DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

การศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้นต่างกัน ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆ

ธัญชนก จีระดีพลัง

สารนิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเวชศาสตร์ความงาม
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2566

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

AN IN VITRO STUDY OF THE EFFECT OF VARYING HYALURONIDASE DOSES TO DIFFERENT HYALURONIC ACID FILLERS

THANCHANOK JEERADEEPALUNG

A Thematic Paper Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Master of Science
Department of Aesthetic Medicine,
College of Integrative Medicine
Dhurakij Pundit University
Academic Year 2023

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ใบรับรองสารนิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อสารนิพนธ์ การศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้น ต่างกันต่อสารเติมเต็มไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆ

เสนอโดย ธัญชนก จีระดีพลัง

สาขาวิชา เวชศาสตร์ความงาม

กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

อาจารย์ที่ปรึกษา แพทย์หญิงอาริสา แก้วเกษ

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบสารนิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ

(พันโทผู้ช่วยศาตราจารย์.ดร.นายแพทย์พิชา สุวรรณหิตาทร)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์

(แพทย์หญิงอาริสา แก้วเกษ)

..... กรรมการ

(ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 25 เดือน มิ.ย. พ.ศ. 2567

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

หัวข้อสารนิพนธ์	การศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้นต่างกันต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆ
ชื่อผู้เขียน	ธัญชนก จีระดีพลัง
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์	แพทย์หญิงอาริสา แก้วเกษ
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เวชศาสตร์ความงาม)
ปีการศึกษา	2566

บทคัดย่อ

การฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเป็นที่นิยมมากในปัจจุบันและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในอนาคต แต่ก็พบผลข้างเคียงที่ต้องใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในการรักษา อย่างไรก็ตามการใช้เอนไซม์ดังกล่าวมากหรือน้อยเกินไปอาจทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่น่าพอใจหรือรักษาได้ไม่สำเร็จ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้นต่างกันต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆ จำนวน 16 ตัวอย่าง ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในแต่ละความเข้มข้น ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกในด้านการละลาย ลักษณะ และความสูงของเจล โดยใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นอยู่ที่ 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เวลาก่อนฉีด และ หลังฉีดทันที ตามช่วงเวลานาที คือ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120 และ 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ วัดความสูงของเจลจากภาพทางด้านข้างด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ และการละลายประเมินโดยแพทย์ทางด้านเวชศาสตร์ความงาม 3 ท่าน

พบว่า Biohyalux Deep Dermis, Restylane Lyft และ Yvoire Volume Plus ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ละลายมากที่สุด ในขณะที่ Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Restylane Defyne และ Vario fill ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ละลายน้อยที่สุด ยังพบว่าระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก กลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ความเข้มข้นมากจะละลายได้มากกว่ากลุ่มที่ฉีดด้วยความเข้มข้นน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.050) ยกเว้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างความเข้มข้น 10 U กับ 40 U และ 40 U กับ 100 U จะไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการละลาย ได้แก่ เทคโนโลยีการผลิต และกลุ่มที่เป็น Biphasic มีแนวโน้มละลายได้มากกว่า Monophasic แต่ไม่เห็นความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก และชนิดของ Crosslink ต่อการละลายของเจล

ถึงแม้ว่าจะเป็นสารเติมเต็มที่เลือกใช้ฉีดเพื่อปรับรูปหน้าในตำแหน่งเดียวกัน แต่การตอบสนองของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสยังมีความแตกต่างกันอยู่มาก ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ใช้และเทคโนโลยีการผลิต การศึกษาเพิ่มเติมกับการทดลองในสัตว์ทดลองและมนุษย์อาจทำให้แพทย์เลือกใช้สารเติมเต็ม และเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

คำสำคัญ: ไฮยาลูโรนิก, สารเติมเต็ม, ไฮยาลูโรนิเดส

อชสา เผ่าเดช

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Thematic Paper Title	AN IN VITRO STUDY OF THE EFFECT OF VARYING HYALURONIDASE DOSES TO DIFFERENT HYALURONIC ACID FILLERS
Author	Thanchanok Jeeradeepalung
Thematic Paper Advisor	Arisa Kaewkes, M.D.
Program	Master of Science (Aesthetic Medicine)
Academic Year	2023

ABSTRACT

Currently, Hyaluronic acid (HA) filler injections are very popular and expected to increase in the future, but they can also cause side effects that require treatment with hyaluronidase enzymes. However, taking the abovementioned enzymes too much or too little can result in unsatisfactory results or unsuccessful treatment.

This research is an in vitro study of the effects of hyaluronidase enzymes at different concentrations on 16 samples of HA fillers from various brands. The objective is to study the effects of each concentration of hyaluronidase on the dissolution, characteristics, and high level of gel. Hyaluronidase concentrations of 5, 10, 40, and 100 units were used on the HA fillers, with measurements of the height level of enzymes before and immediately after taking the enzyme at 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes after. The level of the gel was measured in the photographs on the side of face by using computer software, and the dissolution was assessed by three Aesthetic Medicine Physicians.

The results of the Biohyalux Deep Dermis, Restylane Lyft, and Yvoire Volume Plus were the most dissolvable, while Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Restylane Defyne, and Variofill were the least dissolvable. Also, it was found the dissolution level of HA fillers taken with higher concentrations of Hyaluronidase was significantly greater than those taken in lower concentrations (p-value<0.050), except when comparing 10 U to 40 U and 40 U to 100 U, that no significant difference. The factors of effect to dissolution i.e. production technology of Biphasic groups is dissolved greater than Monophasic groups. However, no correlation was found between the concentration of hyaluronic acid and the type of crosslinking on dissolution of the gel.

Although the fillers are chosen for changing the face shape on the same position, the response results of different vary significantly depending on the concentration of

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Hyaluronidase and production technology in each of the HA filler brands. Further studies in animal and human trials may enable physicians to better select the appropriate HA fillers and Hyaluronidase Enzyme concentrations.

Keywords: Hyaluronic Acid, Filler, Hyaluronidase

Arisa Kaewkes

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

กิตติกรรมประกาศ

สารนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้อย่างสมบูรณ์โดยได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์ และบุคลากรหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ พญ. อาริสา แก้วเกษ อาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.นพ. มาศ ไม้ประเสริฐ, พญ. สรวลัย รักชาติ, พญ. วันระวี วชาติมานนท์ และ พญ. เกตวดี เรืองฤทธิเดช ที่ได้สละเวลาอันมีค่าในการให้คำปรึกษา ตลอดจนแนะนำแนวทางที่เป็นประโยชน์ต่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณบริษัท เมิร์ซ เฮลธ์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด, โซว เมดิคอล จำกัด, บริษัท เอสทีมา จำกัด, บริษัท บอน-ซอง จำกัด, บริษัท เค.เอ็น.เอ. อินเตอร์ฟาร์มา จำกัด, บริษัท เอซเธติค บาย แอมเพ็ค จำกัด, บริษัท ไอดีซีโอนิค จำกัด, บริษัท อุลตร้า วี เมดิคอล เอสเทธิค (ประเทศไทย) จำกัด และ บริษัท แอลจี เคม ไลฟ์ ไซเอนเซส (ประเทศไทย) จำกัดที่สนับสนุนผลิตภัณฑ์ในการวิจัย

ขอขอบพระคุณแพทย์ผู้ร่วมประเมินผลการวิจัย พญ.ช่อทิพย์ จิตอุดมธรรม นพ.ศรันย์ เปรื่องประยูร และ พญ.กชกร ศรีธรรมรัฐ ที่สละเวลาอันมีค่าเพื่อประเมินผลการละลายของตัวอย่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการการสอบสารนิพนธ์ทุกท่านที่ได้กรุณาเสนอแนะข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ในการปรับปรุงและแก้ไขสารนิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หลักสูตรสาขาวิชาเวชศาสตร์ความงามมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ที่ช่วยเหลืออำนวยความสะดวก และประสานงานในทุกขั้นตอนจวบจนสารนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

และสุดท้ายผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้มีพระคุณทุกท่านที่ไม่ได้ออกนามไว้ ณ ที่นี่ด้วย

ธัญชนก จีระดีพลัง

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... ฉ

กิตติกรรมประกาศ..... ซ

สารบัญ..... ฌ

สารบัญตาราง..... ฎ

สารบัญภาพ..... ฏ

บทที่

1. บทนำ..... 1
   - 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา..... 1
   - 1.2 คำถามงานวิจัย..... 2
   - 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2
   - 1.4 สมมติฐานการวิจัย..... 2
   - 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 2
   - 1.6 นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้อง..... 3
2. แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 4
   - 2.1 สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 4
   - 2.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส..... 11
   - 2.3 งานวิจัยระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส..... 14
3. ระเบียบวิธีวิจัย..... 17
   - 3.1 ประชากรและตัวอย่าง..... 17
   - 3.2 เครื่องมือที่ใช้..... 18
   - 3.3 วิธีการศึกษาทดลอง..... 18
   - 3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา..... 20
4. ผลการวิจัย..... 21
   - 4.1 ตอนที่ 1 ลักษณะของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส..... 21
   - 4.2 ตอนที่ 2 ความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส..... 22
   - 4.3 ตอนที่ 3 ระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 24

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ **หน้า**

5. อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ..... 31
   5.1 อภิปรายผลการวิจัย..... 31
   5.2 ข้อเสนอแนะ..... 35

รายการอ้างอิง..... 37

ภาคผนวก..... 43

ก ข้อมูลผลิตภัณฑ์ในงานวิจัยที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.... 44

ข ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย..... 50

ค ลักษณะเจลมุมข้างและมุมบน ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น..... 53
5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

ง ความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสแสดงเป็นร้อยละ..... 70

จ กราฟแสดงความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เปลี่ยนแปลงไป..... 73

ฉ ตัวอย่างระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 96

ช ตัวอย่างแบบสอบถามประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 101

ซ ผลการประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 103

ประวัติผู้เขียน..... 106

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญตาราง

ตารางที่ **หน้า**

2.1 ทฤษฎี คุณสมบัติของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและการนำไปใช้..... 5

2.2 ตัวอย่างแบรนด์ บริษัท และเทคโนโลยีการผลิตสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 7

2.3 คุณสมบัติของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก 3 แบรนด์หลัก..... 9

2.4 ขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในการรักษาผลข้างเคียงจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก 13

2.5 สรุปผลของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก..... 14
และเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสปี 2005 ถึง 2020

4.1 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เวลา 180 นาที..... 25

4.2 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ 180 นาที..... 26

4.3 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก. 28

4.4 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมากแบ่ง..... 29
ตามชนิด

5.1 การละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกวัดจากความสูงและค่าเฉลี่ยระดับการละลาย. 33

5.2 ชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเมื่อฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสตามการผลิต..... 34

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญภาพ

ภาพที่ **หน้า**

2.1 โครงสร้างของไฮยาลูโรนิกที่ถูกแยกออกโดยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส..... 11
4.1 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที เรียงจากมากไปน้อย..... 23
4.2 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดน้ำเกลือ เรียงจากมากไปน้อย..... 23
4.3 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย... 24
เรียงจากมากไปน้อย
4.4 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ที่เวลา..... 26
180 นาที
4.5 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบ่งตามความเข้มข้น..... 27
ของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส
4.6 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมาก..... 29
แบ่งตามชนิด (1)
4.7 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมาก..... 30
แบ่งตามชนิด (2)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันการทำหัตถการทางความความงามได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ เพื่อตอบโจทย์ในการสร้างความมั่นใจจากรูปลักษณ์ภายนอก การฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเข้าไปใต้ผิวหนังเป็นหนึ่งวิธีที่มีส่วนช่วยอย่างมากในการปรับรูปหน้า เติมเต็มร่องลึก ริ้วรอยตื้นๆ ซึ่งได้รับความนิยมอย่างมาก โดยเป็นหัตถการทางความงามที่เกิดขึ้นมากที่สุดเป็นอันดับสองของโลกประจำปี 2022 รองลงมาจากการฉีดสารโบทูลินั่มท็อกซินเกิดขึ้นจำนวน 4,312,037 ครั้ง[1] ในประเทศไทยหัตถการนี้ยังเป็นการเสริมความงามที่ไม่ต้องอาศัยการผ่าตัดที่นิยมมากที่สุดเป็นอันดับที่สอง เป็นจำนวน 7,233 ครั้ง โดยคิดเป็นร้อยละ 16.7 เพิ่มขึ้นจากปี 2021 ร้อยละ 2.8[1] และยังมีแนวโน้มมากขึ้นเรื่อยๆ[1-2] เนื่องจากเป็นหัตถการที่ทำง่าย ใช้ระยะเวลาพักฟื้นไม่นาน เห็นผลจากการรักษาได้อย่างชัดเจนทันทีหลังการรักษา[2]

อย่างไรก็ตามการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกก็มีผลข้างเคียงเช่นกัน เช่น บวม แดง ช้ำ ติดเชื้อ แพ้ เป็นก้อน ไปจนถึงอาจสูญเสียการมองเห็น[3-4] ผลข้างเคียงจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่รุนแรงมากที่สุด คือเนื้อตาย ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดตามมาจากการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือด[2] ไม่ว่าจะเกิดจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเข้าไปที่หลอดเลือดโดยตรง หรือสารเติมเต็มไปกดเบียดหลอดเลือดก็ตาม ผลข้างเคียงดังกล่าวยังพบได้แม้ในกรณีที่ผู้รับบริการใช้บริการกับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมและใช้ผลิตภัณฑ์สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา[2] แม้ผลข้างเคียงจะเกิดขึ้นได้หลากหลาย แต่ผลข้างเคียงส่วนใหญ่จากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกก็สามารถรักษาหรือบรรเทาอาการได้โดยการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเข้าไปสลายที่สารเติมเต็มใต้ผิวหนัง

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ มีคุณสมบัติไปทำลายพันธะที่เชื่อมกันในกรดไฮยาลูโรนิก มีประสิทธิภาพดีในการใช้ลดปริมาณของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่มากเกินไป รวมไปถึงรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการอุดกั้นหลอดเลือดจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก และยังใช้ในการเพิ่มการเพิ่มการดูดซึมของยาตัวอื่นๆเข้าสู่ร่างกาย[5-6] การใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสฉีดเพื่อสลายสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ได้ผลแตกต่างกันออกไปในแต่ละชนิดของสารเติมเต็ม เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความคงตัวของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก เช่น ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิกในสารเติมเต็ม การเชื่อมกันของโมเลกุล การเกาะติดกันของสารเติมเต็ม รวมไปถึงความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ใช้[5]

คาดว่าจะเป็นประโยชน์มากหากผู้ให้บริการทางการแพทย์สามารถคาดการณ์ได้ว่าควรใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมากหรือน้อยกว่าขนาดมาตรฐาน เพื่อการรักษาที่เหมาะสม รวดเร็วและได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดในการรักษา[4] งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในปัจจุบันมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น แต่ก็ยังสรุปผลได้ไม่ชัดเจน รวมถึงยังไม่ครอบคลุมสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกอีกจำนวนมากในท้องตลาด เป็นผลให้ผู้วิจัยมีความสนใจในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

1.2 คำถามงานวิจัย

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้นต่างกันมีผลต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์แตกต่างกันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ต่อการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

(1) เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสต่อการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละชนิด

(2) เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วยต่อลักษณะของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์

(3) เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วยต่อ ความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์

1.4 สมมติฐานการวิจัย

1.4.1 ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิเดสที่แตกต่างกันส่งผลต่อระดับการละลายของสารเติมเต็มไฮยาลูโรนิเดสแตกต่างกัน

1.4.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสส่งต่อการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละชนิดแตกต่างกัน

1.4.3 ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิเดสที่แตกต่างกันส่งผลต่อลักษณะของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์แตกต่างกัน

1.4.4 ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิเดสที่แตกต่างกันส่งผลต่อความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์แตกต่างกัน

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผู้ให้บริการทางการแพทย์สามารถคาดการณ์ปริมาณเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสได้เหมาะสมมากขึ้น กับชนิดของสารเติมเต็มแต่ละชนิดเมื่อต้องการใช้สลายสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเมื่อเกิดผลข้างเคียงหลังฉีดสารเติมเต็ม เพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงที่อาจรุนแรงขึ้นตามมา และลดอัตราการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสซ้ำ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

1.6 นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้อง

1.6.1 สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid filler; HA filler) คือสารเติมเต็มที่ประกอบไปด้วยกรดไฮยาลูโรนิก ในทางความงามได้รับความนิยมมากที่สุดในการใช้เติมเต็มและลดริ้วรอยบนใบหน้า[1]

1.6.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase; HYAL) คือเอนไซม์ชนิดหนึ่ง มีความสามารถในการสลายกรดไฮยาลูโรนิก ในปัจจุบันมีการนำมาใช้ทางความงามเพื่อรักษาผลข้างเคียงจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก[6]

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 2
แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มีความเข้มข้นต่างกัน ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสาร บทความ และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

2.1 สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

2.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

2.3 งานวิจัยระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

2.1 สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

สารเติมเต็ม (ฟิลเลอร์) เป็นสารที่ถูกจัดอยู่ในหมวดเครื่องมีแพทย์ชนิดที่ 3 ใช้สำหรับฉีดเข้าที่ผิวหนังหรือใต้ผิวหนังเพื่อเติมเต็มปริมาตรที่ลดลง และแก้ไขปัญหาบนผิวหน้าหลายประการ เช่น ริ้วรอย หรือแผลเป็น[7]

สารเติมเต็มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่

2.1.1 กลุ่มที่สามารถสลายได้เองตามธรรมชาติ เช่น ซิลิโคนเหลว Poly-methyl methacrylate (PMMA, คอลลาเจนจากวัว)

2.1.2 กลุ่มที่ไม่สามารถสลายได้เองตามธรรมชาติ สารเติมเต็มในกลุ่มนี้ยังแบ่งย่อยได้อีกตามระยะเวลาคาดการณ์ที่สามารถคงสภาพอยู่ ดังนี้

(1) กลุ่มที่ไม่สามารคาดการณ์ระยะเวลาได้ ได้แก่ ไขมันของตัวเอง

(2) กลุ่มที่คงสภาพระยะยาว ในกลุ่มนี้สารเติมเต็มสามารถคงอยู่ได้ 15-24 เดือน ได้แก่ Poly-L-Lactic Acid (PLLA) และ Calcium Hydroxyapatite (CaHA)

(3) กลุ่มที่คงสภาพระยะปานกลาง ในกลุ่มนี้สารเติมเต็มสามารถคงอยู่ได้ 3-12 เดือน ได้แก่ คอลลาเจน ไฮยาลูโรนิก รวมถึงสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกบางชนิดที่สามารถคงสภาพได้ถึง 24 เดือนก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้เช่นกัน[7]

กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) เป็นโพลีเมอร์ธรรมชาติในกลุ่มไกลโคสะมิโนไกลแคน (Glycosaminoglycans, GAG) ประกอบด้วยหน่วยย่อยไดแซ็กคาไรด์ (Disaccaride) ของ *N*acetyl-D-glucosamine และ D-glucuronic acid พบมากใน เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ชั้นหนังแท้ วุ้นในตา กระดูกอ่อน น้ำในข้อ ส่วนกลางของหมอนรองกระดูก และรก ไฮยาลูโรนิกมีประโยชน์อย่างมาก และมีหน้าที่แตกต่างกันออกไปตามตำแหน่งต่างๆในร่างกาย รวมถึงยังเป็นสารที่เข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อ สลายได้เองตามธรรมชาติ ยึดเกาะผิวได้ดี ด้วยเหตุผลดังกล่าว ทำให้ไฮยาลูนิกมีความยืดหยุ่น และถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในด้านการรักษา ยา และความงาม[7]

ข้อจำกัดหลักในการใช้สารไฮยาลูโรนิกคือความไม่คงทน เนื่องจากสามารถถูกสลายได้ง่ายจากเอนไซม์จึงทำให้สารไฮยาลูโรนิกมีระยะเวลาคงตัวอยู่ได้เพียงครึ่งวัน เพื่อเพิ่มความแข็งให้กับโพลีเมอร์ เพิ่ม

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ระยะเวลาคงตัว และลดความไวต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ สารไฮยาลูโรนิกจึงถูกเชื่อมกันด้วยพันธะ (Cross-linking) เรียกว่า Cross-linked HA 2 ปัจจัยหลักในการ Cross-linking ที่ทำให้คุณสมบัติของสารไฮยาลูโรนิกมีความแตกต่างกัน คือจำนวนของสายไฮยาลูโรนิกที่ถูก Cross-linking และ ร้อยละของ Cross-linker ตัวอย่างเช่น ในความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิกเดียวกัน จำนวน Cross-link ที่มากกว่าจะทำให้ลักษณะของเนื้อเจลมีความแข็ง (Hardness) กว่า คงทน (Resistance) มากกว่า และเกาะติดกัน (Cohesivity) มากกว่า[7]

สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก เป็นสารเติมเต็มที่จัดอยู่ในกลุ่มที่สามารถสลายได้เองตามธรรมชาติ เข้ากับเนื้อเยื่อได้ดี แต่จะค่อยๆสลายไปเองในช่วง 3-24 เดือน จึงจำเป็นต้องมีการเติมซ้ำเป็นระยะ[7] สารเติมเต็มชนิดนี้ได้รับความนิยมมากที่สุดในการใช้เติมเต็มและลดริ้วรอยบนใบหน้า[1] สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ทั่วโลกมีความแตกต่างกันในหลายๆด้านทั้งทางด้านเคมี เช่น เทคโนโลยีการผลิต ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก ขนาดของโมเลกุลไฮยาลูโรนิก พันธะเชื่อมต่อ (Cross-linking) ความแข็ง ความยืดหยุ่น การอยู่ติดกัน (cohesitity) ความเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อ รวมไปถึงความคงทนต่อการถูกทำลาย เป็นต้น[8-10] และความหลากหลายเหล่านี้มีผลทำให้คุณสมบัติของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกมีความแตกต่างกัน คุณสมบัติที่ดีของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก คือ ความยืดหยุ่น (elasticity) และความหนืด (viscousity) คุณสมบัติดังกล่าวมีความแตกต่างกันออกไปอธิบายได้ตามลักษณะทางกลศาสตร์ตามตารางที่ 2.1[9,11]

ตารางที่ 2.1 ทฤษฎี คุณสมบัติของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและการนำไปใช้[8]

ลักษณะทางกลศาสตร์	
Storage/Elasticmodulus (G′)	• คือพลังงานที่ถูกเก็บไว้ในเจลขณะที่ถูกเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และถูกใช้เพื่อทำให้เจลกลับสู่รูปร่างเดิม • แสดงถึงความยืดหยุ่นของเจล หรือความสามารถในการคืนรูปร่างเดิมหลังมีแรงมากระทำ • หน่วยวัด: pascal (Pa).
Loss/Viscous modulus (G″)	• คือพลังงานที่เสียไปขณะที่มีแรงมากระทำต่อเจล • แสดงถึงความไร้ความสามารถของเจลในการคืนรูปร่างเดิมหลังจากมีแรงมากระทำ • หน่วยวัด: pascal (Pa)
Complex modulus (G*)	• คือพลังงานทั้งหมดที่ต้องการใช้เพื่อเปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัตถุ • แสดงถึงความยากง่ายในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละหน่วย • หน่วยวัด: pascal (Pa)
Tangential delta (tan δ)	• คือค่าที่ได้จากสัดส่วนของ viscous ต่อ elastic components of G* เรียกว่า tan δ = G″/G′ • แสดงถึงความยืดหยุ่นของสารเติมเต็ม • วัดว่าสารเติมเต็มนั้นๆมีความยืดหยุ่นมากกว่า (gel-like) หรือเป็นของไหลมากกว่า (liquid-like).

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.1 ต่อ

ลักษณะทางกลศาสตร์	
Cohesivity	• อธิบายถึงแรงภายในที่เชื่อมระหว่างแต่ละหน่วยของ crosslinked HA • เป็นตัวบ่งชี้ความทนของเจลต่อแรงการทำในแนวตั้งฉาก หรือแรงยืด • สามารถวัดค่า cohesivity ได้หลายวิธี (a) linear compression test, (b) average drop-weight (c) Gavard-Sundaram Cohesivity Scale. ซึ่งแต่ละวิธีจะมีหน่วยที่แตกต่างกันออกไป
Complex viscosity (η^*)	• คือการค่าของความต้านทานต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเมื่อมีแรงมากระทำ • สำหรับสารเติมเต็มจะสัมพันธ์กับความหนา (thickness) หรือ ความต้านทานการไหล (resistance to flow) ในขณะที่ฉีดสารเติมเต็ม • หน่วยวัด: pascal-second (Pa·s)
ลักษณะทางกายภาพและทางเคมี	
Swelling ratio (mL/g) or hydration capacity (mL/mL0)	• อธิบายถึงความสามารถในการดูดน้ำของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก วัดโดยดูปริมาตรของเจลที่สามารถขยายออกได้เมื่ออยู่ในน้ำเกลือ • ค่านี้มีความเกี่ยวข้องกับความหนาของเครือข่ายโพลีเมอร์ ปริมาณของcroos-linking และความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก • หน่วยวัด: mL/g or mL/mL0 (mL คือปริมาตรของเจลที่ขยายเต็มที่ และ mL0 คือปริมาตรเริ่มต้นของเจล)
HA concentration (mg/mL)	• บ่งบอกถึงปริมาณกรดไฮยาลูโรนิกในหน่วย mg ในเจล 1 ml รวมทั้งกรดไฮยาลูโรนิกที่ละลายและไม่ละลาย • กรดไฮยาลูโรนิกที่ไม่ละลายคือส่วนของ crosslinked ที่ทำให้สารเติมเต็มอยู่ในเนื้อเยื่อได้นานมากยิ่งขึ้น • กรดไฮยาลูโรนิกที่ละลายคือส่วนที่ไม่ใช่ crosslinked ส่วนนี้จะถูกย่อยสลายได้ง่าย และไม่สามารถอยู่ได้นานในเนื้อเยื่อ
Degree of modification and degree of crosslinking	• Degree of modification คือสัดส่วนระหว่างจำนวนรวมของ BDDE ต่อ HA disaccharide อธิบายถึงการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดของโพลีเมอร์หลังจาก modification หน่วยเป็นร้อยละ (%) • Degree of crosslinking คือสัดส่วนระหว่าง crosslinker ต่อ HA disaccharide หน่วยเป็นร้อยละ (%). • The crosslinking ratio คือสัดส่วนของ crosslinked BDDE ต่อจำนวนรวมของ BDDE โมเลกุลที่จับกับ HA.

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

จากคุณสมบัติที่แตกต่างกัน ทำให้สามารถแบ่งชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกได้หลายแบบ[12] เช่น

1. ตามจำนวนและความเข้มข้นของ Cross-linkers
2. ตามความยาวของสายโพลีเมอร์
3. ตามขนาดของอนุภาคไฮยาลูรอนเจล
4. ตามความเข้มข้นของของไฮยาลูโรนิก
5. ตามความบริสุทธิ์ของสารตั้งต้น

การแบ่งกลุ่มชนิดของสารเติมเต็มที่เป็นที่นิยมอีกรูปแบบหนึ่ง[12] คือ แบ่งเป็นกลุ่ม

1. Monophasic คือกลุ่มที่ประกอบด้วยสารไฮยาลูโรนิกขนาดเดียว ยกตัวอย่างเช่น Juvederm และ Belotero
2. Biphasic คือกลุ่มที่ประกอบด้วยสารไฮยาลูโรนิกหลายขนาด ยกตัวอย่างเช่น Restylane

สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกามีจำนวนมาก และเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆทุกปี แต่ละแบรนด์ก็จะมีเทคโนโลยีและคุณสมบัติของสารเติมเต็มที่แตกต่างกันออกไป ตัวอย่างตามตารางที่ 2.2.2 และ 2.2.3

ตารางที่ 2.2 ตัวอย่างแบรนด์ บริษัท และเทคโนโลยีการผลิตสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก[8]

แบรนด์	บริษัท	เทคโนโลยี	หมายเหตุ
Juvederm Ultra 2,3,4	Allergan	Hylacross technology	อยู่นาน 12 เดือน; ประกอบด้วยสัดส่วนที่สูงของกรดไฮยาลูโรนิกโมเลกุลใหญ่ต่อกรดไฮยาลูโรนิกโมเลกุลเล็ก
Juvederm Volux, Voluma, Volift, Volbella, Volite	Allergan	Vycross technology	อยู่นานสูงสุด 18 เดือน; ประกอบด้วยสัดส่วนของกรดไฮยาลูโรนิกโมเลกุลเล็กที่สูงกว่ากรดไฮยาลูโรนิกโมเลกุลใหญ่
Saypha Filler, Volume, Volume Plus	Croma	Supreme Monophasic and Reticulated Technology (SMART)	-
Restylane Vital, Vital light, Restylane, Restylane Lyft	Galderma	Non-animal stabilized hyaluronic acid technology (NASHA)	เฉลี่ยอยู่นานประมาณ 6 เดือน และแนะนำเติมซ้ำทุก 6-9 เดือน; การเติม BDDE จำนวนเล็กน้อย ส่งผลให้เกิด crosslink ระหว่างสายของโพลีเมอร์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการเกี่ยวพันกันของเนื้อเยื่อได้เจลที่คงรูป

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.2 ต่อ

แบรนด์	บริษัท	เทคโนโลยี	หมายเหตุ
Restylane Vital, Vital light, Restylane, Restylane Lyft	Galderma	Non-animal stabilized hyaluronic acid technology (NASHA)	เฉลี่ยอยู่นานประมาณ 6 เดือน และแนะนำเติมซ้ำทุก 6-9 เดือน; การเติม BDDE จำนวนเล็กน้อย ส่งผลให้เกิด crosslink ระหว่างสายของโพลีเมอร์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการเกี่ยวพันกันของเนื้อเยื่อได้เจลที่คงรูป
Restylane Fynesse, Refyne, Kysse, Volyme, Defyne	Galderma	Optimal balance technology (OBT)	สารเติมเต็มถูกทำให้ประกอบด้วยเจลที่มีขนาดต่างกัน ความแข็งของเจลขึ้นกับ crosslink ที่แตกต่างกัน
Yvoire Classic, Volume Contour	LGChem	High Concentration Equalized crosslinking technology (HICE)	มีจำนวน crosslinking มากที่สุด แต่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกรดไฮยาลูโรนิกน้อย โดยกระจายตัว crosslink ให้ได้มากที่สุด
Belotero Soft, Balance, Intense, Volume, Lips-Shape, Lips-Contour	Merz	Cohesive Polydensified Matrix (CPM)	อยู่นานสูงสุด 12 เดือน เป็น monophasic ที่กรดไฮยาลูโรนิกที่ถูก crosslink จะถูก crosslink อีกเล็กน้อยในส่วนของน้ำ
Definisse Fillers	RELIFE	eXcellent Three-dimensional Reticulation (XTR™) technology	สายของกรดไฮยาลูโรนิกที่มีขนาดต่างกันจะถูก crosslink เชื่อมกันระหว่างสาย เพื่อสร้างเป็นโครงสร้างไฮยาลูโรนิกสามมิติ
Teosyal RHA 1, 2, 3, 4, Kiss	Teoxane	Resilient Hyaluronic Acid (RHA)	อยู่นาน 6-9 เดือน; สร้างเจลจากสายยาวของกรดไฮยาลูโรนิก และทำให้คงตัวด้วย crosslink จากธรรมชาติ และเคมี
Stylage Hydromax, S, M, L, Lip, XL, XXL	Vivacy	Interpenetrating Network like (IPN-Like)	ใช้ crosslink หลากหลายแบบ เพื่อทำให้เกิดเป็นโครงตาข่าย ได้ monophasic ที่มี crosslink จำนวนมาก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.3 คุณสมบัติของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก 3 แบรนด์หลัก[13]

แบรนด์	**ชนิดของ Crosslinking**	**Monophasic /Biphasic**	**เทคโนโลยีการผลิต**	**รุ่น**	**ความเข้มข้น (mg/mL)**	**ร้อยละของ crosslinking**
Restylane	BDDE	Biphasic	NASHA	Restylane	20	1%
				Restylane-L	20	1%
				Restylane Lyft	20	1%
				Restylane Silk	20	1%
			XpresHAn	Restylane Refyne	20	6%
				Restylane Defyne	20	8%
Juvéderm	BDDE	Monophasic	Hylacross	Juvéderm Ultra	24	6%-9%
				Juvéderm Ultra Plus	24	8%-11%
			Vycross	Juvéderm Voluma	20	Unreported
				Juvéderm Vollure	17.5	Unreported
				Juvéderm Volbella	15	Unreported
				Juvéderm Volite	12	Unreported
Belotero	N/A	Monophasic	CPM	Belotero Balance	22.5	Polydensified gel
				Belotero Soft	20	Polydensified gel
				Belotero Intense	25.5	Polydensified gel
				Belotero Volume	26	Polydensified gel
			Uncrosslinked	Belotero Hydro	18	N/A

BDDE: 1,4-butanediol diglycidyl ether

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

นอกจากเทคโนโลยีและคุณสมบัติของสารเติมเต็มที่แตกต่างกันออกไป ในปัจจุบันยังมีสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกในท้องตลาดที่มีชนิดของ Crosslinker ที่แตกต่างกันอีกด้วย Crosslinker ที่ถูกใช้ในการผลิตสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเป็นครั้งแรกคือ 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) เมื่อปี 1996 ในผลิตภัณฑ์ Restylane และผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี 2006 และเป็นชนิดเดียวของ Crosslinker ในปัจจุบันที่ถูกใช้ในตลาดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกว่า 20 แบรนด์ของประเทศสหรัฐอเมริกา ในขณะที่ยังมี Crosslinker ชนิดอื่นๆอีก 2 ชนิด ที่ถูกใช้ในสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกนอกประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Divinylsulfone (DVS)-crosslinked และ polyethyleneglycol diglycidyl ether (PEGDE)-crosslinked[14]

จากการศึกษาพบว่าผู้เข้ารับบริการปรับรูปหน้าในครั้งแรก ได้รับการเติมสารเติมเต็มไฮยาลูนิกที่บริเวณแก้มร้อยละ100 รองลงมาคือบริเวณร่องแก้มร้อยละ 31 บริเวณคางร้อยละ 17.9 บริเวณกรอบหน้าและบริเวณร่องใต้ตาร้อยละ 11.9 บริเวณปากร้อยละ 7.1 และบริเวณขมับร้อยละ 4.8 ตามลำดับ[12]

ถึงแม้ว่าสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกจะสามารถเข้าได้ดีกับเนื้อเยื่อและสลายไปได้เอง รวมถึงพบผลข้างเคียงได้น้อยกว่าสารเติมเต็มในกลุ่มที่ไม่สามารถสลายได้เองตามธรรมชาติ แต่ก็มีรายงานของผลข้างเคียงตั้งแต่ความรุนแรงน้อยไปจนถึงรุนแรงมากเช่นกัน[7] เช่น ช้ำ บวม แดง สารเติมเต็มย้ายตำแหน่ง เป็นก้อนหรือลำหลังฉีด ตาบอด หรือเส้นประสาทถูกทำลาย[7,12] เป็นต้น โดยแบ่งกลุ่มผลข้างเคียงได้หลายแบบ ได้แก่

1. ตามความรุนแรง แบ่งออกเป็น รุนแรงน้อย, ปานกลาง, มาก
2. ตามการเกิด แบ่งออกเป็น เกี่ยวกับการอุดหลอดเลือด, ไม่เกี่ยวกับการอุดตันหลอดเลือด
3. ตามระยะเวลาที่เกิดผลข้างเคียง แบ่งออกเป็น เกิดทันที, เร็ว, ช้า[3-4]

ผลข้างเคียงที่อันตรายมากที่สุดคือการฉีดสารเติมเต็มเข้าไปในหลอดเลือดโดยไม่ได้ตั้งใจ เป็นผลทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดและเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อได้ไม่ดี ผลจากการฉีดสารเติมเต็มเข้าไปในหลอดเลือดนี้อาจส่งผลต่อร่างกายได้อย่างถาวร เช่น เนื้อตาย การมองเห็นผิดปกติรวมไปถึงตาบอด และหลอดเลือดสมองอุดตัน[12,15] จากการศึกษาพบว่าผลข้างเคียงจากการฉีดสารเติมเต็มชนิดที่สามารถสลายได้เองตามธรรมชาติ พบผลข้างเคียงมากที่สุดเมื่อฉีดบริเวณจมูกและร่องแก้ม รองลงมาคือบริเวณคิ้วและระหว่างคิ้ว ผลข้างเคียงชนิดรุนแรงที่พบคือเนื้อตาย สูญเสียการมองเห็น และติดเชื้อในสมอง ตามลำดับ ผลข้างเคียงชนิดรุนแรงดังกล่าว สอดคล้องกับการฉีดในบริเวณจมูก ระหว่างคิ้ว และหน้าผาก[12,16]

วิธีการหลักที่รักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก คือการฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส วิธีการนี้สามารถรักษาได้ตั้งแต่ผลข้างเคียงที่รุนแรงน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก เช่น เกิดก้อนหลังฉีด ไปจนถึงรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเข้าเส้นเลือด[16]

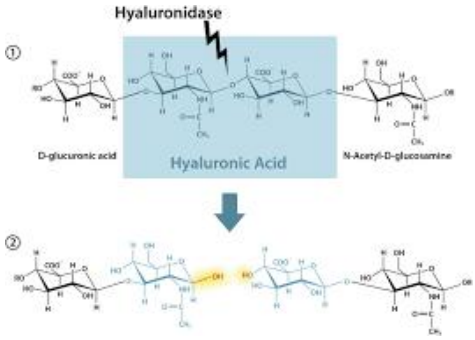
2.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส คือเอนไซม์ที่ทำลายกรดไฮยาลูโรนิก โดยไปทำลายพันธะของโพลีเมอร์ที่ เบต้า 1,4-glycosidic bond แต่เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในน้ำเลือดของมนุษย์มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น เนื่องจากในน้ำเลือดมีตัวยับยั้งเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสอยู่เป็นจำนวนมาก[17]

มีการใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเพื่อเพิ่มการดูดซึมของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อ และลดความเสียหายของเนื้อเยื่อเมื่อมียารั่วออกจากหลอดเลือด ในทางโรคผิวหนังเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสถูกใช้ครั้งแรกในการรักษาโรคหนังแข็ง (scleroderma) ภาวะบวมน้ำเหลือง (lymphedema) และแผลเป็นคีลอยด์ (kelioid scars)[18] เมื่อความนิยมในการใช้สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเพิ่มมากขึ้น เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจึงกลายเป็นยาที่มีความสำคัญในการแก้ไขผลข้างเคียงและผลลัพธ์ที่ไม่พึงพอใจของการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก[12,16-18]

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามแหล่งที่มา[6,17] ได้แก่

1. จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
2. จากพยาธิปลิงและพยาธิปากขอ
3. จากแบคทีเรีย



ภาพที่ 2.1 โครงสร้างของไฮยาลูโรนิกที่ถูกแยกออกโดยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส[19]

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในท้องตลาดปัจจุบันมี 3 กลุ่ม โดยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสทั้ง 3 กลุ่มนี้ มีคุณสมบัติเหมือนเอนไซม์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติในร่างกายมนุษย์ได้แก่

1. เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากอัณฑะของวัว (bovine)
2. เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากอัณฑะของแกะ (ovine)
3. เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากการตัดต่อโปรตีนของมนุษย์ (recombinant human)

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ได้มาจากอัณฑะของแกะหรือวัว ถูกใช้ครั้งแรกเพื่อแก้ไขผลข้างเคียงจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ในการทำลายก้อนหรือลำที่เกิดขึ้นเนื่องจากใช้สารเติมเต็มมากหรือฉีดตื้นจนเกินไป ในการรักษาภาวะดังกล่าว พบว่าขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ใช้มักอยู่ในช่วง 3 ถึง 75 หน่วย ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ต้องการแก้ไขปัญหา เช่น 15-30 หน่วยบริเวณจมูกและรอบปาก 3-4.5 หน่วยบริเวณรอบดวงตา 10-15 หน่วยบริเวณใต้ตา และ 1.5 หน่วยบริเวณเปลือกตาล่าง[16,20]

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ในขณะที่หากเกิดผลข้างเคียงแบบอื่นจากการฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ปริมาณของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ใช้รักษาก็จะแตกต่างออกไป กลุ่มอาการข้างเคียงหลักที่สามารถใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสรักษาได้คือ

1. ฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกมากหรือตื้นเกินไป
2. เกิดก้อนทั้งมีและไม่มีการอักเสบ
3. มีการอุดตันของหลอดเลือด

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสหลังฉีดสามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีและมีค่าครึ่งชีวิต 2 นาที โดยมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 24 ถึง 48 ชั่วโมง แม้จะมีครึ่งชีวิตสั้น แต่ประสิทธิภาพของจะยังคงอยู่ อาจเป็นเพราะจำนวนและความเข้มข้นเพียงเล็กน้อยก็สามารถเห็นผลด้ชัดเจนในการสลายสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ดังนั้นแม้ไฮยาลูโรนิเดสจะสลายไปเป็นส่วนใหญ่แล้วจะยังออกมีฤทธิ์ของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิดเดสเหลืออยู่ นอกจากนี้เมื่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสออกฤทธิ์ครั้งแรก อาจทำลาย Crosslink ในสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก จึงทำให้เหลือเป็นไฮยาลูโรนิกตามธรรมชาติในผิวหนัง ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต 24 ถึง 48 ชั่วโมง[21]

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าอาจมีอาการแพ้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสได้ ถึงแม้จะไม่พบอาการแพ้แบบรุนแรงและมีโอกาสพบได้น้อยมากในกรณีที่เป็นเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากการตัดต่อโปรตีนของมนุษย์ แต่หากต้องการใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเพื่อรักษาผลข้างเคียงที่ไม่ฉุกเฉินในผู้รับบริการที่มีประวัติแพ้เหล็กใน เช่น มีก้อนหรือลำหลังการฉีดสารเติมเต็ม แนะนำให้มีการทดสอบอาการแพ้ต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส โดยใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจำนวน 3 ยูนิตฉีดเข้าชั้นผิวหนัง หากมีอาการบวมแดงเกิดขึ้นภายใน 5 นาทีหลังฉีด และอาการคงอยู่ 20 ถึง 30 นาทีจะถือว่าผลการทดสอบเป็นบวก ในขณะที่หากต้องการใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในการรักษาผลข้างเคียงแบบฉุกเฉิน ไม่มีความจำเป็นในการทดสอบอาการแพ้[18]

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีขนาดที่ชัดเจนของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่แนะนำในการรักษาผลข้างเคียงของการใช้สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก แต่จากงานวิจัยระบุว่าสามารถใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 5 หน่วยสำหรับสลายก้อนที่เกิดจากการใช้สารเติมเต็ม 0.1 มล. ในขณะที่สารเติมเต็มบางชนิดอาจต้องใช้เอนไซม์ในการสลายมากถึง 20-30 หน่วยต่อเจล 0.2 มล.[20] นอกจากนี้จากการรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องยังมีขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่รักษาผลข้างเคียงแล้วได้ผลดีดังตารางที่ 2.4

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.4 ขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในการรักษาผลข้างเคียงจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก[20]

ข้อบ่งชี้	**ขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (หน่วย)**	**ขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสตามประสบการณ์ของผู้วิจัย**	**ข้อพึงระวัง**
ปรากฏการณ์ทินดอลล์ (tyndall effect)	10-75	150	- ชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก - ผู้รับบริการต้องการให้ผลของการเติมสารเติมเต็มยังเหลืออยู่
ก้อนที่ไม่มีการอักเสบ (สารเติมเต็มมากเกินไปหรือผิดที่)	5-150	300 หรือมากกว่า ขึ้นกับความรุนแรงและชนิดของสารเติมเต็ม	- ชนิดของสารเติมเต็มและตำแหน่งที่เป็นก้อน - ปริมาณของสารเติมเต็มที่ต้องการสลาย
สารเติมเต็มไม่สมมาตรหรือไม่สม่ำเสมอ	เหมือนด้านบน	225	เหมือนด้านบน
ก้อนที่มีอาการอักเสบ	500 ทุก 48 ชั่วโมงหลังให้ยาปฏิชีวนะ 2 สัปดาห์ หรือ 30-300 ให้พร้อมยาปฏิชีวนะ	ขนาดแตกต่างกัน มักทำร่วมกับการรักษาอื่น	- ผลของชิ้นเนื้อ - ผลการเพาะเชื้อ (หากมีฝีหนอง) - ชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก
หลอดเลือดอุดตัน	450-1500 (high-dose protocol) สูงสุด 4 ครั้ง; 35-50 ให้ภายใต้อัลตราซาวด์ (low-dose protocol)	300-1000 หรือมากกว่า ขึ้นกับขนาดของบริเวณที่ขาดเลือด	- ชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก - ขนาดของบริเวณที่ขาดเลือด - ขนาดของสิ่งที่อุดตันหลอดเลือด - เวลาในการรักษา - ปัจจัยของผู้รับบริการ (เช่น แผลเป็นในบริเวณนั้น) - มี/ไม่มีอัลตราซาวน์

ในขณะที่การรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ฉุกเฉิน เช่น หลอดเลือดอุดตัน หรือสูญเสียการมองเห็น ต้องการขนาดของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกที่มาก และต้องรักษาอย่างรวดเร็ว แต่กลุ่ม

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

อาการที่ไม่ฉุกเฉินนั้นพบว่าการรักษาด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มากเกินไปอาจทำให้ผลของสารเติมเต็มหายไปทั้งหมดได้เช่นกัน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว จึงสามารถใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสขนาดน้อยในกลุ่มผลข้างเคียงที่ไม่ฉุกเฉิน แล้วนัดมาติดตามเพื่อประเมินผลการรักษาอีกครั้ง[20]

2.3 งานวิจัยระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

จากการศึกษาที่รวบรวมการศึกษาวิจัยปฏิกิริยาระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ตั้งแต่ปี 2005 จนถึงปี 2020 พบว่าปัจจัยที่มีผลทำให้สารเติมเต็มไฮยาลูโรนิกทนทานต่อการทำลายของเอนไซม์ ได้แก่ ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิกที่มากกว่า ความเข้มข้นของ crosslinking ที่มากกว่า และสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ผลิตจากสารเนื้อเดียว (monophasic)[13]

ตารางที่ 2.5 สรุปผลของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสปี 2005 ถึง 2020[13]

งานวิจัย	รูปแบบ	ตัววัด	ชนิดของเอนไซม์	ผล : x > y (x ละลายมากกว่า y)
Rao et al.	ในหลอดทดลอง	เปรียบเทียบด้วยการมอง	รีคอมบิแนนท์	Res > Juv Voluma > Juv Ultra > Belo
			แกะ	Res > Juv Voluma > Juv Ultra > Belo
Jones et al.	ในหลอดทดลอง	โครมาโทกราฟี	แกะ	Hylenex > Res > Juv Ultra
Flynn et al.	ในหลอดทดลอง	โครมาโทกราฟี	แกะ	Res > Juv Ultra > Belo
Sall et al.	ในหลอดทดลอง	วัดความดูดกลืน	วัว	Res > Res Lyft >> Surg 18 > Juv 30 > Juv 24 > Juv 30 HV > Juv 24 HV > Surg 30 XP > Surg 24 XP > Surg 30
Cavallini et al.	ในหลอดทดลอง	เปรียบเทียบด้วยการมอง	วัว	Juv Volite > Teosyal RHA > Teosyal Ultra = Juv Voluma > Macrolane = Res

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.5 ต่อ

งานวิจัย	รูปแบบ	ตัววัด	ชนิดของเอนไซม์	ผล : x > y (x ละลายมากกว่า y)
Buhren et al.	ในหลอดทดลอง	วัดสารเรืองแสง	วัว	Belo > Res >>> Juv (ไม่ละลาย)
Shumate et al.	ในสัตว์ทดลอง - หนู	ภาพ 3 มิติ	รีคอมบิแนนท์	Res-L > Juv Ultra = Juv Voluma
			วัว	Res-L = Juv Ultra > Juv Voluma
Juhasz et al.	ในมนุษย์	5-Point Palpation Score	วัว	Belo >> Juv Ultra > Res Lyft > Juv Ultra Plus > Res-L > Res Silk > Juv Voluma

Res: Restylane; Juv: Juvéderm; Belo: Belotero Balance; Surg: Surgiderm

จากตารางข้างต้นจะพบว่าในแต่ละงานวิจัยมีการศึกษาผ่านสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสชนิดที่แตกต่างกันออกไป รวมถึงวิธีการทดลองก็มีความหลากหลายเช่นกัน แต่มี 3 แบรนด์หลักที่ถูกศึกษาในการวิจัยมากกว่าร้อยละ 50 ได้แก่ Restylane, Juvederm และ Belotero สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกยี่ห้อ Restylane ถูกศึกษาใน 8 งานวิจัย พบว่าตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมากที่สุดใน 6 งานวิจัย และน้อยที่สุด 1 งานวิจัย เมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 แบรนด์ด้วยวิธีทดลองเดียวกัน จะพบว่าตอบสนองมากกว่าแบรนด์ Juvederm ร้อยละ 90 และตอบสนองมากกว่าแบรนด์ Belotero ร้อยละ 60[13]

ในแบรนด์ Juvederm และ Belotero ยังมีความไม่แน่ชัด หากเปรียบเทียบในแต่ละการศึกษาวิจัยจะพบว่าหากเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากแกะจะมีทั้งงานวิจัยที่ได้ผลว่า Juvederm ตอบสนองมากกว่า และ Belotero ตอบสนองมากกว่า ในขณะที่หากใช้ร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากวัวจะพบว่า Belotero ตอบสนองได้ดีกว่า Juvederm มาก รวมถึงการศึกษาในคน (in vivo) ร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากวัวพบว่า Belotero ตอบสนองได้ดีกว่า Juvederm เช่นกัน[13]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยอื่นๆที่ถูกตีพิมพ์ภายหลังเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยปฏิกิริยาระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสอีกเป็นระยะ จากการศึกษาวิจัยปฏิกิริยาระหว่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก 0.2 มล. 12 ตัวอย่าง กับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสชนิด recombinant ขนาดความเข้มข้น 2.5 5 10 และ 20 หน่วย/0.2มล. เทียบกับไม่ใส่เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส และน้ำเกลือ ที่เวลา ก่อน หลังฉีดทันที และ 1 5 15 30 60 90 120 180 นาทีหลังฉีด พบว่าตัวอย่าง Restylane-L และ Restylane Lyft มีการตอบสนองมาก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ที่สุด รองลงมาเป็น Belotero, Juvederm Ultra ตอบสนองปานกลาง และ Juvederm Voluma ตอบสนองน้อยที่สุด[22]

การศึกษาที่น่าสนใจอีกฉบับคือการจำลองเหตุการณ์ของผลข้างเคียงจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ทำให้หลอดเลือดอุดตัน โดยใช้สารเติมเต็มแช่ลงในเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจำลองการกดเบียดหลอดเลือดของสารเติมเต็มจากด้านนอก และนำสารเติมเต็มใส่ในผนังหลอดเลือดแล้วปิดด้วยลวดเหล็กแช่ลงในเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจำลองการฉีดสารเติมเต็มเข้าหลอดเลือดโดยตรง การศึกษานี้พบว่าเมื่อใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในการรักษาสถานการณ์จำลองการกดเบียดหลอดเลือดด้วยสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกจะเหลือสารเติมเต็มในหลอดทดลองน้อยกว่าการรักษาการฉีดสารเติมเต็มเข้าหลอดเลือดโดยตรงถึง 15 เท่า เมื่อใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในปริมาณเท่ากัน[23]

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาทดลอง (Laboratory study) เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ มีแบบแผนการศึกษาทดลองดังนี้

3.1 ประชากรและตัวอย่าง

3.1.1 ประชากร ผลิตภัณฑ์สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

3.1.2 ตัวอย่าง ผลิตภัณฑ์สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกในประเทศไทย จำนวน 16 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 1.2 ml ได้แก่

(1) Belotero Volume Lidocaine Lot B00003920 1 ml จำนวน 2 syringes (1 box

(2) BioHyalux Deep Dermis Lot A32923003 1 ml จำนวน 2 syringes

(3) e.p.t.q. Lidocaine S500 Lot YLC23027 1.1 ml จำนวน 2 syringes

(4) Flore Max Lot CM2304 1.1 ml จำนวน 2 syringes

(5) Hyabell Ultra Lot HBU-0203 1 ml และ Lot HBU-1103 1 ml จำนวน Lot ละ 1 syringe

(6) Juvederm Voluma with Lidocaine Lot 1000559547 1 ml จำนวน 2 syringes (1 box)

(7) Neauvia Stimulate Lot HA1230203 1 ml จำนวน 2 syringes

(8) Neuramis Volume Lidocaine Lot C423036A 1 ml จำนวน 2 syringes

(9) Restylane Defyne Lot 21339-1 1 ml จำนวน 2 syringes

(10) Restylane Lyft Lidocaine Lot 22027 1 ml จำนวน 2 syringes

(11) Teosyal PureSense Ultra Deep with Lidocaine Lot 2324R1L21610 1.2 ml จำนวน 2 syringes (1 box)

(12) Teosyal RHA 2 with Lidocaine Lot 23231AL21679 1 ml จำนวน 2 syringes (1 box)

(13) Teosyal RHA 3 with Lidocaine Lot 23161DL11703 จำนวน 2 syringes (1 box)

(14) Ultra V Hyal Filler Hard Lot S2P323004 1 ml จำนวน 2 syringes (1 box)

(15) Variofill Lot B-4203 10 ml จำนวน 1 syringe

(16) Yvoire Volume Plus Lot IVP23002 1 ml จำนวน 2 syringes

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3.1.3 เกณฑ์การคัดเลือก

ใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (Non-probability Sampling) โดยการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (Purposive Sampling)

ปัจจุบันในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ผ่านการจดทะเบียนเป็นเครื่องมือแพทย์ผ่านสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จำนวนมากกว่า 20 บริษัท (ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2566) ผู้วิจัยเลือกมา 16 ตัวอย่าง จากผลิตภัณฑ์ที่ได้รับความนิยม โดยเลือกผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับการเติมเต็มบริเวณแก้ม รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้ BDDE เป็น crosslinking

3.2 เครื่องมือที่ใช้

3.2.1 สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ผ่านการจดทะเบียนเป็นเครื่องมือแพทย์ผ่านสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตามข้อ 3.1

3.2.2 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส Liporase® (Daehan New Pharm Co., Seoul, Korea) ผลิตจากอัณฑะวัว 1500 I.U/vial จำนวน 2 ขวด

3.2.3 น้ำเกลือ สำหรับทำละลายเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

3.2.4 หลอดฉีดยา 1 ml สำหรับผสมและฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

3.2.5 เข็ม BD สำหรับผสม และฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

3.2.6 กระจกปิดสไลด์ชนิดใส สำหรับวางตัวอย่าง

3.2.7 ฉากดำ สำหรับถ่ายภาพ

3.2.8 ไฟ สำหรับถ่ายภาพ

3.2.9 กล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลยี่ห้อ Dino-Lite จำนวน 2 ตัว

3.2.10 แบบสอบถามประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

3.3 วิธีการศึกษาทดลอง

การศึกษาทดลองนี้ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของลักษณะสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกจำนวน 16 ตัวอย่าง ต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสในความเข้มข้นที่ต่างกัน มีขั้นตอนการศึกษา ดังนี้

3.3.1 จัดเตรียมสถานที่ทดลอง แสงไฟ ฉากหลังการทดลองเป็นสีดำ

3.3.2 เตรียมเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ผสมด้วยน้ำเกลือให้ได้ความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย/ 0.2 มล. โดยวิธี ใส่น้ำเกลือ 1.5 มล. ลงในขวดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ดึงสารละลายจากขวดเข้าหลอดฉีดยา 0.1 มล.

(1) สำหรับความเข้มข้น 5 หน่วย/ 0.2 มล. ใช้สารละลายในหลอดฉีดยาที่ผสมแล้วจำนวน 0.1 มล. ใส่ในหลอดฉีดยา แล้วดึงน้ำเกลือเพิ่มเป็น 1 มล. หลังจากนั้นดึงยาที่ผสมได้มา 0.1 มล. แล้วดึง

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

น้ำเกลือเพิ่มเป็น 0.4 มล. จะได้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 หน่วย/ 0.4 มล. เท่ากับ 5 หน่วย/ 0.2 มล.

(2) สำหรับความเข้มข้น 10 หน่วย/ 0.2 มล. ใช้สารละลายในหลอดฉีดยาที่ผสมแล้วจำนวน 0.1 มล. ใส่ในหลอดฉีดยา แล้วดึงน้ำเกลือเพิ่มเป็น 1 มล. หลังจากนั้นดึงยาที่ผสมได้มา 0.1 มล. แล้วดึงน้ำเกลือเพิ่มเป็น 0.2 มล. จะได้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 หน่วย/ 0.2 มล.

(3) สำหรับความเข้มข้น 40 หน่วย/ 0.2 มล. ใช้สารละลายในหลอดฉีดยาที่ผสมแล้วจำนวน 0.1 มล. ใส่ในหลอดฉีดยา แล้วดึงน้ำเกลือเพิ่มเป็น 0.5 มล. จะได้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 หน่วย/ 0.5 มล. เท่ากับ 40 หน่วย/ 0.2 มล.

(3) สำหรับความเข้มข้น 100 หน่วย/ 0.2 มล. ใช้สารละลายในหลอดฉีดยาที่ผสมแล้วจำนวน 0.1 มล. ใส่ในหลอดฉีดยา แล้วดึงน้ำเกลือเพิ่มเป็น 0.2 มล. จะได้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 หน่วย/ 0.2 มล.

(4) ในขั้นตอนนี้จะผสมไว้ให้ได้ความเข้มข้นละ 2 มล. ทั้งหมดนำมารวมกันไว้ในหลอดฉีดยาขนาด 3 มล. เพื่อให้ได้ความเข้มข้นเดียวกัน หลังจากนั้นแบ่งแต่ละความเข้มข้นใส่ในเข็มอินซูลิน เข็มละ 0.2 มล. จำนวน 10 เข็มต่อความเข้มข้น

3.3.3 เตรียมน้ำเกลือใส่ในเข็มอินซูลินเข็มละ 0.2 มล. จำนวน 16 เข็ม

3.3.4 ฉีดสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก 16 ตัวอย่าง ลงบนแผ่นกระจกปิดสไลด์ (microscopic slides) จำนวน 0.2 มล. ตัวอย่างละ 6 สไลด์ ในอุณหภูมิห้อง

3.3.5 4 สไลด์ของแต่ละตัวอย่างในข้อ 2 ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่เตรียมไว้จากข้อ2 ตามลำดับ โดยฉีดเบาๆลงบนตัวอย่างจากด้านบน ทำมุม 90 องศากับสไลด์

3.3.6 อีก 2 สไลด์ของแต่ละตัวอย่างที่เหลือเป็นสไลด์ควบคุม โดย 1 สไลด์ฉีดด้วยน้ำเกลือที่เตรียมไว้ในข้อ 3 และ อีก 1 สไลด์ไม่ฉีดอะไรเลย ตามลำดับ

3.3.7 ถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลทั้งมุมด้านบนและด้านข้างและวัดความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกจากภาพด้านข้าง ที่เวลา ก่อน, หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

3.3.8 นำความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกมาแสดงเป็นกราฟในหน่วยร้อยละ เมื่อเทียบกับตัวอย่างเดิมที่ก่อนเติมเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

3.3.9 นำรูปมุมด้านบนให้แพทย์เวชศาสตร์ความงามที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 3 ท่านประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกจากแบบประเมิน โดยให้ประเมินทุกตัวอย่างที่เวลา 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส โดย

ระดับ 1 (1 คะแนน) หมายถึง ละลาย 0-25%

ระดับ 2 (2 คะแนน) หมายถึง ละลาย 26-50%

ระดับ 3 (3 คะแนน) หมายถึง ละลาย 51-75%

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ระดับ 4 (4 คะแนน) หมายถึง ละลาย 76-100%

3.3.10 นำผลที่ได้จากแบบประเมินในข้อ 9 มาคิดค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS และ Microsoft Excel โดยมีรายละเอียดดังนี้

3.4.1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic)

(1) ความสูงของเจลจากภาพด้านข้างแต่ละตัวอย่าง วัดโดยใช้โปรแกรม DinoCapture 2.0 ความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่วัดได้จะถูกนำมาเปรียบเทียบกับกับความสูงของตัวอย่างนั้นๆ ก่อนฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสผ่านโปรแกรม Microsoft Excel แสดงเป็นร้อยละในตาราง และกราฟเปรียบเทียบ

(2) คะแนนเฉลี่ยระดับการละลายที่ได้จากแบบประเมินแบ่งเป็นกลุ่ม

(2.2) ตาม Gel Control, Saline Control, HYAL 5 U, HYAL 10 U, HYAL 40 U และ HYAL 100 U แสดงค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและกราฟ Box and Whisker Plots

(2.2) ตามตัวอย่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก แสดงค่าเฉลี่ยและกราฟ Box and Whisker Plots

3.4.2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistic) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.050$

เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกระหว่างกลุ่ม Gel Control, Saline Control, HYAL 5 U, HYAL 10 U, HYAL 40 U และ HYAL 100 U ทดสอบการแจกแจงปกติด้วย Kolmogorov-Smirnov test และทดสอบความแปรปรวนด้วย Levene’s test

(1) หากข้อมูลแจงแจงปกติ และความแปรปรวนของทุกกลุ่มไม่แตกต่างกันใช้ One-way ANOVA, Post hoc Multiple Comparisons เป็นสถิติในการทดสอบ

(2) หากข้อมูลแจงแจงไม่ปกติ หรือความแปรปรวนของกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งแตกต่างกันใช้ Non-Parametric statistic; Kruskal-Wallis tests เป็นสถิติในการทดสอบ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 4
ผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาในหลอดทดลองถึงการเปลี่ยนแปลงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มีความเข้มข้นต่างกัน มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ จากวิธีการดำเนินงานวิจัย ผู้วิจัยได้ผลจากการวิจัยตามลำดับ แบ่งเป็น 3 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ลักษณะของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

ตอนที่ 2 ความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

ตอนที่ 3 ระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

4.1 ตอนที่ 1 ลักษณะของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

ลักษณะของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ถ่ายจากมุมข้างและมุมบนด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ของสารเติมเต็ม 16 ชนิด พบว่าลักษณะของเจลทั้ง 16 ชนิด ไม่ได้มีความเปลี่ยนแปลงด้านความสูงเท่านั้น แต่ยังมีความเปลี่ยนแปลงในด้านของการเกาะตัวกัน หรือมีลักษณะที่เปลี่ยนไปของเนื้อเจลแต่ละแบบอีกด้วย

ลักษณะของเจลกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยน้ำเกลือ มีความสูงลดลงจากก่อนฉีดอย่างเห็นได้ชัด แต่ลักษณะของเนื้อเจลที่ปรากฏ จะยังเห็นเป็นก้อนและมีการเห็นเป็นเม็ด ในขณะที่เจลในกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเนื้อเจลจะมีความเนียนเป็นเนื้อเดียวกันมากกว่า ตัวอย่างที่มีความเม็ดเม็ดของเนื้อเจลหลังฉีดน้ำเกลืออย่างเห็นได้ชัดได้แก่ Biohyalux Deep Dermis, Flore Max, Hyabell Ultra, Restylane Lyft, Variofill และ Yvoire Volume Plus ในขณะที่พบลักษณะดังกล่าวใน Juvederm Voluma, และ Teosyal Ultra Deep เล็กน้อย

Belotero Volume, e.p.t.q. S500, Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Neauvia Stimulate, Neuramis Volume, Restylane Defyne, Teosyal Ultra Deep และ Ultra V HYAL Filler Hard ยังคงสภาพของรูปร่างเจลไว้ได้ดีแม้จะโดนฉีดด้วยของเหลว ในขณะที่ Biohyalux Deep Dermis, Flore Max, Restylane Lyft, Teosyal RHA 2, Variofill และ Yvoire Volume Plus ไม่สามารถคงรูปเจลไว้ได้หลังจากฉีดของเหลวลงไป ส่วน Teosyal RHA 3 ค่อนข้างอยู่กึ่งกลางระหว่างทั้ง 2 กลุ่มข้างต้น คือคงรูปร่างของเจลไว้ได้บางส่วน

จากการทดลองยังพบว่าลักษณะของเนื้อเจลมีความแตกต่างกันในแต่ละตัวอย่างตั้งแต่ก่อนฉีดน้ำเกลือและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส โดยเฉพาะ Neauvia Stimulate ที่มีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

4.2 ตอนที่ 2 ความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

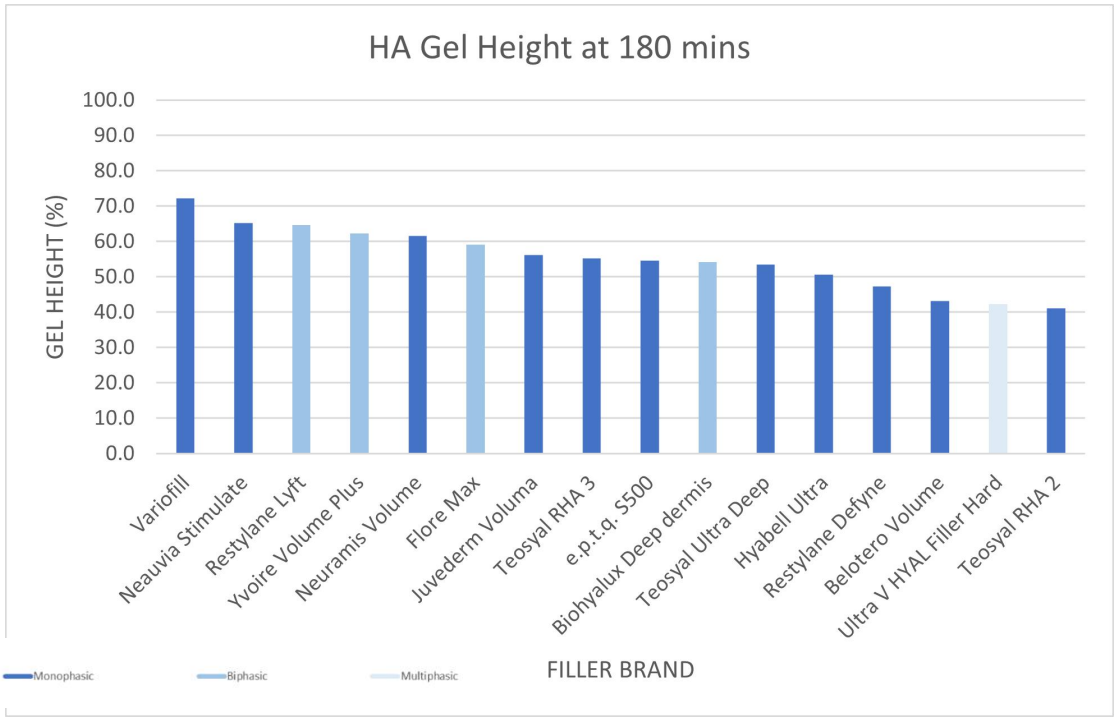
ความสูงของสารเติมเต็ม 16 ชนิด ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ถ่ายจากมุมข้างด้วยกล้องจุลทรรศน์ Dino-Lite ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ผ่านโปรแกรม DinoCapture 2.0 และคิดเป็นร้อยละเมื่อเทียบกับเวลาก่อนฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส จากการศึกษาพบว่าเจลทุกตัวอย่างมีความสูงเหลือน้อยที่สุดที่เวลา 180 นาที ยกเว้น Neauvia Stimulate ที่เมื่อฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 และ 40 หน่วย แล้วพบว่าหลังฉีดทันทีเจลมีความสูงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 104.7 และ 100.9 ตามลำดับ แล้วความสูงของเจลดังกล่าวจะค่อยๆลดลงจนเหลือน้อยที่สุดที่ 180 นาที

ผลการประเมินความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มควบคุมที่เวลา 180 นาทีพบว่าตัวอย่างที่มีความสูงมากที่สุด 3 อันดับ ได้แก่ Variofill (ร้อยละ 72.2) Neauvia Stimulate (ร้อยละ 65.2) และ Restylane Lyft (ร้อยละ 64.7) ส่วนความสูงน้อยที่สุดได้แก่ Belotero Volume (ร้อยละ 43.2) Ultra V HYAL Filler Hard (ร้อยละ42.2) และ Teosyal RHA 2 (ร้อยละ 41.0) (ภาพที่ 4.1)

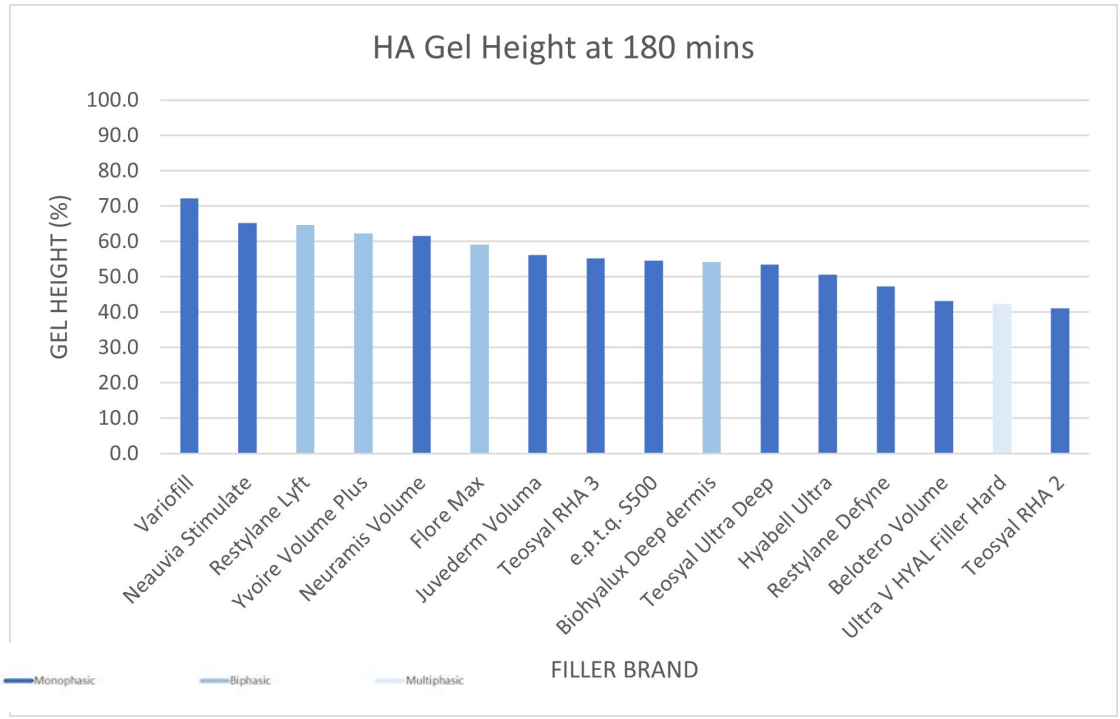
สารเติมเต็มกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยน้ำเกลือตัวอย่างที่มีความสูงมากที่สุดที่เวลา 180 นาทีคือ Neauvia Stimulate (ร้อยละ 73.1) Juvederm Voluma (ร้อยละ 53.2) และ Neuramis Volume (ร้อยละ 53.2) สูงน้อยที่สุดคือ Restylane Lyft (ร้อยละ 20.1) Flore Max (ร้อยละ 19.9) และ Variofill (ร้อยละ 17.9) (ภาพที่ 4.2)

กลุ่มที่ถูกฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 U ตัวอย่างที่มีความสูงมากที่สุดที่เวลา 180 นาทีคือ Teosyal Ultra Deep (ร้อยละ 56.6) Hyabell Ultra (ร้อยละ 56.5) และ Juvederm Voluma (ร้อยละ 55.9) ในขณะที่ Teosyal RHA 3 (ร้อยละ 14.4) Biohyalux Deep dermis (ร้อยละ 10.1) และ Restylane Lyft (ร้อยละ 7.33) มีความสูงน้อยที่สุด (ภาพที่ 4.3)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

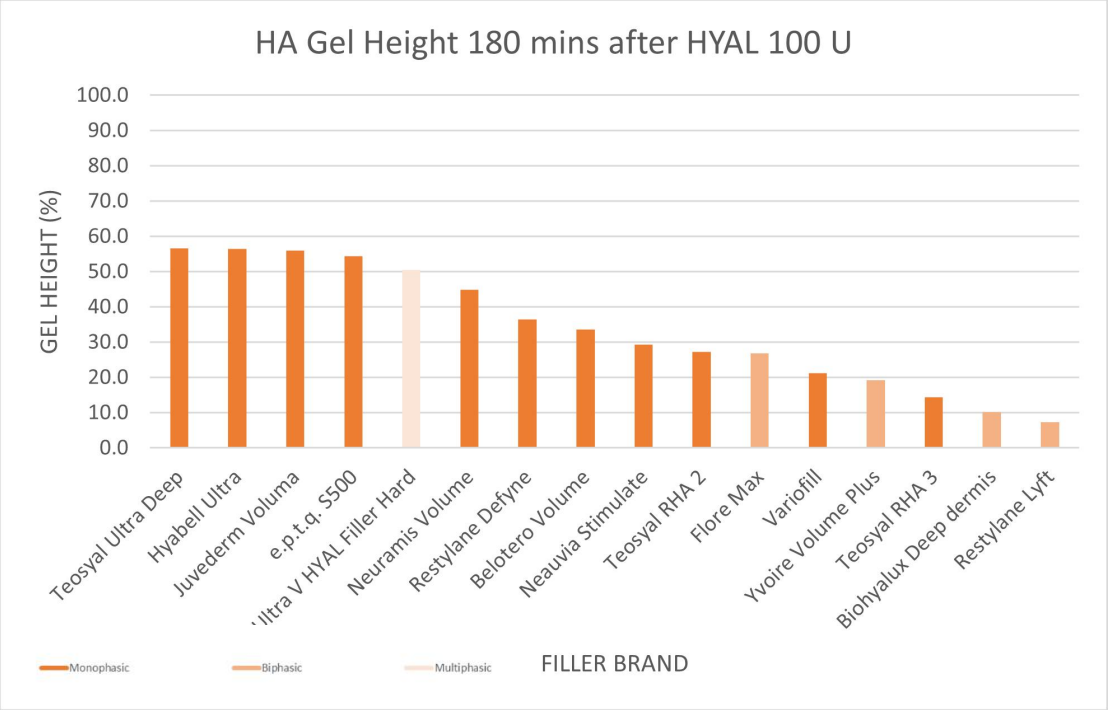


ภาพที่ 4.1 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที เรียงจากมากไปน้อย



ภาพที่ 4.2 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดน้ำเกลือ เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 4.3 กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

4.3 ตอนที่ 3 ระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกทั้ง 16 ตัวอย่างที่เวลา 180 นาที ถูกประเมินจากภาพถ่ายมุมบน โดยแพทย์เวชศาสตร์ความงาม 3 ท่าน คะแนนแบ่งเป็น 4 ระดับ โดยประเมินที่ลักษณะของเนื้อเจลเป็นหลัก เจลที่ละลายน้อยจะมีลักษณะขรุขระ เนื้อเจลมีความไม่สม่ำเสมอ หรือเห็นเป็นเม็ดเล็กๆ ในขณะที่เจลที่ละลายดี เนื้อเจลจะเรียบเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน

ระดับ 1 (1 คะแนน) หมายถึง ละลาย 0-25% เนื้อเจลยังเป็นก้อนหรือเม็ดเล็กๆ แทบไม่มีส่วนที่แตกออกจากกัน

ระดับ 2 (2 คะแนน) หมายถึง ละลาย 26-50% เนื้อเจลยังเป็นก้อนขรุขระ เห็นเป็นเม็ดเล็กๆ มีบางส่วนแตกออกจากกัน

ระดับ 3 (3 คะแนน) หมายถึง ละลาย 51-75% เนื้อเจลเกินครึ่งหนึ่งแยกออกจากกัน ส่วนมากกลายเป็นเนื้อเดียวกัน

ระดับ 4 (4 คะแนน) หมายถึง ละลาย 76-100% เนื้อเจลส่วนใหญ่ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน (ภาคผนวก ค)

ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เวลา 180 นาที พบว่าเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มีความเข้มข้นมาก สามารถทำให้เจลมีค่าเฉลี่ยระดับการละลายมากกว่าหรือเท่ากับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มีความเข้มข้นน้อยกว่า (ตารางที่ 4.1)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

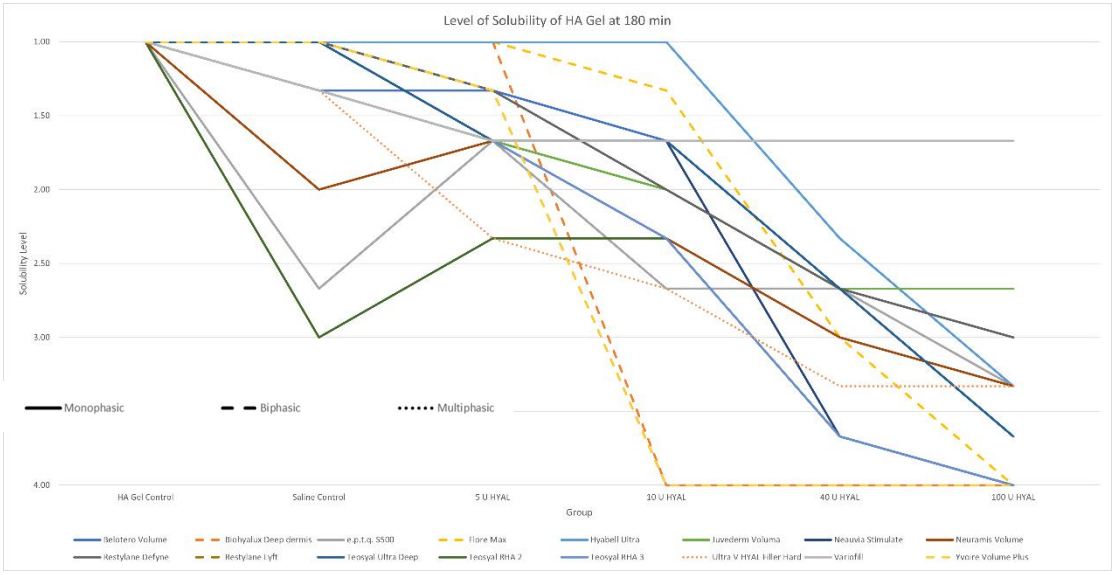
ตัวอย่างของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ถูกฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมีค่าเฉลี่ยระดับการละลายที่เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของเอนไซม์ที่ฉีด โดยตัวอย่างที่มีค่าเฉลี่ยระดับการละลายดีที่สุดคือ Biohyalux Deep Dermis, Restylane Lyft และ Yvoire Volume Plus โดยมีค่าเฉลี่ย 4 คะแนนตั้งแต่ตัวอย่างที่ฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 U ขึ้นไป ส่วน Variofill ได้คะแนนเฉลี่ยน้อยที่สุดที่ 1.7 คะแนนเมื่อฉีดสารละลายไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 หน่วย (ตารางที่ 4.1)

จากการทดลองยังพบว่ามีสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกบางตัวอย่างที่มีค่าเฉลี่ยระดับการละลายในตัวอย่างที่ฉีดน้ำเกลือสูงกว่าตัวอย่างที่ฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ได้แก่ e.p.t.q. S500, Neuramis Volume และ Teosyal RHA 2 อย่างไรก็ตามจะเป็นผลเมื่อเทียบกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นไม่เกิน 10 หน่วยเท่านั้น ถ้าเปรียบเทียบกับตัวอย่างที่ฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นตั้งแต่ 40 หน่วยขึ้นไป ตัวอย่างที่ฉีดเอนไซม์จะยังคงละลายได้มากกว่าตัวอย่างที่ฉีดน้ำเกลือ ในขณะที่ตัวอย่างควบคุมได้ค่าเฉลี่ยระดับการละลายเท่ากันทั้งหมดที่ 1 คะแนน (ตารางที่4.1)

ตารางที่ 4.1 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เวลา 180 นาที

	GEL	SALINE	5 U	10 U	40 U	100 U
BELOTERO*	1.0	1.3	1.3	1.7	2.7	3.7
BIOHYALUX*	1.0	1.0	1.0	4.0	4.0	4.0
E.P.T.Q.*	1.0	2.7	1.7	2.7	2.7	3.3
FLORE*	1.0	1.0	1.0	1.3	3.0	4.0
HYABELL*	1.0	1.0	1.0	1.0	2.3	3.3
JUVEDERM*	1.0	1.3	1.7	2.0	2.7	2.7
NEAUVIA*	1.0	1.0	1.7	1.7	3.7	4.0
NEURAMIS*	1.0	2.0	1.7	2.3	3.0	3.3
RESTYLANE-D*	1.0	1.0	1.3	2.0	2.7	3.0
RESTYLANE-L*	1.0	1.0	1.3	4.0	4.0	4.0
TEOSYAL-UD*	1.0	1.0	1.7	1.7	2.7	3.7
TEOSYAL-RHA2*	1.0	3.0	2.3	2.3	3.7	4.0
TEOSYAL-RHA3*	1.0	1.3	1.7	2.3	3.7	4.0
ULTRAV*	1.0	1.3	2.3	2.7	3.3	3.3
VARIOFILL*	1.0	1.3	1.7	1.7	1.7	1.7
YVOIRE*	1.0	1.0	1.3	4.0	4.0	4.0

*BELOTERO = Belotero Volume, BIOHYALUX = Biohyalux Deep dermis, E.P.T.Q. = e.p.t.q. S500, FLORE = Flore Max, HYABELL = Hyabell Ultra, JUVEDERM = Juvederm Voluma, NEAUVIA = Neauvia Stimulate, NEURAMIS = Neuramis Volume, RESTYLANE-D = Restylane Defyne, RESTYLANE-L = Restylane Lyft, TEOSYAL-UD = Teosyal Ultra Deep, TEOSYAL-RHA2 = Teosyal RHA 2, TEOSYAL-RHA3 = Teosyal RHA 3, ULTRAV = Ultra V HYAL Filler Hard, VARIOFILL = Variofill, YVOIRE = Yvoire Volume Plus



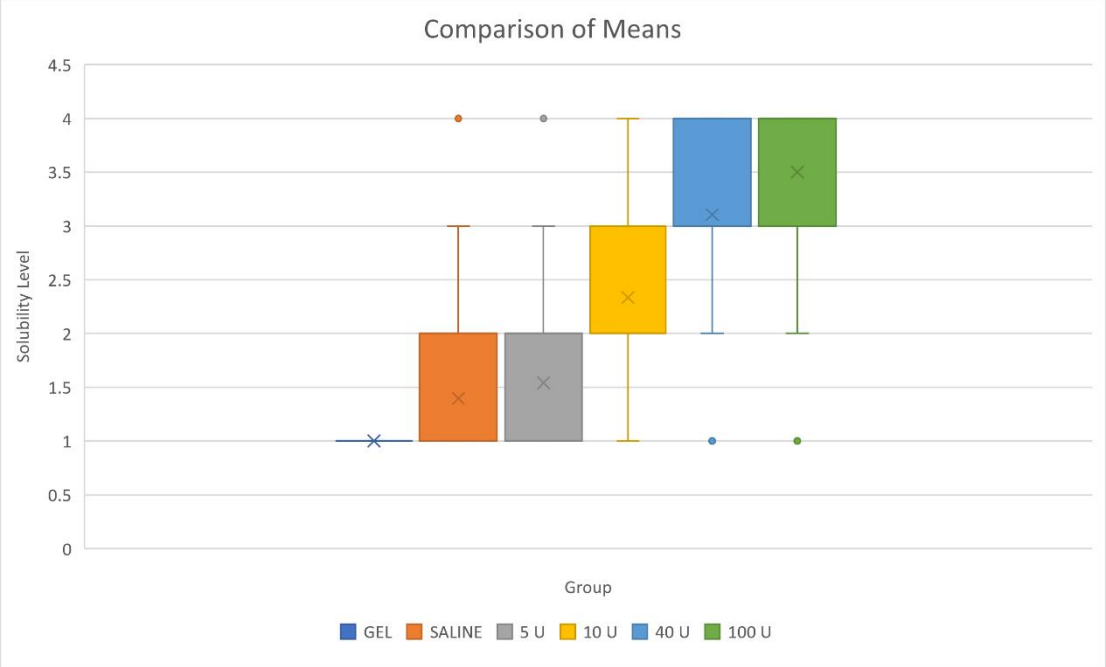
ภาพที่ 4.4 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เวลา 180 นาที

เมื่อแบ่งออกเป็น 6 กลุ่มตามการทดลอง ได้แก่กลุ่ม Gel Control, Saline Control, HYAL 5 U, HYAL 10 U, HYAL 40 U และ HYAL 100 U พบว่าทั้งสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกทั้ง 6 กลุ่ม มีค่าเฉลี่ยระดับการละลาย 1.0±0.0, 1.4±0.7, 1.5±0.7, 2.3±1.1, 3.1±0.9 และ 3.5±0.7 ตามลำดับ (ตารางที่4.2)

ตารางที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ 180 นาที

	Mean ± SD
GEL	1.0 ± 0.0
SALINE	1.4 ± 0.7
5 U	1.5 ± 0.7
10 U	2.3 ± 1.1
40 U	3.1 ± 0.9
100 U	3.5 ± 0.7

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 4.5 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบ่งตามความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

การทดลองโดยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยรายคู่ พบว่าค่าความแปรปรวนแต่ละกลุ่มมีค่าต่างกัน จึงใช้สถิติ Nonparametric test ด้วยวิธีของ Pairwise Kruskal-Wallis tests ได้ผลว่าระดับการละลายของกลุ่ม Gel Control ละลายได้น้อยกว่ากลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสทุกความเข้มข้นตั้งแต่ 10 U ขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) และระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นมากจะละลายได้มากกว่ากลุ่มที่ฉีดด้วยความเข้มข้นน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) ยกเว้นเมื่อเปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 10 U กับ 40 U และ 40 U กับ 100 U จะไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ระดับการละลายของกลุ่ม Saline Control ละลายได้น้อยกว่ากลุ่มที่ฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นตั้งแต่ 10 U ขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) แต่จะไม่ต่างกับกลุ่ม Gel Control และ HYAL 5 U อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) (ตารางที่ 4.3)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

Pairwise Comparisons of Group							
Sample 1-Sample 2	Mean Sample 1	Mean Sample 2	Mean Diff.	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Adj. Sig.[a]
GEL-SALINE	1.0	1.4	-0.4	-32.3	16.1	-2.0	0.672
GEL-5 U	1.0	1.5	-0.5	-45.8	16.1	-2.8	0.067
GEL-10 U	1.0	2.3	-1.3	-101.1	16.1	-6.3	<0.001
GEL-40 U	1.0	3.1	-2.1	-146.8	16.1	-9.1	<0.001
GEL-100 U	1.0	3.5	-2.5	-168.9	16.1	-10.5	<0.001
SALINE-5 U	1.4	1.5	-0.1	-13.5	16.1	-0.8	1.000
SALINE-10 U	1.4	2.3	-0.9	-68.8	16.1	-4.3	<0.001
SALINE-40 U	1.4	3.1	-1.7	-114.5	16.1	-7.1	<0.001
SALINE-100 U	1.4	3.5	-2.1	-136.6	16.1	-8.5	<0.001
5 U-10 U	1.5	2.3	-0.8	-55.3	16.1	-3.4	0.009
5 U-40 U	1.5	3.1	-1.6	-101.0	16.1	-6.3	<0.001
5 U-100 U	1.5	3.5	-2.0	-123.1	16.1	-7.6	<0.001
10 U-40 U	2.3	3.1	-0.8	-45.7	16.1	-2.8	0.069
10 U-100 U	2.3	3.5	-1.2	-67.8	16.1	-4.2	<0.001
40 U-100 U	3.1	3.5	-0.4	-22.1	16.1	-1.4	1.000

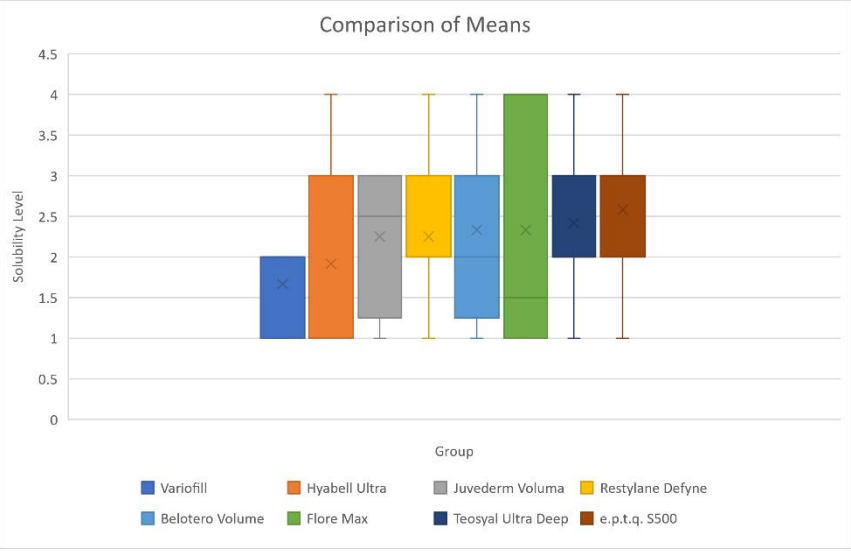
Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.
Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .050.
a. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

หากเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับการละลายระหว่างแต่ละตัวอย่างของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส โดยใช้คะแนนจากแบบประเมินพบว่า ค่าเฉลี่ยระดับการละลายน้อยที่สุดได้แก่ Variofill (1.7 ± 0.5) สูงที่สุดได้แก่ Biohyalux Deep dermis (3.3 ± 1.4), Restylane Lyft (3.3 ± 1.2) และ Yvoire Volume Plus (3.3 ± 1.2) (ตารางที่4.4)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

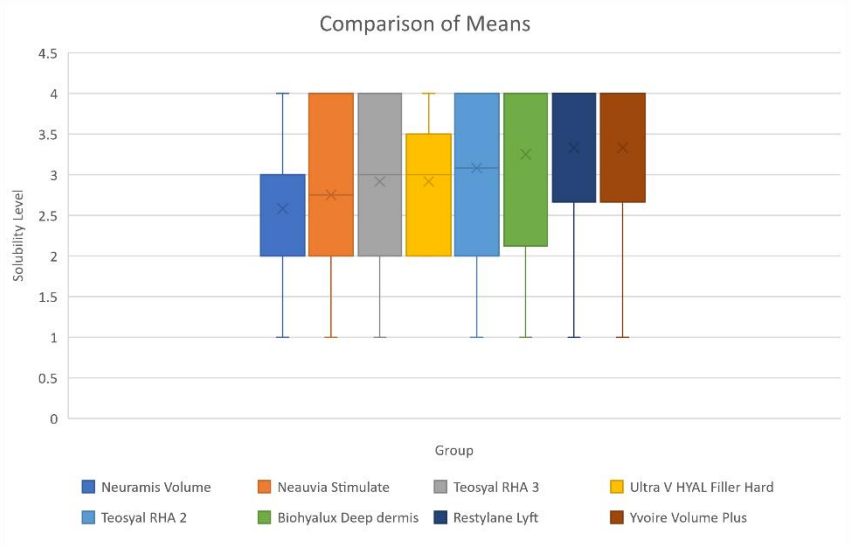
ตารางที่ 4.4 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมากแบ่งตามชนิด

Filler	Mean ± SD
Variofill	1.7 ± 0.5
Hyabell Ultra	1.9 ± 1.2
Juvederm Voluma	2.3 ± 0.9
Restylane Defyne	2.3 ± 0.9
Belotero Volume	2.3 ± 1.1
Flore Max	2.3 ± 1.5
Teosyal Ultra Deep	2.4 ± 1.0
e.p.t.q. S500	2.6 ± 1.0
Neuramis Volume	2.6 ± 0.8
Neauvia Stimulate	2.8 ± 1.2
Teosyal RHA 3	2.9 ± 1.1
Ultra V HYAL Filler Hard	2.9 ± 0.8
Teosyal RHA 2	3.1 ± 1.1
Biohyalux Deep dermis	3.3 ± 1.4
Restylane Lyft	3.3 ± 1.2
Yvoire Volume Plus	3.3 ± 1.2



ภาพที่ 4.6 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมากแบ่งตาม ชนิด(1)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 4.7 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเรียงจากน้อยไปมากแบ่งตามชนิด(2)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 5
อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาวิจัยในหลอดทดลองถึงผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ความเข้มข้นต่างกันต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแบรนด์ต่างๆ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 10 40 และ 100 หน่วย ต่อสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ที่เวลาก่อน หลังฉีดทันที และ 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ โดยประเมินจาก ลักษณะของเจลที่เปลี่ยนไป ความสูงของเจล และค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกทั้งหมด 16 ตัวอย่าง ได้แก่ Belotero Volume, Biohyalux Deep dermis, e.p.t.q. S500, Flore Max, Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Neauvia Stimulate, Neuramis Volume, Restylane Defyne, Restylane Lyft, Teosyal Ultra Deep, Teosyal RHA 2, Teosyal RHA 3, Ultra V HYAL Filler Hard, Variofill และ Yvoire Volume Plus

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

5.1.1 ลักษณะของเจลที่เปลี่ยนไป

จากการทดลองพบว่าลักษณะของเจลแต่ละตัวอย่างมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในด้านความสูง การละลาย และลักษณะของเนื้อเจล ในขณะที่ลักษณะของเนื้อเจลมีความแตกต่างกันในแต่ละตัวอย่างตั้งแต่ก่อนฉีดน้ำเกลือและเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างชัดเจนของลักษณะเนื้อเจล รวมไปถึงคุณสมบัติที่ต่างกันของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์ สอดคล้องกับลักษณะทางกลศาสตร์และการผลิตที่แตกต่างกัน[7,9,22,24] ลักษณะของ Belotero Volume และ Neauvia Stimulate มีความน่าสนใจคือในขณะที่ความสูงของเจลลดลงมาก แต่เจลก็ยังจับตัวกันได้ดี มีสมมติฐานว่าเกิดจาก Cohesivity ที่ดีของเจล[25] จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสเพียงเล็กน้อยอาจทำให้แก้ไขผลข้างเคียงจากสารเติมเต็มที่เป็นก้อนได้ แต่หากต้องการให้สารเติมเต็มกลุ่มนี้สลายไปหมดอาจต้องใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่มีความเข้มข้นสูงขึ้นในระดับหนึ่ง

5.1.2 ความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส เช่นกัน ความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกบางชนิด สามารถคงความสูงได้ดีหากไม่โดนฉีดด้วยน้ำเกลือ หรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (ความสูงมากกว่าร้อยละ 50) แต่จะมีความสูงที่ลดลงอย่างมากหากโดนน้ำเกลือหรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (ความสูงน้อยกว่าร้อยละ 35) เจลในกลุ่มนี้ได้แก่ Restylane Lyft, Biohyalux Deep Dermis, Flore Max, Variofill และ Yvoire Volume Plus ส่วน e.p.t.q. S500, Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Teosyal Ultra Deep และ Ultra V HYAL Filler Hard เป็นกลุ่มที่เหลือความสูงของเจลมากที่สุดที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 หน่วย โดยใน

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

กลุ่มนี้ความสูงยังเหลือมากกว่าร้อยละ 50 ของความสูงเริ่มต้น แสดงให้เห็นว่าเจลในกลุ่มนี้แม้โดนฉีดด้วยน้ำเกลือหรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจะยังมีความสามารถในการคงความสูงไว้ได้ดีระดับหนึ่ง

สารเติมเต็ม Neauvia Stimulate มีการเกาะกันของเจล (Cohesivity) เป็นอย่างดี ทำให้เมื่อฉีดเจลตัวอย่างลงบนสไลด์แก้วต้องใช้การปาดเจลกับสไลด์เพื่อทำให้ได้ปริมาณ 0.2 ml ตามที่ต้องการ ส่งผลให้มีเจลบางส่วนเกาะติดกับแผ่นสไลด์ เมื่อฉีดน้ำเกลือหรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสลงไป เจลส่วนปลายที่ติดกับสไลด์แก้วจะหลุดออก ทำให้ความสูงของเจลโดยรวมมีช่วงที่สูงขึ้นเล็กน้อย

อย่างไรก็ตามหากประเมินผลจากความสูงของเจลเพียงอย่างเดียวอาจยังสรุปไม่ได้ว่าความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิกที่เพิ่มขึ้นทำให้การละลายของเจลเพิ่มขึ้นด้วย

5.1.3 ค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ผลค่าเฉลี่ยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่ม Gel Control ละลายได้น้อยกว่ากลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสทุกความเข้มข้นตั้งแต่ 10 U ขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) และระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นมากจะละลายได้มากกว่ากลุ่มที่ฉีดด้วยความเข้มข้นน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่กล่าวว่าความเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นมากทำให้สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกละลายได้มาก[6,16] อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 10 U กับ 40 U และ 40 U กับ 100 U จะไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างความเข้มข้น 10 U กับ 40 U ผู้วิจัยเห็นว่ามีความแตกต่างกันที่เห็นได้จากภาพและคาดว่าจะเห็นผลต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหากมีการทดลองซ้ำ ในขณะที่ระหว่างความเข้มข้น 40 U กับ 100 U คาดว่ามีสาเหตุจากความเข้มข้นของเอนไซม์ที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงกัน และเจลในบางตัวอย่างสามารถละลายถึงระดับสูงสุดได้ตั้งแต่ความเข้มข้น 40 U รวมถึงกลุ่ม Saline Control จะไม่ต่างกับกลุ่ม Gel Control และ HYAL 5 U อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) ระหว่างกลุ่ม Gel Control กับ HYAL 5 U คาดว่าจะเห็นผลต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหากมีการทดลองซ้ำเช่นกัน

การศึกษาก่อนหน้ายังพบว่าความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ 15 หน่วย จะทำให้เห็นความแตกต่างของเจลที่เปลี่ยนแปลงรูปร่างไป[26] ขณะที่ในการทดลองนี้อาจมองเห็นการเปลี่ยนแปลงของเจลได้อย่างชัดเจนตั้งแต่เมื่อใช้เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 หน่วย โดยเฉพาะตัวอย่างที่อยู่ในกลุ่มละลายมาก เช่น Restylane Lyft ในขณะที่กลุ่มละลายน้อยจะมองเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนเมื่อฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 40 หน่วยหรือมากกว่า ส่วนระยะเวลาการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสพบว่ามีค่าครึ่งชีวิตที่ 2 นาที โดยสามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีไปจนถึง 24-48 ชั่วโมง[21] สอดคล้องกับผลของการวิจัยที่ตัวอย่างของสารละลายไฮยาลูโรนิกยังมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องไปจนถึง 180 นาทีหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส[22]

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกบางตัวอย่างที่มีค่าเฉลี่ยระดับการละลายในตัวอย่างที่ฉีดน้ำเกลือสูงกว่าตัวอย่างที่ฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นไม่เกิน 10 หน่วย ได้แก่ e.p.t.q. S500, Neuramis Volume และ Teosyal RHA 2 อาจมีความคาดเคลื่อนในการประเมินผลด้วยสายตา

หากพิจารณาจากผลการวิจัยทั้งหมดแล้ว สามารถแบ่งกลุ่มของตัวอย่างสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกออกเป็น 3 กลุ่มตามการตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสจากความสูงและค่าเฉลี่ยระดับการละลาย (ตารางที่ 5.1) Biohyalux Deep Dermis, Restylane Lyft และ Yvoire Volume Plus ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ละลายมากที่สุด ในขณะที่ Hyabell Ultra, Juvederm Voluma, Restylane Defyne และ Variofill ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ละลายน้อยที่สุด ส่วนตัวอย่างที่เหลือถูกประเมินได้ค่อนข้างยากเนื่องจากมีความเปลี่ยนแปลงของเจลต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสแต่ละความเข้มข้นค่อนข้างมาก จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มปานกลาง

ตารางที่ 5.1 การละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกวัดจากความสูงและค่าเฉลี่ยระดับการละลาย

ละลายมากที่สุด	ละลายปานกลาง	ละลายน้อยที่สุด
BIOHYALUX*	BELOTERO*	HYABELL*
RESTYLANE-L*	E.P.T.Q.*	JUVEDERM*
YVOIRE*	FLORE*	RESTYLANE-D*
	NEURAMIS*	VARIOFILL*
	TEOSYAL-UD*	
	TEOSYAL-RHA2*	
	TEOSYAL-RHA3*	
	ULTRAV*	

*BELOTERO = Belotero Volume, BIOHYALUX = Biohyalux Deep dermis, E.P.T.Q. = e.p.t.q. S500, FLORE = Flore Max, HYABELL = Hyabell Ultra, JUVEDERM = Juvederm Voluma, NEAUVIA = Neauvia Stimulate, NEURAMIS = Neuramis Volume, RESTYLANE-D = Restylane Defyne, RESTYLANE-L = Restylane Lyft, TEOSYAL-UD = Teosyal Ultra Deep, TEOSYAL-RHA2 = Teosyal RHA 2, TEOSYAL-RHA3 = Teosyal RHA 3, ULTRAV = Ultra V HYAL Filler Hard, VARIOFILL = Variofill, YVOIRE = Yvoire Volume Plus

ในขณะที่สารเติมเต็มส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้มักถูกเลือกเพื่อเติมเต็มบริเวณแก้ม และเพื่อปรับโครงสร้างใบหน้าเป็นหลัก ยังพบว่าสารเติมเต็มแต่ละชนิดตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสค่อนข้างแตกต่างกัน ซึ่งความแตกต่างอาจมาจากสาเหตุของเทคโนโลยีการผลิต และขั้นตอนการ cross-linking หากแบ่งสารเติมเต็มทั้ง 16 ตัวอย่างในงานวิจัยนี้ออกเป็นแบบ Monophasic, Biphasic และ Multiphasic (ตารางที่ 5.2) จะพบว่าสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มที่ละลายมากที่สุดทั้งหมดเป็นแบบ Biphasic ในขณะที่สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มที่ละลายน้อยที่สุดเป็นแบบ Monophasic ทั้งหมด เมื่อประเมินจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่ใช้เติมเต็มบริเวณใบหน้าจะพบว่า 1 ในเจลที่ละลายได้น้อยที่สุดคือ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Juvederm Voluma ผลโดยรวมสอดคล้องกับงานวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองก่อนหน้านี้[13,22,26-31] ในขณะที่ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิกในสารเติมเต็มอาจไม่ได้ส่งผลต่อการละลายอย่างตรงไปตรงมาเนื่องจากกลุ่มที่ละลายมากที่สุดมีความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก 20, 20 และ 22 mg/mL ส่วนกลุ่มที่ละลายน้อยที่สุดเข้มข้น 20, 20 และ 33 mg/mL เช่นเดียวกันกับสารที่ใช้ในการ cross-link คือ BDDE, PEG (Neauvia Stimulate) และ DVS (Variofill) ที่จากงานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก ถึงแม้ว่ามีงานวิจัยที่กล่าวว่า PEG เป็น Crosslinker ที่สามารถละลายในน้ำได้ดีกว่า BDDE และ DVS[14] โดยรวมแล้วพบว่าผลของงานวิจัยในหลอดทดลองนี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับงานวิจัยที่กล่าวว่าเทคโนโลยีการผลิตที่จำเพาะของสารเติมเต็มแต่ละแบรนด์มีผลต่อการตอบสนองของเจลต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมากกว่าคุณสมบัติเฉพาะตัวของเจลแต่ละชนิด เช่น ขนาดอนุภาคของไฮยาลูโรนิก ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก หรือ ค่า Elastic modulus[27]

จากความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสแต่ละตัวอย่าง อาจส่งผลต่อแพทย์เวชศาสตร์ความงามในการเลือกใช้ชนิดของสารเติมเต็ม รวมถึงความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ใช้ในการละลายสารเติมเต็ม และระยะเวลานัดติดตามผล

ตารางที่ 5.2 ชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกเมื่อฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสตามการผลิต

Monophasic	Biphasic	Multiphasic
BELOTERO*	BIOHYALUX*	ULTRAV*
E.P.T.Q.*	FLORE*	
HYABELL*	RESTYLANE-L*	
JUVEDERM*	YVOIRE*	
NEAUVIA*		
NEURAMIS*		
RESTYLANE-D*		
TEOSYAL-UD*		
TEOSYAL-RHA2*		
TEOSYAL-RHA3*		
VARIOFILL*		

*BELOTERO = Belotero Volume, BIOHYALUX = Biohyalux Deep dermis, E.P.T.Q. = e.p.t.q. S500, FLORE = Flore Max, HYABELL = Hyabell Ultra, JUVEDERM = Juvederm Voluma, NEAUVIA = Neauvia Stimulate, NEURAMIS = Neuramis Volume, RESTYLANE-D = Restylane Defyne, RESTYLANE-L = Restylane Lyft, TEOSYAL-UD = Teosyal Ultra Deep, TEOSYAL-RHA2 = Teosyal RHA 2, TEOSYAL-RHA3 = Teosyal RHA 3, ULTRAV = Ultra V HYAL Filler Hard, VARIOFILL = Variofill, YVOIRE = Yvoire Volume Plus

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

5.1.4 สรุปผลการวิจัย

จากการสรุปผลการทดลองในบทที่ 4 ทำให้สามารถสรุปผลการทดสอบสมมติฐานได้ว่าความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิเดสที่แตกต่างกันส่งผลต่อระดับการละลายของสารเติมเต็มไฮยาลูโรนิเดสแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับสมมติฐานที่ได้ตั้งไว้ โดยระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกกลุ่มที่ถูกฉีดด้วยเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้นมากจะละลายได้มากกว่ากลุ่มที่ฉีดด้วยความเข้มข้นน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างความเข้มข้น 10 U กับ 40 U และ 40 U กับ 100 U จะไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสส่งผลต่อการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละชนิดแตกต่างกัน และ ความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิเดสที่แตกต่างกันส่งผลต่อระดับการละลาย ลักษณะ และความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละแบรนด์แตกต่างกัน โดยการละลายมีปัจจัยหลักคือเทคโนโลยีการผลิตและกลุ่มที่เป็น Biphasic มีแนวโน้มละลายได้มากกว่า Monophasic ในขณะที่ไม่เห็นความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของไฮยาลูโรนิก และชนิดของ Crosslink ต่อการละลายของเจล

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 การวัดการตอบสนองของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมีได้หลากหลายวิธีมากกว่าการวัดเพียงความสูงและดูเนื้อของเจลหลังฉีดเอนไซม์ ผลจากการทดลองในครั้งนี้เพียงหนึ่งครั้งอาจไม่ได้มีผลที่อ้างได้ถึงระดับการตอบสนองจริงของเจลต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส รวมถึงอาจสรุปไม่ได้ว่าสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกตัวอย่างใดตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมากหรือน้อยกว่าตัวอย่างอื่นๆ เนื่องจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกแต่ละตัวอย่างมีลักษณะและการผลิตที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัว

5.2.2 จากการทดลองในครั้งนี้มีปัจจัยกวนที่ยังไม่สามารถตัดออกได้หลายประการ เช่น รูปร่างของเจลแต่ละตัวอย่างที่ฉีดออกจากหลอดก่อนเติมน้ำเกลือหรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่ยังมีความแตกต่างกันทั้งความสูงและรูปร่าง รวมถึงตำแหน่งและแรงในการฉีดน้ำเกลือหรือเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสที่อาจมีความคาดเคลื่อนในแต่ละตัวอย่าง ซึ่งมีผลทำให้ความสูงของเจลและระดับการละลายถูกประเมินผลได้ไม่แม่นยำ การศึกษาในหลอดทดลองครั้งนี้ยังมีข้อจำกัดคือ อุณหภูมิ ความชื้น รวมไปถึงระยะเวลาสัมผัสของเจลที่กับเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสอีกด้วย โดยการทดลองในครั้งนี้ประเมินผลตั้งแต่ก่อนฉีดไปจนถึง 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส แต่ในงานวิจัยมีรายงานว่าเจลจะยังมีการตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสได้จนถึง 24-48 ชั่วโมง เป็นที่น่าสนใจว่าหากมีการศึกษาเพิ่มเติมในระยะเวลาที่เพิ่มขึ้นอาจพบการเปลี่ยนแปลงของเจลแต่ละตัวอย่างเพิ่มขึ้นด้วย

5.2.3 หากต้องการเปรียบเทียบว่าปัจจัยใดส่งผลต่อการตอบสนองของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสมากที่สุด อาจต้องทำการทดลองเพิ่มเติมโดยเปรียบเทียบเจลตัวอย่างในเทคโนโลยีการผลิตเดียวกัน เพื่อตัดปัจจัยที่มีผลมากที่สุดออก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

5.2.4 การศึกษานี้เป็นการศึกษาในหลอดทดลอง ในขณะที่การนำไปใช้จริงอาจได้ผลไม่ตรงตามการศึกษามากนัก เนื่องจากสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกในร่างกายมนุษย์อาจมีการตอบสนองต่อเอนไซม์ไฮยาลูโรนิดเดสแตกต่างออกไปจากในหลอดทดลอง ดังนั้นในอนาคตควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและมนุษย์ตามลำดับ

โดยสรุปแล้วการศึกษาในครั้งนี้อาจช่วยเป็นแนวทางในการเลือกความเข้มข้นและปริมาณของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสได้อย่างเหมาะสม เพื่อสลายสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก โดยเฉพาะในสถานการณ์ที่ต้องการสลายสารเติมเต็มบางส่วน รวมไปถึงผลการทดลองในครั้งนี้อาจเป็นแนวทางในการเลือกชนิดของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก และความเข้มข้นของเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส เพื่อใช้ในงานวิจัยในอนาคต

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง

1. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2022 [Internet]. Mount Royal, NJ: The International Society of Aesthetic Plastic Surgery; 2023 [cited 2023 Dec 31]. Available from: https://www.isaps.org/media/a0qfm4h3/isaps-global-survey_2022.pdf
2. Chayangsu O, Wanitphakdeedecha R, Pattanaprichakul P, Hidajat IJ, Evangelista KER, Manuskiatti W. Legal vs. illegal injectable fillers: The adverse effects comparison study. Journal of Cosmetic Dermatology [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 31];19:1580–1586. Available from: https://doi.org/10.1111/jocd.13492
3. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 31];64:1–34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.064
4. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. Aesthetic Plastic Surgery [Internet]. 2018 Apr [cited 2023 Dec 31];42(2):498-510. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-017-1063-0
5. Salti G, Fundarò SP. Evaluation of the Rheologic and Physicochemical Properties of a Novel Hyaluronic Acid Filler Range with eXcellent Three-Dimensional Reticulation (XTR™) Technology. Polymers (Basel) [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2023 Dec 31];12(8):1644. Available from: https://doi.org/10.3390/polym12081644
6. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. Aesthet Surg J [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Dec 31];33(8):1167-74. Available from: https://doi.org/10.1177/1090820X13511970
7. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. Facial Plastic Surgery [Internet]. 2017 Feb [cited 2023 Dec 31];33(1):87-96. Available from: https://doi.org/10.1055/s-0036-1597685

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง (ต่อ)

8. Fundarò SP, Salti G, Malgapo DMH, Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Sep 10 [cited 2023 Dec 31];23(18):10518. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms231810518
9. Fundarò SP, Salti G, Malgapo DMH, Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Sep 10 [cited 2023 Dec 31];23(18):10518. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms231810518
10. Molliard SG, Bétemps JB, Hadjab B, Topchian D, Micheels P, Salomon D. Key rheological properties of hyaluronic acid fillers: from tissue integration to product degradation. Plast Aesthet Res [Internet]. 2018 May [cited 2023 Dec 31];5:17. Available from: https://doi.org/10.20517/2347-9264.2018.10
11. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2019 Apr [cited 2023 Dec 31];143(4):707e-720e. Available from: https://doi.org/10.1097/prs.0000000000005429
12. Saliani MT. Full-Face Rejuvenation with Hyaluronic Acid Fillers based on the MD Codes Technique: A Retrospective, Single-Center Study. Journal of clinical & experimental dermatology research [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 31];11:1-6. Available from: https://www.longdom.org/open-access/fullface-rejuvenation-with-hyaluronic-acid-fillers-based-on-the-md-codes-technique-a-retrospective-singlecenter-study.pdf
13. Paap MK, Silkiss RZ. The interaction between hyaluronidase and hyaluronic acid gel fillers - a review of the literature and comparative analysis. Plastic and Aesthetic Research [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 31];7:36. Available from: https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.121
14. Faivre J, Pigweh AI, Iehl J, Maffert P, Goekjian P, Bourdon F. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. Expert Rev Med Devices [Internet]. 2021 Dec [cited 2023 Dec 31];18(12):1175–1187. Available from: https://doi.org/10.1080/17434440.2021.2014320

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง (ต่อ)

15. U.S. Food and Drug Administration. Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) [Internet]. Silver Spring, MA: U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2023 Dec 31]. Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers#risks
16. Oranges CM, Brucato D, Schaefer DJ, Kalbermatten DF, Harder Y. Complications of Nonpermanent Facial Fillers: A Systematic Review. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 2021 Oct 22 [cited 2023 Dec 31];9(10):e3851. Available from: https://doi.org/10.1097/gox.0000000000003851
17. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. Arch Plast Surg [Internet]. 2020 Jul [cited 2023 Dec 31];47(4):297-300. Available from: https://doi.org/10.5999/aps.2020.00752
18. Landau M. Hyaluronidase Caveats in Treating Filler Complications. Dermatol Surg [Internet]. 2015 Dec [cited 2023 Dec 31];41 Suppl 1:S347-53. Available from: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000000555
19. Weber GC, Buhren BA, Schrumpf H, Wohlrab J, Gerber PA. Clinical Applications of Hyaluronidase. Advances in experimental medicine and biology [Internet]. Singapore: Springer; 2019. [cited 2023 Dec 31]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_12
20. Kroumpouzos G, Treacy P. Hyaluronidase for Dermal Filler Complications: Review of Applications and Dosage Recommendations. JMIR Dermatology [Internet]. 2024 [cited 2023 Dec 31];7:e50403. Available from: https://doi.org/10.2196/50403
21. King M, Convery C, Davies E. This month's guideline: The Use of Hyaluronidase in Aesthetic Practice (v2.4). J Clin Aesthet Dermatol [Internet]. 2018 Jun [cited 2023 Dec 31];11(6):E61-E68. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011868/
22. Ryu C, Lu JE, Zhang-Nunes S. Response of twelve different hyaluronic acid gels to varying doses of recombinant human hyaluronidase. J Plast Reconstr Aesthet Surg [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Dec 31];74(4):881-889. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.10.051

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง (ต่อ)

23. Rauso R, Zerbinati N, Franco R, Chirico F, Ronchi A, Sesenna E. Cross-linked hyaluronic acid filler hydrolysis with hyaluronidase: Different settings to reproduce different clinical scenarios. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Dec 31];33(2):e13269. Available from: https://doi.org/10.1111/dth.13269
24. Wongprasert P, Dreiss CA, Murray G. Evaluating hyaluronic acid dermal fillers: A critique of current characterization methods. Dermatol Ther [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Dec 31];35(6):e15453. Available from: https://doi.org/10.1111/dth.15453
25. Micheels P, Sarazin D, Tran C, Salomon D. Effect of different crosslinking technologies on hyaluronic acid behavior: a visual and microscopic study of seven hyaluronic acid gels. J Drugs Dermatol [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 31];15(5):600-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168268
26. Rao V, Chi S, Woodward J. Reversing facial fillers: interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. J Drugs Dermatol [Internet]. 2014 Sep [cited 2023 Dec 31];13(9):1053-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25226005
27. Faivre J, Wu K, Gallet M, Sparrow J, Bourdon F, Gallagher CJ. Comparison of hyaluronidase-mediated degradation kinetics of commercially available hyaluronic acid fillers in vitro. Aesthet Surg J [Internet]. 2024 Jun [cited 2023 Dec 31];44(6):NP402–NP410. Available from: https://doi.org/10.1093/asj/sjae032
28. Shumate GT, Chopra R, Jones D, Messina DJ, Hee CK. In vivo degradation of crosslinked hyaluronic acid fillers by exogenous hyaluronidases. Dermatolog Surg [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 31];44(8):1075–1083. Available from: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001525.
29. Kwak SS, Yoon KH, Kwon JH, Kang WH, Rhee CH, Yang GH. Comparative Analysis of Hyaluronidase-Mediated Degradation Among Seven Hyaluronic Acid Fillers in Hairless Mice. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2023 Dec 31];14:241-248. Available from: https://doi.org/10.2147/ccid.s300960.

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

รายการอ้างอิง (ต่อ)

30. De La Guardia C, Virno A, Musumeci M, Bernardin A, Silberberg MB. Rheologic and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Overview and Relationship to Product Performance. Facial Plast Surg [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 Dec 31];38(2):116-123. Available from: https://doi.org/10.1055/s-0041-1741560
31. ภาวะแทรกซ้อนจากการฉีดสารเติมเต็ม การป้องกันและการดูแลรักษา. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี; 2562.

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ก

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ในงานวิจัยที่ได้รับอนุญาต
จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ในงานวิจัยที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผลิตภัณฑ์	ใบสำคัญ/ใบอนุญาต	ชื่อผลิตภัณฑ์ไทย - อังกฤษ	ชื่อทางการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	NEWCODE	สถานะ
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0005411	เบโลเทโร โวลูม ลิโดเคน Belotero® Volume Lidocaine Belotero® Volume Lidocaine	Belotero® Volume Lidocaine	บริษัท เมิร์ซ เฮลธ์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010265555082000071C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0003173	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องทางผิวหนัง ไบโอไฮยาลักซ์ ดีฟ เดอร์มิส Hyaluronan Soft Tissue Filling Gel BioHyalux Deep Dermis Hyaluronan Soft Tissue Filling Gel BioHyalux Deep Dermis	Hyaluronan Soft Tissue Filling Gel BioHyalux Deep Dermis	โซว เมดิคอล จำกัด	U1MR00010266957164000031C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	64-2-1-2-0000397	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง อี.พี.ที.คิว. (ลิโดเคน) INJECTABLE HYALURONIC ACID FOR DERMAL FILLER e.p.t.q. (Lidocaine) e.p.t.q. Lidocaine S500	e.p.t.q. Lidocaine S500	บริษัท เอสทีมา จำกัด	U1MR00010264550000000033C	คงอยู่

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลิตภัณฑ์	ใบสำคัญ/ใบอนุญาต	ชื่อผลิตภัณฑ์ไทย - อังกฤษ	ชื่อทางการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	NEWCODE	สถานะ
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0001763	ฟลอเร่ แม็กซ์ FLORE Max FLORE Max	FLORE Max	บริษัท บอน-ซอง จำกัด	U1MR00010266814523000011C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0017871	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องทางผิวหนัง ไฮยาเบล อุลตร้า Injectable hyaluronic acid for dermal filler Hyabell Ultra Hyabell Ultra	Hyabell Ultra	บริษัท เค.เอ็น.เอ. อินเตอร์ฟาร์มา จำกัด	U1MR00010265642689000081C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0002190	จูวีเดิร์ม โวลลูม่า วิธ ลิโดเคน juvederm voluma WITH LIDOCAINE juvederm voluma WITH LIDOCAINE	JUVEDERM VOLUMA WITH LIDOCAINE	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010265552360000131C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0008752	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังไฮยาลูโรนิกไฮโดรเจล นูวเวีย สติมูเลท hyaluronic acid hydrogel Neauvia Stimulate PEGDE-crosslinked hyaluronic acid hydrogel Brand Neauvia	PEGDE-crosslinked hyaluronic acid hydrogel Brand Neauvia Stimulate	บริษัท เอซเธติค บาย แอมเพ็ค จำกัด	U1MR00010266851832000011C	คงอยู่

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลิตภัณฑ์	ใบสำคัญ/ใบอนุญาต	ชื่อผลิตภัณฑ์ไทย - อังกฤษ	ชื่อทางการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	NEWCODE	สถานะ
เครื่องมือแพทย์	64-2-1-2-0007069	Stimulate กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง นิวรามิส วอลลุ่ม ลิโดเคน Injectable Hyaluronic acid for dermal filler Neuramis Volume Lidocaine Injectable Hyaluronic acid for dermal filler Neuramis Volume Lidocaine	Injectable Hyaluronic acid for dermal filler Neuramis Volume Lidocaine	บริษัท เมดิเซเลส จำกัด	U1MR00010264598000000011C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0005597	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง เรสติเลน ดีไฟน์	INJECTABLE HYALURONIC ACID FOR DERMAL FILLER RESTYLANE DEFYNE	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010265558243000071C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0005598	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง เรสติเลน ลิฟท์ ลิโดเคน INJECTABLE HYALURONIC ACID FOR DERMAL FILLER restylane lyft LIDOCAINE INJECTABLE	INJECTABLE HYALURONIC ACID FOR DERMAL FILLER RESTYLANE LYFT LIDOCAINE	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010265558243000091C	คงอยู่

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลิตภัณฑ์	ใบสำคัญ/ใบอนุญาต	ชื่อผลิตภัณฑ์ไทย - อังกฤษ	ชื่อทางการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	NEWCODE	สถานะ
เครื่องมือแพทย์	65-2-1-2-0013763	HYALURONIC ACID FOR DERMAL FILLER restylane lyft LIDOCAINE ทีโอไซอัล เพียวเซ้นส์ อัลตร้า ดีป teosyal® PureSense ULTRA DEEP teosyal PureSense ULTRA DEEP	TEOSYAL PureSense ULTRA DEEP	บริษัท ไอดีซีโอนิค จำกัด	U1MR00010265574203000011C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0006622	ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ทีโอไซอัล อาร์เอชเอ 2 Injectable Hyaluronic Acid for Dermal Filler teosyal® RHA 2 teosyal® RHA 2	TEOSYAL® RHA 2	บริษัท ไอดีซีโอนิค จำกัด	U1MR00010266974244000022C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0006624	ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ทีโอไซอัล อาร์เอชเอ 3 Injectable Hyaluronic Acid for Dermal Filler teosyal® RHA 3 teosyal® RHA 3	TEOSYAL® RHA 3	บริษัท ไอดีซีโอนิค จำกัด	U1MR00010266974250000022C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0013001	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง อุลตร้า วี ไฮยา ฟิลเลอร์ ฮาร์ด	ULTRA V HYAL FILLER Hard	บริษัท อุลตร้า วี เมดิคอล เอสเทธิค (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010266127479500000011C	คงอยู่

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลิตภัณฑ์	ใบสำคัญ/ใบอนุญาต	ชื่อผลิตภัณฑ์ไทย - อังกฤษ	ชื่อทางการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	NEWCODE	สถานะ
เครื่องมือแพทย์	น.80/2563	ULTRA V hyal filler Hard ULTRA V hyal filler Hard กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องทางผิวหนัง อีโวร์ โวลลุ่ม พลัส	YVOIRE Volume Plus	บริษัท แอลจี เคม ไลฟ์ ไซเอนเซส (ประเทศไทย) จำกัด	U1MR00010263000801C	คงอยู่
เครื่องมือแพทย์	66-2-1-2-0008747	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องทางผิวหนังบริเวณสะโพก วาริโอฟิล	กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดสำหรับแก้ไขข้อบกพร่องทางผิวหนังบริเวณสะโพก วาริโอฟิล	เค.เอ็น.เอ. อินเตอร์ ฟาร์มา จำกัด	U1MR00010266127606900000011C	คงอยู่

ที่มา: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2566

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ข

ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย

แบรนด์	**ชนิดของ Crosslinking**	**Monophasic /Biphasic**	**เทคโนโลยีการผลิต**	**รุ่น**	**ความเข้มข้น (mg/mL)**	**ร้อยละของ crosslinking**
Belotero	BDDE	Monophasic	CPM	Volume	26	Unreported
Biohyalux	BDDE	Biphasic	BioBT	Deep Dermis	20	Unreported
e.p.t.q.	BDDE	Monophasic	2CM	S500	24	1
Flore	BDDE	Biphasic	HCCL	Max	20	Unreported
Hyabell	BDDE	Monophasic	MPT	Ultra	24	Unreported
Juvéderm	BDDE	Monophasic	Vycross	Voluma	20	5.9
Neauvia	PEG	Monophasic	SXT with CaHA	Stimulate	26	Unreported
Neuramis	BDDE	Monophasic	SHAPE	Volume	20	Unreported
Restylane	BDDE	Monophasic	OBT	Defyne	20	8
		Biphasic	NASHA	Lyft	20	1
Teosyal	BDDE	Monophasic	PNT	Ultra Deep	25	10
		Monophasic	PNT	RHA 2	23	3.1
		Monophasic	PNT	RHA 3	23	3.6
Ultra V	BDDE	Multiphasic	R Square	Hard	20	2.45
Variofill	DVS	Monophasic	MPT	Gluteal Augmentation	33	Unreported

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

แบรนด์	**ชนิดของ Crosslinking**	**Monophasic /Biphasic**	**เทคโนโลยีการผลิต**	**รุ่น**	**ความเข้มข้น (mg/mL)**	**ร้อยละของ crosslinking**
Yvoire	BDDE	Biphasic	HICE	Volume Plus	22	1.8

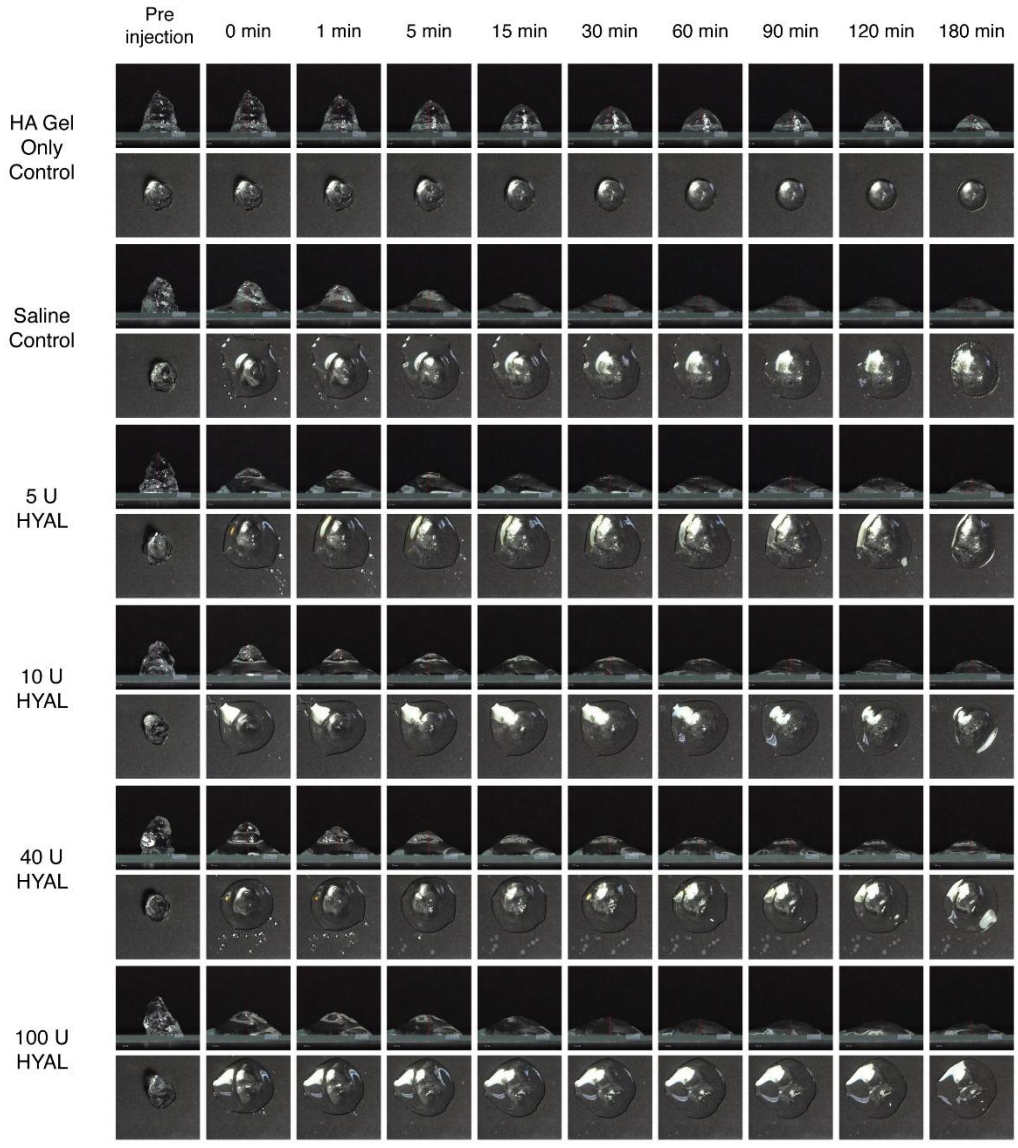
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ค

ลักษณะเจลมุมข้างและมุมบน ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส
ความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

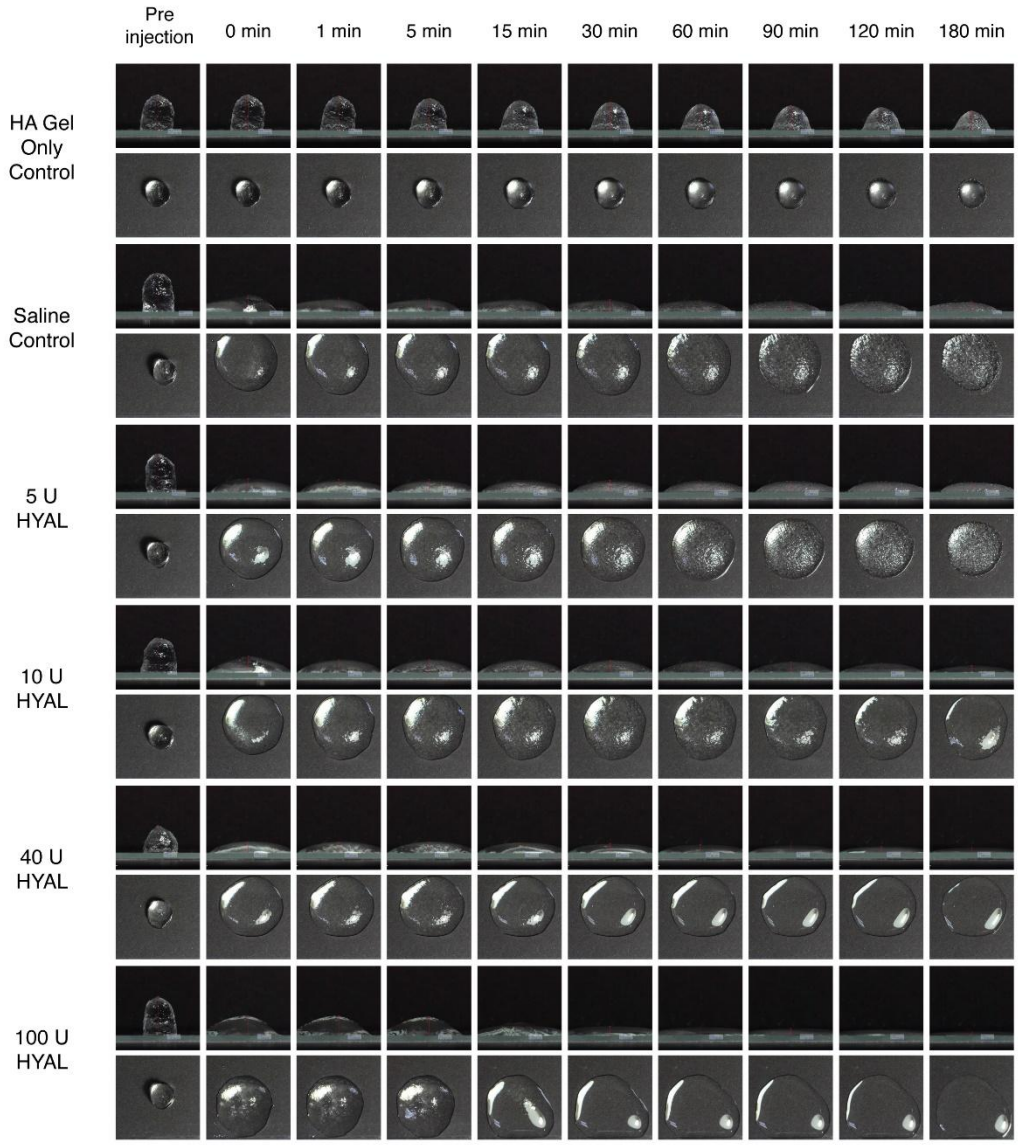
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Belotero Volume



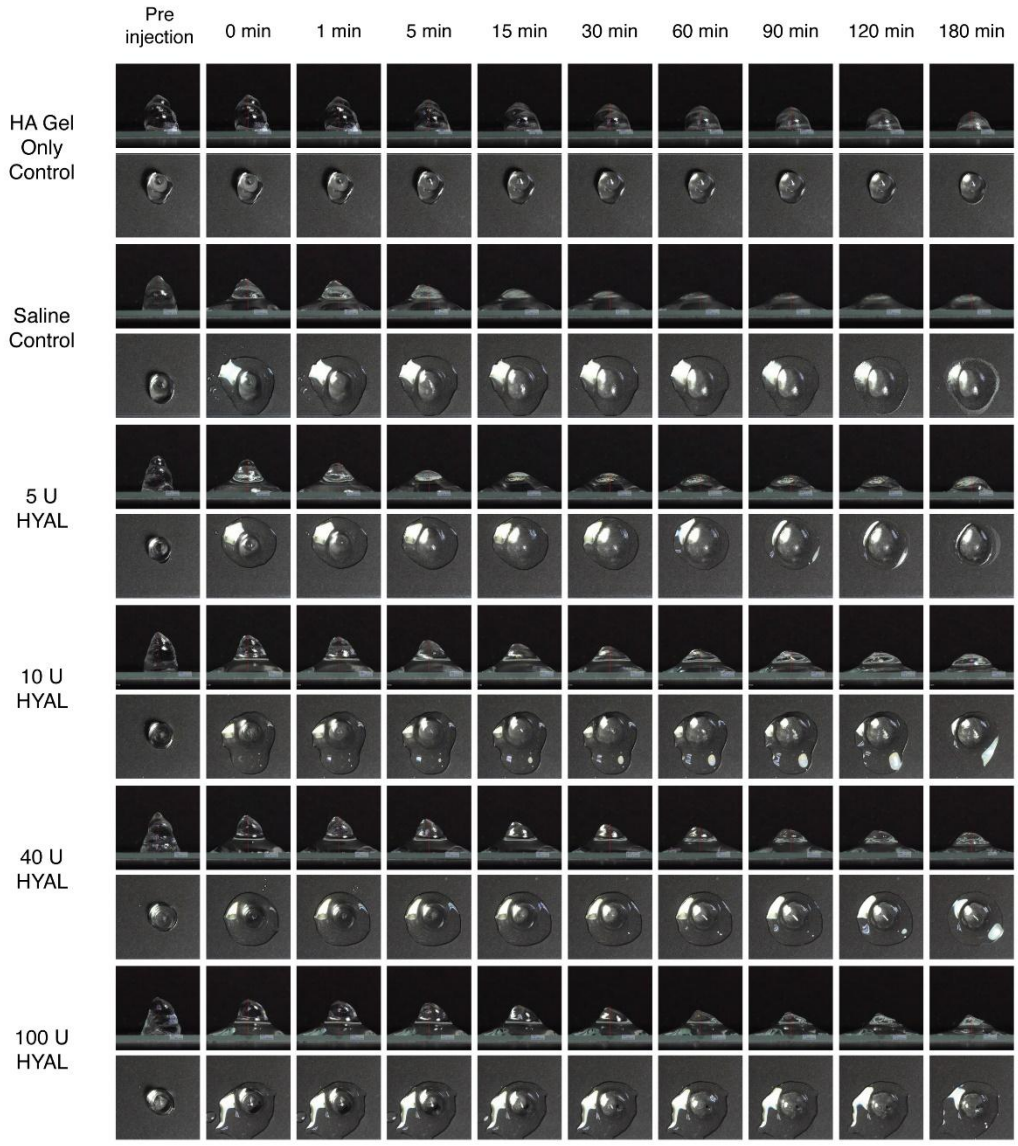
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Biohyalux Deep Dermis



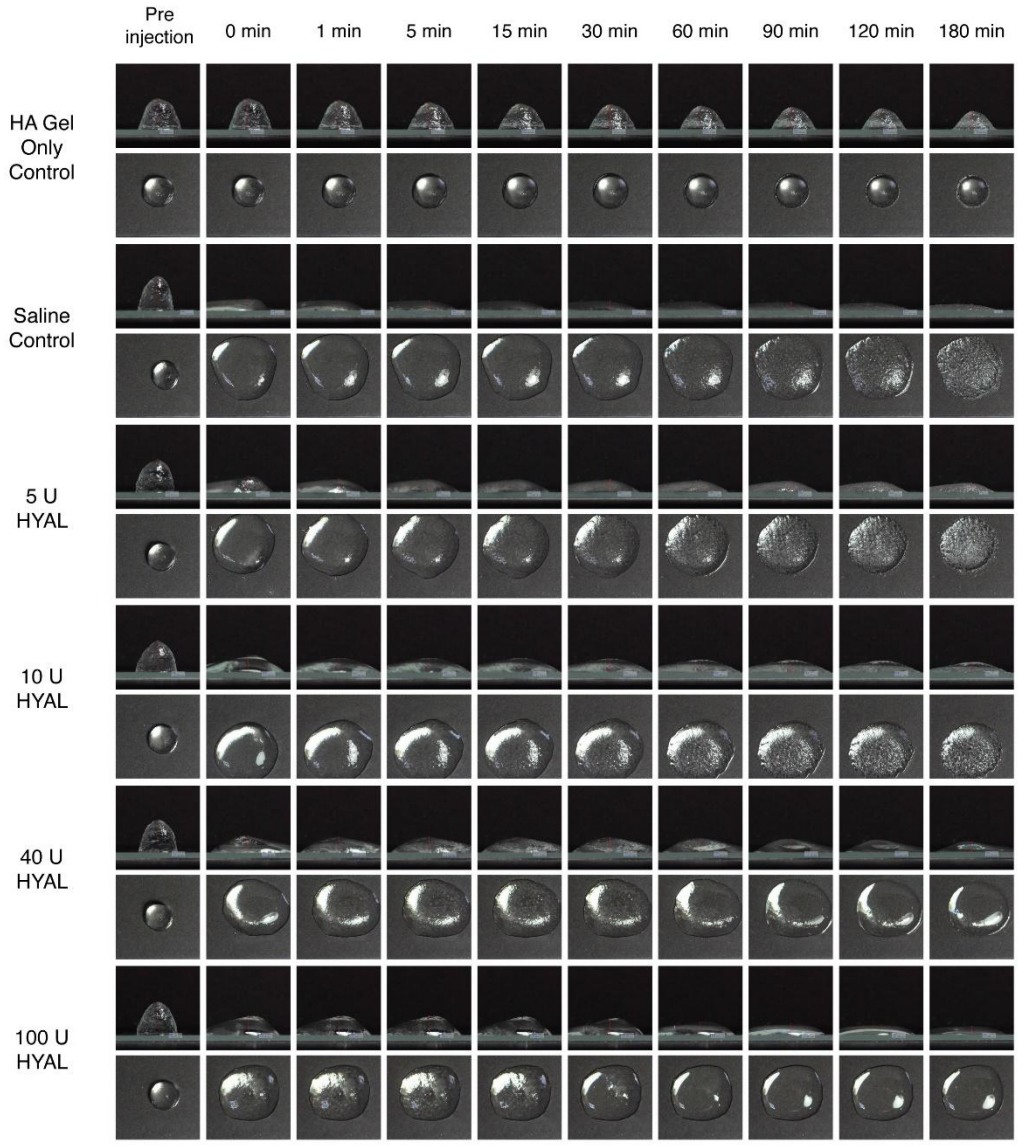
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

e.p.t.q. S500



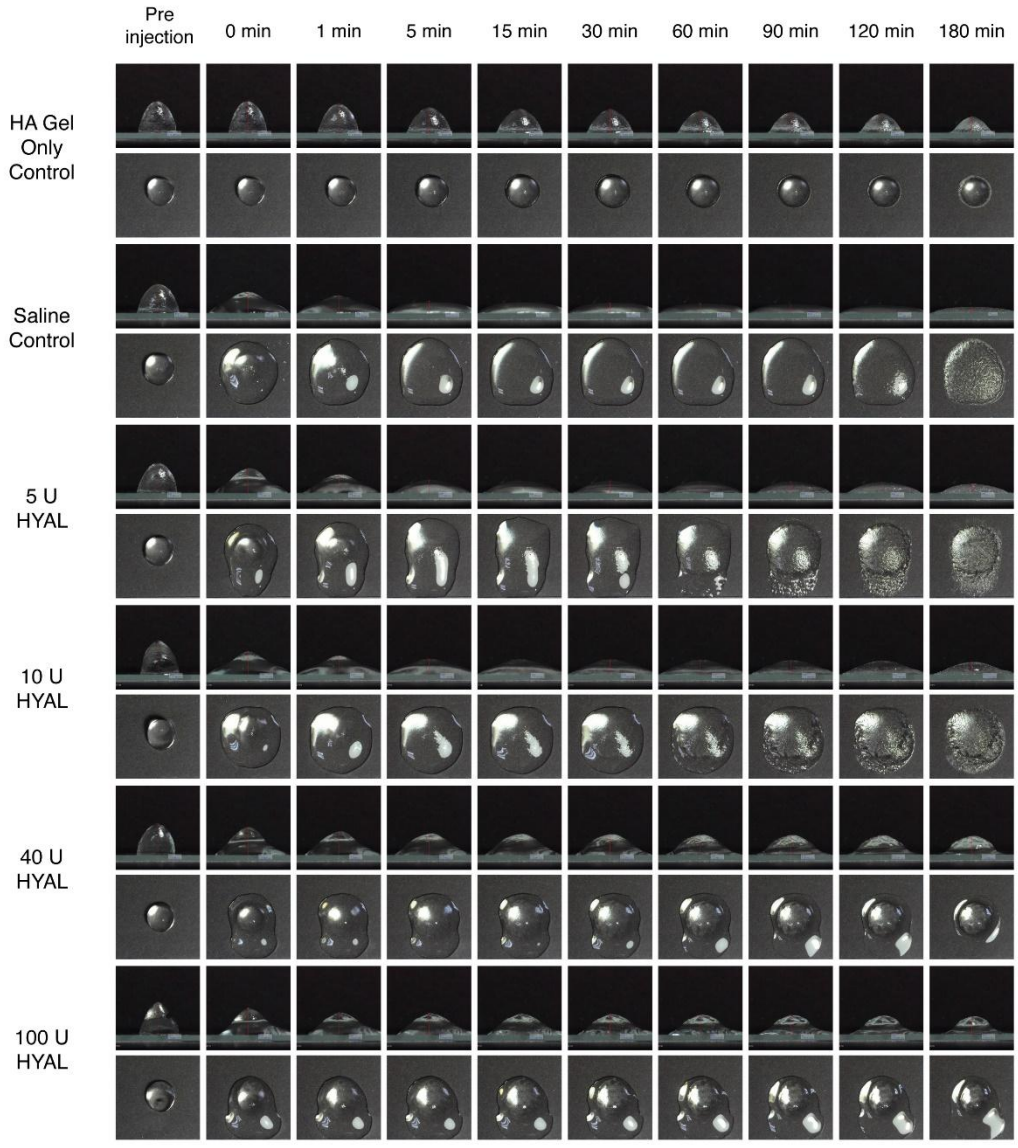
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Flore Max



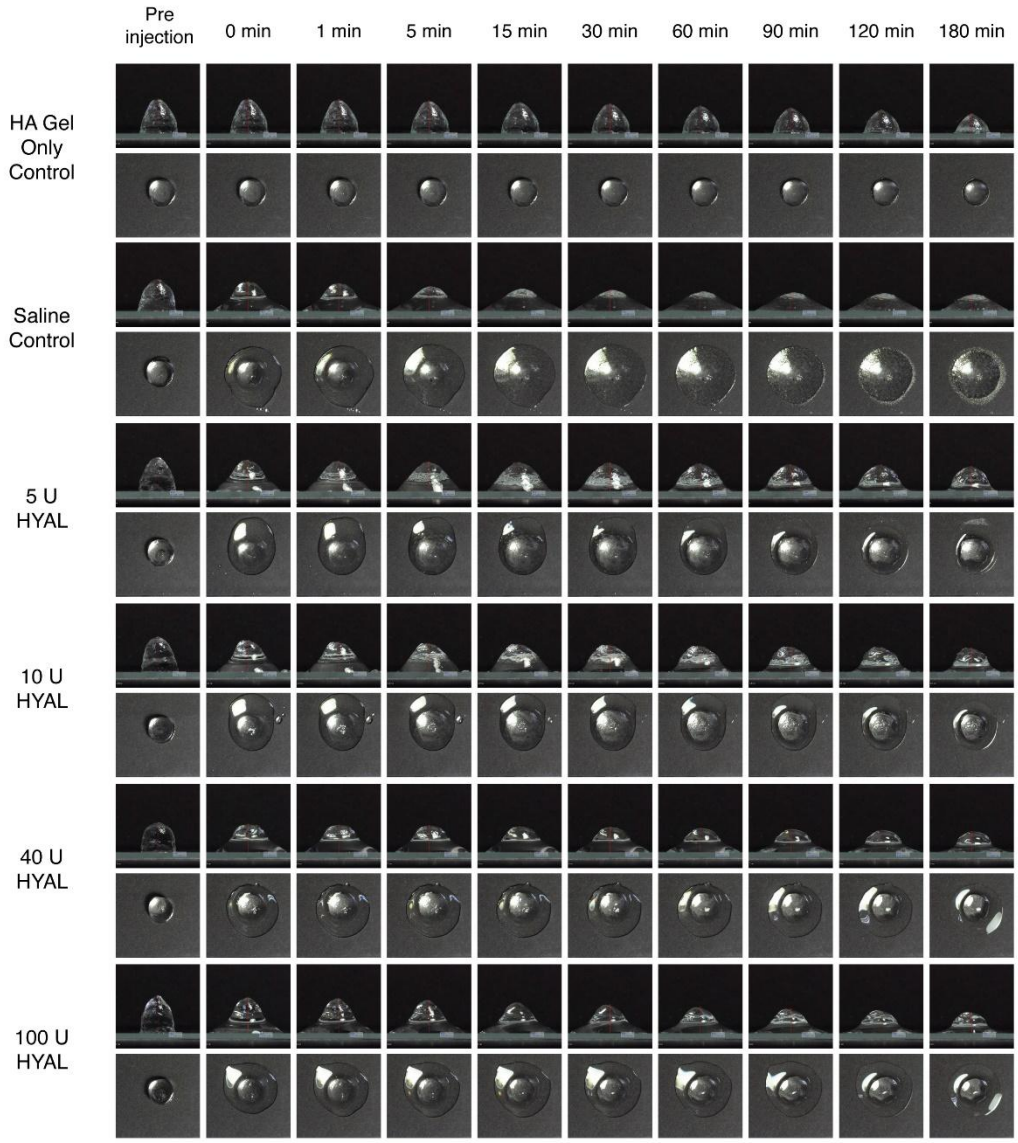
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Hyabell Ultra



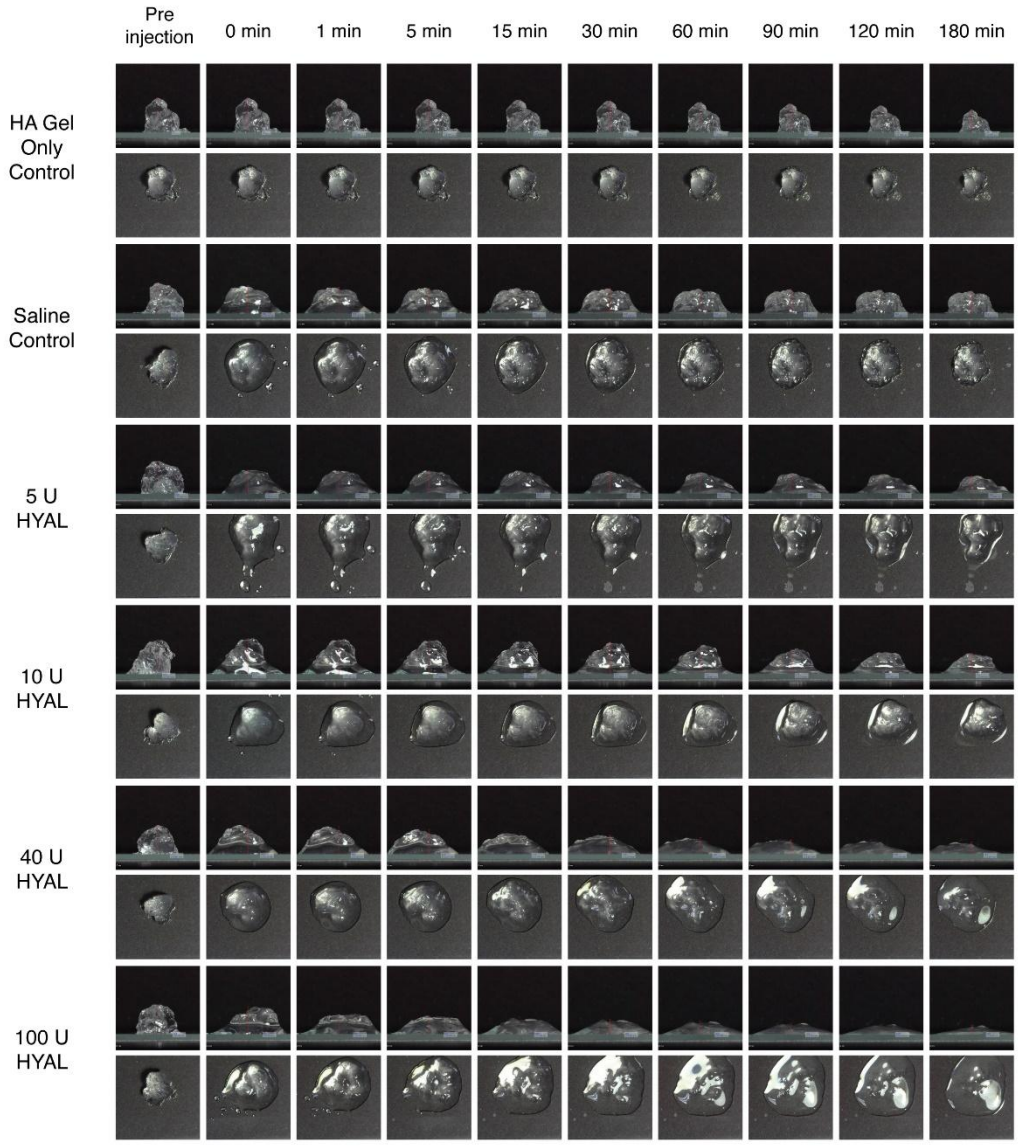
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Juvederm Voluma



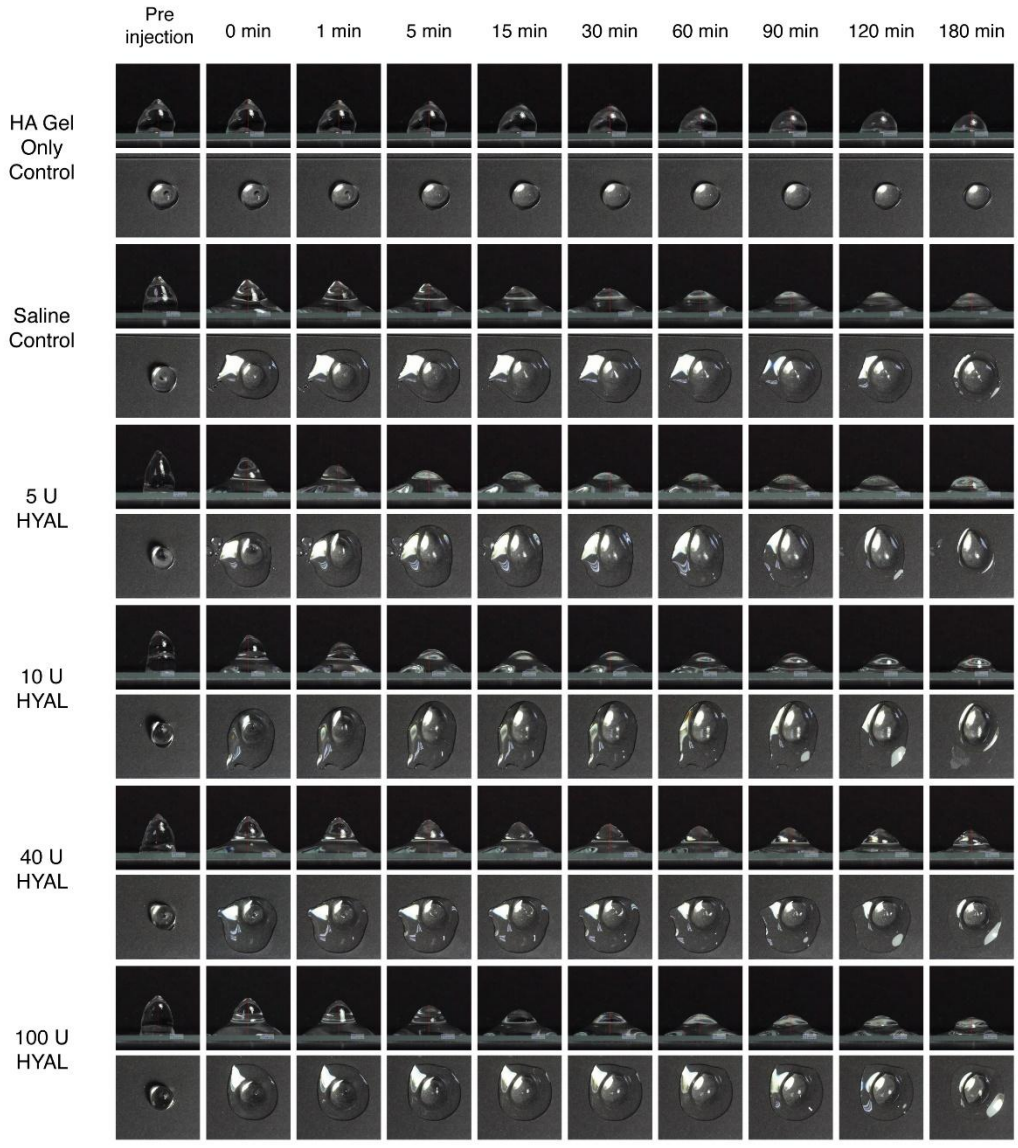
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Neauvia Stimulate



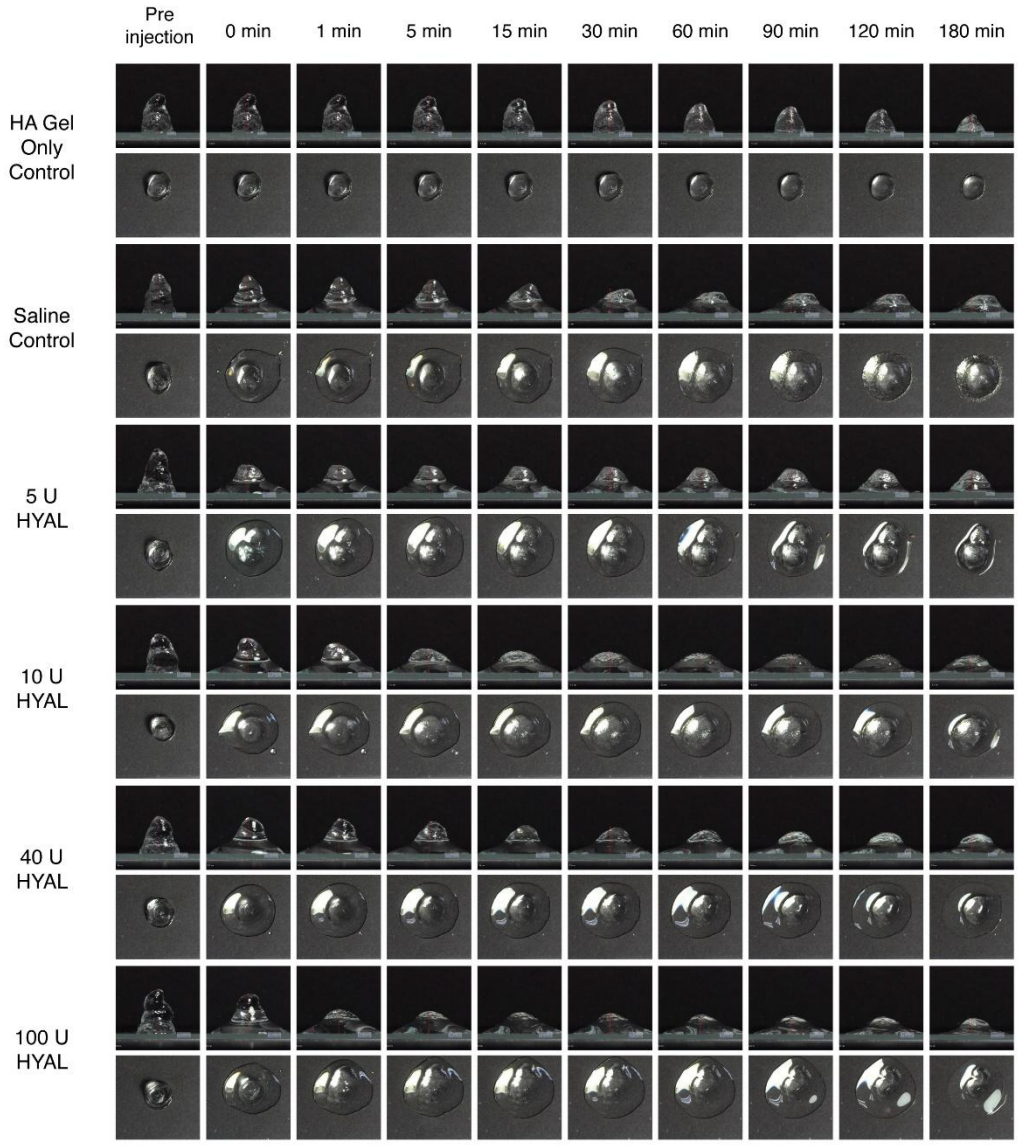
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Neuramis Volume



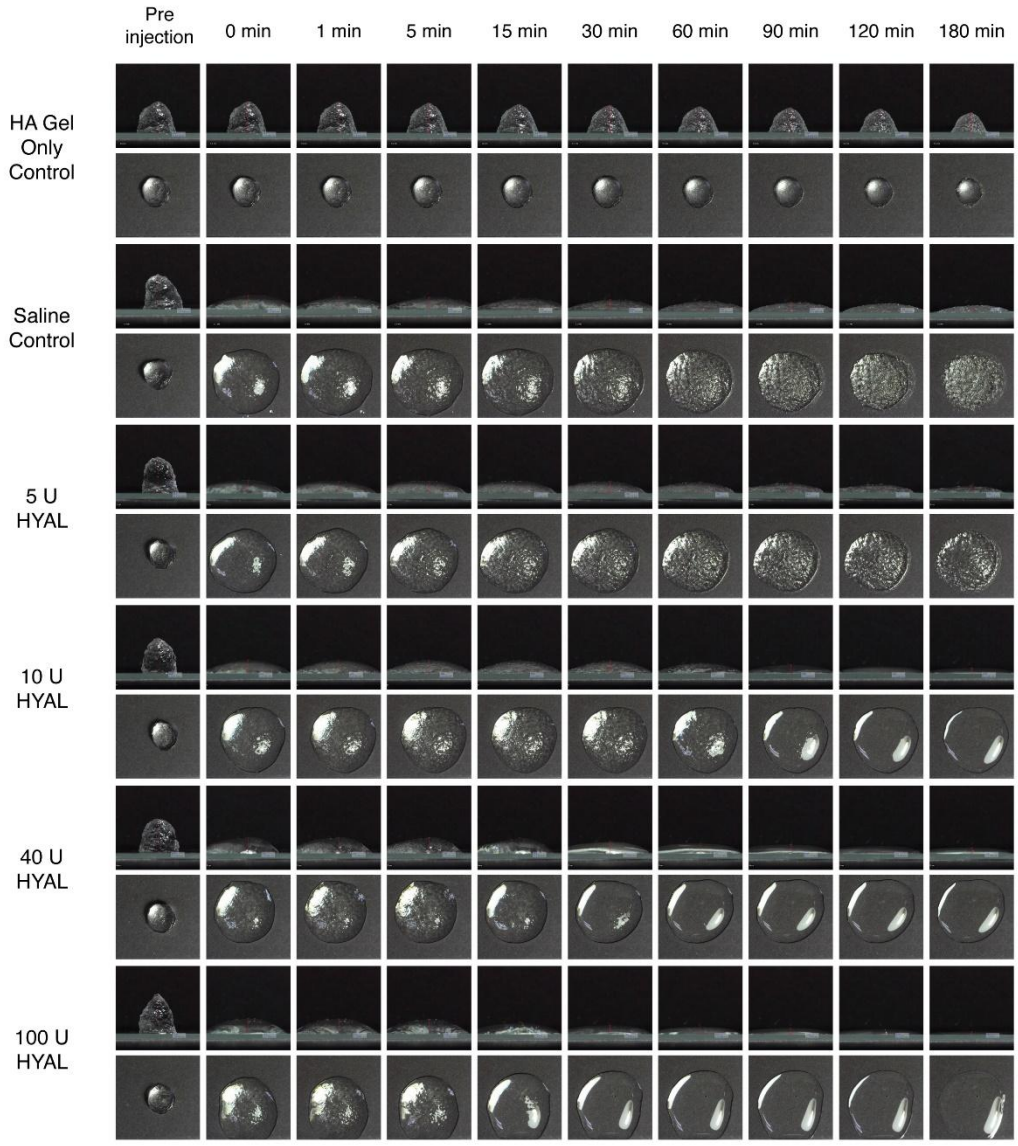
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Restylane Defyne



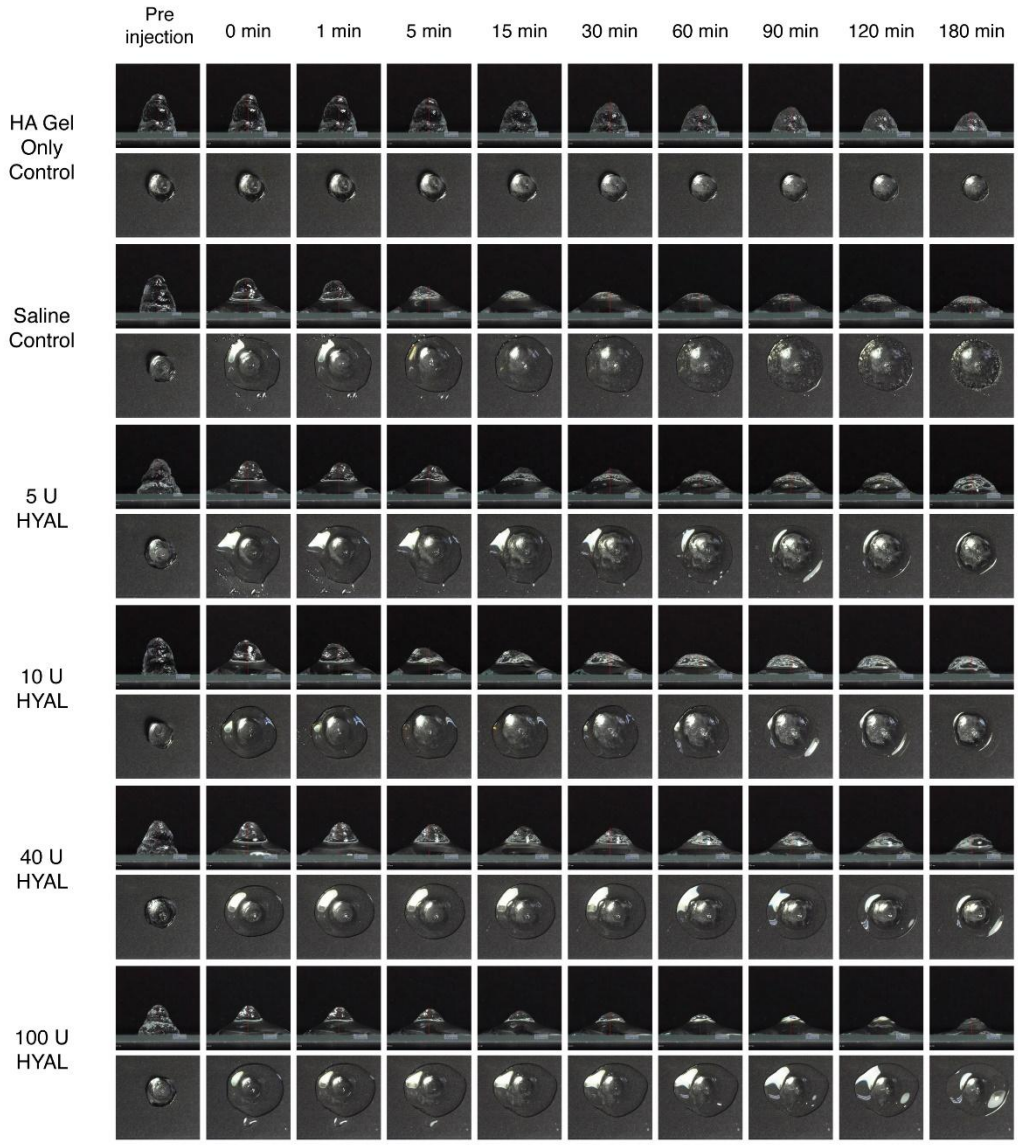
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Restylane Lyft



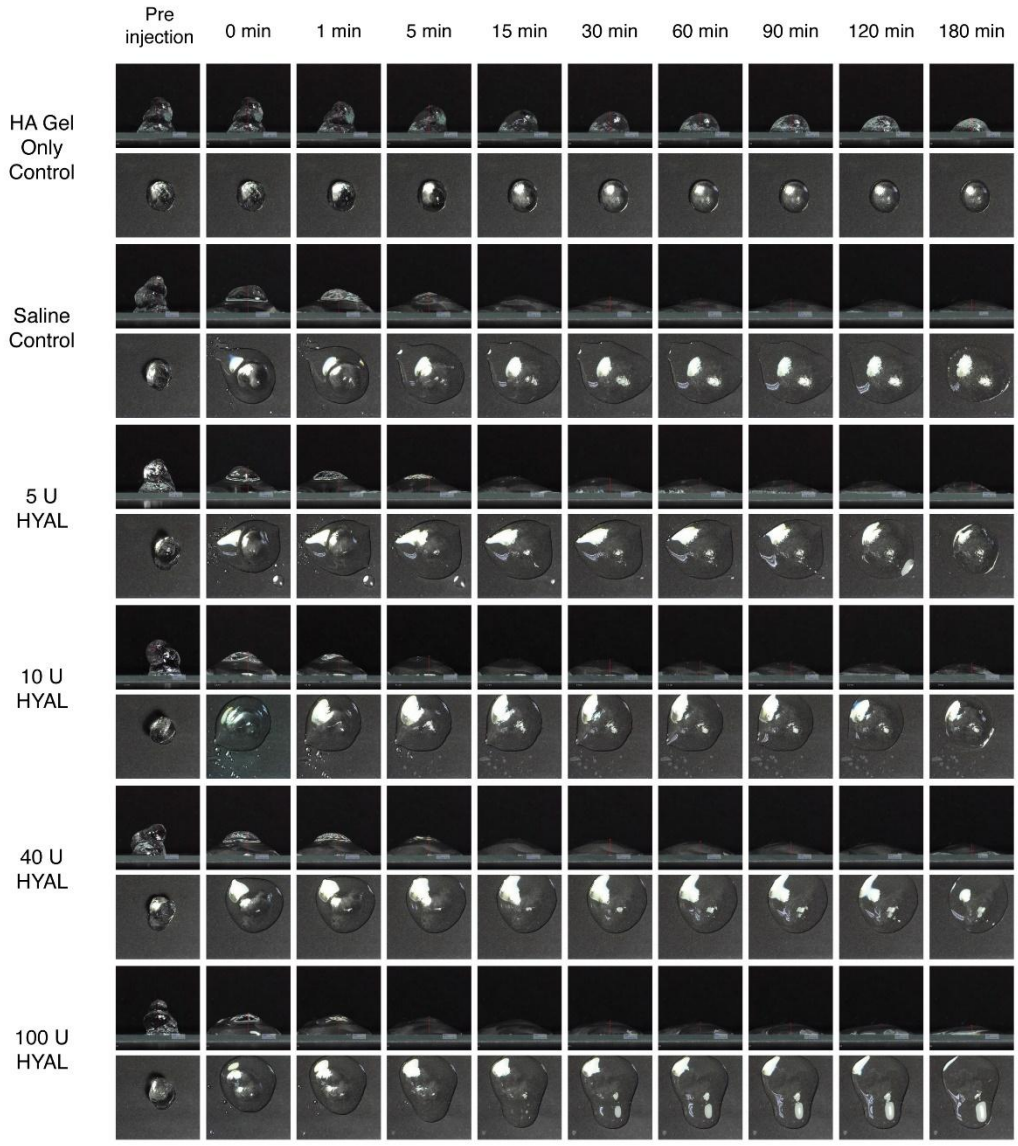
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Teosyal Ultra Deep



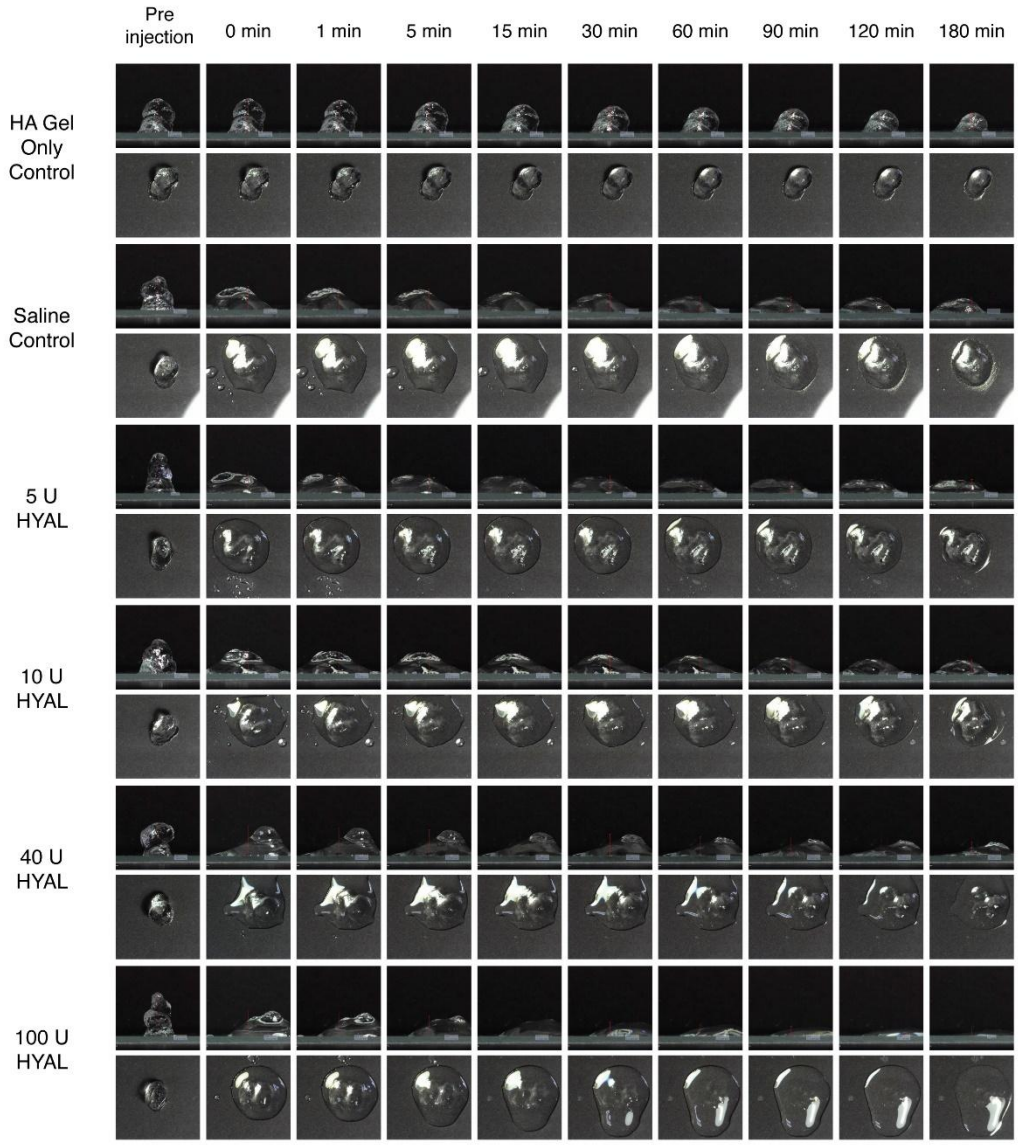
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Teosyal RHA 2



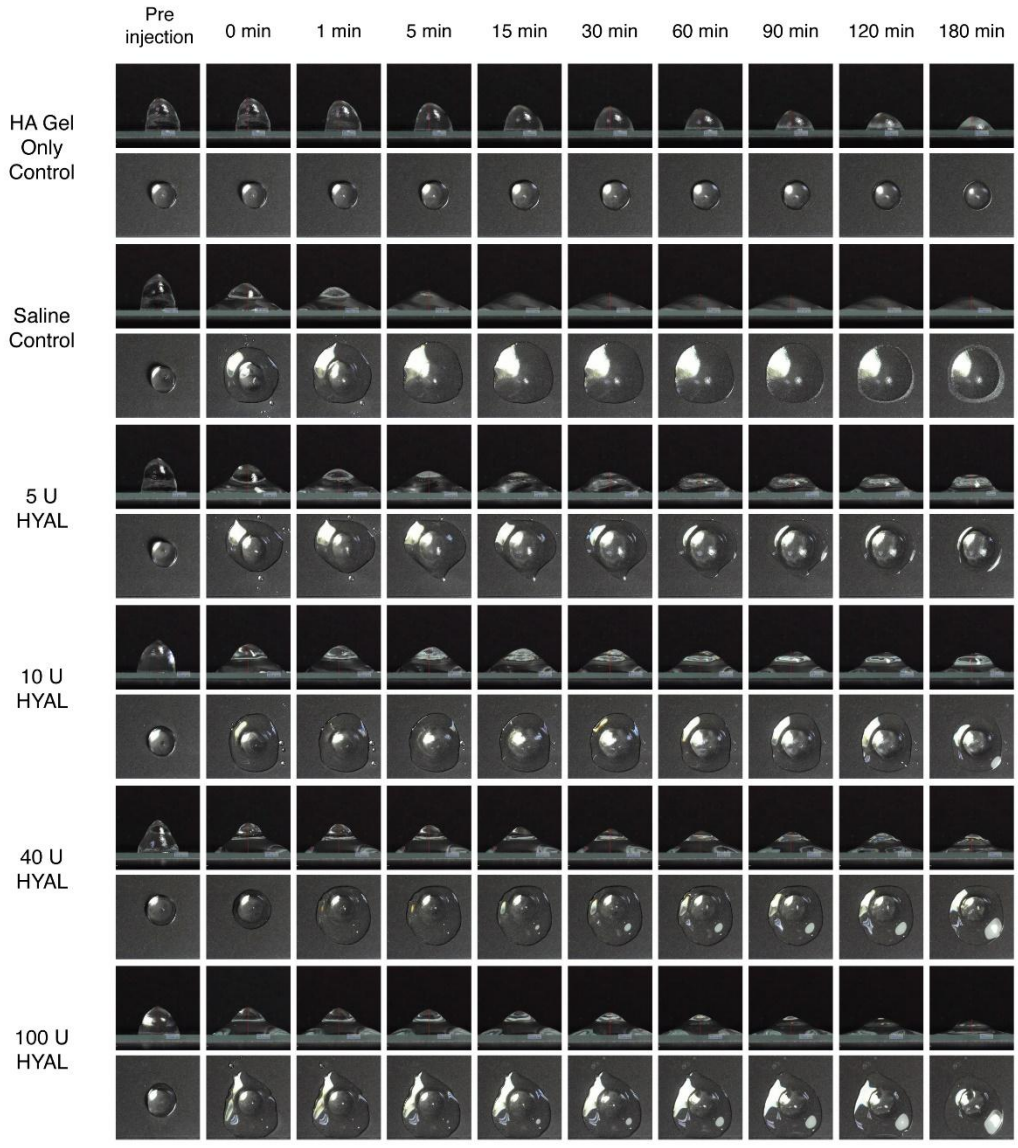
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Teosyal RHA 3



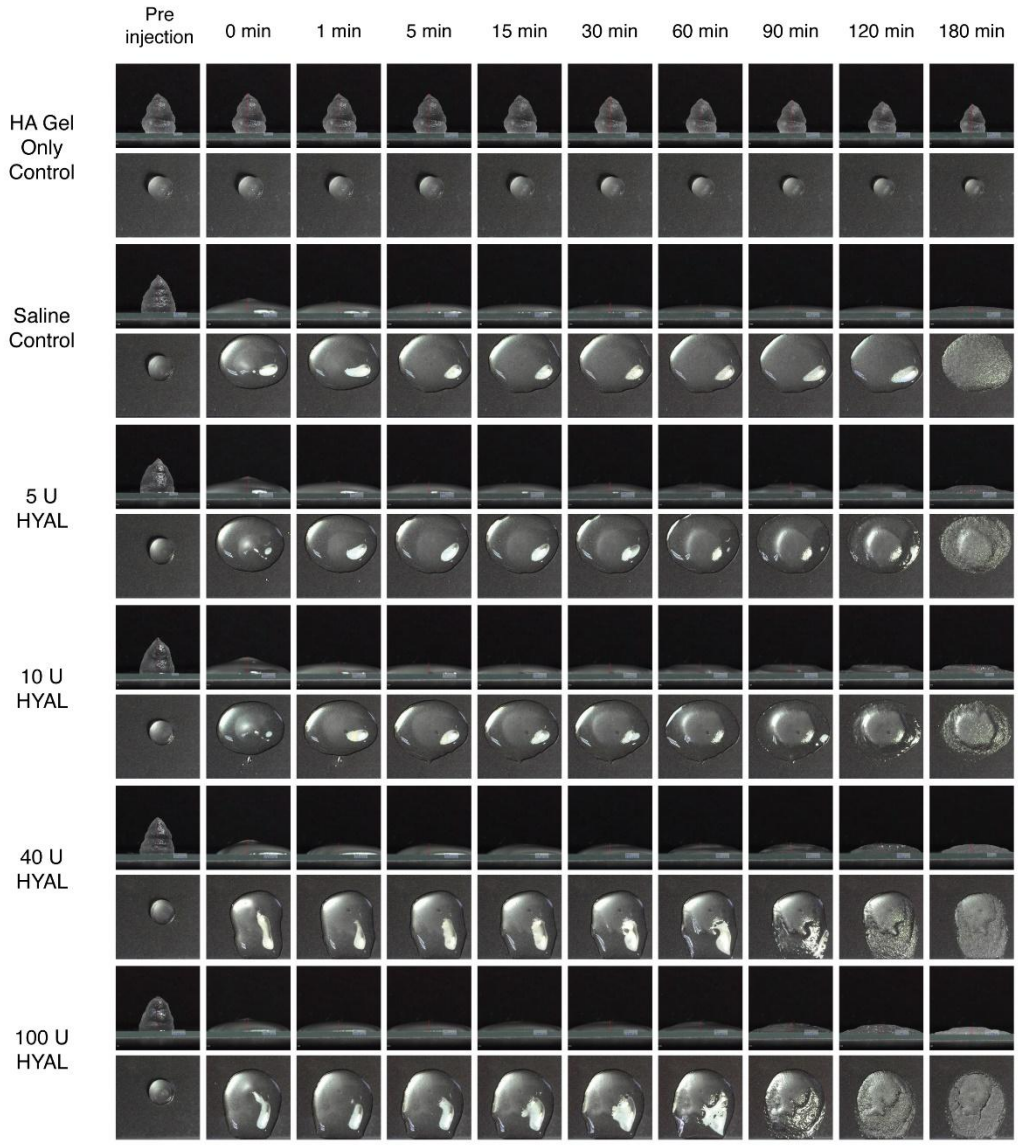
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Ultra V HYAL Filler Hard



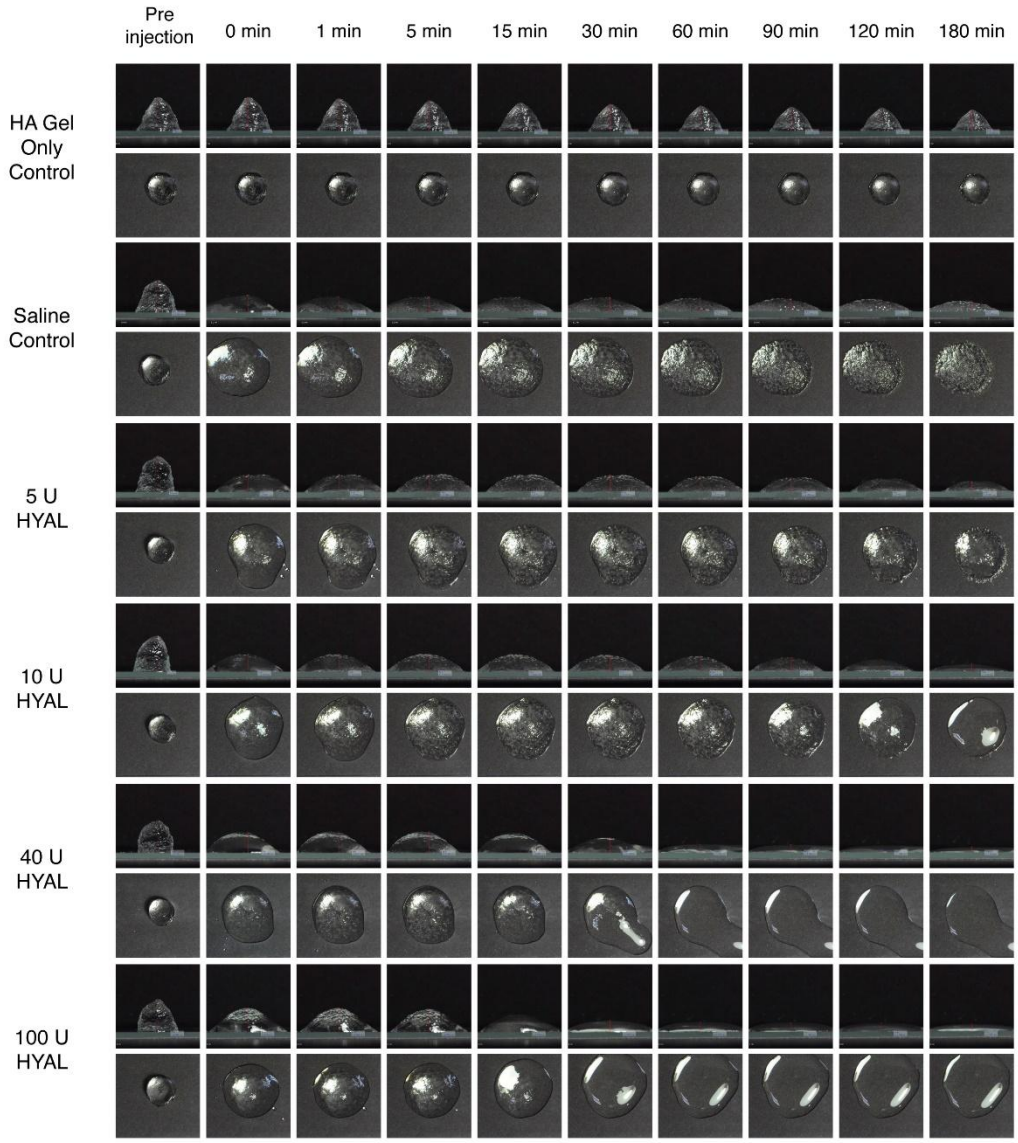
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Variofill



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Yvoire Volume Plus



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ง

ความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส

แสดงเป็นร้อยละ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ขนาดความสูงของเจล ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสแสดงเป็นร้อยละ

GEL Sample	Group	Before	0	1	5	15	30	60	90	120	180
Belotero Volume	Gel Control	100.0	100.0	88.9	76.4	67.1	62.7	57.1	53.3	49.9	43.2
	Saline Control	100.0	89.3	79.0	64.5	56.2	52.1	48.3	46.6	44.8	43.1
	5 U HYAL	100.0	62.7	57.0	51.5	48.2	45.5	43.0	41.5	40.6	36.7
	10 U HYAL	100.0	89.3	77.1	65.7	58.9	55.0	50.0	46.4	44.6	41.1
	40 U HYAL	100.0	84.0	73.9	62.0	54.7	49.7	45.6	42.8	40.9	38.1
	100 U HYAL	100.0	63.0	59.5	53.8	48.7	44.9	41.8	38.9	37.0	33.5
Biohyalux Deep dermis	Gel Control	100.0	100.0	95.9	89.7	83.4	79.3	73.8	69.3	64.5	54.1
	Saline Control	100.0	43.4	35.2	33.3	33.0	31.1	30.5	28.0	27.4	24.8
	5 U HYAL	100.0	35.0	33.1	32.5	31.8	30.9	29.9	28.7	28.0	25.8
	10 U HYAL	100.0	47.7	38.2	37.5	36.7	35.3	33.6	31.1	27.2	19.8
	40 U HYAL	100.0	41.2	40.4	40.8	38.1	32.7	29.1	26.9	23.3	18.7
	100 U HYAL	100.0	49.8	49.5	47.3	32.2	22.7	20.2	17.7	14.5	10.1
e.p.t.q. S500	Gel Control	100.0	100.0	95.2	86.2	79.0	74.9	70.1	66.7	63.2	54.6
	Saline Control	100.0	91.2	86.7	74.0	62.5	57.9	54.4	52.6	50.2	47.7
	5 U HYAL	100.0	90.5	80.0	60.0	55.3	52.5	50.2	47.1	45.4	43.4
	10 U HYAL	100.0	92.4	88.1	80.4	71.9	65.4	58.1	53.8	51.4	46.8
	40 U HYAL	100.0	92.8	89.4	83.7	76.7	70.7	64.1	59.5	56.2	51.7
	100 U HYAL	100.0	94.9	91.3	85.2	79.1	73.3	66.6	62.1	58.5	54.3
Flore Max	Gel Control	100.0	100.0	93.4	86.8	83.3	80.5	76.3	72.0	67.7	59.1
	Saline Control	100.0	36.3	31.0	29.9	29.5	29.2	27.1	24.9	23.5	19.9
	5 U HYAL	100.0	48.9	40.7	40.3	39.2	38.4	36.9	34.7	32.8	28.4
	10 U HYAL	100.0	54.3	44.2	44.2	44.2	42.3	39.2	37.6	36.0	31.8
	40 U HYAL	100.0	50.4	47.0	47.0	46.2	45.5	43.6	40.5	37.9	32.2
	100 U HYAL	100.0	58.2	57.9	57.5	55.7	50.9	40.7	35.9	31.5	26.7
Hyabell Ultra	Gel Control	100.0	100.0	91.3	79.5	74.9	73.8	68.8	64.3	60.5	50.6
	Saline Control	100.0	71.9	59.9	40.1	35.5	33.5	31.4	29.7	26.5	21.1
	5 U HYAL	100.0	81.5	61.0	43.4	40.2	40.2	39.4	37.8	35.7	30.1
	10 U HYAL	100.0	66.4	54.2	44.4	43.0	42.6	41.5	40.8	39.4	35.4
	40 U HYAL	100.0	89.2	74.9	69.1	67.6	66.4	64.9	64.1	62.9	61.0
	100 U HYAL	100.0	82.3	67.9	66.0	64.9	63.5	60.9	59.8	58.3	56.5
Juvederm Voluma	Gel Control	100.0	100.0	96.8	93.7	89.1	85.3	79.0	73.3	67.4	56.2
	Saline Control	100.0	92.0	87.1	77.6	70.7	66.5	62.4	58.9	57.0	53.2
	5 U HYAL	100.0	92.1	88.9	86.1	85.0	83.6	81.4	78.6	77.1	72.9
	10 U HYAL	100.0	89.7	85.2	81.4	79.3	77.2	74.1	72.1	71.0	68.6
	40 U HYAL	100.0	94.3	91.5	89.4	85.8	83.3	80.1	77.2	73.6	69.9
	100 U HYAL	100.0	94.8	92.2	87.9	81.4	75.8	69.0	64.4	60.8	55.9
Neauvia Stimulate	Gel Control	100.0	100.0	98.9	97.1	95.0	92.1	87.8	83.5	78.5	65.2
	Saline Control	100.0	90.8	84.7	83.5	82.3	81.5	79.9	78.7	76.7	73.1
	5 U HYAL	100.0	72.7	71.2	70.8	70.4	69.3	65.5	63.3	60.7	55.8
	10 U HYAL	100.0	104.7	101.8	99.3	95.3	92.8	85.3	74.5	64.2	60.2
	40 U HYAL	100.0	100.9	95.7	85.9	73.1	65.8	56.4	47.9	45.3	41.0
	100 U HYAL	100.0	92.6	69.0	62.4	55.0	50.0	43.0	36.8	33.1	29.3
Neuramis Volume	Gel Control	100.0	100.0	97.3	94.0	88.5	84.5	80.5	75.4	70.5	61.6
	Saline Control	100.0	90.3	86.3	78.3	71.2	66.2	60.9	58.2	55.8	53.2
	5 U HYAL	100.0	83.7	66.0	52.6	50.0	48.3	46.2	44.2	42.2	39.8
	10 U HYAL	100.0	89.4	72.2	55.0	52.1	50.0	47.3	45.0	43.5	40.2
	40 U HYAL	100.0	94.3	90.9	85.2	79.5	74.8	69.1	65.6	63.7	59.9
	100 U HYAL	100.0	93.8	87.2	74.5	64.5	57.9	53.3	50.8	48.3	44.9
Restylane Defyne	Gel Control	100.0	100.0	98.1	93.2	87.6	82.6	74.5	67.7	60.6	47.2
	Saline Control	100.0	95.4	91.7	85.6	75.5	61.5	54.7	51.7	48.6	45.0

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

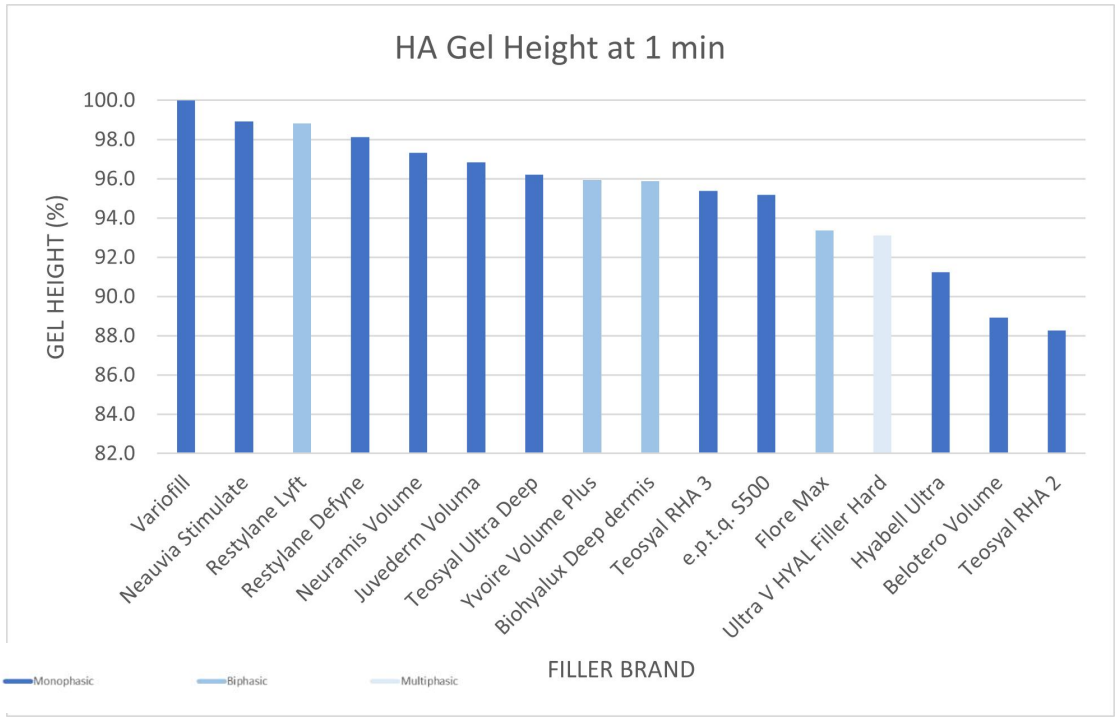
	5 U HYAL	100.0	64.8	64.0	62.6	61.0	59.6	58.0	56.0	54.4	52.5
	10 U HYAL	100.0	89.4	77.0	62.1	56.8	54.0	50.6	49.1	48.1	46.0
	40 U HYAL	100.0	97.1	93.5	86.0	75.9	70.0	63.8	59.6	56.4	53.1
	100 U HYAL	100.0	88.7	54.0	49.9	47.4	45.2	42.7	41.3	39.4	36.4
Restylane Lyft	Gel Control	100.0	100.0	98.8	95.7	91.4	88.2	83.9	80.4	76.9	64.7
	Saline Control	100.0	39.7	36.5	35.8	33.7	32.3	30.1	27.3	26.2	20.9
	5 U HYAL	100.0	36.5	34.1	34.1	33.1	32.4	30.1	28.1	25.4	21.1
	10 U HYAL	100.0	37.6	37.2	37.2	36.5	35.5	29.3	24.8	20.3	14.8
	40 U HYAL	100.0	45.7	45.7	45.3	44.2	33.8	27.0	24.1	21.6	16.9
	100 U HYAL	100.0	37.3	36.7	35.5	28.4	21.7	18.4	15.3	12.2	7.3
Teosyal Ultra Deep	Gel Control	100.0	100.0	96.2	89.9	83.5	78.2	72.2	67.1	61.7	53.5
	Saline Control	100.0	92.9	86.5	70.7	59.7	55.8	52.9	51.0	49.0	45.2
	5 U HYAL	100.0	93.8	88.6	81.7	75.9	71.7	66.2	63.1	60.7	56.9
	10 U HYAL	100.0	93.1	84.0	73.2	66.7	62.4	57.2	53.3	51.6	49.0
	40 U HYAL	100.0	97.5	94.0	89.0	83.7	78.4	71.6	68.1	66.3	62.8
	100 U HYAL	100.0	96.8	92.4	86.8	80.7	75.5	68.3	64.7	61.5	56.6
Teosyal RHA 2	Gel Control	100.0	100.0	88.3	77.2	65.5	60.3	56.2	52.4	48.6	41.0
	Saline Control	100.0	74.6	64.4	55.8	48.2	43.2	38.9	36.6	34.7	32.3
	5 U HYAL	100.0	78.8	64.7	55.8	49.3	45.7	41.4	37.8	36.0	33.1
	10 U HYAL	100.0	66.4	59.9	53.8	47.9	44.9	40.8	38.4	36.3	32.9
	40 U HYAL	100.0	75.7	70.6	62.0	53.3	50.2	45.1	42.7	40.0	37.3
	100 U HYAL	100.0	61.0	57.2	50.7	43.8	40.0	35.9	33.4	30.3	27.2
Teosyal RHA 3	Gel Control	100.0	100.0	95.4	89.3	82.9	78.3	72.3	68.0	63.7	55.2
	Saline Control	100.0	68.6	65.7	61.7	58.0	54.7	50.7	48.2	47.1	43.8
	5 U HYAL	100.0	52.3	48.6	45.9	43.7	41.9	38.8	36.7	35.2	33.3
	10 U HYAL	100.0	72.5	65.8	62.3	59.2	56.7	53.5	48.2	45.1	41.9
	40 U HYAL	100.0	88.6	83.8	77.1	70.1	64.6	56.5	50.6	46.5	41.3
	100 U HYAL	100.0	57.0	52.5	46.1	38.6	32.2	26.7	22.2	18.9	14.4
Ultra V HYAL Filler Hard	Gel Control	100.0	100.0	93.1	84.8	78.6	74.3	66.2	60.5	53.7	42.2
	Saline Control	100.0	74.4	64.3	55.6	51.5	47.8	44.8	42.1	40.1	38.0
	5 U HYAL	100.0	81.4	68.4	62.8	60.0	58.3	56.5	55.1	53.7	52.3
	10 U HYAL	100.0	86.7	82.2	77.4	73.3	70.4	66.3	64.1	61.8	59.3
	40 U HYAL	100.0	90.7	87.4	83.7	78.1	72.1	66.9	63.6	60.2	56.1
	100 U HYAL	100.0	94.9	92.7	88.0	82.9	76.9	69.2	64.1	58.1	50.4
Variofill	Gel Control	100.0	100.0	100.0	98.2	95.7	93.0	88.1	83.5	80.1	72.2
	Saline Control	100.0	39.6	31.3	26.2	24.3	23.3	22.1	20.8	19.8	17.9
	5 U HYAL	100.0	47.6	34.3	30.1	29.0	29.0	29.0	28.7	27.3	23.1
	10 U HYAL	100.0	45.9	33.1	28.7	27.4	27.4	26.7	26.7	26.4	24.7
	40 U HYAL	100.0	38.7	29.5	29.1	29.1	28.8	28.2	28.2	26.5	23.2
	100 U HYAL	100.0	35.7	29.3	29.3	29.0	29.0	28.3	27.9	26.5	21.2
Yvoire Volume Plus	Gel Control	100.0	100.0	95.9	90.4	85.9	81.9	77.0	73.0	69.3	62.2
	Saline Control	100.0	53.1	47.7	47.3	46.5	45.4	43.9	41.9	40.4	34.6
	5 U HYAL	100.0	48.5	48.1	48.1	48.1	47.1	43.7	39.9	36.9	30.7
	10 U HYAL	100.0	48.3	48.3	49.3	48.6	46.6	42.9	39.5	33.7	21.8
	40 U HYAL	100.0	63.6	64.8	65.1	60.2	46.2	26.1	24.2	22.7	16.7
	100 U HYAL	100.0	72.2	72.2	69.3	52.6	34.4	27.8	25.6	23.0	19.3

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

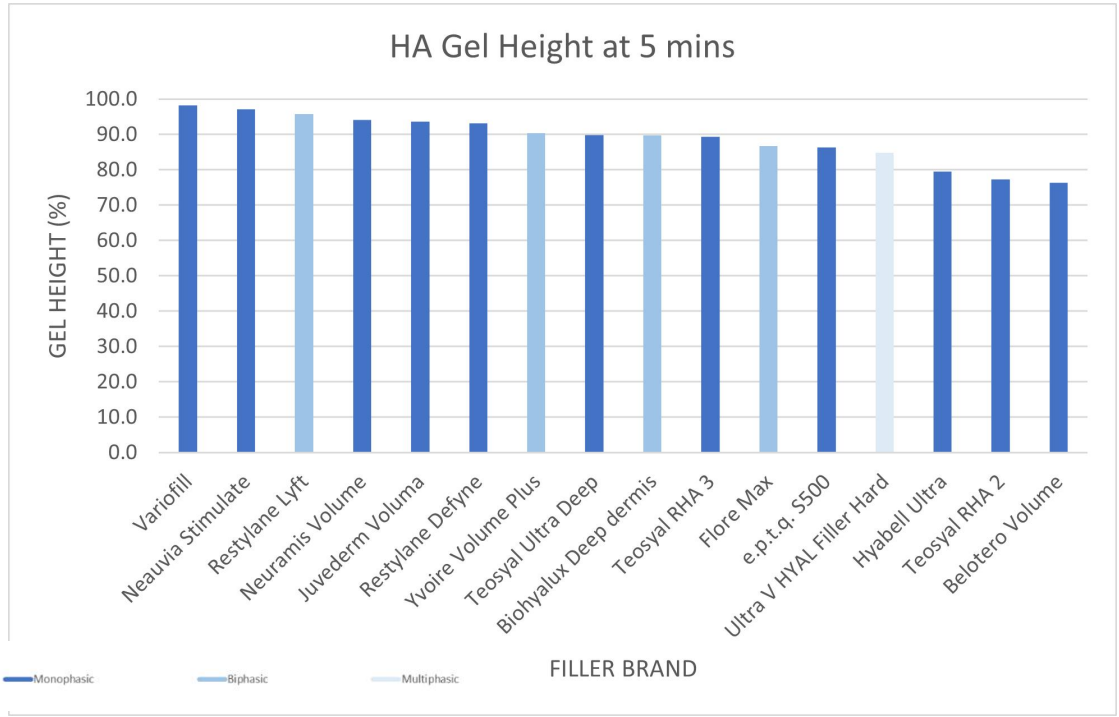
ภาคผนวก จ

กราฟแสดงความสูงของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิกที่เปลี่ยนแปลงไป

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

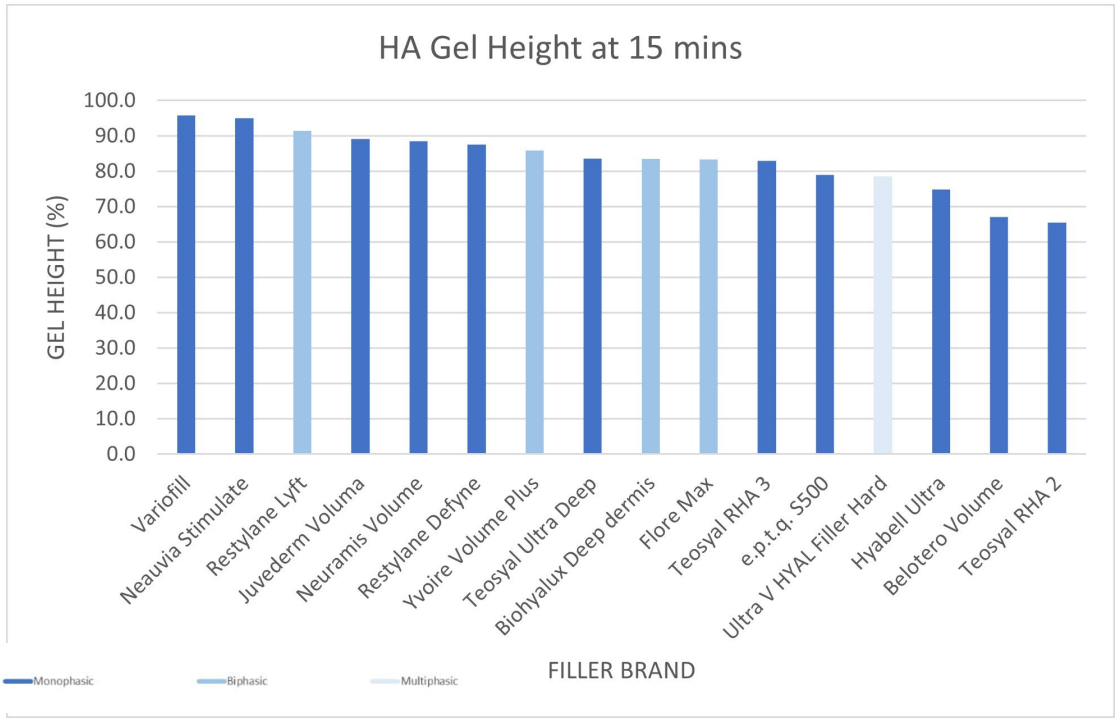


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 1 นาที เรียงจากมากไปน้อย

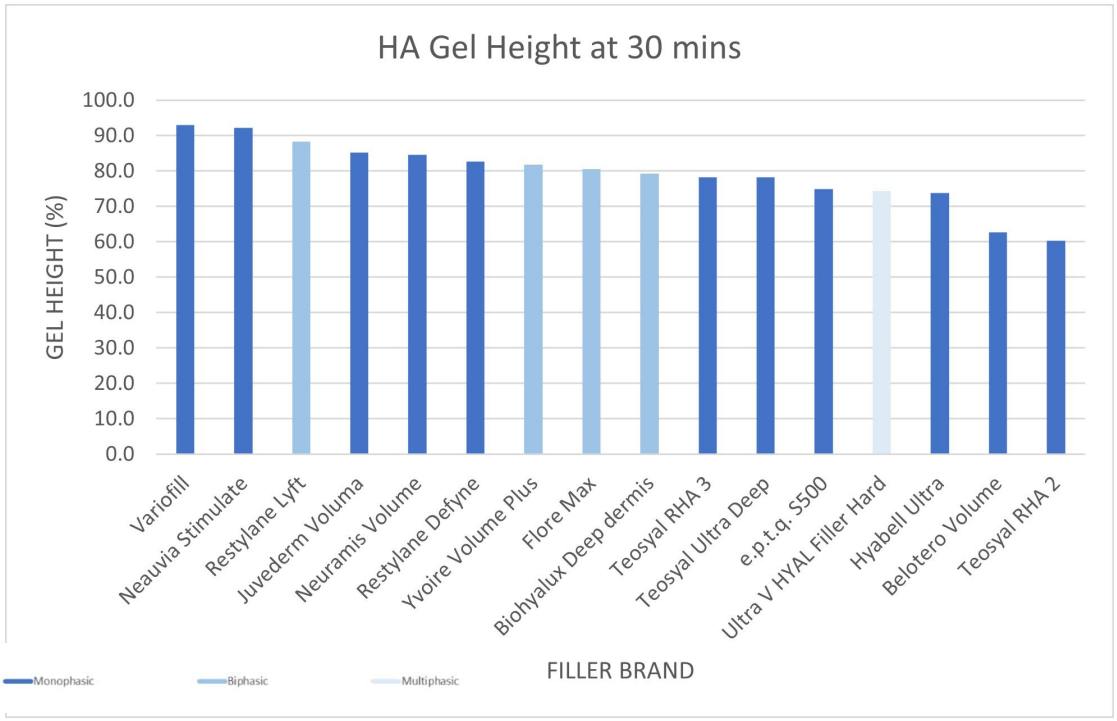


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 5 นาที เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

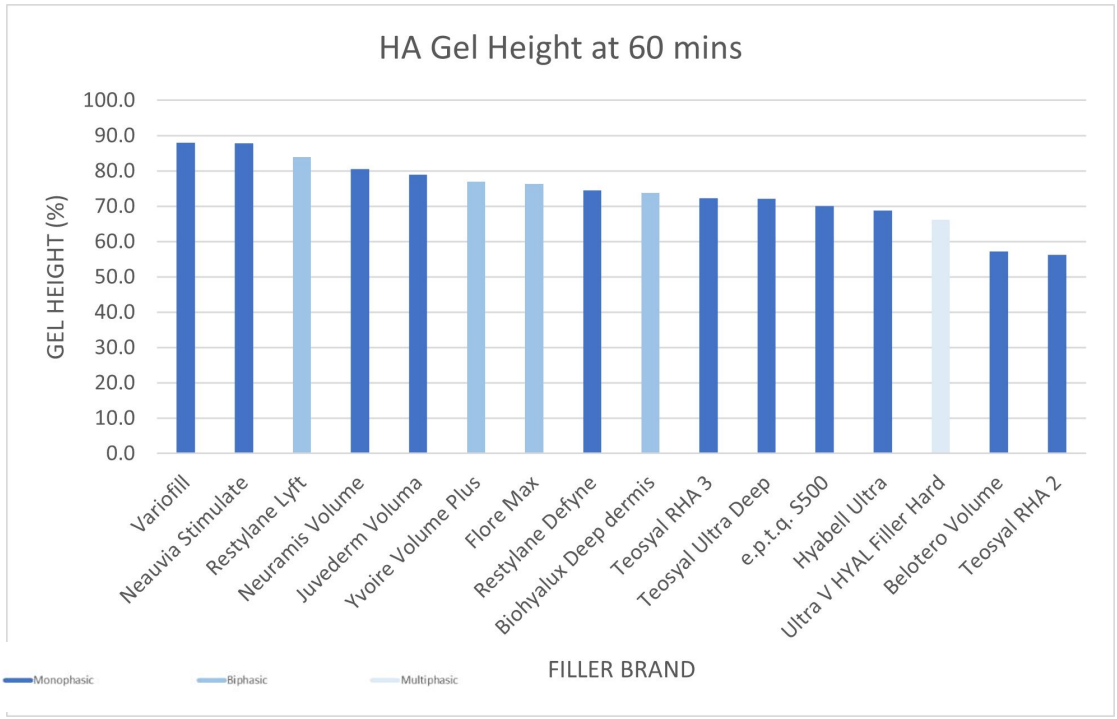


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 15 นาที เรียงจากมากไปน้อย

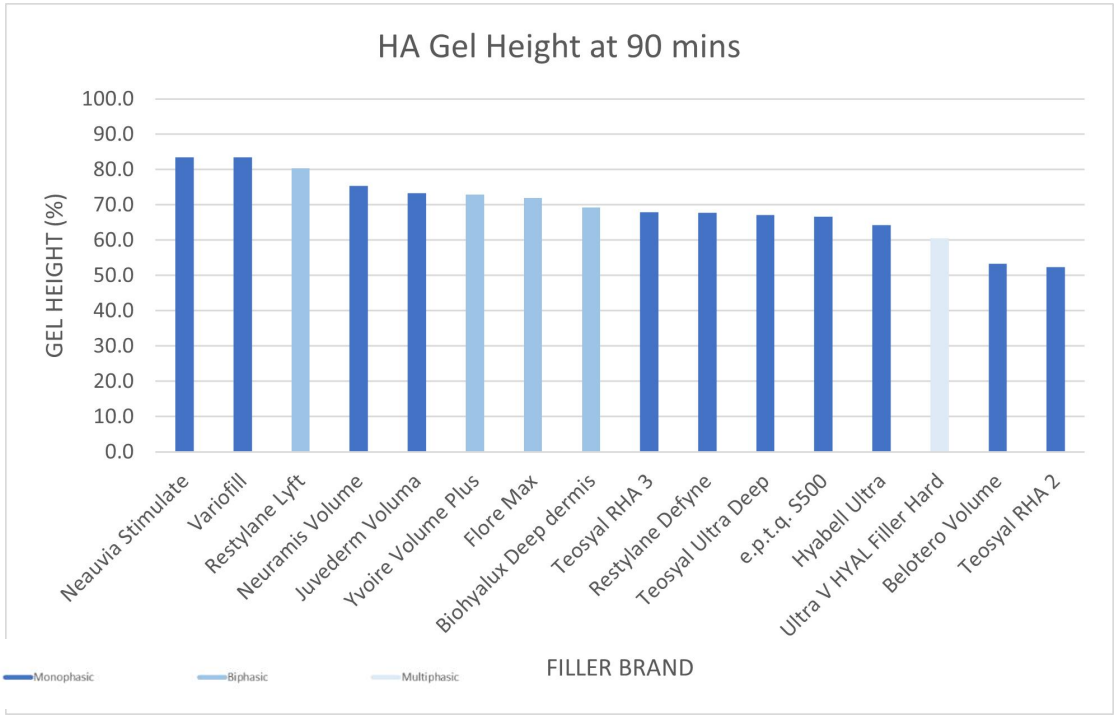


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 30 นาที เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

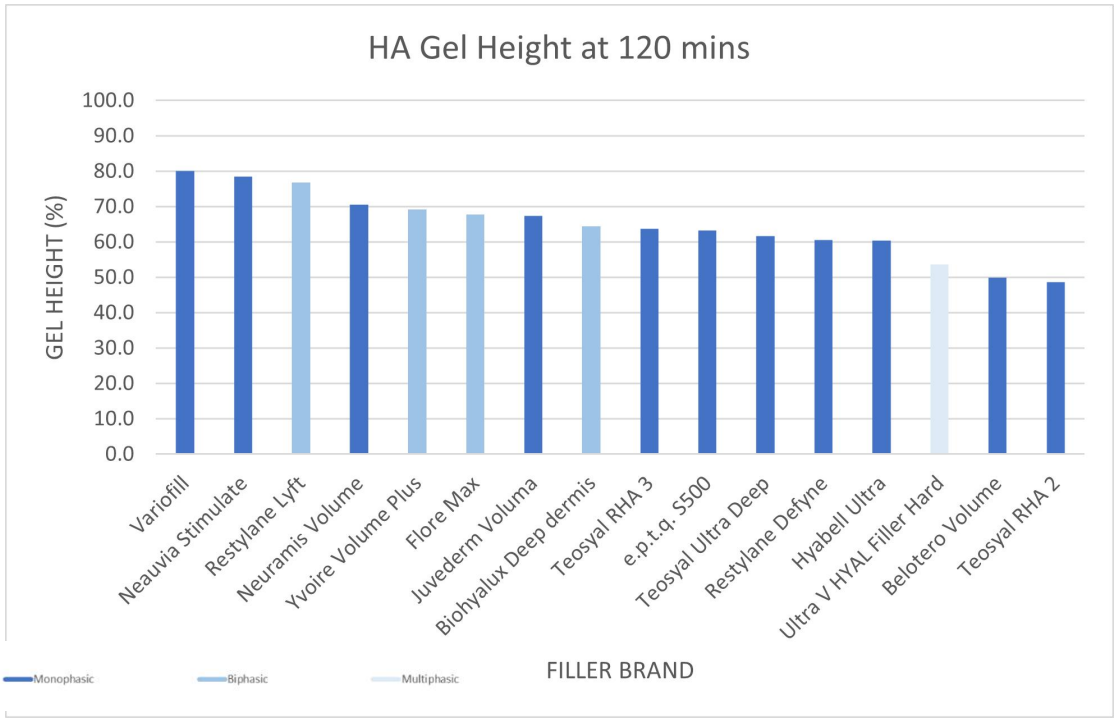


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 60 นาที เรียงจากมากไปน้อย

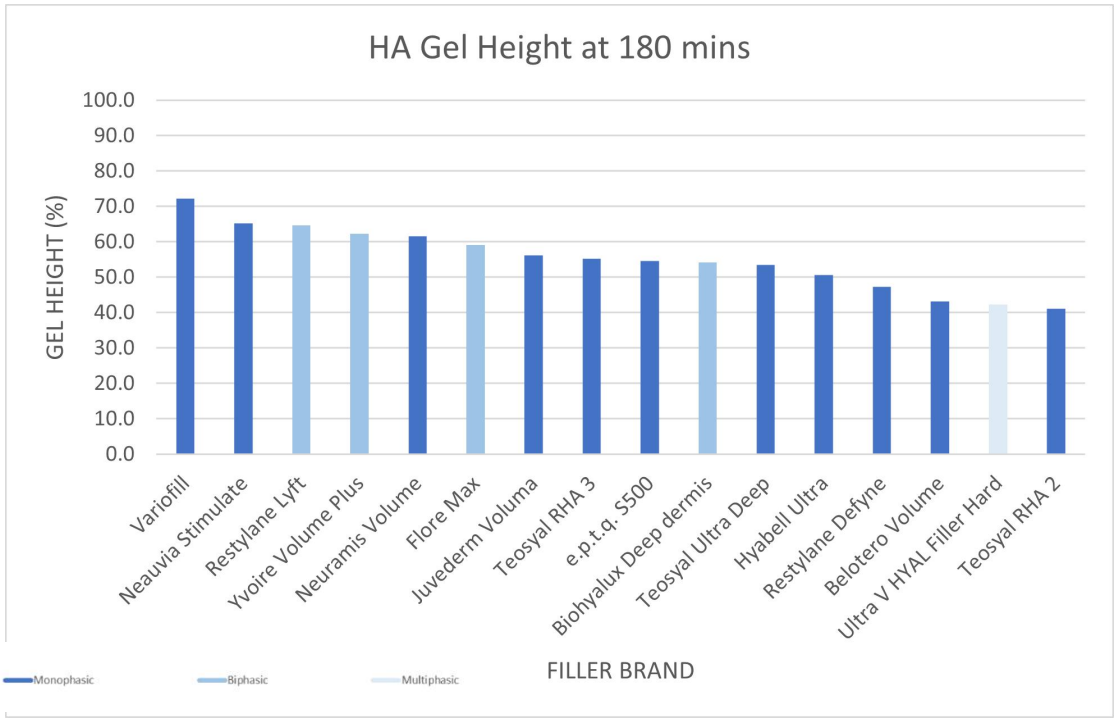


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 90 นาที เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

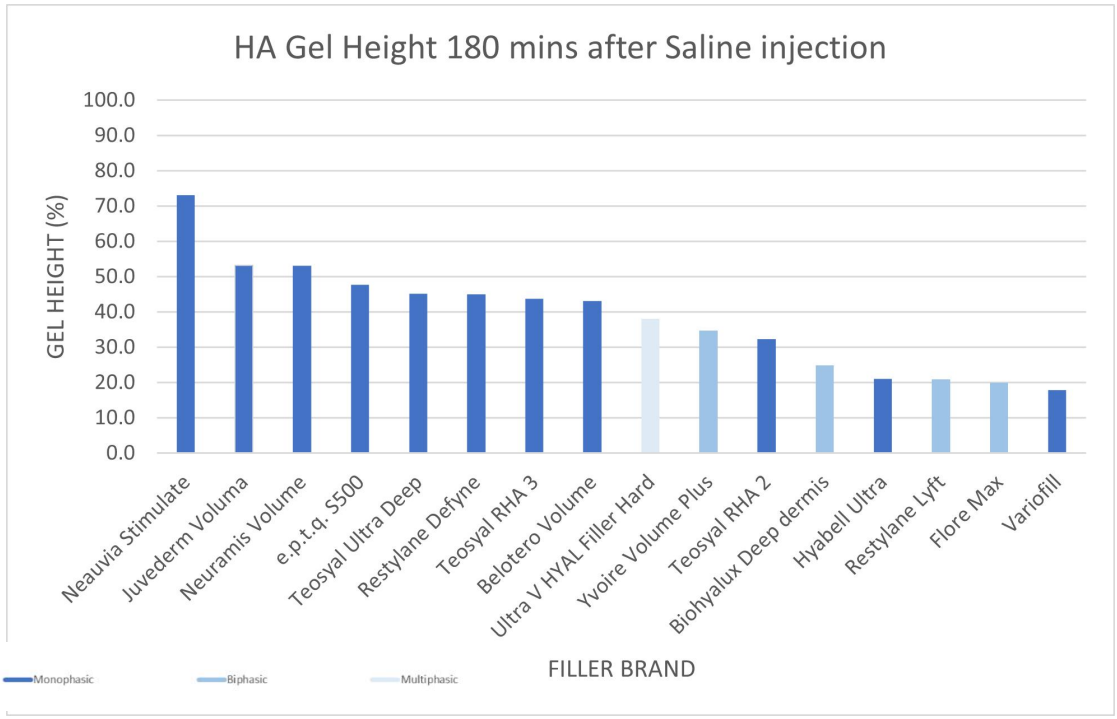


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 120 นาที เรียงจากมากไปน้อย

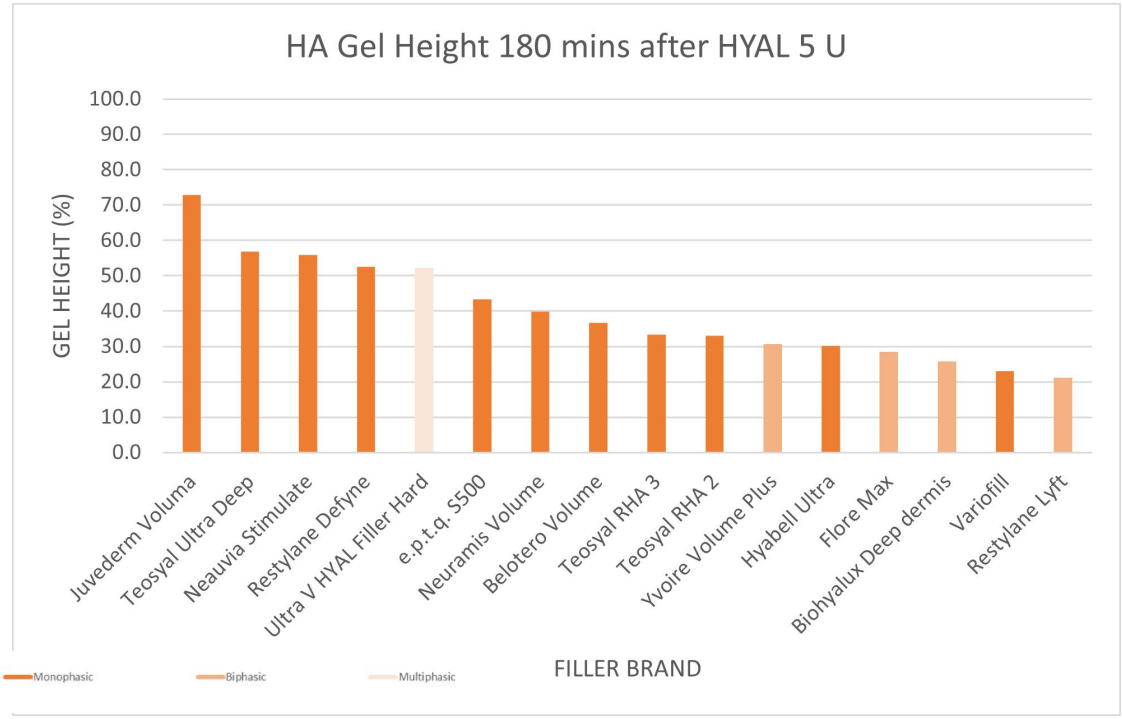


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

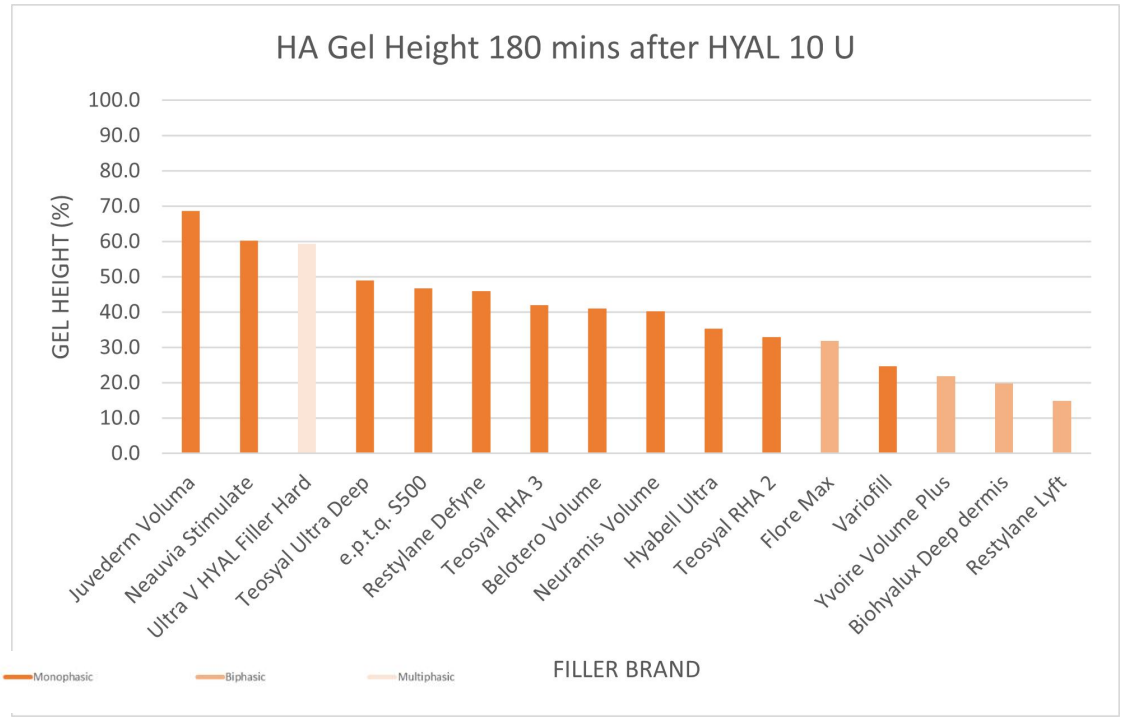


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดน้ำเกลือ เรียงจากมากไปน้อย

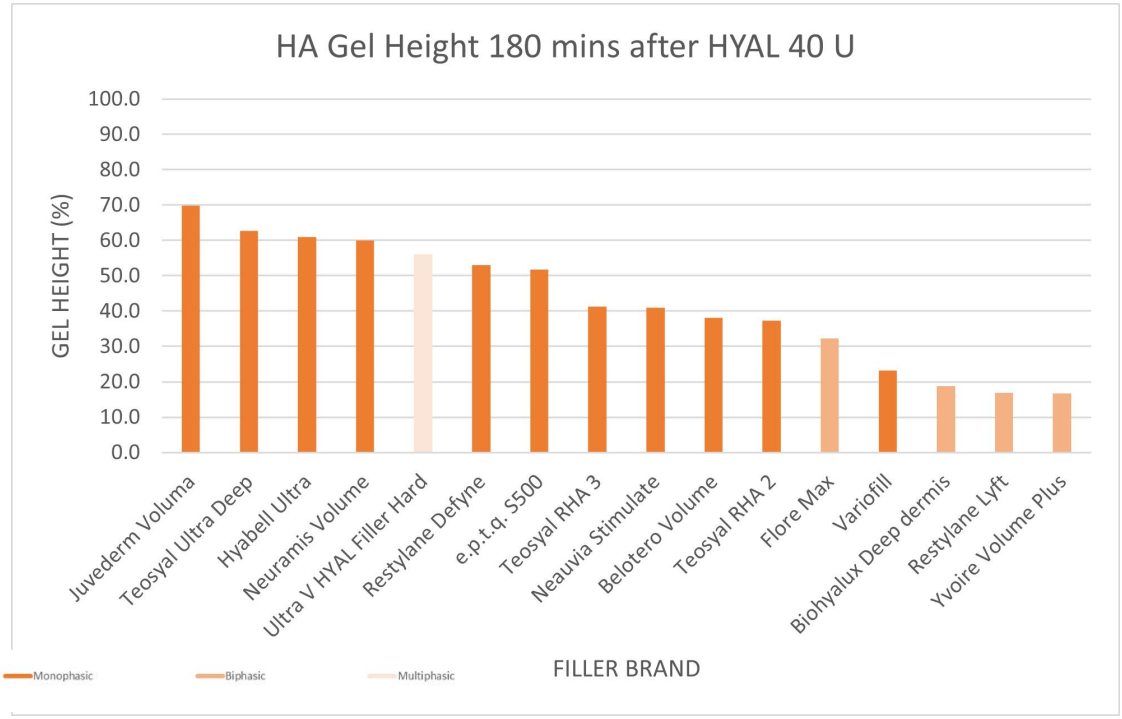


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 5 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

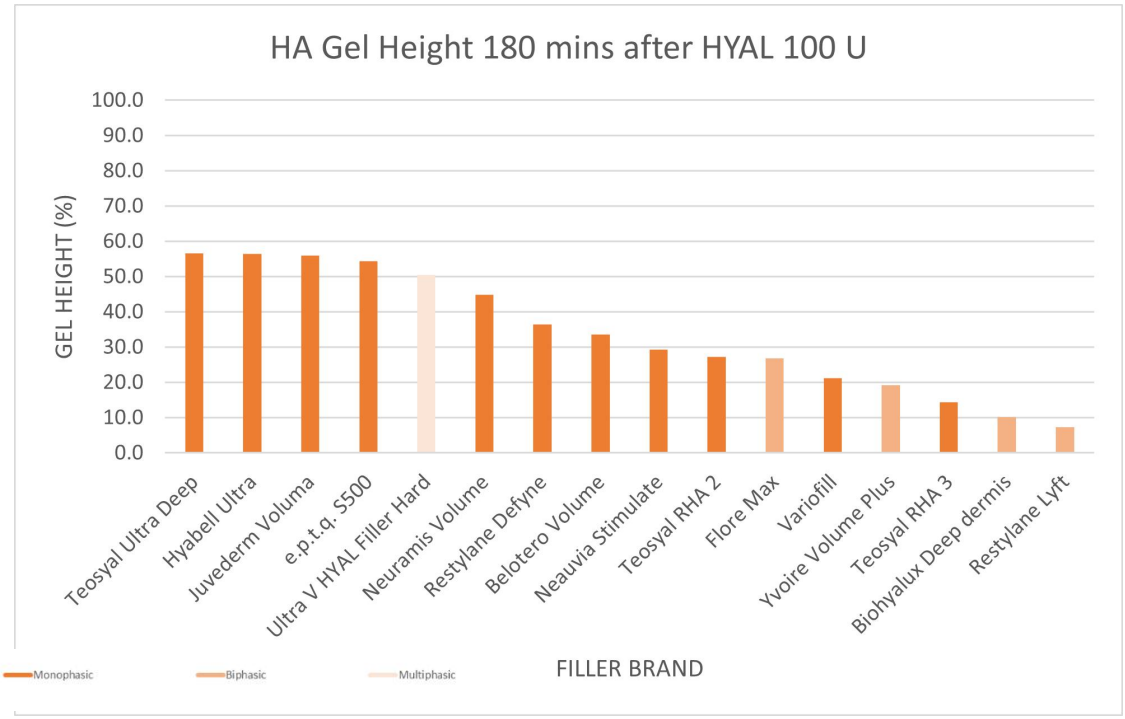


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 10 หน่วยเรียงจากมากไปน้อย

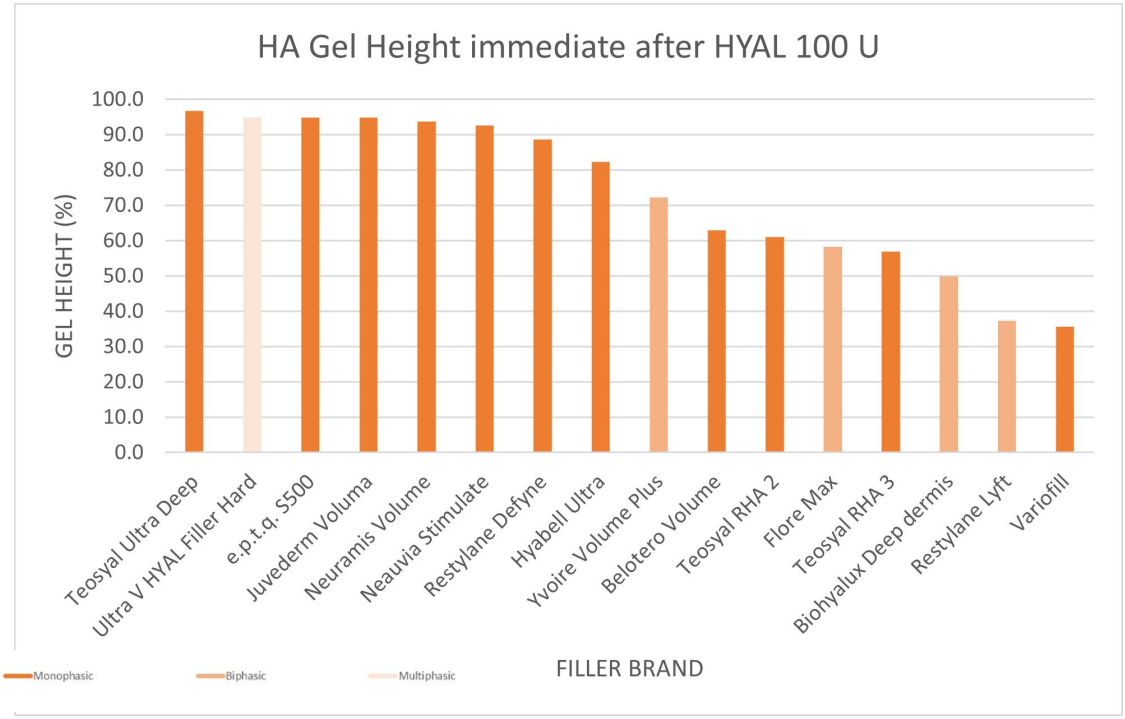


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 40 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

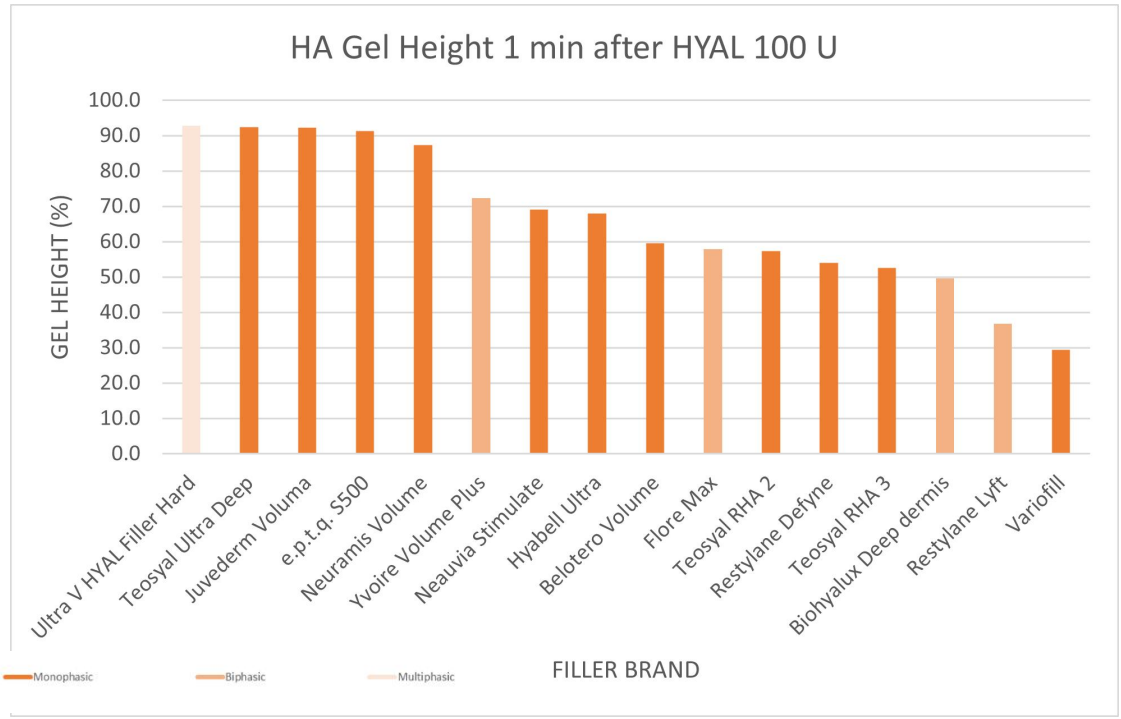


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 180 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

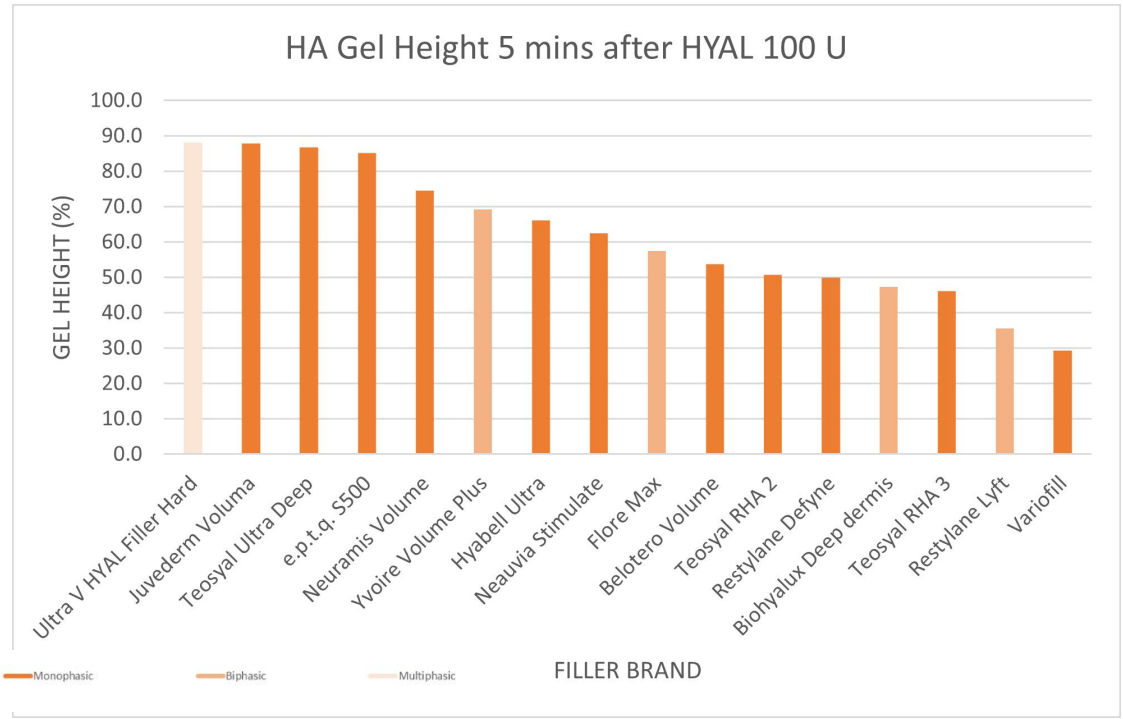


กราฟแสดงความสูงของเจลหลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

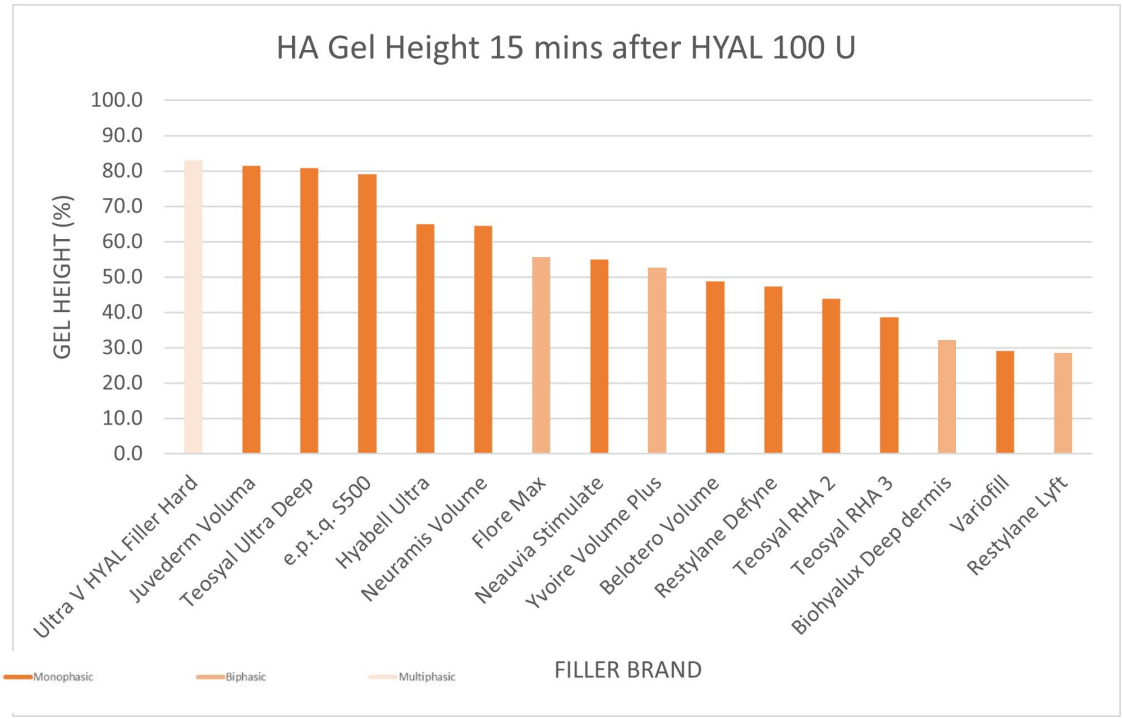


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 1 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

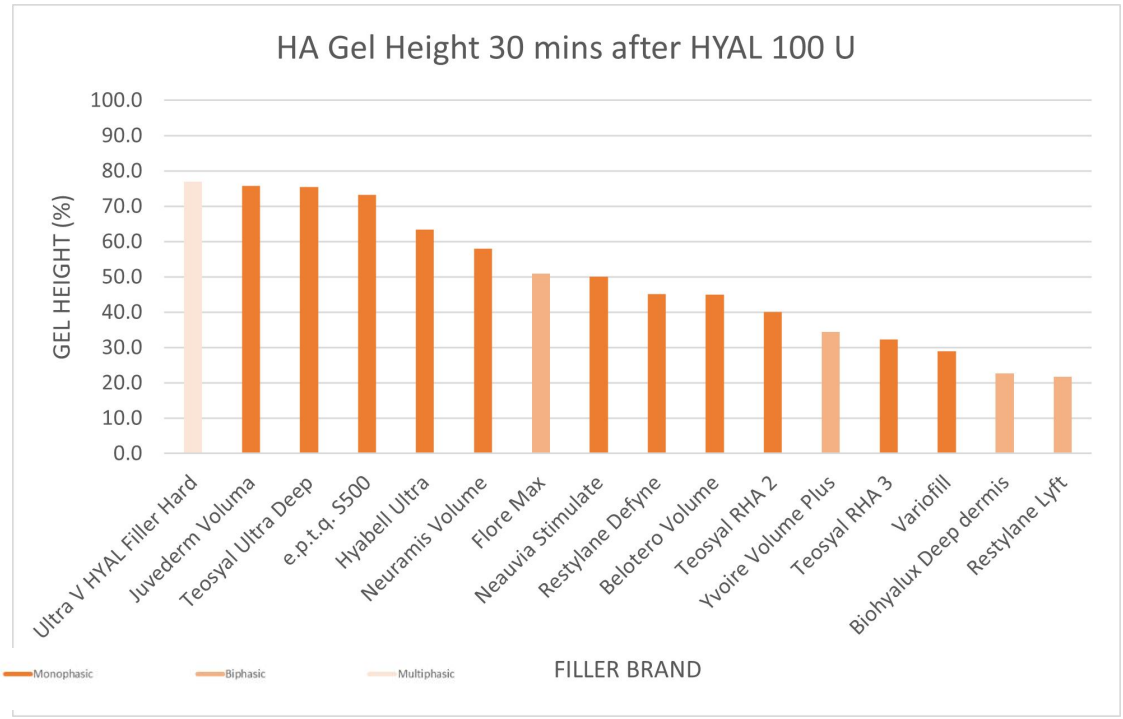


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 5 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

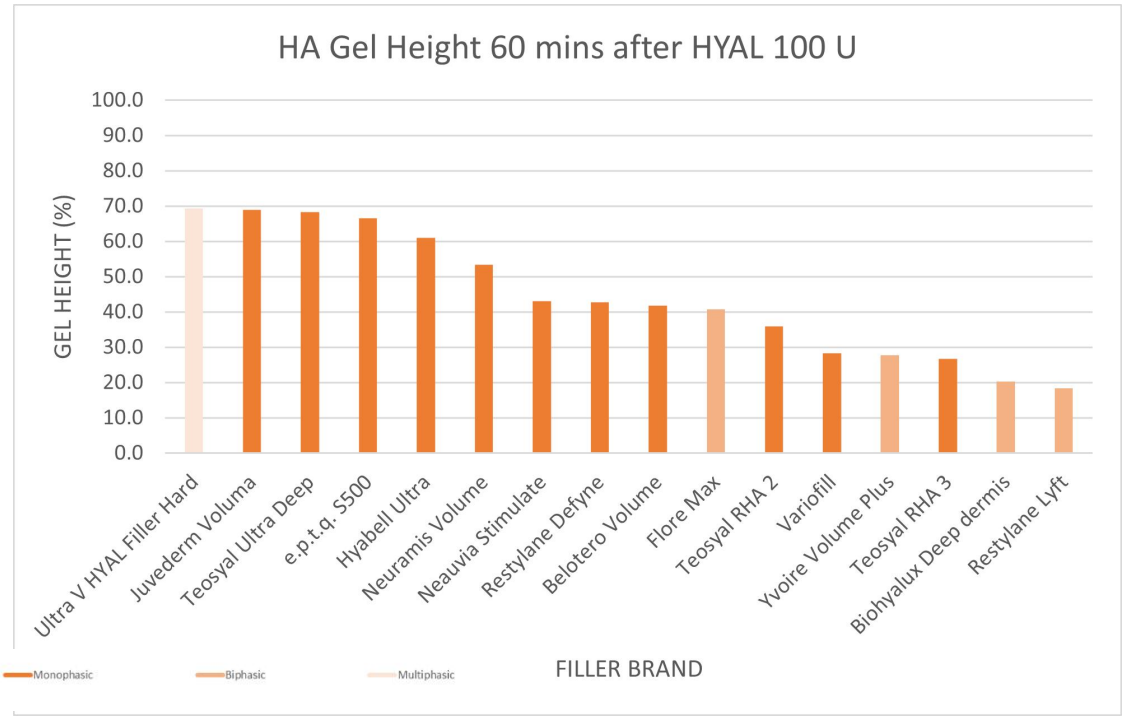


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 15 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

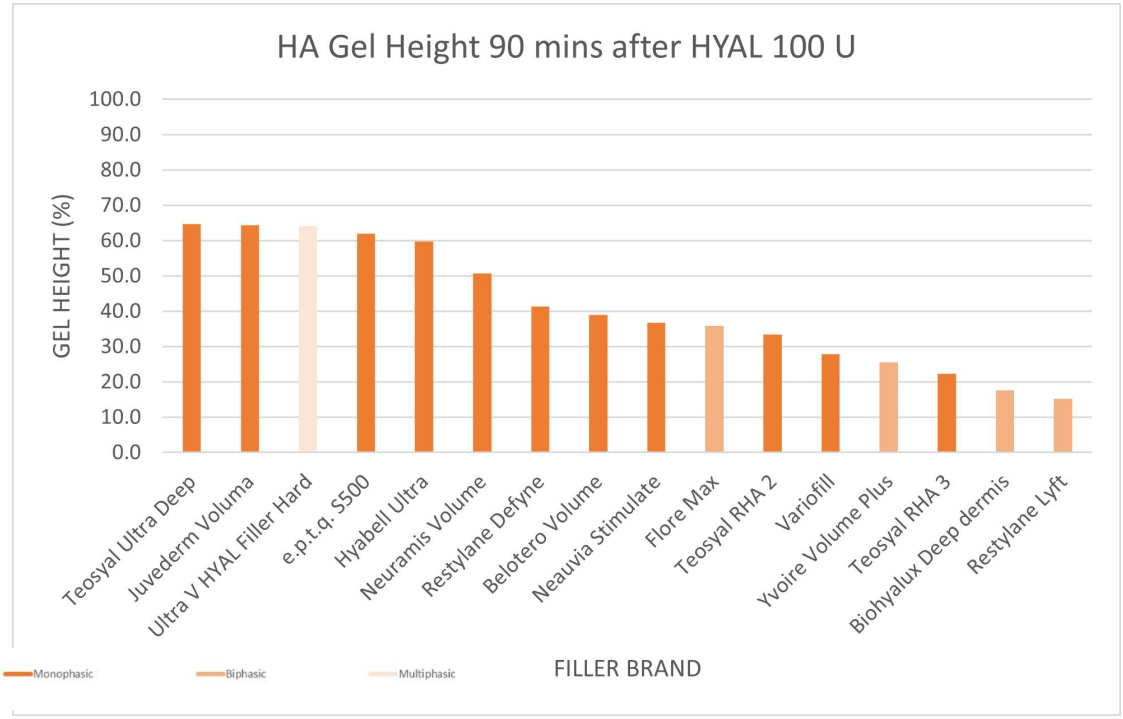


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 30 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

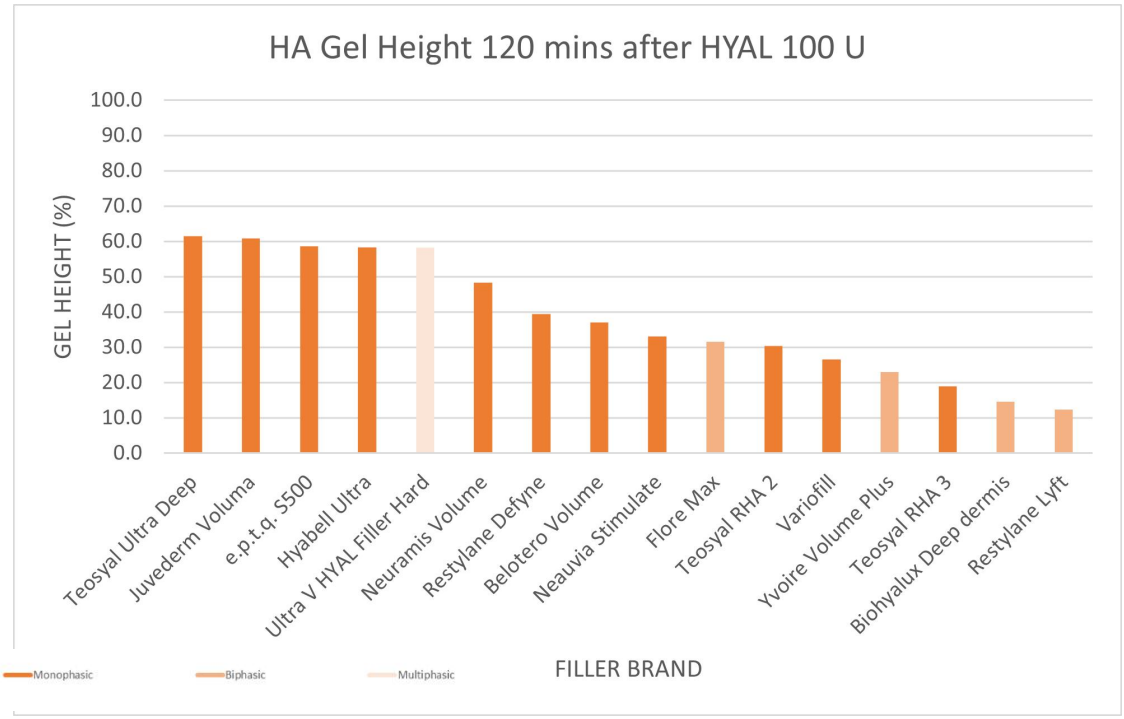


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 60 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

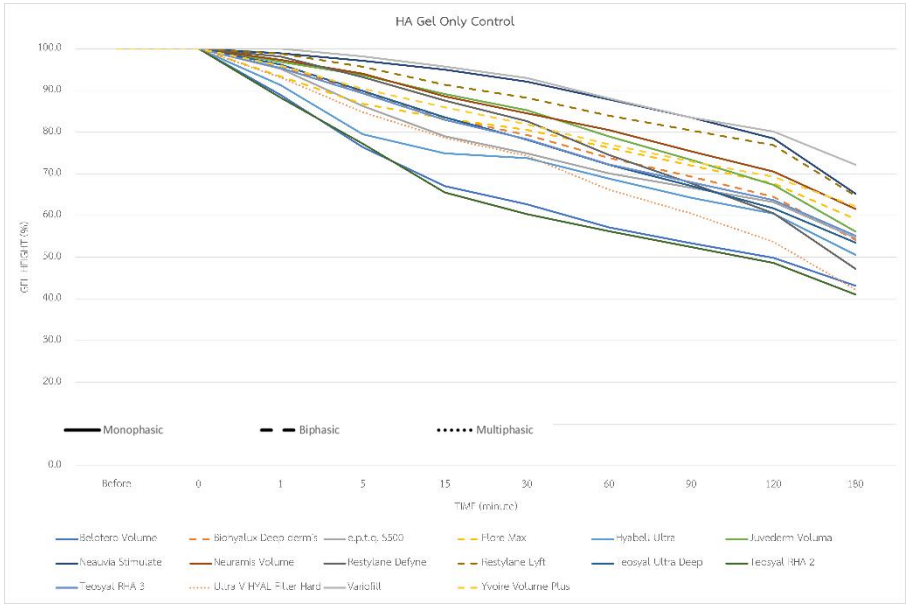


กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 90 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย

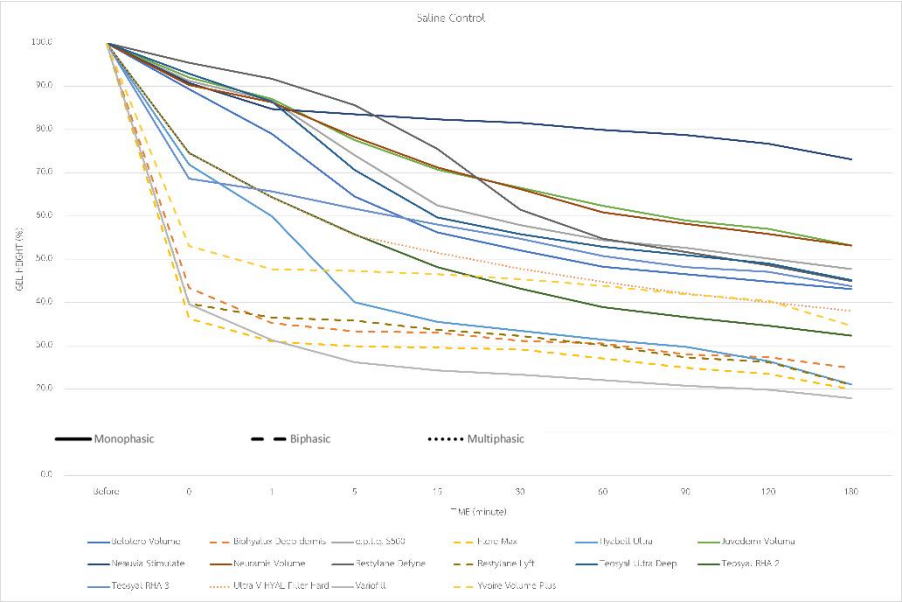
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



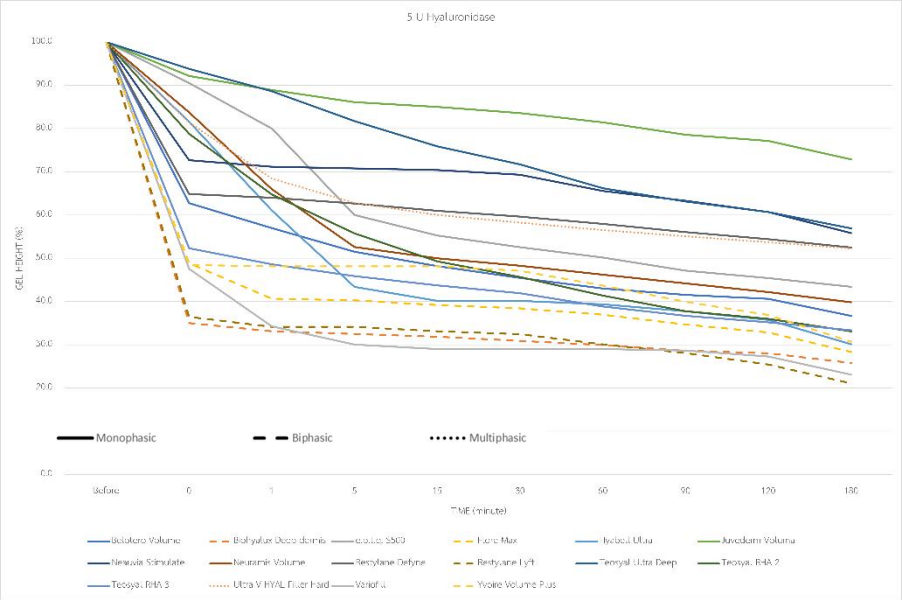
กราฟแสดงความสูงของเจลที่เวลา 120 นาที หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส 100 หน่วย เรียงจากมากไปน้อย



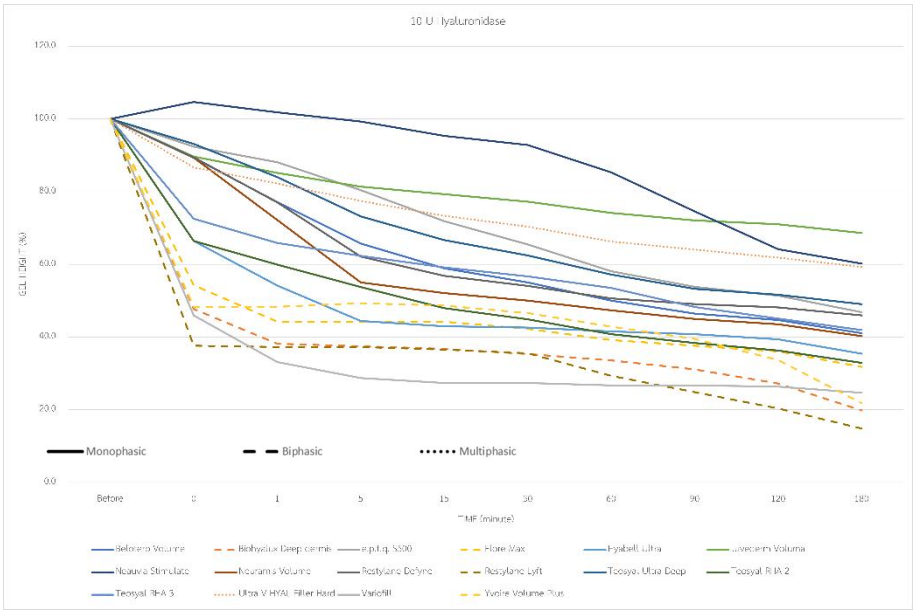
กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่างที่เวลาต่างๆ



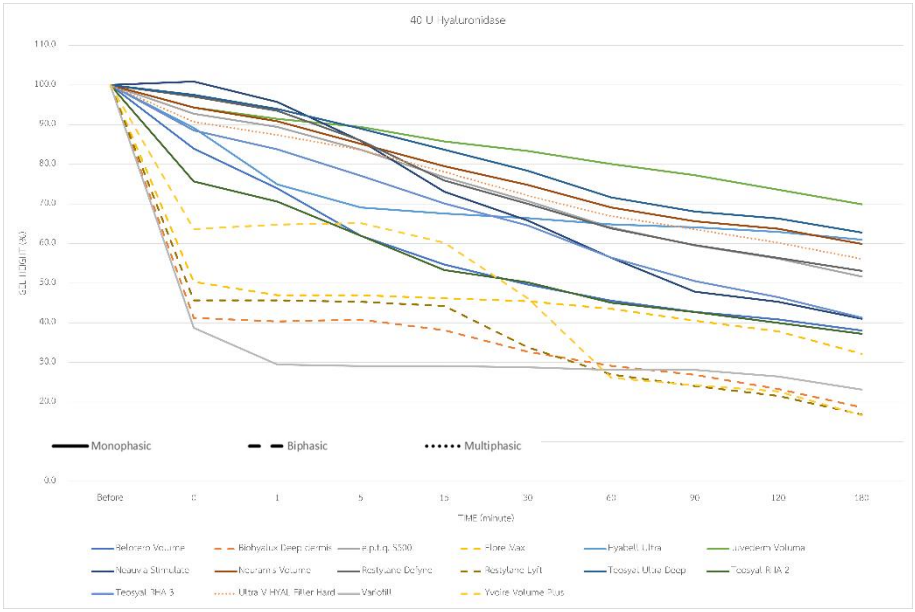
กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่าง ก่อน-หลังฉีดน้ำเกลือที่เวลาต่างๆ



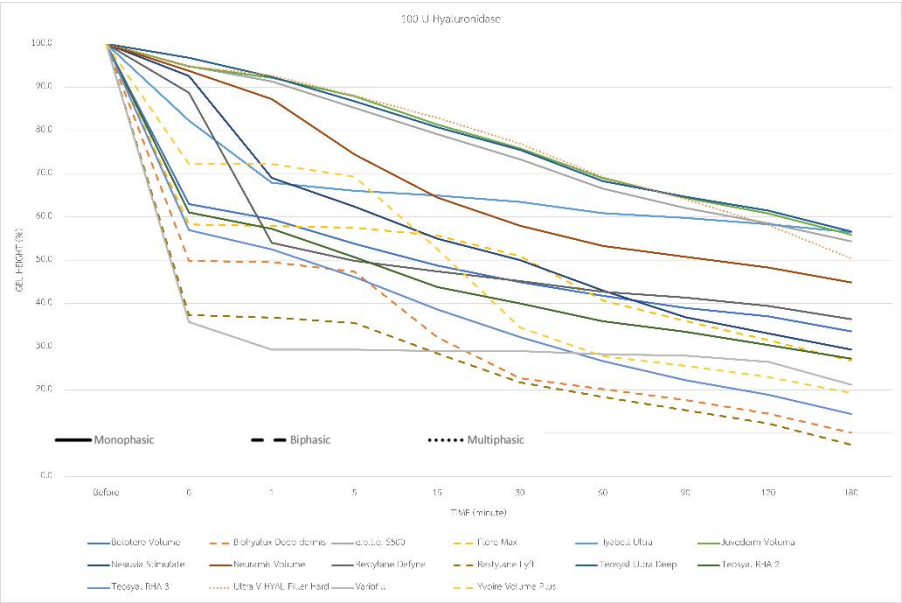
กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่าง ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5 หน่วย ที่เวลาต่างๆ



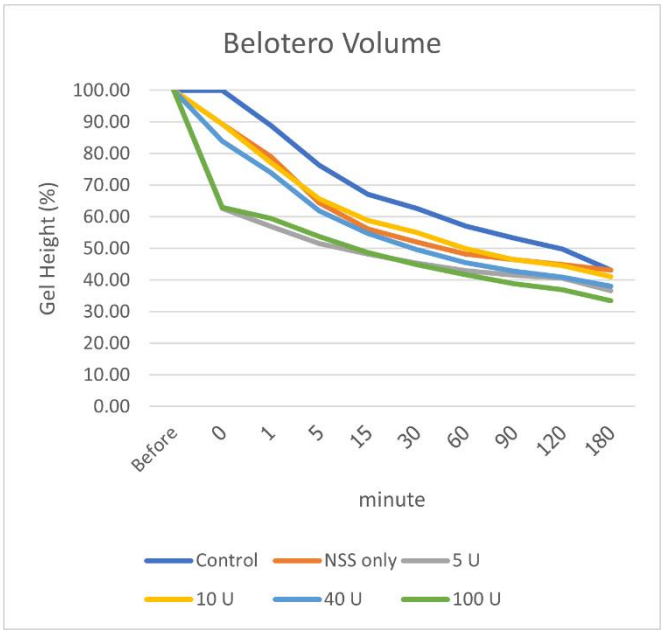
กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่าง ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 10 หน่วย ที่เวลาต่างๆ



กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่าง ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 40 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

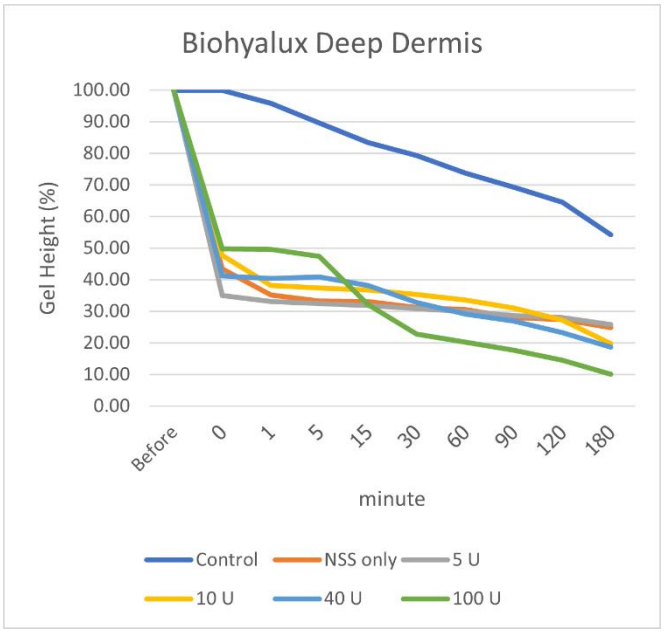


กราฟเปรียบเทียบร้อยละความสูงของเจลแต่ละตัวอย่าง ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

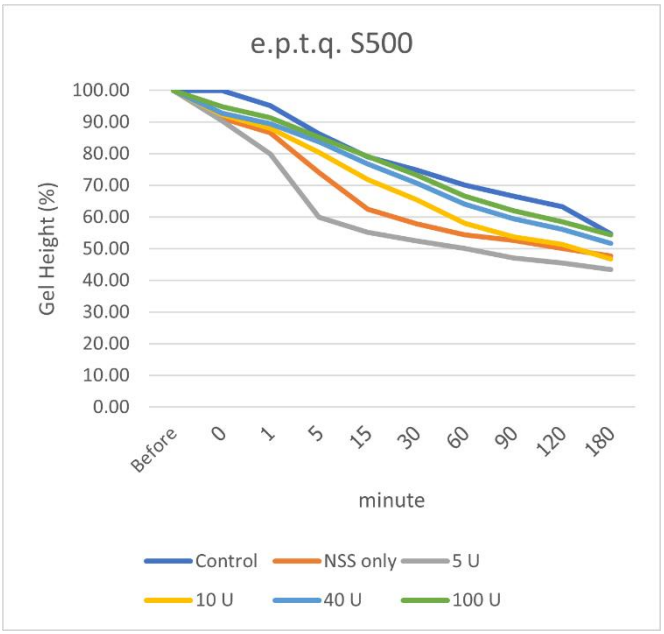


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Belotero Volume ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

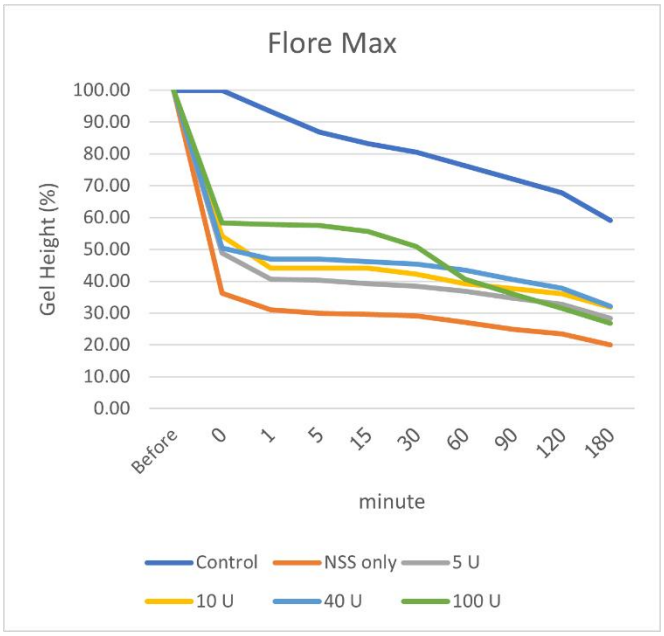


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Biohyalux Deep Dermis ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

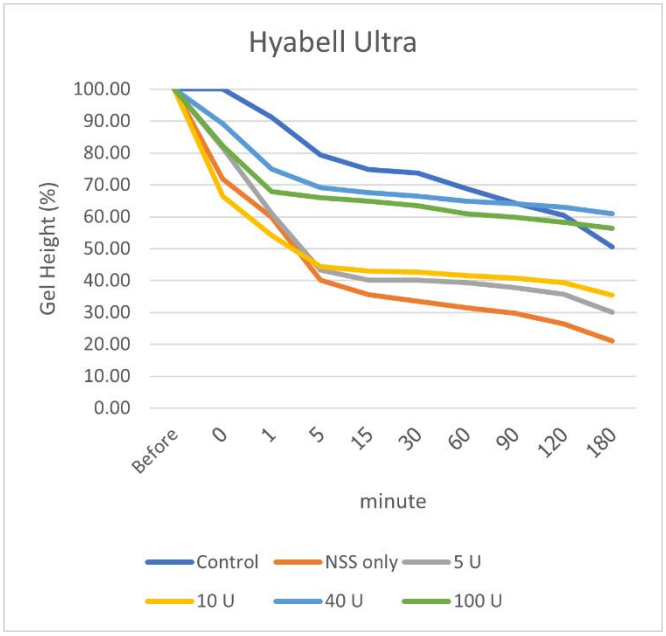


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล e.p.t.q. S500 ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

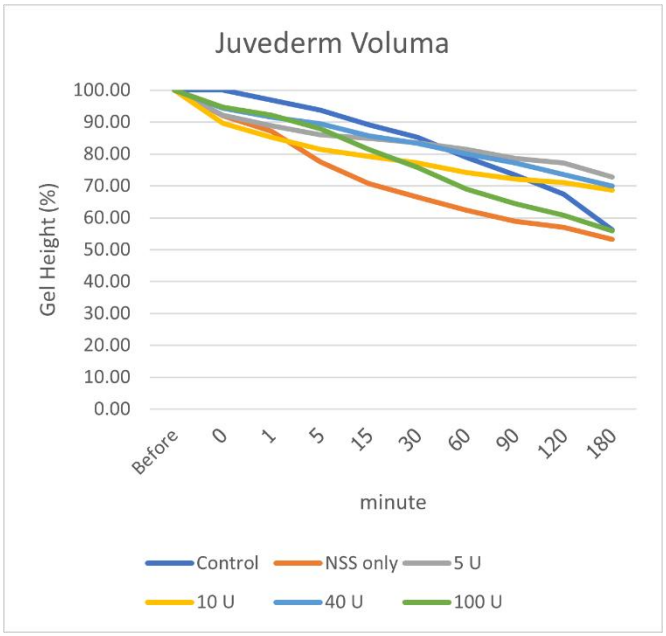


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Flore Max ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

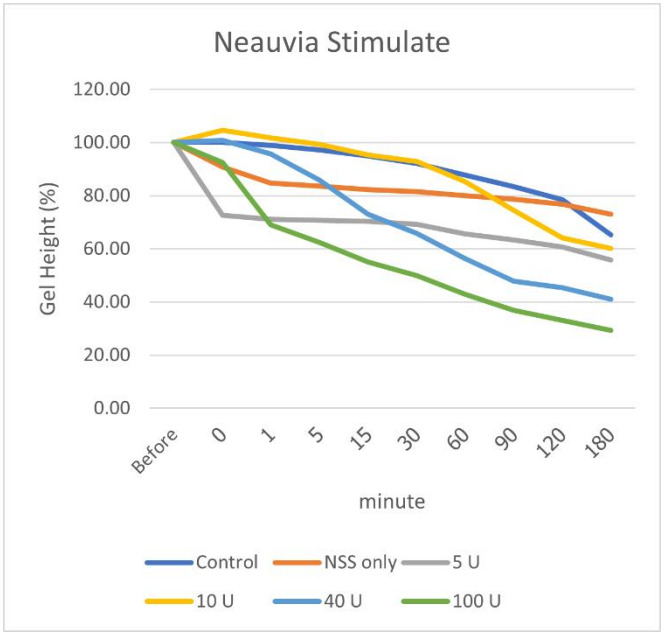


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Hyabell Ultra ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

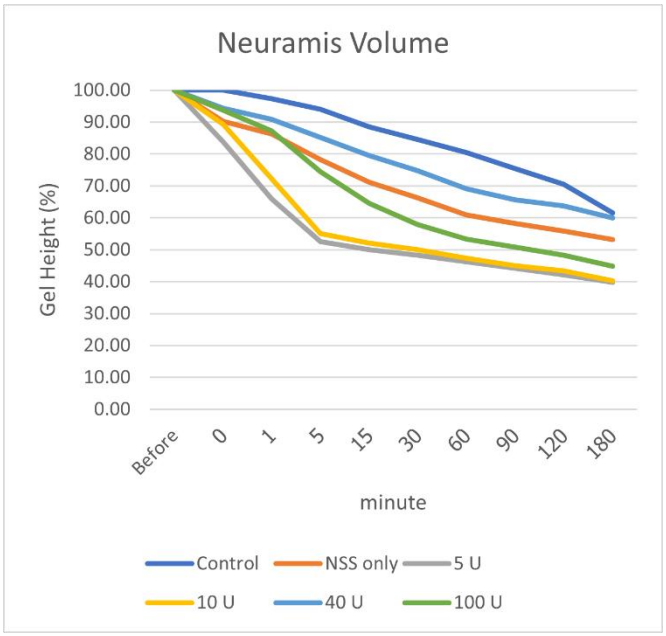


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Juvederm Voluma ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

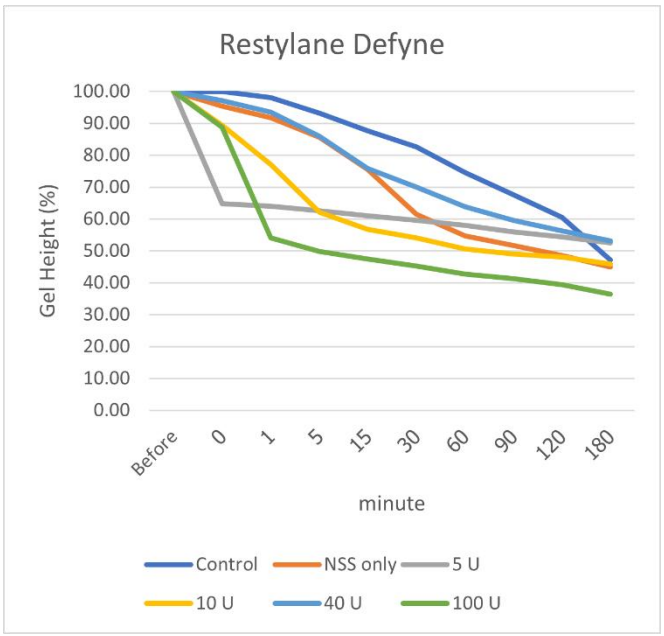


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Neauvia Stimulate ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

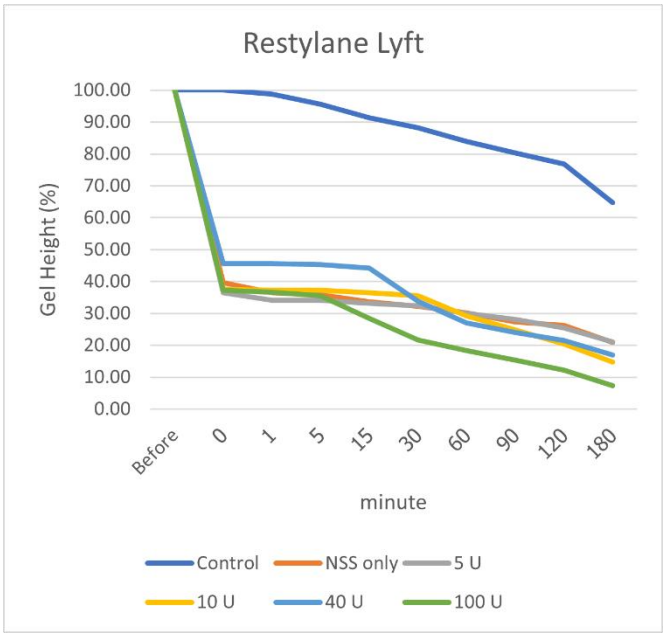


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Neuramis Volume ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

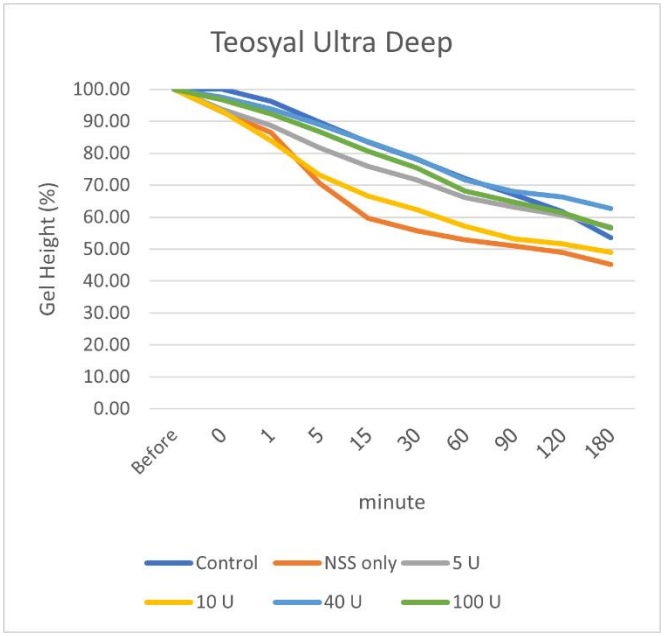


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Restylane Defyne ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

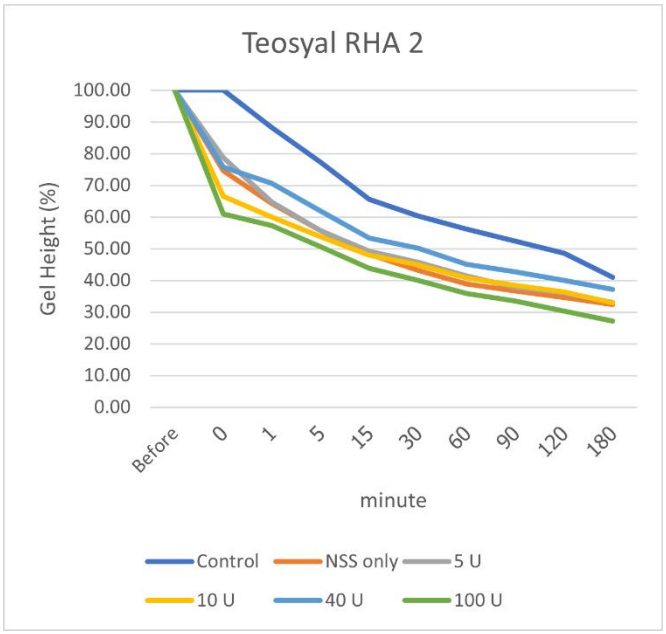


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Restylane Lyft ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

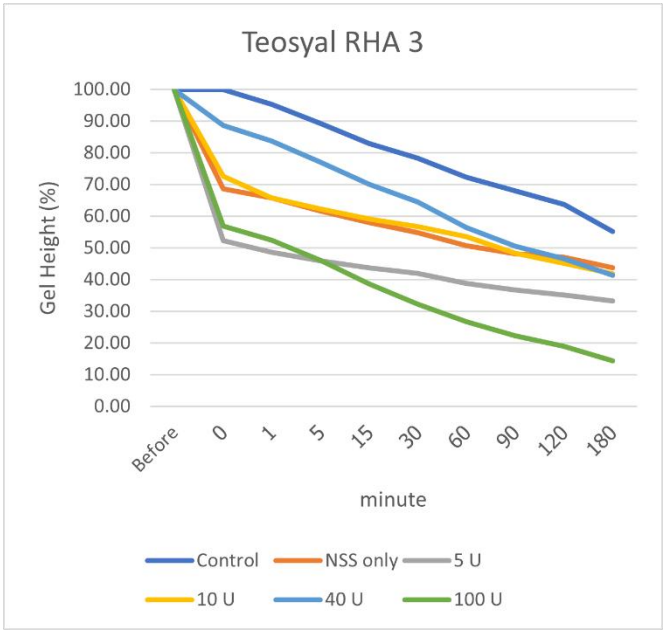


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Teosyal Ultra Deep ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

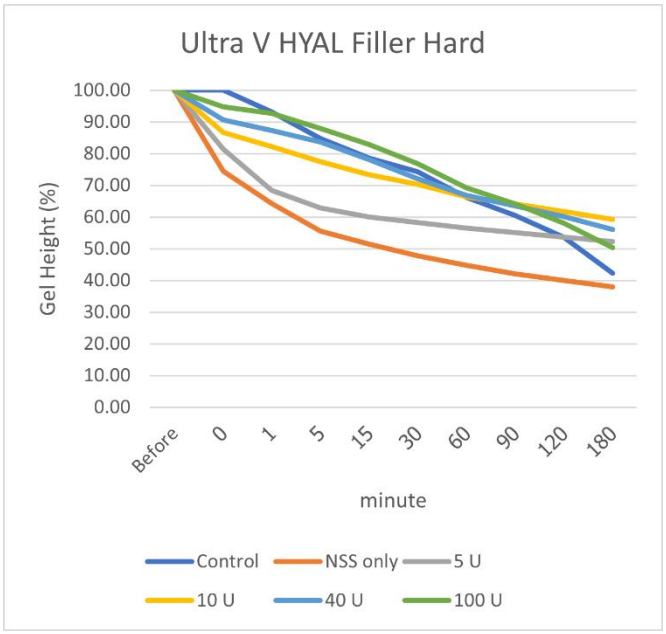


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Teosyal RHA 2 ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

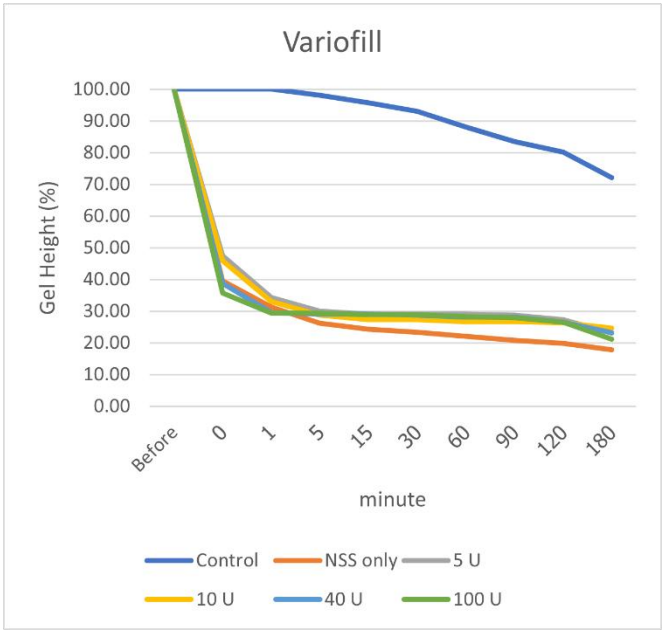


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Teosyal RHA 3 ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

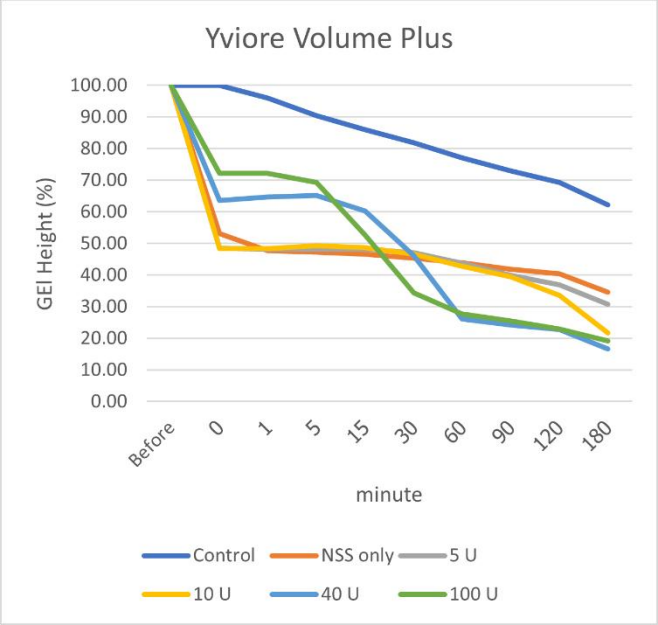


กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Ultra V HYAL Filler Hard ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส ความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ



กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Variofill ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



กราฟแสดงขนาดร้อยละความสูงของเจล Yvoire Volume Plus ก่อน-หลังฉีดเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดสความเข้มข้น 5, 10, 40 และ 100 หน่วย ที่เวลาต่างๆ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ฉ

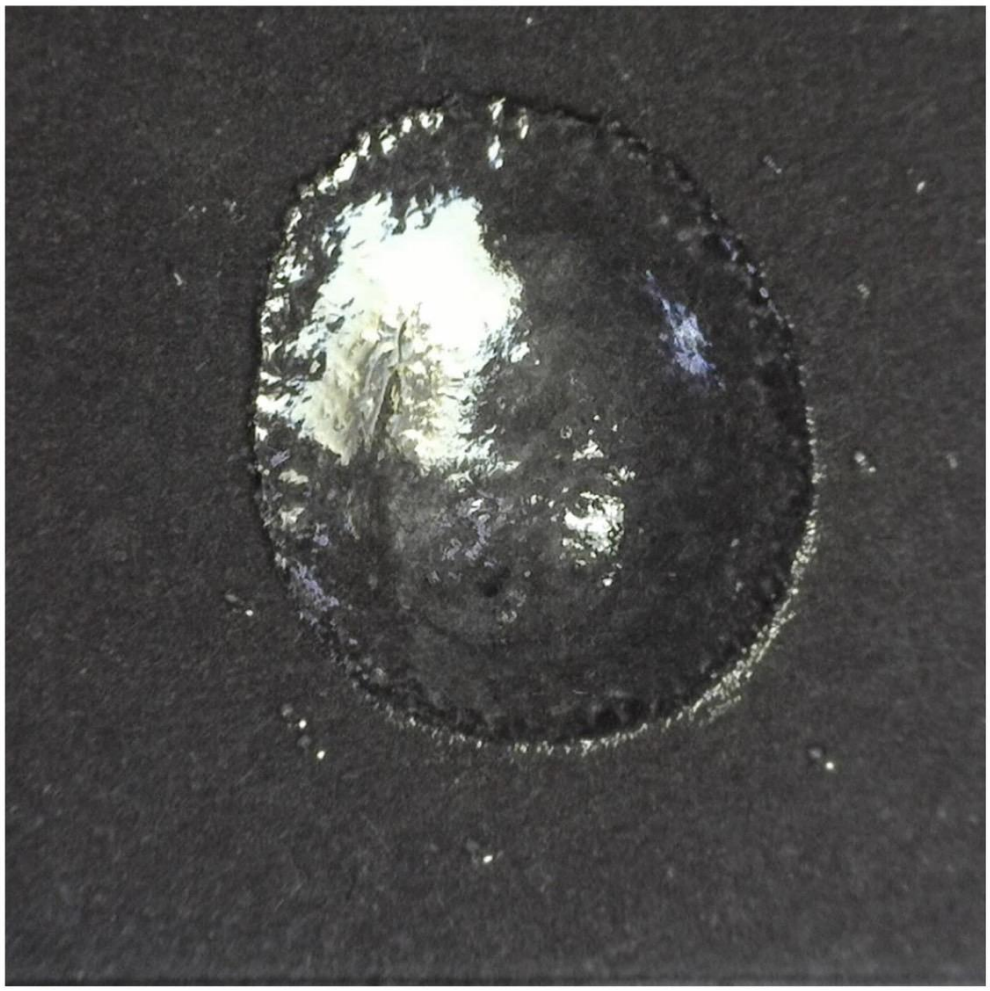
ตัวอย่างระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตัวอย่างระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ตัวอย่างระดับที่ 1 (ละลายร้อยละ 0-25)

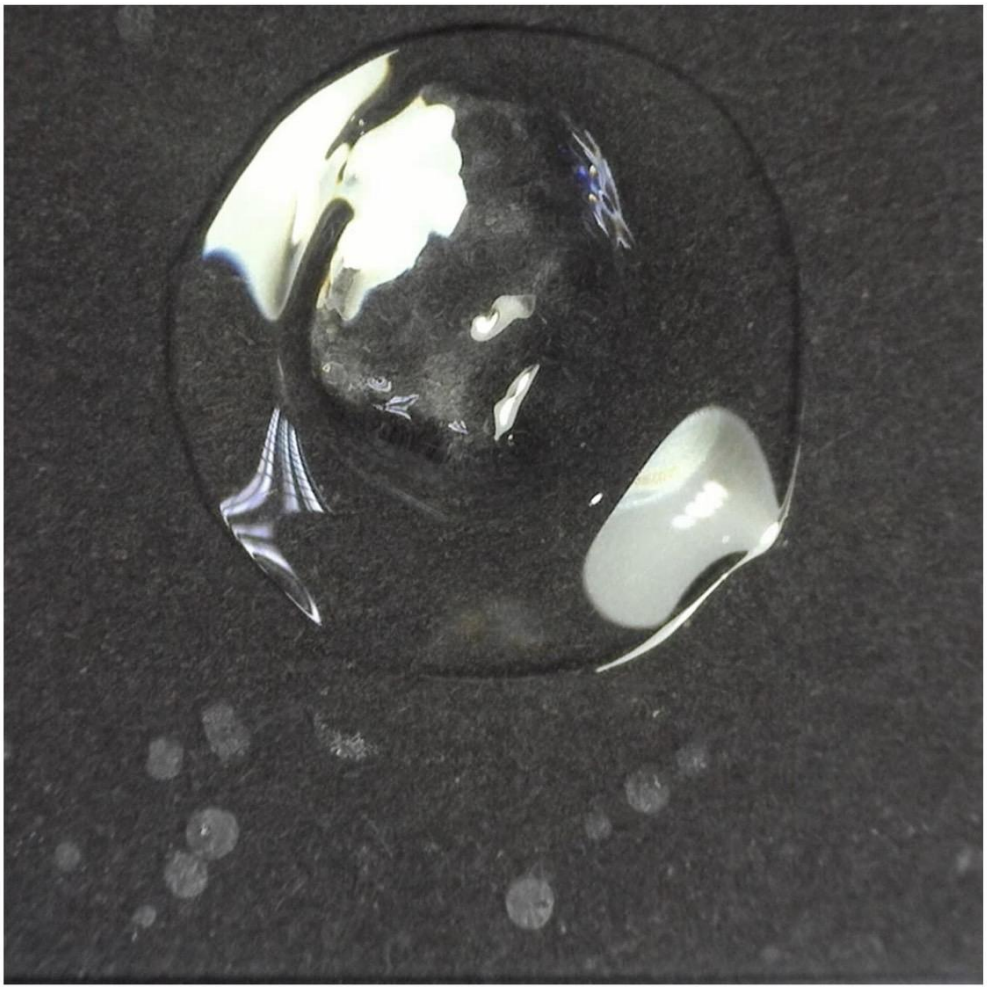
ตัวอย่างระดับ1 (ละลาย0-25%)



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตัวอย่างระดับที่ 2 (ละลายร้อยละ 26-50)

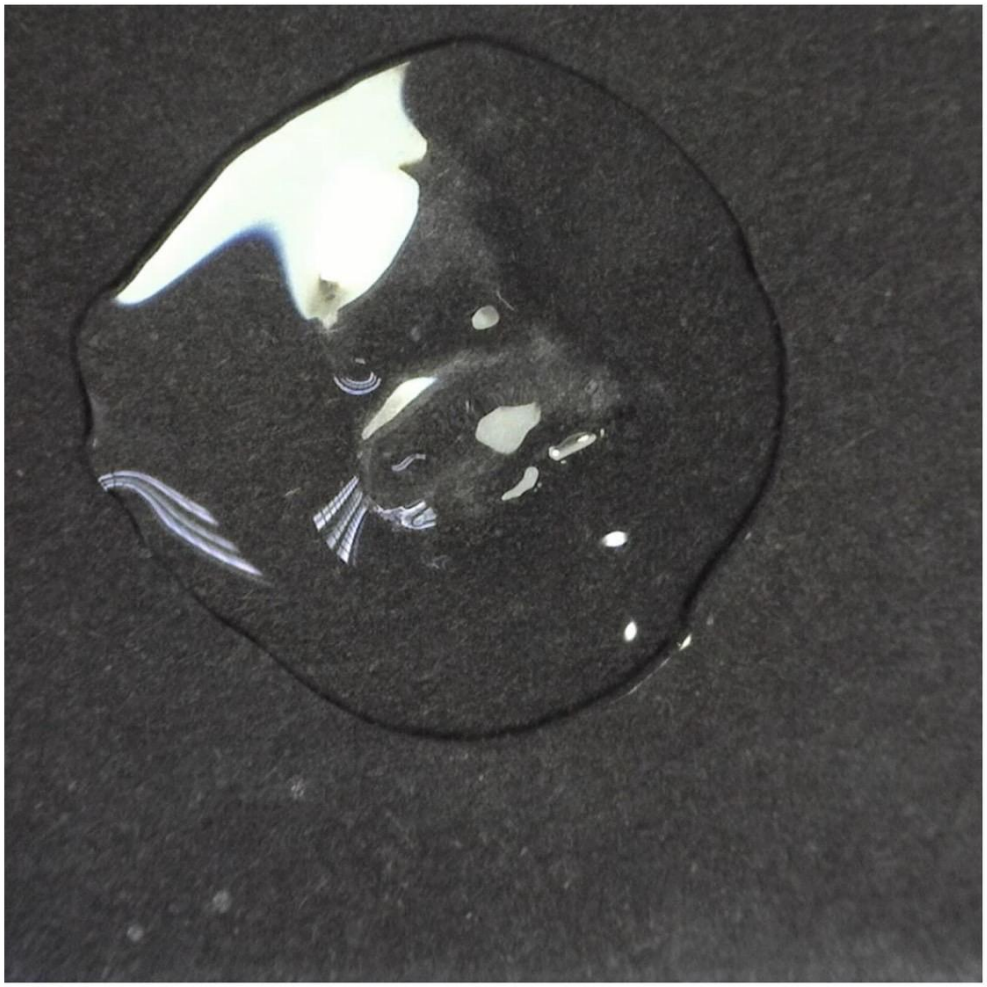
ตัวอย่างระดับ2 (ละลาย26-50%)



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตัวอย่างระดับที่ 3 (ละลายร้อยละ 51-75)

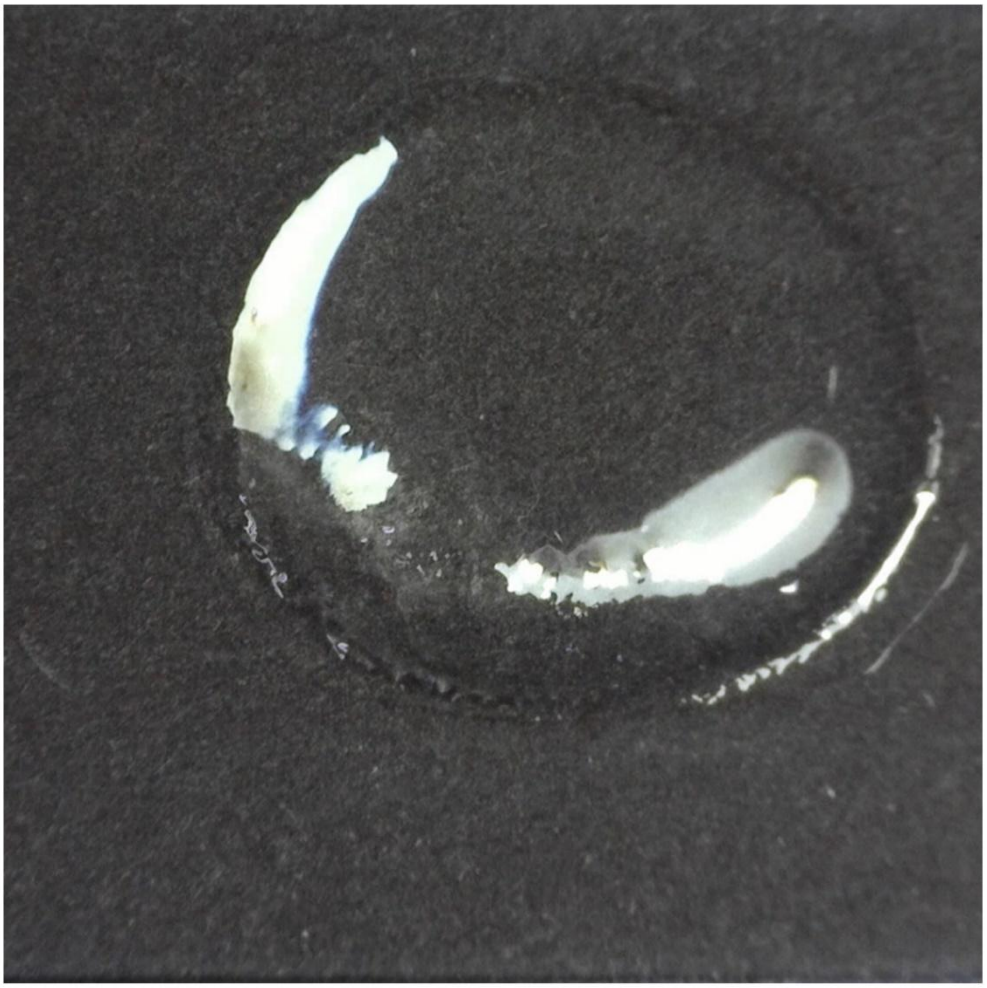
ตัวอย่างระดับ3 (ละลาย51-75%)



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตัวอย่างระดับที่ 4 (ละลายร้อยละ 76-100)

ตัวอย่างระดับ4 (ละลาย76-100%)



DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

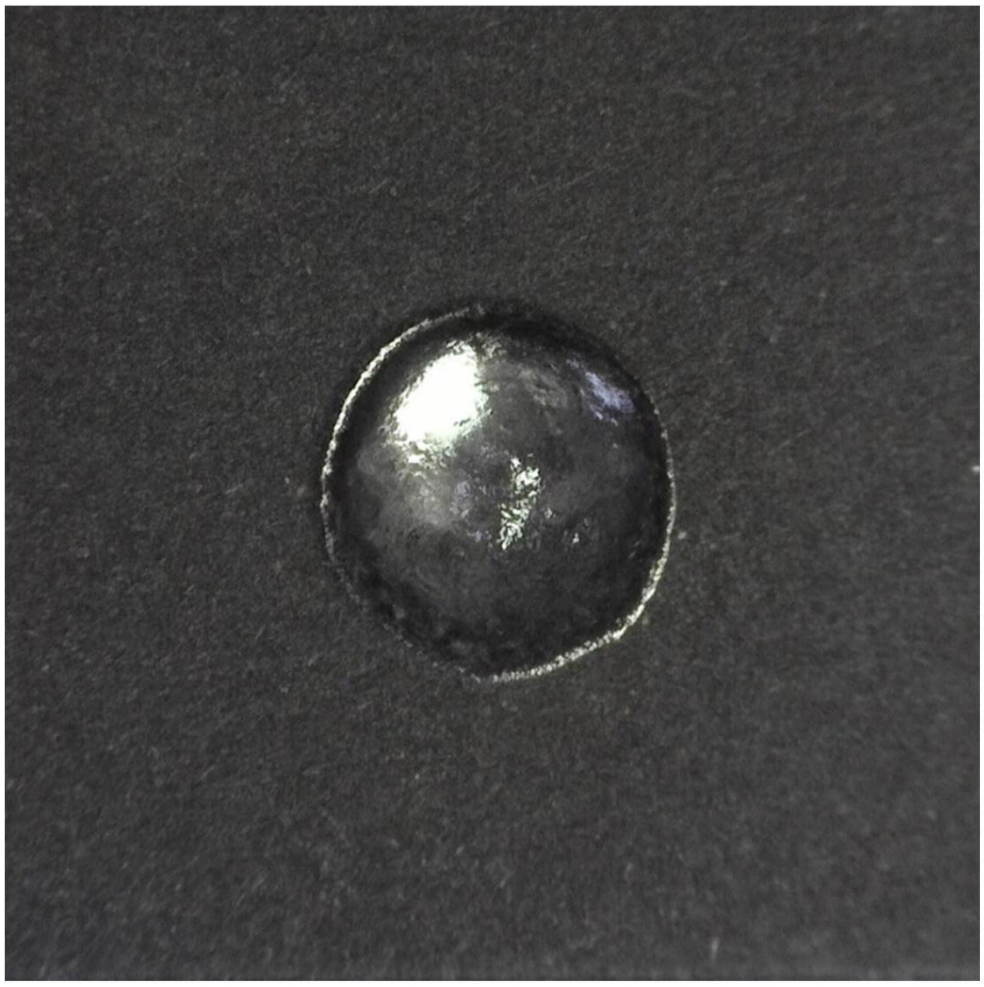
ภาคผนวก ช

ตัวอย่างแบบสอบถามประเมินระดับการละลายของ
สารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตัวอย่างแบบสอบถามประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

เลือกระดับ1-4 *



- ระดับ1 (ละลาย0-25%)
- ระดับ2 (ละลาย26-50%)
- ระดับ3 (ละลาย51-75%)
- ระดับ4 (ละลาย75-100%)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ซ

ผลการประเมินระดับการละลาย

ของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลการประเมินระดับการละลายของสารเติมเต็มกรดไฮยาลูโรนิก

ภาพที่	แพทย์1	แพทย์2	แพทย์3
1	1	1	1
2	1	2	1
3	1	2	1
4	1	2	2
5	2	3	3
6	3	4	4
7	1	1	1
8	1	1	1
9	1	1	1
10	4	4	4
11	4	4	4
12	4	4	4
13	1	1	1
14	2	3	3
15	1	3	1
16	2	4	2
17	2	3	3
18	3	3	4
19	1	1	1
20	1	1	1
21	1	1	1
22	1	2	1
23	1	4	4
24	4	4	4
25	1	1	1
26	1	1	1
27	1	1	1
28	1	1	1
29	1	4	2

ภาพที่	แพทย์1	แพทย์2	แพทย์3
30	3	4	3
31	1	1	1
32	1	2	1
33	1	3	1
34	1	3	2
35	2	3	3
36	2	3	3
37	1	1	1
38	1	1	1
39	1	2	2
40	1	2	2
41	4	4	3
42	4	4	4
43	1	1	1
44	2	2	2
45	1	2	2
46	2	2	3
47	3	3	3
48	3	3	4
49	1	1	1
50	1	1	1
51	1	2	1
52	2	2	2
53	3	2	3
54	3	2	4
55	1	1	1
56	1	1	1
57	2	1	1
58	4	4	4

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาพที่	แพทย์1	แพทย์2	แพทย์3
59	4	4	4
60	4	4	4
61	1	1	1
62	1	1	1
63	1	2	2
64	1	2	2
65	2	3	3
66	3	4	4
67	1	1	1
68	3	4	2
69	2	4	1
70	2	3	2
71	4	4	3
72	4	4	4
73	1	1	1
74	1	2	1
75	1	2	2
76	2	2	3
77	3	4	4

ภาพที่	แพทย์1	แพทย์2	แพทย์3
78	4	4	4
79	1	1	1
80	1	2	1
81	2	3	2
82	2	4	2
83	3	4	3
84	3	4	3
85	1	1	1
86	2	1	1
87	2	2	1
88	2	2	1
89	2	2	1
90	2	2	1
91	1	1	1
92	1	1	1
93	1	2	1
94	4	4	4
95	4	4	4
96	4	4	4

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – นามสกุล ธัญชนก จีระดีพลัง

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2555-2561 ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประสบการณ์ทำงาน

พ.ศ. 2565-2567 แพทย์ เดอะคลีนิกค์ คลินิกเวชกรรม

พ.ศ. 2562-2565 แพทย์ นิติพล คลินิกเวชกรรม

พ.ศ. 2561-2562 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลปทุมธานี