

กลไกการออกฤทธิ์ชะลอวัยของสารอนุพันธ์เรตินอยด์

วัตถุประสงค์

เมื่ออ่านบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายกระบวนการเสื่อมสภาพของผิว
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์เรตินอยด์ในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ
3. อธิบายผลข้างเคียงจากการใช้สารอนุพันธ์เรตินอยด์ในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ

คำสำคัญ: สารชะลอวัย รังสีอัลตราไวโอเล็ต เรตินอยด์ วิตามินเอ

บทคัดย่อ

การเสื่อมสภาพของผิวที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายในร่างกายทำให้ผิวบางลง ผิวแห้ง และเกิดริ้วรอยร่องตื้น เนื่องจากประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ลดลง ซึ่งพบได้มากขึ้นตามอายุ ส่วนการเสื่อมสภาพของผิวที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตจะทำให้ผิวแห้ง ขาดความยืดหยุ่น หย่อนคล้อย มีริ้วรอยร่องลึก และดูแลก่อนวัย เนื่องจาก รังสีอัลตราไวโอเล็ตสามารถรบกวนกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ รบกวนกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและส่วนประกอบของเซลล์ กระตุ้นกระบวนการอักเสบ กระตุ้นการสังเคราะห์เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสลายคอลลาเจนและอีลาสติน รวมทั้งรบกวนกระบวนการสังเคราะห์คอลลาเจนใหม่ มีสารหลายชนิดที่นำมาใช้เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ เช่น เปปไทด์ สารลดการอักเสบ สารสกัดจากธรรมชาติ รวมทั้งสารกลุ่มเรตินอยด์ ปัจจุบัน มีการนำอนุพันธ์เรตินอยด์หลายชนิดทั้งที่ได้จากธรรมชาติและจากการสังเคราะห์มาใช้เพื่อฟื้นฟูและรักษาผิวเสื่อมสภาพ อนุพันธ์เรตินอยด์ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับกรดเรติโนอิกและตัวรับเรตินอยด์ภายในนิวเคลียสของเซลล์ผิว ทำให้เกิดการกระตุ้นการแบ่งเซลล์ใหม่ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ กระตุ้นการสังเคราะห์คอลลาเจนและอีลาสติน รวมทั้งยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสลายคอลลาเจน ส่งผลให้เซลล์ผิวหนังแข็งแรง และผิวมีลักษณะโดยรวมดีขึ้น เรตินอยด์จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับชะลอวัย อนุพันธ์เรตินอยด์ที่ใช้เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพมีหลายชนิด การเลือกใช้ต้องพิจารณาทั้งประสิทธิภาพและผลข้างเคียง เทรทโนอินเป็นอนุพันธ์เรตินอยด์ที่มีประสิทธิภาพดีในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ แต่มีโอกาสพบผลข้างเคียงมากกว่าอนุพันธ์ตัวอื่น ดังนั้น ถ้าใช้

เทรทีโนอินแล้วเกิดผลข้างเคียงรุนแรง ควรเปลี่ยนไปใช้อูนิพันธ์เรตินอยด์ตัวอื่น ๆ ที่มีโอกาสพบการระคายเคืองน้อยกว่า เช่น เรตินอล หรือเรตินอลดีไฮด์ เป็นต้น

บทนำ

ผิวหนังมีหน้าที่สำคัญในการปกป้องอวัยวะภายในจากสิ่งแวดล้อมภายนอกและมีบทบาทสำคัญในด้านความงามและบุคลิกภาพ การเกิดลักษณะที่แสดงถึงการเปลี่ยนตามวัยของผิวอาจมีสาเหตุจากปัจจัยภายในร่างกายหรือปัจจัยภายนอกในร่างกาย ริ้วรอยที่เกิดจากปัจจัยภายในร่างกายเป็นกระบวนการทางกายภาพที่ทำให้ผิวบางลง ผิวแห้งมากขึ้น มีริ้วรอยร่องตื้น และเซลล์ในชั้นหนังแท้เสื่อมสภาพ ในขณะที่ปัจจัยภายนอกในร่างกาย มักมีสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเล็ต ซึ่งเป็นสาเหตุของการเปลี่ยนตามวัยเหตุแสงแดด (photoaging) ทำให้เกิดริ้วรอยร่องลึก ผิวขาดความยืดหยุ่น หย่อนคล้อย และไม่เรียบเนียน (Krutmann et al., 2017)

ผิวหนังแบ่งออกได้เป็น 3 ชั้น เรียงจากชั้นนอกสุดไปหาชั้นในสุดคือชั้นหนังกำพวด ชั้นหนังแท้ และชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ส่วนประกอบหลักในหนังกำพวดคือเซลล์เคราติโนไซต์ เมลาโนไซต์ และเซลล์แลงเกอฮาน ชั้นหนังแท้เป็นชั้นที่มีหลอดเลือดมาหล่อเลี้ยงเซลล์ผิวหนัง ใต้ชั้นหนังแท้มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันซึ่งส่วนประกอบหลักคือคอลลาเจนชนิดที่ 1 และมีส่วนประกอบอื่น ๆ เช่น คอลลาเจนชนิดที่ 3 คอลลาเจนชนิดที่ 5 คอลลาเจนชนิดที่ 7 อีลาสติน และไกลโคอะมิโนไกลแคน

การเปลี่ยนตามวัยของผิวที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายในร่างกายจะพบเมื่ออายุมากขึ้น ผิวชั้นเบซัลเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ให้กำเนิดเซลล์เคราติโนไซต์จะแบ่งตัวลดลง ทำให้ผิวที่ชั้นหนังกำพวดบางลง นอกจากนี้ยังพบว่าเบซัลลามินาที่เชื่อมระหว่างชั้นหนังกำพวดและชั้นหนังแท้บางลง ทำให้มีสารอาหารไปหล่อเลี้ยงผิวกำพวดน้อยลง การผลัดเซลล์ผิวใหม่จึงลดลงตามไปด้วย การศึกษาในระดับเนื้อเยื่อพบว่าผิวของผู้สูงอายุมีปริมาณไฟโบรบลาสต์ เส้นใยคอลลาเจน และเส้นใยอีลาสตินลดลง (Kohl et al., 2011) ซึ่งสาเหตุเกิดจากการส่งสัญญาณทรานส์ฟอร์มมิงโกรทแฟคเตอร์บีตา (transforming growth factor-beta หรือ TGF- β) ผ่านโปรตีนภายในเซลล์น้อยลง ทำให้การสร้างโปรคอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I procollagen) ลดลงตามไปด้วย นอกจากนี้ปริมาณโกรทแฟคเตอร์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue growth factor) ก็ลดลงเช่นกัน ทำให้กระบวนการสังเคราะห์คอลลาเจนได้ผลผลิตเป็นคอลลาเจนที่ไม่มีประสิทธิภาพ อีกทั้งโอลิโกแซคคาไรด์ (oligosaccharide) ในผิวจะเกิดการเสื่อมสภาพ ทำให้ผิวขาดความสามารถในการกักเก็บน้ำและรักษาความชุ่มชื้น (Naylor et al., 2011) การเปลี่ยนตามวัยของผิวที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายนอกในร่างกาย มีสาเหตุหลักคือรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยร้อยละ 80 ของริ้วรอยบนใบหน้าเกิดขึ้นจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Friedman, 2005) ลักษณะการเปลี่ยนแปลงคือผิวชั้นหนังกำพวดจะหนาตัวมากขึ้นในช่วงแรก จากนั้นจะบางลง กระบวนการแบ่งตัวของเซลล์เคราติโนไซต์ในเบซัลเซลล์ถูกรบกวน ปริมาณ

คอลลาเจนชนิดที่ 1 และคอลลาเจนชนิดที่ 7 ลดลง เนื่องจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตทำให้คอลลาเจนถูกทำลายมากขึ้น (Varani et al., 2001) เป็นสาเหตุของการเกิดริ้วรอยร่องลึกที่ผิว นอกจากนี้ รังสีอัลตราไวโอเล็ตสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ทำงานในกระบวนการสลายคอลลาเจน เช่น เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (matrix metalloproteinase หรือ MMP) เอนไซม์เซรีนโปรทีเอส (serine protease) รวมทั้งเอนไซม์โปรทีเอสตัวอื่น ๆ นอกจากคอลลาเจนแล้ว ปริมาณอีลาสตินก็ลดลงเช่นกัน เนื่องจากอีลาสตินถูกทำลายมากขึ้น ทำให้เกิดการสะสมคอลลาเจนและอีลาสตินผิดปกติที่ผิวชั้นลึกของชั้นหนังแท้ และขัดขวางกระบวนการสร้างคอลลาเจนและอีลาสตินใหม่ที่แข็งแรง จึงทำให้ผิวเปลี่ยนตามวัยในอัตราที่เร็วขึ้น ดูแก่ก่อนวัยและเกิดริ้วรอยร่องลึกในหลายบริเวณบนใบหน้า

กลไกการเสื่อมสภาพของผิว

การเปลี่ยนตามวัยของผิวเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น การเกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ อนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species) กระบวนการไกลเคชัน และภาวะอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น การสัมผัสรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยเฉพาะรังสีอัลตราไวโอเล็ตบี ทำให้โครงสร้างของนิวคลีโอไทด์จัดเรียงตัวใหม่ ซึ่งอาจทำให้เกิดจุดผิดปกติในการเรียงตัวของรหัสพันธุกรรม นำไปสู่การแก่ก่อนวัยหรือโรคมะเร็งผิวหนัง

อนุมูลอิสระออกซิเจนมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงสารประกอบเมทริกซ์นอกเซลล์ในผิวชั้นหนังแท้ ถ้าเซลล์ได้รับรังสีอัลตราไวโอเล็ต โครโมฟอร์ในเซลล์จะดูดซับพลังงานและสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจน อนุมูลอิสระออกซิเจนที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไมโทเจนแอกติเวทโปรตีนไคเนส (mitogen-activated protein kinase หรือ MAPK) ซึ่ง MAPK จะกระตุ้นนิวเคลียร์แฟกเตอร์แคปปาบี (nuclear factor-kB หรือ NF-kB) และทรานสคริปชันแฟกเตอร์แอกติเวทโปรตีนวัน (transcription factor activator protein-1 หรือ AP-1) การกระตุ้น NF-kB จะเพิ่มการสร้าง tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1b และ IL-8 นำไปสู่การเพิ่มการสังเคราะห์เอนไซม์ elastase และ MMP ทำให้คอลลาเจนและอีลาสตินถูกทำลายมากขึ้น ส่วนการกระตุ้น AP-1 จะทำให้กระบวนการสังเคราะห์คอลลาเจนชนิดที่ 1 คอลลาเจนชนิดที่ 3 และคอลลาเจนชนิดที่ 7 ลดลง (Kammeyer, Luiten, 2015)

กระบวนการไกลเคชันเกิดขึ้นในร่างกายเป็นปกติ แต่ถ้าร่างกายมีอนุมูลอิสระจำนวนมากหรือถ้ารับประทานอาหารบางกลุ่ม เช่น อาหารที่มีรสหวานมากเกินไป จะทำให้เกิดกระบวนการไกลเคชันมากขึ้น ผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้จากกระบวนการไกลเคชันคือแอดวานซ์ไกลเคชันเอนด์โปรดักส์ (advanced glycation end product หรือ AGE) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เซลล์เสื่อมสภาพและทำให้เนื้อเยื่อมีลักษณะยึดตัวและความยืดหยุ่นลดลง (Farrar, 2016)

การอักเสบเรื้อรังสัมพันธ์กับการเสื่อมสภาพของเซลล์ รังสีอัลตราไวโอเลตสามารถเหนี่ยวนำภาวะเครียดออกซิเดชันที่เซลล์ในชั้นหนังกำพร้า ทำให้เซลล์บาดเจ็บและเกิดไขมันออกซิไดซ์ เอพิโทป (epitope) จากเซลล์ที่บาดเจ็บและไขมันออกซิไดซ์จะกระตุ้นการทำงานของเซลล์มาโครฟาจ (macrophage) เพื่อกำจัดเซลล์ที่บาดเจ็บและไขมันออกซิไดซ์เหล่านั้น ไขมันออกซิไดซ์จะกระตุ้นให้มาโครฟาจทำงานหนักขึ้นและปลดปล่อยสารตั้งต้นของการอักเสบ (proinflammatory cytokine) และอนุมูลอิสระออกซิเจน นอกจากนี้ มาโครฟาจสามารถกระตุ้นการปลดปล่อยเอนไซม์ MMP ดังนั้น การได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตเป็นระยะเวลาสั้นจะทำให้วงจรนี้ถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เป็นเหตุให้คอลลาเจนและอีลาสตินถูกทำลาย และเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ที่รอยต่อระหว่างผิวชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า

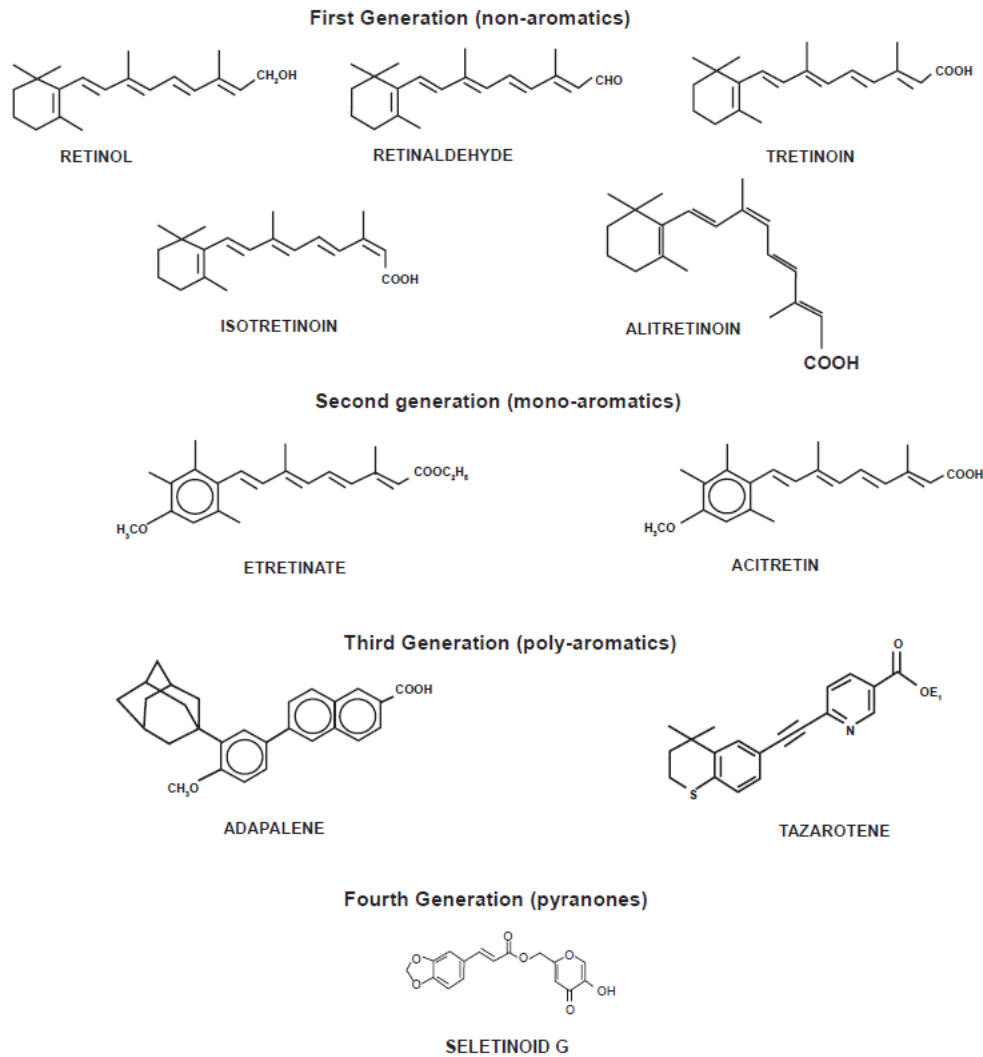
กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์เฉพาะที่

เรตินอยด์เป็นสารที่เกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการในร่างกาย เช่น การเจริญของตัวอ่อน การสืบพันธุ์ การอักเสบ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างและส่วนประกอบของเซลล์ การแบ่งเซลล์ เป็นต้น สารกลุ่มเรตินอยด์ ได้แก่ วิตามินเอหรือเรตินอล อนุพันธ์จากธรรมชาติ เช่น เรตินอลดีไฮด์ (retinaldehyde) กรดเรติโนอิก (retinoic acid) และเรตินิลเอสเทอร์ (retinyl ester) และอนุพันธ์จากการสังเคราะห์ เช่น เทเรทิโนอีน (tretinoin) อะแดปทาลีน (adapalene) เป็นต้น (รูปที่ 1)

เรตินอยด์จากธรรมชาติมักอยู่ในรูปเรตินิลเอสเทอร์ ซึ่งเรตินิลเอสเทอร์จะถูกเปลี่ยนเป็นเรตินอลก่อนจะถูกดูดซึมจากลำไส้เล็ก เรตินอลจะเคลื่อนที่อยู่ภายในระบบไหลเวียนเลือด เมื่อเรตินอลในเลือดไปจับกับตัวรับ cytosolic retinol-binding protein (CRBP) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เป้าหมาย เรตินอลจะผ่านกระบวนการเมทาบอไลซึมได้เป็นกรดเรติโนอิก ซึ่งเป็นรูปแบบที่พร้อมออกฤทธิ์ หรือเรตินอลอาจถูกเปลี่ยนเป็นเรตินิลเอสเทอร์เพื่อเก็บไว้ในเซลล์

กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์คือการเข้าไปจับกับตัวรับ cellular retinoic acid binding protein (CRABP) ที่นิวเคลียส จากนั้นจะเข้าไปจับเฮเทอโรไดเมอร์ (โปรตีนที่แตกต่างกันสองสายประกอบเข้าด้วยกัน) ที่ตัวรับกรดเรติโนอิก (retinoic acid receptor หรือ RAR) และตัวรับเรตินอยด์ (retinoid X receptor หรือ RXR) ทั้ง RAR และ RXR ต่างมี 3 ชนิดย่อย ได้แก่ RAR- α , RAR- β , RAR- γ , RXR- α , RXR- β และ RXR- γ ตัวรับที่พบมากในหนังกำพร้าคือ RAR- γ ในขณะที่ชั้นหนังแท้ส่วนใหญ่จะเป็น RAR- β การจับกับตัวรับ RAR และ RXR จะกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่าง ๆ ของเซลล์ผิว เช่น กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ในผิวชั้นหนังกำพร้าส่งผลให้ผิวหนาตัวมากขึ้น ยับยั้งการทำงานของ AP-1 ส่งผลให้มีการสังเคราะห์คอลลาเจนชนิดที่ 1 คอลลาเจนชนิดที่ 3 และคอลลาเจนชนิดที่ 7 เพิ่มขึ้น ยับยั้งเอนไซม์ MMP ส่งผลลดการสลายตัวของ

คอลลาเจน และกระตุ้นการสังเคราะห์ไกลโคอะมิโนไกลแคนทำให้ผิวชุ่มชื้นมากขึ้น (Griffiths et al., 1993) การมีตัวรับหลายแบบ ทำให้มีการศึกษาผลที่เกิดจากการจับกับตัวรับชนิดใดชนิดหนึ่งอย่างจำเพาะ และมีงานวิจัยเพื่อค้นหาอนุพันธ์เรตินอยด์ที่จำเพาะกับตัวรับมากขึ้น เช่น RAR- β เป็นชนิดของตัวรับที่พบมากในเซลล์ผิวที่มีการแบ่งตัวผิดปกติและเซลล์ผิวที่มีการอักเสบ ดังนั้นการใช้อนุพันธ์เรตินอยด์ชื่ออะแดปทาเลน ซึ่งจับได้อย่างจำเพาะกับ RAR- β จึงได้ผลดีสำหรับลดการอักเสบของผิวและรักษาโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์เรตินอยด์ (Mukherjee et al., 2006)

อนุพันธ์เรตินอยด์

1) เรตินอล

เรตินอลหรือวิตามินเอเป็นเรตินอยด์ธรรมชาติ ต้องถูกเปลี่ยนเป็นกรดเรตินอยด์เพื่อให้สามารถออกฤทธิ์ได้ เมื่อกรดเรตินอยด์จับกับ RAR และ RXR จะกระตุ้นกระบวนการสังเคราะห์โปรคอลลาเจนและยับยั้งการสังเคราะห์ เอนไซม์ MMP จึงลดกระบวนการสลายคอลลาเจน กระตุ้นการสังเคราะห์คอลลาเจนใหม่ และกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์เคราติโนไซต์ ทำให้ผิวหนาขึ้น การใช้เรตินอลพบผลข้างเคียง เช่น ผิวแดง รู้สึกแสบร้อน และระคายเคือง แต่พบได้น้อยกว่าการใช้อนุพันธ์เรตินอยด์ที่ได้จากการสังเคราะห์ ข้อจำกัดสำคัญของเรตินอลคือความคงสภาพต่ำ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาอนุพันธ์เรตินอยด์ตัวอื่น ๆ เช่นเรตินิลอะซิเตท (retinyl acetate) เรตินิลโพรพิโอเนท (retinyl propionate) และเรตินิลพาลมิเตท (retinyl palmitate) เพื่อเพิ่มความคงตัว อนุพันธ์เหล่านี้นำมาใช้อย่างแพร่หลายในเครื่องสำอางสำหรับชะลอวัยและฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ

เรตินอลสามารถใช้ร่วมกับสารอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการฟื้นฟูผิว มีงานวิจัยศึกษาการใช้ครีมที่มีส่วนผสมของเรตินอลความเข้มข้นร้อยละ 0.07 กับวิตามินซีความเข้มข้นร้อยละ 3.5 ในอาสาสมัครหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าหลังใช้ผลิตภัณฑ์นาน 12 สัปดาห์ ผิวของอาสาสมัครมีความหนาเพิ่มขึ้นและมีลักษณะโดยรวมที่ดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ครีมที่มีเรตินอลความเข้มข้นร้อยละ 0.3 ร่วมกับไฮโดรควิโนนความเข้มข้นร้อยละ 4 เปรียบเทียบกับครีมที่มีเทรติโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.05 นาน 16 สัปดาห์ ผลพบว่าครีมที่มีส่วนผสมของเรตินอลและไฮโดรควิโนนให้ผลฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพดีกว่าการใช้เทรติโนอินเดี่ยว ๆ ทั้งในด้านการลดจุดต่างด่างดำ ลดริ้วรอยร่องตื้น และทำให้ผิวเรียบเนียนมากขึ้น (Draelos, 2005)

2) เรตินอลดีไฮด์

เรตินอลดีไฮด์จะออกฤทธิ์ได้ก็ต่อเมื่อผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมเป็นกรดเรตินอยด์ เช่นเดียวกับเรตินอล และเรตินิลเอสเทอร์ การใช้เรตินอลดีไฮด์เฉพาะที่สามารถเพิ่มความหนาของผิวในชั้นหนังกำพร้าและกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์เคราติโนไซต์ การศึกษาเชิงคลินิกพบว่าเรตินอลดีไฮด์ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ทำให้ผิวของอาสาสมัครเรียบเนียนมากขึ้นและริ้วรอยร่องลึกลดลง เมื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเรตินอลดีไฮด์กับกรดเรตินอยด์ พบว่าเรตินอลดีไฮด์สามารถลดริ้วรอยได้ไม่ต่างจากการใช้กรดเรตินอยด์ แต่การใช้เรตินอลดีไฮด์พบผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้กรดเรตินอยด์ ทำให้ระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครสูงกว่า นอกจากนี้ การใช้เรตินอลดีไฮด์ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ทำให้ผิวชั้นหนังกำพร้าหนาขึ้นและผิวมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ดังนั้น เรตินอลดีไฮด์จึงเป็นอนุพันธ์เรตินอยด์ที่สามารถใช้เป็นสารสำหรับทาเฉพาะที่เพื่อฟื้นฟูและรักษาผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายในและที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Diridollou et al., 1999)

3) เทรทีโนอิน

เตรทีโนอินเป็นรูปแบบของอนุพันธ์ที่พร้อมออกฤทธิ์ สามารถใช้ทาเฉพาะที่เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายในร่างกายและผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต มีรายงานว่าการใช้ครีมที่มีเตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.1 สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีผลต่อการสลายคอลลาเจน เช่น MMP และยับยั้งการกระตุ้น AP-1 และ NF-kB ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยรังสีอัลตราไวโอเล็ต ทำให้ผิวมีการสังเคราะห์อีลาสติน คอลลาเจนชนิดที่ 1 และคอลลาเจนชนิดที่ 3 มากขึ้น (Fisher et al., 1996)

การใช้เตรทีโนอินระยะสั้น (1-6 เดือน) ทำให้ผิวมีลักษณะโดยรวมดีขึ้น ผิวแข็งแรงขึ้น ปริมาณไกลโคซอมิโนไกลแคนเพิ่มขึ้น ริ้วรอยลดลง และผิวยังคงมีลักษณะโดยรวมที่ดีแม้หยุดใช้ไปแล้ว ในขณะที่การใช้เตรทีโนอินระยะยาว (นานกว่า 6 เดือน) จะสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนขึ้น ผิวมีลักษณะโดยรวมดีขึ้น ริ้วรอยลดลง มีการสังเคราะห์คอลลาเจนและอีลาสตินมากขึ้น และผิวยังคงมีลักษณะโดยรวมที่ดีแม้หยุดใช้ไปแล้ว การใช้เตรทีโนอินในช่วง 3-6 เดือนแรก อาจพบว่าผิวในชั้นหนังกำพร้าหนาตัวมากกว่าปกติ แต่หลังจากใช้เตรทีโนอินประมาณ 12 เดือน ความหนาของผิวสามารถกลับมาอยู่ในระดับปกติได้

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์เตรทีโนอินสำหรับใช้เฉพาะที่จะมีเตรทีโนอินความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 0.02 – 0.1 ครีมที่มีเตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.02 สามารถฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยพบว่าริ้วรอยร่องตื้นและริ้วรอยร่องลึกลดลง (รูปที่ 2) และจุดต่างด่างจางลง (Fu et al., 2010) ซึ่งเตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.02 เป็นความเข้มข้นต่ำสุดที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแนะนำสำหรับรักษาผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต มีรายงานผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของครีมที่มีเตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.025 และ 0.1 พบว่าทั้งสองระดับความเข้มข้นสามารถฟื้นฟูผิวได้ไม่แตกต่างกัน แต่ครีมที่มีเตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.1 พบผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้เลือกใช้ผลิตภัณฑ์เตรทีโนอินความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ยังคงมีประสิทธิภาพในการฟื้นฟูผิว

การใช้เตรทีโนอินความเข้มข้นต่ำต้องใช้เวลาานกว่าจะเห็นผลชัดเจน ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้เตรทีโนอินยังทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ผิวแดง ระคายเคือง ผิวอักเสบ เป็นต้น ดังนั้น จึงมีการศึกษาผลของการใช้เตรทีโนอินความเข้มข้นสูงถึงร้อยละ 0.25 ในรูปแบบระบบนำส่งที่สามารถซึมผ่านผิวได้อย่างรวดเร็วเพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต ผลพบว่าหลังใช้ติดต่อกว่านาน 4-6 สัปดาห์ ผิวมีลักษณะโดยรวมดีขึ้น ริ้วรอยร่องตื้นลดลง จุดต่างด่างลดลง ผิวมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ปริมาณคอลลาเจนเพิ่มขึ้น และผิวชุ่มชื้นมากขึ้นเนื่องจากสามารถกักเก็บน้ำได้ดีขึ้น และเมื่อหยุดใช้พบว่าผิวยังคงมีลักษณะโดยรวมที่ดี โดยสภาพผิวเทียบได้กับการใช้เตรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.05 นาน 6-12 เดือน ในด้านผลข้างเคียง พบว่ามีผลข้างเคียงในอาสาสมัคร แต่ผิวของอาสาสมัครสามารถปรับตัวให้ทนต่อเตรทีโนอินได้หลังใช้นาน 2 สัปดาห์ (Kligman, Draeos, 2004) ดังนั้น การใช้เตรทีโนอินความเข้มข้นสูงจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งใน

การฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับผลของการใช้เทรทีโนอินความเข้มข้นสูงเป็นการวิจัยในอาสาสมัครกลุ่มเล็ก การยืนยันประสิทธิภาพควรทำการวิจัยในอาสาสมัครกลุ่มใหญ่ขึ้น



(ก)

(ข)

รูปที่ 2 ผิวของอาสาสมัคร ซึ่งแสดงริ้วรอย (ก) ก่อนใช้ และ (ข) หลังใช้ครีมที่มีเทรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.02 นาน 8 สัปดาห์ (Fu et al., 2010)

เมื่อทาเทรทีโนอินเฉพาะที่บนผิว เทรทีโนอินส่วนใหญ่จะกระจายอยู่ที่เซลล์เคราติโนไซต์ในชั้นหนังกำพวดังนั้น จึงมีการเตรียมเทรทีโนอินในรูปแบบนาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles) หรือลิโปโซม (liposomes) ซึ่งพบว่าระบบนำส่งทั้งสองแบบสามารถเพิ่มความคงสภาพของเทรทีโนอิน เพิ่มประสิทธิภาพการนำส่ง ทำให้เทรทีโนอินมีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ดีขึ้นในการลดการอักเสบของผิว และลดการระคายเคืองผิวได้ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของระบบนำส่งเหล่านี้ในด้านการชะลอวัยและฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าได้ผลแตกต่างจากระบบนำส่งเทรทีโนอินรูปแบบอื่นหรือไม่

4) ไอโซเทรทีโนอิน

ไอโซเทรทีโนอิน (isotretinoin) สามารถฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต หลังการใช้ครีมที่มีไอโซเทรทีโนอินความเข้มข้นร้อยละ 0.05-0.1 พบว่าผิวมีลักษณะโดยรวมดีขึ้น มีการกระตุ้นการสังเคราะห์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ลดริ้วรอยร่องตื้น จุดต่างดำจางลง และผิวมีความยืดหยุ่นมากขึ้น โดยไม่พบการระคายเคืองและผลข้างเคียงอื่น ผลการวิเคราะห์ระดับเนื้อเยื่อพบว่าผิวมีความหนาแน่นของคอลลาเจนและอีลาสตินเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตาม ไอโซเทรทีโนอินมีประสิทธิภาพน้อยกว่าเทรทีโนอินในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต และต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์

5) ทาซาโรทีน

ทาซาโรทีน (tazarotene) เป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวและโรคสะเก็ดเงิน ทาซาโรทีนจะถูกเมทาบอลิซึมเป็นกรดทาซาโรเตนิกเพื่อออกฤทธิ์ กรดทาซาโรเตนิกสามารถจับกับ RAR ได้ทั้งสามแบบย่อย แต่จับกับ RAR- γ ได้ดีที่สุด กลไกการออกฤทธิ์ของกรดทาซาโรเตนิกเกี่ยวข้องกับ tazarotene-inducible gene (TIG) ซึ่งทำควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ ควบคุมการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและส่วนประกอบของเซลล์ และกระบวนการอักเสบ ดังนั้น ทาซาโรทีนจึงสามารถลดการแสดงออกที่ผิดปกติของเซลล์เคราติโนไซต์ ยับยั้งการทำงานของ AP-1 และลดการอักเสบโดยยับยั้งการหลั่ง prostaglandin E2

เมื่อให้อาสาสมัครใช้เจลที่มีทาซาโรทีนความเข้มข้นร้อยละ 1 นาน 12 สัปดาห์ พบว่าจุดต่างด่างจางลง ริ้วรอยร่องตื้นลดลง และผิวดูเรียบเนียนมากขึ้น และผลการวิเคราะห์เนื้อเยื่อพบว่าทาซาโรทีนสามารถฟื้นฟูเซลล์เคราติโนไซต์ได้ (Sefton et al., 2000) เมื่อศึกษาผลของการใช้ครีมที่มีทาซาโรทีนเทียบกับกลุ่มที่ใช้ครีมที่มีเทรทีโนอิน นาน 24 สัปดาห์ พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตไม่แตกต่างกัน อาสาสมัครจากทั้งสองกลุ่มมีสภาพผิวดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับสภาพผิวเดิม ผิวมีริ้วรอยร่องตื้นลดลง จุดต่างด่างจางลง ความยืดหยุ่นมากขึ้น แต่พบผลข้างเคียงคืออาสาสมัครบางรายมีอาการแสบร้อนที่ผิวในระดับอ่อนถึงปานกลาง (Kang et al., 2001) ดังนั้น ทาซาโรทีนจึงเป็นสารอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจในการใช้เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ แต่ก่อนนำมาใช้จะต้องประเมินความไวของผิวต่อการเกิดผลข้างเคียง เช่นเดียวกับเรตินอยด์ตัวอื่น ๆ

6) อะแดปทาลีน

อะแดปทาลีนเป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ จับกับ RAR- β และ RAR- γ ได้อย่างจำเพาะเจาะจง การออกฤทธิ์สัมพันธ์กับการเปลี่ยนรูปร่างและส่วนประกอบของเซลล์และกระบวนการอักเสบ อะแดปทาลีนสามารถยับยั้งการทำงานของ lipoyxygenase และ neutrophil chemotaxis จึงเป็นสารที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาสิวอักเสบ และเนื่องจากอะแดปทาลีนสามารถจับกับตัวรับได้อย่างจำเพาะเจาะจง ดังนั้นจึงพบการระคายเคืองและรอยแดงที่ผิวน้อย มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของอะแดปทาลีนในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยให้อาสาสมัคร 83 คน ใช้เจลที่มีอะแดปทาลีนความเข้มข้นร้อยละ 0.1 และ 0.3 นาน 9 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผิวมีจำนวนเซลล์ผิดปกติลดลง รอยกระและจุดต่างด่างจางลง ผิวกระชับมากขึ้น และผิวมีความ

ชุ่มชื้นมากขึ้น (Kang et al., 2003) อะแดปทาสิโนจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตในบุคคลที่ไม่สามารถใช้เรตินอยด์ตัวอื่นได้

7) กรดอะลิเตรติโนอิก

กรดอะลิเตรติโนอิก (alitretinoic acid) สามารถลดการอักเสบ ลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวที่ผิดปกติ และเหนี่ยวนำการตายของเซลล์ผิวที่ผิดปกติได้ดี ปัจจุบันเป็นตัวยาเฉพาะที่สำหรับรักษา AIDS-associated Kaposi's sarcoma กลไกการออกฤทธิ์ของกรดอะลิเตรติโนอิกในการรักษาโรคนี้อย่างไม่ทราบแน่ชัด มีเพียงผลการศึกษาในหลอดทดลองรายงานว่ากรดอะลิเตรติโนอิกลดการทำงานของ IL-6 และรบกวนการถอดรหัสพันธุกรรมของยีนในเซลล์มะเร็ง (Bubna, 2015) สำหรับการใช้อะลิเตรติโนอิกเพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต ยังไม่มีผลการศึกษาที่แน่ชัด มีเพียงสมมติฐานว่ากรดอะลิเตรติโนอิกอาจใช้เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพได้ เนื่องจากสามารถจับกับ RAR และ RXR ดังนั้น การใช้อะลิเตรติโนอิกเพื่อชะลอวัยและฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพจะต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและกลไกการออกฤทธิ์

8) เซเลตินอยด์จี

เซเลตินอยด์จีเป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ เป็นสารที่น่าสนใจในการนำมาใช้เพื่อฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพจากปัจจัยภายในร่างกายและผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต เซเลตินอยด์จีสามารถจับกับ RAR- γ ได้อย่างจำเพาะ ซึ่ง RAR- γ เป็นตัวรับที่พบมากในผิวกำพวด มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้เซเลตินอยด์จีเฉพาะที่ เทียบกับการใช้เทรติโนอินเฉพาะที่ในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ ในอาสาสมัคร 23 คน ผลการศึกษาพบว่าเซเลตินอยด์จีเพิ่มการสังเคราะห์โปรคอลลาเจนชนิดที่ 1 รวมทั้งโทรโปอีลาสติน (tropoelastin) และไฟบริลลิน-1 (fibrillin-1) และลดการสังเคราะห์เอนไซม์ MMP โดยไม่พบการระคายเคืองผิวในอาสาสมัคร (Kim et al., 2005) เซเลตินอยด์จีจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพ

ผลข้างเคียงจากการใช้เรตินอยด์เฉพาะที่

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้เรตินอยด์เฉพาะที่ เกิดขึ้นจากการกระตุ้นการหลั่งสารตั้งต้นของการอักเสบ เช่น TNF-alpha, IL-1, IL-6 และ IL-8 ผิวจะมีลักษณะแดง บวม รู้สึคัน ระคายเคือง แสบร้อนในบริเวณที่ทา และรูขุมขนกว้างขึ้น ผลข้างเคียงเหล่านี้พบภายในไม่กี่สัปดาห์หลังเริ่มใช้ และพบจากการใช้เทรติโนอินและทาซาโรทีนมากกว่าไอโซเทรติโนอิน อะแดปทาสิโน เรตินอล และเรตินอลดีไฮด์ ผลข้างเคียงอื่นที่เกิดจากการใช้เรติ

นอยด์คือผิวมีความไวต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ตมากขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นได้ตั้งแต่เริ่มใช้ ดังนั้น ผู้ที่ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของเรตินอยด์หรืออนุพันธ์เรตินอยด์ จึงได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดดและใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดหรืออุปกรณ์กันแดด อย่างไรก็ตาม ความไวของผิวต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ตสามารถกลับสู่ระดับปกติได้ หลังใช้ผลิตภัณฑ์ประมาณ 1-3 เดือน

การแก้ปัญหาเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการใช้เทรติโนอิน ทำได้โดยลดความถี่ในการทาหรือเปลี่ยนไปใช้ออนุพันธ์เรตินอยด์ตัวอื่นที่ระคายเคืองผิวน้อยกว่า การใช้เทรติโนอินเฉพาะที่ร่วมกับสเตียรอยด์ที่มีความแรงระดับอ่อนถึงปานกลางก็เป็นอีกหนึ่งวิธีที่แก้ปัญหาได้เช่นกัน นอกจากนี้ การใช้เทรติโนอินร่วมกับสารสกัดจากธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ลดการหลั่งสารกระตุ้นการอักเสบ เช่น สารสกัดจากดอกแมกโนเลีย สารสกัดจากใบแปะก๊วย หรือสารสกัดจากต้นชะเอม ก็สามารถลดการระคายเคืองได้ อย่างไรก็ตาม ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อเทรติโนอินความเข้มข้นต่ำได้ ควรเลือกใช้สารชะลอวัยชนิดอื่นแทนการใช้สารกลุ่มเรตินอยด์

อนุพันธ์เรตินอยด์มีการใช้เฉพาะที่เพื่อฟื้นฟูหรือรักษาอาการผิวดกที่ผิวมานานกว่า 30 ปี แต่ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่อวัยวะอื่นของร่างกาย ผลการศึกษาในระดับเทรติโนอินในเลือดหลังทาบนผิวคือไม่พบเทรติโนอินหรือเมแทบอไลต์ของเทรติโนอินในเลือด ซึ่งสาเหตุหลักคือข้อจำกัดในการนำส่งยาผ่านผิวหนังของตัวเรตินอยด์เอง อย่างไรก็ตาม อนุพันธ์เรตินอยด์มีผลต่อกระบวนการแบ่งเซลล์ของตัวอ่อน ถึงแม้ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาพบว่าการใช้เรตินอยด์เฉพาะที่เพื่อรักษาสิวไม่ใช่สาเหตุของความผิดปกติของตัวอ่อนในครรภ์ (Kligman, 1988) แต่ยังคงมีข้อแนะนำสำหรับหญิงที่ใช้ผลิตภัณฑ์เรตินอยด์เฉพาะที่ว่าให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ และถ้าพบว่าตนเองตั้งครรภ์ ให้หยุดการใช้ผลิตภัณฑ์ทันที กรณีที่จำเป็นต้องใช้เรตินอยด์เฉพาะที่ หญิงตั้งครรภ์ควรใช้สารดังกล่าวด้วยความระมัดระวังภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

บทสรุป

เรตินอยด์หรืออนุพันธ์ของเรตินอยด์ เช่น วิตามินเอ เรตินอลดีไฮด์ และเทรติโนอิน สามารถฟื้นฟูผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากปัจจัยภายในร่างกายและผิวเสื่อมสภาพที่มีสาเหตุจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตได้ โดยเรตินอยด์จะจับกับตัวรับในนิวเคลียสและส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ เช่น กระตุ้นการแบ่งเซลล์ใหม่ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ กระตุ้นการสังเคราะห์คอลลาเจน อีลาสติน และไกลโคซามิโนไกลแคน รวมทั้งยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสลายคอลลาเจน ส่งผลให้เซลล์ผิวหนังแข็งแรงขึ้น ผิวมีความหนา ความกระชับ และความชุ่มชื้นมากขึ้น จุดต่างดำ ริ้วรอยร่องตื้น และริ้วรอยร่องลึกลดลง การใช้เรตินอยด์เฉพาะที่ต่อระยะหวังเกี่ยวกับผลข้างเคียง ดังนั้น ควรทดสอบการระคายเคืองก่อนใช้ ถ้าพบการระคายเคืองรุนแรง ควร

เปลี่ยนไปใช้อนุพันธ์ที่ระคายเคืองน้อยกว่าหรือปรับไปใช้สารชะลอวัยชนิดอื่น เช่น เพปไทด์ สารต้านอนุมูลอิสระ หรือสารสกัดที่ได้จากกระบวนการหมักยีสต์ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bubna A. tretinoin in Dermatology-An Update. **Indian J Dermatol** 2015; 60(5): 520.
2. Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S, et al. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. **Dermatology** 1999; 199: 37-41.
3. Draelos S. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4% hydroquinone/0.3% retinol versus tretinoin 0.05% emollient cream. **Dermatol Surg** 2005; 31: 799-804.
4. Farrar MD. Advanced glycation end products in skin ageing and photoageing: what are the implications for epidermal function? **Exp Dermatol** 2016; 25(12): 947-948.
5. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, et al. The molecular basis of sun induced premature ageing and retinoid antagonism. **Nature** 1996; 379: 335-338.
6. Friedman O. Changes associated with the aging face. **Facial Plast Surg Clin North Am** 2005; 13(3): 371-380.
7. Fu J, Hillebrand G, Raleigh P, Li J, Marmor MJ, Bertucci V, et al. A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. **Br J Dermatol** 2010; 162: 647-654.
8. Griffiths CE, Finkel LJ, Tranfaglia MG, Hamilton TA, Voorhees JJ. An in-vivo experimental model for topical retinoid effects on human skin. **Br J Dermatol** 1993; 29: 389-399.
9. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. **Ageing Res Rev** 2015; 21: 16-29.
10. Kang S, Goldfarb M, Weiss J, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, et al. 2003. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial. **J Am Acad Dermatol** 2003; 49: 83-90.
11. Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, Ortonne JP, Phillips TJ, Weinstein GD, et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage. **Arch Dermatol** 2001; 137: 1597-1604.

12. Kim MS, Lee SR, Rho HS, Kim DH, Chang IS, Chung JH. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. **Clinica Chimica Acta** 2005; 362: 161-169.
13. Kligman AM. Is topical tretinoin teratogenic? [letter]. **JAMA** 1988; 259: 2918.
14. Kligman DE, Draelos ZD. High-strength tretinoin for rapid retinization of photoaged skin. **Dermatol Surg** 2004; 30: 864-866.
15. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2011; 25(8): 873-884.
16. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. **J Dermatol Sci** 2017; 85(3): 152-161.
17. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. **J Clin Interv Aging** 2006; 1(4): 327-348.
18. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas** 2011; 69(3): 249-256.
19. Sefton J, Kligman AM, Kopper SC, Lue JC, Gibson JR. 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: 656-663.
20. Varani J, Spearman D, Perone P, Fligel SE, Datta SC, Wang ZQ, et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. **Am J Pathol** 2001; 158(3): 931-942.