

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการทาครีม 3% Geranylgeranone กับ Retinoic acid ครีม 0.05%  
ในการรักษาริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากในอาสาสมัครเพศหญิงที่มารับการรักษา  
ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

Comparative study of effectiveness of 3% Geranylgeranone versus 0.05% Retinoic acid  
cream in periorbital and frontal wrinkle treatment in female volunteers  
at Mae Fah Luang University hospital, Bangkok

สุภามาศ เต็มมงคลชัย

นิติตระดับปริญญาโท สาขาวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

### บทคัดย่อ

ริ้วรอยเป็นปัญหาที่พบบ่อยปัจจุบันมีการรักษาหลายวิธี การรักษาด้วย ยาเทรทีโนอิน เป็นยาที่ใช้ในการรักษา ริ้วรอยอย่างแพร่หลายการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาด้วยยาที่มีการใช้กันมานาน แต่เนื่องจากมีอาการข้างเคียงอยู่พอสมควรจึงได้มีการคิดค้นยาในกลุ่มใหม่ซึ่งจะได้ใช้เปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพในการรักษาเรื่องริ้วรอย วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของครีมที่มีส่วนผสมของยา กับยา Geranylgeranone เทียบกับครีม retinoic acid ในการรักษา ริ้วรอย และประเมินความพึงพอใจของการรักษา ริ้วรอยด้วยครีมที่มีส่วนผสมของยา Geranylgeranone เทียบกับกลุ่ม retinoic acid ในการรักษา ริ้วรอย วิธี การศึกษา ผู้ป่วยที่มีริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอบดวงตา จำนวน 30 คน ได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.05% เทรทีโนอินที่หน้าผากและรอบดวงตาด้านหนึ่งทาวันละครั้งก่อนนอน และ Geranylgeranone ทาบริเวณ หน้าผากและรอบดวงตาอีกด้านหนึ่งวันละครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์. ประเมินริ้วรอยทางคลินิกใช้ ประเมินโดยใช้ เครื่องมือวัดรอยย่นและความขรุขระ (Visioscan) ประเมินโดยภาพถ่ายจากแพทย์ผิวหนัง และประเมินความพึงพอใจและผลข้างเคียงของผู้เข้าร่วมวิจัยผลสรุปพบว่าครีม 3% Geranylgeranone ช่วยลดริ้วรอยได้โดยมีผลข้างเคียงน้อยและมีประสิทธิผลของครีมใกล้เคียงกับ 0.05% เทรทีโนอิน ดังนั้น 3% Geranylgeranone จึง อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา ริ้วรอย

**คำสำคัญ:** ริ้วรอย /geranylgeranone/ retinoic acid

### ABSTRACT

**Background:** Wrinkle is a common problem in Thai people. The standard treatment is 0.05% retinoic acid. 0.05%retinoic acid is one of the most popular and well-documented drug in the treatment of wrinkle. The subjects in the previous studies, most of them have many side effects but there are few reports about tretinoin cream for treatment of wrinkle compare

with other drug. Geranylgeranone are the new drug which can reduce wrinkle and less side effect in vivo studies. Thirty volunteers with periorbital and frontal wrinkle were double-blind randomly split face. Topical 0.05% retinoic acid gel was applied once daily on one side of face and 3% Geranylgeranone on another side of face for 12 week. Clinical assessment using objective measurement of wrinkle, by visioscan. A global clinical assessment by a panel of dermatologists as well as patients satisfaction score and side effect were done for evaluation of the outcomes. The result indicate that 3% Geranylgeranone cream can potentially improve the wrinkle with minimal side effects and may be an alternative medicine for treatment wrinkle.

**Keywords:** wrinkle /geranylgeranone /retinoic acid

---

## บทนำ

ปัจจุบันการแพทย์มีความเจริญก้าวหน้ามาก ประชากรทั่วโลกจึงมีอายุเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น ความชราจึงเป็นปัญหาหนึ่งที่ทางการแพทย์ให้ความสนใจทั้งในเรื่องของการชะลอวัยและการป้องกันโรคต่างๆ ที่เกิดจากความชรา

ความชราของผิวหนังมีลักษณะสำคัญ 3 ประการคือ ชั้นใต้ผิวหนังมีการฝ่อตัวลงจากการสูญเสียคอลลาเจน มีความเสื่อมของเส้นใยอีลาสตินและการสูญเสียน้ำ

เกิดจากปัจจัยหลักที่สำคัญ 2 ปัจจัยคือ Intrinsic factor และ extrinsic factor โดยกลไกที่เกิดจาก Intrinsic factor นั้นได้ถูกกำหนดมาจากพันธุกรรมและเชื้อชาติของแต่ละบุคคล ,ภาวะ oxidative stress , ฮอริโมน และภาวะ cellular senescence ซึ่งเป็นภาวะที่เซลล์เข้าสู่ภาวะอิมมัตว์คือเซลล์จะแบ่งตัวลดน้อยลงหรือไม่มีการแบ่งตัวเลย การจำกัดการแบ่งตัวของเซลล์นี้เรียกว่า Hayflick limit ซึ่งเป็นตัวกำหนด life span ของเซลล์ การแบ่งเซลล์ทุกครั้งจะมีการสั้นลงของ Telomere ซึ่งเป็นส่วนที่อยู่ปลายสุดของสาย DNA ดังนั้นจึงมีผู้วิจัยพยายามทำให้เซลล์เข้าสู่ภาวะ cellular senescence ช้าลง หรือ กระตุ้นการทำงานของ Teromerase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยต่อสาย Telomere เพื่อให้เซลล์แบ่งตัวต่อได้ ส่วน Extrinsic factor นั้น เกิดจากการสูบบุหรี่ , มลภาวะ และ ได้รับรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นเวลานานๆ ซึ่งความชราที่เกิดจากปัจจัยนี้อาจเรียกว่าเป็น Photoaging ที่สำคัญคือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตลักษณะที่ตรวจพบได้ทางผิวหนังคือ ริ้วรอยและการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสี ส่วนพยาธิสภาพที่ตรวจพบคือ การสูญเสียคอลลาเจนในชั้นใต้ผิวหนัง

ดังนั้นสิ่งที่บ่งบอกถึงความชราอย่างหนึ่ง คือ การเกิดริ้วรอยที่ผิวหนังและโดยเฉพาะอย่างยิ่งริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาและหน้าผากจะเป็นส่วนที่ค่อนข้างจะเห็นได้ชัดเจนและสามารถที่จะบ่งบอกอายุของคนเราได้ จึงทำให้มีผู้พยายามคิดค้นวิธีที่จะรักษาริ้วรอยบริเวณรอบดวงตามากมาย ได้แก่ การทายาประเภทกรดวิตามินเอ การลอกผิว การฉีดโบทอกซ์ การฉีดสารเติมเต็ม การใช้เลเซอร์ลอกผิว แต่ละวิธีก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป ส่วนการจะเลือกรักษาด้วยวิธีใดนั้น ขึ้นกับริ้วรอยและปัญหาอื่นๆของแต่ละบุคคล

การททายาด้วยกรดวิตามินเอ (Retinoic acid) ซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษาริ้วรอยในปัจจุบัน มีการใช้กันอย่างแพร่หลายมีคุณสมบัติช่วยกระตุ้นคอลลาเจนแต่การใช้กรดวิตามินเอในการรักษา ริ้วรอยมีผลข้างเคียงมากมาย เช่นระคายเคืองโดยเฉพาะรอบดวงตา เมื่อถูกแดดมีอาการแสบแดงมากกว่าปกติ ผื่น ผิวลอก สีผิวเข้มหรือจางกว่าปกติ ในบางรายอาจพบว่าเกิดแผลพุพอง และเป็นสะเก็ดของผิวแห้ง และ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร ดังนั้นจึงมีการคิดค้นยาหรือผลิตภัณฑ์เพื่อใช้ในการรักษา ริ้วรอยที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับกรดวิตามินเอแต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า

มีการทดลองเกี่ยวกับสาร Geranylgeranone โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ fibroblast (เซลล์สร้างคอลลาเจน)ของมนุษย์ในหลอดทดลองด้วย Geranylgeranone พบว่า เซลล์ fibroblast เข้าสู่ภาวะ Cellular Senescence ช้าลงถึงสามเดือน นอกจากนี้ยังมีการทดลองในผิวมนุษย์พบว่าสามารถลดริ้วรอยได้จริง แต่ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการทาครีม Geranylgeranone ในการรักษา ริ้วรอยอย่างชัดเจน ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของการทาครีม Geranylgeranone ในการรักษา ริ้วรอยเมื่อเปรียบเทียบกับกรดวิตามินเอซึ่งเป็นยามาตรฐาน โดยหวังว่าข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์และเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษา ริ้วรอยในปัจจุบัน

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลรวมของ 3%Geranylgeranone ในการรักษา ริ้วรอย รอบดวงตาและหน้าผาก เมื่อเปรียบเทียบกับ 0.05% Retinoic acid รวมถึง
2. ศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ 3%Geranylgeranone ในการรักษา ริ้วรอย

### อุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. 3% Geranylgeranone
2. 0.05% Retinoic acid
3. ยาทากันแดด SPF 30
4. เครื่อง Visioscan ® VC98 เพื่อวัดริ้วรอย

#### ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และคำตอบแทน
2. หลังจากที่ได้อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้า และออกจากการศึกษา (Inclusion and Exclusion Criteria) แล้ว ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลไว้เป็นค่าพื้นฐาน ประเมินอาการทางคลินิกโดยใช้ wrinkle scale assessment ทั้งบริเวณหางตาและ หน้าผาก
3. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (Inform consent)

4. ปฏิบัติตัวเช่นเดิมตามปกติเหมือนก่อนเข้าร่วมโครงการ และบริเวณส่วนอื่นของใบหน้าสามารถใช้เครื่องสำอางค์เดิมก่อนเข้าร่วมโครงการได้ ยกเว้นบริเวณหน้าผากและรอบดวงตา

5. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับครีมคนละ 2 ขวด ขวดแรกติดฉลาก “ขวา” ขวดที่สองติดฉลาก “ซ้าย” โดยให้อาสาสมัครทาครีมบริเวณหน้าผากและรอบดวงตาซ้ายหรือขวาเป็นไปตามการสุ่ม ทาวันละครั้งก่อนนอน โดยแพทย์และอาสาสมัครจะไม่ทราบว่าขวดใดคือ Geanylgeranone หรือretinoic acid

**หมายเหตุ** การบรรจุยาลงขวด จะทำโดยเจ้าหน้าที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย และติดฉลาก “ขวา” และ “ซ้าย” ในแต่ละชุด โดยเจ้าหน้าที่ที่เป็นผู้จ่ายยาให้อาสาสมัคร จะเป็นผู้บันทึกว่าขวดใดคือ Geanylgeranone และ retinoic acid ขั้นตอนที่กำลังมาทั้งหมดแพทย์ที่ทำการวิจัยจะไม่ทราบข้อมูล จนกว่าการเก็บข้อมูลจะสิ้นสุด

6. วัดรีฟรอยรอบดวงตาและหน้าผากด้วยเครื่อง Visioscan ® VC 800 โดยใช้จุดที่ห่างจากหางตาเป็นระยะ 1.5 เซนติเมตรทั้งสองข้างขนานกับพื้น ส่วนบริเวณหน้าผากใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่านกึ่งกลางคิ้ว และเส้นสมมุติแนวนอนที่ลากผ่านจุดกลางระหว่างคิ้วและไรผม และ วัดขณะแสดงสีหน้าปกติ โดยให้อาสาสมัครล้างหน้าก่อนการประเมิน 30 นาที อาสาสมัครจะถูกขอร้องไม่ให้แต่งหน้าหรือทาครีมบำรุงผิวทุกชนิด ในตอนเช้าก่อนมาประเมินผิว นัดวัดประเมินที่ก่อนรักษา, ครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังจากเริ่มใช้ครีม

7. แพทย์ผู้วิจัยถ่ายภาพผู้เข้าร่วมการศึกษาด้วยกล้องดิจิทัล ถ่ายที่ก่อนรักษา , ครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังจากเริ่มใช้เซรัม

- ใบหน้าเต็ม มุมหน้าตรง, เอียง45องศาซ้ายและขวา, เอียง90องศาซ้ายและขวา

- ระยะใกล้ดวงตา มุมหน้าตรง, เอียง45องศาซ้ายและขวา, เอียง90องศาซ้ายและขวา

8. เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยอาสาสมัครประเมินความพึงพอใจของการลดรอยริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผาก ประเมินเป็นคะแนน และแบบสอบถามอาการไม่พึงประสงค์จากครีม (เฉพาะสัปดาห์ที่ 12) หากในระหว่าง 12 สัปดาห์อาสาสมัครมีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นผลจากการใช้ครีมเกิดขึ้น ให้พิจารณาหยุดใช้ได้

คะแนนประเมินความพึงพอใจในการลดลงของริ้วรอย ดังนี้

Patient Satisfaction score ประเมินริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผาก

Score 1 แย่ลง/ริ้วรอยเพิ่มขึ้น

Score 2 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 3 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 4 ดีขึ้นปานกลาง

Score 5 ดีขึ้นมาก

9. รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

10. ผู้ร่วมงานวิจัยจะได้รับข้อมูลจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยเกี่ยวกับผลการวิจัยที่วิเคราะห์ให้ได้

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

อาสาสมัครจะต้องมาติดตามผลการรักษาสัปดาห์ที่ 4,8,12 โดยจะประเมินผลโดยแพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูล ถ่ายภาพ และวัดค่าแสดงริ้วรอยจากเครื่อง Visioscan บันทึกข้อมูลแบบฟอร์มลงในคอมพิวเตอร์

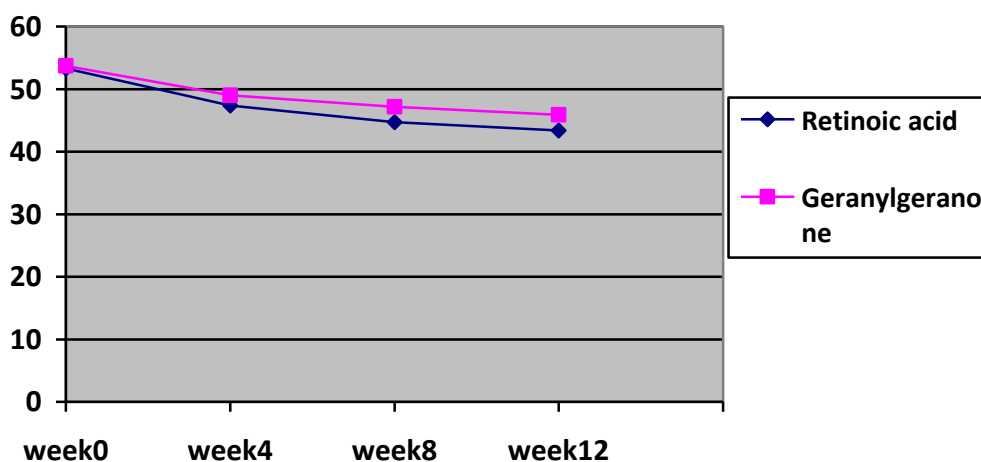
แพทย์ 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัยและผ่านการอบรมลักษณะทางคลินิกของริ้วรอยประเมิน wrinkle assessment score การประเมินผลประกอบด้วย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล มีดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. ใช้สถิติในการประเมินการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการรักษาด้วยการทา 3% Geranylgeranone
  - ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Pair T-test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในผู้ป่วยคนเดียวก่อนและหลังการรักษา
  - ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon Match Pair sign rank test เพราะเป็นข้อมูลปริมาณ ซึ่งเปรียบเทียบในผู้ป่วยคนเดียวก่อนและหลังการรักษา
3. เปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง 3% Geranylgeranone และ 0.05% retinoic acid cream
  - ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Pair T-test
  - ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติเป็น Wilcoxon match pair sign rank กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05%)
4. ประเมินผลการรักษาในแต่ละครั้ง ( สัปดาห์ที่ 0,4,8,12 ) ด้วยสถิติ Repeated anova หรือ Friedman
5. ประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาของอาสาสมัครระหว่าง 3% Geranylgeranone cream และ 0.05% Retinoic acid โดยใช้ Wilcoxon signed rank test
6. ข้อตกลงเบื้องต้น: การวิเคราะห์ใช้ช่วงความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05)

### ผลการทดลอง

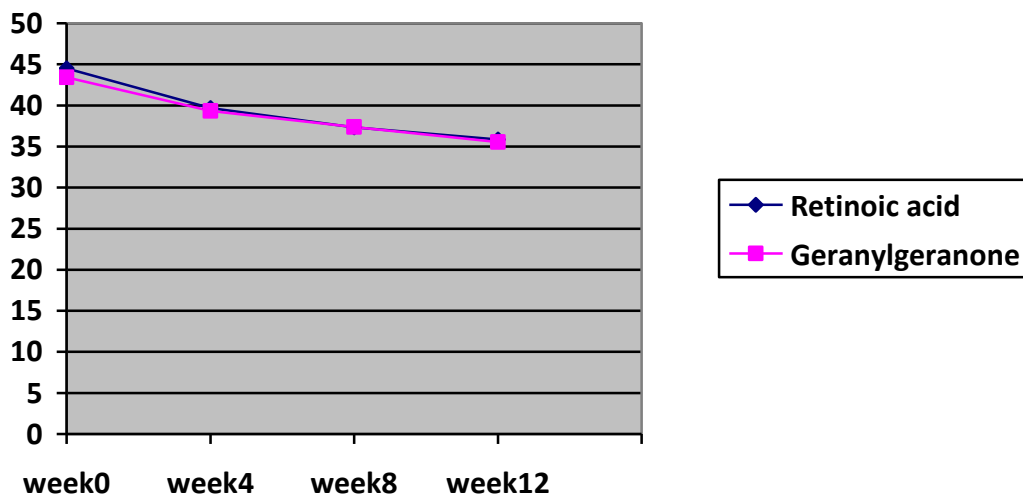


ภาพที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินรอบดวงตาที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0,1,2 และ 3 ของทั้งสองกลุ่มวิจัย

## Visioscan value

จากข้อมูลดังกล่าวเปรียบเทียบผล visioscan บริเวณริ้วรอยรอบดวงตาที่ได้รับยา 3% Geranylgeranone พบว่าพบค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงจากเดือนที่ 0 ค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $53.69 \pm 10.96$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 1 เท่ากับ  $48.99 \pm 9.97$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 เท่ากับ  $47.14 \pm 9.92$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 3 เท่ากับ  $45.86 \pm 9.91$  เปรียบเทียบผล visioscan ของผู้ป่วยที่ได้ยา *retinoic acid* พบว่าค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงดังนี้ค่าเฉลี่ยริ้วรอยเดือนที่ 0 =  $53.29 \pm \text{sd } 10.41$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 1 =  $47.37 \pm \text{sd } 10.63$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 =  $44.69 \pm \text{sd } 9.85$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 3 =  $43.40 \pm \text{sd } 9.81$

## Visioscan value



ภาพที่ 2 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมินรอบหน้าผากที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของทั้งสองกลุ่มวิจัย

จากข้อมูลดังกล่าวเปรียบเทียบผล visioscanบริเวณริ้วรอยหน้าผากที่ได้รับยา 3% Geranylgeranone พบว่าพบค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงจากเดือนที่ 0 ค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $43.40 \pm 6.22$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 1 เท่ากับ  $39.33 \pm 6.68$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 เท่ากับ  $37.38 \pm 6.86$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 3 เท่ากับ  $35.55 \pm 6.93$  เปรียบเทียบผล visioscan ของผู้ป่วยที่ได้ยา *retinoic acid* พบว่าค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงดังนี้ค่าเฉลี่ยริ้วรอยเดือนที่ 0 =  $44.49 \pm \text{sd } 6.92$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 1 =  $39.66 \pm \text{sd } 5.65$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 =  $37.32 \pm \text{sd } 5.23$  ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 3 =  $35.85 \pm \text{sd } 4.83$

ตารางที่ 1 วิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับรีวีรอยรอบดวงตาและหน้าผากก่อนและหลังจากการรักษาด้วยการทา Geranylgeranone

Geranylgeranone			
	Mean±SD	Paired Differences	p-value
<b>รอบดวงตา</b>			
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	53.69±10.96	4.70±2.33	<0.001
	48.99±9.97		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	53.69±10.96	6.55±2.92	<0.001
	47.14±9.92		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	53.69±10.96	7.83±2.95	<0.001
	45.86±9.91		
<b>หน้าผาก</b>			
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	43.40±6.22	4.07±1.41	<0.001
	39.33±6.68		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	43.40±6.22	6.02±1.92	<0.001
	37.38±6.86		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	43.40±6.22	7.85±2.26	<0.001
	35.55±6.93		

ผลเปรียบเทียบในแต่ละเดือนของการทายา Geranylgeranone เพื่อลดรีวีรอยโดยใช้สถิติ Pair-T test โดยผลที่ได้เป็นดังนี้

Geranylgeranone สามารถลดรีวีรอยได้โดยวัดจาก visioscan

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

**ตารางที่ 2** วิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากก่อนและหลังจากการรักษาด้วยการทา retinoic acid

retinoic acid			
	Mean±SD	Paired Differences	p-value
<b>รอบดวงตา</b>			
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	53.29±10.41	5.92±2.72	<0.001
	47.37±10.63		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	53.29±10.41	8.60±3.28	<0.001
	44.69±9.85		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	53.29±10.41	9.89±3.50	<0.001
	43.40±9.81		
<b>หน้าผาก</b>			
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	44.49±6.92	4.83±3.07	<0.001
	39.66±5.65		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	44.49±6.92	7.17±3.84	<0.001
	37.32±5.23		
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	44.49±6.92	8.64±4.06	<0.001
	35.85±4.83		

ผลเปรียบเทียบในแต่ละเดือนของการทายา **Retinoic acid** เพื่อลดริ้วรอยโดยใช้สถิติ Pair-T test โดยผลที่ได้เป็นดังนี้

Retinoic acid สามารถลดริ้วรอยได้โดยวัดจาก visioscan

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก



ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง Geranylgeranone และ retinoic acid ในการรักษาฝ้ารอบดวงตา

รอบดวงตา			
	Mean±SD	Paired Differences	p-value
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4</b>			
ครีม Geranylgeranone	4.70±2.33	-1.22±3.94	0.101
retinoic acid	5.92±2.72		
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8</b>			
ครีม Geranylgeranone	6.55±2.92	-2.05±4.60	0.021
retinoic acid	8.60±3.28		
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12</b>			
ครีม Geranylgeranone	7.83±2.95	-2.05±4.95	0.031
retinoic acid	9.89±3.50		

เดือนที่ 1 ค่า p value=0.101 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 2 ค่า p value=0.021 มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 3 ค่า p value=0.031 มีแตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

ในเดือนที่ 2 และ 3 ที่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบว่า retinoic acid สามารถลดริ้วรอยของรอบดวงตาจาก visioscan ได้ดีกว่า Geranylgeranone ทั้งในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 เนื่องจาก ค่า Paired Difference ของ retinoic acid ของรอบดวงตาในสัปดาห์ที่ 8 =8.60±3.28 ในสัปดาห์ที่ 12 =9.89±3.50 ส่วนค่า Paired Difference ของ Geranylgeranone ของรอบดวงตาในสัปดาห์ที่ 8=6.55±2.92 ในสัปดาห์ที่ 12=7.83±2.95

ตารางที่ 4 ผลการรักษาระหว่าง Geranylgeranone และ retinoic acid ในการรักษาริ้วรอยที่หน้าผาก โดยใช้ Pair-T test

หน้าผาก			
	Mean±SD	Paired Differences	p-value
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4</b>			
ครีม Geranylgeranone	4.07±1.41	-0.76±3.62	0.260
retinoic acid	4.83±3.07		
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8</b>			
ครีม Geranylgeranone	6.02±1.92	-1.16±4.68	0.186
retinoic acid	7.17±3.84		
<b>ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12</b>			
ครีม Geranylgeranone	7.85±2.26	-0.79±4.99	0.391
retinoic acid	8.64±4.06		

เดือนที่ 1 ค่า p value=0.260 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 2 ค่า p value=0.186 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 3 ค่า p value=0.391 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา geranylgeranone เทียบกับ retinoic acid

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการรักษา ริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากของ Geranylgeranone และ retinoic acid ในแต่ละครั้ง (สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12) ด้วยสถิติ One way repeated measures ANOVA

การรักษา	ริ้วรอย ณ ช่วงเวลาที่วัด				p-value*
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	
<b>Geranylgeranone</b>					
รอบดวงตา	53.69±10.96	48.99±9.97	47.14±9.92	45.86±9.91	<0.001
หน้าผาก	43.40±6.22	39.33±6.68	37.38±6.86	35.55±6.93	<0.001
<b>Retinoic acid</b>					
รอบดวงตา	53.29±10.41	47.37±10.63	44.69±9.85	43.40±9.81	<0.001
หน้าผาก	44.49±6.92	39.66±5.65	37.32±5.23	35.85±4.83	<0.001

การรักษาริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากที่ใช้การรักษาด้วยการทา Geranylgeranone ในแต่ละครั้ง (0, 4, 8, 12) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

การรักษาริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากที่ใช้การรักษาด้วยการทา Retinoic acid ในแต่ละครั้ง (0, 4, 8, 12) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

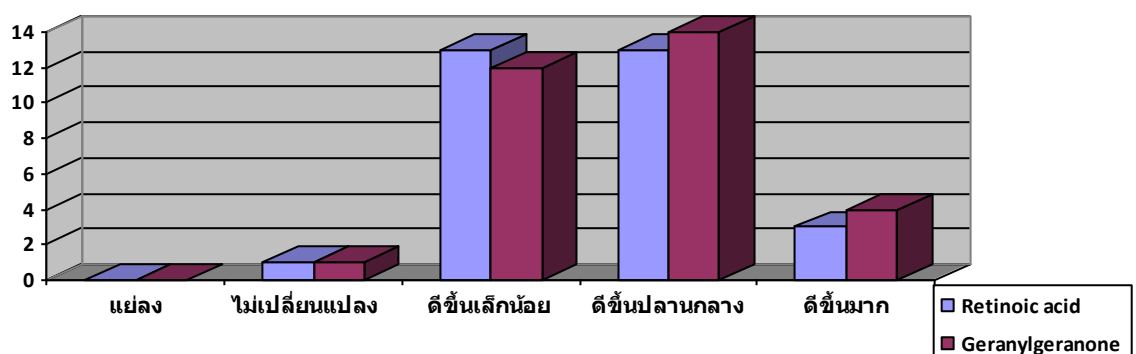
เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งรอบดวงตาและหน้าผาก

### ผลวิเคราะห์ความพึงพอใจในการลดริ้วรอยรอบดวงตาของการใช้ยาในทั้ง 2 ข้าง

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาริ้วรอยระหว่างใบหน้าด้านที่รักษาด้วย Retinoic acid 0.05% และใบหน้าที่รักษาด้วย 3% Geranylgeranone ซึ่งประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม และให้ตอบหลังจากการรักษาครบโครงการที่สัปดาห์ที่ 12



ภาพที่ 3 ผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษา ระหว่างใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทายา retinoic acid 0.05% และใบหน้าด้านที่รักษาด้วยการทาครีมสารสกัด 3% Geranylgeranone

ตารางที่ 6 ตารางแสดงผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาไว้รอยรอบดวงตาที่รักษาด้วยการทายา retinoic acid 0.05% และใบหน้าदानที่รักษาด้วยการทาครีมสารสกัด 3% Geranylgeranone

การรักษา	ระดับความพึงพอใจ		P - value
	Mean	SD	
Retinoic acid	3.60	0.72	0.046
Geranylgeranone	3.73	0.69	

ตารางที่ 7 ตารางแสดงผลเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาไว้รอยหน้าผากที่รักษาด้วยการทายา retinoic acid 0.05% และใบหน้าदानที่รักษาด้วยการทาครีมสารสกัด 3% Geranylgeranone

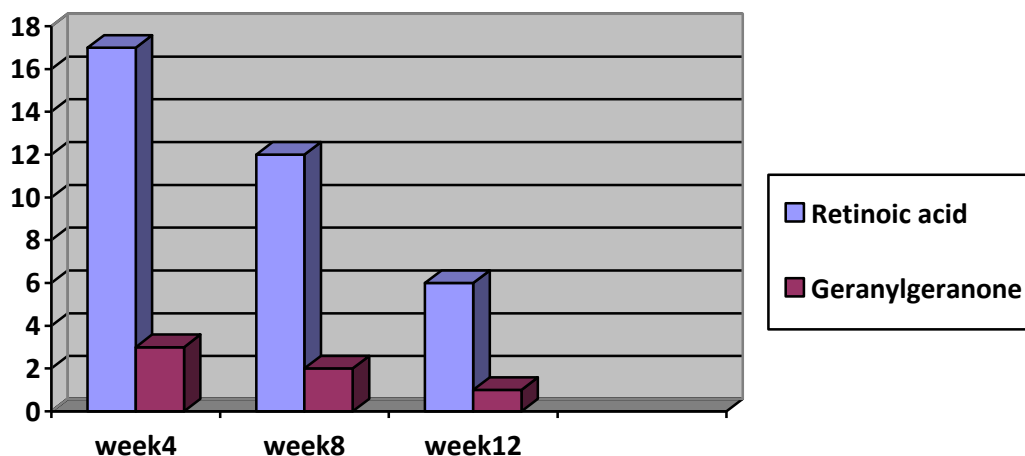
การรักษา	ระดับความพึงพอใจ		P - value
	Mean	SD	
Retinoic acid	3.60	0.72	0.046
Geranylgeranone	3.73	0.69	

ความพึงพอใจจากผลการประเมินค่า Mean ของกลุ่มที่ได้ Geranylgeranone ที่รอบดวงตา และหน้าผาก =  $1.73 \pm 0.69$

ความพึงพอใจจากผลการประเมินค่า Mean ของกลุ่มที่ได้ retinoic acid ที่รอบดวงตาและหน้าผาก =  $1.60 \pm 0.72$

ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของกลุ่มที่ได้ยา Geranylgeranone มากกว่ากลุ่มที่ได้ยา retinoic acid จากการคำนวณผลค่าความพึงพอใจเปรียบเทียบกันโดยสถิติ ที่ใช้คือ Wilcoxon Signed Rank Test ผลที่ได้ค่า p value = 0.046 ผลที่ได้คือมีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา



ภาพที่5 ผลเปรียบเทียบจำนวนคนไข้ที่มีอาการข้างเคียงที่พบหลังการรักษา (ผื่นแดงแสบลอกขุย)

จากงานวิจัยผลข้างเคียงที่พบได้ตลอดงานวิจัยคือ อาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย ซึ่งได้กำหนดตารางแสดงจำนวนคนที่พบอาการดังกล่าวไว้ผลสรุปได้ดังนี้

จากข้อมูลจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ทายา Retinoic acid พบอาการข้างเคียงได้มากกว่ากลุ่ม Geranylgeranone ตั้งแต่เดือนที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3

ในเดือนที่ 1 กลุ่มคนที่ทา Geranylgeranone พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 10% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 56.66%

ในเดือนที่ 2 กลุ่มคนที่ทา Geranylgeranone พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 6.6% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 40%

ในเดือนที่ 3 กลุ่มคนที่ทา Geranylgeranone พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 3.33% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 20%

## สรุปและอภิปรายผล

### อภิปรายข้อมูลทั่วไป

1. จากข้อมูลประชากรพบว่าประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศหญิง 30 คน (100%)
2. อายุเฉลี่ยของประชากร 41.4 ปี (ต่ำสุด 30 ปี, สูงสุด 56 ปี)
3. อาชีพอาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาชีพแม่บ้าน และพนักงาน รongลงมา คือกิจการส่วนตัว
4. มีประวัติการสัมผัสแสงแดดน้อยถึงปานกลาง
5. มีประวัติการใช้ครีมกันแดดอย่างสม่ำเสมอ 66 %
6. มีความรุนแรงของ wrinkle grade III (moderate deep wrinkle) เป็นส่วนใหญ่

## อภิปรายผลการทดลอง

1. การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากก่อนและหลังจากการรักษาด้วยการทา Geranylgeranone

จากการวิเคราะห์เมื่อนำประชากรมาประเมินริ้วรอยโดย visioscan พบว่าสามารถลดริ้วรอยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ทั้งบริเวณรอบดวงตาและหน้าผาก

2. การวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากระหว่าง 3%Geranylgeranone และ 0.05% retinoic acid

พบว่า 3%Geranylgeranone สามารถลดริ้วรอยจากการประเมินริ้วรอยรอบดวงตาโดย visioscan ไม่แตกต่างจาก retinoic acid ในเดือนที่ 1 ส่วนในเดือนที่ 2 และ 3 retinoic acid สามารถลดริ้วรอยได้มากกว่า 3%Geranylgeranone

ส่วน 3%Geranylgeranone สามารถลดริ้วรอยหน้าผากจากการประเมินริ้วรอยหน้าผากโดย visioscan ไม่แตกต่างจาก retinoic acid ในเดือนที่ 1, 2, 3 อาจเป็นเพราะว่า Retinoic acid (ป้องกันการเกิด metalloproteinase activation และ ยับยั้ง collagenase โดยตรง) Geranylgeranone มีคุณสมบัติ anti senescence of fibroblast cell แต่มีหลายปัจจัยที่ก่อให้เกิด Senescence of fibroblast cell เช่น Oxidative stress (แสงแดด, อาหาร, มลภาวะ) หรืออาจเป็นไปได้ว่า 3%Geranylgeranone มีความเข้มข้นน้อยเกินไปซึ่งต้องศึกษาในงานวิจัยต่อไป

3. การวิเคราะห์ผลการรักษา ริ้วรอยรอบดวงตาและหน้าผากของ Retinoic acid และ 3%Geranylgeranone ในแต่ละครั้ง (สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12) ด้วยสถิติ one way repeated measures ANOVA

พบว่าสารทั้งสองตัวสามารถลดริ้วรอยทั้งบริเวณหน้าผากและรอบดวงตาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12

4. ประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาของอาสาสมัครระหว่าง 3% Geranylgeranone และ 0.05% retinoic acid ความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษา ริ้วรอยระหว่างใบหน้าสองด้านที่รักษาด้วยการทายา Retinoic acids 0.05% และใบหน้าที่รักษาด้วยการทาครีมสารสกัด 3% Geranylgeranone มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ใช้คือ Wilcoxon Signed Rank Test

ผลการเปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัครพบว่าความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มีต่อ 3%Geranylgeranone มากกว่า 0.05% retinoic acid ส่วนมากความพึงพอใจของอาสาสมัครอยู่ในเกณฑ์ ดีขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง และมีส่วนน้อยเท่านั้นที่มีความพึงพอใจในการลดริ้วรอยน้อย

5. การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของการทา ระหว่างหน้าซีกที่รักษาด้วยการทายา retinoic acid 0.05% และ สาร Geranylgeranone 3%

พบว่าผลข้างเคียงจะพบในหน้าฝั่งที่ทายา Retinoic acid มากกว่า คือ มี หน้าแห้งแดงลอกเป็นขุย ซึ่งน่าจะเกิดจากสาร retinoic acid ทำให้ผิวมีอาการระคายเคืองและไวต่อแสง ในขณะที่ใบหน้าฝั่งที่ทาครีม 3%Geranylgeranone มีคนแพ้้น้อยมาก

## ข้อเสนอแนะ

1. ระยะเวลาในการศึกษาควรมีการศึกษานานขึ้นเพื่อดูผลของ Geranylgeranone และ Retinoic acid ในระยะยาวเนื่องจากข้อมูลที่ได้มาแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาใช้ยา และติดตามผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาว่าผลในการรักษานั้นอยู่นานเท่าใด
2. ควรทำการศึกษาในเพศชายเพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษาว่าแตกต่างจากในเพศหญิงหรือไม่อย่างไร
3. ควรมีการศึกษาขนาดความเข้มข้นที่แตกต่างกันมากกว่านี้ของสารสกัดเพื่อจะได้ทราบว่าความเข้มข้นสูงสุดที่จะได้ผลดีในการรักษาโดยที่ไม่เกิดผลข้างเคียงจากยา

## เอกสารอ้างอิง

- ศิริวรรณ ฐานะโชติพันธ์ และ วัฒนศรี สีนธฤกษ์. (2001) . การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาริ้วรอยบนใบหน้าด้วยวิธีฝังเข็ม. *วารสารโรคผิวหนัง* ,24,87-97
- นภดล กมลรัตน์กุล. (2552) . การศึกษาประสิทธิภาพในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดบังเดี่ยวของครีมอาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซิลเทียบกับกรดเรตินอิกในการรักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว . มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง.กรุงเทพมหานคร,41-43
- Antille, C. ,Tran, C. ,Sorg, O., et al. (2003) . Vitamin A exerts a photo-protective Action in skin by absorbing UVB radiations.*Journal invest Dermatol*,121,1163-1167
- Badia, A. (2010) . Skin Aging :Assessment and Therpeutic , In A4M Publication,*Physician ‘s guide to antiaging & Regenerative Medicine First edition*.(pp 499-520) .Chicago.USA
- Baumann, L. (2007) .Skin aging and its treatment. *J Pathol*,211,241-51
- Bergfeld, WF.(1997) . The aging skin.*Int J Fertil Women Med*,42,57-66
- Blander, G.,Machado De Oliveira, R.,Conboy, C.M.,Haigis, M.& Guarente, L. (2003). SOD1 knock down induces senescence in human fibroblasts.*Journal of Biological Chemistry*,18,18
- Braverman, I.M. & Fonferko, E.(1982) . Studies in cutaneous aging. I. The Elastic fiber network. *J. Invest.Dermatol*,434-443
- Brun, P.,Parienti,IJ. ,Serres, P. (1993). Cahiers de Medecine Esthetique 2 ed.Solal : In Les rides Et le vieillissement physiologique du visage.Marseille,France
- Burton,J.L.,Lovell, C.R. (1998) . Disorders of connective tissue. In: Champion, R.H.,Burton,J.L.,Burns, D.A.,Breathnach, S.M.(Eds.),*Textbook of Dermatology,sixth ed*,Blackwell Science,Oxford,London, Edinburgh,pp.2003-2071
- Castelo-Branco, C. ,Figueras,F.,Martinez de Osaba ,MJ.&Vamell,JA. (1998) . Facial wrinkle in postmenopausal women. **Effects of smoking status and hormone replacement therapy**.*Maturitus*,29,75-86
- Connor, MJ.& Lowe, NJ. (1985) . Retinoid stimulation of epidermal cell growth In vivo. In: Retinoid (Saurat J,ed). Basel:S Kruger,198-201

- Dekigai, H., Nakamura H., Bai, J., Tanito, M., Masutani, H., Hirota, K., Matsui, H. & Murakami, M. (2001) . Geranylgeranylacetone promotes induction and secretion of thioredoxin in gastric mucosal cells and peripheral blood lymphocytes. **Yodoi journal**, 35(1), 23-30
- Dellambra, E., & Dimri, G.P. (2008) . Cellular senescence and skin aging. In Dayan, N., **Skin aging handbook** (pp 129-145). William Andrew
- Dimri, G.P. (2005) . What has senescence got to do with cancer. *Cancer cell*, 7(6), 505-12
- Elias, P.M. (1986). Epidermal effect of retinoids: supramolecular observations and clinical implications. **J Am Acad Dermatol**
- Eichner, R. (1986) . Epidermal effects of retinoids: in vitro studies. **J Am Acad Dermatol**, 789-97
- Fitpatrick, R.E., Goldman, M.P., Satur, N.M., et al. (1996). Pulsed carbon dioxide laser Resurfacing of photoaged facial skin. **Arch Dermatol**, 132, 395-402
- Freiman, A., Bird, G., Metelitsa, A.I., Barankin, B. & Lauzon, G.J. (2004) . Cutaneous effects of smoking. **J cutan Med Surg**, 8, 415-423
- Glogau, R.G. (1996) . Aesthetic and anatomical analysis of the aging skin. In : *Semin Cutan Med Surg*, 15, 134-138
- Goukassian, D.A. & Gilchrist, B.A. (2004) . The interdependence of skin aging and skin cancer and DNA repair capacity: **A novel perspective with therapeutic implications**, **Rejuvenation Res**, 7, 175-185
- Gray, M. (2004). Preventing and managing perineal dermatitis : A shared goal for wound and continence care , **J wound Ostomy Continence Nur**, 31, 52-59
- Griffiths, C.E. (2001) . The role of retinoids in the prevention and repair of the aged man and photoaged skin, **Clinical and Experimental Dermatology**, 26(7), 613-618
- Harman, D. (2003) . The free radical theory of aging. **Antioxidant Redox Signal**, 5, 557-561
- Harman, D. (2006) . Free radical theory of aging: increasing the functional life span. *Ann NY Acad Sci*, 1076, 10-21
- Hayflick, L. & Moorhe, P.S. (1961) . **The serial cultivation of human diploid cell strains**, **Exp cell Res** 25, 585-621
- Hirota, K., Nakamura, H., Arai, T., Ishii, H., Bai, J., Itoh, T. & Fukuda, K. (2000) . Geranylacetone enhances expression of thioredoxin and suppresses ethanol-induced cytotoxicity in cultured hepatocytes, **Yodoi journal** 275(3), 825-830
- Ians, M.G. (2006) . The human periorbital wrinkle . In Marc, p., Andre, O.B. & Howard I.M., (Ed). **Handbook of cosmetic science and technology**. 2<sup>nd</sup> ed. United states of America : Inform, Health care (pp 45-52)
- Itahana, K., Camisi, J. & Dimri, G.P. (2004) . Mechanisms of cellular senescence in human and mouse cells, **Biogerontology** 5(1), 1-10



- Jannetti Publications.(2008).Overview of Skin Aging and Photoaging:Mechanism of Photoaging.  
**Dermatol Nurs,20(3),177-183**
- Kang, MK.& Park,NH. (2007) . Extension of cell life span using exogenous telomerase.**Methods Mol Biol,37.1,151-165**
- Kang,S.,Fisher, GJ.& Voorhees, JJ.(1997) . Photoaging and tretinoin therapy pathogenesis and prevention,**Arch Dermatology 133,1280-4**
- Karg, S.,Voorhees, JJ. (2003) . Topical retinoids.In Freedberg, IM.,Eisen AZ.,Wolff , K.,Austen, KF.,Goldsmith, LA.,Katz, SI.(Ed), **Dermatology in general medicine, 6 th ed**,New York,Mcgraw(pp2328-34)
- Kligman, A.M.,Groove, G.L.,Hirose,R.&Leyden,JJ. (1986) .Topical tretinoin for photoaged skin.Journal of the American Academy Dermatology,15,836-859
- Klingman, A.M.,Zheng & P.Lavker, R.M.(1985) .The anatomy and pathogenesis of wrinkles.Br.J.Dermatol,**133,37-42**
- Kosmadaki, MG. (2004) . The role of telomeres in skin aging/ photoaging,**35(3),155-9**
- Leow,YH. & Mai bach, HI.(1998) . Cigarette smoking, cutaneous,vasculature, tissue oxygen.,579-584
- Maden, M. (2002). Pathways for the synthesis and mechanism of action of Retinoic Acid .**Nature Reviews Neuroscience 3,843-853**
- Manaloto, RM.&Alster,TS.(1999) .Periorbital Rejuvenation :A review of dermatologic Treatments.**Dermatology Surg,25,1-9**
- Matindale,JL.& Holbrook NJ. (2002) . Cellular response to oxidative stress : signaling for suicide and survival. **J cell Physiol.192,1-15**
- Martini, F. & Nath, JL.(2008) . Fundamentals of anatomy and Physiology.San Francisco:Benjamin Cummings.
- Mitsui, A.,Hamuro, J.,Nakamura, H.,Kondo, N.,Hirab Ashi,Y.,Ishizaki-koizumi, S. , Hirakawa, T. & Inoue, T. (2002) . Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls oxidative stress and life span.
- Murakami, M.,Oketani, K.,Fujisaki, H.,Wakabayashi, J.& Ohgo, T. (1981). Antiulcer effect of geranylgeranylacetone, a new acyclic polysoprenoid on experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats.**Arzneimittelforschung 23(1), 1-5**
- Naru, E.,et al.(2005). Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts,**J Dermatol ,153,6-12**
- Neeken, S.,Lucassen, GW.&Bischof, MA,et al. (2004) . Characterization of age-related effects in human skin : A comparative study that applies confocal Laser scanning microscopy and optical coherence tomography,**J Biomed Opt,9,274-281**

- Nelson, KK., Melender, JA.(2004). Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases.**Free Radic Bio Med**,**37**,768-784
- Norrol, M., Cullen, AP.,Gruji, FR.,et al. (2007) . The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change & photochem **Photobio Sci**,**6**,232-251
- Olsen, E.,Katz, H.L.,Levine, N.,Nigra,T.P.&Pochi, P.E.et al. (1997). Studied improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen.Effect of once-weekly and Three-time-weekly application.**Journal of American Academy of Dermatology**,**37**(2),227-230
- Pangtawat Cheeranavanit&Noppakun.(2009) . Efficacy of 0.05% Tretinoin cream for treatment of wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized double-blind placebo control trial.**Thai journal dermatology**,**25**,201-207
- Pechere, M. ,Germanier, L. ,Siegenthaler, G.,et al. (2002) . The anti-bacterial activity of retinaldehyde. **Dermatology**, **205**,153-158
- Petkovich, M., Brand, NJ.,Krust, A.,Champonp.et.al. (1987) . A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors,**Nature**,330-444
- Robinson, MK. (1999) . Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: **Implications for skin safety testing and risk assessment contact Derm**,**41**,65-79
- Seaton, E. (2006) . Recommendation treatment options in acne management.In *Prescriber* 17 (17),pp44-55
- Sederma. (2006) . Geranylgeranone as a protective and corrective active substance With respect to senescence.France
- Sitte, N.,Merker, K., Von Zglinicki, T.,&Davies, K.J. (2000). Protein oxidation and degradation during cellular senescence of human BJ fibroblasts.Part I. Effects of proliferative senescence.**FASEB Journal**,**14**,2495-2502.
- Sorg, O. ,Antille, C.,Kaya, G.,et al .(2006). Retinoids in cosmeceuticals.**Dermatol Therapy**,**19**,289-296
- Sorg, O. ,Tran, C. ,Saurat, JH. (2001). Cutaneous vitamins A and E in the context of Ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. **Skin Pharmacol** ,**14**,363-372
- Stefanaki, C.,Stratigos, A.& Katsambas, A.(2005) . Topical retinoids in the treatment of photoaging. **J Cosmet Dermatol**,**4**(2),130-4
- Sudel,KM., Venzke, K.&Mielke, H.,et al. (2005) . Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin : beneficial effects of soy extract.**Photochem Photobiol**,**81**,581-587
- Torrus, H.(1996) .Retinoids in aging.**Clin Dermatol**,**14**,207-213

- Tsuji, T., Yorifuji, T., Hayashi, Y., Hamada, T. (1986) . Light and scanning Electron microscopic studies on wrinkles in aged persons'skin. Br.**J.Dermatol.**114,329-335
- Wich, M., et. al. (1994) . Novel member of human tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) gene family is regulated during G1 progression, mitogenic stimulation, differentiation and senescence, *Biochem*, 269, 18953-60
- Yaar, M. & Gilchrist, BA. (2003) . Aging skin. In : Freedberg, IM., Eisen, AZ., Wolff, K., Austen, KF., Goldsmith, LA., Katz, SI, et, al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in internal medicine* 6th ed. New York : McGraw-Hill, (pp 1386-98)
- Zelickson, AS., Mottaz, JH. & Weiss, JS. et al. (1988) . Topical tretinoin in photoaging: *J Cutan Aging Cosmetic Dermatol*, 41-47