



สารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดรอยคล้ำรอบดวงตาและถุงใต้ตาในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

กริพิทย์ สุนัข

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี

ติดต่อผู้พิมพ์: titanicto@hotmail.com

บทคัดย่อ

ผิวหนังบริเวณรอบดวงตามีความบางมากกว่าบริเวณอื่นของร่างกาย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสีผิวได้ง่าย รอยคล้ำรอบดวงตาเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากการสะสมของรงควัตถุ ได้แก่ ฮีโมโกลิน บิลิรูบิน และเมลานินในชั้นผิวหนัง โดยรงควัตถุเหล่านี้เกิดจากการสลายตัวของฮีโมโกลินในเม็ดเลือดแดงภายหลังจากที่มีการรั่วออกนอกหลอดเลือด รอยคล้ำรอบดวงตายังสามารถเกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์เมลานินในผิวหนัง ถุงใต้ตานี้เกิดจากการสะสมของพลาสมาในผิวหนังซึ่งเป็นผลมาจากการซึมผ่านได้มากขึ้นของหลอดเลือด จึงได้มีการคิดค้นสารสำคัญเพื่อผสมในเครื่องสำอางสำหรับลดรอยคล้ำรอบดวงตา ได้แก่ ไครซิน สารสกัดสำหรับวัยเหี่ยว ฟูแคน กาแล็กแทน วิตามินเค และสารสกัดจากพืช โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ได้แก่ ไครซินซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่ใช้สลายบิลิรูบิน สารสกัดสำหรับวัยเหี่ยวซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่ใช้สลายฮีโมโกลิน ฟูแคนและกาแล็กแทนซึ่งสามารถลดการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามกลไกของวิตามินเคและสารสกัดจากพืชในการลดรอยคล้ำรอบดวงตายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ส่วนสารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดถุงใต้ตานี้ ได้แก่ เฮสเพอริดินเมทิลซาลิโคน อะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 และอนุพันธ์ของกรดแกลลิก เฮสเพอริดินเมทิลซาลิโคนมีฤทธิ์ลดการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด อะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการไกลโคซิเลชันและการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด ในขณะที่อนุพันธ์ของกรดแกลลิกออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการไหลเวียนของน้ำเหลือง จากการทดสอบประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผสมสารสำคัญดังกล่าวในอาสาสมัคร พบว่าสามารถลดรอยคล้ำรอบดวงตาและถุงใต้ตาได้ในอาสาสมัครส่วนใหญ่

คำสำคัญ: รอยคล้ำรอบดวงตา, ถุงใต้ตา, สารสำคัญ, ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

ANTI-DARK CIRCLE EYE AND ANTI-BAG EYE ACTIVE INGREDIENTS IN COSMETIC PRODUCTS

Thirapit Subongkot

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi

Corresponding author: titanicto@hotmail.com

ABSTRACT

Since the skin around the eyes is thinner than the others and blood vessels are very fragile, it is susceptible to discoloration. Dark circle eyes result from several causes such as skin accumulation of pigments which are heme, bilirubin and iron. These pigments occurred from hemoglobin degradation of red blood cells after leakage out of blood vessels. Dark circle eyes are also caused by abnormal melanin synthesis in the skin. Eye bag or puffiness results from plasma retention in the skin as a consequence of high permeability of blood vessels. The anti-dark circle eye and anti-bag eye active ingredients with various mechanisms have been developed for cosmetic products. The anti-dark circle eye active ingredients are chrysin, seaweed extract, fucan, galactan, vitamin K and plant extracts. To decrease dark circle eyes, chrysin stimulates bilirubin degradation enzyme while seaweed extract stimulates heme degradation enzyme. Fucan and galactan decrease dark circle eyes by reducing vascular permeability. However, the mechanism of vitamin K and plant extracts in dark circle eye reduction is still unknown. The anti-bag eye active ingredients are hesperidin methyl chalcone, acetyl tetrapeptide-5 and gallic acid derivatives. In order to decrease eye bag, hesperidin methyl chalcone reduces vascular permeability whereas acetyl tetrapeptide-5 inhibits glycation and vascular permeability. Gallic acid derivatives reduce eye puffiness by improving lymphatic circulation. The efficacy tests of anti-dark circle eye and anti-bag eye agents in human volunteers show good outcomes in most subjects.

Keywords: dark circle eyes, bag eyes, active ingredients, cosmetic products

บทนำ

รอยคล้ำรอบดวงตาและถุงใต้ตาเป็นปัญหาของผิวหนังที่เกิดได้ในผู้ที่อายุน้อยไปจนถึงผู้สูงอายุ แม้ว่าจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพแต่ก็สร้างความกังวลให้กับผู้ที่ประสบปัญหาได้ ในท้องตลาดจึงมีผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสรรพคุณในการช่วยลดรอยคล้ำและถุงใต้ตาได้ ซึ่งในผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะมีสารสำคัญที่สามารถลดรอยคล้ำและถุงใต้ตามสมอยู่ สารสำคัญที่ผสมอยู่ในเครื่องสำอางนี้ได้รับการคิดค้นจากบริษัทที่วิจัยและพัฒนาสารสำคัญสำหรับเครื่องสำอาง โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันออกไป สารสำคัญเหล่านี้ได้รับการทดสอบทั้งแบบภายนอกร่างกาย (*in vitro*) และการทดสอบประสิทธิภาพในทางคลินิกโดยใช้อาสาสมัครก่อนออกจำหน่ายให้บริษัทผู้ผลิตนำไปผสมในเครื่องสำอาง

สาเหตุของรอยคล้ำรอบดวงตาและถุงใต้ตา

รอยคล้ำรอบดวงตา (dark circles หรือ periorbital hyperpigmentation หรือ infraorbital dark circles) หมายถึง การที่ผิวหนังบริเวณโดยรอบดวงตา (infraorbital skin หรือ periorbital region) มีสีคล้ำมากกว่าผิวหนังบริเวณใบหน้าโดยสามารถเกิดได้ทั้งบริเวณเปลือกตา (eye lids) และบริเวณใต้ดวงตา หรือเกิดเฉพาะบริเวณใต้ดวงตาเท่านั้น^{1,2} ส่วนถุงใต้ตา (eye bags หรือ puffiness) นั้น หมายถึง การบวมเพียงเล็กน้อย (minor puffiness) ของผิวหนังบริเวณใต้ดวงตาเท่านั้น² ผิวหนังบริเวณรอบดวงตานั้นนอกจากมีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากแล้วยังมีความบางมากกว่าบริเวณอื่นของร่างกาย³ เพราะเป็นบริเวณที่มีชั้นไขมันใต้ผิวหนังน้อยหรืออาจไม่มี⁴ ทำให้เป็นบริเวณที่มีความเปราะบางซึ่งสามารถเกิดถุงและรอยคล้ำขึ้นได้ง่าย ทั้งจากความอ่อนล้า ความกังวล ความเครียด ภูมิแพ้ และการพักผ่อนไม่เพียงพอ²

ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) นั้น จะมีเลือดมาเลี้ยงจากเส้นเลือดฝอยในชั้นผิวหนังแท้ (dermis) ในภาวะที่ร่างกายพักผ่อนไม่เพียงพอ เส้นเลือดในผิวหนัง

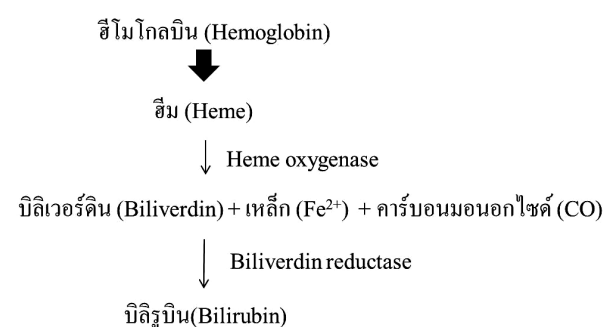
บริเวณรอบดวงตาจะขาดความยืดหยุ่นและมีสภาพการซึมผ่านได้ (permeability) เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการรั่วของเซลล์เม็ดเลือดแดง (red blood cells) ออกนอกหลอดเลือด ส่งผลให้เซลล์เม็ดเลือดแตก (hemolysis) เนื่องจากความดันออสโมซิสที่เปลี่ยนแปลงไปส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ออกมา ฮีโมโกลบินจะสลายตัวกลายเป็นรงควัตถุ (pigment) ออกสู่เนื้อเยื่อของผิวหนังโดยรอบและสะสมในผิวชั้นหนังกำพร้าและผิวหนังแท้ จึงทำให้เกิดรอยคล้ำใต้ดวงตาขึ้น นอกจากนี้ยังเกิดการรั่วไหลของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อของผิวหนัง ซึ่งหากไม่สามารถกำจัดโดยระบบน้ำเหลืองได้ทัน จะส่งผลให้เกิดถุงใต้ตาขึ้นในที่สุด⁴

วัฏจักรการสลายตัวของฮีโมโกลบิน (hemoglobin degradation cycle)

ภายในเม็ดเลือดแดงมีฮีโมโกลบินช่วยนำออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์ โดยในโครงสร้างของฮีโมโกลบินมีฮีม (heme) อยู่ 4 อนุ โดยแต่ละอนุของฮีมมีธาตุเหล็ก (iron) อยู่ 1 อะตอม การเกิดรอยคล้ำใต้ดวงตานี้เป็นผลมาจากการสลายตัวของฮีโมโกลบิน (รูปที่ 1) โดยมีขั้นตอนการสลายตัวดังนี้^{5,6}

- 1) การแตกออกของหลอดเลือด ทำให้เม็ดเลือดแดงรั่วไหลออกนอกหลอดเลือดและเกิดการแตกออกเนื่องจากแรงดันออสโมติกที่เปลี่ยนแปลงไป
- 2) ฮีม (มีสีแดง) และธาตุเหล็กถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดเลือดแดง
- 3) เอนไซม์ heme oxygenase ย่อยสลายฮีมเป็นบิลิเวอร์ดีน (biliverdin) ซึ่งเป็นสารที่มีสีม่วงดำ (violet dark green pigment)
- 4) สารบิลิเวอร์ดีนถูกเอนไซม์ biliverdin reductase เปลี่ยนเป็นบิลิรูบิน (bilirubin) ซึ่งมีสีส้มแดง (orange-red pigment) ทั้งบิลิรูบินและธาตุเหล็กมีการสะสมในผิวหนังจนเกิดเป็นรอยคล้ำขึ้น

อย่างไรก็ตามบิลิรูบินสามารถถูกกำจัดโดยเอนไซม์ uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UDP



รูปที่ 1 การสลายตัวของฮีโมโกลบิน

glucuronosyltransferase, UGT) ได้ แต่หาก UGT ไม่สามารถกำจัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ บิลิรูบินจะสะสมในผิวหนังจนเกิดรอยคล้ำรอบดวงตาขึ้น เอนไซม์ UGT นั้นร่างกายสร้างขึ้นมาจากยีนหลายชนิด แต่ชนิดที่มีความสำคัญในการสลายบิลิรูบินคือ UGT 1 family, polypeptide A1 (UGT1A1) แม้ว่าโดยส่วนใหญ่แล้วจะพบ UGT1A1 ในเซลล์ตับแต่สามารถพบได้ในผิวหนังด้วยเช่นกันซึ่งในผิวหนังนั้นเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) และไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) สามารถสร้างเอนไซม์นี้ขึ้นมาได้^{7,8} เอนไซม์ UGT1A1 ทำหน้าที่เปลี่ยน unconjugated bilirubin โดยใช้ glucuronic acid เกิดเป็นสาร conjugated bilirubin ที่สามารถละลายน้ำได้และขับออกทางปัสสาวะในที่สุด เรียกกระบวนการนี้ว่า glucuronide conjugation หรือ glucuronidation

ประเภทและอุบัติการณ์ของรอยคล้ำรอบดวงตา

รอยคล้ำรอบดวงตาสามารถจำแนกตามสาเหตุการเกิดออกได้เป็น 5 ประเภท^{9,10} คือ 1) ชนิดที่เกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือดฝอย (telangiectasia) จนสามารถมองเห็นเส้นเลือดฝอยได้ชัดเจน การขยายตัวของเส้นเลือดฝอยนี้ทำให้เกิดการรั่วไหลของเม็ดเลือดแดงออกนอกหลอดเลือดและสลายตัวกลายเป็นบิลิรูบินสะสมในผิวหนังดังที่ได้กล่าวไป 2) ชนิดที่ผิวหนังใต้ดวงตามีสีเข้มขึ้นเนื่องจากความผิดปกติของการสร้างเม็ดสี (เมลานิน) ในผิวหนังชั้นหนังกำพวด (constitutional hyper-

pigmentation) 3) ชนิดที่ผิวหนังใต้ดวงตามีสีเข้มขึ้นภายหลังการอักเสบของผิวหนัง (post-inflammatory hyperpigmentation) เช่น จากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) 4) รอยคล้ำซึ่งเกิดจากโครงสร้างของใบหน้าซึ่งแสงและเงามีผลทำให้เห็นเป็นรอยคล้ำรอบดวงตา (dark shadows from facial anatomic surface contours) รอยคล้ำชนิดนี้สามารถหายได้เมื่อมีการส่องไฟโดยตรงบนใบหน้า และ 5) จากสาเหตุอื่นๆ เช่น จากความหยาบคล้ำของผิว โรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) และภาวะทุพโภชนาการ เป็นต้น รอยคล้ำรอบดวงตานั้นอาจเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่งเพียงสาเหตุเดียวแต่ในบางคนอาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันได้ จากการศึกษาโดย Sheth และคณะ¹⁰ ในผู้ป่วยชาวอินเดียที่มาใช้บริการของโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยนอกด้านผิวหนังทั้งเพศชายและหญิงจำนวน 200 คน ที่มีอายุระหว่าง 16-45 ปี พบว่ามีความชุกของการเกิดรอยคล้ำรอบดวงตาอยู่ที่ร้อยละ 30.76 ส่วนใหญ่แล้วรอยคล้ำรอบดวงตาเกิดกับผู้ป่วยเพศหญิง (ร้อยละ 81) มากกว่าเพศชาย และส่วนใหญ่แล้วเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 16-25 ปี (ร้อยละ 47.5) โดยประเภทของรอยคล้ำที่พบมากที่สุดคือจากความผิดปกติของเม็ดสีในผิวหนัง (ร้อยละ 51.5) รองลงมาคือชนิดที่เกิดภายหลังการอักเสบของผิวหนัง (ร้อยละ 22.5) จากการชักประวัติยังพบว่ารอยคล้ำรอบดวงตามีความสัมพันธ์กับความเครียด (ร้อยละ 71)

จากการศึกษาโดย Huang และคณะ¹¹ เพื่อจำแนกประเภทของรอยคล้ำรอบดวงตา ในผู้ป่วยชาวไต้หวันจำนวน 65 คน ประกอบด้วยเพศชายจำนวน 8 คนและเพศหญิงจำนวน 57 คน โดยมีอายุระหว่าง 7-72 ปี (อายุเฉลี่ย 38.9 ปี) โดยใช้ Wood's lamp และคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonogram) พบว่าส่วนใหญ่ (ร้อยละ 78) เป็นรอยคล้ำรอบดวงตาชนิดที่เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน รองลงมาคือชนิดที่เกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด (ร้อยละ 14) ความผิดปกติของเม็ดสีในผิวหนัง (ร้อยละ 5) และจากโครงสร้างของใบหน้า (ร้อยละ 3) อย่างไรก็ตาม

จากการศึกษาโดย Ranu และคณะ¹² ในผู้ป่วยนอกที่มีรอยคล้ำรอบดวงตาชาวสิงคโปร์จำนวน 200 คน พบว่าโดยส่วนใหญ่เป็นชนิดที่เกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด (ร้อยละ 41.8) รองลงมาคือชนิดที่เกิดจากความผิดปกติของเม็ดสีในผิวหนัง (ร้อยละ 38.6) ชนิดที่เกิดภายหลังการอักเสบของผิวหนัง (ร้อยละ 12) และชนิดที่เกิดจากโครงสร้างของใบหน้า (ร้อยละ 11.4)

การรักษารอยคล้ำรอบดวงตา

วิธีการรักษารอยคล้ำรอบดวงตาในทางการแพทย์ ได้แก่ การทาครีมที่มีกรดวิตามินเอ (tretinoin) ความเข้มข้นร้อยละ 1 ซึ่งมีฤทธิ์รับกวนการขนส่งเม็ดสีในผิวหนัง แต่ก็มีผลข้างเคียงทำให้เกิดรอยแดง (erythema)¹³ การใช้ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ที่ใช้สร้างเมลานินในผิวหนัง จึงช่วยให้ผิวแลดูกระจ่างใสขึ้นได้ โดย Sarkar และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของไฮโดรควิโนนในการลดรอยคล้ำรอบดวงตาของผู้ป่วยจำนวน 25 คน โดยให้ทาครีมที่มีไฮโดรควิโนนความเข้มข้นร้อยละ 4 ก่อนนอน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 72 มีรอยคล้ำรอบดวงตาลดลง อย่างไรก็ตามไฮโดรควิโนนมีผลข้างเคียงทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis) และรอยดำหลังผิวหนังอักเสบ (post-inflammatory hyperpigmentation)^{13,14}

Vavouli และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาการใช้สารเคมีเพื่อช่วยผลัดเซลล์ผิว (chemical peeling) ซึ่งประกอบด้วยกรดไตรคลอโรอะซีติก (trichloroacetic acid) ความเข้มข้นร้อยละ 3.75 ร่วมกับกรดแลคติก (lactic acid) ความเข้มข้นร้อยละ 15 ในผู้ป่วยที่มีรอยคล้ำรอบดวงตาจำนวน 30 คน โดยทาสัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93) มีรอยคล้ำรอบดวงตาลดลง ส่วนผลข้างเคียงที่พบได้คือผิวหนังแดง บวม และแห้ง¹⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้กรดซาลิไซลิก (salicylic acid) ความเข้มข้นร้อยละ 30 เพื่อลดรอยคล้ำรอบดวงตาในผู้ป่วยจำนวน 25 คน โดยทาทุก 2 สัปดาห์

เป็นเวลา 10 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 47 มีรอยคล้ำรอบดวงตาลดลง¹⁴ วิธีอื่นที่นิยมใช้รักษารอยคล้ำรอบดวงตา เช่น การใช้แสงเลเซอร์เพื่อช่วยลดเมลานินในผิวหนัง และภาวะที่มีเส้นเลือดเพิ่มมากขึ้น (hypervascularity)¹³

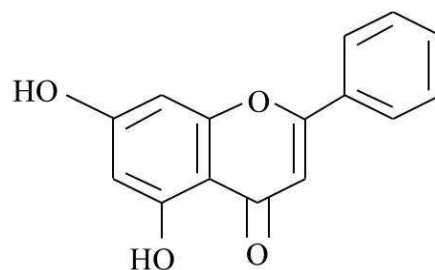
สารที่มีฤทธิ์ลดรอยคล้ำรอบดวงตา (anti-dark circle eyes)

การรักษารอยคล้ำรอบดวงตาโดยวิธีข้างต้นนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียง ด้วยเหตุนี้การใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางซึ่งมีสารสำคัญที่สามารถลดรอยคล้ำรอบดวงตาจึงช่วยเพิ่มความสะดวกและลดผลข้างเคียงที่เกิดกับผู้ใช้ได้ สารสำคัญในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางได้แก่

1. ไครซิน (chrysin)

ไครซินเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่พบในพืชสกุลกะทกรก (Passiflora หรือ passion flowers) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2 จากการทดสอบแบบภายนอกร่างกาย โดยใช้เซลล์ตับเพาะเลี้ยง (human HepG2) พบว่าไครซินในความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่สร้างเอนไซม์ UGT1A1 ซึ่งใช้กำจัดบิลิรูบินได้ เมื่อวัดการแสดงออกของยีนโดยใช้เทคนิค real time polymerase chain reaction (real time PCR) และ immunoblotting¹⁶

เนื่องจากกระบวนการอักเสบทำให้หลอดเลือดฝอยเกิดการขยายตัวและมีการรั่วไหลของเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งจะทำให้เกิดการสะสมของบิลิรูบินในผิวหนังชั้นในที่สุด



รูปที่ 2 โครงสร้างของไครซิน

ดังนั้นสารที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบจึงน่าจะช่วยลดรอยคล้ำได้ดวงตาได้ จากการศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของโครซินโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงแมคโครฟาจ (Raw264.7) ซึ่งใช้ลิโพพอลิแซ็กคาไรด์ในการเหนี่ยวนำให้เซลล์สร้าง mRNA ของเอนไซม์ cyclooxygenase 2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ พบว่าโครซินที่มีความเข้มข้น 2.5 ไมโครโมลาร์ สามารถลดการแสดงออกของยีนที่สร้างเอนไซม์ cyclooxygenase 2 ได้ เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค real time PCR¹⁷

โครซินเป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอาง ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดใช้ชื่อการค้าว่า Haloxyl มีส่วนประกอบคือ โครซิน น้ำ กลีเซอริน steareth-20, N-hydroxysuccinimide, palmitoyl oligopeptide และ palmitoyl tetrapeptide-3 โดยบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ผสม Haloxyl ในเครื่องสำอางในความเข้มข้นร้อยละ 2¹⁸ (ตารางที่ 1) จากการทดสอบในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 22 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 32.7 ± 12 ปี ซึ่งมีรอยคล้ำรอบดวงตา โดยให้ทาเจลที่มี Haloxyl ความเข้มข้นร้อยละ 2 ที่รอบดวงตาข้างขวา ในขณะที่รอบดวงตาข้างซ้ายทาเจลที่ไม่มี Haloxyl (ยาหลอก) เป็นเวลา 56 วัน โดยอาสาสมัครจะถูกถ่ายภาพบริเวณดวงตาทั้งสองข้างในวันแรกก่อนเริ่มทาเจลและในวันที่ 56 จากนั้นจึงนำภาพที่ได้มาวิเคราะห์สีแดง เขียว และน้ำเงินบริเวณใต้ดวงตาโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการทาเจลพบว่า ร้อยละ 60 ของอาสาสมัครมีรอยคล้ำใต้ดวงตาที่ลดลง¹⁸

2. สารสกัดสาหร่ายทะเล (seaweed extract)

เป็นสารสกัดจากวัตถุดิบของสาหร่ายทะเลที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Fucus vesiculosus* ซึ่งสามารถสกัดได้โดยใช้สาหร่ายทะเลร้อยละ 1.5 ไปหมักในน้ำเป็นเวลา 1 คืนที่อุณหภูมิห้อง ก่อนจะนำไปกรองด้วยเมมเบรนที่มีรูพรุนขนาด 0.22 ไมครอน¹⁹ จากการศึกษาแบบภายนอก

ร่างกายโดยใช้เซลล์เคราติโนไซต์พบว่า สารสกัดสาหร่ายทะเลสามารถกระตุ้นการสร้าง mRNA ที่ใช้สร้างเอนไซม์ heme oxygenase type 1 เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค real time PCR เพื่อใช้สลายฮีโมได้^{19,20} เมื่อทดสอบโดยเซลล์เพาะเลี้ยงไฟโบรบลาสต์ พบว่าสารสกัดสาหร่ายทะเลสามารถกระตุ้นให้เซลล์มีการสร้าง collagen type 1 ได้ เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค immunoassay^{19,20} นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดสาหร่ายทะเลมีฤทธิ์ด้านการออกซิเดชันเมื่อทดสอบด้วยวิธี DPPH และยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบโดยการยับยั้งการหลั่ง interleukin 8 ในเซลล์เพาะเลี้ยงเคราติโนไซต์ได้ด้วย^{19,20}

สารสกัดสาหร่ายทะเลเป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอาง มีชื่อการค้าว่า Shadownyl มีส่วนประกอบคือ สารสกัดสาหร่ายทะเล น้ำ แชนแทนกัม hexylene glycol และ caprylyl glycol โดยบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ผสม Shadownyl ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในความเข้มข้นร้อยละ 1-2²¹ (ตารางที่ 1) จากการทดสอบในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 27 คน อายุระหว่าง 18-65 ปี ที่มีรอยคล้ำใต้ดวงตา โดยให้ทาครีมที่มี Shadownyl ในความเข้มข้นร้อยละ 2 บริเวณรอบดวงตา วันละสองครั้ง เป็นเวลาสองสัปดาห์ จากนั้นจึงถ่ายภาพบริเวณรอบดวงตาโดยใช้เครื่องมือ Canfield VISIA-CR ซึ่งสามารถประเมินความสว่างของผิวได้ พบว่าที่เวลา 2 สัปดาห์ การทาครีมที่มี Shadownyl ร้อยละ 2 สามารถทำให้รอยคล้ำใต้ดวงตาลดลงดูสว่างขึ้นและลดพื้นที่ของรอยคล้ำใต้ดวงตา²¹

3. ฟูแคน (fucan)

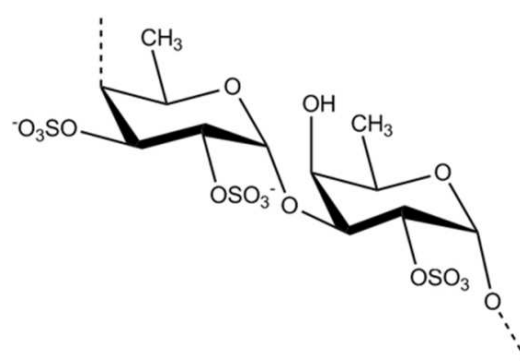
ฟูแคนเป็นสารในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อยคือ แอล-ฟูโคส อย่างไรก็ตามฟูแคนอาจมีสารอื่นๆ (ในปริมาณที่น้อยกว่าฟูโคส) อยู่ในโครงสร้างด้วย เช่น ไฮโลส แมนโนส กรดยูโรนิค กรดกลูโกลิโคส หรือกลูโคส²² โดยหากในโครงสร้างของแอล-

ตารางที่ 1 สารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดรอยคล้ำรอบดวงตา ชื่อการค้า ส่วนประกอบ ปริมาณที่แนะนำให้ผสมในตำรับเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารสำคัญชนิดนั้นผสมอยู่

สารสำคัญ	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ	ปริมาณที่แนะนำให้ผสม (ร้อยละ)	ตัวอย่างชื่อการค้าของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารสำคัญผสมอยู่
Chrysin	Haloxyl	น้ำ glycerin steareth-20 N-hydroxysuccinimide chrysin palmitoyl oligopeptide และ palmitoyl tetrapeptide-3	2	1) L'Oreal: youth code pre-essence 2) Maybelline instant age rewind eraser dark circles treatment concealer
Fucus extract	Shadownyl	น้ำ algae extract hexylene glycol caprylyl glycol และ xanthan gum	1-2	Dark circle corrector creme by Jem skin care systems
Fucan and Galactan	Aldavine 5X	น้ำ sorbitol <i>Ascophyllum nodosum</i> extract และ <i>Asparagopsis armata</i> extract	0.2-1	1) La Mer: The eye balm intense 2) Provamed age corrector eye serum
Phytonadione	-	Phytonadione	1-2	Oriental princess natural intensive c glowing eye essence

ฟูโคส มีเกลือซัลเฟต จะเรียกสารประกอบนี้ว่าฟูคอยแดน (fucoidan) (รูปที่ 3) ฟูแคนมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 0.1-100 kDa สามารถสกัดได้จากผนังเซลล์ของส่วนที่อยู่เหนือดิน (shoots) ของสาหร่ายทะเลสีน้ำตาลมีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Ascophyllum nodosum*^{23,24} ฟูแคนเป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอางมีชื่อการค้าว่า Aldavine 5X²⁴ (ตารางที่ 1)

ฟูแคนสามารถสกัดได้โดยการต้มสาหร่ายทะเลสีน้ำตาลในน้ำที่อุณหภูมิ 80-95 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10-16 ชั่วโมง จะได้ฟูแคนที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 100 kDa จากนั้นจึงนำสารละลายฟูแคนที่ได้ไปลดขนาดโดยการไฮโดรไลซิสในสภาวะที่เป็นกรด จะได้ฟูแคนที่มี



รูปที่ 3 โครงสร้างของฟูคอยแดน

น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 5-25 kDa และกำจัดแร่ธาตุออกโดยวิธีการกรองระดับนาโน (nanofiltration) วิธีนี้จะได้สารฟูคอยแดน ซึ่งมีฟูโคสประมาณร้อยละ 25-35 ของ

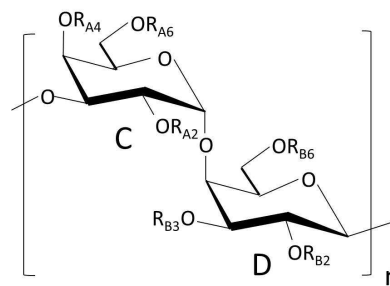
น้ำหนักแห้ง กรดยูโรนิกประมาณร้อยละ 12-20 ของน้ำหนักแห้ง และซัลเฟตร้อยละ 15-25 ของน้ำหนักแห้ง²⁴

เนื่องจากเซลล์เคราติโนไซต์และไฟโบรบลาสต์สามารถผลิต vascular endothelial growth factor (VEGF) และ prostaglandin E2 (PGE 2) โดย PGE 2 จะกระตุ้นให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว ในขณะที่ VEGF จะส่งเสริมให้หลอดเลือดเกิดสภาพการซึมผ่านได้ (microcapillary permeability) เพิ่มขึ้น ทั้ง PGE 2 และ VEGF จึงกระตุ้นให้เกิดการรั่วของเม็ดเลือดแดงออกนอกหลอดเลือดได้มากขึ้นและเป็นสาเหตุของรอยคล้ำรอบดวงตาในที่สุด²⁴ เมื่อนำพวดยูคัยด์ที่สกัดได้จากวิธีข้างต้นมาทดสอบแบบภายนอกร่างกายโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงเคราติโนไซต์ ซึ่งได้รับสาร phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (สาร PMA สามารถกระตุ้นให้เซลล์หลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ interleukin-8, PGE 2 และ VEGF) แล้ววัดปริมาณ interleukin-8, PGE 2 และ VEGF โดยใช้ชุดทดสอบ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) พบว่าสารพวดยูคัยด์ที่ความเข้มข้น 0.6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งการสร้าง interleukin-8, PGE 2 และ VEGF ได้²⁴

4. กาแล็กแทน (galactan)

กาแล็กแทน (รูปที่ 4) เป็นสารในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อยคือกาแล็กโทสโดยอาจมีสารชนิดอื่นในโครงสร้างด้วย เช่น กลูโคส แมนโนส กรดยูโรนิก แรมโนส อะราบินอส หรือ ฟรุกโทส นอกจากนี้ยังสามารถพบสารอนินทรีย์เช่น ซัลเฟตในโครงสร้างได้ด้วยเช่นกัน²⁶ กาแล็กแทนมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 50-800 kDa สารกาแล็กแทนสามารถสกัดได้จากผนังเซลล์ของส่วนที่อยู่เหนือดินของสาหร่ายทะเลสีแดงมีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Asparagopsis armata*²⁴

กาแล็กแทนสามารถสกัดได้โดยการแช่สาหร่ายทะเลสีแดงในน้ำที่พีเอชเท่ากับ 8 ที่อุณหภูมิ 60-80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง จากนั้นจึงนำส่วนในมา



รูปที่ 4 โครงสร้างของกาแล็กแทน เมื่อ D อยู่ในรูป dextro R_{A2} คือ H หรือ SO₃ R_{A4} คือ H หรือ SO₃ R_{A6} คือ H CH₃ หรือ SO₃ R_{B2} คือ H CH₃ หรือ SO₃ R_{B3} คือ H และ R_{B6} คือ H หรือ SO₃ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 25)

กรองและตกตะกอนด้วยแอลกอฮอล์เพื่อแยกเอาสารกาแล็กแทนออกมาและกำจัดแร่ธาตุโดยวิธีการกรองระดับนาโน สารกาแล็กแทนที่สกัดโดยใช้วิธีนี้จะมีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 100 kDa จากการวิเคราะห์สารสกัดกาแล็กแทนที่ได้ พบว่ามีกาแล็กโทสร้อยละ 37 ของน้ำหนักแห้ง มีกรดยูโรนิกและซัลเฟตร้อยละ 3 และร้อยละ 27 ของน้ำหนักแห้งตามลำดับ²⁴

เมื่อนำกาแล็กแทนที่สกัดได้จากวิธีข้างต้นมาทดสอบแบบภายนอกร่างกายโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงเคราติโนไซต์ ซึ่งได้รับสาร PMA ที่มีความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แล้ววัดปริมาณ interleukin-8, PGE 2 และ VEGF โดยใช้ชุดทดสอบ ELISA พบว่ากาแล็กแทนในความเข้มข้น 0.06 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยับยั้งการสร้าง PGE 2 และ VEGF ได้²⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าสารผสมระหว่างพวดยูคัยด์และกาแล็กแทนในอัตราส่วน 2.5:1, 10:1 และ 40:1 โดยน้ำหนัก สามารถยับยั้ง interleukin-8, PGE 2 และ VEGF ได้มากกว่าการใช้พวดยูคัยด์หรือกาแล็กแทนเพียงชนิดเดียว²⁴

สารผสมระหว่างพวดยูคัยด์และกาแล็กแทนในอัตราส่วน 10:1 โดยน้ำหนัก เป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอางมีชื่อการค้าว่า Aldavine 5X มีส่วนประกอบ คือ น้ำ โซร์บิทอล สารสกัดจาก

Ascophyllum nodosum และสารสกัดจาก *Asparagopsis armata* โดยบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ผสม Aldavine 5X ในเครื่องสำอางในความเข้มข้นร้อยละ 0.2-1²⁷ (ตารางที่ 1)

จากการทดสอบในอาสาสมัครที่มีรอยคล้ำใต้ดวงตา โดยให้ทาผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มี Aldavine 5X ความเข้มข้นร้อยละ 1 วันละสองครั้ง ที่ผิวหนังบริเวณรอบดวงตาข้างซ้าย ในขณะที่ข้างขวาได้รับยาหลอกติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน จากนั้นประเมินโดยใช้เครื่องมือวัดสีน้ำเงินของผิวหนังบริเวณรอยคล้ำใต้ดวงตาพบว่าอาสาสมัครทุกคนมีรอยคล้ำใต้ดวงตาที่ลดลง²⁷

5. วิตามินเค (vitamin K)

วิตามินเคเป็นวิตามินชนิดที่ละลายได้ดีในไขมัน (fat soluble vitamin) วิตามินเคที่พบในธรรมชาติสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ วิตามินเค 1 (vitamin K1 หรือ phytonadione หรือ phytomenadione หรือ phylloquinone) และวิตามินเค 2 (menaquinone) วิตามินเค 1 หรือไฟโทนาไดโอนเป็นรูปแบบที่พบได้ทั้งในพืชและสัตว์ ส่วนวิตามินเค 2 ร่างกายสามารถสังเคราะห์ได้โดยการเปลี่ยนจากวิตามินเค 1 ภายในตับและจากแบคทีเรียในลำไส้²⁸ เนื่องจากมีรายงานว่าวิตามินเคช่วยลดรอยฟกช้ำ (purpura หรือ bruising) ของผิวหนังโดยการกระตุ้นการไหลเวียนของเลือด^{29, 30} จึงได้มีการวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของวิตามินเคในการลดรอยคล้ำรอบดวงตา โดยเฉพาะที่มีสาเหตุจากหลอดเลือด

Mitsuishi และคณะ³¹ ได้ศึกษาผลของผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยไฟโทนาไดโอน ความเข้มข้นร้อยละ 2 วิตามินเอ (retinol) ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 วิตามินซี (magnesium ascorbyl phosphate) ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 และวิตามินอี (tocopherol) ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ต่อการลดรอยคล้ำรอบดวงตาในอาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจำนวน 57 คน เป็นเพศชาย 16 คนและเพศหญิง 41 คน มีช่วงอายุระหว่าง 22-57 ปี (อายุเฉลี่ย 34.5 ปี) โดยให้ทาผลิตภัณฑ์ดังกล่าวรอบดวงตา วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็น

เวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นจึงประเมินรอยคล้ำรอบดวงตาด้วยการถ่ายรูปและให้คะแนนโดยแพทย์และอาสาสมัครที่เข้ารับการทดสอบ ซึ่งพบว่าอาสาสมัครร้อยละ 72 มีรอยคล้ำรอบดวงตาที่ลดลง³¹

Ahmadraji และ Shatalebi³² ได้ศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะรอบดวงตาที่มีส่วนผสมของวิตามินเค 1 ร้อยละ 1 และคาเฟอีนร้อยละ 3 ในครีมพื้นของน้ำมันอีมู (emu oil base) ต่อการลดรอยคล้ำรอบดวงตาในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 11 คน โดยให้อาสาสมัครแปะแผ่นแปะที่มีสารสำคัญไว้รอบตาขวา ในขณะที่รอบตาซ้ายได้รับยาหลอก เป็นเวลา 1 ชั่วโมงต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นจึงประเมินความเข้มของสีผิวหนังบริเวณรอยคล้ำรอบดวงตาโดยใช้เครื่องมือ multi skin center MC 900 พบว่าอาสาสมัครทุกคนมีรอยคล้ำรอบตาขวาที่ลดลง³²

อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับกลไกในการลดรอยคล้ำรอบดวงตาของวิตามินเค และยังไม่มีการวิจัยประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่มีเฉพาะวิตามินเคเพียงอย่างเดียว

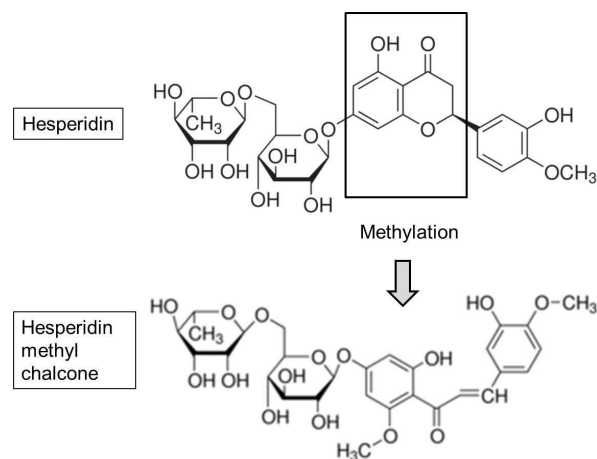
6. สารสกัดจากพืช (plant extracts)

Dhanalaxmi และ Pralhad³³ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่มีชื่อการค้าว่า Himalaya's under eye cream ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นสารสกัดจากพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Berginia ligulata* และ *Cipadessa baccifera* รวมถึงน้ำมันจากข้าวสาลี (*Triticum sativum*) ต่อการลดรอยคล้ำรอบดวงตาในอาสาสมัครจำนวน 50 คน แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 8 คน และเพศหญิงจำนวน 42 คน มีอายุเฉลี่ย 38 ปี โดยให้ทาครีมรอบดวงตาวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ จากนั้นจึงประเมินความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตาทั้งจากแพทย์และตัวอาสาสมัครเอง พบว่าอาสาสมัครร้อยละ 94 มีรอยคล้ำรอบดวงตาที่ลดลง ทางผู้วิจัยสันนิษฐานว่าการลดรอยคล้ำรอบดวงตาน่าจะเกิดจากผลรวมของสารสำคัญในสารสกัดดังกล่าว³³

สารที่มีฤทธิ์ลดถุงใต้ดวงตา (anti-puffiness or anti-bag eyes)

1. เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน (Hesperidin methyl chalcone)

เฮสเพอริดินเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ แต่เนื่องจากเฮสเพอริดินละลายน้ำได้น้อย จึงได้มีการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีให้ละลายน้ำดีขึ้น เพื่อให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้มากขึ้น โดยการเมทิลเลชันได้เป็นสารเฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน (รูปที่ 5) ซึ่งมีการละลายน้ำที่ดีขึ้น³⁴ เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน มีฤทธิ์ในการปกป้องหลอดเลือด (vasoprotective activity) จึงเป็นส่วนผสมในตำรับยาสำหรับรักษาโรคคิริดสีดวงทวารชนิดเฉียบพลัน (acute hemorrhoid) และโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรัง (chronic venous insufficiency)³⁴



รูปที่ 5 โครงสร้างของเฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 34)

เนื่องจากสารสื่อกลางของการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น interleukin (IL) และ tumor necrosis factor (TNF)-alpha สามารถเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดมีสภาพการซึมผ่านได้ (endothelial permeability) เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดและเกิดถุงใต้ตาขึ้นในที่สุด³⁵ จึงได้มีการนำเฮสเพอริดินเมทิลชาลโคนมาใช้ลดถุงใต้ดวงตา

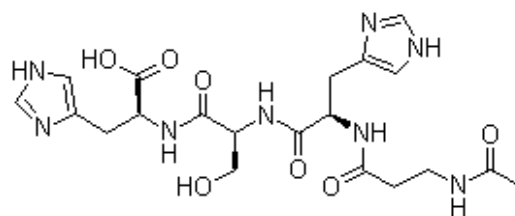
เนื่องจากมีรายงานการวิจัยว่า เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคนสามารถยับยั้งการสร้าง TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6 และ IL-10 ในหนูซึ่งได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบโดยการฉีดสารราจีแนนเข้าที่อุ้งเท้า (carrageenan-induced paw edema)³⁴

เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคนเป็นสารสำคัญในวัตถุบิ ก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอางมีชื่อการค้าว่า Eyeliss มีสารสำคัญ 3 ชนิด ได้แก่ 1) เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน 2) ไดเพปไทด์-2 และ 3) พาล์มิโทลิตเตตระเพปไทด์-3 มีส่วนประกอบคือ น้ำ กลีเซอริน เฮสเพอริดินเมทิลชาลโคน ไดเพปไทด์-2 พาล์มิโทลิตเตตระเพปไทด์-3 และ steareth-20 โดยแนะนำให้ผสม Eyeliss ในเครื่องสำอางในความเข้มข้นร้อยละ 3³⁵ (ตารางที่ 2)

จากการศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 20 คนที่มีอายุระหว่าง 40-60 ปี ซึ่งมีถุงใต้ดวงตาโดยให้ทาเจลที่มี Eyeliss ความเข้มข้นร้อยละ 3 วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 56 วัน จากนั้นจึงใช้เทคนิค Fringe projection เพื่อวิเคราะห์ความหนาของถุงใต้ตา พบว่าที่เวลา 56 วัน ร้อยละ 70 ของอาสาสมัครมีถุงใต้ตาลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการทาเจลที่มี Eyeliss³⁵

2. อะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 (acetyl tetrapeptide-5)

เพปไทด์นี้มีโครงสร้างคือ acetyl-alanine-histidine-serine-histidine (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 โครงสร้างของอะเซทิลเตตระเพปไทด์-5

นอกจากการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดจะเป็นสาเหตุให้เกิดถุงใต้ตาขึ้นแล้ว การสูญเสียความยืดหยุ่นของคอลลาเจนในผิวหนังจากกระบวนการ

ไกลเคชัน (glycation) ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดถุงใต้ตาได้เช่นกัน³⁶ ไกลเคชันเป็นปฏิกิริยาที่ไม่ใช้เอนไซม์ระหว่างน้ำตาลกับโปรตีน เช่น กลูโคสกับคอลลาเจน เป็นต้น กระบวนการไกลเคชันส่งผลให้โปรตีนคอลลาเจนในผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นจนเกิดถุงใต้ตาในที่สุด³⁶ จากการศึกษาแบบภายนอกร่างกายต่อการยับยั้งกระบวนการไกลเคชันระหว่างเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเทสและฟรุกโทส พบว่าอะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งกระบวนการไกลเคชันได้³⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าอะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 สามารถยับยั้งการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด เมื่อทดสอบแบบภายนอกร่างกายโดยใช้ fluorescein isothiocyanate-dextran (FITC-dextran) ในการแพร่ผ่านเซลล์เพาะเลี้ยง human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) ซึ่งจัดเรียงตัวเป็นเซลล์ชั้นเดียวบนเมมเบรน พบว่าอะเซทิลเตตระเพปไทด์-5

ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งการแพร่ผ่านของ FITC-dextran ได้ร้อยละ 50 ของกลุ่มควบคุม³⁶

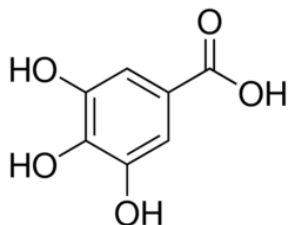
เพปไทด์นี้เป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอางมีชื่อการค้าว่า Eyeseryl โดยมีส่วนประกอบคือ น้ำและอะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 โดยแนะนำให้ผสม Eyeseryl ในเครื่องสำอางในความเข้มข้นร้อยละ 1-10³⁶ (ตารางที่ 2) จากการศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิง จำนวน 20 คน ที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี โดยการให้ทาครีมที่มี Eyeseryl ความเข้มข้นร้อยละ 10 วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 60 วัน พบว่าที่เวลา 14 วัน อาสาสมัครก็มีถุงใต้ตาลดลง และที่เวลา 30 วัน พบว่าอาสาสมัครมีความยืดหยุ่นของผิวหนัง (วัดโดยใช้ cutometer) เพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับ Eyeseryl³⁶

ตารางที่ 2 สารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดถุงใต้ตา ชื่อการค้า ส่วนประกอบ ปริมาณที่แนะนำให้ผสมในตำรับเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารสำคัญชนิดนั้นผสมอยู่

สารสำคัญ	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ	ปริมาณที่แนะนำให้ผสม (ร้อยละ)	ตัวอย่างชื่อการค้าของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารสำคัญผสมอยู่
Hesperidin methyl chalcone	Eyeliss	น้ำ glycerin hesperidin methyl chalcone steareth-20 dipeptide-2 และ palmitoyl tetrapeptide-3	3	1) Clinique repairwear intensive eye cream 2) Oriental princess : natural intensive c glowing eye essence
Acetyl tetrapeptide-5	Eyeseryl	น้ำและ acetyl tetrapeptide-5	1-10	1) Restylane eye serum 2) Dior capture totale multi-perfection eye treatment
Gallic acid และอนุพันธ์	Unisoorth EG-28	น้ำ propyl gallate gallyl glucoside และ epigallocatechin gallatyl glucoside	1-3	Exelia anti-wrinkle & firming eye cream

3. กรดแกลลิก (gallic acid) และอนุพันธ์

กรดแกลลิกจัดเป็นกรดฟีนอลิกชนิดหนึ่ง มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 โครงสร้างของกรดแกลลิก

กรดแกลลิกพบในพืช เช่น ใบชา องุ่น และผลไม้ตระกูลเบอร์รี่ เป็นต้น³⁷ เนื่องจากกรดแกลลิกละลายน้ำได้น้อย Chajra และคณะ³⁷ จึงได้ศึกษาประสิทธิภาพของอนุพันธ์ของกรดแกลลิกที่ละลายน้ำได้ดี 3 ชนิด ได้แก่ 1) กรดแกลลิก กลูโคไซด์ 2) อีพิกัลโลคาเทชินแกลเลต กลูโคไซด์ (epigallocatechin gallate glucoside) และ 3) โพรพิลแกลเลต(propyl gallate) ต่อการลดถุงใต้ตา จากการทดสอบแบบภายนอกร่างกายโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยง HMVEC พบว่าส่วนผสมของกรดแกลลิก กลูโคไซด์ อีพิกัลโลคาเทชินแกลเลตกลูโคไซด์ และ โพรพิลแกลเลต ความเข้มข้นร้อยละ 0.04 สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ใช้สร้าง vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3) ของหลอดเลือดน้ำเหลือง (lymphatic vessel) ซึ่งมีส่วนช่วยกระตุ้นการระบายน้ำเหลืองและกำจัดพลาสมาที่รั่วออกนอกหลอดเลือดเพื่อป้องกันการเกิดถุงใต้ตาและยังกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ใช้สร้างเอนไซม์ heme oxygenase type 1 (ช่วยการคลายตัวของหลอดเลือด) เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค real time PCR³⁷

กรดแกลลิกกลูโคไซด์ อีพิกัลโลคาเทชินแกลเลต กลูโคไซด์ และโพรพิลแกลเลตเป็นสารสำคัญในวัตถุดิบก่อนเตรียมเป็นตำรับเครื่องสำอางมีชื่อการค้าว่า Unisooth EG-28³⁷ โดยบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ผสม Unisooth EG-28 ในเครื่องสำอางความเข้มข้นร้อยละ

1-3³⁷ (ตารางที่ 2) จากการศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 25 คน โดยให้ทาครีมที่มีส่วนผสมของ Unisooth EG-28 ความเข้มข้นร้อยละ 3 ที่ดวงตาข้างซ้ายในขณะที่ดวงตาข้างขวาได้รับยาหลอกวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 30 วัน แล้วประเมินปริมาณของถุงใต้ตาโดยใช้เทคนิคการถ่ายภาพแบบสามมิติ (phase shift rapid *in-vivo* measurement of skin, PRIMOS) พบว่า ที่เวลา 15 วัน ถุงใต้ตาของข้างที่ได้รับ Unisooth EG-28 มีปริมาณน้อยกว่าข้างที่ได้รับยาหลอก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการทาครีมที่มี Unisooth EG-28 สามารถลดถุงใต้ตาได้³⁷

สรุป

รอยคล้ำรอบดวงตานั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากการสะสมของฮีม บิลิรูบิน และธาตุเหล็กในผิวหนัง โดยเป็นผลมาจากการสลายตัวของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงที่รั่วออกนอกหลอดเลือด รวมถึงจากความผิดปกติในการสร้างเม็ดสีในผิวหนัง ส่วนการเกิดถุงใต้ตานั้นเกิดจากการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดจนสะสมในชั้นผิวหนัง โดยที่ระบบน้ำเหลืองไม่สามารถกำจัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงมีผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารสำคัญซึ่งช่วยลดรอยคล้ำรอบดวงตาได้ด้วยกลไกต่างๆ เช่น ไครซิน สามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่ใช้สลายบิลิรูบิน สารสกัดสาหร่ายทะเลสามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่ใช้สลายฮีม เพื่อลดปริมาณของรงควัตถุที่สะสมในชั้นผิวหนัง พูแคนและกาแล็กแทนซึ่งสามารถลดการซึมผ่านได้ของหลอดเลือดจึงลดการรั่วไหลของเม็ดเลือดแดงออกนอกหลอดเลือดได้ ส่วนวิตามินเคและสารสกัดจากพืชยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด สารที่มีฤทธิ์ลดถุงใต้ตานั้น ได้แก่ เฮสเพอริดินเมทิลซาลิโคน มีฤทธิ์ลดการยอมให้ผ่านได้ของหลอดเลือด จึงช่วยลดการรั่วไหลของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด อะเซทิลเตตระเพปไทด์-5 มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการไกลเคชันซึ่งจะช่วยให้ผิวหนังมีความเต่งตึงและยืดหยุ่นมากขึ้น และอนุพันธ์ของกรดแกลลิกที่สามารถกระตุ้นการไหลเวียนของน้ำเหลืองซึ่งจะช่วยกำจัดพลาสมาที่สะสมในผิวหนัง อย่างไรก็ตามจากการทดสอบในมนุษย์

สารสำคัญแต่ละชนิดอาจมีประสิทธิภาพที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสาเหตุของรอยคล้ำรอบดวงตาในแต่ละคนและปัจจัย เช่น ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญ สูตรตำรับและสภาพผิวของแต่ละบุคคล

เอกสารอ้างอิง

- Sarkar R, Ranjan R, Garg S, Garg, VK., Sonthalia, S., Bansal, S. Periorbital Hyperpigmentation: A Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9:49–55.
- Freitag FM and Cestari TF. What causes dark circles under the eyes? *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:211–215.
- Souza DM, Ludtke C, Souza ER, Scandura KMP, Weber MB. Periorbital hyperchromia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3:233–239.
- Vrcek I, Ozgur O, Nakra T. Infraorbital Dark Circles: A Review of the Pathogenesis, Evaluation and Treatment. *Cutan Aesthet Surg*. 2016;9:65–72.
- Maines MD. Overview of Heme Degradation Pathway. *Curr Protoc Toxicol*. 2001; 9:9.1.
- Dennerly PA. Evaluating the beneficial and detrimental effects of bile pigments in early and later life. *Front Pharmacol*. 2012;22:1–5.
- Pham MA, Magdalou J, Siest G, Lenoir MC, Bernard BA, Jamoulle JC, et al. Reconstituted epidermis: a novel model for the study of drug metabolism in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1990;94:749–752.
- Vecchini F, Mace K, Magdalou J, Mahe Y, Bernard BA, Shroot B. Constitutive and inducible expression of drug metabolizing enzymes in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol*. 1995;132:14–21.
- Passeron T. Acquired hypermelanosis. In: Passeron T and Ortonne JP, editors. *Atlas of Pigmentary Disorders*. Adis;2016. p.57.
- Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol*. 2014;59:151–157.
- Huang YL, Chang SL, Ma L, Lee MC, Hu S. Clinical analysis and classification of dark eye circle. *Int J Dermatol*. 2014;53:164–170.
- Ranu H, Thng S, Goh BK, Burger A, Goh CL. Periorbital hyperpigmentation in Asians: an epidemiologic study and a proposed classification. *Dermatol Surg*. 2011;37:1297–1303.
- Gendler EC. Treatment of periorbital hyperpigmentation. *Aesthet Surg J*. 2005;25:618–624.
- Sarkar R, Ranjan R, Garg V. A comparative study of safety and efficacy between 4% hydroquinone and 30% salicylic acid peel in treatment of periorbital hyperpigmentation in dark-skinned patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68: AB187.
- Vavouli C, Katsambas A, Gregoriou S, Teodor A, Salavastru C, Alexandru A, et al. Chemical peeling with trichloroacetic acid and lactic acid for infraorbital dark circles. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12:204–209.
- Smith CM, Graham RA, Krol WL, Silver IS, Negishi M, Wang H, et al. Differential UGT1A1 induction by chrysin in primary human hepatocytes and HepG2 Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:1256–1264.
- Woo, KJ, Jeong, YJ, Inoue, H, Park, JW, Kwon, TK. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Lett*. 2005;579:705–711.
- Haloxyl marketing sheet. Available from http://www.qvsiete.com/wp-content/uploads/Haloxyl_Sederma-sheet.pdf cited on 27 October 2016.
- Sun Y and Chavan M, inventor; Basf Corporation, assignee. *Cosmetic Compositions Comprising Marine Plants*. United States patent US20140141035 A1. 12 November 2013.
- Chavan M, Sun Y, Litchauer J, Denis A. Fucus extract: cosmetic treatment for under-eye dark circles. *J Cosmet Sci*. 2014;65:103–113.
- Shadownyl data sheet. Available from <http://gmzcare.com/wpcontent/uploads/2014/08/Brochure.Shadownyl.03012013.pdf> cited on 30 October 2016.
- Senthilkumar K, Manivasagan P, Venkatesan J, Kim SK. Brown seaweed fucoidan: biological activity and apoptosis, growth signaling mechanism in cancer. *Int J Biol Macromol*. 2013;60:366–374.
- Jiang Z, Okimura T, Yokose T, Yamasaki Y, Yamaguchi K, Oda T. Effects of sulfated fucan, ascophyllan, from the brown Alga *Ascophyllum nodosum* on various cell lines: a comparative study on ascophyllan and fucoidan. *J Biosci Bioeng* 2010;110:113–117.

24. Thibodeau A, Lavoie A, Dionne P, Moigne JY, inventor; Les Biotechnologies Oceanova Inc., assignee. Polysaccharides compositions comprising fucans and galactans and their use to reduce extravasation and inflammation. Patent WO 2007028256 A2. 9 September 2005.
25. Delattre C, Fenoradosoa TA, Michaud P. Galactans: an overview of their most important sourcing and applications as natural polysaccharides. *Braz Arch Biol Technol.* 2011;54:1075-1092.
26. Haslin C, Lahaye M, Pellegrini M, Chermann JC. In vitro anti-HIV activity of sulfated cell-wall polysaccharides from gametic, carposporic and tetrasporic stages of the Mediterranean red alga *Asparagopsis armata*. *Planta Med.* 2001;67:301-305.
27. ALDAVINE 5X data sheet. Available from <http://truactivs.com/wp-content/uploads/2015/07/Aldavine-5X.pdf> cited on 2 November 2016.
28. Shearer MJ and Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100:530-547.
29. Elson ML. Topical phytonadione (vitamin K1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. *Cosmet Dermatol.* 1995;8:25-27.
30. Shah NS, Lazarus MC, Bugdodel R, Hsia SL, He J, Duncan R, et al. The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:241-244.
31. Mitsuishi T, Shimoda T, Mitsui Y, Kuriyama Y, Kawana S. The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3:73-75.
32. Ahmadraji F and Shatalebi MA. Evaluation of the clinical efficacy and safety of an eye counter pad containing caffeine and vitamin K in emulsified Emu oil base. *Adv Biomed Res.* 2015;4:10.
33. Dhanalaxmi UR and Patki PS. Evaluation of the clinical efficacy and safety of the under eye cream in the treatment of under eye dark circles and pigmentation. *Indian Med J.* 2009;103:115-120.
34. Pinho-Ribeiro FA, Hohmann MS, Borghi SM, Zarpelon AC, Guazelli CF, Manchope MF, et al. Protective effects of the flavonoid hesperidin methyl chalcone in inflammation and pain in mice: role of TRPV1, oxidative stress, cytokines and NF- κ B. *Chem Biol Interact.* 2015 25;228:88-99.
35. Eyeliss data sheet. Available from <http://www.longmidai.com/html/eyeliss.pdf> cited on 27 October 2016.
36. Eyeseryl data sheet. Available from <http://www.dermoday.com/dosyalar/1234888122.pdf> cited on 21 December 2016.
37. Chajra H, Auriol D, Schweikert K, Lefevre F. Targeting inflammatory pathways to reduce dark circles and puffiness. *SOFW J.* 2014;140:16-31.