

การศึกษาแบบสุ่มและแบ่งครึ่งหน้าเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทาที่มี
ส่วนประกอบของสารสกัด Astaxanthin กับ 0.025% Tretinoin ในการลดริ้วรอยรอบดวงตา
A SPLIT-FACE DOUBLE-BLIND RANDOMIZED OF THE EFFICACY OF TOPICAL
ASTAXANTHIN COMPARE WITH 0.025% TRETTINOIN IN THE TREATMENT OF
PERIORBITAL WRINKLE

KRIS ANANTAKOOL

นพ.กฤษณ์ อนันตกุล¹, นพ.ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์²
¹นิติระดับปริญญาโท, ²อาจารย์

นิติระดับปริญญาโท สาขาวิชาตจวิทยา มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

บทคัดย่อ

การเกิดริ้วรอยรอบดวงตา เป็นอาการแสดงซึ่งเกิดเป็นอันดับแรก ๆ ที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพของผิวหนัง ความชราของผิวหนัง (Aging of skin) ซึ่งในปัจจุบันมีการคิดค้นยาชนิดใหม่ ในการรักษา ริ้วรอยที่มีประสิทธิผลสูง ผลข้างเคียงต่ำ ปัจจุบันยาทาประเภทกรดวิตามินเอถือเป็นกลุ่มยาตามาตรฐานหลักในการรักษาภาวะดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามการใช้กรดวิตามิน เอมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น อาการผิวหนังแห้ง แดง ลอก และในปัจจุบันได้เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับสารสกัด Astaxanthin ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง ลดการอักเสบ และกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงทำให้เป็นอีกทางเลือกที่ดีอีกทางหนึ่งในการรักษาเรื่องริ้วรอยและความหย่อนคล้อยของผิวหนังซึ่งมีผลข้างเคียงน้อย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิผล และผลข้างเคียงของการใช้สารสกัด Astaxanthin ในการรักษา ริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาเปรียบเทียบกับผลจาก 0.025% Tretinoin

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยที่มารับบริการในโรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวงที่มีริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา อายุระหว่าง 30-60 ปี จำนวน 20 คน ได้รับการรักษาโดยแบ่งครึ่งหน้าทายาแบบสุ่มโดยใช้สารสกัด Astaxanthin เปรียบเทียบกับยาทา 0.025% tretinoin บริเวณรอบดวงตา เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นประเมินผลก่อน และหลังการรักษา โดยติดตามผลการ รักษาที่สัปดาห์ที่ 1, 4, 8 และ 12 โดย ประเมินริ้วรอย ใช้ Visioscan® VC98 ประเมินความยืดหยุ่นของผิวหนังโดยใช้ Cutometer® MPA 580 การประเมินริ้วรอยจากรูปภาพ โดยใช้ โดยแพทย์ 3 ท่านซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยประเมิน ความเปลี่ยนแปลงของริ้วรอย ที่ 12 สัปดาห์ และใช้แบบสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยา รวมถึงความพึงพอใจต่อผลิตภัณฑ์ที่ได้ทดลองโดยใช้ Patient Satisfaction Score

ผลการศึกษา : พบว่า ยาทา 0.025% tretinoin มีประสิทธิภาพในการลดริ้วรอยรอบดวงตาได้เร็วกว่ายาทา สารสกัด Astaxanthin กล่าวคือมีค่าเฉลี่ยริ้วรอยบริเวณหางตาที่ ได้จากการวัดโดยเครื่อง Visioscan

ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้สัปดาห์ที่ 8 เทียบกับยาทาสารสกัด Astaxanthin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้สัปดาห์ที่ 12 และยาทา 0.025% tretinoin ยังเพิ่มความยืดหยุ่นของผิวหนังบริเวณใต้ตาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 อีกด้วย ในขณะที่สารสกัด Astaxanthin ไม่แตกต่างจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ Astaxanthin ได้รับความพึงพอใจมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่บริเวณใต้ตา แต่ผลข้างเคียงที่ไม่แตกต่างจากยาทา 0.025% Tretinoin

สรุปผล : ยาทา 0.025% Tretinoin มีประสิทธิภาพการรักษาริ้วรอยรอบดวงตา ได้เร็วกว่ายาทาสารสกัด Astaxanthin และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

ABSTRACT

The periorbital area is a region, where the first signs of aging skin appear. New medication has been developed for high efficacy and less side-effects.

Topical retinoic acid is now recognized as the gold standard treatment of photoaged skin but the limiting factors is its side-effects such as irritation, redness, dryness and photosensitivity. The Astaxanthin is a new product that has potent anti-oxidative effect that can be used for the treatment of aging skin

Objective: To compare the efficacy and the side-effects of a topical Astaxanthin with 0.025% tretinoin to improve the periorbital wrinkles

Materials and Methods: The total 20 ,who has grade II-IV (Rao-Goldman 5-point Visual Scoring Scale)periorbital wrinkle ,Participants (18females 2males) , aged 30 to 60 years old were asked to use topical Astaxanthin twice daily to the randomized right or left periorbital area and 0.025% tretinoin to the other randomized target periorbital area for 12 weeks. The wrinkles were measured by Visioscan[®]VC98 and skin elasticity was measured by the Cutometer[®] MPA 580. Both values and clinical side-effects were evaluated at the start of the study, week 4,8 and week 12. The satisfied scores (by subjects) and clinical improvement (by 3 doctors who not involved in this research) were evaluated at week12.

Results: The topical 0.025% tretinoin applied-side had earlier result than the other side (topical Astaxanthin) in the level of wrinkle (measured by Visioscan[®]VC98) that improved significantly at week 8, while Astaxanthin at week12 on a lateral canthal wrinkles. The elasticity (measured by Cutometer MPA580), the 0.025% tretinoin applied-side improved significantly at infraorbital area at 0.025% tretinoin applied-side at week12 but the other side had no statistically significant differences. The satisfied score was significantly difference on infra-orbital area treated with Astaxanthin better than 0.025% tretinoin. The side-effects evaluation were no significantly difference between 2 groups.

Conclusion The topical 0.025% tretinoin applied-side had earlier result than the topical Astaxanthin in the treatment of periorbital wrinkles. The participants had no significant difference in side-effects between both groups .

Key words: periorbital wrinkles , skin elasticity , topical Astaxanthin , topical tretinoin

บทนำ

การเกิดริ้วรอยเหี่ยวย่นของผิวหนัง เป็นอาการแสดงหนึ่งซึ่งแสดงถึงการเสื่อมสภาพของผิวหนัง ความชราของผิวหนัง (Aging of skin)ปัจจุบันกรดวิตามินเอชนิดทาได้ถือเป็นกลุ่มยาทามาตรฐานหลักในการรักษาภาวะดังกล่าว แต่การใช้กรดวิตามินเอมีผลข้างเคียงหลายประการ เช่น อาการผิวหนังแห้งแดง

และลอก ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับสารสกัด Astaxanthin เป็นสารประสิทธิภาพสูงในด้านการต้านอนุมูลอิสระ (Miller et al.1996) และได้มีผลการทดลอง สามารถรักษาริ้วรอยที่ผิวหนัง มนุษย์ได้ (Kumi T., Nobuko H.,Mariko K.,Eiji Y.,2012) Astaxanthin จึงทำให้เป็นอีกทางเลือกที่ดีอีกทางหนึ่งในการรักษาเรื่องริ้วรอยและความหย่อนคล้อยของผิวหนังซึ่งมีผลข้างเคียงน้อย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้สารสกัด Astaxanthin ในการรักษา ริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาเปรียบเทียบกับผลจาก 0.025% Tretinoin

วิธีการศึกษา : ผู้เข้าร่วมวิจัยอายุระหว่าง 30-60 ปี จำนวน 20 คน ได้รับการรักษาโดยแบ่งครึ่งหน้าทาบแบบสุ่มโดยใช้สารสกัด Astaxanthin กับยาทา0.025% tretinoin บริเวณรอบดวงตาคนละด้าน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ประเมินผลก่อนและหลังการรักษา โดยติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 1, 4, 8 และ 12 โดย ประเมินริ้วรอย ใช้ Visioscan[®]VC98 ประเมินความยืดหยุ่นของผิวหนังโดยใช้ Cutometer[®]MPA 580 การประเมินริ้วรอยจากรูปภาพ โดยใช้ โดยแพทย์3ท่านซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยประเมินความเปลี่ยนแปลงของริ้วรอย ที่12 สัปดาห์ และใช้แบบสอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยา รวมถึงความพึงพอใจต่อผลิตภัณฑ์ที่ได้ทดลองโดยใช้ Patient Satisfaction Score

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การเปรียบเทียบผลการประเมินความเปลี่ยนแปลงริ้วรอยบริเวณหางตาและใต้ตา โดยแพทย์ 3 ท่าน ในสัปดาห์ที่ 12ระหว่างกลุ่มที่ยาทาที่มีส่วนประกอบของสารสกัดAstaxanthinกับยาทา 0.025% tretinoinโดยใช้Wilcoxon Signed Ranks test และการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยVisioscan และCutometer บริเวณหางตาและใต้ตาในสัปดาห์ต่าง ๆระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาทาที่มีส่วนประกอบของสารสกัด Astaxanthinเปรียบเทียบกับยาทา 0.025% tretinoinและภายในกลุ่มของยาชนิดเดียวกัน โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks test หรือ Paired t-test การเปรียบเทียบค่าคะแนนความพึงพอใจในแต่ละบริเวณระหว่างกลุ่มโดยใช้Wilcoxon Signed Ranks test และการเปรียบเทียบผลข้างเคียงวิเคราะห์ผลด้วยMcNemar test

ผลการวิจัย

เมื่อพิจารณาผลคะแนนจากการประเมินริ้วรอยโดยแพทย์ 3 ท่าน พบว่า หลังทายานาน 12 สัปดาห์ ริ้วรอยบริเวณหางตาและใต้ตาระหว่างกลุ่มยาทั้งสองนั้นพบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติด้วยค่า p-value เท่ากับ 0.414 และ 0.739 ตามลำดับและเมื่อเปรียบเทียบค่า Visioscangroupที่ใช้ยาทาที่มีส่วนประกอบของสารสกัดAstaxanthinกับก่อนทายาพบว่ามีค่าเฉลี่ยริ้วรอยบริเวณหางตาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.003$)ส่วนในกลุ่ม 0.025% Tretinoin พบว่ามีค่าเฉลี่ยริ้วรอยบริเวณหางตาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.021 และ 0.005 ตามลำดับ ขณะที่ค่าเฉลี่ยริ้วรอยบริเวณใต้ตาพบว่าไม่แตกต่างกัน ทั้งใน สองกลุ่มส่วนการเปรียบเทียบค่าความยืดหยุ่นบริเวณหางตาและใต้ตาในสัปดาห์ต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มที่ยาทาที่มีส่วนประกอบของสารสกัด Astaxanthin เปรียบเทียบกับ 0.025% tretinoin พบว่าทั้งค่าความยืดหยุ่นบริเวณหางตาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติระหว่างกลุ่ม ในทุกสัปดาห์แต่ค่าความยืดหยุ่นบริเวณใต้ตาระหว่างกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 ($p\text{-value} = 0.048$)และเมื่อเปรียบเทียบแต่ละกลุ่มระหว่างสัปดาห์ พบว่า ค่าความยืดหยุ่นทั้งบริเวณหางตาและใต้ตาไม่แตกต่างกัน

ขณะที่ในกลุ่มที่ใช้ยาทา 0.025% Tretinoin มีค่าความยืดหยุ่นบริเวณหางตาไม่แตกต่างกันแต่มีค่าความยืดหยุ่นบริเวณใต้ตาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 (p -value = 0.022)

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความพึงพอใจเล็กน้อย (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 1) ในยาทั้งสองตัวทั้งบริเวณหางตาและใต้ตา แต่เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างยาทั้งสองชนิดพบว่า บริเวณหางตามีความพึงพอใจไม่แตกต่างกัน ขณะที่บริเวณใต้ตาก็มีส่วนประกอบของสารสกัดจาก Astaxanthin มีคะแนนความพึงพอใจมากกว่ายาทา 0.025% Tretinoin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.014) และยาทา Tretinoin เกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากของยาทาที่มีส่วนประกอบของสารสกัด Astaxanthin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.25)

อภิปรายผลการศึกษา

เมื่อประเมินริ้วรอยโดยแพทย์ 3 ท่าน พบว่า หลังทายานาน 12 สัปดาห์ บริเวณหางตามีริ้วรอยลดลงกว่าบริเวณใต้ตาในยาทั้งสองตัวอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าข้างที่ทา สารสกัด Astaxanthin จะมีคะแนนน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับจากค่ามัธยฐานจากทั้งสองบริเวณ แต่ผลคะแนนการลดลงของริ้วรอยมีคะแนนไม่แตกต่างกันทั้งสองข้าง ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า บริเวณหางตาเป็นบริเวณที่มีการเคลื่อนไหว ทำให้เห็นผลของยาชัดเจนกว่าใต้ตาอย่างไรก็ตาม การให้คะแนนจาก การประเมินโดยแพทย์ขึ้นอยู่กับมุมมองและประสบการณ์ของแพทย์แต่ละท่าน ทำให้คะแนนมีความหลากหลายและอาจเปรียบเทียบกันได้ยาก

ค่าดัชนี Visioscan หลังทายานาน 12 สัปดาห์ ของยาทั้งสองตัวบริเวณใต้ตาพบว่าไม่แตกต่างกัน ขณะที่บริเวณหางตา มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยข้างที่ ทา สารสกัด Astaxanthin เริ่มมีความแตกต่างของค่าดัชนี Visioscan อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 (p = 0.003) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยเดิมจะพบว่า ผลการลดริ้วรอยของสารสกัด Astaxanthin ในการศึกษาเห็นชัดกว่า ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างกันในปริมาณยา, ตำแหน่งที่ทายา หรือแม้กระทั่งเชื้อชาติของผู้เข้าร่วมวิจัยขณะที่ข้างที่ทายา 0.025% Tretinoin มีเริ่มมีความแตกต่างของค่าดัชนี Visioscan อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 8 (p = 0.021) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของเดิม ที่พบว่ายาทา 0.02% Tretinoin ได้ผลดีในการรักษา ริ้วรอยรอบดวงตาที่ 8 สัปดาห์และเมื่อเปรียบเทียบผลต่างของค่าดัชนี Visioscan จากก่อนการรักษา พบว่ายาทั้งสองไม่แตกต่างกัน ในแง่ของค่าความยืดหยุ่นของผิวหนังที่วัดด้วยเครื่อง Cutometer พบว่า หลังทายาไปนาน 12 สัปดาห์ พบว่า ข้างที่ทา สารสกัด Astaxanthin ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งบริเวณหางตาและใต้ตา ขณะที่ข้างที่ใช้ยาทา 0.025% Tretinoin มีค่าความยืดหยุ่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญบริเวณใต้ตาในสัปดาห์ที่ 12 (p = 0.022) ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า บริเวณใต้ตามีความหนาของหนังกำพร้าบางกว่าบริเวณหางตา ซึ่ง ผิวหนังบริเวณรอบดวงตามีความบางเพียง 50 ไมโครเมตร (Ackerman, 1997) ทำให้มีการดูดซึมผ่านทางผิวหนังของยาได้ดีกว่าผิวบริเวณอื่น โดยสารกลุ่ม retinoic acid ที่ซึมผ่านลงไปสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ collagen เพิ่มขึ้นได้ (R. Derlenski, C. Surben and J.W. Fluhr, 2010) ซึ่งมีผลต่อเพิ่มความยืดหยุ่นของผิวหนังได้ เมื่อพิจารณาในส่วน of ค่าดัชนี Visioscan และค่าความยืดหยุ่นพบว่า ค่าดัชนี Visioscan มีค่าลดลงบริเวณหางตาในยาทั้งสองตัวในสัปดาห์ที่ 12 อาจเป็นไปได้ว่า เนื่องจากเครื่อง Visioscan ใช้ในการประเมินอ้างอิงความลึกของริ้วรอยบนพื้นผิวซึ่งแปรผลจากแสงที่ตกกระทบ นั่นคือ บริเวณหางตาหลังทายาไปนาน 12 สัปดาห์ในยาทั้งสองชนิดมีริ้วรอยลดลง คาดว่าเป็นผลจากยาต่อผิวหนังชั้นหนังกำพร้าซึ่งมีการสัมผัสโดยตรง โดยเฉพาะยาทา 0.025% Tretinoin ที่เริ่มเห็นผลเร็วกว่ายาทา สารสกัด Astaxanthin ที่ 8 สัปดาห์ ส่วนบริเวณใต้ตาที่ไม่เห็นผลของ

ความแตกต่าง อาจเป็นเพราะค่าดัชนี Visioscan ในช่วงก่อนการรักษา มีค่าน้อยกว่าบริเวณทางตาอยู่แล้ว (เปรียบเทียบ 50.87 ± 6.04 กับ 46.42 ± 12.62 ในข้างที่ทาสารสกัด Astaxanthin และ 49.15 ± 7.58 กับ 45.19 ± 6.37 ในข้างที่ทา 0.025% Tretinoin) จึงอาจเห็นการเปลี่ยนแปลงน้อยจนกระทั่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของค่าความยืดหยุ่นของผิวหนังที่วัดด้วยเครื่อง Cutometer พบว่า มีค่าลดลงเฉพาะบริเวณใต้ตาในข้างที่ทา 0.025% Tretinoin ในสัปดาห์ที่ 12 ทั้งนี้ Cutometer จะประเมินโดยใช้แรงกดผิวหนัง เพื่อวัดค่าความยืดหยุ่นของผิวหนังซึ่งเป็นปัจจัยที่บอกถึงคุณสมบัติของ collagen ในชั้นหนังแท้ ซึ่งผลที่พบเฉพาะบริเวณใต้ตาในข้างที่ทา 0.025% Tretinoin อาจเกิดการดูดซึมผ่านทางผิวหนังบางๆ ในบริเวณนี้ ร่วมกับผลของยาทา 0.025% Tretinoin ที่สามารถกระตุ้นการเจริญของ collagen และการสะสมของสาร glycosaminoglycans ในชั้นหนังแท้ให้มีการจัดเรียงตัวแน่นและเป็นระเบียบมากขึ้น (R. Darlenski, C. Surber and J.W. Fluhr, 2010) ขณะที่สารสกัด Astaxanthin มีฤทธิ์ต่อต้านสารอนุมูลอิสระ อาจช่วยลดการทำลาย collagen ในชั้นผิวหนังได้ แต่ยังมีรายงานผลของสารสกัด Astaxanthin ต่อ collagen จึงเป็นไปได้ว่า อาจจะไม่มียาผลเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นหรือต้องใช้เวลาติดตามผลนานเกินกว่า 12 สัปดาห์ ส่วนในบริเวณทางตาที่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นในยาทั้งสองชนิด อาจเป็นเพราะบริเวณทางตามีความหนาของผิวหนังมากกว่าทำให้ผลในการดูดซึมยาน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ผลของยาโดยตรงต่อชั้นหนังกำพร้าสามารถสังเกตได้จากความเปลี่ยนแปลงค่าดัชนี Visioscan ดังที่กล่าวไปแล้ว ด้านผลประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่า หลังทายามานาน 12 สัปดาห์ ทั้งบริเวณทางตาและใต้ตาเปรียบเทียบระหว่างยาทั้งสองชนิด พบว่า ผลไม่แตกต่างกันในบริเวณทางตา แต่บริเวณใต้ตาข้างที่ทาสารสกัด Astaxanthin พอใจมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจเป็นผลพึงพอใจโดยรวมจากหลายองค์ประกอบ เช่น เนื้อครีม, กลิ่น, ผลข้างเคียง เป็นต้น อีกทั้งการให้คะแนนเป็นค่าที่ขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคลอาจเปรียบเทียบกันได้ยาก ส่วนด้านความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่า ยาทั้งสองชนิดมีความปลอดภัยสูง ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับผลข้างเคียงรุนแรง แต่ในทั้งหมด 20 ราย มีจำนวน 3 รายที่เกิดผลข้างเคียงในข้างที่ทา 0.025% Tretinoin ซึ่งเพียงอาการเป็นสะเก็ด ขุยบริเวณที่ทา เมื่อทำการทดสอบทางสถิติพบว่าการเกิดผลข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน

สรุปผล : ยาทา 0.025% Tretinoin มีประสิทธิภาพการรักษา ริ้วรอยรอบดวงตา ได้เร็วกว่ายาทาสารสกัด Astaxanthin และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

Reference

1. Ackerman, A.B. (1997). Embryologic, histologic and anatomic aspects. In Ackerman, A.B., Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins.
2. Kumi T, Nobuko H, Mariko K, Eiji Y (2012). Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. **Actabp, Vol. 59, No 1/2012, 43–47**
3. R. Darlenski, C. Surber and J.W. Fluhr. (2010) Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach