

## ความแก่ของผิวหนัง: กลไกการเกิดระดับโมเลกุล การป้องกัน/การรักษา และสารธรรมชาติที่ใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนัง

### วัตถุประสงค์

1. อธิบายกลไกการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายใน และภายนอกได้
2. ทราบถึงวิธีการป้องกัน/การรักษา และสารธรรมชาติที่นำมาใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนังได้

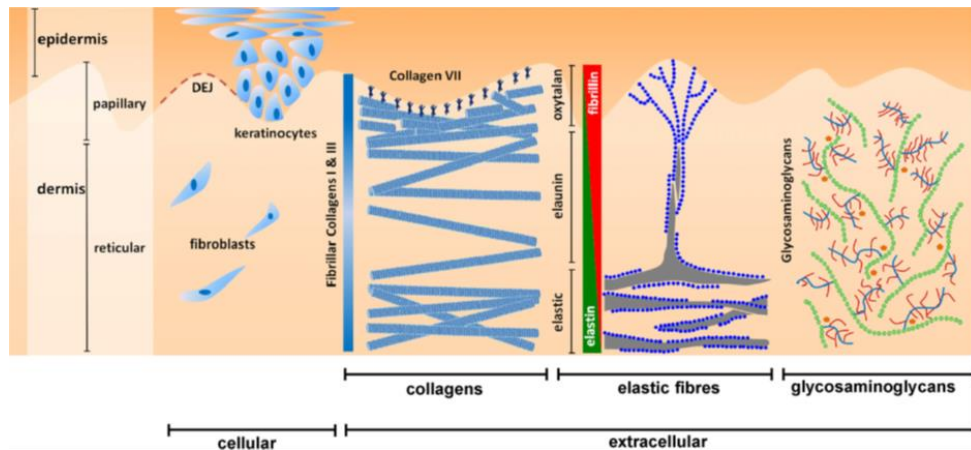
### บทคัดย่อ

ความแก่ของผิวหนังสามารถเกิดขึ้นได้บนผิวหนังมนุษย์ ซึ่งเกิดจาก 2 ปัจจัยหลัก คือ ปัจจัยภายใน (กาลเวลาที่ผ่านไป) และการสัมผัสปัจจัยภายนอก (เช่น แสง UV เป็นต้น) ความแก่ของผิวหนังที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดจากปัจจัยภายในและการสัมผัสปัจจัยภายนอกร่วมกัน โดยที่ความแก่ที่เกิดขึ้นจากปัจจัยภายในเกิดจากการเสื่อมสภาพของเนื้อเยื่อในชั้น dermis และ epidermis (ไม่รวมชั้น stratum corneum) ทำให้ชั้นหนังแท้บางลงและคอลลาเจน อิลาสติน และไกลโคสะมิโนไกลแคนลดลง ส่งผลให้ความยืดหยุ่นของผิวลดลง ส่วนความแก่ที่เกิดขึ้นจากปัจจัยภายนอกส่วนใหญ่จะเกิดจากแสงแดด เรียกว่า photoaging ซึ่งจะทำให้ปริมาณอนุมูลอิสระในผิวหนังสูงขึ้นและมีลักษณะปรากฏให้เห็นเด่นชัดคือ ผิวหยาบแห้ง การสร้างเม็ดสีผิดปกติ ผิวหนังขาดความยืดหยุ่น ชั้น epidermis หนาขึ้นและเกิดการเปลี่ยนแปลงของคอลลาเจน อิลาสตินและไกลโคสะมิโนไกลแคนในชั้นหนังแท้ จากความรู้ดังกล่าวสามารถนำไปใช้ในการหาวิธีป้องกัน/รักษา โดยใช้สารธรรมชาติในการต่อต้านความแก่ของผิวหนังได้ เช่น การทาผลิตภัณฑ์กันแดดเพื่อป้องกันแสงแดด หรือการใช้สารธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น สารกลุ่ม carotenoids เป็นต้น สุดท้ายนี้ผู้เขียนหวังว่าถ้าบุคลากรทางการแพทย์มีความรู้เกี่ยวกับความแก่ของผิวหนัง วิธีการป้องกัน/การรักษา และสารธรรมชาติที่นำมาใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนัง จะสามารถให้คำแนะนำเพื่อป้องกัน/รักษาหรือชะลอความแก่ในเวชปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม

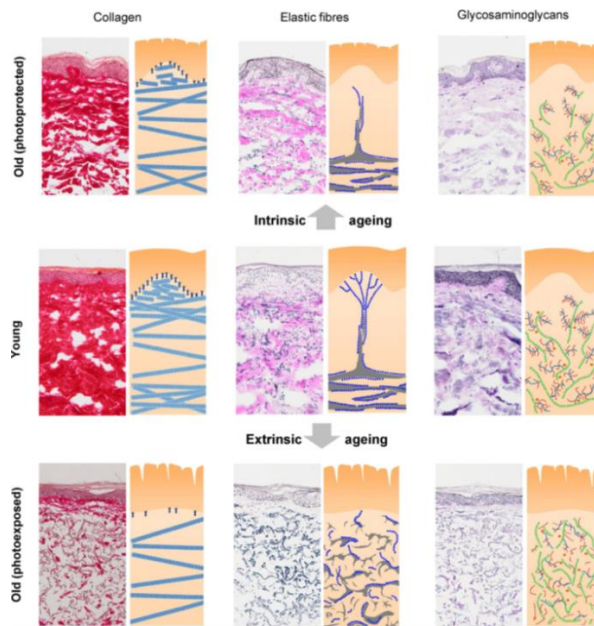
**คำสำคัญ:** ความแก่ของผิวหนัง ปัจจัยภายใน ปัจจัยภายนอก การป้องกัน/การรักษา สารธรรมชาติ

## บทนำ [1 – 3]

ความแก่ของผิวหนังเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติบนผิวหนังมนุษย์ ซึ่งเกิดจากความเสื่อมของร่างกายและเวลาที่ผ่านไป ความแก่ของผิวหนังมีลักษณะที่ปรากฏให้เห็นเด่นชัด คือ มีร่องลึก ริ้วรอย ผิวขาดความยืดหยุ่น เป็นต้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบผิวหนังคนแก่กับผิวหนังวัยหนุ่มสาวพบว่า ผิวหนังของคนที่มีอายุจะมีปริมาณโปรตีนคอลลาเจน อิลาสติน และไกลโคสะมิโนไกลแคนลดลง ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 เซลล์ผิวหนังและแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix, ECM) ที่สำคัญของชั้นหนังกำพวด ( Epidermis) และหนังแท้ (Dermis) ในผิวหนังมนุษย์ ชั้นหนังกำพวดจะถูกพยุงไว้ด้วยชั้นหนังแท้ที่มีแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งชั้นหนังแท้ดังกล่าวประกอบไปด้วยชั้น papillary and reticular ในชั้นหนังแท้มีเซลล์ที่สำคัญ คือ fibroblasts ทำหน้าที่สร้าง extracellular matrix ซึ่งประกอบไปด้วยคอลลาเจน (collagens) มีคุณสมบัติในการยืดได้น้อยมาก แต่มีความแข็งแรงและรับน้ำหนักได้ดี คอลลาเจนที่กระจายอยู่ในชั้นหนังแท้จะเป็นคอลลาเจน type I และ III ในทางตรงกันข้ามคอลลาเจน type VII จะกระจายอยู่ในบริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพวด ซึ่งเรียกว่า dermal-epidermal junction เส้นใยอิลาสติน (elastic fiber) มีคุณสมบัติในการยืดและหดได้เหมือนยาง ช่วยทำให้เนื้อเยื่อมีความยืดหยุ่น และไกลโคสะมิโนไกลแคน (glycosaminoglycan; GAG) หรือ มิวโคโพลีแซ็กคาไรด์ (mucopolysaccharide) มีหน้าที่ทำให้ผิวหนังชั้นหนังแท้มีความชุ่มชื้นเพราะมีความสามารถในการดูดความชื้นสูง เช่น hyaluronic acid (hexamers) และ chondroitin sulphate glycosaminoglycan [2]



รูปที่ 2 ภาพเปรียบเทียบผิวหนังของวัยรุ่นและคนแก่ [2]

ความแก่ของผิวหนังเกิดจาก 2 ปัจจัยหลัก คือ ปัจจัยภายในร่างกาย (intrinsic aging) อันเนื่องมาจากกาลเวลาที่ผ่านไป และเกิดจากการสัมผัสกับปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) เช่น แสงยูวี ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเกิดความแก่ของผิวหนัง ทำให้ผิวหนังขาดความยืดหยุ่น intrinsic aging เป็นสาเหตุสำคัญหลัก ๆ ที่ทำให้เกิดความแก่ในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ความรู้ในปัจจุบันพบว่า ความแก่ของผิวหนังที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดจากปัจจัยภายในร่างกายและการสัมผัสกับปัจจัยภายนอกร่วมกัน ดังนั้น การศึกษาการเกิดความแก่ของผิวหนังต้องทราบทั้งปัจจัยภายในร่างกายและปัจจัยภายนอก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาของผิวหนัง ที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังจากปัจจัยภายในและการสัมผัสกับปัจจัยภายนอก แสดงดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยภายใน [3]

การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยา	ผลที่เกิดขึ้นทางคลินิก
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ชั้น epidermis บางลง 10 - 50%</li> <li>- ชั้น stratum spinosum เกิดการฝ่อ (atrophy)</li> <li>- ขนาดของ basal cells มีขนาดแตกต่างกันมากขึ้น</li> <li>- เซลล์ต่าง ๆ มีการแบ่งตัวน้อยลง</li> <li>- การสร้างไขมันของผิวหนังเพื่อมาทดแทนไขมันของผิวหนังที่สูญเสียไปข้างล่าง</li> <li>- บริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพร้าเกิด flattening และเมื่อนำไปศึกษาทาง Histology พบว่าเกิด dermo-epidermal separation</li> <li>- Langerhans cells ลดลง</li> <li>- fibroblasts ลดลงและชั้น dermis บางลง</li> <li>- แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์บางลง</li> <li>- คอลลาเจนและเส้นใยอีลาสตินลดลงและเป็นชิ้นส่วนเล็ก ๆ มากขึ้น</li> <li>- การไหลเวียนโลหิตของชั้นผิวหนัง (cutaneous microvasculature) ลดลง</li> <li>- skin appendages ลดลง เช่น sebaceous glands, sweat glands, apocrine glands</li> <li>- ชั้น subcutaneous fat บางลง</li> <li>- ปลายประสาท (nerve ending) ลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย</li> <li>- ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย</li> <li>- ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย</li> <li>- การผลัดผิวและการหายของบาดแผลช้าลง</li> <li>- ปริมาณไขมันและเกราะป้องกันผิวหนัง (barrier function) ลดลง</li> <li>- เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค toxic epidermal necrolysis (TEN) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS)</li> <li>- ภูมิคุ้มกันของผิวหนังลดลง</li> <li>- ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของผิวลดลง</li> <li>- ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของผิวลดลง</li> <li>- เกิดริ้วรอยได้ง่ายขึ้นและผิวหนังทนต่อแรงกระแทกได้น้อยลง</li> <li>- อุณหภูมิของผิวหนังเกิดความผิดปกติและสารอาหารที่มาหล่อเลี้ยงลดลง</li> <li>- การสร้างไขมัน เหงื่อและการสร้างเนื้อเยื่อผิวหนังลดลง</li> <li>- การกักเก็บความอบอุ่นของร่างกายลดลง</li> <li>- การรับรู้ความรู้สึกลดลง</li> </ul>

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังเกี่ยวข้องกับปัจจัยภายนอก [3]

การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยา	ผลที่เกิดขึ้นทางคลินิก
<ul style="list-style-type: none"> <li>- เกิดการสะสมของ elastic tissue ที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น</li> <li>- การสลายคอลลาเจนเพิ่มมากขึ้น</li> <li>- ปริมาณของไกลโคสะมิโนไกลแคนที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น</li> <li>- mast cells และ neutrophils เพิ่มมากขึ้น</li> <li>- บริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพืดเกิด flattening และเมื่อนำไปศึกษาทาง Histology พบว่าเกิด dermo-epidermal separation</li> <li>- การสร้างและการแบ่งตัวของ keratinocytes ลดลง</li> <li>- ชั้น epidermis หนาขึ้น</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อาจเกิดการสร้างเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ</li> <li>- เกิดริ้วรอยได้ง่ายขึ้น</li> <li>- ชั้นหนังแท้ขาดความชุ่มชื้น</li> <li>- เกิดการแพ้และการอักเสบ</li> <li>- เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค toxic epidermal necrolysis (TEN) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS)</li> <li>- การผลัดผิวช้าลง</li> <li>- เกิด hyperkeratosis หรือ hyperplasia</li> </ul>

จากตารางที่ 1 และ 2 จะเห็นได้ว่า การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาจากการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายในและภายนอก ส่งผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของผิวหนังมากมาย ดังนั้น การศึกษาการเกิดความแก่ระดับโมเลกุลที่เกิดจากปัจจัยภายในและภายนอกจึงมีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากจะทำให้รู้ถึงสาเหตุและหาวิธีการป้องกัน/การรักษา ได้อย่างเหมาะสม

**ปัจจัยภายในและภายนอกระดับโมเลกุลที่มีส่วนทำให้เกิดความแก่ของผิวหนัง**

**1. ปัจจัยภายใน [1, 4 – 7]**

การเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายในมีความสัมพันธ์กับพันธุกรรม ความเครียด ฮอร์โมน เป็นต้น โดยพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ได้แก่ ชั้นหนังกำพืด (ไม่รวม stratum corneum เนื่องจากผิวหนังชั้นนี้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง) ชั้นหนังแท้บางลง เสื่อมสภาพ และบริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพืดเกิด flattening หรือมีความแฟบมากขึ้นเนื่องจากการสร้างเซลล์ผิวหนังลดลง เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายคอลลาเจน (collagenase) เกิดความไม่สมดุลและมีปริมาณเพิ่มขึ้น นอกจากนี้จำนวนเซลล์ fibroblasts ในชั้นหนังแท้มีจำนวนลดลงทำให้ความสามารถในการสังเคราะห์แมทริกซ์ที่อยู่

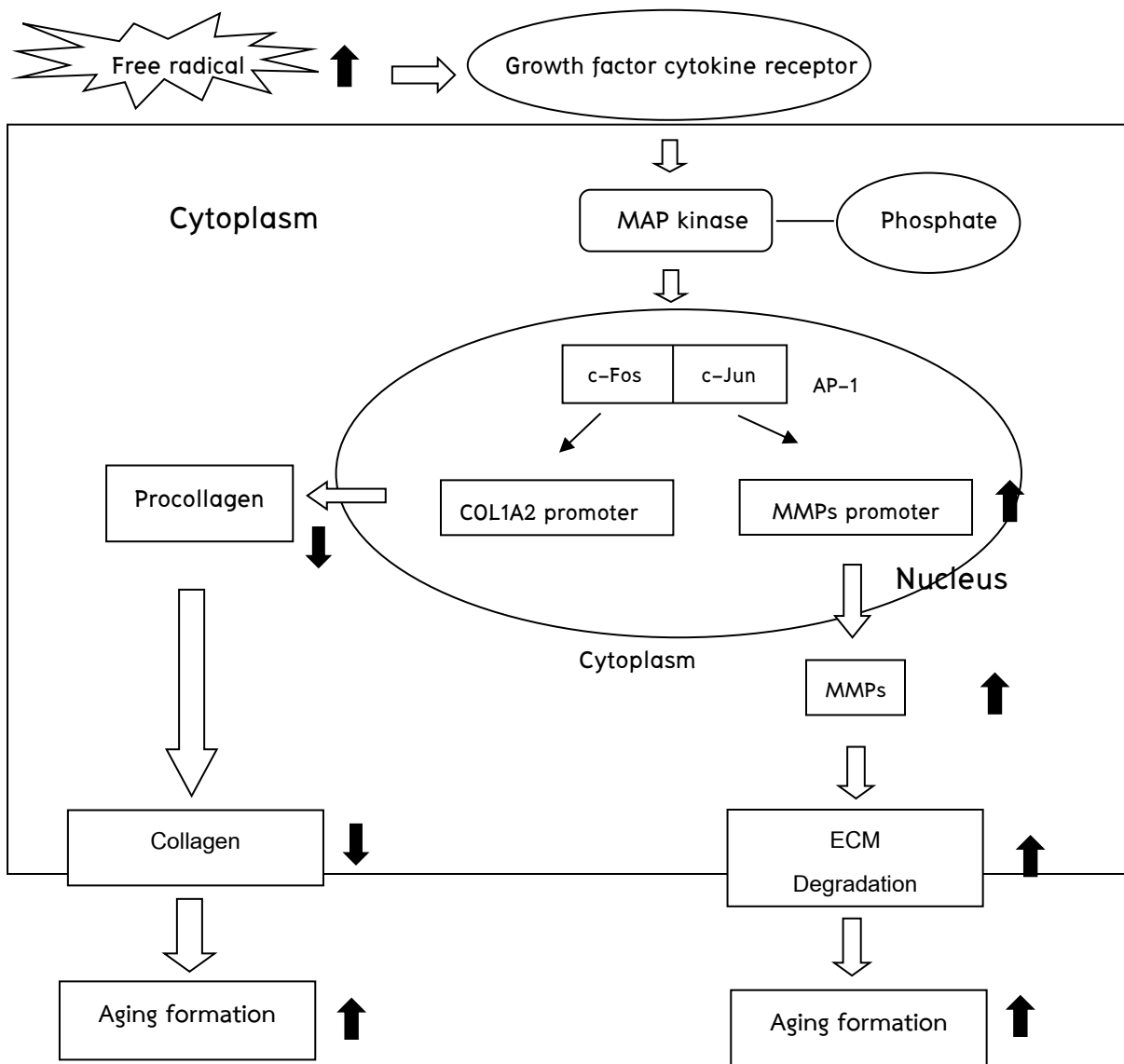
นอกเซลล์ลดลงเช่นกัน ส่งผลทำให้ปริมาณคอลลาเจน อิลาสติน โกลโคสะมิโนไกลแคน และความยืดหยุ่นของชั้นหนังแท้ลดลง โดยสาเหตุของความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายในมีดังนี้

### 1.1 กระบวนการเสื่อมของเซลล์ (cellular senescence)

ในเซลล์ fibroblasts ของผิวหนังปกติ (presenescent dermal fibroblasts) สามารถพบเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (matrix metalloproteinases, MMPs) เช่น เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยคอลลาเจน (collagenase หรือ metalloproteinase-1, MMP-1) และ stromelysin (metalloproteinase-3, MMP-3) โดยเอนไซม์ 2 ชนิดนี้เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการย่อยสลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ของผิวหนัง ซึ่งในสภาวะปกติจะพบเอนไซม์ 2 ชนิดนี้ในปริมาณที่ต่ำ ในทางตรงกันข้าม ปริมาณของ tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) ได้แก่ TIMP-1 และ TIMP-3 จะมีปริมาณค่อนข้างสูงซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ MMPs ส่วนในเซลล์ fibroblasts ที่เกิดกระบวนการแก่ชราของเซลล์ (senescent dermal fibroblasts) จะมีปริมาณ MMPs ค่อนข้างสูงและมี TIMPs ค่อนข้างต่ำซึ่งส่งผลทำให้การสังเคราะห์คอลลาเจนลดลง ทำให้โครงสร้างของผิวหนังเกิดการเปลี่ยนแปลงซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการฝ่อของผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermal atrophy) ได้ ส่วนอิลาสตินจะมีปริมาณลดลงเนื่องจากยีนอิลาสติน (elastin gene) มีการแสดงออกลดลงหลังจากอายุ 40 – 50 ปี ทำให้ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง

### 1.2 ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress)

มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการเกิดกระบวนการเสื่อมของเซลล์ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความแก่ของผิวหนัง อาจเกิดจากภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free radical และ reactive oxygen species, ROS) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะดังกล่าว อนุมูลอิสระในร่างกายมนุษย์อาจถูกสร้างมาจากการสันดาปพลังงานในร่างกาย การได้รับสารเคมีที่เป็นพิษบางอย่าง เช่น ยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphate หรือการสัมผัสกับแสงแดดนานเกินไป เป็นต้น กลไกของ ROS ที่ทำให้เกิดริ้วรอยและความแก่ คือ กระตุ้น growth factor cytokine receptors บนผิวของเซลล์ fibroblasts ส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณไปยัง protein kinase แล้วกระตุ้น activating protein-1 (AP-1) ในนิวเคลียส การเพิ่มขึ้นของระดับ AP-1 ส่งผลทำให้ปริมาณของเอนไซม์ MMPs เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการทำลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (รูปที่ 3) นอกจากนี้อนุมูลอิสระยังเป็นสาเหตุยังทำให้เกิด DNA damage ซึ่งนำไปสู่การเกิดการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์และการตายของเซลล์ (cell cycle arrest and apoptosis)



รูปที่ 3 กลไกการเกิดการความแก่ของผิวหนังมนุษย์โดยมีอนุมูลอิสระเป็นตัวกระตุ้น [4]

ดังนั้น การใช้สารต้านออกซิเดชันอาจจะช่วยในการต่อต้านหรือชะลอการเกิดความแก่ของผิวหนังได้ อย่างไรก็ตาม การใช้สารต้านออกซิเดชันหรือสารต้านอนุมูลอิสระเพื่อชะลอการเกิดริ้วรอยยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ นอกจากนี้ มีรายงานมากมายที่อธิบายเกี่ยวกับการลดลงของเอนไซม์ที่ช่วยต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (antioxidant enzymes) ซึ่งประกอบไปด้วยเอนไซม์ Cu, Zn-super oxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase และ glutathione reductase ซึ่งการลดลงของเอนไซม์เหล่านี้ส่งผลทำให้เกิดความแก่ของผิวหนังได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม มีรายงานบางการวิจัย

อธิบายว่าการเกิดความแก่ของผิวหนังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการลดลงของความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ซึ่งได้มีการทดลองในผิวหนังของหนูทดลอง mouse skin พบว่าเอนไซม์ SOD, catalase, glutathione peroxidase และ glutathione reductase ยังมีประสิทธิภาพคงเดิมในผิวหนังของหนูทดลองที่มีริ้วรอย อย่างไรก็ตาม นักวิจัยส่วนใหญ่เห็นด้วยว่า การสะสมอนุมูลอิสระเป็นเวลานานจะส่งผลทำให้เกิดความแก่ระดับเซลล์ (cellular aging) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าเซลล์ fibroblasts ของผู้สูงอายุมีการสะสมของโปรตีนที่ถูกออกซิไดซ์ (oxidized proteins) ที่สูงกว่าและไม่สามารถขจัดโปรตีนดังกล่าวออกไปได้

### 1.3 การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่สำคัญมากที่ทำให้เกิดการแสดงออกลักษณะเพศหญิง ฮอร์โมนนี้ถูกสร้างมาจาก follicles ของรังไข่ corpus luteum และรก จากการศึกษาของมหาวิทยาลัยเวียนนา (University of Vienna) ในผู้หญิงชาวยุโรปที่อยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือน นอกจากนี้ยังพบว่า เอสโตรเจนมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดริ้วรอยโดยการเพิ่มความชุ่มชื้น (skin hydration) และปริมาณคอลลาเจนในผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การใช้เอสโตรเจนทาลงบนผิวหนัง (skin application) สามารถเพิ่มการสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ได้ กลไกของเอสโตรเจนที่ทำให้การสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้เพิ่มขึ้น คือ สามารถเพิ่มปริมาณ type I procollagen mRNA และ type I procollagen protein ในทั้งเพศชายและเพศหญิง นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังเพิ่มการสร้าง transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) ทั้งโปรตีนและ mRNA ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า TGF- $\beta$  สามารถช่วยการกระตุ้นการสร้าง fibroblasts และแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ดังนั้น การลดลงของเอสโตรเจนเป็นสาเหตุอย่างหนึ่งที่สำคัญทำให้เกิดความแก่ของผิวหนังได้

### 1.4 การเกิด Advanced glycation end-products (AGEs)

การเกิด AGEs นั้นเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างน้ำตาลกลูโคสในรูปรีดิวซ์ (reducing glucose) กับโปรตีน ไขมัน หรือกรดนิวคลีอิก ทำให้เกิดเป็นการประกอบเชิงซ้อน ซึ่งทำให้สารชีวโมเลกุลในร่างกายเสียสภาพ ในกรณีของริ้วรอยจะเป็นคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ โดยทั่วไปแล้วภาวะนี้จะเกิดในผู้ป่วยที่เป็น hyperglycemia ดังนั้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีโอกาสเกิดความแก่ของผิวหนังได้ง่ายกว่าคนปกติ



## 2. ปัจจัยภายนอก [1, 4, 8]

การเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายนอกส่วนใหญ่เกิดจากการสัมผัสแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet, UV) ในแสงแดด มีรายงานว่า การเกิดริ้วรอยบนใบหน้ามากกว่า 80 % เกิดจากการสัมผัสแสงแดดหรือเรียกว่า photoaging ในทางคลินิก photoaging มีลักษณะปรากฏให้เห็นเด่นชัด คือ ผิวขาดความยืดหยุ่น ผิวหยาบแห้ง การเกิดสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ เกิดร่องลึกหรือริ้วรอย และมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผิวหนังชั้น epidermis คือ ชั้น epidermis หนาขึ้น (hyperplasia) และเกิดการเปลี่ยนแปลงของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้น dermis ได้แก่ คอลลาเจน เส้นใยอิลาสติน และไกลโคสะมิโนไกลแคน ซึ่งการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายนอกมีลักษณะดังนี้

### 2.1 เกิดการเปลี่ยนแปลงของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix changes)

คอลลาเจนและอิลาสตินเป็นส่วนประกอบหลักของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้นหนังแท้ นอกจากนี้ แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้นนี้ยังประกอบไปด้วยไกลโคสะมิโนไกลแคน ซึ่งจะช่วยดูดซับโมเลกุลของน้ำ ทำให้ผิวมีความชุ่มชื้น กระบวนการของการเสื่อมสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้นหนังแท้ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ แต่ความรู้ในปัจจุบันของการเสื่อมสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้นหนังแท้จะเกี่ยวกับการเสื่อมสลาย/เสื่อมสภาพและปริมาณที่ลดลงของคอลลาเจน อิลาสติน และไกลโคสะมิโนไกลแคน การเสื่อมสลายของคอลลาเจนที่อยู่ในชั้นหนังแท้มีสาเหตุหลักมาจากการเพิ่มขึ้นของ dermal proteinase activity ซึ่งเอนไซม์นี้ถูกกระตุ้นโดย neutrophils, IL-1 $\alpha$ , IL-6, และ TNF- $\alpha$  ซึ่งเป็นสารสื่ออักเสบที่หลั่งเมื่อผิวสัมผัสกับแสงแดด จากการศึกษาทาง histochemistry พบว่า การลดลงของคอลลาเจนและอิลาสติน เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิด photo-aging skin อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของ metalloproteinase activity โดยเฉพาะ matrix metalloproteinase-9 หรือ MMP-9 เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิด skin photo-aging

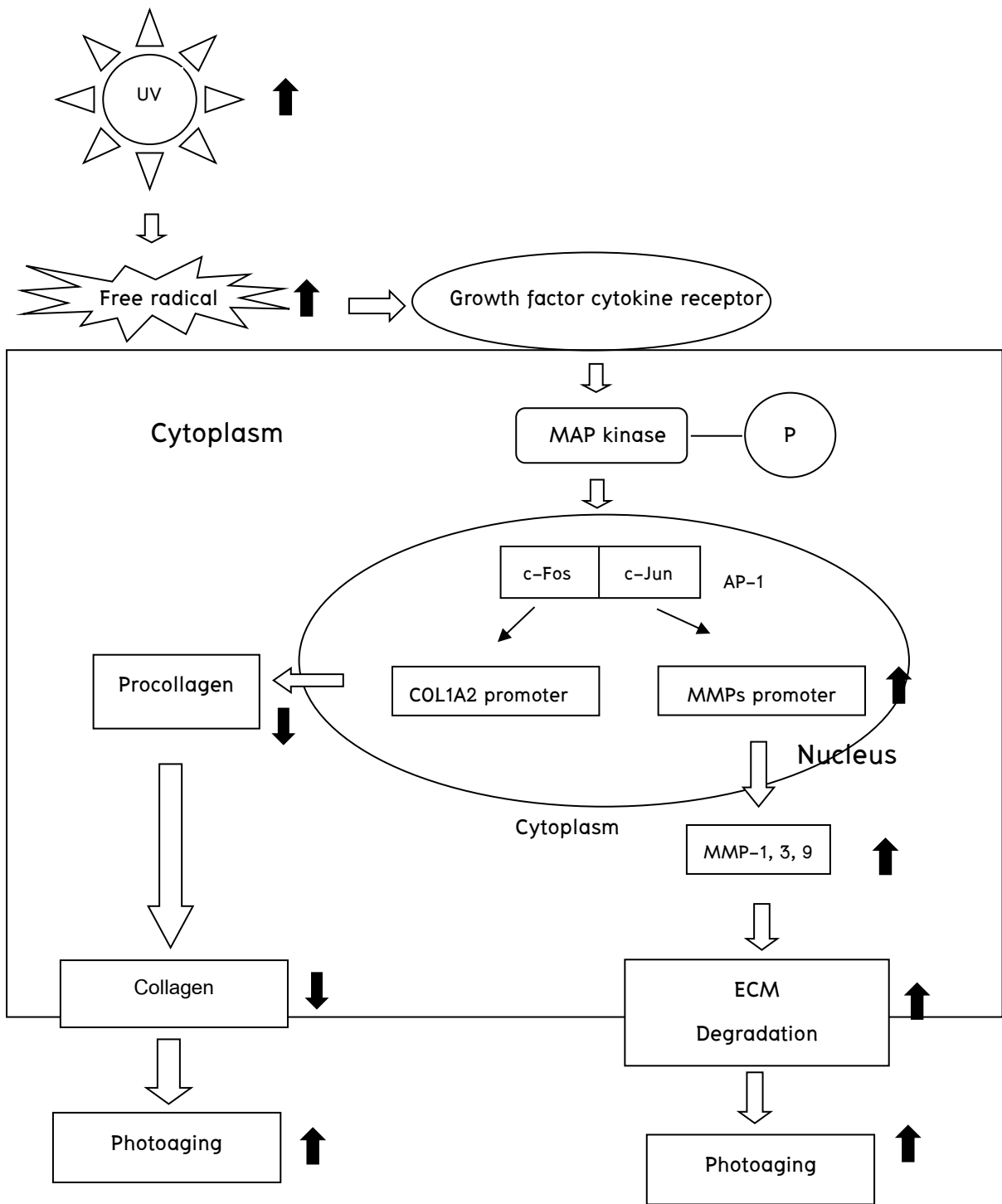
### 2.2 การเพิ่มขึ้นของ matrix metalloproteinases (MMPs) และการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ (cellular signal transduction)

MMPs เป็นเอนไซม์ในร่างกายที่ทำหน้าที่ย่อยสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ โดยมี calcium และ zinc เป็น co-factor ที่ช่วยเร่งการทำงานของเอนไซม์นี้ เอนไซม์นี้ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งประกอบไปด้วยคอลลาเจน อิลาสตินและไกลโคสะมิโนไกลแคน MMPs ในร่างกายของมนุษย์สามารถพบได้หลายชนิดแต่ MMPs ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ เช่น

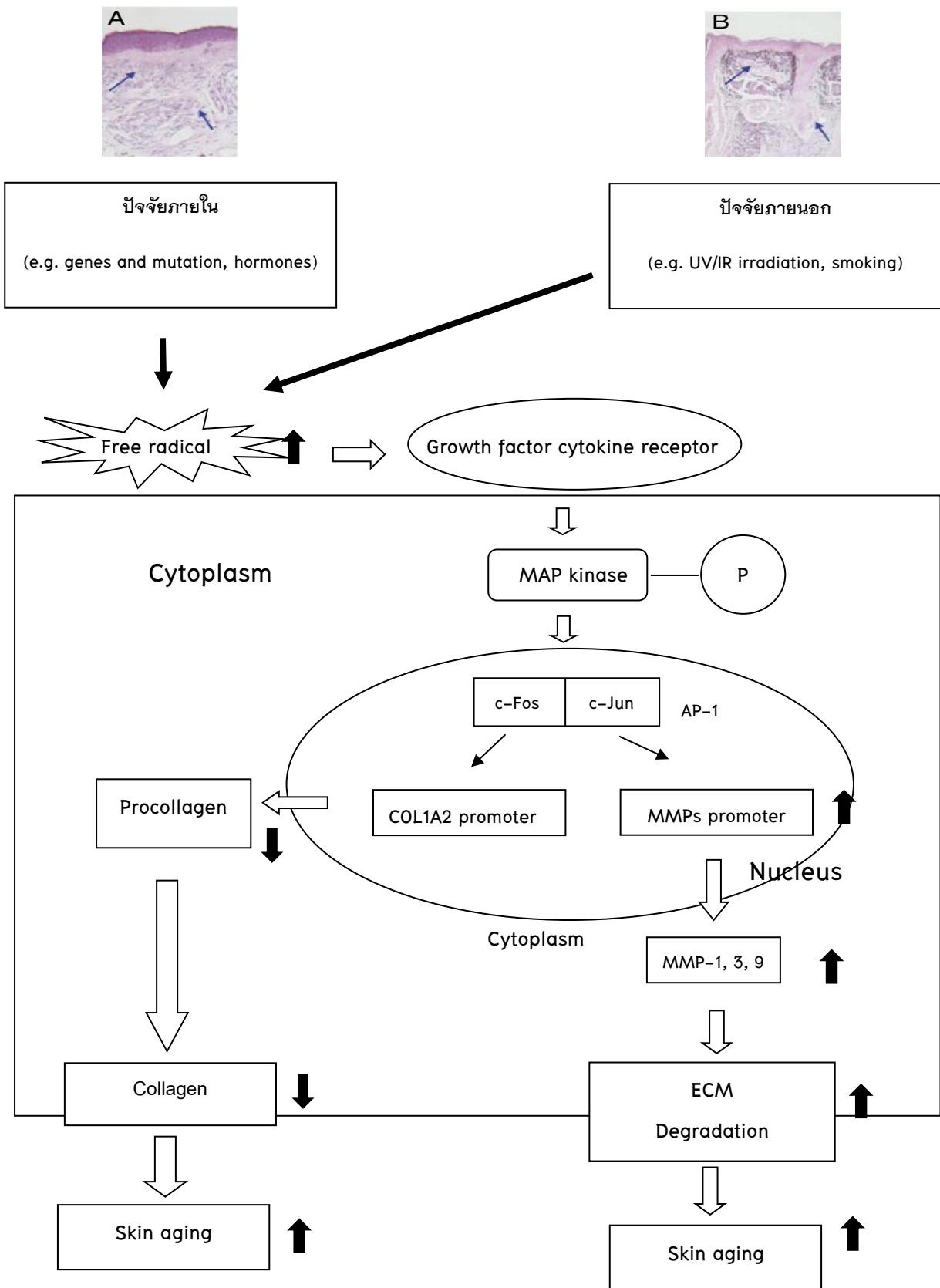
- MMP-1 หรือเรียกอีกอย่างว่า collagenase ทำหน้าที่เป็นทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายคอลลาเจน type I และ III
- MMP-2 หรือเรียกอีกอย่างว่า gelatinase-A ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยคอลลาเจนที่กระจายอยู่ในบริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction)
- MMP-3 หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า stromelysin-1 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายคอลลาเจนต่อจาก MMP-1
- MMP-9 หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า gelatinase-B ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายคอลลาเจนต่อจาก MMP-1 เหมือนกับ MMP-3

ในสภาวะร่างกายที่ปกติ ปริมาณของ MMPs จะค่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตาม MMPs สามารถถูกกระตุ้นโดยการสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสิ่งมีชีวิต (*In vitro* cultured cell and *In vivo*) การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การฉายรังสียูวีลงบนผิวหนังทำให้ปริมาณ type I collagen ลดลงภายใน 24 ชั่วโมง

กลไกการเพิ่มขึ้นของ MMPs เช่น MMP-1 เมื่อสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม Fisher และคณะได้เสนอกลไกเกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของ MMPs และการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ (cellular signal transduction หรือกระบวนการที่เซลล์รับรู้ปัจจัยกระตุ้นจากภายนอกแล้วส่งทอดสัญญาณนั้นเข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การตอบสนองของเซลล์) เมื่อสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดไว้ว่า รังสียูวีสามารถกระตุ้น growth factor cytokine receptors บนผิวของเซลล์ fibroblasts ส่งผลทำให้เกิดการส่งสัญญาณไปยัง protein kinase แล้วกระตุ้น activating protein-1 (AP-1) ในนิวเคลียส การเพิ่มขึ้นของระดับ AP-1 ส่งผลทำให้ปริมาณของเอนไซม์ MMPs เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการทำลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ส่งผลทำให้เกิด skin photo-aging นอกจากนี้ Fisher และคณะยังได้อธิบายกลไกการเกิด skin photo-aging ไว้ว่า รังสียูวีในแสงแดดยังกระตุ้นการทำงานของ mitogen-activated protein (MAP) kinase ทำให้เกิดการสร้าง MMPs เพิ่มมากขึ้น ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 กลไกการเกิดการความแก่ของผิวหนังมนุษย์โดยมี UV เป็นตัวกระตุ้น [4]



รูปที่ 5 กลไกการเกิดการความแก่ของผิวหนังมนุษย์จากปัจจัยภายในและภายนอก [3, 4]

จากความรู้ของการเกิดความแก่ระดับโมเลกุลที่เกิดจากปัจจัยภายในและภายนอก สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อหาวิธีการป้องกัน/รักษา หรือการใช้สารธรรมชาติเพื่อต่อต้านความแก่ของผิวหนัง ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

## การป้องกัน/การรักษา

ในการป้องกัน และรักษาความแก่ของผิวหนังมีวิธีการแตกต่างกันออกไป ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

### 1. การป้องกัน [7, 9]

#### 1.1 การป้องกันรังสี UV โดยการทาผลิตภัณฑ์กันแดด (Prevention of UV penetration by sunscreen products)

ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วว่า การสัมผัสแสงแดดเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความแก่ของผิวหนัง การป้องกันแสงแดด (photoprotection) เป็นอีกวิธีหนึ่งซึ่งช่วยชะลอการเกิดความแก่ของผิวหนังได้ วิธีที่นิยมในการป้องกันแสงแดดคือ การใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดซึ่งผลิตภัณฑ์ชนิดนี้จะมีส่วนผสมของสารป้องกันแสงแดด ปัจจุบันสามารถแบ่งสารกันแดดเป็น 2 กลุ่ม คือ สารกันแดดแบบกายภาพ (physical sunscreen) และ สารกันแดดแบบเคมี (chemical sunscreen) โดยที่สารกันแดดแบบกายภาพมีลักษณะเป็นอนุภาคซึ่งสามารถสะท้อนรังสี UV ทำให้สามารถป้องกันรังสี UV ได้ ส่วนสารกันแดดแบบเคมีจะมีความสามารถในการดูดกลืนรังสี UV แล้วคายรังสีที่มีพลังงานต่ำกว่า (หรือความยาวคลื่นสูงกว่า เช่น รังสีอินฟราเรด เป็นต้น) อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์กันแดดส่วนใหญ่จะประกอบไปด้วยสารกันแดดกายภาพและเคมีเพื่อให้ได้ระดับการปกป้องผิวจากรังสี UVB (SPF) และระดับการปกป้องผิวจากรังสี UVA (PA) ตามที่ต้องการและผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพในการป้องกันแสงแดดตลอดอายุการใช้งาน

#### 1.2 การป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระจากรังสี UV (Prevention of UV-induced ROS)

ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าเกิดความแก่ของผิวหนัง อาจเกิดจากภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ซึ่งอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะดังกล่าว จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า มีสารหลายชนิดที่นำมาใช้ในการต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากการสัมผัสแสงแดด เช่น vitamin E, vitamin C, coenzyme Q, polyphenols และ carotenoids โดยมีการศึกษาในหลอดเซลล์เพาะเลี้ยง fibroblasts ที่ถูก

เหล่านี้ย่นย่อด้วยแสง UV พบว่า coenzyme Q10 สามารถยับยั้งเอนไซม์ MMP-1 โดยการยับยั้งการสร้าง cytokines ที่ถูกสร้างมาจาก keratinocytes เป็นต้น อย่างไรก็ตาม สารดังกล่าวยังไม่มีความหลักฐานที่แน่ชัดเกี่ยวกับฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากการสัมผัสแสงแดดในผิวหนังของมนุษย์

### 1.3 การป้องกันการอักเสบจากรังสี UV (Prevention of UV-induced inflammation)

การป้องกันการอักเสบจากรังสี UV เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยป้องกันการเกิดความแก่ของผิวหนังได้ เช่น coenzyme Q10 สามารถลดการอักเสบเนื่องจาก สามารถการยับยั้งการสร้าง cytokines ที่ถูกสร้างมาจาก keratinocytes ได้ เป็นต้น

### 1.4 การจำกัดพลังงาน (Caloric restriction)

อาหารเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างหนึ่งที่สัมพันธ์กับการเกิดความแก่ของผิวหนัง เนื่องจากมีการศึกษาในหนูทดลองพบว่า คอลลาเจนที่ผิวหนัง (skin collagen) ของหนูทดลองที่มีการจำกัดพลังงาน จะมีการสะสมของ AGEs ลดลง ดังนั้น การจำกัดพลังงานจากการรับประทานอาหารให้น้อยลง อาจจะช่วยป้องกันการสะสมของ AGEs ซึ่งสามารถช่วยชะลอการเกิดความแก่ของผิวหนังได้

### 1.5 การใช้ผลิตภัณฑ์ที่ผสมเอสโตรเจนทาลงบนผิวหนัง

มีการศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ผลิตภัณฑ์ที่ผสมเอสโตรเจนทาลงบนผิวหนัง สามารถเพิ่มการสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ได้ ซึ่งกลไกเพิ่มการสร้างคอลลาเจน ผู้เขียนได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตาม การใช้ดังกล่าวอาจทำให้เกิดผื่น (skin rash) ได้

### 1.6 การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยป้องกันการเกิด AGEs (Food Supplement for preventing AGEs)

การเกิด AGEs มีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาออกซิเดชัน ดังนั้น สารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันมีส่วนช่วยป้องกันเกิด AGEs และช่วยชะลอการเกิดความแก่ของผิวหนังได้ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ดีฤทธิ์ดังกล่าว เช่น ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, niacinamide, pyridoxal, sodium selenite, selenium yeast, trolox, riboflavin, zinc และ manganese สามารถยับยั้ง glycation กับโปรตีนอัลบูมินในหลอดทดลอง เป็นต้น

## 2. การรักษา [3, 9]

### 2.1 การใช้อนุพันธ์ของวิตามินเอทาบบนผิวหนัง

อนุพันธ์ของวิตามินเอที่นิยมใช้ทาบบนผิวหนัง เพื่อลดความรุนแรงของริ้วรอยที่เกิดจากความแก่ คือ All-trans-retinoic acid (ATRA) โดยการเพิ่ม fiber components ในชั้นหนังแท้ อย่างไรก็ตาม ATRA จะต้องใช้เวลายาวนานหลายเดือนในการรักษา ริ้วรอยที่เกิดจากความแก่และยังทำให้เกิดอาการระคายเคือง คัน และแสบร้อนได้ ดังนั้น จึงมีอนุพันธ์ของสารดังกล่าวคือ N-retinoyl-D-glucosamine เป็น retinoic acid agonist ซึ่งช่วยลดริ้วรอยโดยเฉพาะร่องลึกจาก photoaging โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง (irritation)

### 2.2 การใช้สารลอกผิว (chemical peels)

การใช้สารลอกผิวจะทำให้ริ้วรอยตื้น ๆ ที่เกิดจากความแก่จางลงได้ เช่น  $\alpha$ -hydroxy acid, salicylic acid หรือ trichloroacetic acid เป็นต้น อย่างไรก็ตามการใช้สารลอกผิวติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจจะทำให้ผิวไวต่อแสงแดดได้

### 2.3 การทำ laser resurfacing

การทำ laser resurfacing เป็นการรักษาริ้วรอยที่เกิดจากความแก่โดยอาศัยหลักการคือ ทำลายพันธะของเซลล์ผิวหนังทำให้เกิดการลอกเป็นจุดเล็ก ๆ ตื้น ๆ ซึ่งเป็นการกระตุ้นให้เซลล์ผิวหนังสร้างขึ้นมาใหม่ ทำให้ริ้วรอยจางลงได้ ตัวอย่างเช่น fractional CO<sub>2</sub> laser เป็นต้น

### 2.4 การใช้คลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency)

การใช้คลื่นความถี่วิทยุในการรักษาริ้วรอยที่เกิดจากความแก่จะอาศัยพลังงานของคลื่นวิทยุเพื่อไปกระตุ้นผิวชั้นบนและบางส่วนของผิวชั้นล่าง ทำให้เกิดการกระตุ้นคอลลาเจนให้หดกระชับหรือกระตุ้นให้เกิดการสร้างใหม่ แต่วิธีนี้จะอาจทำให้เกิดอาการปวดและอักเสบได้

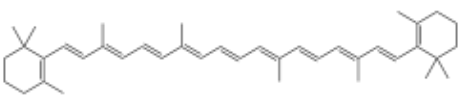
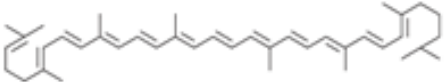
## สารธรรมชาติที่ใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนัง [10, 11]

ปัจจุบันสารธรรมชาติหลายชนิดได้ถูกนำมาใช้เพื่อชะลอการเกิดความแก่ของผิวหนัง เช่น

### 1. สารกลุ่ม carotenoids

สารกลุ่มนี้เป็น pigments จากธรรมชาติที่ละลายได้ดีในไขมันซึ่งพบมากได้ในพืช ผลไม้ และดอกไม้หลาย ๆ ชนิด สารกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพเป็นสารต้านอนุมูลอิสระได้ดี เพราะว่ามี conjugated double bonds ของ polyene backbone (ตารางที่ 3) เช่น  $\beta$ -carotene, lycopene เป็นต้น ดังนั้น สารกลุ่มนี้จึงนิยมนำมาใช้เป็นสารใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนัง ดังตารางที่ 3

#### ตารางที่ 3 โครงสร้างและกลไกการต่อต้านความแก่ของสารกลุ่ม carotenoids

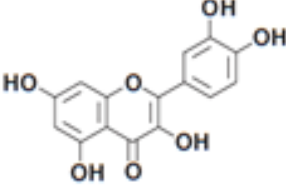
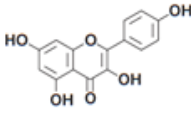
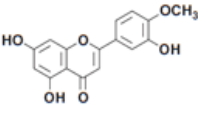
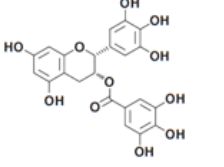
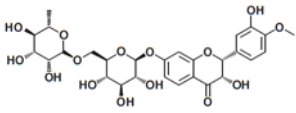
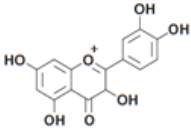
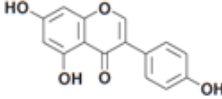
ชื่อสาร	โครงสร้าง	แหล่งที่มา	กลไกในการต่อต้านความแก่
$\beta$ -carotene		ผักทอง ผักใบเขียว แครอท	- เพิ่มเอนไซม์ SOD ใน diabetic rats - ยับยั้งปฏิกิริยา lipid peroxidation ใน diabetic rats
lycopene		มะเขือเทศ มะละกอ	- ลด oxidative stress ใน rats

### 2. สารกลุ่ม flavonoids

สารกลุ่มนี้เป็นสารกลุ่ม phenolic compounds ที่สามารถพบได้ในผลไม้ ผัก เมล็ดถั่วต่าง ๆ สารกลุ่มนี้มีแหล่งที่มา ซึ่งในแสดงตารางที่ 4 ซึ่งสารกลุ่มนี้จะแบ่งออกเป็น 7 กลุ่ม คือ flavones, flavanones, flavonols, flavanols, flavanonols, isoflavones และ anthocyanidins



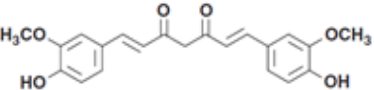
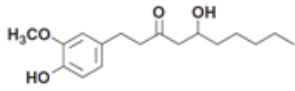
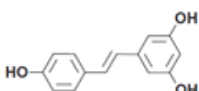
ตารางที่ 4 โครงสร้างและกลไกการต่อต้านความแก่ของสารกลุ่ม flavonoids

กลุ่มสาร	ชื่อสาร	โครงสร้าง	แหล่งที่มา	กลไกในการต่อต้านความแก่
Flavonols	Quercetin		หัวหอม บรอกโคลี มะขามป้อม	- ลด cellular senescence - ยับยั้ง type-I collagen collagenase (มะขามป้อม) - เพิ่ม TIMP-1 level (มะขามป้อม)
	Kaempferol		ชา บรอกโคลี	- ลด AGE formation ใน aged rat kidney
Flavones	Diosmetin		เลมอน	- ลด AGEs
Flavanols	Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)		ชา เช่น ชาเขียว	- ยับยั้งเอนไซม์ MMP-2 และ MMP-9
Flavanones	Hesperetin		พืชตระกูล citrus	- เพิ่มเอนไซม์ SOD ในหนูทดลอง
Anthocyanidins	Cyanidin		เชอร์รี่ สตรอเบอร์รี่	- ลด cellular senescence - เพิ่ม cell viability
Isoflavones	Genistein		ถั่วเหลือง	- เพิ่มเอนไซม์ SOD - ลด ปฏิกิริยา lipid peroxidation

### 3. สารกลุ่ม phenolic อื่น ๆ

สารกลุ่มนี้เป็นสารกลุ่ม phenolic compounds อื่น ๆ นอกเหนือจากสารกลุ่ม flavonoids ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธศาสตร์ในการต่อต้านความแก่ ซึ่งแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 โครงสร้างและกลไกการต่อต้านความแก่ของสารกลุ่ม phenolic อื่น ๆ

ชื่อสาร	โครงสร้าง	แหล่งที่มา	กลไกในการต่อต้านความแก่
Curcumin		ขมิ้น	- ยับยั้งเอนไซม์ MMP-2 - ต้านอนุมูลอิสระ
[6]-gingerol		ขิง	- ยับยั้งเอนไซม์ elastase
Resveratrol		องุ่น เช่น องุ่นแดง ไวน์แดง	- ต้านอนุมูลอิสระและเป็น free radical scavenger

### สรุป

การเกิดความแก่ของผิวหนังเกิดจากปัจจัยภายใน (กาลเวลาที่ผ่านไป) และปัจจัยภายนอก (เช่น การสัมผัสแสง UV) ร่วมกัน อย่างไรก็ตาม การเกิดความแก่ของผิวหนังในแต่ละบุคคลมีสาเหตุแตกต่างกันขึ้นอยู่กับกรรมพันธุ์ สภาพแวดล้อม เป็นต้น ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรศึกษาการเกิดความแก่ของผิวหนังระดับโมเลกุลทั้งปัจจัยภายใน และปัจจัยภายนอก เพื่อทราบถึงสาเหตุการเกิดความแก่ที่แท้จริง และสามารถหาวิธีในการป้องกัน/รักษา อีกทั้งยังสามารถนำสารธรรมชาติมาประยุกต์ใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนังได้อย่างเหมาะสมในเวชปฏิบัติ

## เอกสารอ้างอิง

1. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002; 123:801–810.
2. Naylor EC, Watson RE, and Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*. 2011;69: 249–256.
3. Zouboulis CC, and Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology*. 2011;29:3–14.
4. Wen KC, Shih IC, Hu JC, Liao ST, Su TW, Chiang HM. Inhibitory effects of *Terminalia catappa* on UVB-Induced Photodamage in Fibroblast Cell Line. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;1:1–9.
5. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, and Hönigsmann H. (2001). The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas*. 2001; 39(1):43–55.
6. Stevenson S, and Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Journal of Clinical Interventions in Aging*. 2007;2(3):283–297.
7. Gkogkolou P, and Böhm M. Advanced glycation end products key players in skin aging? *Dermato-Endocrinology*. 2012;4(3):259–270.
8. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, and Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2009;14:20–24.
9. Ichihashi M, Photoaging of the skin. *Anti-aging medicine*. 2009;6(6):46–59.
10. Pan MH, Lai CH, Tsai ML, Wu JC, and Ho CT. Molecular mechanisms for anti-aging by natural dietary compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2012;56:88–115.
11. Mukherjee PK, Maity N, Nema NK, Sarkar BK. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*. 2011;19:64–73.

