

การศึกษาประสิทธิผลของการใช้เลเซอร์พัลส์ตาย ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร เปรียบเทียบกับ ยาทา 0.025% เทรทีโนอินในการรักษาลดริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาในคนไทยที่มีระดับสีผิว 3-4

**Comparison study the efficacy of 595 nm Pulsed Dye Laser versus 0.025% Tretinoin cream for treatment of periorbital wrinkle reduction in thai patients skin type 3-4**

**NIRADA CHAWENGSRİ**

พญ.นิรดา เชาวงศรี<sup>1</sup>, พญ.สุนิสา ไทยจินดา<sup>2</sup>, พญ.ศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>นิตระดับปริญญาโท, <sup>2,3</sup>อาจารย์

นิตระดับปริญญาโท สาขาวิชาตจวิทยา มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

## บทคัดย่อ

การรักษา ริ้วรอย นั้นมีอยู่หลายวิธี ซึ่งวิธีที่ง่าย สะดวก และประหยัดคือการทายา Tretinoin แต่ อาจเกิดอาการข้างเคียงในช่วงแรกของการรักษาได้ ในปัจจุบันจึงมีการนำเลเซอร์ปรับสภาพผิวชนิดไม่มี แผลเข้ามาใช้ในการรักษา เช่น 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) สามารถลดริ้วรอยได้โดยมีผลไป กระตุ้นให้ผิวหนังเกิดการสร้างและจัดระเบียบใหม่ของเส้นใยคอลลาเจน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผล อาการข้างเคียง และความพึงพอใจต่อการรักษาของการใช้ 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) เปรียบเทียบกับยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro<sup>®</sup>) ในการรักษาลดริ้วรอย บริเวณรอบดวงตา

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในอาสาสมัคร 36รายที่มีริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา โดยแบ่งหน้าครึ่งซีกเลือกให้การรักษาแบบสุ่ม โดยข้างหนึ่งได้รับการรักษาด้วย 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) ทำการรักษา 4 ครั้ง แต่ ละครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์ และอีกข้างหนึ่งได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro<sup>®</sup>) เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ทำการประเมินริ้วรอยรอบดวงตาตั้งแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 ของการรักษา โดยใช้ Rao-Goldman 5-point visual scoring scale ประเมิน โดยแพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนร่วมในการวิจัย และวัดค่า Wrinkle โดยเครื่อง VISIA<sup>®</sup>

**ผลการศึกษา:** อาสาสมัคร 29 รายอยู่ตลอดการวิจัยจนครบสัปดาห์ที่ 16 ของการรักษา และอีก 7 รายไม่ สามารถมารับการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 16 ได้เนื่องจากเหตุผลส่วนตัวที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย จาก การศึกษาพบว่า การรักษาริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro<sup>®</sup>) นั้นให้ ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่าการใช้ 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง ในแง่การลดลงของริ้วรอยตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 เป็นต้นไปของการรักษา และความพึงพอใจของอาสาสมัคร ไม่ ว่าจะประเมินโดย Rao-Goldman 5-point visual scoring scale และวัดค่า Wrinkle โดยเครื่อง VISIA<sup>®</sup> อาการข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro<sup>®</sup>) พบว่าเกิดอาการ แสบ คัน แห้ง และลอกในระดับเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา จากนั้นอา การดังกล่าวลดลงเองภายหลัง ส่วนอาการข้างเคียงของการรักษาด้วย 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) พบแค่ รอยแดง บวม เล็กน้อย ในทุกครั้งของการรักษา

**สรุปผล:** การรักษาริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitara®) นั้นให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าการใช้ 595nm Pulsed dye laser (Vbeam®) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
**คำสำคัญ:** เลเซอร์พัลส์ตาย, เทรทีโนอิน, ริ้วรอยรอบดวงตา, ความชราของผิวหนัง

## ABSTRACT

Treatment of periorbital wrinkle reduction has various method, the easy comfortable and save method is applying Tretinoin cream but may appeared side effects in early of treatment. In present time non ablative laser resurfacing using in treatment such as 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) can decrease wrinkle by stimulating synthesis and remodeling of collagen fibers.

**Objective:** To study the efficacy, to evaluate the side effects, and to evaluate the patients' satisfaction of 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) compare with 0.025% Tretinoin cream (Vitara®) for treatment of periorbital wrinkle reduction.

**Materials and Methods:** Thirty six participants who had problems of periorbital wrinkles were enrolled to get treated by 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) for 4 times every 4 weeks with single-blind split face, randomize controlled comparing to apply 0.025% Tretinoin cream (Vitara®) for 16 weeks. The periorbital wrinkles were evaluate before treatment and 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup> weeks of treatment by using Rao-Goldman 5-point visual scoring scale evaluated by 2 physicians who were not concern in this research and measured wrinkle by VISIA®.

**Results:** Twenty nine participants received treatment until 16<sup>th</sup> weeks, seven participants loss follow up because of personal reasons that not concerned in this research. The treatment of periorbital wrinkle reduction by applying 0.025% Tretinoin cream (Vitara®) was more effective than using 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) significantly in decreasing of periorbital wrinkle since 8<sup>th</sup> week of treatment and patients's satisfaction, by evaluated both of Rao-Goldman 5-point visual scoring scale and measured wrinkle by VISIA®. The side effects of 0.025% Tretinoin cream (Vitara®) has occured stinging, itching, dryness, and peeling of skin in mild level at 4<sup>th</sup> week of treatment and these symptoms will be decrease in later. The side effects of 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) has occurred mild erythema and swelling in every of treatment.

**Conclusions:** The treatment of periorbital wrinkle reduction by applying 0.025% Tretinoin cream (Vitara®) was more effective than using 595 nm Pulsed Dye Laser (Vbeam®) significantly.

**Keyword:** Pulsed Dye Laser, Tretinoin, Periorbital wrinkle, Skin aging.

---

## บทนำ

ริ้วรอยมีสาเหตุมาจาก 2 ปัจจัย คือ 1. ปัจจัยภายใน (Intrinsic aging หรือ Chronologic aging) เช่น ความชราซึ่งเป็นความเสื่อมที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติถูกกำหนดโดยพันธุ กรรม ภาวะฮอร์โมน และความเครียด 2. ปัจจัยภายนอก (Extrinsic aging) เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต (UV) การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และมลพิษสิ่งแวดล้อม ซึ่งทั้ง 2 ปัจจัยนี้สามารถเกิดขึ้นพร้อมกันได้ ทำให้เกิดการบางลงของชั้นหนังกำพร้า, ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง, ผิวหนังเปราะบาง และทำให้เกิดริ้วรอยตามมา (Nagashima et al., 1999) ส่วนในชั้นหนังแท้มีการลดลงของ fibroblast และประสิทธิภาพการทำงานของ fibroblast ลดลง ทำให้ปริมาณของ collagen fiber, elastic fiber และ extracellular matrix ลดลง (Yaar & Gilchrist, 2008)

ปัจจุบันมีการรักษาลดเลือนริ้วรอยได้หลายวิธี ซึ่งวิธีที่ประหยัดและสะดวกมากน่าจะเป็นการทายาประเภทอนุพันธ์ของวิตามินเอ เพราะทาววันละ 1 ครั้งก่อนนอน ซึ่งยาในกลุ่มประเภทอนุพันธ์ของวิตามินเอที่

คณะกรรมการอาหารและยาจากประเทศสหรัฐอเมริกา(FDA)รับรองว่าสามารถลดเลือนริ้วรอย อยได้นั้น มีอยู่ 2 ชนิดคือ 1) 0.02% และ 0.05% Tretinoin cream 2) 0.1% Tazarotene cream (Kang et al., 2005) แต่อาจเกิดผลข้างเคียงในช่วงแรกของการรักษาได้ เช่น ผิวแสบคัน แห้ง ลอก เป็นขุย ผู้วิจัยจึงได้ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม พบว่าเลเซอร์ปรับสภาพผิวชนิดไม่มีแผล (Non-ablative laser resurfacing) ที่นิยมใช้ในปัจจุบันเช่น Pulsed dye laser (595 nm) สามารถลดเลือนริ้วรอย โดยอาศัยเทคนิคตัวดูดแสง (Chromophore) คือฮีโมโกลบินเป็นตัวรับพลังงานจากเลเซอร์เพื่อส่งต่อพลังงานความร้อนไปที่ผิวหนังชั้นหนังแท้ทำให้เกิดการบาดเจ็บ ส่งผลให้มีการซ่อมแซมที่ผิวหนังและจัดระเบียบใหม่ของ collagen fiber โดยไม่ไปทำลายผิวหนังชั้นหนังกำพร้า โอกาสเกิดผลข้างเคียงจึงน้อยลง ผลที่ได้ทำให้ผิวหนังอ่อนเยาว์และเต่งตึงขึ้น (วรพงษ์ มนต์เกียรติ, 2552)

เนื่องจากผู้วิจัยเองมีความสนใจเรื่อง Pulsed dye laser ในการรักษาลดเลือนริ้วรอย ดังนั้นจึงต้องการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ 595 nm Pulsed Dye Laser เปรียบเทียบกับยาทา 0.025% Tretinoin ในการลดริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา

#### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผล อาการข้างเคียง และความพึงพอใจต่อการรักษาของการใช้ 595nm Pulsed dye laser (Vbeam®) เปรียบเทียบกับยาทา 0.025%Tretinoin (Vitaro®) ในการรักษาลดริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา

#### วิธีการศึกษาและขั้นตอนการวิจัย

ศึกษาวิจัย ในอาสาสมัคร 29รายที่มีริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาโดยแบ่งหน้าครึ่งซีกเลือกให้การรักษาแบบสุ่ม โดยข้างหนึ่งได้รับการรักษาด้วย 595nm Pulsed dye laser (Vbeam®) ทำการรักษา 4ครั้ง แต่ละครึ่งห่างกัน 4สัปดาห์ และอีกข้างหนึ่งได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro®) เป็นเวลา 16สัปดาห์ โดยทวันละครั้งก่อนนอน ทำการประเมินริ้วรอยรอบดวงตาดังแต่ก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 ของการรักษา โดยใช้ Rao-Goldman 5-point visual scoring scale ประเมินโดยแพทย์ 2ท่านที่ไม่มีส่วนร่วมในการวิจัย และวัดค่า Wrinkle โดยเครื่อง VISIA® พร้อมทั้งประเมินอาการข้างเคียง และความพึงพอใจในการรักษาของทั้ง 2วิธี

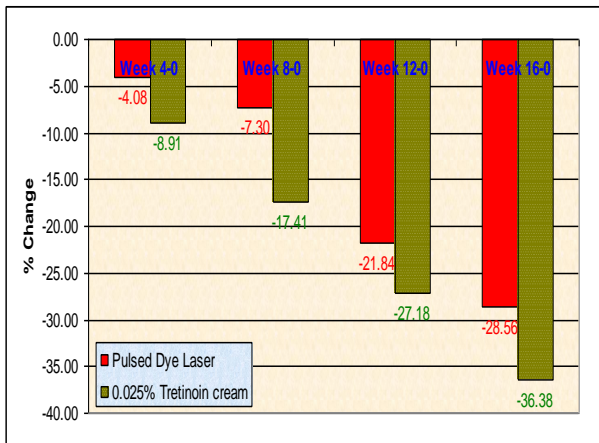
#### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละของริ้วรอยที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่างๆกับก่อนการรักษา ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วย Pulsed Dye Laser เทียบกับการรักษาด้วย ยาทา 0.025% Tretinoin ด้วยสถิติ paired t-test เปรียบเทียบความพึงพอใจระหว่าง การรักษาทั้ง 2วิธี ด้วยสถิติ McNemar test โดยทุกการทดสอบ กำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p<0.05$

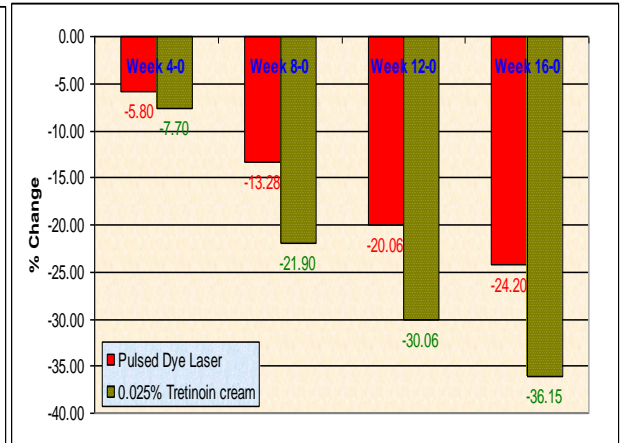
#### ผลการวิจัย

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละของริ้วรอย ที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่างๆกับก่อนการรักษา ของค่าเฉลี่ย Rao-Goldman 5-point Visual Scoring Scale ประเมินโดยแพทย์คนที่ 1 ระหว่างการรักษาทั้ง 2วิธีนั้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8 และ16 คือกลุ่มที่รักษาด้วย0.025% Tretinoin ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 17.41 ในสัปดาห์ที่ 8 และลดลง ร้อยละ 36.38 ในสัปดาห์ที่ 16 ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Pulsed Dye Laser ซึ่งพบว่าในสัปดาห์ที่ 8 นั้นลดลงเพียงร้อยละ 7.3 และในสัปดาห์ที่ 16 ลดลง ร้อยละ 28.56 ( $p=0.005$  และ  $0.001$  ตามลำดับ) (ภาพที่ 1) ส่วนผลการประเมินโดยแพทย์คนที่ 2 พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ ของริ้วรอยที่เปลี่ยนแปลงไปของค่า Rao-Goldman 5-

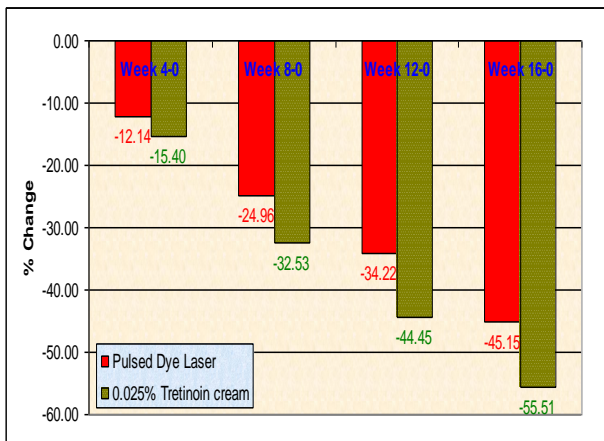
point Visual Scoring Scale แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 8, 12 และ 16 โดยพบว่า กลุ่มที่รักษาด้วย 0.025% Tretinoin ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Pulsed Dye Laser ( $p=0.005$ ,  $0.001$  และ  $<0.001$  ตามลำดับ) (ภาพที่ 2) ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับ ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปของค่ารีร้อยรอบดวงตาประเมินโดยเครื่อง VISIA ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในกลุ่มที่รักษาด้วย 0.025% Tretinoin ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Pulsed Dye Laser ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8, 12 และ 16 ( $p=0.032$ ,  $0.014$  และ  $0.001$  ตามลำดับ) (ภาพที่ 3)



ภาพที่1เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป ในสัปดาห์ต่างๆ กับก่อนการรักษาของค่าRao-Goldman 5-point Visual Scoring Scale ประเมินโดยแพทย์คนที่ 1 ระหว่างการรักษาทั้ง 2 วิธี



ภาพที่2เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป ในสัปดาห์ต่างๆ กับก่อนการรักษาของค่าRao-Goldman 5-point Visual Scoring Scale ประเมินโดยแพทย์คนที่ 2 ระหว่างการรักษาทั้ง 2 วิธี



ภาพที่3เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป ในสัปดาห์ต่างๆ กับก่อนการรักษาของค่าเฉลี่ยรีร้อยรอบดวงตาประเมินโดยเครื่องVISIA ระหว่างการรักษาทั้ง 2 วิธี

ร้อยละของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ต่างๆ (สัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12) หลังการรักษาด้วย Pulsed Dye Laser พบว่ามีการเกิดอาการ Erythema และ Edema ในระดับเล็กน้อยทุกสัปดาห์ โดยเกิดในอัตราที่ใกล้เคียงกันในทุกสัปดาห์ดังนี้ Erythema เกิดขึ้นร้อยละ 41.4, 41.4, 44.8 และ 44.8 ตามลำดับ ส่วน Edema เกิดขึ้นร้อยละ 10.3, 6.9, 6.9 และ 3.4 ตามลำดับ ซึ่งอาการต่างๆ จะหายไปภายใน 1-2 ชม. หลังการรักษา

ร้อยละของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ต่างๆ (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และ 16) หลังการรักษาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin พบว่า เกิดอาการ แสบ คัน แห้ง และลอกในสัปดาห์ที่ 4 ร้อยละ 48.3 , 13.8 , 10.3 และ 13.8 ตามลำดับ ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษาพบอาการแสบร้อน และคัน คือร้อยละ 17.2 และ 3.4 ตามลำดับ สัปดาห์ที่ 12 พบเพียงแค่อารมณ์แสบร้อน ร้อยละ 3.4 ส่วนในสัปดาห์ที่ 16 ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงใดๆ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นทั้งหมดอยู่ในระดับเล็กน้อย

ร้อยละความพึงพอใจหลังการรักษาระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วย Pulsed Dye Laser เทียบกับการรักษาด้วย ยาทา 0.025% Tretinoin พบว่าอาสาสมัครมีความพึงพอใจแตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) โดยพบว่าในช่างที่ได้รับการรักษาด้วย ยาทา 0.025% Tretinoin นั้น อาสาสมัครเห็นว่าดีขึ้นมากคิดเป็นร้อยละ 34.5 อยู่ในอัตราที่สูงกว่าความพึงพอใจต่อช่างที่ได้รับการรักษาด้วย Pulsed Dye Laser ซึ่งมีแค่ร้อยละ 3.4

### อภิปรายผลการทดลอง

การรักษาบริเวณรอบดวงตาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin นั้นให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าการใช้ Pulsed Dye Laser อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่การลดลงของริ้วรอย และความพึงพอใจของผู้รับการรักษา ซึ่งกลไกการทำงานของยาทา 0.025% Tretinoin จะไปจับกับ RAR/RXR ที่ suprabasal keratinocyte เป็นผลไปกระตุ้นให้เกิด proliferation ของ basal keratinocyte ทำให้มีการหนาตัวของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า และเกิดการลอกออกของผิวหนังกำพร้าชั้น stratum corneum ในที่สุด (Rittie L, 2006) อีกทั้งยังสามารถฟื้นฟูระดับ collagen ที่ลดลงจากโดนแสงแดดทำลายผิวหนังให้กลับคืนมา (Griffiths, 1993)

ส่วนการรักษาบริเวณรอบดวงตาโดยใช้ Pulsed Dye Laser นั้นจะทำให้เกิดการสร้างและจัดระเบียบใหม่ของ collagen fiber ในชั้นหนังแท้ (วรพงษ์ มนัสเกียรติ, 2552) ซึ่งจากการวิจัยในครั้งนี้ Pulsed Dye Laser ให้ผลการรักษาดีกว่ายาทา 0.025% Tretinoin อาจเป็นเพราะว่า Pulsed Dye Laser ไม่มีคุณสมบัติในการผลัดเซลล์ผิวหนังชั้นกำพร้า เหมือนกับยาทา 0.025% Tretinoin และอีกเหตุผลหนึ่งคือระยะเวลาในการรักษาโดยใช้ Pulsed Dye Laser แต่ละครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์ อาจจะนานเกินไปทำให้ผลการรักษาที่ได้ไม่ดีเท่าที่ควร เหตุเพราะผลที่ได้จะสะสมขึ้นเรื่อยๆ จึงต้องใช้ระยะเวลาหลายสัปดาห์กว่าจะเห็นผลที่ชัดเจน แต่ทั้งนี้การรักษาบริเวณรอบดวงตาโดยใช้ Pulsed Dye Laser ก็สามารถเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงของยาทา 0.025% Tretinoin

### สรุปผล

การรักษาบริเวณรอบดวงตาด้วยยาทา 0.025% Tretinoin (Vitaro<sup>®</sup>) นั้นให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าการใช้ 595nm Pulsed dye laser (Vbeam<sup>®</sup>) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาวิจัยโดยตั้งค่าพลังงาน Pulsed Dye Laser ความถี่และจำนวนครั้งในการทำเลเซอร์ที่แตกต่างกันไป เพื่อให้เกิดประสิทธิผลสูงสุด และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด
2. ควรศึกษาเพิ่มเติมโดยมีการตัดชิ้นเนื้อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในบริเวณที่ทำการรักษา เพื่อผลการรักษาที่ละเอียดมากขึ้น
3. ควรทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อประสิทธิผลการรักษาที่ชัดเจน
4. ระยะเวลาถี่ในการรักษาโดยใช้ Pulsed Dye Laser อาจจะถี่ขึ้นในช่วงระยะห่างทุก ๆ 2 สัปดาห์ ประมาณ 4-6 ครั้ง เพื่อประสิทธิผลในการรักษาที่ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

- วรพงษ์ มนัสเกียรติ. (2552). เลเซอร์ผิวหนังในเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน.
- Griffiths, C. E. (1993). Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by Tretinoin (retinoic acid). **N Engl J Med**, **329**, 530.
- Kang, S., Krueger, G. G. & Tangheiti, E. A. (2005). A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. **Journal of the American academy of dermatology**, **52**, 268-274.
- Nagashima, H., Hanada, K. & Hashimoto, I. (1999). Correlation of skin phototype with facial wrinkle formation. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, **15**(1), 2-6.
- Rittie, L. (2006). Retinoid-induced epidermal hyperplasia is mediated by epidermal growth factor receptor activation via specific induction of its ligands heparin binding-EGF and amphiregulin in human skin in vivo. **J Invest Dermatol**, **126**, 732.
- Yaar, M. & Gilchrest, B.A. (2008). Aging of skin. In Freedberg, I. M., Eisen, A. Z., Wolff, K., Austen, K. F., Goldsmith, L. A. & Katz, S. I. (Ed.), **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7 th ed.)**, (pp. 963-973). New York: Mcgraw-Hill.