



ประสิทธิผลของการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนต่อการพัฒนา คุณภาพผิวหน้า  
อาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด เปรียบเทียบกับ  
การฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี:  
การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า

ปริญญา อังสนันท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต  
ปีการศึกษา 2566

EFFICACY OF DEEP INTRADERMAL POLYCAPROLACTONE INJECTION IN  
SKIN QUALITY IMPROVEMENT IN THAI SUBJECTS: 5-POINT DEEP  
INTRADERMAL INJECTION VERSUS GENERALIZED MICRONEEDLE  
INTRADERMAL INJECTION (1 YEAR EVALUATION): A RANDOMIZED  
CONTROL, SPLIT-FACE, CLINICAL TRIAL

PARINYA ANGSANAN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Department of Anti-Aging and Regenerative Science,  
College of Integrative Medicine  
Dhurakij Pundit University  
Academic Year 2023



### ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ประสิทธิภาพของการจัดการ โพลีคาโพรแลกโตนต่อการพัฒนาคุณภาพผิวหน้า  
อาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการจัดเฉพาะจุด 5 ตำแหน่งตามผู้ผลิตกำหนด  
เปรียบเทียบกับ การจัดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผล ในระยะเวลา 1  
ปี : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า

เสนอโดย                      ปริญญา อังสนันท์

สาขาวิชา                      วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

กลุ่มวิชา                      เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์      ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

  
..... ประธานกรรมการ  
(พันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พืชา สุวรรณหิตาทร)

  
..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)

  
..... กรรมการ  
(ดร. นายแพทย์ธรรณัฐ วัฒนาสรณัฐ)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

  
..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 17 เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2562

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิผลของการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนต่อการพัฒนาคุณภาพผิวหนังอาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด เปรียบเทียบกับ การฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผล ในระยะเวลา 1 ปี: การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า
ชื่อผู้เขียน	ปริญญา อังสนันท์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มาศ ไม้ประเสริฐ
หลักสูตร	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ)
ปีการศึกษา	2566

### บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนผิวหนังด้วยการฉีดสาร 21% โพลีคาโพรแลคโตน (PCL) ในตัวทำละลายน้ำ ด้วยการฉีดสองรูปแบบคือ การฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) และการฉีดกระจายทั่วใบหน้า microneedle intradermal injection ในอาสาสมัครชาวไทยจำนวน 15 คน ด้วยการฉีดทั้งสองรูปแบบที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์ จากนั้นทำการศึกษาความยืดหยุ่นของผิวด้วยเครื่อง Cutometer MPA580 ริ้วรอยของผิวด้วยเครื่อง Visioscan VC98 และรูขุมขนด้วยเครื่อง Visia 7<sup>th</sup> Generation เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าวิธีการฉีด PCL ทั้งสองรูปแบบส่งผลต่อการสร้างคอลลาเจนในระยะเวลา 52 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความยืดหยุ่นของผิวที่ฉีดด้วยรูปแบบ 5-point deep intradermal injection บริเวณหน้าผากและแก้มเพิ่มขึ้น 91.2% ( $p=0.002$ ) และ 97.5% ( $p<0.001$ ) ในขณะที่การฉีดด้วยรูปแบบ microneedle intradermal injection เพิ่มขึ้น 78.9% ( $p=0.017$ ) และ 90.3% ( $p=0.003$ ) ริ้วรอยที่ฉีดด้วยรูปแบบ 5-point deep intradermal injection ที่บริเวณหางตาและแก้มลดลง 82.4% ( $p=0.021$ ) และ 85.2% ( $p=0.012$ ) ในขณะที่ การฉีดด้วยรูปแบบ microneedle intradermal injection ลดลง 92.4% ( $p=0.001$ ) และ 85.5% ( $p=0.011$ ) และพบว่าขนาดรูขุมขนมีแนวโน้มลดลงในทั้งสองรูปแบบการฉีดแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 52 สัปดาห์ พบเพียงผลข้างเคียงระยะสั้นในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ได้แก่ รอยแดง รอยช้ำ อาการบวมเฉพาะจุด และก้อนนูน ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงและไม่พบผลข้างเคียงระยะยาวอื่นๆ ที่ระยะเวลา 52 สัปดาห์

**คำสำคัญ:** โพลีคาโพรแลคโตน, ความยืดหยุ่น, ริ้วรอย, รูขุมขน, การฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก, การฉีดกระจายทั่วใบหน้า, สารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน



Thesis Title                   EFFICACY OF DEEP INTRADERMAL POLYCAPROLACTONE INJECTION IN SKIN QUALITY IMPROVEMENT IN THAI SUBJECTS: 5-POINT DEEP INTRADERMAL INJECTION VERSUS GENERALIZED MICRONEEDLE INTRADERMAL INJECTION (1 YEAR EVALUATION) : A RANDOMIZED CONTROL, SPLIT-FACE, CLINICAL TRIAL

Author                           Parinya Angsanan

Thesis Advisor               Assistant Professor Dr. Mart Maiprasert

Program                         Master of Science (Anti-Aging and Regenerative Medicine)

Academic Year                2023

### ABSTRACT

This study investigates the restoration of skin using a collagen biostimulator, assessing the efficacy of a 21% polycaprolactone (PCL) in water solution via two injection methods: 5-point deep intradermal and microneedle intradermal injections distributed across the face. Fifteen Thai volunteers received both methods at weeks 0, 4, and 8. Over a 52-week period, skin elasticity (measured by Cutometer MPA580), skin wrinkles (measured by Visioscan VC98), and pore size (measured by Visia 7th Generation) were evaluated. Results showed no significant difference between the two methods. Both methods increased skin elasticity at the forehead [5-point: 91.2% (p=0.002), microneedle: 78.9% (p=0.017)] and mid-cheek [5-point: 97.5% (p<0.001), microneedle: 90.3% (p=0.003)], and reduced wrinkles at the lateral canthus [5-point: 85.2% (p=0.012), microneedle: 92.4% (p=0.001)] and mid-cheek [5-point: 91.3% (p=0.002), microneedle: 85.5% (p=0.011)]. A decreasing trend in pore size was noted but was not statistically significant (p>0.05/7). Short-term side effects included redness, bruising, localized swelling, and small palpable nodules, with no serious or long-term side effects observed over 52 weeks. Both methods effectively stimulated collagen production in the skin, showing no significant difference in their efficacy.

**Key words:** Polycaprolactone (PCL), Elasticity, Wrinkles, Pore size, Deep intradermal Injection, Microneedling, Collagen biostimulator.



---

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีโอกาสประสบความสำเร็จได้เลยหากปราศจากความกรุณาจาก อาจารย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ มาศ ไม้ประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษา และเหล่าคณาจารย์ที่ สละเวลาให้ ข้อเสนอแนะ อันเป็นประโยชน์ยิ่งจากท่านคณะกรรมการในการสอบวิจัย

ขอขอบคุณผู้บริหารจาก บริษัท อีเด็นคัลเลอร์ (ประเทศไทย) จำกัด ที่เอื้อเฟื้อผลิตภัณฑ์ ที่ใช้ในการวิจัย และทีมงานดูแลอาสาสมัครการวิจัย ผู้บริหารและทีมงานจาก S-Mart AWC ที่เอื้อเฟื้อและ อำนวยความสะดวกสถานที่ทำการศึกษาวิจัย เจ้าหน้าที่สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ ที่ให้คำแนะนำ และประสานงานในขั้นตอนการดำเนินการต่างๆ และอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยทุกท่าน รวมทั้ง ผู้ที่ให้คำแนะนำ และ อำนวยความสะดวกในด้านอื่น ๆ อีกมากมายที่มีได้เอื้อถึงในที่นี่ จนกระทั่งวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ผู้เขียนจึงขอกราบขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างยิ่ง และมุ่งหวังว่าทุกท่านจะได้ประโยชน์จากงานวิจัยนี้ไปประยุกต์ใช้สืบต่อไป

หากมีข้อบกพร่องประการใดอันเกิดแก่วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้เขียนต้องกราบขออภัยไว้ ณ ที่นี้

ปริญญา อังสนันท์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและเหตุผลของการศึกษาวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
1.6 ขอบเขตงานวิจัย.....	2
1.7 กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	3
1.8 นิยามคำศัพท์.....	3
2. แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 ที่มาและเหตุผลของการศึกษาวิจัย.....	5
2.2 แนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	12
2.4 การพัฒนาสมมุติฐาน.....	13
2.5 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	14
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	15
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	15
3.2 การขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์.....	15
3.3 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	15
3.4 อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย.....	17
3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง.....	18

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3.6 วิธีการทดลอง.....	20
3.7 กระบวนการทดลอง.....	23
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา.....	24
4. ผลการวิจัย.....	25
4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	25
4.2 ผลด้านความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity).....	26
4.3 ผลด้านรูขุมขน (Pore size).....	35
4.4 ผลด้านริ้วรอย (Wrinkles).....	38
4.5 ผลข้างเคียงจากการทดลอง.....	47
5. อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	49
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	49
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	52
5.3 การนำไปใช้.....	53
5.4 สรุปผล.....	54
รายการอ้างอิง.....	55
ภาคผนวก.....	62
ก เอกสารรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	63
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต	
ข ตารางสรุปข้อมูลที่ได้จากการบันทึก.....	66
ค เอกสารรายละเอียดผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	73
ประวัติผู้เขียน.....	82



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 อายุ, เพศ, Wrinkle Severity Grading เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง.....	25
4.2 Gross elasticity comparison between microneedle intradermal..... injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus	26
4.3 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle..... intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus	27
4.4 Gross elasticity comparison between microneedle intradermal injection..... and 5-point deep intradermal injection at forehead	29
4.5 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle..... intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead	30
4.6 Gross elasticity comparison between microneedle intradermal injection..... and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek	32
4.7 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle..... Intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek	33
4.8 Pore size comparison between microneedle intradermal injection..... and 5-point deep intradermal injection	35
4.9 Multiple comparison analysis on the pore size of microneedle ..... Intradermal injection and 5-point deep intradermal injection	37
4.10 Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection..... and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus	38
4.11 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle..... intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus	40
4.12 Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection..... and 5-point deep intradermal injection at forehead	42
4.13 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle..... Intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead	43

## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
4.14 Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection ..... and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek	44
4.15 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle..... intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek	45
4.16 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะสั้นในอาสาสมัคร.....	47
5.1 แสดงผลการวิเคราะห์ทางสถิติ รูปแบบการฉีด microneedle intradermal..... injection และ 5-point deep intradermal injection กับความสัมพันธ์ ต่อตัวชี้วัดการสร้างคอลลาเจน (parameter)	50

## สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 โครงสร้างทางเคมีของ Polycaprolactone.....	10
3.1 เครื่อง Cutometer Dual MPA580.....	18
3.2 เครื่อง Visioscan VC98.....	19
3.3 เครื่อง VISIA® 7 <sup>th</sup> Generation และการถ่ายภาพทั้ง 3 แบบ.....	19
3.4 ตำแหน่งที่กำหนดในการทดลอง.....	20
3.5 ตำแหน่งที่กำหนดในการเก็บข้อมูล.....	21
4.1 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at lateral canthus.....	27
4.2 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at forehead.....	30
4.3 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at mid-cheek.....	33
4.4 Line graph shows the mean pore size.....	36
4.5 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at lateral canthus.....	39
4.6 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at forehead.....	42
4.7 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at mid-cheek.....	45
4.8 แสดงภาพผิวหนังหน้าของตัวแทนอาสาสมัครหญิง ที่ 0 สัปดาห์ และที่ 52 สัปดาห์.....	48
4.9 แสดงภาพผิวหนังหน้าของตัวแทนอาสาสมัครชาย ที่ 0 สัปดาห์ และที่ 52 สัปดาห์.....	48

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ที่มาและเหตุผลของการศึกษาวิจัย

คอลลาเจน คือ หนึ่งในปัจจัยสำคัญของการคงสภาพที่ดีของคุณภาพผิวหนัง ซึ่งจากการค้นคว้างานวิจัย พบว่าคอลลาเจนจะมีการสลายตัวลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 1 ในทุกๆ 1 ปีที่เพิ่มขึ้นของอายุที่มากกว่า 30 ปีขึ้นไป ส่งผลต่อการลดลงของคุณภาพผิวหนัง เกิดเป็นริ้วรอยขนาดเล็ก ขนาดความกว้างของรูขุมขนที่มากขึ้น ความยืดหยุ่นของผิวหนังที่ลดลงเกิดเป็นสภาพของผิวหนังที่ดูแก่ชรา

ดังนั้นแล้วด้วยวิทยาการความงามในปัจจุบันจึงมีการศึกษาหลากหลายวิธีการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน เช่น การทาครีมที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์วิตามินเอ การกินสารเสริมอาหารกลุ่มโปรตีนสายสั้น การใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์กลุ่มความร้อน เช่น คลื่นอัลตราซาวด์หรือคลื่นวิทยุ และที่ได้รับความนิยมมากในสังคมปัจจุบันคือ การฉีดสารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (Collagen Biostimulator) ได้แก่ Polylactic acid (PLA), Polydioxanone (PDO), Calciumhydroxyapatite (CaHA) และ Polycaprolactone (PCL)

Polycaprolactone (PCL) เป็นโพลีเอสเตอร์สายโซ่ตรง ที่มีคุณสมบัติการย่อยสลายทางชีวภาพ และมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อของมนุษย์โดยรอบ จึงมีการพัฒนามาใช้ในเทคโนโลยีทางการแพทย์ เช่น ไหมเย็บแผล และมีการนำมาใช้ในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน ซึ่งส่งผลให้คอลลาเจนใต้ชั้นผิวหนังเพิ่มขึ้น พบงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของ PCL ว่าช่วยกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนที่ใต้ชั้นผิวได้ ส่งผลต่อความหนาตัวของชั้นผิวหนังที่มากขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมมีประเด็นที่น่าสนใจว่า โดยส่วนใหญ่การศึกษาวิจัย ที่ฉีดสาร PCL นั้น จะถูกทำการทดลองในรูปแบบของ 30% PCL ในตัวทำละลาย 70% Carboxymethyl Cellulose (CMC) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเซลลูโลส และเป็นสารที่ใช้เพิ่มปริมาตรในระยะแรก ซึ่งเป็นตัวแปรกวนที่ทำให้เกิดการยืดตัวของผิวหนัง และส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสิ่งเร้าเชิงกล ให้เป็นสัญญาณการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน และพบว่าเพียง 1 งานวิจัยที่ใช้ 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ เปรียบเทียบกับสารอื่นโดยมีการเก็บข้อมูลเพียง 12 สัปดาห์ และศึกษาเฉพาะบริเวณหางตา ด้วยการฉีดเพียงครั้งเดียวเท่านั้น ยังไม่มีงานวิจัยที่ทำการศึกษาในอาสาสมัครคนไทย และมีการติดตามผลในระยะยาวที่ 1 ปี ของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ทางผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลลัพธ์ของการฉีดสารดังกล่าวกับอาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) เทียบกับการฉีดกระจายทั่วใบหน้าด้วยวิธี microneedle intradermal injection มีความแตกต่างกันหรือไม่ ในด้านของการลดเลือนริ้วรอย ความยืดหยุ่นของผิวหนัง และการกระตุ้นรูขุมขน และผลข้างเคียงในระยะยาว 1 ปี

## 1.2 คำถามการวิจัย

การฉีดสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ด้วยรูปแบบการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึกเพียง 5 จุด (5-point deep intradermal injection) จะสามารถให้ผลลัพธ์การกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนในคนไทย จนถึงระยะเวลา 1 ปีได้จริงหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ในอาสาสมัครคนไทย ระหว่าง รูปแบบการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) และการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้าด้วยวิธี microneedle intradermal injection แต่ละข้าง โดยใช้ตัวชี้วัดการสร้างคอลลาเจนของผิวจาก ความยืดหยุ่นโดยเครื่อง Cutometer MPA580 ,รีวีรอยโดยเครื่อง Visioscan VC98 และขนาดรูขุมขนโดยเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation และผลข้างเคียง ในระยะเวลา 0, 4, 8,12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์

## 1.4 สมมุติฐานของการวิจัย

1.4.1 คุณภาพผิวหนัง หลังการทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกัน ระหว่าง สองรูปแบบการฉีดไม่มีความแตกต่างกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์

1.4.2 คุณภาพผิวหนัง ก่อนการทดลอง เปรียบเทียบกับ หลังการทดลอง มีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มรูปแบบการฉีดเดียวกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์

## 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 ทราบประสิทธิผลของสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ต่อการฟื้นฟูผิวหน้า อาสาสมัครคนไทย ในด้านการลดเลือนริ้วรอย การเพิ่มความยืดหยุ่น และการกระชับรูขุมขน

1.5.2 ทราบถึงประสิทธิผลจากการเปรียบเทียบวิธีการฉีดที่แตกต่างกันของใบหน้าทั้งสองฝั่ง โดยเปรียบเทียบ การฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) กับ การฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้าด้วยวิธี microneedle intradermal injection เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการฟื้นฟูคุณภาพผิวหนังให้กับผู้บริโภคคนไทย ในแง่ ลดเลือนริ้วรอยการเพิ่มความยืดหยุ่น และลดขนาดรูขุมขน โดยเป็นวิธีใหม่ที่มีผลแทรกซ้อนน้อย และเป็นการรักษาที่ได้ผลในระยะยาว

## 1.6 ขอบเขตงานวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของการฉีดสาร Polycaprolactone (PCL) บนใบหน้า อาสาสมัครคนไทย เพื่อดูการพัฒนาคุณภาพผิวหน้า ในด้านความยืดหยุ่น การลดเลือนริ้วรอย และการกระชับรูขุมขน โดยจะฉีดสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ที่ทั้ง 2 ด้านของใบหน้าอาสาสมัคร ด้านหนึ่งจะฉีดใต้

ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) ส่วนอีกด้านจะเป็นการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า microneedle intradermal injection เป็นจำนวน 3 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 ซึ่งจะสุ่มด้านของใบหน้าด้วยวิธี Block randomization จะมีการติดตามเก็บข้อมูลผิวหนังด้วยเครื่อง Cutometer Dual MPA580, เครื่อง Visioscan VC98 และเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation ที่ระยะเวลา 0, 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์

## 1.7 กรอบแนวคิดของการวิจัย

ในปัจจุบันการฉีดสารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (Collagen Biostimulator) ใต้ชั้นผิว กำลังเป็นที่นิยม รวมถึงรูปแบบวิธีการฉีดที่แตกต่างกันไป ซึ่งในตามปกติแล้ววิธีการฉีดตามแต่ละตำแหน่งของใบหน้า ในแบบเฉพาะจุด ที่มีจำนวนการลงเข็มน้อยกว่า มีผลต่อความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจากการทำหัตถการที่น้อยกว่า การฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า แต่ยังไม่มีการเปรียบเทียบในด้านของประสิทธิผลและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ระหว่างการฉีดทั้งสองรูปแบบ

ส่วนด้านประสิทธิผลของการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน เนื่องจากในงานวิจัยไม่สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อของอาสาสมัครได้ ทางผู้วิจัยจึงได้ใช้ตัวแทนในการศึกษาคอลลาเจนที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ การลดเลือนริ้วรอย ความเพิ่มยืดหยุ่นของผิว และการกระชับรูขุมขน วัดผลด้วยเครื่อง Cutometer Dual MPA580, เครื่อง Visioscan และเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation

ซึ่งความแตกต่างระหว่างรูปแบบการฉีดทั้งสองแบบนี้ แม้จะกำหนดปริมาตรของสารให้เท่ากัน แต่การกระจายตัวของสารจะขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของสาร ความเข้มข้น ปริมาตร แรงดันในการฉีด ขนาดเข็ม จึงทำให้อาจเกิดประสิทธิผลที่แตกต่างกันไป รวมทั้งผลข้างเคียงจากการรักษาที่อาจแตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงต้องการวัดประสิทธิผลของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ที่สามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิวหนังได้ จากการฉีดทั้งสองรูปแบบ และติดตามผลไปในระยะเวลา 52 สัปดาห์ หลังจากฉีดครบ 3 ครั้ง เพื่อดูประสิทธิผลของสาร และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ในอาสาสมัครคนไทยในระยะยาว

## 1.8 นิยามคำศัพท์

1.8.1 Polycaprolactone (PCL) หมายถึง สารเทอร์โมพลาสติกชนิดหนึ่ง มีจุดหลอมเหลวต่ำ ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส สามารถปั้นขึ้นรูปได้ จัดอยู่ในกลุ่มโพลีเอสเตอร์ที่มีสายโซ่ตรง มีคุณสมบัติสามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพและเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อของมนุษย์โดยรอบ

1.8.2 GOURI® หรือ 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ หรือ 21% PCL in water หมายถึง ผลิตภัณฑ์ polycaprolactone injectable implant ที่มีองค์ประกอบเป็น 210 mg polycaprolactone ในหลอดบรรจุตัวทำละลายน้ำ 1.0 mL ใช้สำหรับการฉีดภายใต้ผิวหนัง mid to deep dermal implantation

1.8.3 Neocollagenesis หมายถึง กระบวนการสร้างคอลลาเจนใหม่ ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักของชั้นผิวหนัง ที่ใช้กล่าวถึง การเพิ่มคุณภาพของผิวหนัง โดยในงานวิจัยนี้ใช้ตัวชี้วัดจาก การเพิ่มความยืดหยุ่น การลดเลือนริ้วรอย และกระชับรูขุมขน ที่วัดผลจากเครื่อง Cutometer Dual MPA580, เครื่อง Visioscan และเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation

1.8.4 microneedle intradermal injection หมายถึง รูปแบบการฉีดด้วยอุปกรณ์ vital injector 3 เป็นหัตถการฉีดผิวหนัง ซึ่งมีข้อดีคือ สามารถกำหนดปริมาณที่ฉีดได้เท่ากัน ที่ระดับความลึกที่เท่ากัน และฉีดได้ครั้งละ 9 ตำแหน่ง ตามลักษณะของหัวเข็ม

1.8.5 5-point deep intradermal injection หมายถึง รูปแบบวิธีการฉีดสาร GOURI® 5 จุดด้วยเข็มแหลมขนาด 30G ที่ความลึก deep dermis ตามรูปแบบที่กำหนดโดยบริษัทผู้ผลิต โดยในรายงานการวิจัยฉบับนี้เป็นกลุ่มทดลอง

## บทที่ 2

### แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ที่มาและเหตุผลของการศึกษาวิจัย

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุด และอยู่ส่วนนอกสุดของร่างกาย ที่มักใช้แสดงถึงอายุของบุคคล ถ้าหากผิวหนังมีส่วนของริ้วรอยอยู่มาก ก็เป็นสิ่งจะสามารถคาดการณ์ได้ว่า บุคคลนั้นอยู่ในช่วงของการแก่ชรา แต่โดยความเป็นจริงแล้ว ริ้วรอยบนใบหน้า ไม่ได้มาจากอายุที่เพิ่มขึ้นเพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่มีสาเหตุมาจากการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลและโครงสร้างส่วนต่างๆของชั้นผิว ที่ถูกทำให้เสื่อมสภาพไปจากปัจจัยภายใน เช่น Reactive Oxygen Species (ROS) ที่เป็นผลผลิตของขบวนการเมตาบอลิซึม และปัจจัยภายนอก เช่น แสงแดด มลภาวะ อาหาร<sup>1</sup>

ความหนาและลักษณะทางโครงสร้างของหนังกำพร้า หนังแท้ และชั้นไขมันใต้ผิวหนังที่เชื่อมโยงสัมพันธ์กัน เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นใยคอลลาเจนที่หนาขึ้นและไม่สม่ำเสมอ อิลาสตินเสียความยืดหยุ่น และปริมาณไขมันใต้ชั้นผิวหนังก็ลดลง ส่งผลให้ชั้นผิวหนังแท้ และหนังกำพร้า บางลง เกิดเป็นปัญหา ริ้วรอยบนใบหน้า ขาดความยืดหยุ่น และขาดความชุ่มชื้น<sup>1</sup>

แม้ว่าเซลล์ต่างๆในร่างกายจะมีความสามารถในการซ่อมแซมตัวเอง แต่เมื่ออายุมากขึ้น ความสามารถเหล่านั้นก็จะลดลงได้ด้วย รวมไปถึงกระบวนการสร้างคอลลาเจนใหม่ก็จะลดลงด้วยเช่นกัน ตามลำดับ<sup>2</sup>

และด้วยความนิยมในปัจจุบัน การดูแลสุขภาพและความสวยงาม กำลังเป็นสิ่งที่ผู้คนให้ความสนใจเป็นอย่างมาก ทำให้เกิดกระแสนิยมในการพยายามฟื้นฟูสภาพผิวหนัง และจากการศึกษาพบว่ากลวิธีในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน อันได้แก่ การรับประทานวิตามิน อาหารเสริม ฮอโมน การใช้เครื่องมือทางการแพทย์ การใช้ผลิตภัณฑ์ส่วนบุคคล การใช้เซลล์บำบัด หัตถการร้อยไหม การฉีดสารเติมเต็มโดยเฉพาะ Hyaluronic Acid ที่ได้รับความนิยมแพร่หลายในประเทศไทย แต่สารที่ให้ผลลัพธ์คล้ายกัน และได้รับความนิยม รวมถึงมีงานวิจัยรับรองความปลอดภัยในหลายประเทศทั่วโลกในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนขึ้นใหม่ในร่างกาย คือ สาร Polycaprolactone (PCL)

Polycaprolactone (PCL) เป็นโพลีเอสเตอร์สายโซ่ตรง ที่มีคุณสมบัติการย่อยสลายทางชีวภาพ และมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อโดยรอบ จึงมีการพัฒนามาใช้ในทางการแพทย์ เช่น ไหมเย็บแผล และมีการนำมาใช้ในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน<sup>3</sup> ซึ่งส่งผลให้ชั้นผิวหนังหนาขึ้น ริ้วรอยตื้นขึ้นและสามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนได้นาน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของ Polycaprolactone (PCL) ว่าช่วยกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนที่ใต้ชั้นผิวได้ และเป็นผลให้รูขุมขนเล็กลงและลดเลือนริ้วรอยได้<sup>4,5,6</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมมีประเด็นที่น่าสนใจว่า โดยส่วนใหญ่การศึกษาวิจัยที่ฉีดสาร Polycaprolactone (PCL) นั้นถูกทำการทดลองในรูปแบบ 30% PCL ในตัวทำละลาย 70% Carboxymethyl Cellulose (CMC) ซึ่งเป็ นอนุพันธ์ ของเซลลูโลส เป็ นสารที่ใช้เพิ่มปริมาตรในระยะแรก



โดยใช้ชื่อผลิตภัณฑ์ว่า Elastane โดยปกติ CMC จะสลายไปได้เองในระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ ซึ่งเป็นตัวแปรควนที่ทำให้เกิด การยึดตัวของผิวหนัง และส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสิ่งเร้าเชิงกล ให้เป็นสัญญาณการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (Mechanotransduction)<sup>7</sup>

พบว่ามีการศึกษาเดียวที่ใช้ 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI) เปรียบเทียบกับสารอื่น โดยมีการเก็บข้อมูลเพียง 12 สัปดาห์ และทำเฉพาะบริเวณริ้วรอยหางตา ด้วยการฉีดเพียงครั้งเดียวในกลุ่มอาสาสมัครชาวเกาหลีเท่านั้น จากผลการวิจัยนั้นพบว่า การกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนนั้น เกิดได้ดีที่สุดที่ 6 สัปดาห์ และเมื่อติดตามไปที่ 12 สัปดาห์ พบว่าคอลลาเจนมีการสร้าง ที่ลดลงจากผลการตัดชั้นเนื้อ<sup>4</sup> และจากรายงานทั่วโลก การฉีดสาร PCL ยังไม่พบการเกิดผลข้างเคียงทางภาวะเส้นเลือด (vascular event) พบเพียงผลข้างเคียงระยะสั้น เช่น อาการบวมหรือรอยช้ำจากหัตถการ แต่ยังไม่มีการวิจัยที่เป็นการติดตามผลระยะยาวของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI) อีกทั้งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ของการฟื้นฟูสภาพผิวหนัง จากรูปแบบของการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) เปรียบเทียบกับวิธีการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า ในอาสาสมัครคนไทยเลย

ทางผู้วิจัยจึงต้องการพิสูจน์ว่า การฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด เปรียบเทียบกับการฉีดกระจายทั่วใบหน้า มีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้ตัวชี้วัดการสร้างคอลลาเจนใหม่ใต้ชั้นผิว จากการลดเลือนริ้วรอย ความยืดหยุ่นของผิวหนังและการกระชับรูขุม โดยทำการฉีดสารดังกล่าว ที่ใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด ในใบหน้าด้านหนึ่ง และอีกด้านหนึ่ง ทำการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า ในปริมาณยาที่เท่ากัน เป็นจำนวน 3 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ ทำการวัดผลตัวชี้วัดดังที่กล่าวไปที่เวลา 0, 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ตามลำดับ เพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับการ ฟื้นฟูคุณภาพผิวหนังในระยะยาว ให้แก่ผู้ที่สนใจต่อไป

## 2.2 แนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.2.1 พยาธิวิทยาของความชราที่ผิวหนังทั่วใบหน้าริ้วรอยแห่งวัยของผิวเป็นขบวนการที่เกิดขึ้น โดยมีการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล และโครงสร้างของส่วนต่างๆของชั้นผิว ซึ่งโครงสร้างที่มีปริมาณมากที่สุดคือคอลลาเจนไทป์ 1 โดยคิดเป็น 80% ของคอลลาเจนทั้งหมดของผิวหนังทั่วร่างกาย<sup>8</sup> ปัจจัยที่ส่งผลต่อความแก่ชราของระบบผิวหนังแบ่งออกเป็น ปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายใน โดยปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลกระทบต่อทั้งคุณภาพและปริมาณของเส้นใยคอลลาเจนที่อยู่บนเมทริกซ์ นอกเซลล์ผิวหนัง การไหลเวียนของเลือดและปริมาณไขมันใต้ชั้นผิวหนัง เมื่องค์ประกอบเหล่านี้มีคุณภาพที่แย่ง โครงสร้างของชั้นผิวก็จะเปลี่ยนแปลงไป และไม่สามารถฟื้นฟูกลับมาใหม่ได้ จึงส่งผลให้ชั้นผิวแบนลง และกลายเป็นริ้วรอยแห่งวัยตามมา ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อผิวหนังทั้ง ชั้นหนังกำพร้า และชั้นหนังแท้ ส่งผลให้เห็นจากภายนอกเป็นลักษณะ ผิวซีดลง หย่อนคล้อย บาง ต่อมเหงื่อทำงานน้อยลง

### (1) ปัจจัยภายใน Intrinsic factors

พันธุกรรม ฮอร์โมน เป็นปัจจัยภายในที่ส่งผลต่อ การแสดงออกของเซลล์ นอกจากนี้ปัจจัยภายในของชั้นผิวที่เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลาและหลีกเลี่ยงไม่ได้เลยคือ Reactive Oxygen Species (ROS) ที่เป็น

ผลผลิตจากเมตาบอลิซึมของเซลล์ ส่งผลให้เกิด Oxidative Stress ที่ไปทำลายส่วนประกอบของโครงสร้างเซลล์ รวมไปถึง DNA ด้วย ความชราจากภายในเปลี่ยนแปลงความหนาและลักษณะทางโครงสร้าง ของหนังกำพร้า หนังแท้ และชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่เชื่อมโยงสัมพันธ์กัน หนังกำพร้าบางลง รอยต่อระหว่างชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้แบนลง เส้นใยคอลลาเจนจะหนาและไม่สม่ำเสมอ ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง ในขณะที่ปริมาณไขมันใต้ชั้นผิวหนังก็ลดลง<sup>1,2</sup>

## (2) ปัจจัยภายนอก Extrinsic factors

สภาวะอากาศ มลพิษ สิ่งแวดล้อม อาหาร วิถีชีวิต ล้วนเป็นตัวแปรที่ส่งผลต่อการแสดงออกของ Skin Phenotype โดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้รับรังสียูวีจากแสงแดดอย่างต่อเนื่องแม้จะเป็นในระดับต่ำ ก็มีผลต่อความชราของผิวมากถึง 80% <sup>(1)</sup> โดย Phenotype ที่เกิดจากรังสียูวี จะเห็นได้ชัดจากคือ ผิวขาดความยืดหยุ่น แห้งกร้าน เม็ดสีผิดปกติ เกิดร่องลึก ริ้วรอยของวัย ซึ่งลักษณะเหล่านี้เรียกว่า Photoaging รังสียูวีกระตุ้นให้เกิด ROS แล้ว เพิ่มการทำงานของ MMPs ทำให้เกิดการสลายของคอลลาเจนมากขึ้น และลดการทำงานของ TGF- $\beta$  ทำให้การสร้างคอลลาเจนน้อยลง คอลลาเจนที่มีอยู่ถูกตัดวันไป เป็นผลให้คุณภาพและปริมาณของ fibroblast ลดต่ำลงด้วย<sup>9</sup>

### 2.2.2 ทางเลือกปัจจุบันในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิว

คอลลาเจนและอีลาสตินเป็นเส้นใยหลักที่บริเวณ extracellular matrix ซึ่งเกิดจากกระบวนการสร้างของ fibroblast โดยคอลลาเจนทำหน้าที่รับแรงดึง และอีลาสตินทำหน้าที่ให้ความยืดหยุ่น ซึ่งจากงานวิจัยพบว่าตามกระบวนการความชราของร่างกาย การลดลงของความหนาแน่นของสารทั้งสองสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้น การลดลงของคอลลาเจนเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 1 ในทุกๆ 1 ปี ในผู้คนที่อายุ 30 ปี ขึ้นไป<sup>10</sup>

กระบวนการนี้เกิดขึ้นในทุกๆ ชั้นของโครงสร้างของใบหน้า ได้แก่ การกร่อนเปลี่ยนรูปร่างต่างๆ ของรูปกะโหลกศีรษะ การหย่อนคล้อยของชั้นกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น การสลายของชั้นไขมันชั้นลึก ตลอดจนถึงความชราของชั้นผิวหนัง<sup>11,12</sup> ที่สามารถสังเกตได้จากภายนอก พบเป็นสัญญาณของปัญหาผิวในรูปแบบต่างๆ เช่น ผิวแห้งขาดความชุ่มชื้น ริ้วรอยบนใบหน้า อันได้แก่ ลักษณะของเส้นแนวตั้ง ระหว่างคิ้วและการผ่อนคลายของแก้มบนหรือกึ่งกลางและร่องจมูก รอยย่นหน้าผากในแนวนอน โพรงขมับหรือโพรงคิ้ว ร่องน้ำตา รอยย่นของจมูก เส้นริมฝีปากในแนวตั้ง ริมฝีปากบางและแนวกรามที่ไม่ปกติ<sup>12</sup> ดังนั้นกระบวนการสร้างคอลลาเจนใหม่ จึงเป็นกุญแจสำคัญในการจัดการกับความแก่ชราของผิวหนัง ซึ่งจากงานวิจัยในปัจจุบัน พบวิธีในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ ได้แก่

#### (1) การใช้ยาในกลุ่ม Retinoids

เป็นอนุพันธ์ของ vitamin A ส่งผลต่อการป้องกันการสลายตัวของคอลลาเจน และเพิ่มการแสดงออกของ Type 1 and Type 3 procollagen, reticulin fibers, Tropoelastin, fibrillin-1 และ glycosaminoglycans (GAGs)<sup>13</sup> ในระยะยาวส่งผลต่อการเพิ่มความหนาตัวของชั้นผิวหนัง ลดเลือนริ้วรอยขนาดเล็ก และกระชับรูขุมขน<sup>14</sup>

(2) การใช้ supplement Vitamin C

เป็น cofactor สำคัญของปฏิกิริยา hydroxylation ของกรดอะมิโน lysine และ proline ในการสังเคราะห์ type 1 collagen ของร่างกาย<sup>15</sup> จากการศึกษาของ Fitzpatrick and Rostan โดยการใช้ 10% ascorbic acid (water soluble) and 7% Tetrahexyldecyl- ascorbate (lipid soluble) ใน anhydrous polysilicon gel ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดเลือนของริ้วรอยที่มองเห็นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>16</sup>

(3) การใช้ฮอร์โมน estrogen และ Genistein (phytoestrogen)

จากงานวิจัยพบว่าสามารถยับยั้ง tyrosine protein kinase และ MMPs<sup>17</sup> ยับยั้งกระบวนการสลายตัวของคอลลาเจน ส่งผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนัง พบการหนาขึ้นของชั้นผิว และความตึงกระชับของผิวหนังภายนอก<sup>18</sup>

(4) การใช้ supplement กลุ่ม proteins , peptides และ amino acids

เนื่องจากโครงสร้างหลักของ คอลลาเจนเป็นส่วนประกอบของกรดอะมิโน glycine, proline และ hydroxyproline จึงมีงานวิจัยสนับสนุนผลการใช้ hydrolyzed collagen ที่มีส่วนประกอบของกรดอะมิโนดังกล่าว พบว่ามีการแทรกซึมของคอลลาเจนที่เสริมเข้าไปในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต<sup>19</sup> อีกทั้ง collagen oligopeptides ที่ใช้เสริมยังทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ จับกับตัวรับที่มีอยู่ที่ membrane ของ fibroblast กระตุ้นการผลิตคอลลาเจนใหม่ อิลาสติน และ hyaluronic acid<sup>20</sup>

(5) การใช้เครื่องมือทางการแพทย์ในกลุ่ม Thermal energy base

คลื่นวิทยุ (radiofrequency : RF) ในกลุ่มของ Monopolar RF, Non-ablative RF และ fractional RF<sup>21</sup>, Broad-spectrum (1100–1800 nm) infrared light<sup>22</sup> และคลื่น deep ultrasound พบว่าพลังงานจากคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจะกระตุ้น hydrophilic structures ของคอลลาเจนส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่<sup>23,24</sup> ให้ผลลัพธ์ของการยกกระชับ ผิวภายนอกดูเรียบเนียนมากขึ้น

(6) การใช้เครื่องมือทางการแพทย์กลุ่ม Laser และการบำบัดด้วยแสง

พบว่าแสงที่มีความยาวคลื่น 532 nm และ 1064 nm กระตุ้นให้ vascular epithelial cells ปล่อยสาร inflammatory mediators ส่งผลให้ เกิดการปรับโครงสร้างของคอลลาเจน (collagen remodeling)<sup>25,26</sup> และกระตุ้นการสังเคราะห์คอลลาเจนใหม่ในระยะยาวเริ่มที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่ 6 เดือน จนถึง 12 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>27</sup>

(7) การใช้เกล็ดเลือดส่วนบุคคล (Autologous platelet rich plasma : PRP)

ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังเพื่อกระตุ้นการทำงานของ dermal fibroblasts จาก growth factor ชนิดต่างๆ เช่น platelet derived growth factor, TGF-β, fibroblast growth factor-2, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor เป็นต้น<sup>20</sup> ผลลัพธ์พบการเพิ่มขึ้นของระดับ procollagen Type 1 carboxy-terminal peptide ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่<sup>28</sup> จากงานวิจัย clinical trial ของ Redaelli และคณะ พบว่าการฉีด PRP 4 mL ทุกๆ เดือน ในอาสาสมัคร 23 คนที่

มีอายุเฉลี่ย 47 ปี พบว่าเกือบร้อยละ 30 มีการตื้นขึ้นของริ้วรอยขนาดเล็ก และอาสาสมัครทั้งหมดพบว่าเนื้อสัมผัสของผิวหนังนอกดีขึ้น และสามารถลดเลือนริ้วรอยขนาดเล็กได้<sup>29</sup>

(8) การใช้เซลล์บำบัด Stem cell therapy

จากการศึกษา ของ Zhenkun Zhang และคณะในปี ค.ศ. 2020 พบว่าการฉีด hydrogel ที่มีส่วนประกอบของ sodium alginate (SA) and collagen type I (Col) และ hUC-MSCs (mesenchymal stromal cell) ทำให้เกิดการเพิ่มการสะสมของคอลลาเจนและการสร้างเส้นเลือดใหม่ ลดกระบวนการอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>30</sup> ส่งเสริมการรักษาบาดแผลของร่างกายผ่านการยับยั้ง NLRP3 pathway<sup>31</sup>

(9) การใช้หัตถการทางการแพทย์ริ้วรอยใหม่ Dermal thread lifting

ส่วนมากมักใช้วัสดุจำพวก polydioxanone (PDO) ซึ่งเป็นโพลิเมอร์สังเคราะห์ที่ผลึกไม่มีสีและย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ภายใน 180 วันหลังการถูกฝังลงในเนื้อเยื่อ จากการศึกษาพบว่า PDO สามารถกระตุ้นการทำงานของ fibroblast และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ ให้ผลลัพธ์ในเรื่องของการยกกระชับและการฟื้นฟูเนื้อเยื่อ<sup>32,33</sup>

(10) การใช้หัตถการทางการแพทย์ Microneedle collagen induction therapy

เป็นหัตถการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บขนาดเล็กที่ผิวหนังชั้นตื้น ส่งผลให้เกิดการอักเสบระยะสั้น มักใช้ในการปรับสภาพพื้นผิวภายนอก จากการศึกษาพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนได้อย่างชัดเจนที่ร้อยละ 206<sup>34</sup> เป็นผลลัพธ์จากการสร้างเส้นเลือดใหม่ และการเคลื่อนตัวของ fibroblast เหนี่ยวนำการมาของ growth factor-B3 (TGF- $\beta$ 3) และ new Type III collagen fibers<sup>20</sup> โดยภาพรวมแล้วพบว่าผิวหนังมีสภาพที่ดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 3-4 และมีการเปลี่ยนแปลงของ type I collagen ที่แข็งแรงมากขึ้น<sup>35</sup>

(11) การใช้หัตถการทางการแพทย์ฉีดสารเติมเต็ม Filling substance กลุ่ม Hyaluronic acid (HA)

จากงานวิจัยยังไม่พบผลโดยตรงต่อการสังเคราะห์คอลลาเจนใหม่ แต่มีการกล่าวถึงทฤษฎีการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนทางอ้อม<sup>36</sup> จากการเพิ่มปริมาตรของเนื้อเยื่อที่ถูกยืดออก ส่งผลให้เกิด mechanical tension ของ fibroblast โดยรอบและพบการเพิ่มขึ้นของ procollagen, TIMP-1 และ gene expression of procollagen I and III อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 เดือน หลังฉีด และ ระดับ procollagen ยังคงสูงต่อเนื่องในการฉีดครั้งต่อไปที่ 3 และ 6 เดือน<sup>37</sup>

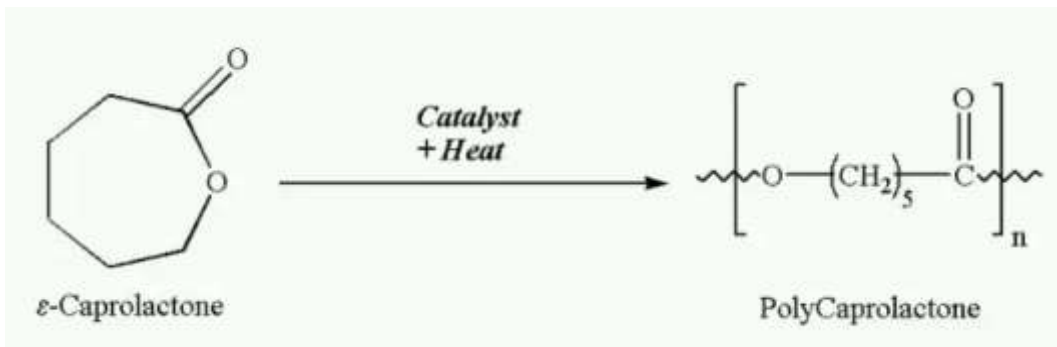
(12) การฉีดสารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (collagen Biostimulator)

ในปัจจุบันการฉีดสารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนกำลังได้รับความนิยมในธุรกิจความงามของประเทศไทย และต่างประเทศกันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากให้ผลลัพธ์เรื่องความอ่อนเยาว์ที่ดูเป็นธรรมชาติ มีการศึกษาวิจัยด้วยการนำสารดังกล่าว ผสมเข้ากับสารให้ความคงตัวอื่นๆ เพื่อผลลัพธ์ที่ยาวนานและปลอดภัย แต่ถึงอย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการแบ่งประเภทหรือชนิดของสารกลุ่ม Biostimulator ไว้อย่างชัดเจน แต่สามารถแบ่งคร่าวๆ จากกลไกที่ตัวสาร Biostimulator กระตุ้นผ่านจนก่อให้เกิดเป็นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิว ได้แก่

กลุ่มที่กระตุ้นผ่านกลไกการอักเสบระยะสั้น ได้แก่ เซน สารกลุ่ม Polycaprolactone (PCL), Polydioxanone (PDO), Poly(D,L)lactic acid (P(D,L)LA) และ กลุ่มที่ไม่ได้กระตุ้นผ่านกลไกการอักเสบระยะสั้น ได้แก่ Calcium hydroxyapatite (CaHA)

### 2.2.3 คุณสมบัติของสาร PCL

โพลีคาโพรแลคโตน (Polycaprolactone : PCL) จัดอยู่ในกลุ่มโพลีเอสเตอร์สายโซ่ตรงสังเคราะห์ขึ้นจากน้ำมันดิบ ผ่านกระบวนการทางเคมีโดยการเปิดวงแหวนโพลีเมอร์ของ  $\epsilon$ -caprolactone และใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา สามารถย่อยสลายได้ด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสของพันธะเอสเตอร์ มีความยืดหยุ่นและขึ้นรูปได้ดีกว่าสารโพลีเมอร์ที่ย่อยสลายทางชีวภาพอื่นๆ โดยมีจุดหลอมเหลวต่ำประมาณ 60 องศาเซลเซียส และ จุดเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วที่ -60 องศาเซลเซียส<sup>3</sup>



ภาพที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ Polycaprolactone

ด้วยคุณสมบัติการย่อยสลายทางชีวภาพและความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อโดยรอบ จึงมีการพัฒนาใช้ในทางการแพทย์ เช่น ไหมเย็บแผล (monofilament suture Monocryl) เนื้อเยื่อผิวหนังและกระดูกใช้ในการนำส่งยา (drug capsule) และ มีการนำมาใช้กระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (neocollagenesis) ซึ่งส่งผลให้คอลลาเจนใต้ผิวหนังขึ้น รุขุมขนกระชับขึ้น ริ้วรอยตื้นขึ้น รวมถึงการเติมเต็ม (augmentation) และผลระยะยาวหลังจากฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนนั้น จะสามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ได้นานถึง 4 ปี<sup>3,4,5,6</sup>

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประโยชน์และประสิทธิภาพในด้านอื่นๆ นอกเหนือจากลดริ้วรอย เช่น ในปี ค.ศ. 2022 Afasaneh Marefat และคณะ ได้ ทำการทดลองโดยการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตน และติดตามภายหลังจากฉีดเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า สามารถช่วยลดขนาดรูขุมขนและช่วยลดริ้วรอยได้ ด้วยกระบวนการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิวที่มากขึ้น<sup>6</sup>

### 2.2.4 ขบวนการสร้างคอลลาเจนใหม่ (neocollagenesis) จากการฉีดสาร PCL

จากการศึกษาทดลองในหนูทดลองพบว่า การฉีดสาร PCL สามารถกระตุ้นการสร้าง collagen ใหม่ในชั้นผิวหนัง และทำให้ผิวหนังมีความหนาตัวเพิ่มขึ้น<sup>38</sup>

การทดลองในมนุษย์ โดยการฉีดสาร PCL ที่ผิวหนังบริเวณขมับ แล้วทำการตรวจชิ้นเนื้อโดยการย้อมสีหลังฉีด 13 เดือน พบว่า มีการบวนการสร้าง collagen ใหม่รอบๆสาร PCL ขึ้นจริง<sup>39</sup> นอกจากนั้นยังพบ fibroblasts, neovascularization, elastic fibers และ giant cells รอบๆสาร PCL และ ความหนาตัวของผิวหนังยังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย<sup>5</sup>

ซึ่งกลไกในการสร้างคอลลาเจนของ PCL นั้น เกิดจากการที่อนุภาค PCL มีการกระจายตัวกันอย่างเป็นระเบียบ ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างสามมิติ (3D scaffold) เพื่อรองรับการสร้างเส้นใยคอลลาเจนในสภาพแวดล้อมที่ประกอบไปด้วยเซลล์ต่างๆ เช่น fibroblasts, giant cells<sup>3</sup>

และในส่วนของสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ด้วยการจัดเรียงโมเลกุลด้วยเทคโนโลยี CESABP (Collagenesis-Enabled Solubilized Active and Biodegradable Polymer) ตามการจดสิทธิบัตรของบริษัท DEXLEVO ทำให้โมเลกุลของสาร PCL อยู่ในขนาด 20-50 ไมโครเมตร ถูกทำให้อยู่ในรูปแบบของของเหลวโดยสมบูรณ์ในตัวทำละลายน้ำ ส่งผลให้มีการกระจายตัวหลังฉีดเป็นบริเวณกว้าง นอกจากนั้นกระบวนการสร้าง collagen นั้นเป็นผลจากการซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ โดยหลังจากฉีดสาร PCL จะเกิด 3 กระบวนการหลักขึ้น นั่นคือ Inflammation, proliferation & repair, remodeling<sup>40</sup>

#### (1) ระยะ Inflammatory phase (ในวันที่ 0-3)

จะเริ่มจากกระบวนการแข็งตัวของเลือด หลังจากนั้น จะมีการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวเข้ามาในบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม และจะหลั่งสารกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิด อาการบวมหรือแดงหลังฉีดสาร PCL ได้ แต่อาการจะค่อยๆลดลงในภายหลัง นอกจากนั้นยังหลั่งสาร Growth Factors ที่จะช่วยในการหายของแผลในระยะ Proliferative phase<sup>41</sup>

#### (2) ระยะ Proliferative phase (ในวันที่ 3-10)

จะมีการเคลื่อนตัวของ fibroblast cell พร้อมกับมีการสร้าง หลอดเลือดและเยื่อๆ ซึ่ง fibroblast cell จะสร้าง สารจำพวก collagen (โดยเฉพาะ type III collagen), fibronectin, elastin, proteoglycan, glycosaminoglycan(GAG)<sup>41</sup> ซึ่งโครงสร้างเหล่านี้จะทำให้ผิวมีความยืดหยุ่นที่ดี และส่งผลต่อ skin barrier ที่แข็งแรงอีกด้วย

#### (3) ระยะ Remodeling phase(หลังวันที่ 21 เป็นต้นไป)

จะพบ type I collagen เข้ามาทดแทน type III collagen<sup>41</sup> ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นในบริเวณที่ฉีดสาร PCL ในระยะยาว

### 2.2.5 การกระจายตัวของยาในชั้นผิวหนัง

เนื้อเยื่อผิวหนังของมนุษย์นั้น มีลักษณะเป็นรูพรุน เหมือนฟองน้ำยืดหยุ่นที่อุ้มน้ำไว้ (deformable porous medium) ซึ่งทำให้ของเหลวสามารถซึมกระจายตัวได้<sup>41</sup> เมื่อฉีดของเหลวเข้าไปแล้ว จะเกิดเป็นโพรงของเหลวทรงกลมขึ้น จากนั้นแรงดันจากโพรงของเหลวจะทำให้ของเหลวกระจายออกไปสู่เนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง ซึ่งการกระจายตัวของของเหลวนั้น นอกจากจะขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของสาร ยังขึ้นอยู่กับปริมาตรที่ฉีด และอัตราเร็วที่ฉีดอีกด้วย<sup>42</sup>

แม้จะยังไม่มีการศึกษาถึงการกระจายตัวของ 21% PCL in water ในการฉีดที่ชั้นผิวหนัง แต่ก็มี การศึกษาถึงการกระจายตัวของโพลีแลนินที่อกชิน ในการฉีดที่ชั้นผิวหนัง ว่ามีการกระจายตัวที่ 15-30 มิลลิเมตร ที่ความเข้มข้นต่ำ และจะกระจายตัวได้ดีขึ้นอีกเมื่อความเข้มข้นเพิ่มขึ้น<sup>43</sup>

## 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### 2.3.1 ประสิทธิภาพของ PCL ต่อกระบวนการสร้างคอลลาเจนใหม่และฟื้นฟูคุณภาพผิวหนัง

จากการศึกษาของ Guk Jin Jeong และคณะในปี ค.ศ. 2019 ทำการฉีด PCL เทียบกับ Rejuran (RJR) เพื่อดูริ้วรอยบริเวณหางตา ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ทั้ง PCL และ RJR ทำให้ริ้วรอยบริเวณ หางตาดีขึ้น<sup>4</sup>

จากการศึกษาของ Ji Yeon Hong และคณะในปี ค.ศ. 2020 ทำการฉีด PCL เทียบกับ Phosphate buffered saline (PBS) ในหนู แล้วทำการตัดชิ้นเนื้อดู พบว่า ด้านที่ฉีดสาร PCL มีการสร้าง คอลลาเจนใหม่ได้ดีกว่าด้านที่ใช้ PBS และมีการสร้างคอลลาเจนได้มากที่สุด 6 สัปดาห์ จากนั้นจะเริ่มสร้างได้ ลดลง<sup>39</sup>

### 2.3.2 ความปลอดภัยในการใช้ PCL เป็นสารกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน

#### (1) Polycaprolactone (PCL) เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง (high safety profile)

PCL มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อ (Biocompatibility) ทั้งในหลอดทดลอง และในสิ่งมีชีวิต ได้รับมาตรฐาน ISO 10993 ซึ่งยืนยันว่า Polycaprolactone (PCL) มีความปลอดภัย เมื่อมีการสัมผัสกับ เนื้อเยื่อของมนุษย์<sup>3</sup> PCL มีคุณสมบัติที่ถูกละลายได้เองตามธรรมชาติ (Biodegradation) ได้โดย กระบวนการไฮโดรไลซิส ของพันธะเอสเทอร์ในสายโพลิเมอร์<sup>44</sup> และถูกกำจัดออกจากร่างกาย (Bioresorption) ในรูปของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ<sup>45</sup> นอกจากนี้ PCL ยังเป็นส่วนประกอบที่ใช้ใน อุปกรณ์ทางการแพทย์ต่างๆ ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

#### (2) Polycaprolactone Dermal Injection มีความปลอดภัยในมนุษย์

จากรายงานทั่วโลก ไม่พบการเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง เช่น การอุดตันเส้นเลือด ผลข้างเคียงส่วนใหญ่หลังการรักษาเป็นเพียงผลข้างเคียงระยะสั้นจากการทำหัตถการ เช่น อาการบวม และ อาการเขียวช้ำ<sup>46,47,48,49</sup>

จากการเก็บข้อมูล การทดลอง PCL dermal injection บนใบหน้าในหลากหลายระดับ ความลึก โดย PCL ที่ใช้เป็นสาร PCL ในตัวทำละลาย 70% CMC (Carboxymethylcellulose) โดยทำการ เก็บข้อมูลเป็นระยะเวลา 3 ปี มีการรักษาจำนวนทั้งหมด 1,111 ครั้ง และติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1-3 ปี ในประเทศไต้หวัน<sup>48</sup> พบว่าเกิด

1. อาการบวม (Edema) (ที่มีอาการนานกว่า 2 สัปดาห์) 50 ราย (4.5%)
2. รอยช้ำ (Bruising) 30 ราย (2.7%)
3. โหนกแก้มบวม (Malar edema) 8 ราย (0.72%)

4. เกิดก้อนนูนชั่วคราว (Temporarily palpable lump) 5 ราย (0.45%)
5. การเกิดการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (Discoloration) 2 ราย (0.18%)

และในปี ค.ศ. 2022 นี้มีงานวิจัยจากประเทศไต้หวัน ทางนายแพทย์ Chun-Hsien Huang และคณะ พบผู้ป่วยหญิง 1 ราย อายุ 23 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีด PCL ในตัวทำละลาย 70% CMC ไป 2 สัปดาห์และมีอาการของโรคต่างขาว (vitiligo)

นอกจากนั้นยังมีการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิด nodule หรือ granuloma ในผู้ป่วยบางราย<sup>50,51</sup> คำแนะนำในการรักษา เพื่อป้องกันการเกิด nodule มีดังนี้<sup>42</sup>

1. ฉีดจุดละ  $\leq 0.2$  mL
2. ฉีดอย่างช้าๆ
3. ห้ามฉีดบริเวณกล้ามเนื้อ ริมฝีปาก และรอบดวงตา
4. ระวังระดับรังเป็นพิษในคนที่ผิวบาง
5. ไม่ฉีดปริมาณมาก เพื่อป้องกันการเกิดแรงดึงของผิวหนังที่มากเกินไป
6. ไม่ฉีดในผิวหนังชั้นตื้น

## 2.4 การพัฒนาสมมติฐาน

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่างานวิจัยโดยส่วนมาก จะทำการศึกษาประสิทธิภาพของการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ ด้วยการฉีด PCL ในรูปแบบของ 30% PCL ในตัวทำละลาย 70% carboxymethyl cellulose (CMC) ซึ่งจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า CMC อาจมีผลต่อการเพิ่มปริมาตรของชั้นผิวหนังชั่วคราว ซึ่งอาจเป็นตัวแปรกวน (confounding factor) ในการแปลผลการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน และส่งผลต่อการเพิ่มคุณภาพของผิวหนังในภายหลัง และพบว่ามีเพียง 1 งานวิจัย จาก Guk Jin Jeong และคณะ ที่มีส่วนหนึ่งของงานวิจัย กล่าวถึง การศึกษาประสิทธิภาพของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (21% PCL in water) ในทางคลินิก ต่อประสิทธิภาพการลดเลือนริ้วรอยรอบดวงตา ของกลุ่มตัวอย่างชาวเกาหลี จำนวน 7 คน ซึ่งรายละเอียดของงานวิจัยพบว่าภายในกระบวนการทดลอง มีการฉีดสารตัวอย่างเฉพาะจุด เพียง 1 ครั้ง และวัดผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายใน 12 สัปดาห์ เท่านั้น โดยผลขึ้นเนื้อพบว่า กระตุ้นการสร้างคอลลาเจนหลังการฉีดสาร 21%PCLในตัวทำละลายน้ำ นั้นเกิดได้ดีที่สุดที่ 6 สัปดาห์และเมื่อติดตามไปที่ 12 สัปดาห์พบว่าคอลลาเจนมีการสร้างที่ลดลง

ยังไม่มีการศึกษาวิจัยการฉีดสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ในกลุ่มตัวอย่างคนไทย แบบครบกระบวนการ 3 ครั้ง รวมถึงยังไม่มีการศึกษาใดที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ของคอลลาเจนที่เกิดขึ้นกับรูปแบบวิธีการฉีดในแบบต่างๆ และวัดผลการศึกษาการพัฒนาคุณภาพผิวหนังในด้านอื่นๆ ที่นอกเหนือจากประสิทธิภาพของการลดลงของริ้วรอยรอบดวงตา

อีกทั้งการฉีดกระจายทั่วไปหน้าแบบดั้งเดิมนั้น ต้องทำการฉีดหลายจุดมากกว่าการฉีดได้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด จึงทำให้มีโอกาสเกิดความเจ็บปวด หรือผลข้างเคียงจากการทำหัตถการบริเวณที่ฉีดได้มากกว่า ซึ่งยัง



ไม่มีการศึกษาการฉีดในรูปแบบนี้ ทางผู้วิจัยต้องการพิสูจน์ว่า วิธีการฉีดกระจายทั่วใบหน้า Microneedle intradermal injection เปรียบเทียบกับการฉีดฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) มีความแตกต่างกันหรือไม่ ในด้านของความยืดหยุ่นของผิวหนัง การลดเลือนริ้วรอย การกระชับรูขุมขน และผลข้างเคียงในระยะยาว หลังจากการฉีดครบ 3 ครั้ง โดยจะติดตามผลไปจนถึง 52 สัปดาห์

## 2.5 กรอบแนวคิดการวิจัย

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ แบบการฉีดที่ผิวหนังชั้นลึก (deep intradermal injection) ที่ ด้านหนึ่งของใบหน้า และอีกด้านของใบหน้าทำการฉีดด้วยวิธีการกระจายยาทั่วใบหน้า Microneedle Intradermal Injection เป็นจำนวน 3 ครั้ง ที่ระยะเวลา 0, 4 และ 8 สัปดาห์ ด้วยปริมาณยาที่เท่ากันทั้งสองด้าน โดยเปรียบเทียบการฟื้นฟูคุณภาพของผิวหนังโดยวัดในตัวชี้วัด ได้แก่ ความยืดหยุ่น ด้วยเครื่องมือ Cutometer , การลดเลือนริ้วรอย ด้วยเครื่องมือ Visioscan และการกระชับรูขุมขน ด้วยเครื่องมือ VISIA® 7<sup>th</sup> Generation รวมไปถึงผลข้างเคียงต่างๆ ในระยะยาว จากวิธีการฉีดทั้งสองแบบ ในระยะเวลา 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ ตามการศึกษาวิจัยในรูปแบบ Split-face, prospective cohort, randomized control trial

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการศึกษา

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การทดลองทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุม Split-face, prospective cohort, randomized control trial โดยการฉีด 21% Polycaprolactone (PCL) ในตัวทำละลายน้ำ ทั้งหมด 3 ครั้งคือที่ 0, 4 และ 8 สัปดาห์ ก่อนการฉีดจะให้อาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยทำแบบประเมินและบันทึกข้อมูลริ้วรอยบนใบหน้า ความยืดหยุ่น และรูขุมขนบนใบหน้า ก่อนเริ่มการทดลอง และจะมีการติดตามผลที่ 52 สัปดาห์ หลังการรักษา เพื่อดูประสิทธิผลของการฟื้นฟูสภาพผิวหน้า แบบบันทึกที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลการทดลองคือ

1. แบบบันทึกข้อมูลริ้วรอยบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย
2. แบบบันทึกข้อมูลความยืดหยุ่นของผิวหนังบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย
3. แบบบันทึกข้อมูลริ้วรอยของผิวหนังบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย
4. แบบบันทึกข้อมูลรูขุมขนบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย
5. แบบบันทึกข้อมูลผลข้างเคียงจากการทำหัตถการของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยจะบันทึกที่ 0, 4, 8, 12, 24 36 และ 52 สัปดาห์ จากนั้นจะนำไปสรุปผลการทดลอง

#### 3.2 การขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต DPUHREC 004/65FB. COA No. 005/65 เพื่อให้เป็นไปตามระเบียบการวิจัยที่ถูกต้องเหมาะสม

#### 3.3 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.3.1 ประชากร

ประชากรไทย อายุระหว่าง 30 - 50 ปี ไม่จำกัดเพศ

##### 3.3.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมวิจัยไทย อายุระหว่าง 30 - 50 ปี ซึ่งยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรในเอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย

##### 3.3.3 ขนาดตัวอย่าง

(1) อ้างอิงจากงานวิจัยของ Guk Jin Jeong และคณะ<sup>4</sup> ซึ่งได้ทำการวิจัยที่เกี่ยวกับการฉีดสาร PCL 21% in water ในการรักษา ริ้วรอยบริเวณหางตา โดยใช้ Crow feet grading scale เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของริ้วรอยก่อนการทดลองคือ 1.79 ค่าเฉลี่ยริ้วรอยหลังการทดลองคือ 1.41

ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานคือ 0.24 กำหนดขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบสมมติฐานค่าเฉลี่ย โดยกำหนดให้ Type I error = 0.05, Power = 0.9 จะได้ผลการทดลองทั้งหมด 10 ตัวอย่างต่อกลุ่ม

(2) อ้างอิงจากงานวิจัยของ Ji Yeon Hong และคณะ<sup>38</sup> ซึ่งได้ทำการวิจัยที่เกี่ยวกับการฉีดสาร PCL 21% in water ในหนูทดลอง จากนั้นวัดผลความยืดหยุ่นของผิวหนังด้วยเครื่อง Cutometer เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นก่อนการทดลองคือ 0.339 หน่วย ค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นหลังการทดลองคือ 0.725 หน่วย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 0.31 กำหนดขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยกำหนดให้ Type I error = 0.05, Power = 0.9 จะได้ผลการทดลองทั้งหมด 7 ตัวอย่างต่อกลุ่ม

จากงานวิจัยทั้ง 2 ตัวอย่าง ผู้วิจัยจึงใช้กลุ่มตัวอย่าง 15 ตัวอย่าง ต่อกลุ่ม เพื่อป้องกันการตกหล่นระหว่างการทดลอง ของผู้เข้าร่วมทดลอง

#### 3.3.4 เกณฑ์การคัดเข้า

- (1) สัญชาติไทย อายุระหว่าง 30 – 50 ปี ไม่จำกัดเพศ
- (2) ไม่มีประวัติการแพ้ Polycaprolactone (PCL)
- (3) ไม่ได้รับการบำบัดการด้านความงามบนใบหน้าในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา และจะต้องไม่เข้ารับการทำหัตถการบนใบหน้าจนจบระยะเวลาการศึกษาวิจัย
- (4) ไม่เป็นโรคทางระบบร่างกาย เช่น เบาหวาน ไทรอยด์ มะเร็ง
- (5) ไม่เป็นโรคทางผิวหนังบริเวณใบหน้า
- (6) ไม่ได้ใช้ยากุ่มสเตียรอยด์ ยากุ่มเรตินอล หรือสารผลัดเซลล์ผิว
- (7) ไม่รับประทานผลิตภัณฑ์สารเสริมอาหาร ที่กระตุ้นการสร้างคอลลาเจน เช่น Pycnogenol, Astaxanthin, Collagen di-tripeptide
- (8) ไม่เปลี่ยนผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางค์ที่ใช้อยู่เป็นประจำระหว่างการทดลอง
- (9) สามารถหลีกเลี่ยง ความร้อนหรือความเย็นสูงได้หลังได้รับการทดลอง
- (10) ไม่ใช่หญิงที่อยู่ในช่วงตั้งครรภ์ หญิงกำลังให้นมบุตร และหญิงในช่วงวัยหมดประจำเดือน
- (11) มีค่า Wrinkle severity grading system<sup>52</sup> มากกว่า หรือเท่ากับ 3

#### 3.3.5 เกณฑ์การคัดออก หลังการสุ่ม

- (1) แพ้สาร Polycaprolactone (PCL) ที่ใช้ในการรักษา
- (2) ขาดการติดต่อกับระหว่างการศึกษาวิจัย
- (3) เกิดพยาธิสภาพอื่นได้รับอุบัติเหตุ ที่ส่งผลให้ใบหน้าเปลี่ยนแปลงไป
- (4) ไม่สามารถปฏิบัติตามมาตรการของการทดลองได้ เช่น เข้ารับการบำบัดการด้านความงามบนใบหน้าระหว่างอยู่ในช่วงของการทดลอง หรือเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ดูแลผิวหนังใช้อยู่เป็นประจำระหว่างการทดลอง

#### 3.3.6 กระบวนการขอความยินยอมอาสาสมัคร (Informed consent process)

ผู้วิจัยเป็นได้ขอความยินยอมต่ออาสาสมัครด้วยตนเอง ด้วยสติสัมปชัญญะ ที่ครบถ้วนของอาสาสมัคร และให้อาสาสมัครลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย (inform consent) ในวันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2565 ณ S-Mart Clinic อาคาร S-Mart AWC 35/2 ซอย ประเสริฐมนูกิจ 29 (มัยลาภ) ถนนประเสริฐมนูกิจ แขวงจรเข้บัว เขต ลาดพร้าว กรุงเทพมหานคร

ซึ่งอาสาสมัครได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและมีความเข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ที่อาสาสมัครสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนอาสาสมัครพอใจ โดยอาสาสมัครได้มีเวลา 3 วันในการแสดงเจตจำนงเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ

### 3.3.7 ผู้วิจัยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

(1) กลุ่มทดลอง : ใบหน้าข้างที่ได้รับการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection)

(2) กลุ่มควบคุม : ใบหน้าข้างที่ได้รับการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ในรูปแบบกระจายทั่วใบหน้าด้วยวิธี microneedle intradermal injection

## 3.4 อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

3.4.1 21% Polycaprolactone in water (GOURI®), ในแบบหลอดฉีดสำเร็จรูป 1 mL

3.4.2 เข็มฉีดยาขนาด 30G

3.4.3 อุปกรณ์และเครื่องมือแพทย์ เช่น สำลี แอลกอฮอล์ ถุงมือใช้แล้วทิ้ง ที่ทิ้งของมีคม

3.4.4 ยาชารูปแบบทาสำหรับใบหน้า

3.4.5 ยาแก้แพ้ Cetirizine ชนิดเม็ด 10 mg

3.4.6 เอกสารให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Consent Form)

3.4.7 เอกสารข้อมูลชี้แจงรายละเอียดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องทราบ

3.4.8 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนการวิจัย

3.4.9 แบบบันทึกข้อมูล

(1) แบบบันทึกข้อมูลรื้อรอยบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย

(2) แบบบันทึกข้อมูลความยืดหยุ่นของผิวหนังบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย

(3) แบบบันทึกข้อมูลรูขุมขนบนใบหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย

(4) แบบบันทึกข้อมูลผลข้างเคียงจากการทำหัตถการของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.4.10 เครื่อง Cutometer Dual MPA580 (Cutometer Probe )

3.4.11 เครื่อง Visioscan VC98

3.4.12 เครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation

3.4.13 เครื่อง Vital Injector 3

3.4.14 หัวเข็มชนิดใช้แล้วทิ้งสำหรับเครื่อง Vital Injector 3

3.4.15 เอกสารรับรองและ เอกสารตรวจสอบสภาพเครื่อง Cutometer Dual MPA580, Visio Scan VC98, VISIA® 7<sup>th</sup> Generation และ เครื่อง Vital Injector 3

### 3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

#### 3.5.1 Cutometer dual MPA580

เป็นเครื่องที่ได้รับการยอมรับทางการแพทย์ ในงานวิจัยสภาพผิว เป็นเครื่องที่ได้มาตรฐาน และเครื่องที่ผู้วิจัยใช้ได้มีการตรวจสอบอย่างต่อเนื่องโดยเจ้าหน้าที่ของบริษัทโดยตรง ในส่วนของผู้ตรวจวัด ได้รับการอบรมวิธีการใช้เครื่องและเข้าใจการทำงานของเครื่อง หัววัด (Probes) และโปรแกรมเป็นอย่างดี โดยตัวชี้วัดมีดังนี้



ภาพที่ 3.1 เครื่อง Cutometer Dual MPA580

Cutometer dual MPA580 และหัว Cutometer MPA580 Probe เพื่อวัดความยืดหยุ่นของผิวหนัง (skin elasticity) ใช้หลักของแรงดูด โดยอุปกรณ์สร้างแรงดันลบขึ้นมา จากนั้นผิวหนังจะถูกดูดเข้าไปในรูรับแสงของหัวเครื่อง ค่าของแสงที่ทะลุผ่านในหัวเครื่องจะถูกกำหนดโดยความลึกของแสงที่สามารถทะลุผ่านผิวได้ ซึ่งขึ้นกับความต้านทานของผิวต่อแรงดันลบ (firmness) และการคืนสู่สภาพเดิมของผิวหลังจากแรงดันลบคลายลง (elasticity) ซึ่งจะได้ผลออกมาเป็นกราฟ และสามารถคำนวณออกมาเป็นตัวเลขได้

#### 3.5.2 Visioscan VC98

เป็นเครื่องที่สามารถวัดความลึกตื้นของผิวหนังได้ โดยการใช้แสงอัลตราไวโอเล็ตเอ (UVA) จากแหล่งกำเนิดแสง และตัวรับแสงเป็นกล้องซีซีดี (CCD-Camera) ซึ่งจะได้ภาพขาวดำที่มีกำลังขยายสูงมาก หลังจากนั้น นำภาพที่ได้มาทำการคำนวณค่า ความลึกตื้นหรือหยาบละเอียดของผิวหนัง โดยใช้โปรแกรม SELS (Surface Evaluation of the Living Skin) Program เพื่อคำนวณ Surface Parameters โดยสามารถคำนวณออกมาเป็นตัวเลขได้



ภาพที่ 3.2 เครื่อง Visioscan VC98

### 3.5.3 เครื่อง VISIA Complexion Analysis System

เป็นผลิตภัณฑ์ของบริษัท Canfield Scientific, Inc. ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเครื่อง VISIA สามารถประเมินสภาพผิวหน้าได้ทั้งผิวหน้าชั้นบน และชั้นผิวที่ลึกลงไป จากการถ่ายภาพใบหน้าได้ทั้ง 3 มุม คือ หน้าตรง ด้านซ้าย 33° และด้านขวา 33° ด้วย แสงที่ใช้ในการถ่ายภาพทั้งหมด 3 แบบคือ Standard, Cross-Polarize และ UV Fluorescence โดย แสง Standard จะให้ภาพที่มีลักษณะตามความเป็นจริง ทำให้เห็นรอยต่างตำ ริ้วรอย ขนาดรูขุมขน และความเรียบเนียนของใบหน้าได้อย่างชัดเจน โดยในงานวิจัยนี้ ทางผู้วิจัยใช้การวัดค่ารูขุมขนจากเครื่องนี้



ภาพที่ 3.3 เครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation และการถ่ายภาพทั้ง 3 แบบ

### 3.5.4 Vital Injector 3

เป็นเครื่องมือแพทย์ ที่ได้รับใบอนุญาตจาก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ใบอนุญาต 65-2-2-2-0004400 ชื่อผลิตภัณฑ์ Vital Injector3 Model ESK-2432MTG อุปกรณ์นี้ได้รับอนุญาตจาก บริษัท เอสเทค อินโนเวชั่น จำกัด เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการทำหัตถการแบบ Microneedle Intradermal Injection เป็นการฉีดยาใต้ชั้นผิวหนัง แบบกระจายทั่วใบหน้า ซึ่งมีข้อดีคือสามารถกำหนดปริมาณยาได้เท่ากัน ที่ระดับความลึกที่เท่ากัน และฉีดได้ครั้งละ 9 ตำแหน่ง ตามลักษณะของหัวเข็ม เพื่อควบคุมความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้น ในการทดลองในกลุ่มควบคุม

## 3.6 วิธีการทดลอง

3.6.1 คัดเลือกอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัยตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้

3.6.2 ชี้แจงข้อมูลรวมทั้งเอกสารข้อมูลที่อาสาสมัครต้องรับทราบก่อนเข้าร่วมโครงการงานวิจัย อาสาสมัครมีสิทธิตัดสินใจอย่างอิสระในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

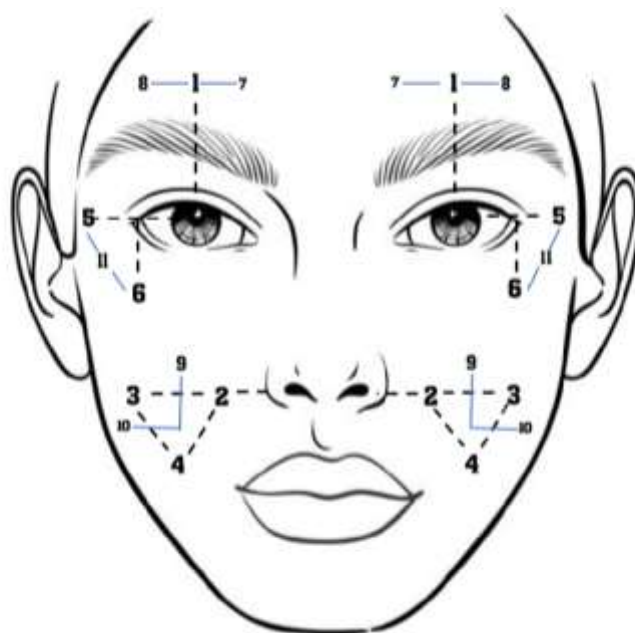
3.6.3 อาสาสมัครลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารให้ความยินยอมในการรักษา (consent form)

3.6.4 อาสาสมัครกรอกประวัติเวชระเบียนและข้อมูลพื้นฐาน

3.6.5 ทำความสะอาดผิวหนังอาสาสมัคร ถ่ายรูปหน้าตรง, ด้านซ้าย และ ด้านขวา

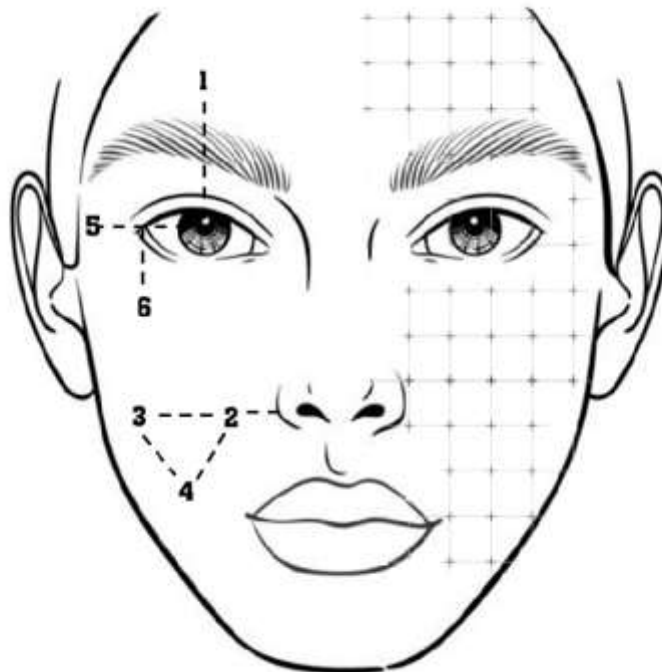
3.6.6 Randomization ใบหน้าแต่ละฝั่ง ด้วย Block Randomization

3.6.7 เก็บข้อมูลความยืดหยุ่น ริ้วรอยและรูขุมขนของผิวหนังผู้เข้าร่วมวิจัยด้วยเครื่อง Cutometer Dual MPA580 เครื่อง Visioscan VC98 และเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation ในบริเวณที่จะทำการฉีดยา PCL และถัดจากจุดฉีดประมาณ 2 ซม. ตามภาพที่ 3.4 โดยจุดทั้งหมดถูกกำหนดโดยแพทย์คนเดียวกัน



ภาพที่ 3.4 ตำแหน่งที่กำหนดในการเก็บข้อมูล

- (1) ตำแหน่งที่กำหนดเป็นจุดฉีด ทุกตำแหน่ง
  - (2) ตำแหน่งที่ 7 ถัดจากจุดฉีดสาร PCL ตำแหน่งที่ 1 ไปด้านหัวคิ้ว 2 ซม. ในระนาบเดียวกัน
  - (3) ตำแหน่งที่ 8 ถัดจากจุดฉีดสาร PCL ตำแหน่งที่ 1 ไปด้านหางคิ้ว 2 ซม. ในระนาบเดียวกัน
  - (4) ตำแหน่งที่ 9 วัดจากจุดศูนย์กลางของจุดฉีดสาร PCL ตำแหน่งที่ 2-4 ขึ้นไปทางด้านบริเวณใต้ตา 2 ซม. จากศูนย์กลาง
  - (5) ตำแหน่งที่ 10 วัดจากจุดศูนย์กลางของจุดฉีดสาร PCL ตำแหน่งที่ 2-4 ขึ้นไปทางด้านบริเวณข้างแก้ม 2 ซม. จากศูนย์กลาง
  - (6) ตำแหน่งที่ 11 ระหว่างเส้นตรงที่ลากจุดฉีดสาร PCL ตำแหน่งที่ 5 และ 6
- 3.6.8 ให้อาสาสมัครรับประทานยา Antihistamine และ ทายาชาทั่วใบหน้า นาน 30 นาที
- 3.6.9 เตรียม 21% PCL in water 2 syringes (2 mL) / อาสาสมัคร 1 คน และเข็ม 30 G
- 3.6.10 ทำความสะอาดบริเวณที่จะฉีดด้วยสำลีชุบ 70% alcohol
- 3.6.11 ฉีดสาร 21% PCL in water ตามตำแหน่งที่กำหนดไว้ บริเวณใบหน้าข้างที่เป็นกลุ่มทดลอง ตามภาพที่ 3.5 ปริมาตรรวม 1 mL ด้วยวิธี Deep intradermal injection



ภาพที่ 3.5 ตำแหน่งที่กำหนดในการทดลอง

- (1) ตำแหน่งที่ 1 บริเวณเหนือคิ้ว 2 ซม. ที่ตำแหน่ง mid pupil line ปริมาตร 0.2 mL
- (2) ตำแหน่งที่ 2 ห่างจากปีกจมูก 2 ซม. ปริมาตร 0.2 mL
- (3) ตำแหน่งที่ 3 ถัดจากตำแหน่งที่ 2 ไปอีก 3 ซม. ในระนาบเดียวกัน ปริมาตร 0.2 mL
- (4) ตำแหน่งที่ 4 ห่างจากมุมปาก 3 ซม. ทั้ง 2 ข้าง ปริมาตร 0.2 mL



(5) ตำแหน่งที่ 5 ด้านข้างของ lateral canthus 2 ซม. ปริมาตร 0.1 mL

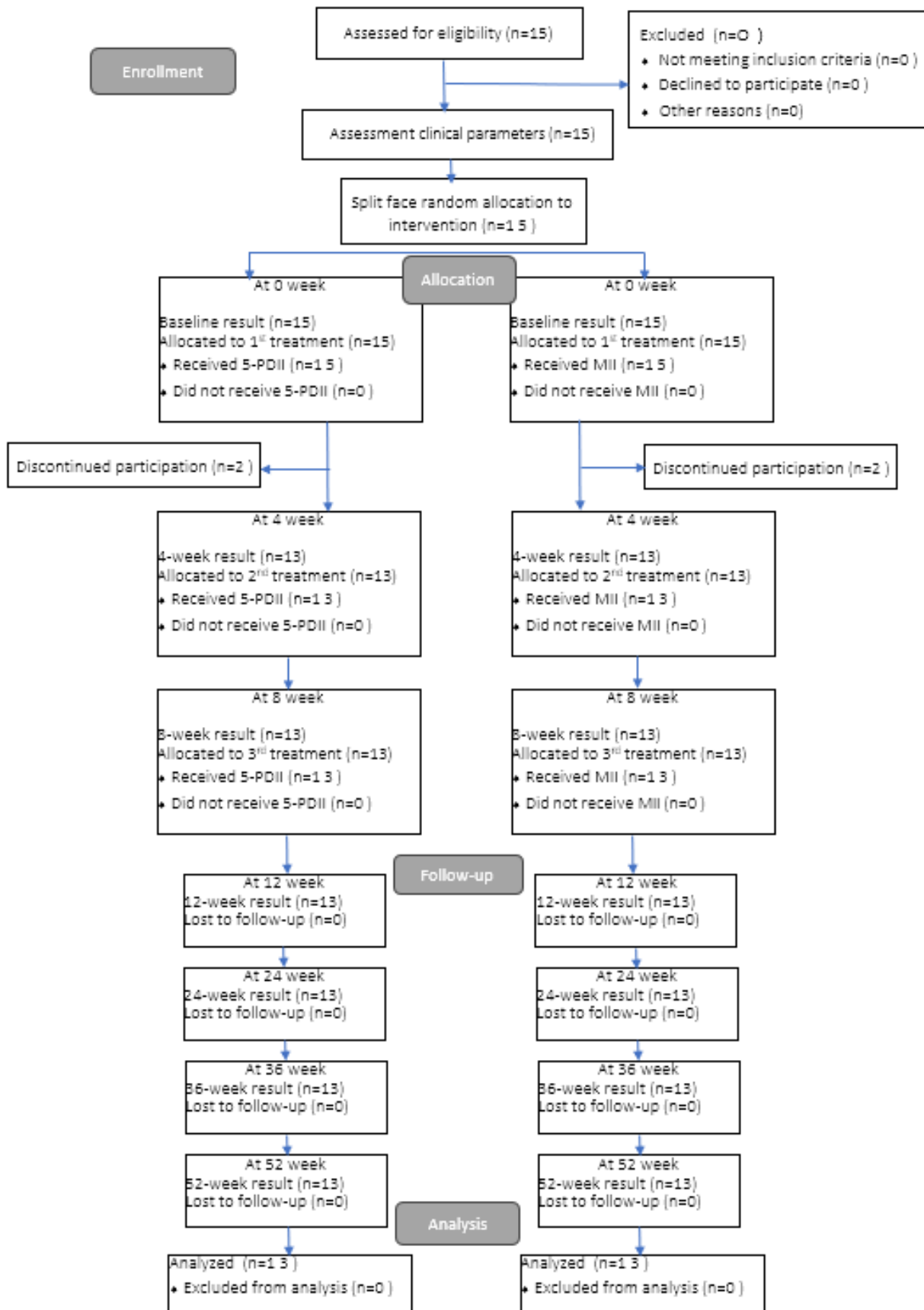
(6) ตำแหน่งที่ 6 ด้านล่างต่อ lateral canthus 2 ซม. ปริมาตร 0.1 mL

3.6.12 ฉีด 21% PCL in water กระจายทั่วผิวหนัง บริเวณใบหน้าข้างที่เป็นกลุ่มควบคุม ด้วยวิธี Microneedle intradermal injection โดยอุปกรณ์ Vital Injector 3 ด้วยความลึก 2.0 mm ปริมาตรรวม 1 mL

3.6.13 นัดประเมินผลพร้อมฉีดซ้ำในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 โดยเก็บข้อมูลและจัดเตรียมอาสาสมัคร เช่นเดียวกับในการทดลองครั้งแรก

3.6.14 นัดประเมินผลในสัปดาห์ที่ 24 , สัปดาห์ที่ 36 และ สัปดาห์ที่ 52

3.7 กระบวนการทดลอง



### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา

#### 3.8.1 การวิเคราะห์สถิติเชิงพื้นฐาน (Descriptive Statistics)

(1) ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้วิจัยทั่วไป (Baseline Characteristics) ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(2) ค่าที่วัดได้จากเครื่อง Cutometer Dual MPA580 (ความยืดหยุ่น), เครื่อง Visioscan VC98 (ริ้วรอย), เครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation (รูขุมขน) ได้แก่ จัดการข้อมูลโดยนำค่าที่วัดได้มา ค่าเฉลี่ยตามตำแหน่งของใบหน้าโดยจัดกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม (Sub-group analysis) ได้แก่

(2.1) กลุ่ม หน้าผาก (Forehead) ได้แก่ ตำแหน่ง 1, 7, 8

(2.2) กลุ่ม หางตา (lateral canthus) ได้แก่ ตำแหน่ง 5, 6, 11

(2.3) กลุ่ม หน้าแก้ม (mid-cheek) ได้แก่ ตำแหน่ง 2, 3, 4, 9, 10 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(3) ผลข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ การแจกแจงความถี่

#### 3.8.2 การวิเคราะห์สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

(1) วิเคราะห์ชุดข้อมูลด้วย Kolmogorov-Smirnoff Test เพื่อทดสอบการแจกแจงปกติ

(2) ใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 29.0 (2023) วิเคราะห์ชุดข้อมูลด้วยสถิติ Two-way Repeated ANOVA ได้แก่

(2.1) การพิสูจน์ปฏิสัมพันธ์ (Interaction) ของชุดข้อมูล วิธีการรักษา (Method) กับระยะเวลาติดตามผล (time) ที่เพิ่มขึ้น/ลดลง 0, 4, 8,12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์

(2.2) Compare between group เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่าง Method 2 รูปแบบ ทั้งหมด 7 ช่วงระยะเวลา

(2.3) Compare within group การเปลี่ยนแปลงของชุดข้อมูลในกลุ่มรูปแบบการฉีดเดียวกัน ตลอดระยะเวลาทั้ง 7 ช่วง

(2.4) Pairwise multiple comparison โดยวิธี Bonferroni (post-hoc test) (ทำต่อจาก Compare within group) หาช่วงระยะเวลาที่ชุดข้อมูลในกลุ่มว่าช่วงเวลาใดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนต่อการพัฒนาคุณภาพผิวหน้า อาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด เปรียบเทียบกับการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของการฉีด 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ในอาสาสมัครคนไทย ระหว่าง การฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) และการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า Microneedle intradermal injection แต่ละข้าง โดยวัดจาก ความยืดหยุ่น ริ้วรอย และขนาดรูขุมขน โดยเครื่อง Cutometer MPA580 และ Visioscan VC98 และผลข้างเคียง ในระยะเวลา 0, 4, 8,12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์

ซึ่งผลิตภัณฑ์ 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ที่ฉีดให้กับอาสาสมัครตลอดทั้งการศึกษาวิจัยนี้ ได้รับการสนับสนุน จากบริษัท อีเด็นคัลเลอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

### 4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้ มี 15 คน มีอายุระหว่าง 30-50 ปี โดยมี อาสาสมัครถูกคัดออกระหว่างการวิจัย 2 คน (เป็นเพศหญิง 2 คน) คิดเป็นร้อยละ 13.3 เนื่องจากหลังฉีดใน สัปดาห์ที่ 4 ของการทดลอง โดยว่ามีอาการบวมทั่วใบหน้า และเปลือกตา จึงได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา Dexamethasone 4 mg เข้าทางเส้นเลือดดำ ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การคัดออก จึงต้องคัดอาสาสมัครทั้ง 2 คน ออกจากการศึกษาวิจัยนี้

การวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปพบว่า อาสาสมัคร มีอายุเฉลี่ย  $41.23 \pm 5.63$  ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 53.85 เป็นเพศชายร้อยละ 46.15 ไม่มีโรคประจำตัว Wrinkle severity grading system (WSGS) มีค่าเฉลี่ย  $3.54 \pm 0.52$  เนื่องจากเป็นการทดลองแบบแบ่งครึ่งหน้าลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลอง ทั้ง 2 กลุ่มจึงไม่มีความแตกต่างกัน

#### ตารางที่ 4.1 อายุ, เพศ, Wrinkle Severity Grading เฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง (n=13)

	sample (n=13)
Age	$41.2 \pm 5.6$ (min=30, max=49)
Gender	Male=6 (46.2%) , Female=7 (53.8%)
Wrinkle severity grade	$3.54 \pm 0.52$

#### 4.2 ผลด้านความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity)

ค่าที่จะใช้ประเมิน คือ ค่า R2 Gross Elasticity โดยเครื่อง Cutometer MPA580 เป็นการวัดความยืดหยุ่นของผิว จากค่าการหักเหของแสงหลังจากการคืนตัวของผิวหนัง หลังถูกดูดด้วยแรงดันลบ โดยค่า R2 ที่มีค่ามาก แสดงถึงความสามารถในการคืนตัวของผิวหนังที่จุดทดสอบที่มาก

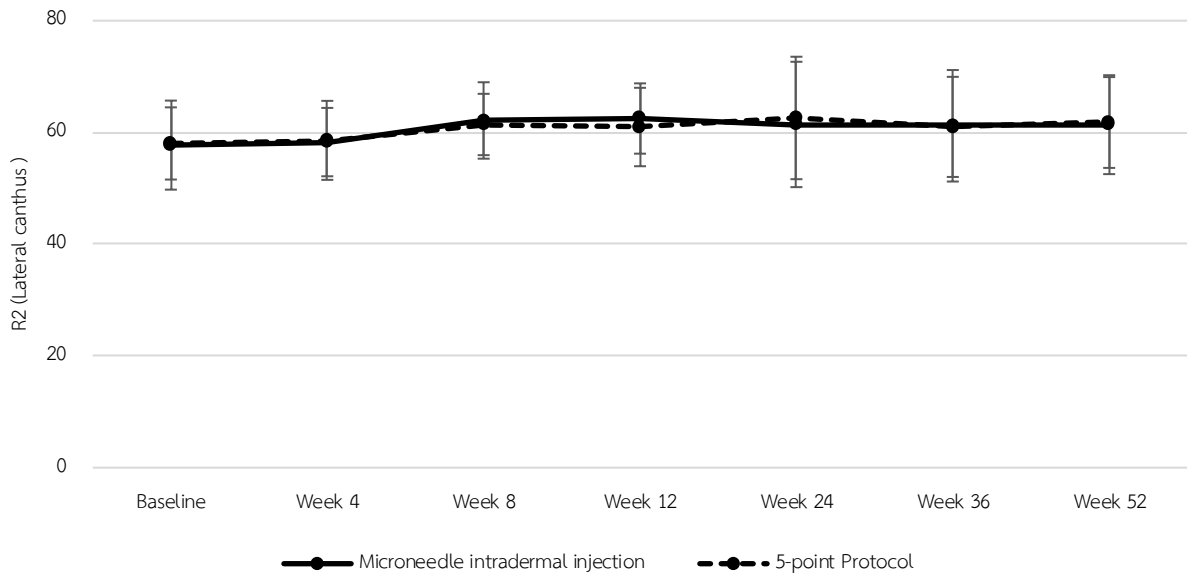
#### Gross Elasticity (R2)

ตารางที่ 4.2 Gross elasticity comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point deep intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
<b>Lateral canthus</b>				
Baseline	57.73±7.97	58.03±6.46	-0.30 (-4.67, 4.07)	0.882
Week 4	58.27±6.12	58.58±7.07	-0.31 (-6.32, 5.70)	0.913
Week 8	62.14±6.84	61.42±5.49	0.72 (-2.62, 4.05)	0.648
Week 12	62.49±6.29	60.97±7.02	1.52 (-3.26, 6.30)	0.500
Week 24	61.43±11.22	62.59±10.96	-1.16 (-7.02, 4.69)	0.673
Week 36	61.19±9.98	60.99±8.96	0.21 (-4.73, 5.14)	0.929
Week 52	61.39±8.85	61.78±8.13	-0.39 (-4.56, 3.78)	0.844
P-value ( <i>Partial η<sup>2</sup></i> ) <sup>(b)</sup>	0.425 (0.496)	0.701 (0.353)		
P-value ( <i>Partial η<sup>2</sup></i> ) <sup>(a)</sup>	0.989 (0.012)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>



ภาพที่ 4.1 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at lateral canthus

ตารางที่ 4.3 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P- value)
Baseline vs. Week 4	0.54 (1.000)	0.55 (1.000)
Baseline vs. Week 8	4.41 (1.000)	3.39 (1.000)
Baseline vs. Week 12	4.76 (1.000)	2.94 (1.000)
Baseline vs. Week 24	3.70 (1.000)	4.56 (1.000)
Baseline vs. Week 36	3.46 (1.000)	2.96 (1.000)
Baseline vs. Week 52	3.66 (1.000)	3.74 (1.000)
Week 4 vs. Week 8	3.87 (1.000)	2.84 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	4.22 (0.902)	2.39 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	3.16 (1.000)	4.01 (1.000)
Week 4 vs. Week 36	2.92 (1.000)	2.41 (1.000)
Week 4 vs. Week 52	3.12 (1.000)	3.20 (1.000)

ตารางที่ 4.3 ต่อ

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Week 8 vs. Week 12	0.36 (1.000)	-0.45 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	-0.71 (1.000)	1.17 (1.000)
Week 8 vs. Week 36	-0.94 (1.000)	-0.43 (1.000)
Week 8 vs. Week 52	-0.75 (1.000)	0.36 (1.000)
Week 12 vs. Week 24	-1.06 (1.000)	1.62 (1.000)
Week 12 vs. Week 36	-1.30 (1.000)	0.02 (1.000)
Week 12 vs. Week 52	-1.10 (1.000)	0.81 (1.000)
Week 24 vs. Week 36	-0.24 (1.000)	-1.60 (1.000)
Week 24 vs. Week 52	-0.04 (1.000)	-0.82 (1.000)
Week 36 vs. Week 52	0.20 (1.000)	0.79 (1.000)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2x7$ )

จากตารางที่ 4.2 แสดงค่า Gross elasticity ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหางตา พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.989$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Gross elasticity บริเวณ ตำแหน่งหางตา มีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่ม วิธีการรักษาพบว่า ค่า Gross elasticity ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $P=0.425$ ) เช่นเดียวกันค่า Gross elasticity ของ วิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลไม่แตกต่างกัน ในทางสถิติ ( $P=0.701$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Gross elasticity ของตำแหน่งหางตา ระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P>0.05/7$ )

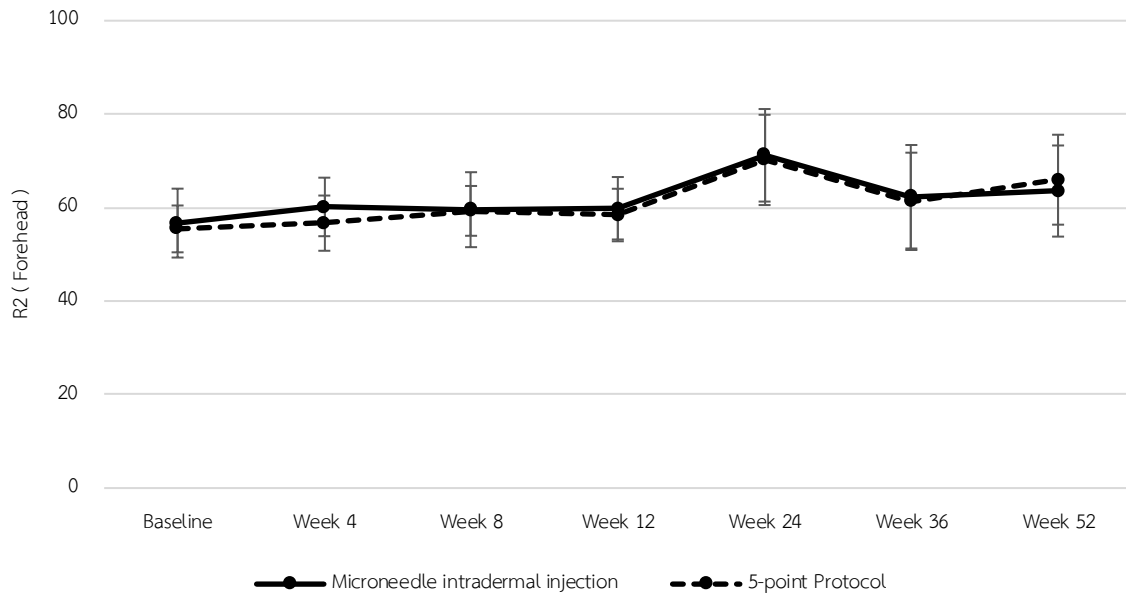
ตารางที่ 4.4 Gross elasticity comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point deep intradermal injection	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
<b>Forehead</b>				
Baseline	56.69±7.37	55.45±5.01	1.24 (-3.71, 6.18)	0.595
Week 4	60.15±6.26	56.68±5.91	3.47 (-2.16, 9.10)	0.204
Week 8	59.56±8.02	59.31±5.33	0.24 (-5.71, 6.20)	0.930
Week 12	59.87±6.68	58.42±5.62	1.45 (-3.01, 5.92)	0.492
Week 24	71.20±9.90	70.21±9.66	0.99 (-5.66, 7.64)	0.751
Week 36	62.33±11.07	61.35±10.41	0.98 (-5.45, 7.40)	0.747
Week 52	63.55±9.75	65.98±9.62	-2.43 (-9.40, 4.55)	0.463
P-value ( <i>Partial</i> $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.017* (0.789)	0.002* (0.912)		
P-value ( <i>Partial</i> $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.838 (0.037)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>





ภาพที่ 4.2 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at forehead

ตารางที่ 4.5 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	3.47 (1.000)	1.23 (1.000)
Baseline vs. Week 8	2.87 (1.000)	3.86 (1.000)
Baseline vs. Week 12	3.18 (1.000)	2.97 (1.000)
Baseline vs. Week 24	14.52 (0.018)	14.76* (<0.001)
Baseline vs. Week 36	5.64 (1.000)	5.91 (1.000)
Baseline vs. Week 52	6.86 (1.000)	10.53 (0.049)
Week 4 vs. Week 8	-0.60 (1.000)	2.63 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-0.28 (1.000)	1.74 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	11.05 (0.006)	13.53 (0.006)
Week 4 vs. Week 36	2.18 (1.000)	4.67 (1.000)
Week 4 vs. Week 52	3.40 (1.000)	9.30 (0.254)
Week 8 vs. Week 12	0.32 (1.000)	-0.89 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	11.65 (0.029)	10.90 (0.042)

ตารางที่ 4.5 ต่อ

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P- value)
Week 8 vs. Week 36	2.77 (1.000)	2.04 (1.000)
Week 8 vs. Week 52	3.99 (1.000)	6.67 (0.209)
Week 12 vs. Week 24	11.33* (<0.001)	11.80* (<0.001)
Week 12 vs. Week 36	2.46 (1.000)	2.94 (1.000)
Week 12 vs. Week 52	3.68 (1.000)	7.56 (0.368)
Week 24 vs. Week 36	-8.88 (0.577)	-8.86 (0.062)
Week 24 vs. Week 52	-7.65 (0.286)	-4.24 (1.000)
Week 36 vs. Week 52	1.22 (1.000)	4.62 (1.000)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2x7$ )

จากตารางที่ 4.4 แสดงค่า Gross elasticity ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหน้าผาก พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.838$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Gross elasticity บริเวณ ตำแหน่งหน้าผากมีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายใน กลุ่มวิธีการรักษาพบว่า ค่า Gross elasticity ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.017$ ; Partial  $\eta^2=0.789$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection ส่งผลต่อ Gross elasticity บริเวณ ตำแหน่งหน้าผากร้อยละ 78.9

จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection (ตารางที่ 4) พบว่า ค่า Gross elasticity ในช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ สูงกว่าช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 11.33 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Gross elasticity หลังติดตามผล 24 สัปดาห์ ลดลงในช่วงติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $P>0.05/14$ ) เช่นเดียวกันกับค่า Gross elasticity ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วง ติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.002$ ; Partial  $\eta^2=0.912$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย 5-point deep intradermal injection ส่งผลต่อ Gross elasticity บริเวณตำแหน่งหน้าผากร้อยละ 91.2

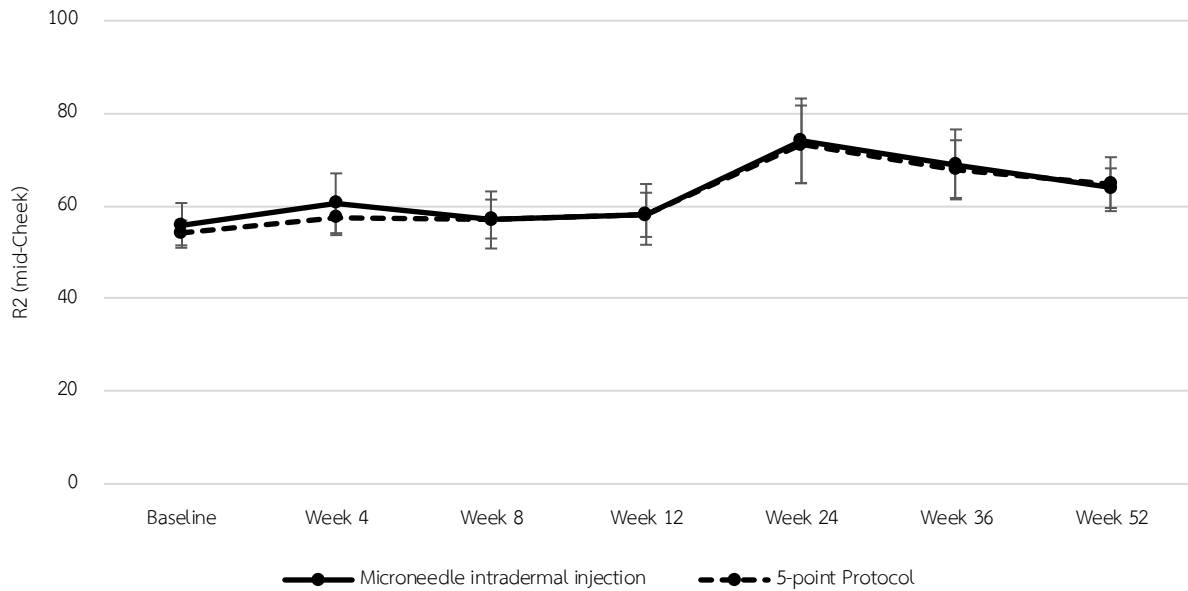
จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection (ตารางที่ 4) พบว่า ค่า Gross elasticity ในช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ สูงกว่าก่อนการรักษา 14.76 หน่วย และช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 11.80 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Gross elasticity หลังติดตามผล 24 สัปดาห์ ลดลงในช่วงติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Gross elasticity ของตำแหน่งหน้าผากระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P > 0.05/7$ )

**ตารางที่ 4.6** Gross elasticity comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point deep intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
<b>Mid-Cheek</b>				
Baseline	55.81±4.83	54.18±2.68	1.63 (-0.89, 4.15)	0.184
Week 4	60.59±6.45	57.45±3.74	3.14 (-1.79, 8.07)	0.190
Week 8	57.18±4.20	56.98±6.16	0.20 (-3.80, 4.20)	0.916
Week 12	58.09±4.77	58.18±6.56	-0.09 (-5.55, 5.37)	0.972
Week 24	74.08±9.12	73.29±8.40	0.79 (-3.64, 5.22)	0.705
Week 36	68.97±7.55	67.96±6.23	1.01 (-1.89, 3.91)	0.461
Week 52	63.85±4.28	64.71±5.82	-0.85 (-5.21, 3.51)	0.678
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.003* (0.903)	<0.001* (0.975)		
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.785 (0.042)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>



ภาพที่ 4.3 Line graph shows the mean gross elasticity (R2) at mid-cheek

ตารางที่ 4.7 Multiple comparison analysis on the gross elasticity of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	4.78 (0.204)	3.27 (0.079)
Baseline vs. Week 8	1.36 (1.000)	2.80 (1.000)
Baseline vs. Week 12	2.28 (1.000)	4.00 (1.000)
Baseline vs. Week 24	18.27* (<0.001)	19.11* (<0.001)
Baseline vs. Week 36	13.16 (0.026)	13.78* (<0.001)
Baseline vs. Week 52	8.04 (0.006)	10.52* (0.003)
Week 4 vs. Week 8	-3.42 (0.327)	-0.48 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-2.50 (1.000)	0.73 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	13.49* (<0.001)	15.84* (0.003)
Week 4 vs. Week 36	8.38 (0.243)	10.51* (0.004)
Week 4 vs. Week 52	3.26 (1.000)	7.25 (0.160)
Week 8 vs. Week 12	0.92 (1.000)	1.21 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	16.91* (<0.001)	16.32* (0.002)

ตารางที่ 4.7 ต่อ

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Week 8 vs. Week 36	11.80 (0.013)	10.98* (<0.001)
Week 8 vs. Week 52	6.68* (0.004)	7.73 (0.041)
Week 12 vs. Week 24	15.99* (0.002)	15.11* (<0.001)
Week 12 vs. Week 36	10.88 (0.013)	9.78 (0.055)
Week 12 vs. Week 52	5.76 (0.096)	6.52 (0.376)
Week 24 vs. Week 36	-5.11 (1.000)	-5.34 (1.000)
Week 24 vs. Week 52	-10.23 (0.009)	-8.59 (0.055)
Week 36 vs. Week 52	-5.12 (0.711)	-3.25 (1.000)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2 \times 7$ )

จากตารางที่ 4.6 แสดงค่า Gross elasticity ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหน้าแก้ม พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.785$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Gross elasticity บริเวณ ตำแหน่งแก้มมีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่ม วิธีการรักษาพบว่า ค่า Gross elasticity ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.003$ ; Partial  $\eta^2=0.903$ ) หรือ กล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection ส่งผลต่อ Gross elasticity บริเวณ ตำแหน่งแก้มร้อยละ 90.3 จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection (ตารางที่ 4.7) พบว่า ค่า Gross elasticity ในช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ สูงกว่าก่อนการรักษา 18.27 หน่วย ช่วงติดตามผล 4 สัปดาห์ 13.49 หน่วย ช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 16.91 หน่วย ช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 15.99 หน่วย และในช่วงติดตามผล 52 สัปดาห์ สูงกว่าช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 6.68 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Gross elasticity หลังติดตามผล 24 สัปดาห์ ลดลงในช่วง ติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $P>0.05/14$ ) เช่นเดียวกับค่า Gross elasticity ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ; Partial  $\eta^2 = 0.975$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย 5-point deep intradermal injection ส่งผลต่อ Gross elasticity บริเวณตำแหน่งแก้มร้อยละ 97.5

จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection (ตารางที่ 4.7) พบว่า ค่า Gross elasticity ในช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ สูงกว่าก่อนการรักษา 19.11 หน่วย ช่วงติดตามผล 4 สัปดาห์ 15.84 หน่วย ช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 16.32 หน่วย ช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 15.11 หน่วย และในช่วงติดตามผล 52 สัปดาห์ สูงกว่าช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 6.68 หน่วย และในช่วงติดตามผล 36 สัปดาห์ สูงกว่าก่อนการรักษา 13.78 หน่วย ช่วงติดตามผล 4 สัปดาห์ 10.51 หน่วย ช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 10.98 หน่วย นอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงติดตามผล 52 หน่วย สูงกว่าก่อนการรักษา 10.52 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Gross elasticity หลังติดตามผล 24 สัปดาห์ ลดลงในช่วงติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Gross elasticity ของตำแหน่งแก้มระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผล ในทางสถิติ ( $P > 0.05/7$ )

### 4.3 ผลด้านขนาดรูขุมขน (pore size)

ค่าที่จะใช้ประเมิน คือ ค่าตัวเลขที่แสดง จำนวนรูขุมขน (visible pore size) ที่มองเห็นได้โดยวิเคราะห์จากภาพถ่ายสามมิติ ที่ถ่ายโดยเครื่อง VISIA® 7<sup>th</sup> Generation โดยค่าที่ได้มาจะเป็นค่าที่แสดงทั่วทั้งใบหน้า ไม่สามารถแยกเป็นแต่ละสัดส่วนของใบหน้าได้

ตารางที่ 4.8 Pore size comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection

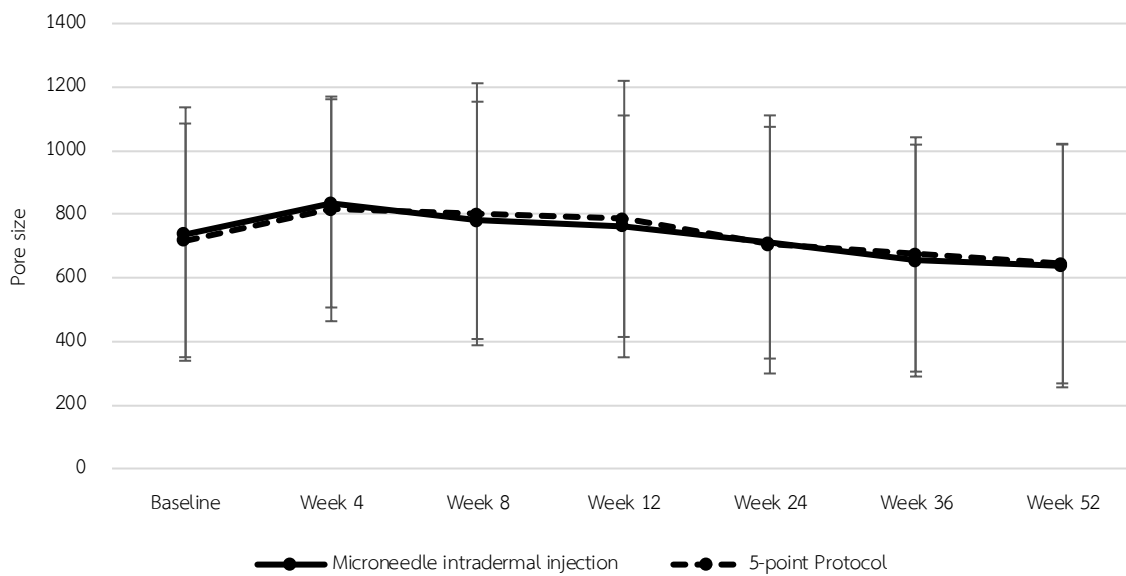
Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Baseline	737.69±398.71	717.85±367.58	19.85 (-47.24, 86.94)	0.531
Week 4	834.23±327.57	816.85±353.44	17.39 (-55.06, 89.83)	0.611
Week 8	780.77±373.30	799.92±412.17	-19.15 (-72.25, 33.94)	0.447
Week 12	762.38±348.40	784.85±434.92	-22.46 (-104.86, 59.93)	0.564
Week 24	710.54±364.53	705.00±406.03	5.54 (-58.58, 69.66)	0.854
Week 36	654.23±364.82	673.54±368.66	-19.31 (-60.73, 22.11)	0.330

ตารางที่ 4.8 ต่อ

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Week 52	637.46±382.04	644.77±376.92	-7.31 (-43.32, 28.71)	0.666
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.192 (0.632)	0.192 (0.632)		
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.638 (0.056)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>



ภาพที่ 4.4 Line graph shows the mean pore size

ตารางที่ 4.9 Multiple comparison analysis on the pore size of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	96.54 (1.000)	99.0 (0.797)
Baseline vs. Week 8	43.08 (1.000)	82.08 (1.000)
Baseline vs. Week 12	24.69 (1.000)	67.0 (1.000)
Baseline vs. Week 24	-27.15 (1.000)	-12.85 (1.000)
Baseline vs. Week 36	-83.46 (1.000)	-44.31 (1.000)
Baseline vs. Week 52	-100.23 (0.876)	-73.08 (1.000)
Week 4 vs. Week 8	-53.46 (1.000)	-16.92 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-71.85 (1.000)	-32.0 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	-123.69 (0.146)	-111.85 (0.302)
Week 4 vs. Week 36	-180.0 (0.082)	-143.31 (0.056)
Week 4 vs. Week 52	-196.77 (0.057)	-172.08 (0.032)
Week 8 vs. Week 12	-18.39 (1.000)	-15.08 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	-70.23 (1.000)	-94.92 (1.000)
Week 8 vs. Week 36	-126.54 (0.139)	-126.39 (0.058)
Week 8 vs. Week 52	-143.31 (0.147)	-155.15 (0.028)
Week 12 vs. Week 24	-51.85 (1.000)	-79.85 (1.000)
Week 12 vs. Week 36	-108.15 (0.437)	-111.31 (0.893)
Week 12 vs. Week 52	-124.92 (0.490)	-140.08 (0.329)
Week 24 vs. Week 36	-56.31 (1.000)	-31.46 (1.000)
Week 24 vs. Week 52	-73.08 (1.000)	-60.23 (1.000)
Week 36 vs. Week 52	-16.77 (1.000)	-28.77 (0.885)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2x7$ )



จากตารางที่ 4.8 แสดงค่า Pore size ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.638$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Pore size มีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล

การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่มวิธีการรักษาพบว่า ค่า Pore size ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $P=0.192$ ) เช่นเดียวกันกับค่า Pore size ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $P=0.192$ ) ทั้งนี้ค่า Pore size หลังติดตามผล 4 สัปดาห์ ลดลงในช่วงติดตามผล 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองวิธีการรักษา ( $P>0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Pore size ระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P>0.05/7$ )

#### 4.4 ผลด้านริ้วรอย (Skin Wrinkles)

ค่าที่ใช้ประเมิน คือ SEw (Skin Wrinkles) ซึ่งจะได้จากภาพถ่ายโดยเครื่อง Visioscan VC98 และผ่านการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SELS (Surface Evaluation of the Living Skin) โดยอาศัยการตกกระทบของแสง และวิเคราะห์ความต่างของแถบสี เป็นค่าที่บอกจำนวนของริ้วรอยในภาพถ่าย

##### Skin wrinkles (SEw)

ตารางที่ 4.10 Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus

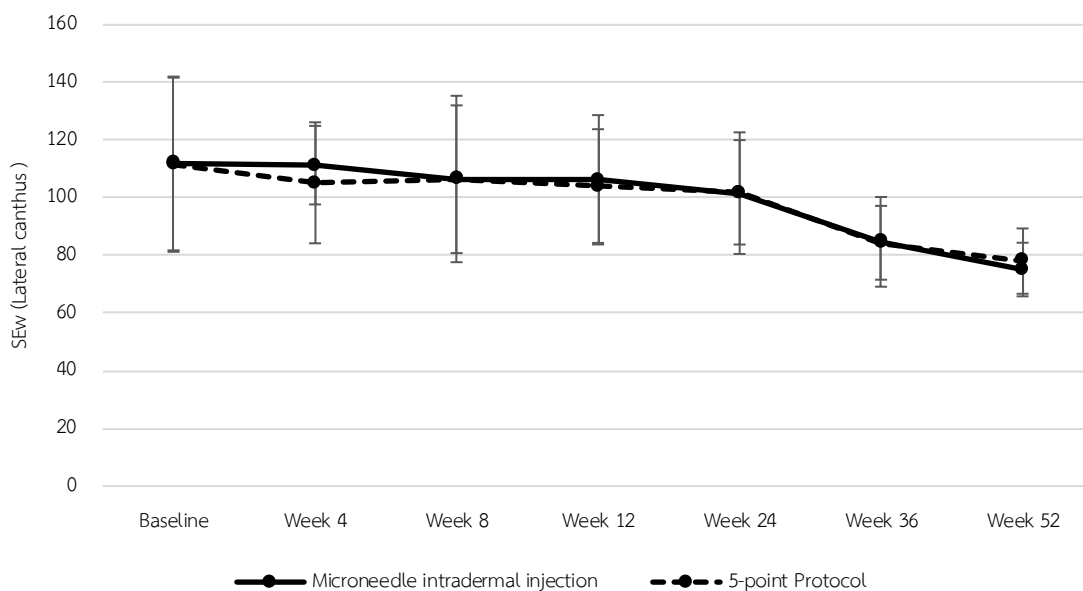
Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Baseline	111.91±30.14	111.47±30.20	0.43 (-16.84, 17.71)	0.957
Week 4	111.32±13.63	105.20±20.99	6.12 (-6.38, 18.63)	0.307
Week 8	106.52±28.86	106.44±25.62	0.08 (-18.56, 18.72)	0.993
Week 12	106.25±22.43	104.07±19.72	2.17 (-9.77, 14.12)	0.699

ตารางที่ 4.10 ต่อ

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Week 24	101.61±21.10	101.90±18.11	-0.29 (-10.76, 10.18)	0.952
Week 36	84.72±15.56	84.39±12.80	0.33 (-8.44, 9.10)	0.936
Week 52	75.11±9.30	78.04±11.33	-2.92 (-10.94, 5.10)	0.442
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.001* (0.924)	0.012* (0.852)		
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.832 (0.021)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )(b), ( $\alpha=0.05/7$ )(c)



ภาพที่ 4.5 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at lateral canthus

ตารางที่ 4.11 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at lateral canthus

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	-0.58 (1.000)	-6.28 (1.000)
Baseline vs. Week 8	-5.39 (1.000)	-5.04 (1.000)
Baseline vs. Week 12	-5.66 (1.000)	-7.40 (1.000)
Baseline vs. Week 24	-10.30 (1.000)	-9.57 (1.000)
Baseline vs. Week 36	-27.18 (0.129)	-27.08 (0.035)
Baseline vs. Week 52	-36.79 (0.040)	-33.44* (0.004)
Week 4 vs. Week 8	-4.81 (1.000)	1.24 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-5.08 (1.000)	-1.13 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	-9.71 (1.000)	-3.30 (1.000)
Week 4 vs. Week 36	-26.60 (0.017)	-20.81 (0.275)
Week 4 vs. Week 52	-36.21* (<0.001)	-27.16 (0.065)
Week 8 vs. Week 12	-0.27 (1.000)	-2.36 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	-4.91 (1.000)	-4.53 (1.000)
Week 8 vs. Week 36	-21.79 (0.785)	-22.04 (0.169)
Week 8 vs. Week 52	-31.40 (0.041)	-28.40 (0.077)
Week 12 vs. Week 24	-4.64 (0.085)	-2.17 (0.201)
Week 12 vs. Week 36	-21.53 (0.107)	-19.68* (0.004)
Week 12 vs. Week 52	-31.13 (0.007)	-26.04* (0.004)
Week 24 vs. Week 36	-16.89 (0.334)	-17.51* (0.003)
Week 24 vs. Week 52	-26.50 (0.020)	-23.87* (0.003)
Week 36 vs. Week 52	-9.61 (0.650)	-6.36 (0.083)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2x7$ )

จากตารางที่ 4.10 แสดงค่า Skin wrinkles ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหางตา พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ

ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.832$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหางตา มีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่มวิธีการรักษาพบว่า ค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.001$ ; Partial  $\eta^2=0.924$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection ส่งผลต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหางตาร้อยละ 92.4

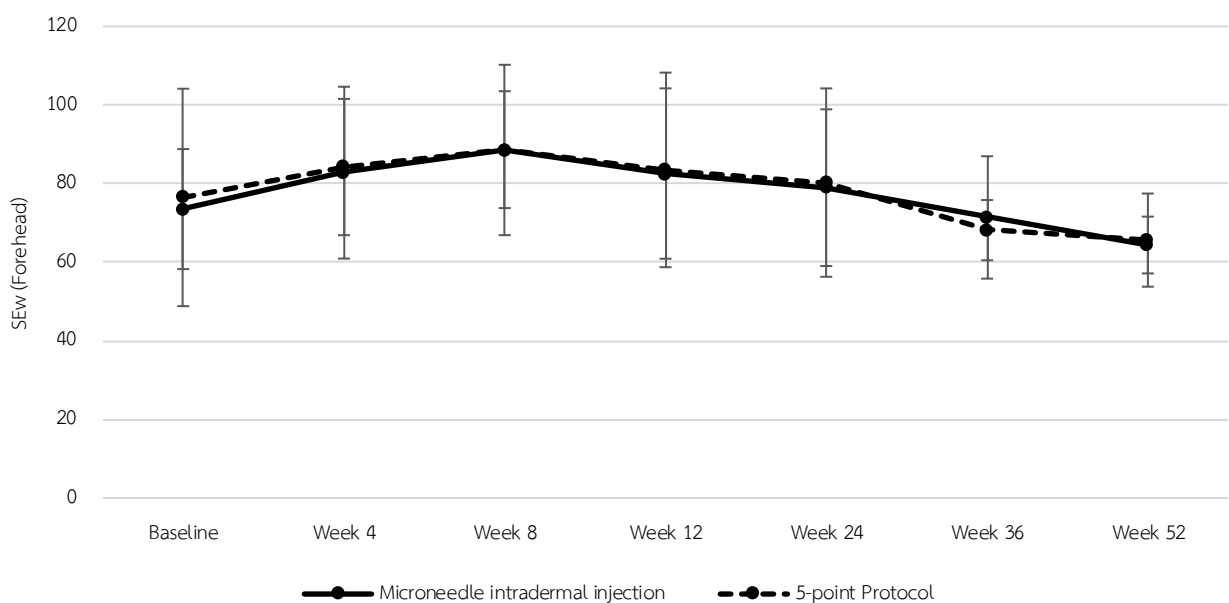
จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection (ตารางที่ 4.11) พบว่า ค่า Skin wrinkles ในช่วงติดตามผล 52 สัปดาห์ ต่ำกว่าช่วงติดตามผล 4 สัปดาห์ 36.21 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Skin wrinkles หลังติดตามผล 12 สัปดาห์ ยังคงลดลงต่อเนื่องในช่วงติดตามผล 24, 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $P>0.05/14$ ) เช่นเดียวกับกับค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.012$ ; Partial  $\eta^2=0.852$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย 5-point deep intradermal injection ส่งผลต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหางตาร้อยละ 85.2 จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection (ตารางที่ 4.11) พบว่า ค่า Skin wrinkles ในช่วงติดตามผล 36 สัปดาห์ ต่ำกว่าช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 19.68 หน่วย ช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ 17.51 หน่วย และในช่วงติดตามผล 52 สัปดาห์ ต่ำกว่าก่อนการรักษา 33.44 หน่วย ช่วงติดตามผล 12 สัปดาห์ 26.04 หน่วย ช่วงติดตามผล 24 สัปดาห์ 23.87 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Skin wrinkles ของตำแหน่งหางตาระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P>0.05/7$ )

ตารางที่ 4.12 Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point deep intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Baseline	73.53±15.27	76.49±27.67	-2.97 (-14.60, 8.67)	0.589
Week 4	82.80±21.87	84.23±17.34	-1.43 (-15.36, 12.51)	0.827
Week 8	88.57±21.68	88.66±14.88	-0.60 (-17.93, 16.73)	0.941
Week 12	82.57±21.68	83.50±24.76	-0.93 (-14.75, 12.89)	0.886
Week 24	78.98±19.94	80.27±23.97	-1.29 (-14.22, 11.64)	0.832
Week 36	71.40±15.57	68.16±7.67	3.24 (-5.49, 11.96)	0.435
Week 52	64.38±7.23	65.63±11.86	-1.25 (-8.97, 6.46)	0.730
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.184 (0.638)	0.021* (0.824)		
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.915 (0.010)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>



ภาพที่ 4.6 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at forehead

ตารางที่ 4.13 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at forehead

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	9.28 (1.000)	7.74 (1.000)
Baseline vs. Week 8	14.54 (1.000)	12.17 (1.000)
Baseline vs. Week 12	9.05 (1.000)	7.01 (1.000)
Baseline vs. Week 24	5.46 (1.000)	3.78 (1.000)
Baseline vs. Week 36	-2.13 (1.000)	-8.33 (1.000)
Baseline vs. Week 52	-9.14 (0.951)	-10.86 (1.000)
Week 4 vs. Week 8	5.26 (1.000)	4.43 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-0.23 (1.000)	-0.73 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	-3.82 (1.000)	-3.96 (1.000)
Week 4 vs. Week 36	-11.41 (1.000)	-16.07 (0.351)
Week 4 vs. Week 52	-18.42 (0.140)	-18.60 (0.105)
Week 8 vs. Week 12	-5.49 (1.000)	-5.16 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	-9.08 (1.000)	-8.39 (1.000)
Week 8 vs. Week 36	-16.67 (1.000)	-20.50* (0.002)
Week 8 vs. Week 52	-23.68 (0.415)	-23.03* (0.002)
Week 12 vs. Week 24	-3.59 (0.193)	-3.23 (0.008)
Week 12 vs. Week 36	-11.18 (0.702)	-15.34 (0.861)
Week 12 vs. Week 52	-18.19 (0.065)	-17.87 (0.449)
Week 24 vs. Week 36	-7.58 (1.000)	-12.11 (1.000)
Week 24 vs. Week 52	-14.60 (0.128)	-14.64 (1.000)
Week 36 vs. Week 52	-7.01 (1.000)	-2.53 (1.000)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2x7$ )

จากตารางที่ 4.12 แสดงค่า Skin wrinkles ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหน้าผาก พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ

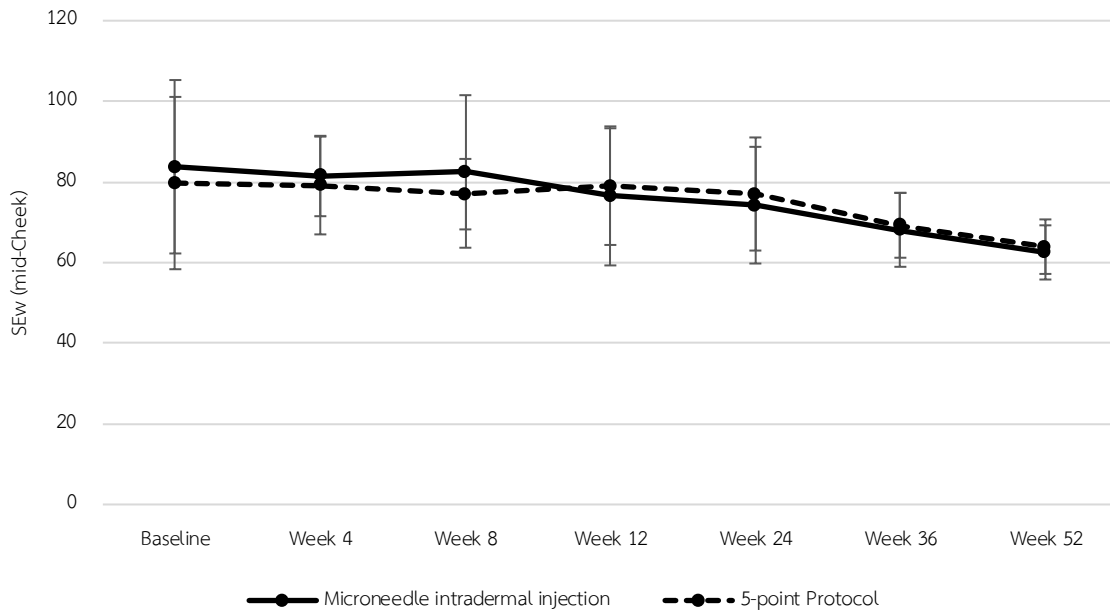
ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.915$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหน้าตา มีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่มวิธีการรักษาพบว่า ค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $P=0.184$ ) ขณะที่ค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.021$ ; Partial  $\eta^2=0.824$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย 5-point deep intradermal injection ส่งผลต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหน้าผากร้อยละ 82.4 จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection (ตารางที่ 4.13) พบว่า ค่า Skin wrinkles ในช่วงติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ ต่ำกว่าช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 20.50 และ 23.03 หน่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Skin wrinkles ของตำแหน่งหน้าผาระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P>0.05/7$ )

**ตารางที่ 4.14** Skin wrinkles comparison between microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek

Time	Microneedle intradermal injection (mean±SD)	5-point deep intradermal injection (mean±SD)	Mean difference (95%CI)	P-value <sup>(c)</sup>
Baseline	83.77±21.51	79.72±21.37	4.05 (-4.34, 12.44)	0.314
Week 4	81.47±9.97	79.12±12.13	2.36 (-3.47, 8.19)	0.396
Week 8	82.60±18.92	76.97±8.74	5.63 (-4.10, 15.36)	0.231
Week 12	76.54±17.24	78.84±14.47	-2.30 (-11.30, 6.70)	0.588
Week 24	74.24±14.47	77.01±14.03	-2.77 (-10.73, 5.18)	0.462
Week 36	68.12±9.17	69.25±8.05	-1.12 (-8.01, 5.76)	0.729
Week 52	62.52±6.72	63.95±6.76	-1.43 (-4.67, 1.81)	0.356
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(b)</sup>	0.011* (0.855)	0.002* (0.913)		
P-value (Partial $\eta^2$ ) <sup>(a)</sup>	0.375 (0.083)			

p-value (a) interaction between group\*time, (b) compare within-group, and (c) compare between-group

\*Statistically significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2$ )<sup>(b)</sup>, ( $\alpha=0.05/7$ )<sup>(c)</sup>



ภาพที่ 4.7 Line graph shows the mean skin wrinkles (SEw) at mid-cheek

ตารางที่ 4.15 Multiple comparison analysis on the skin wrinkles of microneedle intradermal injection and 5-point deep intradermal injection at mid-cheek

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Baseline vs. Week 4	-2.29 (1.000)	-0.60 (1.000)
Baseline vs. Week 8	-1.16 (1.000)	-2.75 (1.000)
Baseline vs. Week 12	-7.22 (1.000)	-0.87 (1.000)
Baseline vs. Week 24	-9.53 (1.000)	-2.71 (1.000)
Baseline vs. Week 36	-15.64 (0.533)	-10.47 (1.000)
Baseline vs. Week 52	-21.25 (0.074)	-15.77 (0.318)
Week 4 vs. Week 8	1.13 (1.000)	-2.15 (1.000)
Week 4 vs. Week 12	-4.93 (1.000)	-0.27 (1.000)
Week 4 vs. Week 24	-7.24 (1.000)	-2.11 (1.000)
Week 4 vs. Week 36	-13.35* (0.001)	-9.87 (0.714)
Week 4 vs. Week 52	-18.96* (<0.001)	-15.17 (0.027)
Week 8 vs. Week 12	-6.06 (1.000)	1.87 (1.000)
Week 8 vs. Week 24	-8.37 (1.000)	0.04 (1.000)



ตารางที่ 4.15 ต่อ

Pairwise comparisons	Microneedle intradermal injection Mean difference (P-value)	5-point deep intradermal injection Mean difference (P-value)
Week 8 vs. Week 36	-14.48 (0.352)	-7.73 (0.538)
Week 8 vs. Week 52	-20.09 (0.038)	-13.03 (<0.001)
Week 12 vs. Week 24	-2.31 (1.000)	-1.83 (0.045)
Week 12 vs. Week 36	-8.42 (0.522)	-9.60 (0.594)
Week 12 vs. Week 52	-14.03 (0.172)	-14.89 (0.016)
Week 24 vs. Week 36	-6.11 (0.947)	-7.76 (1.000)
Week 24 vs. Week 52	-11.72 (0.133)	-13.07 (0.027)
Week 36 vs. Week 52	-5.61 (0.285)	-5.30 (0.470)

Multiple comparison determines by the Bonferroni method

\* The mean difference is significant at the 0.05 level ( $\alpha=0.05/2 \times 7$ )

จากตารางที่ 4.14 แสดงค่า Skin wrinkles ระหว่างกลุ่ม Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในตำแหน่งหน้าแก้ม พบว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและ ช่วงติดตามผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.375$ ) หรือกล่าวได้ว่า ผลของวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ที่มีต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่ง แก้มมีการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกันในแต่ละช่วงติดตามผล การวิเคราะห์เปรียบเทียบภายในกลุ่มวิธีการ รักษาพบว่า ค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection มีการ เปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.011$ ; Partial  $\eta^2=0.855$ ) หรือ กล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย Microneedle intradermal injection ส่งผลต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่ง หน้าแก้มร้อยละ 85.5 จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา Microneedle intradermal injection (ตารางที่ 4.15) พบว่า ค่า Skin wrinkles ในช่วงติดตามผล 36 และ 52 สัปดาห์ ต่ำกว่าช่วงติดตาม ผล 4 สัปดาห์ 13.35 และ 18.96 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05/14$ ) ทั้งนี้ค่า Skin wrinkles หลัง ติดตามผล 12 สัปดาห์ ยังคงลดลงต่อเนื่องในช่วงติดตามผล 24, 36 และ 52 สัปดาห์ แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญ ทางสถิติ ( $P>0.05/14$ ) เช่นเดียวกันกับค่า Skin wrinkles ของวิธีการรักษา 5-point deep intradermal injection มีการเปลี่ยนแปลงแต่ละช่วงติดตามผลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.002$ ; Partial  $\eta^2=0.913$ ) หรือกล่าวได้ว่าวิธีการรักษาด้วย 5-point deep intradermal injection ส่งผลต่อ Skin wrinkles บริเวณตำแหน่งหน้าแก้มร้อยละ 91.3 จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ในวิธีการรักษา 5-point deep

intradermal injection (ตารางที่ 4.15) พบว่า ค่า Skin wrinkles ในช่วงติดตามผล 52 สัปดาห์ ต่ำกว่าช่วงติดตามผล 8 สัปดาห์ 13.03 หน่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05/14$ ) และเมื่อเปรียบเทียบค่า Skin wrinkles ของตำแหน่งหน้าแก้มระหว่างวิธีการรักษาทั้งสองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทุกช่วงติดตามผลในทางสถิติ ( $P > 0.05/7$ )

#### 4.5 ผลข้างเคียงจากการทดลอง

4.5.1 ผลข้างเคียงระยะสั้น ( 0-2 สัปดาห์ ) ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ การบวมเฉพาะจุด รอยแดง รอยข้ำ และ ก้อนนูน โดยผลข้างเคียงที่พบทั้งหมด หายไปได้เองภายใน 2 สัปดาห์ และไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง ได้แก่ ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) และ ภาวะทางหลอดเลือด (vascular event)

ตารางที่ 4.16 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะสั้นในอาสาสมัคร

short-term side effects	sample (n=13)
localized swelling	9 (69.2%)
redness	6 (46.2%)
bruising	8 (61.5%)
palpable nodules	10 (76.9%)
anaphylaxis	0
vascular event	0

ในระหว่างการทำวิจัยในสัปดาห์ที่ 4 พบอาสาสมัคร เพศหญิง 2 ราย มีอาการบวมมากทั่วบริเวณใบหน้าทั้งสองด้าน และบริเวณเปลือกตา หลังการฉีดผลิตภัณฑ์ 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ (GOURI®) ในครั้งที่ 2 ซึ่งเกิดขึ้นหลังการฉีด 2-3 ชั่วโมง และได้เข้ารับการรักษา ด้วยยา Dexamethasone 4 mg ทาง หลอดเลือด พบว่ามีอาการดีขึ้นจนหายเป็นปกติ

4.5.2 ผลข้างเคียงระยะยาว (มากกว่า 2 สัปดาห์ - 52 สัปดาห์) อาสาสมัครในงานวิจัย รายงานว่า ไม่พบผลข้างเคียงระยะยาว ไม่พบรอยนูน หรือก้อนคล้ำได้ที่บริเวณส่วนใดของใบหน้า ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง ได้แก่ ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) และ ภาวะทางหลอดเลือด (vascular event)



ภาพที่ 4.8 แสดงภาพผิวหนังของตัวแทนอาสาสมัครหญิง ที่ 0 สัปดาห์ และที่ 52 สัปดาห์



ภาพที่ 4.9 แสดงภาพผิวหนังของตัวแทนอาสาสมัครชาย ที่ 0 สัปดาห์ และที่ 52 สัปดาห์

## บทที่ 5

### อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบจัดกลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยทำการแบ่งข้อมูลเป็น 3 กลุ่ม ตามกลุ่มตำแหน่งของใบหน้า ได้แก่ บริเวณหน้าผาก บริเวณหางตา และบริเวณหน้าแก้ม และทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติ SPSS version 29.0 (2023) วิเคราะห์ชุดข้อมูลด้วยสถิติ Two-way Repeated ANOVA ได้แก่

1. การพิสูจน์ปฏิสัมพันธ์ (Interaction) ของชุดข้อมูล วิธีการรักษา (Method) กับระยะเวลาติดตามผล (time) ที่เพิ่มขึ้น/ลดลง ตลอด 7 ช่วงระยะเวลา (0, 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์)
2. Compare between group เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างรูปแบบวิธีการฉีด (Method) 2 รูปแบบ ทั้งหมด 7 ช่วงระยะเวลา
3. Compare within group เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของชุดข้อมูลในกลุ่มรูปแบบการฉีดเดียวกัน ตลอดระยะเวลาทั้ง 7 ช่วง
4. Pairwise multiple comparison โดยวิธี Bonferroni (post-hoc test) โดย ทำต่อจาก Compare within group เพื่อหาช่วงระยะเวลาที่ชุดข้อมูลในกลุ่มว่าช่วงเวลาใดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 5.1 แสดงผลการวิเคราะห์ทางสถิติ รูปแบบการฉีด microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection กับความสัมพันธ์ต่อตัวชี้วัดการสร้างคอลลาเจน (parameter)

parameter	area	microneedle intradermal injection	5-point deep intradermal injection
elasticity	forehead	78.9% (P=0.017; Partial $\eta^2=0.789$ )	91.2% (P=0.002; Partial $\eta^2=0.912$ )
	lateral canthus	no statically significant	no statically significant
	mid-cheek	90.3% (P=0.003; Partial $\eta^2=0.903$ )	97.5% (P<0.001; Partial $\eta^2=0.975$ )
wrinkles	forehead	no statically significant	82.40% (P=0.021; Partial $\eta^2=0.824$ )
	lateral canthus	92.4% (P=0.001; Partial $\eta^2=0.924$ )	85.2% (P=0.012; Partial $\eta^2=0.852$ )
	mid-cheek	85.5% (P=0.011; Partial $\eta^2=0.855$ )	91.3% (P=0.002; Partial $\eta^2=0.913$ )
pore size	all facial area	no statically significant	no statically significant

#### 5.1.1 ผลด้านความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity)

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้พบว่า เมื่อเปรียบเทียบใบหน้า ระหว่างฝั่ง Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ไม่พบความแตกต่างด้านความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity) ที่สัปดาห์ 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ มีความสามารถในการกระจายตัวที่ดี สามารถกระจายได้เป็นบริเวณกว้าง แม้ทำการฉีดได้ผิวหนังชั้นลึกเพียง 5 จุด สอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้ว่า คุณภาพผิวหนัง หลังการทดลองเมื่อเปรียบเทียบกัน 2 ด้าน ไม่มีความแตกต่างกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์

และเมื่อทำการเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มการฉีดทั้งสองรูปแบบ พบว่าสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ส่งผลต่อความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยการฉีดในรูปแบบ Microneedle intradermal injection พบความแตกต่างร้อยละ 79.8 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าผาก และความแตกต่างร้อยละ 90.3 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าแก้ม ส่วนการฉีดได้

ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) พบความแตกต่างร้อยละ 91.2 กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าผาก และความแตกต่างร้อยละ 97.5 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าแก้ม

ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้ว่า คุณภาพผิวหนัง ก่อนการทดลอง เปรียบเทียบกับ หลังการทดลอง มีความแตกต่างกัน ทั้งในใบหน้าด้านที่ฉีดได้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) และ ใบหน้าด้านที่ฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้าด้วยเครื่องมือ microneedle intradermal injection ในระยะเวลา 52 สัปดาห์

#### 5.1.2 ผลด้านริ้วรอย (Skin wrinkles)

จากผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบผลของการลดเลือนริ้วรอยด้วยวิธีการฉีด ระหว่าง ใบหน้าฝั่ง Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ไม่พบความแตกต่างด้านการลดเลือนริ้วรอยของผิว (Skin wrinkles) ที่สัปดาห์ 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ มีโมเลกุลของสาร PCL ในลักษณะในรูปแบบของ microsphere ขนาด 20-50 ไมโครเมตรจากเทคโนโลยีที่มีความเสถียรสูง CESABP (Collagenesis-Enabled Solubilized Active and Biodegradable Polymer) ตามการจดสิทธิบัตรของบริษัท DEXLEVO ทำให้สามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ใต้ชั้นผิวได้อย่างสม่ำเสมอ แม้ทำการฉีดได้ผิวหนังชั้นลึกเพียง 5 จุด สอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้ว่า คุณภาพผิวหนัง หลังการทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกัน 2 ด้าน ไม่มีความแตกต่างกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์

และเมื่อทำการเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มการฉีดทั้งสองรูปแบบ พบว่าสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ส่งผลต่อริ้วรอยของผิว (Skin wrinkles) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยการฉีดในรูปแบบ Microneedle intradermal injection พบความแตกต่างร้อยละ 92.4 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหางตา และความแตกต่างร้อยละ 85.5 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าแก้ม ส่วนการฉีดในรูปแบบได้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) พบความแตกต่างร้อยละ 85.5 กลุ่มตำแหน่งบริเวณหางตา, ร้อยละ 82.4 ที่บริเวณหน้าผาก และร้อยละ 91.3 ที่กลุ่มตำแหน่งบริเวณหน้าแก้ม

ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้ว่า คุณภาพผิวหนัง ก่อนการทดลอง เปรียบเทียบกับ หลังการทดลอง มีความแตกต่างกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์ และให้สอดคล้องกับงานวิจัยอ้างอิงโดย Guk Jin Jeong และคณะ<sup>4</sup> ในปี ค.ศ. 2019 ที่ทำการฉีดสารดังกล่าวในอาสาสมัครชาวเกาหลีเพื่อรักษา ริ้วรอยบริเวณหางตา

เมื่อพิจารณาในอีกแง่หนึ่ง ถึงแม้ว่ารูปแบบการฉีดแบบ Microneedle intradermal injection ก็คือการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนผ่านกระบวนการรักษาบาดแผลของร่างกาย (wound healing process) ที่รู้จักกันในชื่อ collagen induction therapy (CIT) ที่ผ่านตัวกลางทางชีวเคมีเดียวกันกับกระบวนการอักเสบระยะสั้น (acute inflammation) ของการสร้างคอลลาเจนจากสาร PCL และสาร Biostimulator อื่นๆ ดังนั้นแล้วผลลัพธ์ของการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิวหนังที่ผ่านกลไกเดียวกัน จึงให้ผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 5.1.3 ผลด้านรูขุมขน (Skin pore size)

จากผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบผลของการลดขนาดรูขุมขน (Skin pore size) ด้วยวิธีการฉีด ระหว่างใบหน้าฝั่ง Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่สัปดาห์ 4, 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ สอดคล้องกับสมมติฐานการวิจัยที่ตั้งไว้ว่า คุณภาพผิวหน้า หลังการทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกัน 2 ด้าน ไม่มีความแตกต่างกัน ในระยะเวลา 52 สัปดาห์ และเมื่อทำการเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มการฉีดทั้งสองรูปแบบ พบว่าสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ หลังติดตามผล 4 สัปดาห์ จำนวนรูขุมขนที่วัดได้มีค่าลดลงในช่วงติดตามผล 8, 12, 24, 36 และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ แต่ไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแนวโน้มที่ลดลงนี้ เมื่อพิจารณาร่วมกับค่า P-value = 0.192 ถ้าให้การติดตามผลในระยะเวลาที่นานขึ้นอีก 6-8 เดือน อาจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถึงอย่างไรก็ตามเนื่องจากปัจจัยในการวัดขนาดของรูขุมขนในแต่ละบุคคล จำเป็นต้องอาศัยปัจจัยภายนอกอื่น นอกเหนือจากการมีคอลลาเจนที่สร้างขึ้นใหม่ใต้ชั้นผิวที่ดี เช่น ความหนาบางของขนาดเส้นขน ความชื้นในอากาศ อุณหภูมิที่มีผลต่อการระบายความร้อนของต่อมเหงื่อในขณะทดสอบ เป็นต้น

### 5.1.4 ผลข้างเคียงจากการทดลอง

จากผลการวิจัยพบผลข้างเคียงระยะสั้นในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ได้แก่ รอยแดง รอยช้ำ ซึ่งเป็นผลปกติที่เกิดขึ้นได้จากการใช้เข็มแหลมตัดผ่านใต้ชั้นผิวหนัง ส่วนอาการบวมเฉพาะจุด และก้อนนูน เป็นผลจากการเพิ่มปริมาตรจากสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ 2 มิลลิลิตร ที่ฉีดใต้ผิวหนังเพียงชั่วคราว และพบว่าอาการทั้งหมดหายไปตัวเองภายใน 2 สัปดาห์ อีกทั้งยังไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง ได้แก่ ภาวะแพ้รุนแรง(anaphylaxis) และ ภาวะทางหลอดเลือด (vascular event)

และในส่วนของผลข้างเคียงระยะยาวในช่วงระยะเวลาหลัง 2 สัปดาห์จนถึง 52 สัปดาห์ ไม่พบอาการบวมเฉพาะจุด หรือก้อนนูนคล้ำได้ที่บริเวณใดๆ และไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง ได้แก่ ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) และ ภาวะทางหลอดเลือด (vascular event) ทั้งสองฝั่งใบหน้าจากการฉีดแบบ Microneedle intradermal injection และ 5-point deep intradermal injection ในอาสาสมัครชาวไทยทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ ShangLi-Lin และคณะ<sup>(49)</sup> ที่มีการเก็บข้อมูลการฉีดสาร PCL ที่ใบหน้าในหลายๆ ระดับความลึก จำนวนทั้งหมด 1,111 ครั้ง เป็นระยะเวลา 3 ปี ในประเทศไต้หวัน ซึ่งพบเพียงผลข้างเคียงระยะสั้นเช่นกัน ซึ่งแสดงถึงความปลอดภัยในการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิวด้วยวิธีการฉีดสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ ด้วยวิธีการฉีดทั้งสองรูปแบบ

## 5.2. ข้อเสนอแนะ

5.2.1 เนื่องจากกระบวนการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนของสาร PCL เป็นการกระตุ้นผ่านกระบวนการอักเสบระยะสั้น ดังนั้นแล้วด้วยคุณสมบัติของตัวสารที่ฉีดจึงน่าจะเหมาะสมกับกลุ่มอาสาสมัครที่มีริ้วรอยเยอะ Wrinkle Severity Grading System มากกว่า 4 ซึ่งอาจให้ผลการทดลองต่างออกไป

5.2.2 จากในขั้นตอนก่อนเริ่มการฉีด ทางผู้วิจัยได้ให้อาสาสมัครทำการแปะยาชาเฉพาะที่ทั่วใบหน้าไว้ 30 นาที ก่อนเข้ารับการฉีดทั้งสองรูปแบบ แต่ยังคงพบว่าอาสาสมัครบางส่วนมีความเจ็บปวดมาก และได้ประเมินค่า pain score ไว้ที่ 8-10 ดังนั้นแล้วการฉีดยาชาเฉพาะที่ระงับความเจ็บปวดที่ตำแหน่งของเส้นประสาท infraorbital nerve และ mental nerve อาจช่วยให้ผู้เข้ารับการรักษาด้วยสาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ มีความเจ็บปวดที่ลดลง

5.2.3 เนื่องจากการฉีดทั้งสองรูปแบบ ยังอยู่ในการฉีดแบบเข็มแหลมตัดผ่านผิวหนัง (sharp needle) ผู้วิจัยจึงเสนอแนะการศึกษาการฉีดด้วยรูปแบบการใช้เข็มหัวทุ่ (blunt cannular) เพื่อลดความเจ็บปวด และผลข้างเคียงระยะสั้นจากรอยแดงของหัวเข็ม หรือรอยเขียวช้ำที่อาจเกิดขึ้น

5.2.4 เมื่อพิจารณาจากกราฟทั้งหมดที่แสดงคุณภาพผิวหนังทั้ง 3 ตัวชี้วัด ได้แก่ ความยืดหยุ่น ริ้วรอย รูขุมขน เปรียบเทียบกับระยะเวลา จะพบว่าในช่วงระยะเวลาที่ 12 สัปดาห์ จนถึง 24 สัปดาห์ เป็นช่วงระยะเวลาที่คุณภาพผิวหนังอยู่ในช่วงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจะมีค่าค่อยๆ ลดลงจนเกือบเท่ากับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 52 สัปดาห์ ดังนั้นแล้วในช่วงระยะเวลาที่ 52 สัปดาห์จึงเป็นช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการฉีดกระตุ้น (Booster dose) สาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ อีกครั้ง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนในระยะยาว

### 5.3 การนำไปใช้

5.3.1 เมื่อพิจารณาในเรื่องของความเจ็บปวดของอาสาสมัครที่เข้ารับการทำการหัตถการ ร่วมกับพิจารณาในด้านของต้นทุนการใช้อุปกรณ์แล้ว พบว่าการฉีดในรูปแบบ 5-point deep intradermal injection อาสาสมัครส่วนมากประเมินค่าความเจ็บปวด (pain score) ที่ต่ำกว่า และมีต้นทุนการใช้อุปกรณ์ที่ต่ำกว่า และเมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์ของการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนทั้ง 3 ตัวชี้วัด กับผลลัพธ์ในระยะยาวแล้ว พบว่าการฉีดด้วยรูปแบบ 5-point deep intradermal injection มีความเหมาะสมในทางปฏิบัติมากกว่า

5.3.2 เมื่อพิจารณาจากผลลัพธ์ในการเพิ่มความยืดหยุ่นของผิว (Skin elasticity) และการลดเลื้อนริ้วรอย (Skin wrinkles) ด้วยวิธีการฉีดทั้งสองรูปแบบ ร่วมกับพิจารณาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่พบการคล้ำได้ก่อน หรือภาวะทางหลอดเลือด ทั้งในระยะสั้นและในระยะยาว อีกทั้งผลิตภัณฑ์สารกลุ่มกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (Biostimulator) ในท้องตลาดประเทศไทยในปัจจุบัน พบว่ามีเพียงสารไม่กี่ชนิดที่สามารถฉีดบริเวณหน้าผากได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย ดังนั้นแล้วด้วยผลลัพธ์จากงานวิจัยฉบับนี้ สาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำ จึงเป็นหนึ่งในตัวเลือกสำคัญในท้องตลาดประเทศไทย ที่สามารถให้การกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนบริเวณหน้าผากได้



#### 5.4 สรุปผล

สาร 21% PCL ในตัวทำละลายน้ำมีการกระจายตัวทั่วใบหน้าหลังการฉีด จากผลลัพธ์การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง รูปแบบการฉีดด้วยวิธีฉีดใต้ผิวหนังชั้นลึก 5 จุด (5-point deep intradermal injection) และการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า microneedle intradermal injection สามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใต้ชั้นผิวได้ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะเวลา 52 สัปดาห์

รายการอ้างอิง

## รายการอ้างอิง

1. Nigam Y, Knight J. Anatomy and physiology of ageing 11: the skin. *Nursing Times* [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2024 Mar 22];113(12):51-55. Available form: <https://www.nursingtimes.net/roles/older-people-nurses-roles/anatomy-and-physiology-of-ageing-11-the-skin-27-11-2017/>
2. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, Asselineau D. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging. *PLoS One* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Mar 22];3(12):e4066. Available form: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004066>
3. Christen MO, Vercesi F. Polycaprolactone: how a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [Internet]. 2020 Jan 20 [cited 2024 Mar 22];13:31-48. Available form: <https://doi.org/10.2147/CCID.S229054>
4. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2024 Mar 22];19(7):1593-9. Available form: <https://doi.org/10.1111/jocd.13199>
5. Kim JS. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. *Aesthetic Surgery Journal* [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Mar 25];39(12):NP484-NP94. Available form: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz050>
6. Marefat A, Dadkhahfar S, Tahvildari A, Robati RM. The efficacy of polycaprolactone filler injection on enlarged facial pores. *Dermatol Ther* [Internet]. 2022 Aug [cited 2024 Mar 25];35(8):e15600. Available form: <https://doi.org/10.1111/dth.15600>
7. Wang JH, Thampatty BP, Lin JS, Im HJ. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. *Gene*. 2007 Apr;391(1-2):1-15.
8. Ali SM. In vivo confocal Raman spectroscopic imaging of the human skin extracellular matrix degradation due to accumulated intrinsic and extrinsic aging. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2020 Mar;37(2):140-52.

### รายการอ้างอิง (ต่อ)

9. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-induced (extrinsic) skin aging: exposomal factors and underlying mechanisms. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Mar 25];141(4S):1096-103. Available form: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.011>
10. Ricciarelli R. Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by  $\alpha$ -tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 1999 Oct [cited 2024 Mar 25];27(7-8):729-37. Available form: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00007-6)
11. Kahn DM, Shaw RB. Overview of current thoughts on facial volume and aging. *Facial Plast Surg*. 2010 Oct;26(5):350-5.
12. Albert AM, Ricanek K Jr, Patterson E. A review of the literature on the aging adult skull and face: implications for forensic science research and applications. *Forensic Sci Int*. 2007Oct;172(1):1-9.
13. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1986 Oct [cited 2024 Mar 25];15(4 Pt 2):836-59. Available form: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70242-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70242-9)
14. Duell EA, Derguini F, Kang S, Elder JT, Voorhees JJ. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in addition to free retinol and retinyl esters. *J Invest Dermatol*. 1996 Aug;107(2):178-82.
15. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. *Int J Cosmet Sci*. 1998 Jun;20(3):151-8.
16. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002 Mar;28(3):231-6.
17. Yoon HK, Chen K, Baylink DJ, Lau HK. Differential effects of two protein tyrosine kinase inhibitors, tyrphostin and genistein, on human bone cell proliferation as compared with differentiation. *Calcified Tissue International* 1998 Sep;63(3):243-9.
18. Schmid D, Belser E, Meister S. Use of soy isoflavones for stimulation of skin collagen synthesis [Internet]. Switzerland: Mibelle Biochemistry; 2008 [cited 2024 Mar 25]. Available form: <https://mibellebiochemistry.com/media/241/download?attachment>

### รายการอ้างอิง (ต่อ)

19. Kumar V, Robbins SL, Cotran RS. Basic pathology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1997.
20. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S, Budh-Raja A, Genovese L. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: scientific background and clinical studies. *The Open Nutraceuticals Journal*. 2015 Feb;8:29-42.
21. Ruiz-Esparza J, Gomez JB. The medical face lift: a noninvasive, nonsurgical approach to tissue tightening in facial skin using nonablative radiofrequency. *Dermatologic Surgery*. 2003 Apr;29(4):325-32.
22. Bunin LS, Carniol PJ. Cervical facial skin tightening with an infrared device. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2007 May;15(2):179-84.
23. Abraham MT, Ross EV. Current concepts in nonablative radiofrequency rejuvenation of the lower face and neck. *Facial Plast Surg*. 2005 Feb;21(1):65-73.
24. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med*. 2009 Jan;41(1):1-9.
25. Lee MW. Combination 532-nm and 1064-nm lasers for noninvasive skin rejuvenation and toning. *Arch Dermatol [Internet]*. 2003 Oct [cited 2024 Apr 5];139(10):1265-76. Available form: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/479533>
26. Bjerring P, Clement M, Heickendorff L, Egevisst H, Kiernan M. Selective non-ablative wrinkle reduction by laser. *J Cutan Laser Ther*. 2000 Mar;2(1):9-15.
27. Rosenberg GJ, Brito MA, Jr., Aportella R, Kapoor S. Long-term histologic effects of the CO2 laser. *Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]*. 1999 Dec [cited 2024 Apr 5];104(7):2239-44; Available form: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149793/>
28. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Annals of Dermatology*. 2011 Nov;23(4):424-31.
29. Redaelli A, Romano D, Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*. 2010 May;9(5):466-72.

### รายการอ้างอิง (ต่อ)

30. Becker AD, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy?. *World Journal of Stem Cells* 2016 Mar;8(3):73-87.
31. Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Jun;8(2):110-23.
32. ND S. Morphological foundation of face skin reinforcement by Aptos threads. *Annals of Plastic & Reconstructive Esthet Surgery*. 2002;3:19-26.
33. Sulamanidze M, Sulamanidze G. APTOS suture lifting methods: 10 years of experience. *Clin Plast Surg*. 2009 Apr;36(2):281-306.
34. Liebl H. Abstract reflections about collagen induction therapy (CIT). A hypothesis for the mechanism of action of collagen induction therapy (CIT) using micro-needles [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <http://www.dermaroller.de/us/science/abstract-reflections-26.html>
35. Beltraminelli H, Dietrich N, Hunziker T. Fractional transepidermal delivery: a histological analysis. *Dermatology*. 2011;223(4):321-4.
36. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007 Feb;143(2):155-63.
37. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: In vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *Journal of Dermatological Science*. 2013 Mar;69(3):187-94.
38. Hong JY, Kim JH, Kwon TR, Hong JK, Li K, Kim BJ. In vivo evaluation of novel particle-free polycaprolactone fillers for safety, degradation, and neocollagenesis in a rat model. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14770.
39. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2015 Apr;17(2):99-101.
40. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *European surgical research*. 2012;49(1):35-43.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

41. Oomens CW, van Campen DH, Grootenboer HJ. A mixture approach to the mechanics of skin. *J Biomech* [Internet]. 1987 [cited 2024 Apr 5];20(9):877-85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929087901473>
42. Stoeber P, Stoeber B. Fluid absorption by skin tissue during intradermal injections through hollow microneedles. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 Sep [cited 2024 Apr 5];8(1):13749. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32026-9>
43. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord*. 1994 Jan;9(1):31-9.
44. Pitt CG, Gratzl MM, Kimmel GL, Surlles J, Schindler A. Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly (epsilon-caprolactone), and their copolymers in vivo. *Biomaterials*. 1981 Oct;2(4):215-20.
45. Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F, Schindler A, Pitt CG. The intracellular degradation of poly(epsilon-caprolactone). *J Biomed Mater Res*. 1985 Apr;19(4):437-44.
46. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg*. 2013 Mar;39(3Pt1):457-63.
47. Galadari H, van Abel D, Al Nuami K, Al Faresi F, Galadari I. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar;14(1):27-32.
48. Bae B, Lee G, Oh S, Hong K. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. *Dermatol Surg* [Internet]. 2016 Nov [cited 2024 Apr 20];42(11):1256-60. doi: 10.1097/DSS.0000000000000913.
49. Lin SL, Christen MO. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 Apr 20];19(8):1907-14. doi: 10.1111/jocd.13518.
50. Moon SY, Eun DH, Park JH, Han MH, Jang YH, Lee WJ, et al. Foreign body reaction three years after injection with polycaprolactone (Ellanse®). *Eur J Dermatol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 Apr 20];27(5):549-51. doi: 10.1684/ejd.2017.3089.

รายการอ้างอิง (ต่อ)

51. Skrzypek E, Górnicka B, Skrzypek DM, Krzysztof MR . Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. Journal of Cosmetic and Laser Therapy 2019;21(2):65-8.
52. Tian B. Wrinkle Severity Grading Scale: A Southeast Asia Study. Open Access Library Journal. 2018 Apr;5(4):1-5.



ภาคผนวก

**ภาคผนวก ก**

เอกสารรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

Human Research Ethics Office Dhurakij Pundit University  
110/1-40 Prachachuen Road Laksi, Bangkok 10210, Thailand  
Tel, 02-954-7300 Ext. 152 E-mail: [ethics.dpu@dpu.ac.th](mailto:ethics.dpu@dpu.ac.th) website: <https://www.dpu.ac.th/human-research/>

AF 11-04/01.1 : Edr.27-08-20



COA No. 005/65

## เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ประเทศไทย ได้ทำการตรวจสอบและรับรองโครงการวิจัยตามที่ระบุไว้ด้านล่าง ทั้งนี้ โดยพิจารณาบนพื้นฐานของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

**ชื่อโครงการ** : ประสิทธิภาพของการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนต่อการพัฒนาคุณภาพผิวหน้าอาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดเฉพาะจุด 5 ตำแหน่งตามผู้ผลิตกำหนด เปรียบเทียบกับ การฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า

**Protocol Title** : Efficacy of deep intradermal Polycaprolactone injection in skin quality improvement in Thai subjects : 5 point-per protocol versus generalized microinjection (1 year evaluation) : A Randomized Control, Split-face, Clinical Trial

**รหัสโครงการ** : DPUHREC004/65FB

**ผู้วิจัยหลัก** : นายแพทย์ปริญญา อังสนันท์

**สังกัดหน่วยงาน** : สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

- เอกสารที่ได้รับรอง**
1. แบบยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
  2. โครงการวิจัยฉบับเต็ม
  3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย
  4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย
  5. แบบสอบถาม/สัมภาษณ์/บันทึกข้อมูล

**วันที่รับรอง** : 29 พฤศจิกายน 2565

**วันหมดอายุ** : 29 พฤศจิกายน 2566



ลงนาม: 

(รองศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ค์ วณิเกียรติ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ลงนาม: 

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิชานนท์ เพชรเชิดชู)

รองอธิการบดีสายงานวิชาการ  
รักษาการ รองอธิการบดีสายงานวิจัยและพัฒนา



ที่ 017/2565

29 พฤศจิกายน 2565

เรื่อง ขออนุญาตโครงการวิจัยที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

เรียน นายแพทย์ปริญญา อังสนันท์

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
1. หนังสือรับรองเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จำนวน 1 ชุด
  2. แบบสอบถาม/สัมภาษณ์/บันทึกข้อมูล จำนวน 1 ชุด
  3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้รับการวิจัย (AF04-04) และใบยินยอม (AF05-04)

ตามที่ท่านได้ยื่นเสนอโครงการวิจัย เรื่อง “ประสิทธิผลของการฉีดสารโพลีคาโพรแลคโตนต่อการพัฒนาคุณภาพผิวหน้าอาสาสมัครคนไทย ด้วยวิธีการฉีดเฉพาะจุด 5 ตำแหน่งตามผู้ผลิตกำหนด เปรียบเทียบกับการฉีดแบบกระจายทั่วใบหน้า และติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม แบ่งครึ่งหน้า (Efficacy of deep intradermal Polycaprolactone injection in skin quality improvement in Thai subjects : 5 point-per protocol versus generalized microinjection (1 year evaluation) : A Randomized Control, Split-face, Clinical Trial)” รหัสโครงการวิจัย : DPUHREC004/65FB เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต นั้น บัดนี้โครงการวิจัยดังกล่าวได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

จึงขออนุญาตโครงการวิจัยที่ผ่านการรับรอง และได้แนบหนังสือรับรองโครงการวิจัยมาพร้อมนี้ จำนวน 1 ชุด เพื่อใช้เป็นหลักฐานประกอบการศึกษาค้นคว้า วิจัย ต่อไป และขอให้ผู้วิจัยรายงานความก้าวหน้าการดำเนินงานวิจัยทุก 6 เดือน นับจากวันที่ได้รับการรับรอง จนกว่าจะสิ้นสุดโครงการวิจัย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(อาจารย์วรุณพันธ์ คงสม)

กรรมการและเลขานุการ

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

สำนักงานจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

นายศราวุธ โกมุทพันธ์ (ผู้ประสานงาน) Email : ethics.dpu@dpu.ac.th

โทร : (02) 954-7300 ต่อ 152, 128

### ภาคผนวก ข

ตารางสรุปข้อมูลที่ได้จากแบบบันทึก





ตาราง ข.2 สรุปข้อมูลรี้วรอยของผิว (Skin Wrinkles, SEw)

location	Subject	microneedle intradermal injection							5-point Protocol						
		Week0	Week4	Week8	Week12	Week 24	week 36	week 52	Week0	Week4	Week8	Week12	Week24	week 36	week 52
1	PCL01	37.18	95.33	142.4	97.54	90.600	63.690	61.480	95.83	88.31	127.8	128.6	117.250	87.210	90.350
2	PCL01	60.4	62.12	87.21	71.21	75.480	42.140	42.590	76.59	63.89	73.25	67.65	62.730	55.820	71.530
3	PCL01	62.12	79.86	127.8	58.08	55.560	54.590	48.380	177.9	73.25	90.2	51.2	49.470	66.210	40.720
4	PCL01	159.7	110.5	53.43	104.2	96.420	80.730	80.460	69.71	119.8	117	120.5	112.390	65.430	56.960
5	PCL01	213	150.8	160.8	106.5	102.200	63.120	48.590	221.2	131.2	129.7	114.6	109.860	89.840	77.650
6	PCL01	237.3	153.6	151.8	131.2	130.700	79.860	87.960	128.6	119.5	150.3	120.5	117.180	99.920	83.410
7	PCL01	128.6	68.75	114.6	53.41	49.050	68.240	58.330	111.3	104.7	155.8	129.7	119.230	90.200	81.780
8	PCL01	58.69	55.62	34.62	56.45	68.440	37.640	45.560	61.53	60.85	50.44	58.82	52.790	45.550	53.550
9	PCL01	68.75	63.89	71.21	69.12	61.100	55.820	41.820	97.54	90.2	55.41	76.21	80.790	69.170	54.910
10	PCL01	56.41	76.21	73.98	64.85	59.210	43.480	48.730	85.8	52.63	56.41	55.41	48.630	58.080	52.980
11	PCL01	77.92	121.4	129	78.18	90.400	84.800	51.200	103.6	110.6	149.4	91.48	88.780	70.990	83.010
1	PCL02	38.33	67.65	119.8	77.92	88.020	86.350	81.270	52.15	93.13	138.8	86.79	77.540	73.160	68.240
2	PCL02	51.67	65.13	65.13	57.5	76.590	44.830	56.390	46.66	50.52	76.21	58.24	60.190	64.670	63.980
3	PCL02	106.4	84.56	93.13	63.17	72.200	67.250	69.700	76.21	82	104.2	66.21	61.330	72.800	70.600
4	PCL02	48.63	83.93	90.2	56.99	69.580	70.430	71.400	46.94	45.55	58.99	55.48	50.430	63.890	62.120
5	PCL02	73.25	177.9	91.5	56.87	55.410	62.740	63.000	124.4	64.85	93.17	121.4	115.970	111.280	110.440
6	PCL02	136.9	65.98	163.8	106.3	97.960	114.530	104.000	255.6	91.48	105.4	150.3	147.800	92.270	99.500
7	PCL02	61.28	63.71	59.13	67.25	69.710	76.640	62.470	82	69.12	56.41	58.08	53.020	77.380	46.090
8	PCL02	48.07	55.41	85.8	63.17	59.710	53.160	62.120	67.65	76.59	72.12	53.94	54.120	48.380	64.430
9	PCL02	73.98	52.27	68.14	70.99	65.830	60.730	71.210	87.46	77.51	82.3	75.35	82.260	72.690	97.960
10	PCL02	61.37	87.89	97.96	67.2	62.750	76.590	75.830	85.96	80.79	126.4	89.84	82.700	81.220	77.510
11	PCL02	51.2	61.53	82.14	50	53.840	66.290	62.700	78.18	76.67	56.45	85.96	79.470	65.500	66.560
1	PCL03	97.54	143.2	91.48	124.4	99.550	89.500	71.780	55.02	113.4	87.21	75.66	71.380	53.940	65.130
2	PCL03	58.69	64.57	52.85	41.12	64.430	79.470	50.910	49.16	62.12	76.33	45.25	44.630	76.210	42.100
3	PCL03	68.44	84.56	79.86	52.27	62.350	59.380	62.120	61.78	102.2	73.02	69.71	69.120	54.530	75.540
4	PCL03	66.21	63.89	65.5	67.25	63.430	61.500	55.410	59.6	48.07	52.27	50.52	53.550	46.940	66.670
5	PCL03	163.2	97.54	87.46	55.54	52.060	72.690	98.600	66.56	84.8	76.59	58.63	55.990	63.220	61.370
6	PCL03	86.79	122.4	113	150.8	114.800	102.400	92.140	164.3	131.2	97.54	117.3	116.400	96.000	119.800
7	PCL03	58.46	102.7	64.57	76.59	72.960	65.430	52.270	50.97	80.7	51.2	46.68	42.470	55.020	43.060
8	PCL03	50.41	53.16	54.76	51.2	48.470	51.210	47.070	47.92	56.87	60.53	75.16	68.970	50.410	60.530
9	PCL03	73.25	92.74	77.92	58.69	46.790	52.690	48.650	132.4	73.98	68.24	55.29	62.010	68.140	56.990
10	PCL03	111.3	97.54	119.5	81.22	72.720	68.290	65.430	87.21	104.2	106.3	73.25	66.440	63.170	61.220
11	PCL03	113.4	84.56	77.38	42.94	40.290	55.620	52.270	153.3	80.7	69.55	44.53	62.300	85.200	65.630
1	PCL05	105.4	119.5	76.98	143.2	139.780	90.200	94.310	76.33	113.4	117	166.7	159.960	93.800	96.800
2	PCL05	54.59	66.67	61.78	65.5	62.690	70.300	58.700	43.55	42.22	73.98	61.28	64.850	63.120	59.300
3	PCL05	58.46	71.13	177.9	68.75	65.240	79.600	67.400	46.49	68.44	85.8	68.24	62.690	53.130	53.200
4	PCL05	75.23	143.2	69.12	46.56	42.970	62.120	54.260	148.9	75.16	45.95	58.46	49.810	56.130	45.990
5	PCL05	136.8	48.63	69.12	73.98	69.210	79.860	74.600	73.02	78.23	106.4	71.21	68.630	60.400	67.210
6	PCL05	160.8	174.2	150.3	201	189.790	98.440	92.120	84.56	119.8	138.8	163.2	158.400	114.600	86.330
7	PCL05	53.16	76.37	64.67	49.05	44.590	59.580	58.450	49.78	56.13	76.59	58.82	61.280	52.850	68.440
8	PCL05	48.12	82.3	58.24	48.38	51.200	58.600	49.400	75.66	69.17	51.2	69.17	64.760	78.890	68.800
9	PCL05	56.37	76.33	77.92	64.57	62.850	76.210	70.700	50.35	50.52	73.02	52.79	50.000	79.970	53.170
10	PCL05	50.41	76.33	97.96	117.3	89.960	80.300	74.310	52.85	80.79	76.33	126.4	119.690	102.600	86.350
11	PCL05	52.15	87.21	95.83	48.38	47.800	46.210	49.840	74.48	46.42	62.47	52.27	48.850	50.850	41.480



1	PCL06	87.21	107.8	213	95.83	88.750	74.700	55.480	91.48	86.29	177.9	97.33	92.760	64.430	85.960
2	PCL06	53.41	60.53	98.29	87.21	73.250	52.790	54.570	50.35	73.16	77.92	72.12	65.560	55.430	50.440
3	PCL06	113.4	111.3	160.8	80.79	76.480	66.100	56.290	53.94	84.56	83.5	61.37	59.670	53.600	60.600
4	PCL06	48.07	44.09	66.2	86.79	85.590	75.630	54.000	136.1	70.43	59.6	96.64	93.710	71.130	78.230
5	PCL06	66.21	93.17	163.2	206.6	174.400	68.990	93.170	107.8	91.85	113	139.4	133.410	85.030	79.020
6	PCL06	86.79	139.2	185.2	141.5	139.800	97.330	96.640	49.05	119.8	213.8	139.2	137.980	89.500	76.890
7	PCL06	129.7	199.8	243.8	126.6	107.890	114.600	107.000	82.3	151.8	73.98	107.8	102.100	73.980	145.500
8	PCL06	57.64	117.3	126.4	57.87	55.250	51.200	52.470	48.38	56.13	55.41	84.8	81.330	55.480	56.410
9	PCL06	64.85	87.21	185.3	97.54	94.000	85.800	53.430	68.14	70.99	91.29	167.9	161.600	55.540	56.990
10	PCL06	58.24	67.25	124.4	114.2	89.480	61.780	58.140	48.07	63.71	149.4	89.84	84.760	56.990	58.690
11	PCL06	76.21	91.48	89.84	91.29	89.700	72.120	67.890	111.1	88.31	150.8	109.5	106.940	106.300	68.450
1	PCL08	122.8	96.35	94.31	153.6	144.700	92.080	93.800	96.64	130.7	123	141.5	135.660	81.220	66.560
2	PCL08	113.4	109.5	72.12	84.8	82.300	58.460	56.420	113	104.2	80.79	61.28	67.540	63.140	50.970
3	PCL08	185.3	111.6	189.1	62.55	79.860	120.500	102.400	174.2	140.1	97.33	73.98	89.590	91.600	96.900
4	PCL08	92.74	72.35	155.8	115.6	110.480	57.620	55.480	614.3	60.85	65.63	59.38	52.170	56.990	52.980
5	PCL08	122.4	97.33	102.2	111.6	105.380	57.500	55.190	119.8	64.67	104.1	53.94	51.300	65.130	55.620
6	PCL08	167.9	109.5	117.9	176.9	167.900	114.900	91.200	130.9	199.1	237.3	174.2	171.600	113.890	93.400
7	PCL08	106.3	87.46	95.83	79.02	72.030	61.660	44.800	92.41	84.56	69.55	79.58	76.200	63.690	77.800
8	PCL08	72.35	94.31	64.43	93.13	79.700	59.380	60.850	148.4	79.58	102.7	80.7	78.230	59.600	58.690
9	PCL08	163.2	89.84	121.7	84.56	77.400	76.330	47.070	104	107.8	99.92	92.74	90.900	56.990	68.750
10	PCL08	163.2	117.9	138.8	90.2	88.460	78.180	77.960	182.2	111.3	111.3	111.3	109.350	86.290	86.640
11	PCL08	131.2	105.4	42.57	97.54	96.300	70.430	69.500	84.56	72.35	85.8	98.6	97.760	64.570	64.310
1	PCL09	74.48	76.98	87.89	71.78	69.570	69.840	67.960	106.4	155.8	119.5	76.59	75.240	70.400	73.400
2	PCL09	63.89	58.99	58.82	50.97	52.460	50.410	56.100	75.16	65.13	48.73	104.6	100.940	73.670	53.940
3	PCL09	117.3	58.31	150.3	50.91	56.130	59.800	59.000	63.89	98.6	83.01	61.53	58.600	67.600	52.400
4	PCL09	79.86	71.88	50.35	91.48	87.640	87.700	76.500	77.92	62.47	61.53	76.21	67.200	74.670	69.470
5	PCL09	172.6	112.2	165	105.7	98.920	114.600	108.600	150.8	191.7	113.4	99.47	105.470	82.440	86.800
6	PCL09	91.29	138.8	182.2	149.4	144.000	99.300	85.030	97.54	111.3	128.6	110.5	107.700	95.300	90.800
7	PCL09	65.98	68.14	77.04	63.62	61.240	61.500	61.280	60.85	93.17	98.29	58.39	55.000	63.760	55.480
8	PCL09	64.85	63.89	72	109.5	101.970	75.160	72.260	58.69	91.48	61.53	63.07	62.070	59.780	60.990
9	PCL09	86.79	61.37	104	48.38	44.300	76.590	61.780	93.17	97.96	90.2	90.2	89.980	69.170	67.250
10	PCL09	81.22	71.21	91.27	81.66	77.670	58.990	58.290	77.51	81.66	76.21	58.46	60.130	75.400	70.990
11	PCL09	83.93	86.79	138.8	83.14	79.830	88.000	80.600	77.04	82.26	52.27	57.87	57.130	69.000	56.330
1	PCL10	113	176.9	72	236.1	221.540	111.600	113.000	79.86	111.3	159.7	292.3	290.400	87.210	55.560
2	PCL10	58.69	69.55	65.43	163.8	144.110	64.850	52.690	67.25	54.59	75.66	111.3	110.660	50.440	55.800
3	PCL10	82.26	119.5	86.29	114.2	102.570	153.300	79.860	55.48	95.83	82.3	62.66	61.280	62.700	59.500
4	PCL10	51.2	58.99	73.98	45.95	45.330	58.460	58.080	54.56	61.78	77.51	68.44	69.170	53.550	54.370
5	PCL10	77.92	191.7	91.29	98.6	91.120	101.900	90.300	104.7	150.2	93.13	178.8	170.120	104.600	83.930
6	PCL10	80.7	99.92	106.5	197.2	187.400	52.980	42.400	86.79	174.2	97.33	119.5	119.800	85.800	79.500
7	PCL10	46.42	52.98	53.55	65.77	73.160	63.890	55.130	44.8	78.23	66.21	62.72	60.300	51.550	56.210
8	PCL10	54.76	37.36	121.7	87.89	80.470	65.630	54.700	69.17	79.86	81.66	69.7	65.480	71.220	56.790
9	PCL10	52.27	92.74	55.82	112.2	103.590	64.850	52.000	66.21	77.38	69.55	128.6	122.400	59.130	82.140
10	PCL10	69.71	67.25	61.78	163.8	143.060	77.380	71.880	75.23	82.3	70.35	109.5	106.000	83.560	74.560
11	PCL10	71.21	73.16	86.79	68.45	67.200	57.920	67.460	76.67	82.14	79.86	79.86	78.830	56.410	52.300



ตาราง ข.3 สรุปข้อมูลรูขุมขน (Skin Pore Size)

Time	code	PCL01	PCL02	PCL03	PCL05	PCL06	PCL08	PCL09	PCL10	PCL11	PCL13	PCL14	PCL15	PCL16
W0	microneedle intradermal injection	816	425	424	293	641	1280	574	1554	761	841	1212	272	497
W4		1004	568	891	491	661	1298	625	1306	799	842	1383	405	572
W8		838	823	680	380	577	1624	642	1271	675	483	1209	394	554
W12		995	626	485	508	745	1367	469	1455	781	451	1017	414	598
W24		709	636	515	423	701	1299	563	1312	600	614	1294	199	372
W36		520	518	408	307	614	1281	503	1301	690	351	1209	315	488
W52		423	422	434	237	599	1294	504	1333	679	382	1201	301	478
W0	Protocol	896	560	378	337	513	1328	624	1283	798	689	1233	265	428
W4		938	690	869	426	622	1573	625	1122	833	648	1346	378	549
W8		849	673	697	504	553	1772	716	1245	755	403	1336	358	538
W12		1058	630	529	457	573	1706	456	1390	873	364	1243	345	579
W24		621	704	504	330	543	1416	528	1176	698	583	1498	239	325
W36		485	542	576	332	595	1418	530	1222	642	385	1238	316	475
W52		473	525	532	280	510	1320	550	1301	637	358	1212	258	426

**ภาคผนวก ค**

เอกสารรายละเอียดผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย PCL 21% in water GOURI®  
เอกสาร Protocol ในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่กำหนดโดยผู้ผลิตในปี 2022

**Shelf life:** Two years (24 months)

**Storage:** Room temperature (5°C-25°C), avoid light and freezing

**Package unit:** 1 pre-filled syringe / 1 box

**Composition:** Polycaprolactone 210 mg per one syringe  
Volume of One syringe: 1.0 ml

**Intended Use:** It is intended to be used for facial tissue augmentation for dermal implantation.

**Intended User:** Specialist in the fields of dermatology or plastic surgery

**Indication:** It is indicated to be used for facial tissue augmentation for mid-to-deep dermal implantation for the correction of moderate to severe facial wrinkles and folds.

## Directions for the use

### A. Warning:

- 1) Injection to intradermal or upper part of periosteum.
- 2) Does not resterilize at the time of use.
- 3) Avoid injecting it to blood vessel which is likely to cause occlusion of blood vessels (tissue necrosis due to it).
- 4) Avoid using it by mixing it with other products.
- 5) Do not re-use it.
- 6) Check and see if sterile condition is not damaged before use.
- 7) Check the expiry date on the label of the product (Shelf life: 2 years)

### B. Patient Group and contraindication

- 1) Prohibit using it to below groups.
  - Patients who are known to hypersensitive to Polycaprolactone
  - Patients should be more than 19-years-old
  - Women who are pregnant or breastfeeding
  - Patient who showed anaphylaxis to raw materials of filler
  - Patient who has history of serious allergy or anaphylaxis
  - Patients with bleeding disorders or patients taking thrombolytic agents or anticoagulants
  - Patients receiving NSAIDs, coagulation inhibitors, anticoagulants, immunosuppressants
  - Patients who has allergic disease, autoimmune disease, sarcoid granulomatous pathology, oslers endocarditis patient
  - Patients with serious allergies, anaphylaxis
  - Patients who tend to have hypertrophic scars
  - Patients with a history of streptococcal disease
  - Patients who is children and adolescents, minors

- 2) Do not inject into inflammatory or infected skin
- 3) Do not use with laser treatment, chemical peeling or peeling

### C. Precautions for use

- 1) Comply with general precautions at the time of injection to intradermal or upper part of periosteum.
- 2) Always be careful because danger of infection is intrinsic.
- 3) There should be sufficient anatomic knowledge on the part where injection is made.
- 4) Avoid injecting it to the part where permanent implant was made.
- 5) Until disappearance of edema or sense of heat at the part where injection is done, the patient shall not expose the part where injection is made to sizzling heat or extreme coldness.
- 6) Avoid using it to patient who anticipate to have more result than effect of treatment.
- 7) For the case where this product is injected to the part where it is being treated with other filler; there is no verified result.
- 8) Doing make-up during 12 hours after the injection is prohibited. Long-term exposure to sunlight, UV, gel or sauna (sweating bathroom) is prohibited for 2 weeks after the injection.
- 9) Severe side-effect such as blindness, etc. may happen in case of injection into blood vessel, and therefore, using it to the eye contours (eye circle or eyelids) where its injection into blood vessel is highly likely is prohibited. Special attention shall be paid at the time of using it.
- 10) There was no established result on safety and effectiveness for the case of using it for a long period beyond the time which is established by clinical research.
- 11) There was no established result on safety and effectiveness about lip broadening treatment.
- 12) Injection to patient who has history of herpetic eruption may lead to the recurrence of it.
- 13) No safety is guaranteed to patient who tend to develop keloid scarring, hyperpigmentation and hypertrophic scarring.
- 14) This operation shall be carried out by doctor who is sufficiently trained for such operation.
- 15) Doctor shall sufficiently explain to patient about indications, contraindications and potential side-effects before injection. Disinfect the treatment site thoroughly before the procedure.



Wash the face with lukewarm water



Leave the cream for 20-30 minutes

**PREPARATION  
FOR  
INJECTION**



Apply anesthetic cream on injection area, give the patient an antihistamine pill (if the patient haven't taken it)



Wipe off the cream with an alcohol cotton pad

POREOUS  
GOURI

## Inform the patients before the procedure

- Avoid exposure to heat and radiation (sauna, sun), swimming/bathing, and alcohol consumption for the first 24 hours.
- Taking Cetirizine (prescription-free) 30 minutes to 1 hour before treatment is recommended.



No severe side effects occurred for the whole period of testing and usage of GOURI. However, mild-to-minor side effects, such as **swelling**, **itchiness**, and **redness** could possibly happen either after the procedure or about 7-10 days after it, when collagen synthesis starts in the body. It's a result of a natural immune response, and all the symptoms shall go away within a few days even without additional treatment. However, if you feel discomfort or the symptoms continue for more than a few days – please contact the doctor.

In order to prevent the possibility of strong immune reaction, an **antihistamine pill** should be taken 30 min before the procedure. Bruising (if occurs) may remain for a longer time than usual due to the characteristics of PCL.



### **Information for the doctors**

- Avoid blood vessels while injecting and take special care when you treat periorbital area. Make sure to conduct an aspiration probe in the forehead and periorbital areas (to avoid long-term bruising).
- An anesthetic cream or local anesthetic injection can be given before the procedure at the discretion of the doctor.
- Mixing with other products is not recommended.
- Recommended needle size is 30G – 31G.
- Gently rub the injected sites right after injection. Pay special attention to the forehead area.

### **Storage and After use**

- Store at room temperature is 5°C - 30°C and avoid light and freezing.
- Use it all on the same day after opening.
- After use, make sure to dispose of it.



## HOW TO INJECT GOURI

DORRIOUS  
GOURI

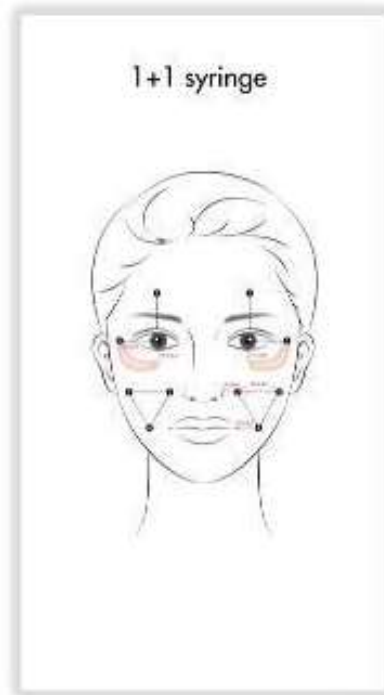
1 syringe



Eye Protocol

0.5cc per point

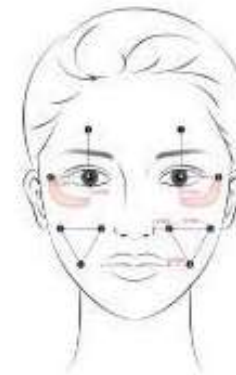
1+1 syringe



GENERAL Protocol

0.2cc per point

1+1+1 syringe

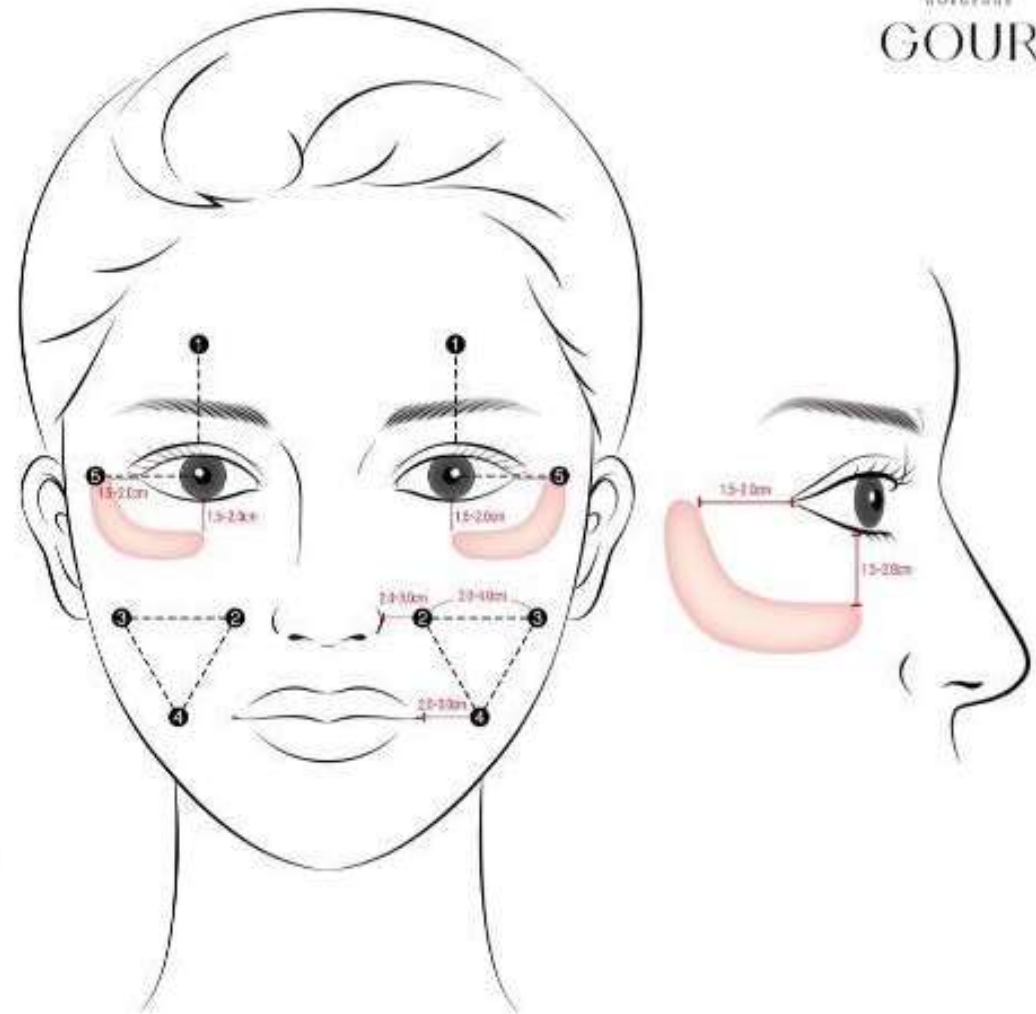


Enhancing Protocol

Inject 0.5cc per point around the eyes  
Inject 0.25cc per point on the other points.

## HOW TO INJECT GOURI General Protocol

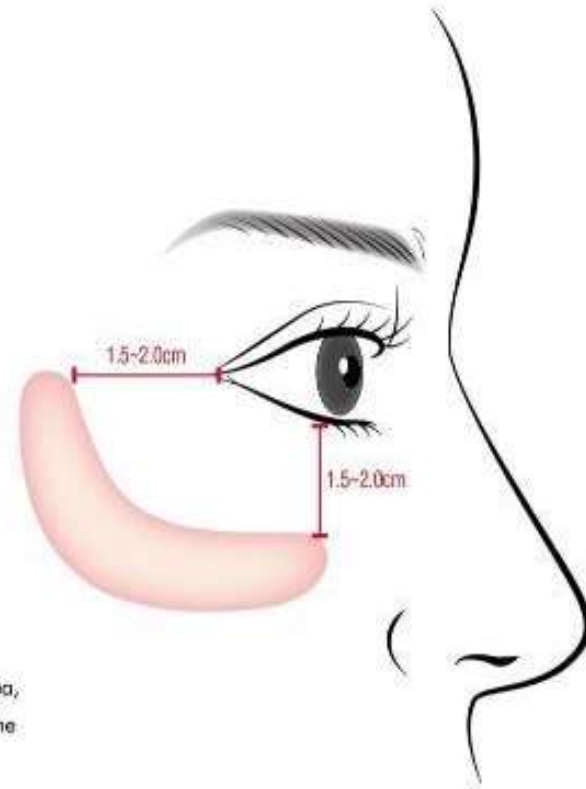
- ☉ Inject to deep dermis
- ☉ Inject 0.2 cc per point
- 1st point: Middle point of the forehead, above the center of an eye pupil  
\*On the forehead area, we recommend rubbing gently on the injection area after injection for 5-10 min
- 2nd point: Horizontal with nostrils, about 2-3 cm away from the nose on the medial cheek
- 3rd point: Same level as 2<sup>nd</sup> point, below the cheekbone
- 4th point: Same level with the end of the lips line on the superior jawl, located in the middle between the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> point
- 5th point: Inject one point within the red marked areas, about 1.5-2.0 cm horizontally and vertically away from the of the eyes.



GOURI

## HOW TO INJECT GOURI Eye Protocol

- ☑ Inject to deep dermis
- ☑ Inject 0.5 cc per point



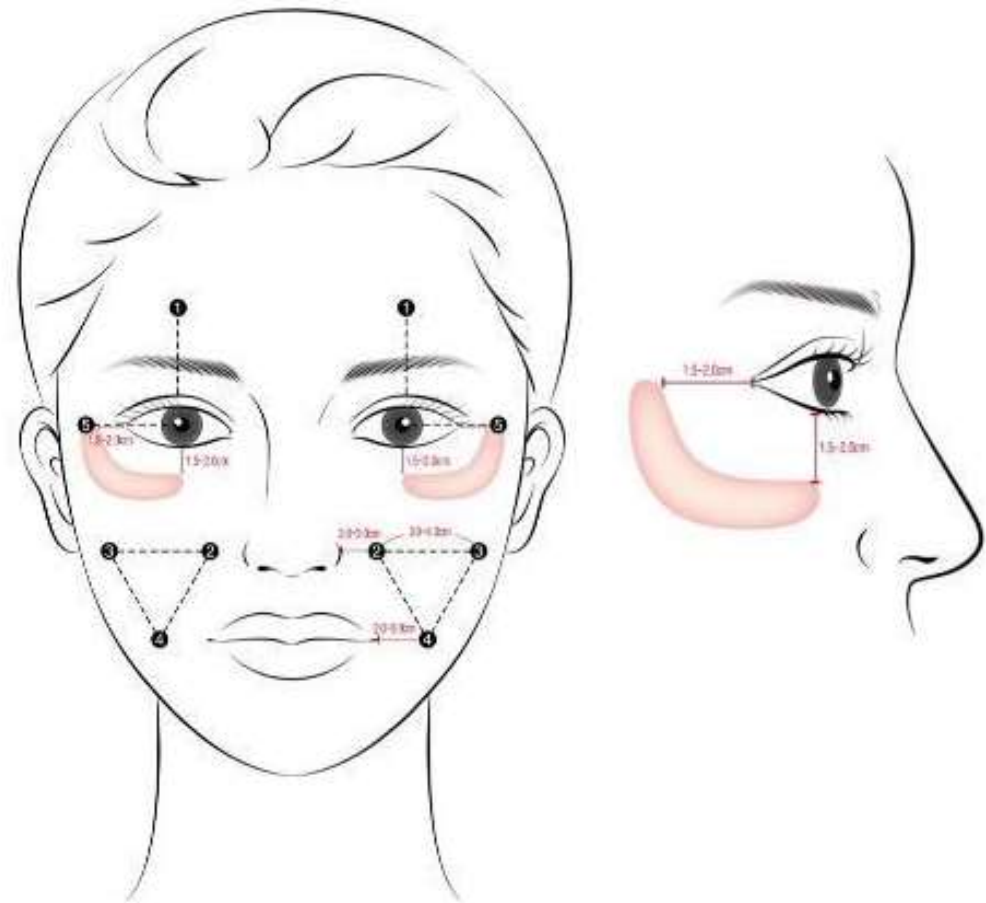
- Injection point: Inject one point within the red marked area, about 1.5-2.0cm horizontally and vertically away from the of the eyes.

DOBERGOURI  
GOURI

## HOW TO INJECT GOURI Enhancing Protocol

- Inject to deep dermis
- Inject 0.5 cc per point – eyes  
Inject 0.25 cc per point – entire face

- If you want special care, inject following the same points of General protocol with 0.25cc for 1<sup>st</sup> - 4<sup>th</sup> points and with 0.5cc for eyes



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – นามสกุล                      ปริญญา อังสนันท์

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2557-2563   - ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยมหิดล

### ประสบการณ์ทำงาน

พ.ศ. 2565-ปัจจุบัน - ผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์ ผู้นำบางกอก คลินิกเวชกรรม และ  
ซอลัน คลินิกเวชกรรม

พ.ศ. 2563-2564   - นายแพทย์ปฏิบัติการ โรงพยาบาลหัวเฉียว