ้นให้ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต และการพัฒนาของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งเพิ่มมากขึ้น (growth-stimulator protooncogenes) เช่น ยีน *p53*, *patched* และ *ras* เป็นต้น (36-38)



3) **malignant melanoma** ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งชนิดนี้คือสีผิวและการตอบสนองของผิวเมื่อสัมผัสกับแสงแดด ผู้ที่มีผิวขาวและมักจะมีอาการผิวหนังไหม้เมื่อสัมผัสกับแสงแดดมักจะมี ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งชนิดนี้สูง (39) นอกจากนี้การมีประวัติว่าเคยสัมผัสกับแสงแดดในขนาดที่สูงพอที่ทำให้ เกิดผิวไหม้เมื่อตอนเด็ก มักจะสัมพันธ์กับการเกิด melanoma ในอนาคต (40)

กลไกในการลดการสร้างเม็ดสีผิวที่มากเกินไป

จากกระบวนการสร้างเม็ดสีผิวที่กล่าวไปแล้วข้างต้น นำไปสู่การพัฒนาสารสำคัญเพื่อนำมาใช้ในการลด การสร้างหรือกำจัดเม็ดสีผิวที่ถูกผลิตขึ้นมามากเกินไป โดยสารสำคัญที่นำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เวชภัณฑ์ที่มีกลไกในการ ทำงานสรุปได้ดังนี้

1) **กลไกทางกายภาพ** เป็นการปกป้องผิวหรือป้องกันผิวหมองคล้ำจากการได้รับรังสียูวีหรือการได้รับ แสงแดด โดยการใช้เครื่องสำอางที่มีคุณสมบัติในการป้องกันแสงแดดและรังสีอัลตราไวโอเล็ต

2) **กลไกทางเคมี** เป็นการใช้สารที่มีผลรบกวนต่อกระบวนการสร้างและขนส่งเม็ดสีผิว รวมทั้งสารที่ช่วย กำจัดเม็ดสีผิวให้หลุดออกไปจากผิวหนัง ซึ่งสามารถแบ่งกลไกการทำงานออกได้เป็น 3 ระดับ คือ

- **Extracellular level** เป็นกลไกที่มีผลต่อการหลุดลอกของผิวหนังชั้นบน เป็นลักษณะของการ ผลิตเปลี่ยนเซลล์ผิวหนังชั้นนอก ตัวอย่างเช่น alpha-hydroxy acids (AHA) และ beta-hydroxy acid (BHA) เป็นต้น (41, 42)
- **Intracellular level** เป็นกลไกที่ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการสร้างและขนส่งเม็ดสีผิว พบว่าภายใน melanocyte มีเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยน tyrosine เป็น dopa และเปลี่ยน dopa เป็น dopaquinone เมื่อทำการยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้จะมีผลต่อการสร้างเม็ดสีผิว ตัวอย่างเช่น arbutin และ hydroxyhydroquinone (43, 44) รวมทั้งการขัดขวางการขนส่งเม็ดสี ผิวไปยัง keratinocyte เช่น nicotinamide (45)
- **DNA level** เป็นกลไกที่มีผลต่อกระบวนการสร้าง melanocyte มีผลต่อการซ่อมแซม DNA ที่เกิด จากภาวะความผิดปกติของผิวหรือจากการกระตุ้นด้วยสภาวะต่างๆ เช่น UVB, mediators ตัวอย่าง เช่น endothelin-1, endothelin-2 เป็นต้น

บทสรุป

การเกิดสีผิวเป็นผลจากกระบวนการ melanogenesis และการขนส่งเม็ดสีผิวจาก melanocyte ไปยัง keratinocyte เม็ดสีผิวถูกสร้างภายใน organelle ที่มีชื่อว่า melanosome ที่อยู่ใน cytoplasm ของ melanocyte โดยทั่วไปสีผิวขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง ชนิดและสีของ melanosome และการกระจายตัวของ melanosome ในเซลล์ keratinocyte ปัจจัยภายนอกที่สำคัญที่ส่งผลให้ melanocyte ผลิตและขนส่งเม็ดสีผิว มากขึ้นได้แก่รังสียูวีเอและบี ส่งผลให้ผิวคล้ำขึ้น ดังนั้น สารสำคัญที่นำมาใช้เพื่อลดการผลิตเม็ดสีผิวจึงเป็นสารที่มี ผลรบกวนต่อกระบวนการสร้างและขนส่งเม็ดสีผิว



เอกสารอ้างอิง

1. Costin C-E, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007;21:976-94.
2. Quevedo WC, Fitzpatrick TB, Szabo G, Jimbow K. Biology of the melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1993. p. 261-88.
3. Barsh GS. What controls variation in human skin color? *PLoS Biol* 2003;1: e27. doi: 10.1371/journal.pbio.0000027.
4. Rees JL, Flanagan N. Pigmentation, melanocortins and red hair. *Q J Med* 1999;92:125-31.
5. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors* 2009;35:193-9.
6. Ma HJ, Zhao G, Zi SX, Li DG, Liu W, Yang QQ. Efficacy of quantifying melanosome transfer with flow cytometry in a human melanocyte-HaCaT keratinocyte co-culture system in vitro. *Exp Dermatol* 2010;19:e282-5. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00956.x.
7. Cardinali G, Ceccarelli S, Kovacs D, Aspate N, Lotti LV, Torrisi MR, Picardo M. Keratinocyte growth factor promotes melanosome transfer to keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2005;125:1190-9.
8. Wikipedia. Fitzpatrick scale [Internet]. 2016 [cited 2016 May 17]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick_scale
9. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:93-6.
10. Amaro-Ortiz A, Yan B, D'Orazio JA. Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules* 2014;19:6202-19.
11. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:298-308.
12. Tornaletti S, Pfeifer GP. UV damage and repair mechanisms in mammalian cells. *Bioessays* 1996;18:221-8.
13. De Zio D, Cianfanelli V, Cecconi F. New insights into the link between DNA damage and apoptosis. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:559-71.
14. Huang LC, Clarkin KC, Wahl GM. Sensitivity and selectivity of the DNA damage sensor responsible for activating p53-dependent G1 arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4827-32.
15. Mullauer, L., Gruber, P., Seibinger, D., Buch, J., Wohlfart, S. and Chott, A. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res* 2001;488:211-231.



16. Hill, L.L., Ouhtit, A., Loughlin, S.M., Kripke, M.L., Anathaswamy, H.N. and Owen-Schaub, L.B. Fas ligand: a sensor for DNA damage critical in skin cancer etiology. *Science* 1999;285:898-900.
17. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995;11:328-30.
18. Choi KS, Kundu JK, Chun KS, Na HK, Surth YJ. Rutin inhibits UVB radiation-induced expression of COX-2 and iNOS in hairless mouse skin: p38 MAP kinase and JNK as potential targets. *Arch Biochem Biophys* 2014;559:38-45.
19. Isoherranen K, Punnonen K, Jansen C, Uotila P. Ultraviolet irradiation induces cyclooxygenase-2 expression in keratinocytes. *Br J Dermatol* 1999;140:1017-22.
20. Grewe M, Trefzer U, Ballhorn A, Gyufko K, Henninger H, Krutmann J. Analysis of the mechanism of ultraviolet (UV) B radiation-induced prostaglandin E₂ synthesis by human epidermoid carcinoma cells. *J Invest Dermatol* 1993;101:528-531.
21. Chen X, Gresham A, Morrison A, Pentland AP. Oxidative stress mediates synthesis of cytosolic phospholipase A2 after UVB injury. *Biochim Biophys Acta* 1996;299:23-33.
22. Gresham A, Masferrer J, Chen X, Leal-Khouri S, Pentland AP. Increased synthesis of high-molecular-weight cPLA2 mediates early UV-induced PGE2 in human skin. *Am J Physiol* 1996;270:C1037-50
23. Juzeniene A, Moan J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol* 2012;4:109-17.
24. Gilchrist BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol* 1996;63:1-10.
25. Jian Q, An Q, Zhu D, Hui K, Liu Y, Chi S, Li C. MicroRNA 340 is involved in UVB-induced dendrite formation through the regulation of RhoA expression in melanocytes. *Mol Cell Biol* 2014;34:3407-20.
26. Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res* 2001;14:236-42.
27. van Schanke A, Jongsma MJ, Bisschop R, van Venrooij GM, Rebel H, de Gruijl FR. Single UVB overexposure stimulates melanocyte proliferation in murine skin, in contrast to fractionated or UVA-1 exposure. *J Invest Dermatol* 2005;124:241-7.
28. Tiraravesit N, Yakaew S, Rukchay R, Luangbudnark W, Viennet C, Humbert P, Viyoch. *Artocarpus altilis* heartwood extract protects skin against UVB *in vitro* and *in vivo*. *J Ethnopharmacol* 2015;175:153-62.



29. Viyoch J, Mahingsa K, Ingkaninan K. Effects of Thai Musa species on prevention of UVB-induced skin damage in mice. *Food Chem Toxicol* 2012;50:4292-301.
30. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983;80 Suppl:12S-16S.
31. Ullrich SE. Sunlight and skin cancer: lessons from the immune system. *Mol Carcinog* 2007;46:629-33.
32. Noonan FP, Kripke ML, Pederson GM, Greene MI. Suppression of contact hypersensitivity in mice by ultraviolet irradiation is associated with defective antigen presentation. *Immunology* 1981;43:527-33.
33. Jans J, Garinis GA, Schul W, van Oudenaren A, Moorhouse M, Smid M, Sert Y-G, van der Velde A, Rijksen Y, de Gruijl FR, van der Spek P, Yasui A, Hoeijmakers JHJ, Leene PJM, van der Horst GTJ. Differential role of basal keratinocytes in UV-induced immunosuppression and skin cancer. *Mol Cell Biol* 2006;26:8515-26.
34. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol* 2014;23 Suppl 1:7-12.
35. Itsarasook K, Ingkaninan K, Viyoch J. Artocarpin-enriched extract reverses collagen metabolism in UV-exposed fibroblasts. *Biologia* 2014;69:943-51.
36. Daya-Grosjean L, Sarasin A. UV-specific mutations of the human *patched* gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. *Mutat Res* 2000;450:193-9.
37. Nakazawa H, English D, Randell PL, Nakazawa K, Martek N, Armstrong BK, Yamasaki H. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:360-4.
38. Pierceall WE, Kripke ML, Anathaswamy HN. N-ras mutation in ultraviolet radiation-induced murine skin cancers. *Cancer Res* 1992;52:3946-51.
39. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Rivers JK. Risk factors for the development of malignant melanoma—I: review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:393-406.
40. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child* 2006;91:131-8.
41. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and Considerations in the Application of Chemical Peels in Skin Disorders and Aesthetic Resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:32-43



42. Manthaisong R, Chiyakunapruk N, Warnnissor P, Viyoch J. Cleansing lotion containing tamarind fruit pulp's extract: III Study of lightening efficacy and skin irritation on Asian skin type. *ScienceAsia* 2009;35:24-31.
43. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:765-9.
44. del Mar Garcia-Molina M, Muñoz-Muñoz JI, Berna J, García-Ruiz PA, Rodríguez-Lopez JN, García-Canovas F. Catalysis and inactivation of tyrosinase in its action on hydroxyhydroquinone. *IUBMB Life* 2014;66:122-7.
45. Greatens A, Hakozaki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G, Bissett D, Takiwaki H, Arase S, Wickett RR, Boissy RE. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005;14:498-508.