

Effect of oral antioxidants on skin

Tossawan Tanyatanaporn MD,

Piti Palungwachira MD,

Montree Udompataikul MD.

ABSTRACT :

TANYATANAPORN T, PALUNGWACHIRA P, UDOMPATAIKUL M. EFFECT OF ORAL ANTIOXIDANTS ON SKIN. THAI J DERMATOL 2006; 22: 177-183.

SKIN CENTER, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

The ultraviolet radiation (UV) can produce photoaging skin and cutaneous cancers by stimulation of Reactive Oxygen Species (ROS) occurrence in the cells. Many oral antioxidants as supplementary food role of widely used for this purpose. The aim of this article is to review the mechanisms of photoaging, carcinogenesis induced by UV and also these oral antioxidants.

Key words : ultraviolet radiation, reactive oxygen species, oral antioxidants

บทคัดย่อ :

ทศวรรณ ทัณยานาพร, ปิติ พลังวชิรา, มนตรี อุดมเพทายกุล. ผลของสารแอนติออกซิแดนซ์ชนิดรับประทานต่อผิวหนัง. วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 177-183.

ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

รังสีอัลตราไวโอเลต (UV) เป็นสาเหตุสำคัญในการทำลายผิวหนัง ผลที่เกิดขึ้นอาจรุนแรงเกิดเป็นมะเร็งผิวหนังได้ เป็นที่ทราบกันดีว่า รังสีอัลตราไวโอเลต กระตุ้นการสร้าง Reactive Oxygen Species (ROS) ฉะนั้นแนวความคิดในการรับประทานสารแอนติออกซิแดนซ์ (antioxidants) เพื่อช่วยต่อต้านอนุมูลอิสระจึงเริ่มเป็นที่นิยมอย่างกว้างขวาง บทความนี้ได้สรุปถึงปฏิกิริยาของรังสีอัลตราไวโอเลตต่อผิวหนัง และประโยชน์ของสารแอนติออกซิแดนซ์ชนิดรับประทาน เพื่อใช้เป็นข้อมูลความรู้ในการเลือกผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่อต้านอนุมูลอิสระ

คำสำคัญ : รังสีอัลตราไวโอเลต, สารต้านอนุมูลอิสระ, อนุมูลอิสระ

การที่ร่างกายได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตมีทั้งผลดีและผลเสียต่อผิวหนังมนุษย์ รังสีอัลตราไวโอเลตที่ส่งมายังพื้นโลกประกอบด้วยรังสีอัลตราไวโอเลต ชนิด บี (UVB) ความยาวคลื่น 280-315 นาโนเมตร และรังสีอัลตราไวโอเลต ชนิด เอ (UVA) ความยาวคลื่น 315-400 นาโนเมตร สัดส่วนของ UVA และ UVB แตกต่างกันตามสภาพภูมิประเทศ, เวลา, สภาพภูมิอากาศ แต่โดยทั่วไปสัดส่วนของ UVA มากกว่า UVB ประมาณ 20 เท่า¹ ร่างกายจำเป็นต้องได้รับ UVB จากแสงแดดในการสังเคราะห์วิตามิน ดี เพื่อใช้ในขบวนการดูดซึมแคลเซียม² อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการได้รับ UVA และ UVB ปริมาณมาก ก็เป็นสิ่งที่ต้องพึงระวังผลข้างเคียงของรังสีอัลตราไวโอเลตที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ได้แก่ ผิวไหม้แดงและการกดภูมิคุ้มกัน ในขณะที่ผลข้างเคียงระยะยาวคือ ความชราของผิวหนัง และการเกิดมะเร็งผิวหนัง พบทั้งชนิดเมลาโนมา, ไมโซเมลาโนมา ซึ่งการเกิดมะเร็งผิวหนังเป็นผลข้างเคียงที่อันตราย^{3,4}

การปกป้องผิวหนังจากอันตรายของรังสีอัลตราไวโอเลตทำได้หลายวิธี เช่นการสวมเสื้อแขนยาว, ใส่หมวกปีกกว้าง และการใช้ครีมกันแดด ครีมกันแดดสามารถลดปริมาณรังสี UV ที่ผิวหนังจะได้รับ โดยวิธีการสะท้อนกลับและการดูดซับ แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมักจะพบปัญหาเนื่องจากการทาครีมกันแดดปริมาณน้อยเกินไป, การใช้ไม่สม่ำเสมอ สิ่งที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ การเลือกครีมกันแดดจากค่า Sun Protection Factor (SPF) ซึ่งเป็นค่าอนุมาณประสิทธิภาพของครีมกันแดดในการป้องกันความแดงแต่ไม่ได้ อนุมาณถึงความสามารถในการป้องกันระบบภูมิคุ้มกัน (Immune Protection Factor) หรือการป้องกันการกลายพันธุ์ (Mutation Protection Factor)⁵

การใช้สารแอนติออกซิแดนท์ ชนิดทาภายนอกก็มีปัญหาในเรื่องการทาไม่ทั่วถึง และความคงตัวของสารที่ใช้ คล้ายกับการทาครีมกันแดดดังนั้นการรับประทานสารแอนติออกซิแดนท์ที่มีประสิทธิภาพ, ปลอดภัย, ราคาไม่แพง น่าจะเป็นทางเลือกในการช่วยป้องกันอันตรายที่เกิดจากรังสี UV และลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนัง

ปฏิกิริยาของรังสี UV ต่อผิวหนังค่อนข้างซับซ้อน และเป็นผลของรังสี UV กับโมเลกุลต่างๆของร่างกาย เช่น นิวคลีอิก แอซิด (nucleic acid), เมมเบรน ลิพิด (membrane lipid), และโปรตีน รังสี UV สามารถทำลาย ดี เอ็น เอ (DNA) ทางตรงเนื่องจากรังสี UVB ถูกดูดซับโดย DNA และรังสี UVA และ B สามารถกระตุ้นให้เกิด ROS ทำลาย DNA ทางอ้อมอีกด้วย หากไม่มีการซ่อมแซมตรงตำแหน่งของ DNA ที่ถูกทำลาย จะนำไปสู่การกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็ง ทั้ง UVA และ UVB สร้างสารอนุมูลอิสระกลุ่ม free radicals ได้แก่ superoxide anion, hydroxylradical และกลุ่ม non-radical oxidants ได้แก่ hydrogen peroxide, singlet oxygen⁶

การเปลี่ยนแปลงใน cell redox potential สามารถกระตุ้นขบวนการ signal transduction และ gene expression⁷ รังสี UV กระตุ้น transcription factor AP-1 และ nuclear factor-kB (NF-kB) ให้ส่งสัญญาณไปยัง gene ให้เกิดการสังเคราะห์สารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ การเจริญเติบโตของเนื้องอก และสาร matrix metalloproteinase คือ มีผลในเรื่องการอักเสบ, การเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกัน⁹ และการเจริญเติบโตของเนื้องอก¹⁰ และการย่อยสลายคอลลาเจนการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า สารแอนติออกซิแดนท์สามารถยับยั้งการกระตุ้น NF-kB ได้¹¹ และลดการสร้าง cytokines¹² นอกจากนี้รังสี UV ยังกระตุ้นสารที่ก่อให้เกิดขบวนการ

อักเสบ อาทิเช่น chemokines TNF- α และ IL-8, histamine, free radical, nitric oxide, arachidonic acid metabolites, prostaglandins และ leukotrienes¹³ นอกจากการอักเสบแล้วสารส่วนใหญ่เหล่านี้ยังมีผลกดภูมิคุ้มกันอีกด้วย

รังสี UV เป็นสารก่อมะเร็งอย่างแท้จริง เพราะเป็นสารในขบวนการตั้งต้น, กระตุ้น และเจริญเติบโตของมะเร็งที่ผิวหนัง รังสี UVB มีผลทำลาย DNA โดยตรง และ UVA ทำลาย DNA ทางอ้อมผ่านการสร้าง ROS¹⁴ การกดภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นผลจากรังสี UV เป็นปัจจัยสำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง¹⁵ การสัมผัสรังสี UV เป็นเวลานานจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทำให้ผิวหนังเหี่ยวย่น, มีริ้วรอย¹⁶ ROS ที่ถูกสร้างภายในร่างกายจะกระตุ้นสาร MMP เป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของสาร matrix degrading enzymes และเหนี่ยวนำ transcription factor AP-1 ไปกระตุ้น transcription ของ MMP เกิดการขัดขวางการสร้างเส้นใยคอลลาเจน⁸ ภาวะ oxidative stress ยังพบได้ในโรคผิวหนังที่ถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด เช่น โรค porphyrias กลุ่ม Erythropoietic Protoporphyria (EPP) และ Porphyria Cutanea Tarda (PCT)¹⁷

ผิวหนังของมนุษย์มีขบวนการทางธรรมชาติในการต่อสู้กับสาร oxidative stress สารที่ช่วยป้องกัน ได้แก่ 1) กลุ่ม antioxidant enzymes เช่น superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, thioredoxin reductase และ NAD(P)H : quinone reductase¹⁸ 2) กลุ่ม non-enzymic antioxidants เช่น glutathione, ascorbic acid (ที่ละลายในน้ำ), tocopherols และ ubiquinol 10 (ที่ละลายในไขมัน)¹⁹ ในภาวะที่ร่างกายได้รับรังสี UV เป็นเวลานานกระตุ้นให้เกิด oxidative stress จำนวนมาก สารแอนติออกซิแดนท์ที่

สร้างจากภายในร่างกายอาจไม่เพียงพอในการป้องกัน ดังนั้นการได้รับสารแอนติออกซิแดนท์เสริมจากภายนอกจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการลดผลข้างเคียงของรังสี UV

แอนติออกซิแดนท์ชนิดรับประทาน (Oral Antioxidants) ได้แก่

1. Carotenoids

เบต้าแคโรทีน เป็นสารตั้งต้นของวิตามิน เอ (เรตินอล) มีคุณสมบัติที่สำคัญในการกำจัด singlet oxygen²⁰ ถูกนำมาใช้ในโรค EPP ซึ่งเป็นโรคที่กำเริบเมื่อถูกแสงแดด โดยเกิดเป็น oxygen radical ทำลายผิวหนัง มีงานวิจัยที่ศึกษาผลของเบต้าแคโรทีน ในมนุษย์ที่ได้รับรังสี UV แล้วมีผิวหนังไหม้แดง พบว่าหลังได้รับสารเบต้าแคโรทีน มีบางคนเท่านั้นที่ความแดงของผิวหนังลดลง²¹ อีกรายงานหนึ่งพบว่าการให้สารเบต้าแคโรทีน ชนิดรับประทานร่วมกับสาร canthaxanthin ในผู้ป่วยโรค Polymorphic light eruption จำนวน 50 คน ผลการวิจัยพบว่าได้ประโยชน์ อาการของโรคดีขึ้น²² การศึกษา case-control ในผู้ป่วยชาย 88 คน พบความสัมพันธ์ว่าระดับเบต้าแคโรทีนในเลือดแปรผกผันกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานิน²³ แต่อีกการศึกษาที่เป็น cohort study พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการรับประทานเบต้าแคโรทีนกับการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด basal cell^{24,25} รายงานผู้ป่วย 1805 คน ที่มีประวัติเป็นมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานินมา ได้รับสารเบต้าแคโรทีน 50 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าไม่ลดอุบัติการณ์การเกิดขึ้นใหม่ของมะเร็งผิวหนังชนิดนี้²⁶ กล่าวโดยสรุป สารเบต้าแคโรทีนในแง่ของการเป็นแอนติออกซิแดนท์ อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรค EPP โดยต้องรับประทานปริมาณสูง 180-300 มิลลิกรัมต่อวัน^{27,28} แต่

ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนในการป้องกันมะเร็งผิวหนังจากแสงแดด สารเบต้าแคโรทีน พบมากในพืชผักที่มีสีส้ม เหลือง แดง เขียวจัด เช่น แครอท, ผักตระกูลแตง, ผักบั้ง, บร็อกโคลี, มันฝรั่ง, กะหล่ำ, มะเขือเทศ, แคนตาลูป, ลูกพีช เป็นต้น

2. วิตามิน ซี (ascorbic acid)

เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ที่พบมากที่สุดในผิวหนัง²⁹ การศึกษาหลายรายงานในมนุษย์พบว่า การรับประทานวิตามิน ซี ในขนาด 500-3000 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่สามารถลดความแดงจากรังสี UV ได้³⁰⁻³² การศึกษาคุณสมบัติของวิตามิน ซี ในแง่ของสารแอนติออกซิแดนท์พบว่าถ้ารับประทานเสริมเพียงตัวเดียว จะไม่สามารถลด oxidative stress จากรังสี UVB ได้³⁰ แต่เมื่อรับประทานวิตามิน ซี ร่วมกับ วิตามิน อี จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัด free radical^{33,34} การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 20 คน ที่รับประทานวิตามิน ซี 2000 มิลลิกรัม และวิตามิน อี 1000 i.u. ต่อวัน เป็นเวลา 8 วัน เทียบกับกลุ่มตัวอย่าง 10 คน ที่ได้ยาหลอก พบว่าค่า minimal erythema dose (MED) เพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน ค่า MED เพิ่มขึ้นจาก 68.5 เป็น 96.5 mJ/cm²³⁵ ค่านี้เป็นค่า SPF ต่ำกว่า 2 อีกรายงานที่ศึกษาในอาสาสมัคร 45 คน โดยได้รับวิตามิน อี 1200 i.u. และ วิตามิน ซี 2000 มิลลิกรัม ทุกวันเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ค่า MED เพิ่มขึ้นจาก 50 เป็น 70 mJ/cm²³¹ ค่านี้เป็นค่า SPF ต่ำกว่า 2 เช่นกัน วิตามิน ซี พบมากในผลไม้รสเปรี้ยว เช่น ส้ม, มะนาว, สตอเบอร์รี่, ผักใบเขียว, บร็อกโคลี, มะเขือเทศ ฯลฯ

3. วิตามิน อี (α -tocopherol)

เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ที่ช่วยป้องกันขบวนการ lipid peroxidation, กำจัด ROS²⁰ การศึกษาในอาสาสมัคร

12 คน โดยได้รับ α -tocopherol 400 i.u. ทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่า MED และไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของพารามิเตอร์ผิวหนัง³⁶ การรับประทานวิตามิน อี เสริมเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถลด oxidative stress จากรังสี UVB ได้อย่างมีนัยสำคัญ³⁷ ดังนั้นการรับประทานวิตามิน อี ร่วมกับ วิตามิน ซี และควบคุมสมดุลของสารแอนติออกซิแดนท์อื่นๆ จะเป็นประโยชน์ในการป้องกันผลจากรังสี UV ได้ดีกว่า วิตามิน อี พบมากในถั่ว, เมล็ดพืช, เมล็ดข้าว, ผักใบเขียว, น้ำมันดอกทานตะวัน ฯลฯ

4. ซีเลเนียม (selenium)

เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ที่ใช้กำจัด ROS เช่น glutathione peroxidase และ thioredoxin reductase สามารถรับประทานทดแทนได้ทั้งในรูปแบบสารอินทรีย์ หรือสารอนินทรีย์ ซีเลเนียมสามารถป้องกัน DNA จากอันตรายของรังสี UV³⁸ มีบางรายงานพบว่า ซีเลเนียมสามารถลดการเกิดมะเร็งผิวหนังจากรังสี UV ได้ในสัตว์ทดลอง แต่ไม่พบผลนี้ในมนุษย์ ดังการทดลองหนึ่งที่ทำให้อาสาสมัครรับประทาน ซีเลเนียม 200 ไมโครกรัม และ คอปเปอร์ ซัลเฟต (copper sulphate) 16 มิลลิกรัม ทุกวันเป็นเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าผลไม่แตกต่างจากยาหลอก โดยเทียบจากประสิทธิภาพในการลดความแดงที่เกิดจากรังสี UV³⁹ แต่มีรายงานการให้ ซีเลเนียมรับประทานเสริมสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ชายที่มีประวัติสูบบุหรี่และมีระดับซีเลเนียมพื้นฐานในเลือดต่ำ⁴⁰

5. Polypodium leucotomos (PL)

PL เป็นสารจากพืชตระกูลเฟิร์น ถิ่นที่พบมากคือบริเวณ อเมริกากลางและอเมริกาใต้ เป็นพืชที่คนท้องถิ่นนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังมาเป็นเวลานาน สารสกัดจาก

พืชตระกูลนี้ สามารถกำจัด ROS และ free radical โดยเฉพาะ superoxide anion และยับยั้งขบวนการ lipid peroxidation⁴ ในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถยับยั้ง cytokines ของ T-helper 1 cell บางส่วน อาทิเช่น IL-2, TNF- α , และ IFN- γ ⁴² มีการทดลองให้อาสาสมัคร 8 คน รับประทาน PL 1080 มิลลิกรัม ก่อนการสัมผัสแสงแดด พบว่าค่า MED เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยค่า Protection factor 2.8⁴³ อีกรายงานพบว่า อาสาสมัคร 15 คน สัมผัสแสงแดดก่อนและหลังรับประทาน PL 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าความแดงและจำนวนเซลล์ผิดปกติที่เกิดจากแสงแดด(sunburn cell) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁴ การศึกษาทดลองในผู้ป่วย 10 คน ที่รับประทาน PL พบว่าสามารถลดผลข้างเคียงทางผิวหนังจากการรักษาด้วย PUVA⁴⁵ ดังนั้น PL จึงน่าจะเป็นสารที่สามารถป้องกันอันตรายจากแสงแดดได้ โดยอาจต้องมีการศึกษาทางคลินิกที่ขนาดกลุ่มตัวอย่างใหญ่ขึ้นต่อไป

6. ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA)

ω -3 PUFA มีสารที่สำคัญ คือ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) ซึ่งพบมากในน้ำมันปลา มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากแสงแดด ω -3 PUFA สามารถกำจัด free radical และป้องกันเซลล์อื่นๆในร่างกายจากอันตรายของสาร free radical หน้าที่อีกประการหนึ่งคือ ช่วยลดการเกิด secondary ROS⁴⁶ รายงานการศึกษาทดลองในมนุษย์ โดยให้กลุ่มหนึ่งรับประทาน EPA ร่วมกับ DHA อีกกลุ่มรับประทานยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่รับประทาน EPA ร่วมกับ DHA สามารถลดอันตรายของแสงแดดที่เกิดขึ้นต่อผิวหนัง⁴⁷ มีการศึกษาให้อาสาสมัครรับประทาน n-3 PUFA เป็นเวลา 3-6 เดือน พบว่าระดับ

n-3 PUFA ในผิวหนังเพิ่มขึ้นจาก 2% เป็น 24% ของจำนวนกรดไขมันทั้งหมด และพบว่าช่วยลดความแดงจากรังสี UVB, ลดการสร้าง PGE₂, และเพิ่มระดับที่ทนได้ของรังสี UVA ในผู้ป่วย polyphenols light eruption (PLE)^{48,49} อีกหลายงานวิจัยพบว่า n-3 PUFA มีประสิทธิภาพในการป้องกันอันตรายจากรังสี UV, ป้องกันการเกิดการกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็งในมนุษย์ เนื่องจากสาร EPA ช่วยลดการสร้าง PGE₂ ซึ่งทำหน้าที่กดภูมิคุ้มกัน⁵⁰ นอกจากนี้มีการศึกษาประเภท case-control ในมนุษย์ที่รับประทานปลาปริมาณมาก พบว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา⁵¹ อย่างไรก็ตาม คงต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพของ n-3 PUFA ในระยะยาวต่อไป

7. Tea polyphenols

ใบชา ประกอบด้วยสาร polyphenol มากมาย เช่น catechin, theflavin, และ thearubigin ในห้องปฏิบัติการเราพบว่าสาร polyphenol ในใบชาทำหน้าที่เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ กำจัด reactive oxygen และ nitrogen species ในสัตว์ทดลองพบว่าสาร polyphenol สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งที่ผิวหนัง, ปอด, ลำไส้ใหญ่, ตับและตับอ่อน โดยยับยั้งการ oxidized DNA base และ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ในอนาคตจึงน่าที่จะมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของสาร polyphenol ในการเป็นสารแอนติออกซิแดนท์ภายในร่างกายมนุษย์ต่อไป⁵²

8. Lutein

เป็นสารที่พบได้ในผักที่มีสีเขียวเข้ม เช่น กี้วี่, บร็อคโคลี่, ผักขม, กะหล่ำปลี ฯลฯ เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ที่สามารถกำจัด ROS ที่เกิดขึ้นจากแสงแดด ป้องกันผิวหนังจากอันตรายของรังสี UV⁵³

9. Co-enzyme Q 10 (Ubiquinone)

ขบวนการรุกรานของผิวหนังเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ cellular oxidation และอาจเนื่องจากระดับของ antioxidants co-enzyme Q10 ในร่างกายลดลง สาร co-enzyme Q10 สามารถต่อสู้กับ oxidative stress ที่เกิดขึ้นจากรังสี UVA, ป้องกันการทำลาย DNA และลดการสร้างเอนไซม์ collagenase ใน dermal fibroblast⁵⁴

สรุป

เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังในปัจจุบันเพิ่มมากขึ้นจากผลของรังสี UV ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการเร่งพัฒนาสารแอนติออกซิแดนท์ ชนิดรับประทาน เพื่อช่วยป้องกันอันตรายจากแสงแดด ปัญหาที่พบคือ ส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง เซลล์เพาะเลี้ยง ซึ่งไม่อาจเป็นตัวแทนที่ดีได้ จึงควรที่จะมีการศึกษาทดลองในมนุษย์ต่อไป

References

- Diffey BL. Human exposure to ultraviolet radiation. In: Hawk JLM, ed. Photodermatology. London: Arnold, 1999.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr 1995; 61: 638S-645S.
- Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg 1996; 22: 217-26.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146: 1-6.
- Gil EM, Kim TH. UV-induced immune suppression and sunscreen. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2000; 16: 101-10.
- Halliwell B. Reactive oxygen species in pathology with special reference to the skin. In: Fuchs J, Packer L, eds. Oxidative Stress in Dermatology. New York: Marcel Dekker Inc., 1993.
- Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, l-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. Free Radic Biol Med 1998; 25: 848-73.
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch Dermatol 2002; 138: 1462-70.
- Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. Annu Rev Immunol 1996; 14: 649-83.
- Bode AM, Dong Z. Signal transduction pathways: targets for chemoprevention of skin cancer. Lancet Oncol 2000; 1: 181-8.
- Saliou C, Kitazawa M, McLaughlin L, et al. Antioxidants modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF-kappa-B activation in a human keratinocyte cell line. Free Radic Biol Med 1999; 26: 174-183.
- DeForge LE, Preston AM, Takeuchi E, Kenney J, Boxer LA, Remick DG. Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress. J Biol Chem 1993; 268: 25568-76.
- Rhodes LE, Belgi G, Parslew R, McLoughlin L, Clough GF, Friedmann PS. Ultraviolet-B-induced erythema is mediated by nitric oxide and prostaglandin E₂ in combination. J Invest Dermatol 2001; 117: 880-5.
- de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002; 15: 316-20.
- Health Effects from Ultraviolet Radiation. Report on an Advisory Group on Non-ionising Radiation. Documents of the NRPB, Volume 13, 2002.
- Gilchrest BA. A review of skin ageing and its medical therapy. Br J Dermatol 1996; 135: 867-75.
- Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002; 18: 262-9.
- Vessey DA. The cutaneous antioxidant system. In: Fuchs J, Packer L, eds. Oxidative Stress in Dermatology. New York: Marcel Dekker Inc., 1993.
- Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 1-19.
- Stratton SP, Liebler DC. Determination of singlet oxygen-specific versus radical-mediated lipid peroxidation in photosensitized oxidation of lipid bilayers: effect of beta-carotene and alpha-tocopherol. Biochemistry 1997; 36: 12911-20.
- Methews-Roth MM, Pathak MA, Parrish J, et al. A clinical trial of the effects of oral beta-carotene on the responses of human skin to solar radiation. J Invest Dermatol 1972; 59: 349-53.
- Suhonen R, Plosila M. The effect of beta-carotene in combination with canthaxanthin, Ro 8-8427 (Phenoro), in treatment of polymorphous light eruptions. Dermatologica 1981; 163: 172-6.
- Kune GA, Bannerman S, Field B, et al. Diet, alcohol, smoking, serum beta-carotene, and vitamin A in male nonmelanocytic skin cancer patients and controls. Nutr Cancer 1992; 18: 237-44.
- Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. Ann Epidemiol 1992; 2: 231-9.
- van Dam RM, Huang Z, Giovannucci E, et al. Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. Am J Clin Nutr 2000; 71: 135-41.
- Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and

- squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 789-95.
27. Mathews- Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LC, Kass EH. Beta-carotene as a photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 1970; 282: 1231-4.
 28. Mathews- Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LC, Kass EH. Beta-carotene as an oral photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria. *JAMA* 1974; 228: 1004-8.
 29. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defence mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 260-5.
 30. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1355-62.
 31. Mireles-Rocha H, Galindo I, Huerta M, Trujillo-Hernandez B, Elizalde A, Cortes-Franco R. UVB photoprotection with antioxidants: effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 21-4.
 32. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 1006-12.
 33. Dreher F, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. *Br J Dermatol* 1998; 139: 332-9.
 34. Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 611-25.
 35. Eberlein-Konig B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Dermatol* 1998; 38: 45-8.
 36. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrist BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1257-61.
 37. McArdle F, Rhoder LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ. Effects of oral vitamin E and β -carotene supplementation on UVR-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr*, in press.
 38. Rafferty TS, Green MH, Lowe JE, et al. Effects of selenium compounds on induction of DNA damage by broadband ultraviolet radiation in human keratinocytes. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1001-9.
 39. Ia Ruche G, Cesarini JP. Protective effect of oral selenium plus copper associated with vitamin complex on sunburn cell formation in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8: 232-5.
 40. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 630-9.
 41. Gonzalez S, Pathak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by polypodium leucotomos. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 45-56.
 42. Gonzalez S, Alcaraz MV, Cuevas J, et al. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* (Difur) modulates Th1/Th2 cytokines balance in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. *Anticancer Res* 2000; 20: 1567-76.
 43. Gonzales S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in the human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 50-60.
 44. Middelkamp-Hup M, Pathak M, Swindells K, Fitzpatrick T, Gonzalez S. *Polypodium leucotomos* extract protects against UV-induced skin damage. *World Congress of Dermatology*. Paris 2002; 1829.
 45. Middelkamp-Hup M, Pathak M, Parrado C, et al. Orally administered *Polypodium leucotomos* extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 41-9.
 46. Budowski P. The omega-3 fatty acid peroxidation paradox. *Redox Rep* 1996; 2: 75-7.
 47. Orengo IF, Black HS, Wolf JE Jr. Influence of fish oil supplementation on the minimal erythema dose in humans. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 219-21.
 48. Rhodes LE, O'Farrell S, Jackson MJ, Friedmann PS. Dietary fish-oil supplementation in humans reduces UVB-erythema sensitivity but increases epidermal lipid peroxidation. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 151-4.
 49. Rhodes LE, Durham BH, Fraser WD, Friedmann PS. Dietary fish oil reduces basal and ultraviolet B-generated PGE_2 levels in skin and increases the threshold to provocation of polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 532-5.
 50. Shahbakhti H, Watson REB, Azurdia RM, Ferreira C, Garmyn M, Rhodes LE. Effect of systemic omega-3 fatty acids on basal and UVR-induced expression of pro-inflammatory mediators TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 and PGE_2 in human skin. *Photochem Photobiol* 2004; 80: 231-5.
 51. Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 235-8.
 52. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr* 2003; 133: 3275S-84S.
 53. Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004; 150: 57-83.
 54. Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al. Coenzyme Q10 a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 1999; 9: 371-8.