การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยวิธีใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม เปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมในชาวเอเชีย: การศึกษานำร่อง

A Comparison of Intradermal Glutathione Combined with a Fixed Triple Combination Cream versus the Cream Alone in the Treatment of Facial Melasma in Asians: A Pilot Study

AEKAPOB MALITHONG

นพ.เอกภพ มลิทอง[1], พญ.สุนิสา ไทยจินดา [2], พญ.ศิริวรรณ กูรมะสุวรรณ [2]

[1]นักศึกษาระดับปริญญาโท,[2]อาจารย์

นักศึกษาระดับปริญญาโท สาขาวิชาตจวิทยา มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

บทคัดย่อ

ฝ้าเป็นความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยที่สุดในชาวเอเชีย อีกทั้งการดูแลรักษายังเป็นเรื่องยาก เพราะในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพชัดเจน ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงนำเสนอการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมาเป็นวิธีการทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาฝ้า

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้าง 26 คน ทำการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน จากนั้นทายารักษาฝ้าสูตรผสม (4% ไฮโดรควิโนน 0.025% เรติโนอิก แอซิด และ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์) บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และทำการสุ่มแบ่งครึ่งหน้าโดยได้รับการรักษาด้วยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้ าใต้ผิวหนังครึ่งหน้า และอีกครึ่งหน้าได้รับการฉีดน้ำเกลือเข้าใต้ผิวหนัง ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุก 1 สัปดาห์ โดยมีการประเมินผลการรักษาทุก 1 สัปดาห์จนครบ 4 สัปดาห์ และติดตามผลในสัปดาห์ที่ 8 โดยประเมินผลด้วยเครื่องวัดปริมาณเม็ดสีเมลานิน (เมกซามิเตอร์ เอ็มเอ็กซ์18) ภาพถ่ายจากกล้องวิซีโอเฟส ความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

ผลการทดลอง: จากจำนวนผู้ร่วมวิจัย 26 ราย ออกจากการวิจัยก่อนกำหนด 4 ราย เหลือจำนวน 22 ราย พบว่าฝ้าทั้ง 2 ข้างที่ได้รับการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว มีค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกและลดลงทุก ๆ สัปดาห์ของการรักษา และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเ ข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองวิธี

สรุปผลการทดลอง : การรักษาฝ้าโดยใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการรักษาฝ้าโดยการทายาสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ: ฝ้า, กลูต้าไธโอน, ยาทารักษาฝ้าสูตรผสม, ฉีดใต้ผิวหนัง

ABSTRACT

Melasma, a facial hypermelanosis, is more common problem in Asians. Nowadays, there are difficultly any studies delineating the treatment because there have no any methods showed enough

efficiency for the treatments. Therefore, in this research, the intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream was proposed as a new alternative treatment for fading melasma.
Objective: For the treatment of melasma, the study was designed by comparing the results obtained from the use of intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream and the combination cream alone.
Materials and methods: A total of 26 patients with melasma were screened for only women having melasma on two sides of face. Laboratory investigations including mean melanin index were performed. Of 26 patients were treated by using combination cream on two sides of face. Then, one side of face by randomness was injected by intradermal glutathione and another was injected by intradermal normal saline. The treatment was performed every week in totally 4 weeks. The investigation was continuously carried out in every week after treatment until 4 weeks. After that in the 8^{th} week, the treatment was evaluated by Mexameter MX18, Photograph from Visio Face Quick, global satisfactory score from patients and doctor, and local side effects.
Results: Twenty-two patients completed the study, using the statistics; it can be observed that the mean melanin index obtained from two side of face, using different methods, is significantly reduced from the first week to the end of the treatment. On comparing the mean melanin index from using intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream and the combination cream alone, there have no significant difference.
Conclusions: The use of intradermal glutathione combined with a fixed triple combination cream has no more efficiency than using the combination cream alone.
Keywords: Melasma, Glutathione, Combination cream, Intradermal

---

บทนำ

ฝ้า คือ ภาวะความผิดปกติที่เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีผลิตเม็ดสีเมลานินออกมามากกว่าปกติ ทำให้เกิดรอยโรคเป็นปื้นสีน้ำตาลหรือเทา ขอบเขตหยัก โดยมักเกิดที่บริเวณสองข้างของใบหน้าโดยเฉพาะตำแหน่งที่ถูกแสงแดด ได้แก่ โหนกแก้ม จมูก หน้าผากและคาง (Grimes et al., 2006) ประเภทของฝ้าสามารถแบ่งออกเป็นหลายชนิด ตามตำแหน่งการกระจายตัวของฝ้า หรือตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่ประเมินได้จากการใช้วูดส์ แลมป์ (Wood's Lamp) (Victor et al., 2004) สำหรับสาเหตุของการเกิดฝ้ายังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็นเรื่องของหลายปัจจัยร่วมกัน ซึ่งก่อให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีให้ผลิตเม็ดสีเพิ่มมากขึ้น โดยปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญที่สุดคือ แสงแดด สาเหตุที่เป็นปัจจัยร่วมอื่น ๆ ได้แก่ ฮอร์โมน การตั้งครรภ์ พันธุกรรม ภาวะโภชนาการ เครื่องสำอาง และยาบางชนิด (Lerner & Fitzpatrick, 1995)

การรักษาฝ้าประกอบไปด้วย (1) การหลีกเลี่ยงแสงแดด (2) การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจก่อให้เกิดฝ้า และ (3) ทำให้สีของฝ้าจางลง โดยอาจใช้ในรูปยาทารักษาฝ้า ยากินรักษาฝ้า การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง การผลัดเซลล์ผิว การใช้แสงความเข้มสูง หรือการใช้เลเซอร์ ซึ่งการรักษาฝ้าในปัจจุบันยังเป็นเรื่องค่อนข้างยาก และยังไม่มีวิธีการใดที่มีประสิทธิภาพดีและรักษาฝ้าให้หายขาดได้ การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเทคนิคเมโสเธอราปี (Mesotherapy) หรือ Localized microinjection คือ อีกทางเลือกหนึ่งของการรักษา เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทานหรือการฉีดยาเข้าหลอดเลือด ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในปริมาณที่มากเกินความจำเป็น

จากการศึกษาทางวิชาการพบว่า กลูต้าไธโอน (Glutathione) เป็นสารที่เซลล์ในร่างกายเราสามารถสังเคราะห์ขึ้นได้เอง มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง มีหน้าที่ปกป้องเนื้อเยื่อของอวัยวะทุกส่วน โดยการต่อต้านอนุมูลอิสระที่สะสมอยู่ตามส่วนต่าง ๆ และกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่ากลูต้าไธโอนมีฤทธิ์ใน

การยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย โดยผ่านกระบวนการต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ เช่น กา รยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase)โดยจับที่ Copper-containing active site ของเอนไซม์ (Rothman, 1946) เปลี่ยนจากเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลดำ (Eumelanin) เป็นเม็ดสีเมลานินสีเหลืองแดง (Pheomelanin) ส่งผลให้สีผิวอ่อนลง (Sanchez-Ferrer, 1995) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ กำจัดสารอนุมูลอิสระและเปอร์ออกไซด์ซึ่งอาจไปมีส่วนกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสและการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอีกด้วย

ในงานวิจัยนี้ จึงออกแบบ การวิจัย เพื่อค้นหาวิธีการรักษาฝ้าที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นกว่าวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันและอาจช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของฝ้า ด้วยการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทาฝ้าสูตรผสมควบคู่กับการฉีดกลูต้าไธโอนเทคนิคเมโสเธอราปีเปรียบเทียบกับการทายา ฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว ศึกษาถึงการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาและผลข้างเคียง รวมถึงความพึงพอใจจากผู้ร่วมวิจัยและแพทย์อีกด้วย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาป ระสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษาและขั้นตอนการวิจัย

ทำการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงที่มีฝ้าบนใบหน้าทั้งสองข้างทั้งหมด 26 คน ทำการเก็บ ข้อมูลประวัติผู้ร่วมวิจัย จากนั้นทำการวัดค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน การรักษาเริ่มต้นโดยการยาทารักษาฝ้าสูตรผสม (4% ไฮโดรควิโนน 0.025% เรติโนอิก แอซิด และ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์) บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และทำการสุ่มแบ่งครึ่งหน้าโดยได้รับการรักษาด้วยก ารฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังครึ่งหน้า และอีกครึ่งหน้าได้รับการฉีดน้ำเกลือเข้าใต้ผิวหนัง ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุก 1 สัปดาห์ โดยมีการประเมินผลการรักษาทุก 1 สัปดาห์จนครบ 4 สัปดาห์ และติดตามผลในสัปดาห์ที่ 8 โดยประเมินผลด้วยเครื่องวัดปริมาณ เม็ดสีเมลานิน ภาพถ่ายจากกล้องวิซีโอเฟส ความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบสบถาม

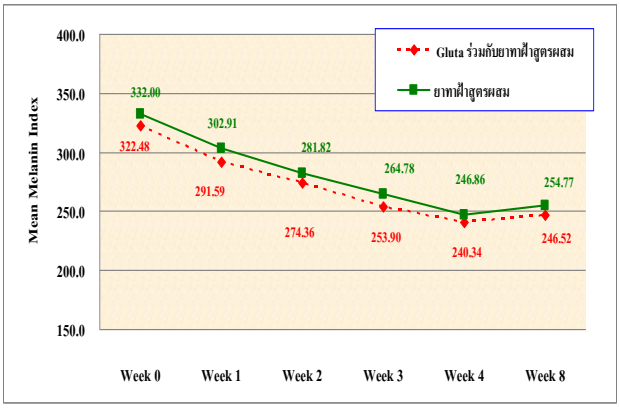
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณา (Descriptive statistics) ข้อมูลเชิงคุณภาพ สรุปข้อมูล ในรูปแบบความถี่ และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณ สรุปข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

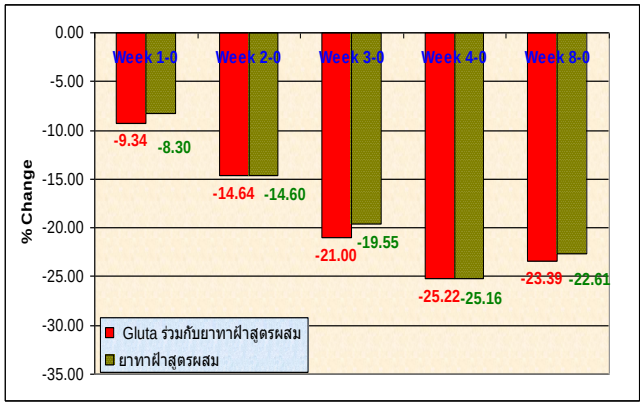
สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) เปรียบเทียบข้อมูล ระหว่างกลุ่มใช้ สถิติ Repeated Messure ANOVA การเปรียบเทียบก่อนหลัง การรักษาในกลุ่มเดียวกันรายคู่ (Multiple comparison) ใช้วิธี Bonferoni การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาของค่า Mean Melanin Index ระหว่างกลุ่มใช้สถิติ paired t-test โดยทุกการทดสอบกำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.05$

ผลการวิจัย

เมื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการท ายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า ค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานิน ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้านั้นไม่แตกต่างกันทางสถิติในทุกสัปดาห์ ส่วนของค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินระหว่างการรักษาที่สัปดาห์ต่าง ๆ ภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษา ฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมนั้นค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 เป็นต้นไป เช่นเดียวกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว โดยทั้งหมดมีค่า $p<0.001$ (ภาพที่ 1)



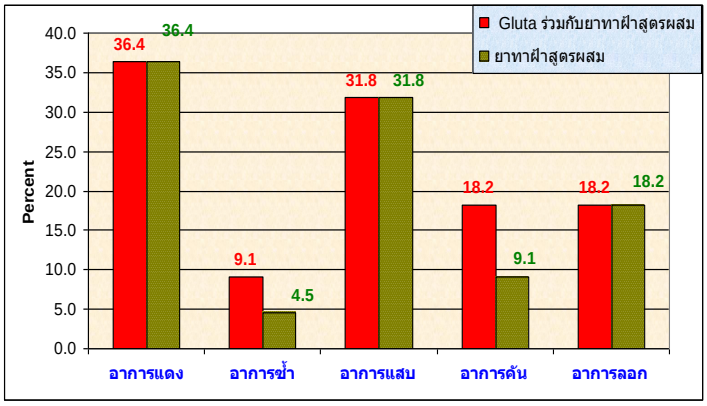
ภาพที่ 1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลนิน (Mean melanin index) ในสัปดาห์ที่ 0 , 1, 2, 3, 4 และ 8 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา ฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆ กับก่อนการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา ฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินที่เปลี่ยนแปลงไป และค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆกับก่อนการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเปรียบเทียบกับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่า ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ต่าง ๆกับก่อนการรักษาไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองวิธีในทุกสัปดาห์ (ภาพที่ 2)

การเปรียบเทียบอาการข้างเคียงจากการรักษา พบว่าในกลุ่มที่ใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม นั้นพบอาการข้างเคียงเป็นอาการแดงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 36.4 รองลงมาคืออาการแสบ คัน ลอก และช้ำ ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับกา รทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว พบว่ามีอาการข้างเคียง เป็นอาการแดงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 36.4 เช่นเดียวกัน แต่รองลงมาคือ อาการแสบ ลอก คัน และ ช้ำ ตามลำดับ โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนี้ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองภายในระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 เปรียบเทียบ ร้อยละ ของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาฝ้าด้วยการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมและการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว

สำหรับผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ให้ผลการประเมินเท่ากันทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8

อภิปรายผลการทดลอง

จากการออกฤทธิ์ของกลูต้าไธโอนในการปรับเปลี่ยนประสิทธิผลของสารที่มีพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานิน จึงอาจเป็นไปได้ว่าเมื่อนำกลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ฤทธิ์ของกลูต้าไธ

โอนอาจมีผลไปลดประสิทธิภาพการเกิดพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเมลานินซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของสารไฮโดรควิโนน ดังนั้นสารใด ๆ ก็ตามที่มีฤทธิ์ลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์ จะสามารถเ พิ่มประสิทธิภาพความเป็นพิษต่อเซลล์สร้างเม็ดสี ส่งผล ให้การลดลงของเม็ดสีเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้ สารในกลุ่มของเรตินอยด์ (Retinoid) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์กลูต้าไธโอน- เอส-ทรานส์เฟอเรส (Glutathione-S-transferase (GST)) และสามารถลดระดับของกลูต้าไธโอนภ ายในเซลล์ (Teixeira et al., 1996) ยังอาจจะเพิ่มการลดระดับของกลูต้าไธโอนภายในเซลล์อีกด้วย (Kasrae et al., 2003)

จากผลการวิจัยฉบับนี้ จะสังเกตได้ว่าภาพรวมของผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว และงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่รายงานถึงการใช้กลูต้าไธโอนฉีดเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม ถึงแม้ว่ากลูต้าไธโอนจะมีฤทธิ์ลดเม็ดสีเมลานินได้ในหลายขั้นตอน แต่เมื่อนำมาใช้ควบคู่กับยาทารักษาฝ้าสูตรผสมซึ่งประกอบด้วยไฮโดรควิโนน เรติโนอิก แอซิด และไตรแอมซิโนโลน อะแซโตนายด์ อาจส่งผลให้เกิดการลดประสิทธิภาพในการเกิดพิษต่อเซลล์ร้างเม็ดสีของทั้งไฮโดรควิโนนและเรติโนอิก แอซิด ดังนั้นควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลการใช้กลูต้าไธโอนเพียงอย่างเดียวฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รวมทั้งการใช้กลูต้าไธโอน ในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ยาทา ยากิน โดยที่ไม่มีการใช้ควบคู่กับยารักษาฝ้าสูตรผสม เป็นต้น

สรุปผล

การรักษาฝ้าโดยวิธีการฉีดกลูต้าไธโอนเข้าใต้ผิวหนังควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสมมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยการทายารักษาฝ้าสูตรผสมเพียงอย่างเดียว ทั้งในด้านการจ างลงของฝ้าที่วัดได้จากค่าเฉลี่ยเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่องเมกซามิเตอร์ รวมทั้งด้านความพึงพอใจของผู้ร่วมวิจัยและความพึงพอใจของแพทย์ ดังนั้นการนำเอากลูต้าไธโอนมาฉีดเข้าใต้ผิวหนังจึงอาจเป็นวิธีการที่ไม่ได้ให้ผลในการรักษา ฝ้าที่ดีขึ้นเมื่อนำมาใช้ควบคู่กับการทายารักษาฝ้าสูตรผสม

เอกสารอ้างอิง

Grimes, P. E., Kelly, A. P., Torok, H., Willis, I. (2006).Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial malasma. **Cutis,**77,177-184.

Victor, F. C., Gelber, J. & Rao, B. (2004). Melasma: a review. **J. Cutan. Med. Surg,** 8, 97-102.

Lerner, A. B. & Fitzpatrick, T. B. (1995). Biochemistry of melanin formation. **J. Invest. Dermatol,** 30, 91-125.

Rothman, S., Krysa H. F. and Smiljanic, A. (1946). Inhibitory action of human epidermis on melanin formation. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 62, 208-209.

Sanchez-Ferrer, A., Rodriguez-Lopez, J. N. & Garcia-Carmona, F. (1995). Tyrosinase: a comprehensive review of its mechanism. **Biochim. Biophys. Acta** 1247, 1-11.

Teixeira, C., Shapiro, I., Hatori, M., Rajpurohit, R. & Koch, C. (1996). Retinoic acid modulation of glutathione and cysteine metabolism in chondrocytes. **Biochem J.** 314, 21-26.

Kasraee, B., Handjani, F. & Aslani, F. (2003). Enhancement of the depigmenting effect of hydroquinone and 4-hydroxyanisole by all-trans-retinoic acid (tretinoin): the impairment of glutathione-dependent cytoprotection **Dermatology**, 206, 289-291.