الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم جراحة الفم الوجه والفكين

مقارنة فعالية حمض الهيالورونيك كبير وصغير الجزيئات في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان اختصاص جراحة الوجه والفكين في كلية طب الأسنان

جامعة دمشق

إعداد الباحث:

براء محمد الحلاق

إشراف:

الأستاذ الدكتور عصام الخوري

أستاذ في قسم جراحة الفم والوجه والفكين

المشرف المشارك:

الأستاذ الدكتور منال محمد

أستاذ في قسم الأمراض الجلدية

1446 هـ – 2025 م

تصريح

- لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ كاملاً من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي.

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وعلمك ما لم تكن تعلم وكان فضل الله عليك عظيماً ﴾

صدق الله العظيم

(سورة النساء آية 113)

إهداء

إلى القلب الدافئ الذي ينبض بالحب والحنان

إلى من زرع في قلبي حب العلم أمي الغالية

إلى من استحلى مر الحياة ليذيقني حلوها

على من زرع في قلبي حب العمل أبي

إلى الذين يحزنون لحزني ويفرحون لفرحي

إلى سندي وعزوتي إخوتي

إلى توأم روحي

إلى من تحمّلت العناء وأضاءت الطريق بعطائها وحبها زوجتي

إلى عائلتي الثانية

إلى من قهرت معهم كل الصعاب والدة زوجتي وأخوها

إلى الذين استمد منهم الوفاء والإخلاص أصدقائي

شكر وتقدير Acknowledgment:

أودّ أن أعبّر عن شكري وعميق امتناني لوطني –سورية– عروس الحرية التي احتضنتني رغم ويلات الاستبداد. وأقدم شكري الجزيل لأبنائها وشعبها العريق وأخص ثوّارها وشهداءها الأبرار.

كما اتقدّم بالشكر لجامعتي –جامعة دمشق– منارة العلم ورائدة البحث والتطوير.

وأتقدّم بعظيم شكري وامتناني إلى استاذي المشرف الأستاذ عصام الخوري الذي كان أخاً ومعلماً. كان لتعليماته ونصائحه بصمة واضحة في جميع مراحل دراستي. ولم يدّخر جهداً في متابعة هذه الدراسة لترى النور. فجزاه الله عني خير الجزاء.

كما أشكر الأستاذة الدكتورة منال محمد لقبولها المشاركة في الإشراف على هذا البحث وكان لتوجيهاتها ونصائحها الأثر الكبير في هذه الدراسة. فلها مني جزيل الشكر والتقدير.

كما أشكر الأساتذة أعضاء لجنة الحكم على قبولهم تحكيم وإغناء هذا البحث. واخص بالذكر الأستاذ الدكتور عمر حشمة لدوره في قسم جراحة الوجه والفكين وفضله عليّ في جميع مراحل دراستي. وأشكر الأستاذ أنور الحسنية الأستاذ في قسم الجراحة التجميلية على قبوله تحكيم الأطروحة وإضافة خبرته العلميّة والعمليّة.

قائمة المحتويات – الفهرس (list of content):

الجزء التمهيدي.....3
1- مشكلة البحث (research problem):.....5
2- تساؤلات البحث (Research Questions):.....5
3-أهداف البحث (Objectives of The Research):.....6
4-أهمية البحث (Importance of The Research):.....6
5- مسوغات البحث (Research Rational):.....7
1. الدراسة المرجعية (Literature Review):.....9
1- تعاريف (Definitions):.....9
1-1 تعريف التجاعيد الحركية (Dynamic wrinkles):.....9
1-2 تعريف التجاعيد الساكنة (Static Wrinkles):.....9
1-3 مشعر (WSRS) (wrinkle severity rating scale) أو مشعر التجاعيد الوجهية:.....9
1-4 خطوط ماريونيت أو الطية الخدية الذقنية (Marionette lines or melomental folds):.....10
2- شيخوخة المنطقة حول الفموية:.....11
2-1 التغيرات بالنسج الرخوة:.....12
2-2 التغيرات بالنسج الصلبة:.....13
3- تشريح المنطقة حول الفموية:.....16
3-1 العضلات حول الفموية:.....16
3-1-1 العضلة الدويرية الفموية:.....18
3-1-2العضلة الرافعة لزاوية الفم:.....19

3-1-3 العضلية الوجنية الكبرى:.....19
3-1-4 العضلة المبوقة:.....19
3-1-5 العضلة الضحكية:.....20
3-1-6 العضلة الخافضة لزاوية الفم:.....20
3-1-7 عضلة البلاتيسما الجزء المرتكز على العماد:.....20
3-1-8 العضلة الرافعة للشفة العلوية وجناح الأنف:.....20
3-1-9 العضلة الرافعة للشفة العلوية.....21
3-1-10 الوجنية الصغرى:.....21
3-1-11 العضلة الخافضة للشفة السفلية:.....21
3-1-12 العضلة الذقنية:.....21
3-1-13 عضلة البلاتيسما الجزء المرتكز على الشفة (العضلة الجلدية للعنق أو المسطوحة):.....22
3-2 الأعصاب:.....22
3-2-1 الأعصاب الحسية:.....22
3-2-2 الأعصاب المحركة:.....23
3-3 التروية الدموية:.....23
3-3-1 الشريان تحت الذقني:.....24
3-3-2 الشريان الشفوي السفلي:.....24
3-3-3 الشريان الشفوي العلوي:.....24
3-3-4 الشريان تحت الحجاج:.....25
3-3-5 الشريان الذقني:.....26
4- لمحة تاريخية عن المواد المالئة:.....27
4-2 الكولاجين:.....29

4-2-1 الكولاجين البقري:.....29
4-2-2 الكولاجين من الخنازير:.....29
4-2-3 الكولاجين من أصل بشروي:.....30
5- حمض الهيالورونيك:.....31
5-1 حمض الهيالورونيك كمادة مالئة:.....32
5-3 البنية الكيميائية:.....33
5-4 طول السلسلة والمنشأ.....34
5-5 الانحلال بالماء:.....35
5-6طريقة التصنيع:.....35
5-7 درجة الوصل بين الجزيئي:.....39
5-8 قساوة الجيل:.....41
5-9 التماسك:.....42
5-10حجم الجزيئات:.....46
5-11 الأثر البيولوجي:.....48
5-12-2 مضادات الاستطباب:.....51
5-13 الاختلاطات التالية للحقن:.....52
5-13-1ردود الفعل فرط التحسسية:.....53
5-13-2 الحوادث الوعائية:.....53
5-13-3الإنتان:.....53
5-13-4العقيدات المتأخرة:.....53
5-13-5 الكدمات:.....54
2. أدوات البحث، ومنهجيته 56

(Materials and Methods) 56
2. أدوات البحث، ومنهجيته (Materials and Methods): 57
2-1 تصميم الدراسة (study design): 57
2-2 مكان إجراء البحث (Study Setting): 57
2-3 عينة البحث (Study Sample): 57
2-3-1 تقدير حجم العينة (Estimation Of Sample Size): 57
2-3-2 وصف العينة (Sample Characteristics): 59
2-3-3 التعشية (Randomization): 59
2-3-4 معايير اختيار أفراد العينة (Selection Criteria of the Sample) 60
2-4 مواد البحث (Materials of Research): 62
2-4-1 أدوات العمل السريري (clinical procedure instruments): 62
2-5 منهجية البحث (Research Method): 64
2-5-1 قبول المرضى: 64
2-5-2 مرحلة الإجراء العلاجي: 64
2-6 التقييم والدراسة السريرية (Evaluation and Clinical Study) 69
2-6-1 تقويم عمق التجاعيد: 69
2-6-2 تقويم رضا المرضى: 71
2-6-3 حالات سريرية منجزة ضمن البحث 75
2-7 الدراسة الإحصائية (Statistical Study): 77
2-7-1 فرضيات البحث (Research Hypothesis): 77
2-7-2 التحليل الإحصائي (Statistical Analysis): 77
3- النتائج والتحاليل الإحصائية (Results and Statistical Analysis): 81

3-1 دراسة مشعر التجاعيد الوجهية(WSRS) (Wrinkle Severity Rating Scale):..... 81

3-2دراسة مشعر مقياس تحسن الشكل الجمالي الدولي (Global Aesthetic Improvement Scale) 87

4- المناقشة (Discussion):..... 94

4-1 مناقشة بروتوكول البحث (Discussion of the research protocol):..... 94

4-1-1 مناقشة فكرة البحث (Discussion of The Research Idea):..... 95

4-1-2 مناقشة معايير إدخال واستبعاد المرضى (Discussion of the Inclusion and Exclusion Criteria):..... 97

4-1-3 مناقشة مواد البحث ومنهجيته (Discussion of the Research Materials and Methods):..... 98

4-2 مناقشة نتائج البحث: 99

4-2-2 مناقشة نتائج مشعر مقياس تحسن الشكل الجمالي الدولي: 103

(global improvement aesthetic scale) (GAIS)..... 103

5- الاستنتاجات (Conclusions):..... 107

6- المقترحات والتوصيات (suggestions and recommendations): 109

6-1 المقترحات:..... 109

6-2 التوصيات (recommendations): 109

7. المراجع..... 110

(References)..... 110

قائمة الأشكال (list of figures):

1 درجات مشعر التجاعيد الوجهية 10
2 الطيات الوجهية الرئيسية.....11
3 التغيرات بالنسج الرخوة الحاصلة مع التقدم بالعمر 15
4 العضلات حول الفموية.....18
5 تفرعات الشريان الشفوي العلوي 25
6 الشريان الذقني والتفاغر مع الشريان الشفوي السفلي.....27
7 البنية الكيميائية لوحدة بناء حمض الهيالورونيك.....34
8البنية الكيميائية لأحد أمكنة الوصل المحتملة لسلاسل حمض الهيالورونيك.....37
9 البنية الكيميائية لحمض الهيالورونيك ذو نسبة الوصل 4% 37
10 صورة فوتوغرافية لحمض الهيالورونيك توضح مفهوم التماسك 42
11 صورة مجهرية على المجهر الماسح توضح نعومة جزيئات حمض الهيالورونيك 44
12 مقدار التشوه الحاصل عند التعرض لإجهادات فيزيائية.....45
13 مساحة السطح الخارجي وعلاقتها بحجم الجزيئات.....47
14 صورة مجهرية لحمض الهيالورونيك بعد حله بالماء وتلوينه بزرقة التولدين.....48
15 واجهة برنامج G*power في حساب حجم العينة..... 58
16 الأدوات والمواد المستخدمة في الإجراء السريري 63
17 تخطيط التجاعيد على جلد المريض 65
18 حقن المادة المالئة ضمن التجعيدة.....67
19 تحسن مظهر التجعيدة بعد الحقن مباشرة.....68
20 بطاقة تسجيل مشعر عمق التجاعيد.....70
21 بطاقة تسجيل مشعر مقياس التحسن الجمالي.....72
22 نموذج الموافقة المستنيرة.....74
23 المعالجة بحمض الهيالورونيك صغير الجزيئات.....75
24 المعالجة بحمض الهيالورونيك كبير الجزيئات.....76

قائمة الجداول (list of tables):

رقم الجدول	وصف الجدول	الصفحة
1	المواد الشائعة التي تزيد من الكدمات	55
2	الإحصاء الوصفي لعمر مريضات الدراسة	79
3	الإحصاء الوصفي لقيم مشعر التجاعيد الوجهية لكل مجموعة في كل زمن	81
4	دراسة درجات مشعر (WSRS)في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة	83
5	المقارنات الثنائية لدرجات مشعر (WSRS) بين فترات المراقبة	85
6	الإحصاء الوصفي لقيم مشعر مقياس التحسن الجمالي الدولي (GAIS) لكل مجموعة في كل زمن	87
7	دراسة درجات مشعر (GAIS)في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة	89
8	المقارنات الثنائية لدرجات مشعر (GAIS) بين فترات المراقبة	90

قائمة المخططات (List of charts):

1 درجات مشعر (WSRS) في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة 86

2 درجات مشعر (GAIS) في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة 91

3 درجات مشعر (WSRS) خلال فترات المراقبة في دراسة (Beer 2007) 102

قائمة الاختصارات (list of abbreviations):

الاختصار	المصطلح باللغة العربية	المصطلح باللغة الإنكليزية
BDDE	الإيثر ثنائي الغليسيديل بوتانيديول	1,4-butanediol diglycidyl ether
BDPE	الإيثر ثنائي (البروبان 2,3 الديوليل) بوتانيديول	1,4-butanediol di-(propan-2,3-diolyl) ether
DVS	السلفون ثنائي الفينيل	Divinyl sulfone
FDA	منظمة الغذاء والدواء الأمريكية	Food and Drug Administration
GAIS	مشعر مقياس تحسن الشكل الجمالي الدولي	Global Aesthetic improvement scale
N	عدد وحدات سلسلة الحمض	Numbers of Monomers
WSRS	مشعر التجاعيد الوجهية	wrinkle severity rating scale

الملخص

خلفية البحث: ظهرت العديد من الأدلة العلمية التي تدعم اســـتخدام حمض الهيالورونيك في معالجة التجاعيد الوجهية وملء النسـج الرخوة في سـياق تجميل الوجه. يمكن تفسـير فعالية هذه المادة بالخواص البيولوجية المفيدة وخواصها الفيزيائية المقبولة التي تؤمن دعم جيد للنسج الرخوة بالإضافة إلى قابليتها للامتصاص على مدى زمني كافي يمنحها الأفضلية على مواد الملء الأخرى.

أصـبحت المعالجات التجميلية غير الجراحية أكثر طلباً وانتشـاراً في العقود الأخيرة. حيث أصـبح حمض الهيالورونيك أكثر مواد ملء الجلد اســـتخداماً. نظراً لاختلاف الأداء الســـريري لحمض الهيالورونيك وفقا لطريقة التصـنيع والتركيز والحجم الجزيئي كان لا بد من الوقوف على الحجم الجزيئي المفضـل لكل منطقة تشـريحية على حدة. حيث تتمتع المنطقة حول الفموية ببنية تشـريحية معقدة نسـبيا فإن كثرة العضـلات وتداخل وظائفها والتروية الدموية العالية تجعل من اختيار مواصفات حمض الهيالورونيك بشكل دقيق أمراً ضرورياَ.

كما أن موضـوع ديمومة المادة المالئة واستمراريتها هو موضـوع يهم المرضـى والممارسين على حد سواء، وقد يكون في بعض الحالات هو المحدد لنوع المادة وخواصـــها. حيث إن اختلاف الحجم الجزيئي قد يكون أحد أهم العوامل المؤثرة في قدرة حمض الهيالورونيك على دعم النســج الرخوة كما أنه من الممكن أن يؤثر على معدل البقاء.

هدف هذه الدراســـة: التقييم والمقارنة بين حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وصـــغير الجزيئات بعد حقنه في منطقة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت.

مواد البحث وطرائقه: شملت هذه الدراسة السريرية المضبوطة المعشاة التقدمية على 20 مريضة. تم توزيعهم على مجموعتين بشكل عشوائي. كل المشاركين في التجربة يعانون من تجاعيد حول فموية وخطوط ماريونيت متوسطة

إلى شديدة (تقيس على مشعر WSRS من 3 إلى 5). تمت التعشية باستخدام سحب الورقة. تحت التخدير الناحي في المجموعة الأولى تم حقن حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات تحت الجلد. أما في المجموعة الثانية تم حقن حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات من نفس الشركة المصنعة مع المحافظة على نفس التركيز ونفس نسبة الوصل بين الجزيئي.

تم تقييم النتائج على مشعر WSRS مباشرة بعد الحقن وبعد أسبوع وبعد 3 أشهر. كما تم استخدام مشعر GIAS لتقييم رضى المرضى في الفواصل الزمنية نفسها.

النتائج: أظهرت نتائج هذا البحث أن عمق التجعيدات حول الفموية وخطوط ماريونيت قد انخفضت بشكل مهم في كلا المجموعتين في الفواصل الزمنية بعد الحقن وبعد أسبوع وبعد ثلاثة أشهر. كما أظهرت وجود فرق مهم من الناحية الإحصائية بين المجموعتين فقط في عند المقارنة بعد ثلاثة أشهر. حيث كانت الأفضلية لمجموعة كبير الجزيئات.

الاستنتاجات: استخدام حمض الهيالورونيك بنوعيه صغير الجزيئات وكبير الجزيئات أظهر تحسّن واضح في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت. أظهرت مجموعة كبير الجزيئات ديمومة أكبر للنتائج بالمقارنة مع الحمض صغير الجزيئات.

كلمات مفتاحية: خطوط ماريونيت – حمض الهيالورونيك – التجاعيد حول الفموية

الجزء التمهيدي

(Introduction)

الجزء التمهيدي

يعتبر تجميل الوجه واحداً من المواضيع التي تحظى بالاهتمام سواء من قبل المرضى أو الممارسين. ولطالما شغل هذا الموضوع حيزاً واسعاً من الاهتمام نظرا لأهمية الوجه كوسيلة للتعبير والتواصل. إن الجمال هو مفهوم نسبي يختلف وفق لانطباع كل شخص. حيث يمكن تعريفه بأنه انطباع جيد عن الشكل الخارجي وفقا لتصورات مكتسبة من الخلفيات الاجتماعية والثقافية. على الرغم من ذلك حاول العديد من الفنانين والباحثين في المجال الطبي إيجاد معايير للجمال يمكن قياسها. كانت هذه المفاهيم تدور حول أبعاد الوجه والتناظر وتناسب الأبعاد وقربها من القيم المتوسطة.

شهدت العقود الثلاث الماضية تغيراً واضحاً في مجال التجميل. حيث أصبحت التداخلات غير الجراحية أو ذات التداخل الأصغري هي الغالبة. يعتبر هذا الأمر نتيجة طبيعية لرغبات المرضى بتحسين المظهر دون الخضوع لجراحات وما تحمله من مخاطر واختلاطات. ففي عام 1997 كانت 46% من الإجراءات التجميلية جراحية. بينما في عام 2010 كانت 83% من جلسات المرضى غير جراحية. وما تزال هذه النسبة في ازدياد حتى عام 2016(2010 .P). . في العام 2004 وهو العام الأول بعد الموافقة على استخدام حمض الهيالورونيك غير الحيواني كمادة مالئة (Restylane) كانت معظم الإجراءات تتضمن البوتكس A (2,837,346 حقنة) وعدد أقل من الإجراءات يشمل حقن حمض الهيالورونيك على شكل جيل (882469 حقنة)(2010 .P).

تم التوافق في الآونة الأخيرة على أهمية استعادة الحجم أيضا وليس فقط البنية ثنائية البعد باستخدام المشرط. بل ويمكن لبعض العمليات الجراحية أن تفاقم مشكلة نقص الحجم الواضحة.(Little 2000) تحقق المواد المالئة للجلد زيادة حجم النسج الرخوة عبر الوسائل غير الجراحية باستخدام مواد الحقن القابلة للامتصاص يمكن لها أن تعيد حيوية الوجه ومظهر الشباب عبر ملئ الميازيب والتجاعيد. كما أنها تعتبر آمنة وفعالة لكلا الجنسين وكافة العروق والإثنيات. حاولت العديد من الدراسات بعد هذا العام إيجاد أفضل نوع من المواد في كل منطقة تشريحية على حدة. معظم هذه الدراسات تمحورت حول

الميــزاب الشــفوي الأنفــي مقارنــة بــين حمــض الهيالورونيــك ذو الجزيئــات الكبيــرة وحمــض الهيالورونيــك ذو الجزيئات الصغيرة (Cohen, Dayan et al. 2013).

1- مشكلة البحث (research problem):

على الرغم من شيوع استخدام حمض الهيالورونيك في معالجة التجاعيد الوجهية، إلا أنه هنالك نقص في التوصيات الموجودة وتحديد الحجم الجزيئي الأفضل في كل منطقة من مناطق الوجه. كما أن دور الحجم الجزيئي في ديمومة النتائج يحتم على الباحثين دراسة حجوم مختلفة من أجل إيجاد الحجم الجزيئي الأفضل في مختلف مناطق الوجه. فضلا عن قصور الحجوم الجزيئية الحالية، خاصة المنخفضة منها، عن تحقيق نتائج مرضية ثابتة على المدى الطويل. كما أن الجهد المبذول في هذا المجال تناول بشكل مكثف الطية الأنفية الشفوية على الرغم من أن الطية الخدّية الذقنيّة (خطوط ماريونيت) (Marionette lines) قد تكون أكثر تأثيرا على المظهر الجمالي للوجه كونها تظهر بأعمار أكبر.

2- تساؤلات البحث (Research Questions):

وفقا لضوء مشكلة البحث سابقة الذكر يمكن طرح التساؤلات البحثية الآتية:

- هــل يعتبــر حمــض الهيالورونيــك بنوعيــه كبيــر الجزيئــات وصــغير الجزيئــات فعــالاً فــي معالجــة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت؟
- هــل يتفــوق حمــض الهيالورونيــك كبيــر الجزيئــات علــى حمــض الهيالورونيــك صــغير الجزيئــات مــن ناحية الديمومة عند استخدامه في معالجة التجاعيد حول الفموية؟
- هــل يتفــوق حمــض الهيالورونيــك كبيــر الجزيئــات علــى حمــض الهيالورونيــك صــغير الجزيئــات مــن ناحية رضى المرضى عن نتائج المعالجة؟

3-أهداف البحث (Objectives of The Research):

يهدف هذا البحث بشكل رئيسي إلى دراسة فعالية حمض الهيالورونيك في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت. كما يهدف إلى مقارنة بين حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وصغير الجزيئات في معالجة تجاعيد المنطقة حول الفموية من حيث الديمومة وفقا لمشعر التجاعيد الوجهية ومن حيث رضى المرضى وفقا لمشعر مقياس التحسن الشكل الجمالي الدولي.

4-أهمية البحث (Importance of The Research):

تنبع أهمية هذا البحث من كون حمض الهيالورونيك مادة فعالة في علاج التجاعيد الوجهية. ونظرا لتزايد الطلب على المعالجات التجميلية غير الجراحية في الآونة الأخيرة، وكثرة أنواع المواد المالئة المطروحة في الأسواق التجارية ذات الحجوم الجزيئية المتنوعة أصبح من الضروري إيجاد المادة التي تحقق الأداء السريري الأمثل دون حدوث اختلاطات. كما أن التجاعيد الوجهية تعتبر محرك رئيسي للمرضى لطلب المعالجات التجميلية مصحوبين بتوقعات عالية من حيث النتائج وديمومتها.

5- مسوغات البحث (Research Rational):

إن البحث عن مواصفات مادة الملء المثالية في معالجة شيخوخة مناطق الوجه المختلفة لطالما كان تساؤل يشغل جراحي الوجه والفكين وممارسي التجميل. وإن غاية البحث هي رفد قواعد البيانات العلمية بنتائج وتوصيات تصب في صالح الأطبّاء والمرضى على حد سواء. الإجابة على تساؤلات البحث تهدف إلى الحصول على توصيات تحسّن من النتائج التجميلية للمعالجة بحمض الهيالورونيك وتخفف من الاختلاطات.

إن المسوّغ الرئيسي لهذا البحث هو اختبار فعالية حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وصغير الجزيئات في تصحيح التجاعيد الوجهية في الثلث السفلي من الوجه وخاصة التجعيدة الممتدة من زاوية الفم وحتى حافة الذقن (خطوط ماريونيت). بالإضافة لمقارنة النوعين السابقين من حيث الفعالية والديمومة.

1. الدراسة المرجعية:

(Literature Review)

1. الدراسة المرجعية (Literature Review):

1- تعاريف (Definitions):

يمكن تصنيف التجاعيد على الجلد إلى نوعين رئيسين، تجاعيد ساكنة وتجاعيد حركية أو ديناميكية.

1-1 تعريف التجاعيد الحركية (Dynamic wrinkles):

هي تجاعيد تظهر في جميع الأعمار أثناء القيام بالتعابير الوجهية نتيجة لتقلص العضلات الداعمة وتطبيق قوى ضغط على الجلد وتكتل الجلد في منطقة معينة(Genzer and Groenewold 2006, Mazza, Papes et al. 2007). يتناسب كل من شكل وعمق هذه التجعيدات مع مقدار الشد العضلي حيث تزول بالاسترخاء.

1-2 تعريف التجاعيد الساكنة (Static Wrinkles):

التجاعيد الساكنة أو الدائمة هي تجاعيد تظهر بغض النظر عن شد عضلات التعبير الوجهية. تظهر عادة بأعمار الثلاثين فما فوق وتزداد عمقا مع التقدم بالعمر. تحصل هذه التجاعيد بسبب نقص الحجم الناجم عن نقص الكولاجين أو تهدل الشحوم وقلة مرونة الجلد الذي يحصل كنتيجة لعدة عوامل مثل التقدم في العمر والأذية الناجمة عن أشعة الشمس أو التدخين أو تعمق التجاعيد الحركية(Kuwazuru, Miyamoto et al. 2012, Zhao, Feng et al. 2020).

1-3 مشعر (wrinkle severity rating scale) (WSRS) أو مشعر التجاعيد الوجهية:

هو مشعر مكون من خمس درجات لتصنيف التجاعيد الوجهية وفقاً للعمق على الصور الضوئية. أصبح هذا المشعر معتمدا من قبل الباحثين في مجال التجاعيد الوجهية واستخدم بكثرة خاصة في تقييم الميزاب الأنفي الشفوي. يعطي المشعر موثوقية عالية وقابل للتكرار(Day, Littler et al. 2004). كما أنه يوجد فرق ملاحظ سريريا بين درجات المشعر. انظر الشكل (1)

- الدرجة 1: لا يوجد تجعيدة ظاهرة. ويكون الجلد مستمرا
- الدرجة 2: تجعيدة ضحلة ولكن ظاهرة مع أثر بسيط.
- الدرجة 3: تجعيدة متوسطة العمق تظهر في الحالة الطبيعية
- الدرجة 4: تجعيدة طويلة وعميقة، واضحة على الوجه، عمق أقل من 2 ملم وتظهر حتى مع شد الجلد
- الدرجة 5: تجعيدة طويلة وعميقة جدا، من 2 إلى 4 ملم، يظهر شكل V حتى مع شد الجلد

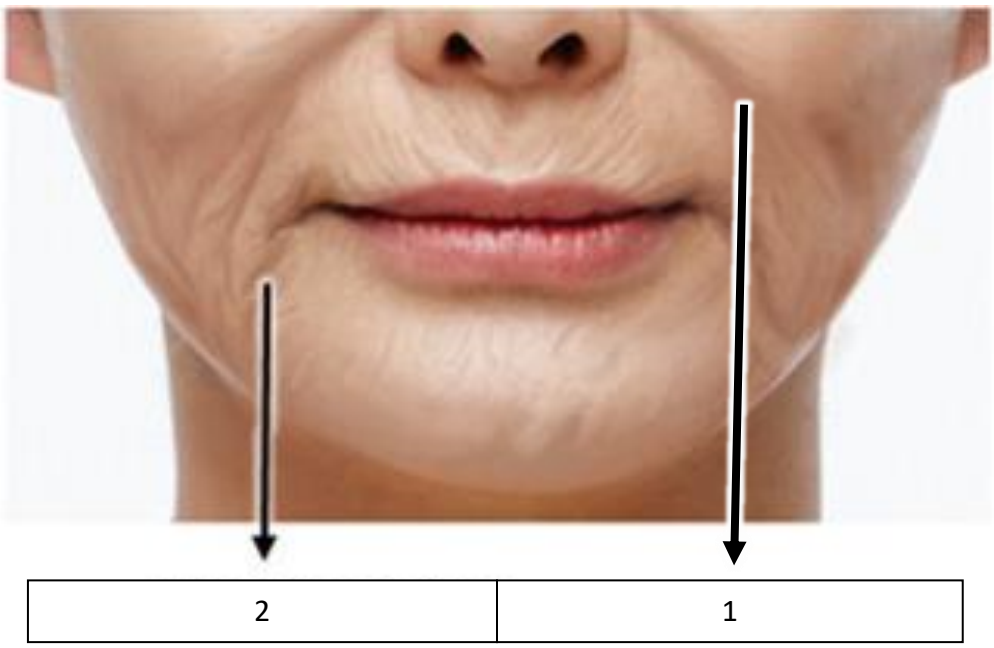


[1]

الشكل (1) درجات مشعر التجاعيد الوجهية(Day, Littler et al. 2004)

1-4 خطوط ماريونيت أو الطية الخدية الذقنية (Marionette lines or melomental folds):

هي التجعيدة الممتدة من زاوية الفم باتجاه الذقن. تعطي هذه التجعيدة مظهر الحزن(Kim, Seo et al. 2016) وهي خطوط عمودية طولية تمثل حدود الذقن جانبيا(Meneghini and Biondi 2012) كما في الشكل (2). مصطلح ماريونيت من اللغة الفرنسية يعني الدمية التي يتم تحريكها بالخيوط ومن المرجح أن التسمية جاءت بسبب حفر هذه التجاعيد على الدمى الخشبية لإعطائها مظهر ثلاثي أبعاد. تظهر هذه التجعيدة بسبب ارتخاء الأربطة المرتبطة بالجلد وتهدل النسج المجاورة(De Maio and Rzany 2007).



الشكل (2) الطيات الوجهية الرئيسية

1) الطية الأنفية الشفوية 2) خطوط ماريونيت أو الطية الخدية الذقنية (Hong, G. W., Kim, 2024)

2- شيخوخة المنطقة حول الفموية:

من أجل معالجة تجميلية ناجحة للمنطقة حول الفموية لا بد من فهم التغيرات الناجمة عن التقدم بالعمر.

تبرز أهمية المنطقة الفموية في دورها الهام في التواصل غير اللفظي والتواصل النفسي خاصة أثناء الكلام (Lévêque and Goubanova 2004). لذلك تعتبر شيخوخة المنطقة حول الفموية هي أحد الأسباب الرئيسية التي تدفع المرضى لزيارة عيادات التجميل (Sullivan, Hoy et al. 2010). يمكن وصف التغيرات الحاصلة مع التقدم بالعمر بطريقة نسيجية كأن نتحدث عن عدد الخلايا ونسبها وكمية الكولاجين وحجم الشحوم. كما يمكن وصف التغيرات الحاصلة بطريقة تشريحية غالبا ما تتم دراستها في هذه المنطقة بواسطة الصور الضوئية ثنائية البعد وبمشعرات تتعلّق بالزوايا والأبعاد.

2-1 التغيرات بالنسج الرخوة:

التقدم بالعمر هو عامل تدخل فيه العديد من المتغيرات. بحيث تقسم هذه المتغيرات إلى عوامل داخلية وأخرى خارجية. العوامل الداخلية تتلخص بالتغيرات النسيجية كنقص الكولاجين والإلاستين والتغيرات العظمية وزيادة في النسيج الشحمي. أما الخارجية فتتعلق بالعادات مثل التدخين والتعرض لأشعة الشمس(Iblher, Stark et al. 2012).

عند الأطفال تكون المعالم التشريحية واضحة نتيجة لالتحام الأقواس الجنينية. مع الوصول إلى سن البلوغ يزداد حجم وامتلاء الشفه نتيجة لزيادة حجم العضلة الدويرية الفموية والنسج الغدية (Perkins and Sandel IV 2007).

مع التقدم في العمر ينقص الحجم وتصبح الشفة مسطحة. كما تزداد نسبة طول الشفة العلوية بالمقارنة مع السفلية. يختفي قوس كيوبيد وينخفض صوارا الفم. (Perkins and Sandel IV 2007)

تلعب العديد من العوامل دوراً في تسريع هذه العملية كالوراثة وحجم الشفة الأصلي وامتلائها في سن الشباب. كما تلعب العوامل الخارجية دورا كالتعرض لأشعة الشمس والتدخين (Maloney, Tardy Jr et al. 2002).

مع نقص ثخانة الجلد وانكماش العضلة الدويرية الفموية تظهر التجاعيد الشاقوليّة على أو أعلى من أحمر الشفاه. كما أن الخلل الحاصل في الدويرية الفموية ينقص من تفاصيل قوس كيوبيد. على الجانين ومع انخفاض زوايا الفم وفقد دعم النسج الرخوة للخدين تظهر خطوط ماريونيت.

تظهر تجاعيد الطية الأنفية الشفوية بسبب التصاق الجلد بشكل متين مع العضلة الدويرية الفموية واللفافة وتهدل البشرة غير الملتصقة والشحم تحت الجلد في منطقة الخد. (Karsan and Ellis

2006) تمتد هذه التجعيدة من جناح الأنف وحتى العميد. تفصل هذه التجعيدة بين الخد وبين المنطقة حول الفموية.

التغيرات المرتبطة بالتقدم في العمر تؤثر أيضا على المنطقة المحيطة بالفك السفلي. حيث أن فقد الشحوم تحت الجلد وتهدل الشحم في المنطقة السفلية من الخد يؤدي إلى ظهور ما يدعى بالطية الخدية الذقنية أو اللغدود إلى الأمام من الحافة الأمامية للعضلة الماضغة. كما أن الألياف المثبتة للنسج الرخوة على ارتفاق الذقن تضعف مما يؤدي إلى ظهور ما يدعى بمظهر ذقن الساحرة(Perkins and Sandel IV 2007). يتمثل هذا المظهر بتهدل النسج وحشي الذقن وطية عميقة على جانبي الذقن التي يمكن ان تكون أكثر وضوحاً في حال بروز الذقن (Bernardi 1999)

2-2 التغيرات بالنسج الصلبة:

بالإضافة لتأثير تغيرات النسج الرخوة على شكل الوجه فإن التغيرات بالبنى العظمية الداعمة تلعب دوراً واضحاً في التغيّرات الشكليّة مع التقدم بالعمر. الدراسات السابقة منذ زمن أظهرت زيادة أبعاد الفك السفلي مع التقدم بالعمر بدراسة تقدميّة (Pecora, Baccetti et al. 2008). حيث تابعت الدراسة طول الفك السفلي لكلا الجنسين منذ عمر 19 للذكور و20 للإناث على الصور السيفالومترية الجانبية. وتبين فيها زيادة في طول الفك السفلي لكلا الجنسين مع التقدم بالعمر.

أظهرت دراسة أخرى (Pessa, Slice et al. 2008) تابعت كلا الجنسين ولكن بصور جبهية أثبتت زيادة في طول وعرض الفك السفلي أيضا.

في دراسة حديثة استخدمت تقنية التصوير الطبوغرافي المحوسب ذو الحزمة المخروطية (cone beam computed topography) (CBCT) في متابعة النمو نتائجاً تتعارض مع الدراسات السابقة. حيث تابعت الدراسة عدداً أكبر من المرضى. أظهرت نتائج الدراسة زيادة في بعض الأبعاد

ونقصان في أبعاد أخرى. حيث لم يشاهد تغير مهم في المسافة بين زاويتي الفك وعرض الرأد الأمامي الخلفي. لكن لوحظ نقصان في زاوية الفك السفلي وارتفاع الرأد وجسم الفك كما نقص طول الفك السفلي (Shaw Jr, Katzel et al. 2010)

يمكن تفسير الاختلاف بين نتائج الدراسات السابقة والحديثة بأن الدراسة الأخيرة استخدمت تقنيات حديثة في التصوير أكثر دقة كما أن مدى المراقبة مختلف. الدراسات القديمة بدأت المراقبة بأعمار مبكرة. على سبيل المثال دراسة Pessa حيث بدأت بمراقبة الإناث بأعمار 5-17 سنة. لذلك فإن زيادة أبعاد الفك تعزى بشكل رئيسي إلى اكتمال النمو.

أما دراسة Shaw الأخيرة فكانت أعمار الأفراد فيها تبدأ من 20- 40 سنة وتنتهي فترة المراقبة من 41-65 سنة. مما يعطي انطباع أكثر مصداقية عن التغيرات الحاصلة مع التقدم بالعمر لأن المراقبة حصلت بعد اكتمال النمو.

كما لا بد من الإشارة إلى أن هذه المعايير الخطية تفشل في إعطاء تصور عن التغيرات الحاصلة في المسافة بين النقاط المرجعية. على سبيل المثال فإن التقعر العظمي الحاصل على السطح الأمامي للفك السفلي بالقرب من منطقة نظير الارتفاق(Pessa, Slice et al. 2008) يساهم بشكل كبير في ظهور الطية الشفوية الذقنية (Pessa, Zadoo et al. 1999).كما يمكن لهذه الطية أن تظهر عند الأعمار الصغيرة في حالات ضمور الذقن(Romo, Yalamanchili et al. 2005). هذا التقعر لا يمكن التعبير عنه بقياس بين النقاط المرجعية.



3

الشكل 3 التغيرات بالنسج الرخوة الحاصلة مع التقدم بالعمر(Perkins and Sandel IV 2007)

(رأس الصورة) تظهر الشفاه في مرحلة الطفولة، (المنتصف) الشفاه المثالية، (القاعدة) الشفاه في مرحلة الشيخوخة.

3- تشريح المنطقة حول الفموية:

تشـغل المنطقـة حـول الفمويـة حيـزاً كبيـراً مـن الوجـه حيـث تشـكل مـا يقـارب ثلـث الوجـه. تعتبـر المنطقـة حـول الفمويـة معقـدة تشـريحيا. تتـداخل العديـد مـن البنـى المؤلفـة مـن نسـج رخـوة ونسـج صـلبة لإعطـاء المظهـر الخـارجي. تشـكل العضـلات جـزءاً كبيـراً مـن البنـى الرخـوة وتتـداخل فيمـا بينهـا بشـكل متنـاغم يخـدم المظهر والوظيفة. تلعب تلك البنى العضلية وظائف متعدّدة كالتعبير الوجهي والتغذية والتصويت.

3-1 العضلات حول الفموية:

تحـوي المنطقـة حـول الفمويـة علـى 12 عضـلة رئيسـية(Hotta 2016). يمكـن تقسـيم هـذه العضـلات وفقا للمنشأ والمرتكز بالإضافة إلى الموقع التشريحي إلى ثلاث مجموعات:

- العضلات التي ترتكز على زاوية الشفة:
  - العضلة الدويرية الفموية (orbicularis oris)
  - العضلة الرافعة لزاوية الفم (levator labii superioris)
  - العضلة الوجنية الكبرى (zygomaticus major)
  - العضلة المبوقة (buccinator)
  - العضلة الضحكية (risorius)
  - العضلة الخافضة لزاوية الفم (depressor anguli oris)
  - عضـلة البلاتيسـما الجـزء المرتكـز علـى الصـوار (العضـلة الجلديـة للعنـق أو المسـطوحة) (platysma)
- العضلات التي ترتكز على الشفة العلوية:
  - العضـلة الرافعـة للشـفة العلويـة وجنـاح الأنـف (levator labii superioris alaeque nasi)

- العضلة الرافعة للشفة العلوية (levator labii superioris)
- الوجنية الصغرى (zygomaticus minor)

- العضلات التي ترتكز على الشفة السفلية:
  - العضلة الخافضة للشفة السفلية (depressor labii inferioris)
  - العضلة الذقنية (mentalis)
  - عضلة البلاتيسما الجزء المرتكز على الشفة (العضلة الجلدية للعنق أو المسطوحة)

أو يمكن تصنيف هذه العضلات وفقا للوظيفة إلى:

❖ العضلات الرافعة:

1. العضلة الرافعة للشفة العلوية
2. العضلة الرافعة للشفة العلوية وجناح الأنف
3. الوجنية الكبرى
4. الوجنية الصغرى

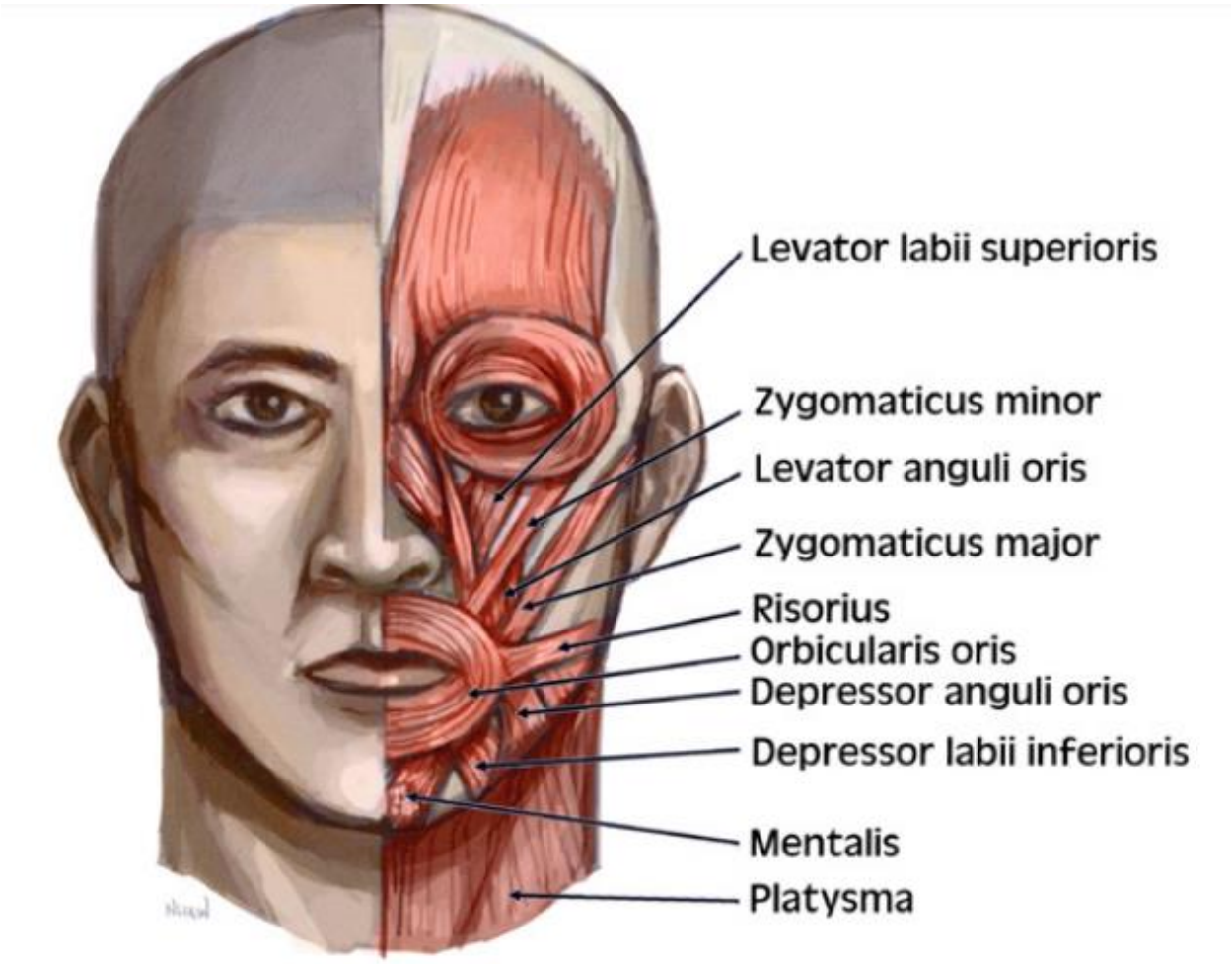
❖ العضلات الخافضة:

1. العضلة الخافضة لزاوية الفم
2. العضلة الخافضة للشفة السفلية

❖ عضلات أخرى:

1. العضلة الدويرية الفموية
2. العضلة المبوقة
3. العضلة الضحكية

4. العضلة الذقنية
5. عضلة البلاتيسما



4

الشكل (4) شكل ترسيمي للعضلات حول الفموية (Kaplan 2007)

3-1-1 العضلة الدويرية الفموية (orbicularis oris):

تقوم هذه العضلة أثناء تقلصها بزم الشفتين كما تقوم بتقريب الشفاه على الأسنان. تلعب الألياف العميقة دور العضلة المعصرة. تتألف العضلة من ألياف طويلة تنحرف في نهايتها المتوضعة بالقرب من حواف الشفاه العلوية والسفلية نحو السطح مما يجعل هذه الحواف تبرز أثناء تقلص العضلة. يتم تعصيب

هـذه العضـلة مـن فـروع العصـب السـابع الفكـي السـفلي (الهامشـي) والمبـوقي. ترتكـز بعـض أليـاف الدويريـة الفمويـة علـى الجلـد فـي الشـفة العلويـة. يكـون هـذا الارتكـاز علـى بعـد 4-5 ملـم مـن الخـط المتوسـط فـي كـلا الجـانبين بـدون ارتكـاز فـي المنطقـة الوسـطى. يسـاهم هـذا الارتكـاز بشـد الجلـد أنسـيا ووضـوح النثـرة الشـفوية. حيث يشكل هذا الارتكاز العميد على جانبي النثرة.

3-1-2العضلة الرافعة لزاوية الفم (levator labii superioris):

تنشـأ مـن الحفـرة النابيّـة الواقعـة علـى الفـك العلـوي تحـت الحافّـة تحـت الحجـاج. تقـوم هـذه العضـلة برفـع زاويـة الفـم. تتعصـب مـن الفـرعين الـوجني والمبـوّقي للعصـب السـابع. علـى مسـتوى سـطح هـذه العضـلة يمر الشريان الوجهي والعصب تحت الحجاج.

3-1-3 العضلية الوجنية الكبرى (zygomaticus major):

تنشـأ مـن العظـم الـوجني إلـى الأمـام قلـيلا مـن الـدرز الجبهـي الـوجني وتعبـر إلـى الأسـفل فـوق العضـلة المبوّقـة والعضـلة الرافعـة لزاويـة الفـم لترتكـز علـى العمـاد. فـي الجـزء العلـوي منهـا تكـون الألـياف أعمـق مـن العضـلة الدويريـة الفمويـة. فـي الجـزء السـفلي تكـون أليافهـا سـطحية بالمقارنـة مـع الأوعيـة الوجهيـة والعصـب الـوجهي. تتعصّـب مـن الفـرعين الـوجني والمبـوّقي للعصـب السـابع. عنـد تقلـص هـذه العضـلة تقـوم برفع صوار الفم وإزاحته وحشيّاً.

3-1-4 العضلة المبوقة (buccinator):

تنشـأ مـن الناحيـة الخلفيـة للنـاتئ السـنخي لعظـم الفـك العلـوي ومـن الرفايـة الجناحيـة الفكيـة ومـن جسـم الفـك السـفلي. يـتم تعصـيبها مـن الفـرع المبـوّقي للعصـب الـوجهي. تقـوم هـذه العضـلة بضـغط الشـفاه والخـد

علـى الأسـنان. تختـرق القنـاة المفرغـة للغـدة النكفيـة العضـلة فـي المنطقـة الواقعـة أمـام الحافـة الأماميّـة للعضـلة الماضغة.

3-1-5 العضلة الضحكية (risorius):

تنشـأ مـن صـفاق النكفـة وتمتـد نحـو الأمـام والأنسـي بشـكل معتـرض لترتكـز علـى العميـد. يـتم تعصـيبها مـن الفـرع المبـوّقي للعصـب الـوجهي. عنـد تقلـص هـذه العضـلة تقـوم بشـد صـوار الفـم وحشـيا ممـا يعطي مظهر الابتسامة الساخرة.

3-1-6 العضلة الخافضة لزاوية الفم (depressor anguli oris):

تنشـأ مـن الخـط المنحـرف علـى الناحيـة الأماميـة للفـك السـفلي إلـى الأسـفل مـن النـاب والضـواحك السـفليّة. تعبـر أليافهـا نحـو الأعلـى ثـم تنحـرف أنسـياً لترتكـز علـى العميـد. يقـوم الفـرع الهامشـي للعصـب الوجهي بتعصيب هذه العضلة. تقوم هذه العضلة بخفض صوار الفم وإزاحته وحشيا.

3-1-7 عضلة البلاتيسما الجزء المرتكز على الصوار (platysma):

يتوضّـع هـذا الجـزء مـن العضـلة إلـى الخلـف والوحشـي مـن العضـلة الخافضـة لصـوار الفـم إلـى العمـق مـن العضـلة الضـحكية. يرتكـز هـذا الجـزء بالإضـافة للجـزء الشـفوي علـى العضـلات المشـكّلة للجـزء الوحشـي من الشفة السفلية. تلعب عضلة البلاتيسما دوراً كبيرً في خفض الشفة السفليّة.

3-1-8 العضلة الرافعة للشفة العلوية وجناح الأنف(levator labii superioris alaeque nasi):

تنشـأ مـن النـاتئ الجبهـي للعظـم الفكـي العلـوي. تعبـر الألیـاف نحـو الأسـفل لترتكـز علـى الغضـروف الوحشـي لجنـاح الأنـف وجلـد الشـفة العلويّـة والعضـلة الدويريّـة الفمويّـة. يـأتي التعصـيب مـن الفـرع المبـوّقي للعصب الوجهي. عند تقلص هذه العضلة تتوسّع الفتحات الأنفية وترتفع الشفة العلوية.

3-1-9 العضلة الرافعة للشفة العلوية (levator labii superioris):

تنشأ من حافة الحجاج السفلية إلى العمق من العضلة الدويريّة الفموية إلى الأعلى من الثقبة تحت الحجاج. ترتكز أليافها على جلد الشفة العلوية وعلى ألياف العضلة الدويرية الفمويّة. تأتي ترويتها الدموية من الفرع تحت الحجاج للشريان الفكي العلوي. يتم تعصيبها من الفرع المبوّقي والفرع الوجني للعصب الوجهي. تتلخّص وظيفة هذه العضلة برفع الشفة العلوية وقلبها نحو الخارج.

3-1-10 الوجنية الصغرى (zygomaticus minor):

تنشأ من العظم الوجني إلى العمق من العضلة الدويرية العينية وإلى الوحشي من الدرز الوجني الفكي. يأتي التعصيب من الفرع المبوّقي للعصب الوجهي. عند تقلّص هذه العضلة تقوم برفع صوار الفم وإزاحته وحشيّا مما يساهم بظهور الطيّة الأنفيّة الشفويّة.

3-1-11 العضلة الخافضة للشفة السفلية (depressor labii inferioris):

تنشأ من الناحية الأمامية الوحشية للفك السفلي إلى الأنسي من منشأ العضلة الخافضة للصوار. تتوضّع بمنطقة أعمق من العضلة الخافضة للصوار. تتجه أليافها نحو الأعلى لترتكز بشكل مروحي على جلد الشفة السفلية وعلى العضلة الدويريّة الفموية. يتم تعصيبها من الفرع الفكي السفلي للعصب الوجهي. تقوم عند تقلصها بشد الشفة السفلية نحو الأسفل وإزاحتها بشكل بسيط نحو الوحشي.

3-1-12 العضلة الذقنية (mentalis):

هي زوج من العضلات في المنطقة المركزية للشفة السفلية. تنشأ من الوجه الأمامي للفك السفي على الخط الناصف وتمتد أليافها نحو الأسفل لترتكز على جلد الذقن. عند تقلّص هذه العضة ترتفع الشفة السفلية وتنقلب نحو الخارج.

3-1-13 عضلة البلاتيسما الجزء المرتكز على الشفة (العضلة الجلدية للعنق أو المسطوحة) (platysma):

زوج من العضلات على شكل ورقة في المنطقة الأمامية من العنق. تنشأ من الصفاق المغطّي للعضلة الصدرية والعضلة الدالية. وترتكز على الحافة السفلية للناحية الأمامية من الفك السفلي. تتجه أليافها بشكل شاقولي نحو الأعلى حتى وصولها للحافة السفلية. تتعصب من الفرع الرقبي للعصب مثلث التوائم. تندمج مع عضلات التعابير الوجهية بالقرب من صوار الفم والشفة السفلية لذلك تعمل كعضلة خافضة للشفة السفلية.

3-2 الأعصاب:

3-2-1 الأعصاب الحسية:

3-2-1-1العصب تحت الحجاج (Infraorbital):

هو فرع انتهائي من العصب مثلث التوائم. يعتبر جزء من الفرع الفكي العلوي. يخرج من الثقبة تحت الحجاج التي تتوضع على بعد 3-5 ملم تقريباً إلى الأدنى والأنسي من الحافة تحت الحجاج. ينقسم هذا العصب بدوره إلى ثلاثة فروع انتهائية تعصب الجفن السفلي والشفة العلوية وجناح الأنف.

3-2-1-2العصب الذقني (Mental):

هو فرع انتهائيٌ من العصب مثلث التوائم. يعتبر جزء من الفرع الفكي السفلي. يتفرع من العصب السنخي السفلي عند الثقبة الذقنية التي تقع تحت ذروة الضواحك إلى العمق من العضلة الخافضة لزاوية الفم. يكون العصب مسؤولاً عن الإحساس بالشفة السفلية والناحية الأمامية من الذقن واللثة الدهليزية للضواحك والقواطع.

3-2-2 الأعصاب المحركة:

العصب الوجهي (السابع) (facial):

يخرج هذا العصب من الثقبة الإبرية الخشائية ويعبر الغدة النكفية دون تعصيبها ليتفرع إلى الفروع الآتية:

1. الفرع الصدغي: إلى الأعلى من القوس الوجنية
2. الفرع الوجني: يتجه باتجاه المآق الوحشي
3. الفرع المبوقي: يقوم بتعصيب العضلات المتوضعة بالثلث المتوسط من الوجه
4. الفرع الهامشي أو الفكّي السفلي: يعصب عضلات الشفة السفلية والذقن
5. الفرع الرقبي: ينحرف باتجاه العنق

3-3 التروية الدموية:

الشريان الوجهي هو المسؤول بشكل رئيسي عن تروية النسج الرخوة في منطقة الوجه. يتفرع الشريان الوجهي من الشريان السباتي الظاهر. يعبر من العنق إلى الوجه في منطقة تقع بمنتصف جسم الفك السفلي إلى الأمام من ارتكاز العضلة الماضغة على الحافة السفلية للفك السفلي. يتفرع إلى الشريان تحت الذقني والشريان الشفوي السفلي والعلوي بالإضافة للشريان الزاوي. يتوضع الشريان إلى العمق من الجهاز الصفاقي العضلي السطحي (SMAS: superficial musculoaponeurotic system) وإلى العمق من عضلة البلاتيسما والضحكية والوجنية الكبرى والصغرى على الوجه الداخلي لهذه العضلات. كما أن الشريان يكون سطحياً بالمقارنة مع العضلة المبوقة والرافعة لزاوية الفم. كما يلعب الشريان الفكي العلوي دوراً هاماً في التروية الدموية لبعض مناطق الوجه. يعتبر الشريان تحت الحجاج والشريان الذقني فرعان انتهائيان للشريان الفكي يقومان بتروية المنطقة حول الفموية.

3-3-1 الشريان تحت الذقني (submental) :

يتفرع الشريان تحت الذقني من الشريان الوجهي مباشرةً عند خروجه من الغدة تحت الفك. يعبر نحو الأمام على العضلة الضرسية اللامية إلى الأسفل من جسم الفك السفلي وتحت العضلة ذات البطنين. يعطي بعض الفروع التي تعبر لتصل البلاتيسما السطحية والعضلة الضرسية اللامية. كما يقوم هذا الشريان بتروية قاع الفم والجلد أسفل الذقن. ينقسم في منطقة الارتفاق الذقني إلى فرعين سطحي وعميق. يكون الفرع السطحي على سطح العضلة الخافضة للشفة السفلية. أما الفرع العميق فيعبر بين العضلة والعظم ويقوم بتروية الشفة العلوية ويتفاغر مع الشريان الشفوي السفلي والشريان الذقني. (Atamaz Pinar, Govsa et al. 2005)

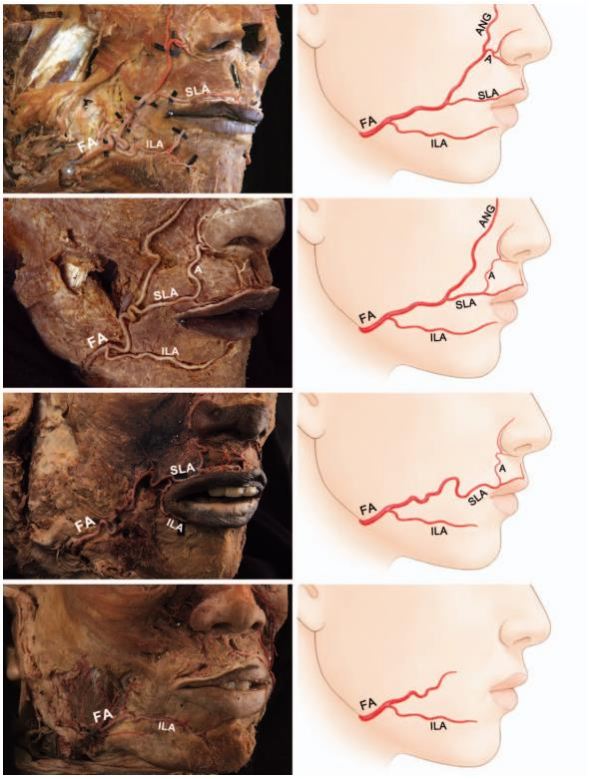
3-3-2 الشريان الشفوي السفلي (inferior labial):

يتفرع من الشريان الوجهي بالقرب من صوار الفم. يكون عند تفرعه بمستوى أعمق من العضلة الدويرية الفموية. يتجه نحو الأعلى والأمام ثم يخترق العضلة الدويرية الفموية ليتوضّع بينها وبين الغشاء المخاطي. يسير بشكل موازي للحافة القرمزية بشكل متعرج ليتفاغر في النهاية مع الشريان المقابل من الجهة المقابلة. يتفاغر أيضا مع الشريان الذقني والشريان تحت الذقني.(Tansatit, Phumyoo et al. 2019) يقوم هذا الشريان بتروية الجلد والمخاطية والعضلات في منطقة الشفة السفلية.

3-3-3 الشريان الشفوي العلوي (superior labial):

يتفرع من الشريان الوجهي بالقرب من زاوية الفم بمستوى أعمق من العضلة الدويرية الفموية. يسير نحو الأنسي ليخترق العضلة الدويرية الفموية غالبا بالقرب من قوس كيوبيد ليصبح بمستوى بين العضلة وبين المخاطية. لذلك لا بد من الانتباه عند حقن المواد المالئة وخاصة في المنطقة المتوسطة من الشفة أن الشريان غالباً ما يكون ضمن أحمر الشفاه وبعمق 4 إلى 5 ملم. يمكن أن يتفرع منه فرع يغذّي جناح الأنف أو يمكن أن

يكون هذا الفرع مستقل ويتفرع مباشرة من الشريان الوجهي. يعطي الشريان عند نهايته فرع أو مجموعة من الفروع تدعى بشريان الحاجز الأنفي. تكون هذه الفروع إلى العمق من العضلة الدويرية الفموي في 63% من الحالات (Lee, Gil et al. 2015). هناك العديد من التغيّرات التشريحية لهذا الشريان يمكن تلخيصها بالشكل (5).



5

الشكل (5) تفرعات الشريان الشفوي العلوي (Fehrenbach and Herring 2015)

FA; facial artery الشريان الوجهي **ANG**; angular الزاوي **SLA**; superior labial artery الشريان الشفوي العلوي **ILA**; inferior labial artery الشريان الشفوي السفلي

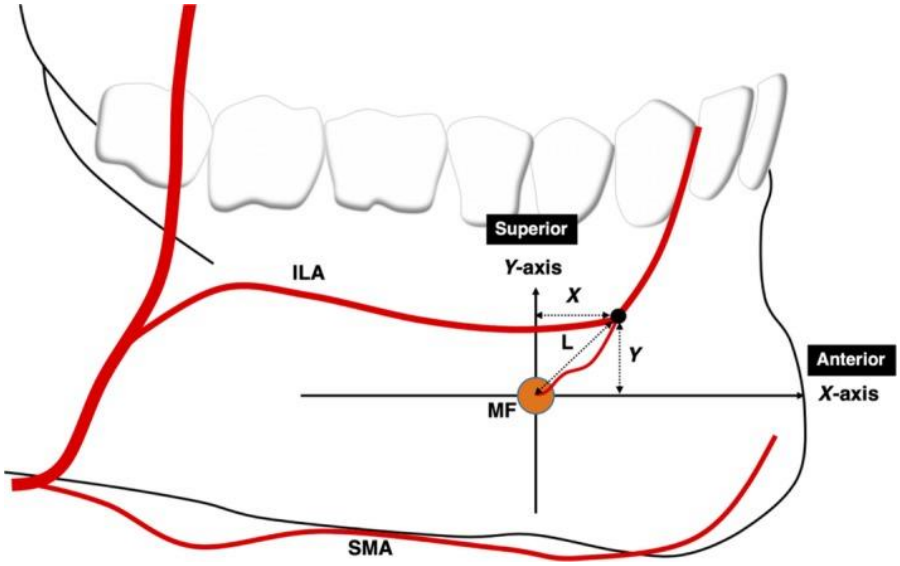
3-3-4 الشريان تحت الحجاج (infraorbital):

هو فرع من فروع الشريان الفكي العلوي. يخرج من الثقبة تحت الحجاج التي تقع 3-5 ملم أدنى الثلمة تحت الحجاج. تتفرع منه ثلاثة فروع مشابهة للفروع العصبية وهي الجفني السفلي وجناح الأنف

والشفوي العلوي. الفرع الذاهب إلى جناح الأنف له خصوصية لأنه يتفاغر مع الشريان الوجهي بعد اختراقه للعضلة الرافعة للشفة العلوية وجناح الأنف في المنطقة الواقعة بنهاية الطيّة الأنفية الشفوية إلى الوحشي والعمق من جناح الأنف بنسبة 59% من الحالات(Kim, Lee et al. 2018). يعتبر هذا الشريان ذو أهميّة سريرية لأنه موجود بمنطقة الطية الأنفية الشفوية التي يتم حقنها بشكل شائع بالمواد المالئة. كما أن هذا الشريان يتفاغر بشكل نمطي مع الشريان العيني بالإضافة للتفاغر مع الشريان الوجهي المار أيضاً بنفس الطيّة.

3-3-5 الشريان الذقني (mental):

يعتبر هذا العصب فرع انتهائي من الشريان السنخي السفلي الذي بدوره يتفرع من الشريان الفكي العلوي أحد فروع الشريان السباتي الظاهر.(Fehrenbach and Herring 2015) بعد خروج الشريان من الثقبة الذقنية المتوضّعة ذروي الضواحك السفلية يتجه للأعلى والأمام ليغذّي اللثة الدهليزية المغطية للأسنان الأمامية بالإضافة لعضلات الشفة السفلية وجلد الذقن (Standring 2021). يتفاغر الشريان على مساره بعد خروجه من الثقبة الذقنية مع الشريان الشفوي السفلي المتفرع من الشريان الوجهي في أغلب الحالات. كما يمكن للشريان أن يتفاغر مع الشريان تحت الذقني المتفرّع من الشريان الوجهي ولكن بنسبة أقل. يكون التفاغر الحاصل مع الشريان الشفوي السفلي غالباً إلى الأعلى والأمام من الثقبة الذقنية كما هو موضح في الشكل (6). يزداد قطر الشريان بشكل واضح في منطقة التفاغر(Kikuta, Iwanaga et al. 2020).



6

الشكل (6) الشريان الذقني والتفاغر مع الشريان الشفوي السفلي (Kikuta, Iwanaga et al. 2020)

ILA; inferior labial artery الشريان الشفوي السفلي **MF**; mental foramen الثقبة الذقنية **SMA**; submental artery الشريان تحت الذقني **L**; length المسافة

4- لمحة تاريخية عن المواد المالئة:

لطالما كان تحسين الناحية الجمالية مسعى الكثيرين عبر التاريخ. ولكن الجمال مفهوم نسبيّ. يتأثر هذا المفهوم بالعديد من العوامل مثل العوامل الإثنية والموقع الجغرافي، والعوامل الاجتماعية الاقتصادية، ونمط الحياة والعديد من العوامل الأخرى.

يتأثر المظهر الجمالي لجلد الوجه مع مرور الزمن ويقترب للشيخوخة كنتيجة للعديد من العوامل. من هذه العوامل التعرض لأشعة الشمس، والعادات الغذائية والنمط الجيني. (Jacovella 2006) تنوعت المعالجات المستخدمة لإعادة مظهر الفتوّة للوجه بين معالجات جراحية وأخرى غير جراحية. لا تزال

المعالجات الجراحية هي الخيار الأمثل لإعادة شكل الوجه في الحالات التي تتطلب تغييرات كبيرة (Jansen and Graivier 2003). على الرغم من ذلك ما زالت المواد المالئة تلقى رواجاً متزايداً. نظراً لإمكانية هذا المواد وقدرتها على معالجة مظاهر شيخوخة بشكل موجه دون تغيير كامل المظهر مما يساعد المريض في إعطائه مظهر أكثر جاذبية ويزيد من ثقته بنفسه. هذه التغيّرات المحدودة يمكن أن تشمل خطوط المقطب و الطية الأنفية الشفوية العميقة وخطوط ماريونيت والتجاعيد حول الشفوية (Jacovella 2006). كما يمكن للمواد المالئة أن تكون وسيلة مكمّلة للمعالجات الجراحية الكبرى للحصول على نتائج أفضل. يمكن للمواد المالئة خاصة ذات التأثير البيولوجي الإيجابي أن تكون أيضا مكمّلة لبعض المعالجات التجددية غير الجراحية مثل التقشير بالليزر والتقشير عن طريق الوخز بالإبر. (Narins and Bowman 2005) .

منذ أكثر من 100 عام بدء البحث عن مواد يمكن حقنها كمادة مالئة. حيث تم حقن البارافين ولكن بنتائج كارثية (Murray, Zloty et al. 2005) . في سنة 1893 تم وصف الشحوم الذاتية كوسيلة لاستعادة نقص الحجم وتحسين المظهر الجمالي (Jacovella 2008). بعدها تم اقتراح العديد من المواد وتجربتها كالسيليكون الطبي ولكن تم التوقف عن استخدامه نتيجة الاختلاطات الشديدة (Murray, Zloty et al. 2005). يمكن للاختلاطات المرافقة لحقن السيليكون السائل أن تظهر في المستقبل القريب أو حتى البعيد حتى لو كانت النتائج المباشرة للحقن غير مصحوبة باختلاطات أوليّة. كما كانت هذه الاختلاطات عند حصولها غير ردودة وصعبة المعالجة (Rohrich and Potter 2004).

4-2 الكولاجين:

4-2-1 الكولاجين البقري:

قامت جامعة ستانفورد في أوائل سبعينات القرن الماضي بدراسة أوليّة تناولت الكولاجين القابل للحقن. بعد عشر سنوات تحصّل الكولاجين على موافقة منظمة الصحة والغذاء الأمريكية للاستخدام الطبي (Tzikas 2004). مما وضع حجر الأساس للدراسات اللاحقة في مجال المواد القابلة للحقن. ولفترة 20 عام أصبح الكولاجين البقري هو المادة الأكثر استخداما للحقن في الوجه (Tezel and Fredrickson 2008). ولكن ما دفع الأخصائيين للبحث عن مواد أخرى هو أن الكولاجين البقري كان بحاجة إلى اختبار تحسس. من أجل إجراء اختبار التحسس يتم حقن كمية قليلة من المادة على جلد الوجه الأمامي للساعد ويتم التقييم بعد 28 يوم في أحد الدراسات على منتج يدعى **Zyderm** كانت نسبة حدوث ردود فعل تحسسية 3% ,من هؤلاء 50% ظهرت الأعراض خلال ال 24 ساعة الأولى. كما بينت الدراسة حدوث اختلاطات عند 1.3% من المرضى على الرغم من سلبية فحص التحسس(De Maio and Rzany 2014). نتيجة لذلك بالإضافة لكون ديمومة الكولاجين أقل بالمقارنة مع بعض تراكيب حمض الهيالورونيك الحديثة اختفى الكولاجين من الأسواق الأمريكية والأوروبية تقريباً.

4-2-2 الكولاجين من الخنازير:

تم تداول هذا النوع من المواد المالئة في عام 2004 ولكن تم سحبه في عام 2009. كانت التقارير والدراسات السريرة حوله قليلة(Monstrey, Pitaru et al. 2007). ولكن بشكل عام كان الاختلاف الجوهري عن الكولاجين البقري أن المادة المستخدمة للوصل بين الجزيئي كانت ال D-ribose بآليّة تدعى Glycation مما خفّف من ردود الفعل التحسسية. كانت الخاصية الأهم لهذا الكولاجين هي عدم الحاجة لإجراء اختبار التحسّس على عكس الكولاجين البقري(Monstrey, Pitaru et al. 2007). على الرغم من ذلك أظهرت بعض التقارير ظهور ردود فعل مشابهة للخراجات (Braun and Braun

2008). كما أظهرت هذه المادة العديد من السلبيات مثل صعوبة الحقن وتسببها بألم عند الحقن بالإضافة للون المائل إلى الأصفر عند حقنها بشكل سطحي. لا بد من الإشارة إلى الدليل السريري لاستخدام هذه المادة (Rzany, Hilton et al. 2010).

بالإضافة لتجنب حدوث تحسس فإن مرضى التجميل بشكل عام هم مرضى متطلبين لنتائج فورية دون الحاجة لفترة انتظار. حيث أن اختبار التحسس كان بحاجة لانتظار فترة شهر قبل المضي قدماً بحقن المادة في الوجه. في العام 2003 تم الحصول على موافقة منظمة الصحة والغذاء الأمريكية (FDA) لاستخدام كولاجين بشري مما قلّل من احتمال حدوث التحسس وألغى الحاجة لإجراء اختبار التحسس(Niamtu 2006).

4-2-3 الكولاجين من أصل بشروي:

يقسم الكولاجين من أصل بشروي إلى كولاجين ذاتي وكولاجين خيفي (مثلي). كما يصنف الكولاجين الخيفي إلى كولاجين مشتق من الجثث أو كولاجين من منشأ بشروي تم استنباته في المخبر.

4-2-3-1 الكولاجين من أصل بشروي المشتق من الجثث:

يتم استخلاص هذا الكولاجين من خليط غير متجانس من بنك النسج. الدراسات التي تؤكد فعالية وأمان هذا النوع من المواد المالئة قليلة (De Maio and Rzany 2014). ولكن بشكل مشابه للكولاجين من الخنازير لا يوجد حاجة لإجراء اختبارات تحسس. قارنت دراسة سريرية قام بها Sclafani بين بعض هذه المنتجات في ملء الشفة (Sclafani, Romo III et al. 2002).

4-2-3-2 الكولاجين من أصل بشروي مستنبت في المخبر:

كانت المنتجات من هذا الصنف تعتبر الأجيال الحديثة من الكولاجين البشري كال Cosmoderm وال Cosmoplast (Bauman 2004). تم استنبات وتنقية هذه المنتجات في المخبر

فـي ظـروف عقيمـة ممـا ألغـى الحاجـة لإجـراء اختبـارات التحسـس قبـل الحقـن. تـم وضـعا مـع سـيروم حـاوي علـى الفوسـفات كمحلـول مـوقي بالإضـافة إلـى ليـدوكائين 0.3%. انتشـر صـنفين أساسـيين لهـذه المـادة، صـنف بـدون وصـل بـين جزيئـي للحقـن فـي التجاعيـد السـطحية وآخـر مـع وصـل بـين جزيئـي للحقـن العميـق. إن ديمومـة هـذه المـواد أقـل مـن المـواد المالئـة الأخـرى ممـا شـكل عائقـاً أمـام انتشـارها الواسـع (Smith, Busso et al. 2007, Man, Rao et al. 2008).

5- حمض الهيالورونيك:

إن أحـد الخـواص الهامـة المرغوبـة بـالمواد المالئـة هـي الديمومـة. حيـث خلصـت الجهـود المبذولـة لإيجـاد مـادة مالئـة نـادراً مـا تسـبب ردود فعـل تحسسـية وتسـتمر لفتـرة طويلـة نسـبيا –بالمقارنـة مـع غيرهـا مـن المـواد المالئـة الممتصـة– إلـى الموافقـة علـى اسـتخدام حمـض الهيالورونيـك فـي نهايـة عـام 2003. كانـت أولـى المنتجـات التجاريـة الموافـق عليهـا مـن شـركة (Restylane; Medicis Aesthetics Holdings Inc.) فـي الولايـات المتحـدة الأمريكيـة وكـان اسـم المنـتج (Restylane) . قامـت بعـد ذلـك شـركتين بتصـنيع منتجين آخرين (Hylaform, Hylaform Plus, Captique) (Juve´derm Ultra Plus Inamed Corporation, now Allergan).

يملـك حمـض الهيالورونيـك العديـد مـن الخـواص التـي تجعـل منـه مرغوبـاً للاسـتخدام كمـادة مالئـة. مـن هـذه الخـواص قدرتـه علـى الارتبـاط بكميـات كبيـرة بالمـاء، ووجـوده بشـكل طبيعـي فـي الجلـد والاحتمـال الضـئيل لتسـببه بـردود فعـل تحسسـية علـى الـرغم مـن كـون منتجـات حمـض الهيالورونيـك تمتلـك نفـس الخـواص العامـة لكنهـا تختلـف عـن بعضـها بالعديـد مـن المواصـفات: نـوع المـادة المسـتخدمة للوصـل بـين الجزيئـي، درجـة الوصـل بـين الجزيئـي, قسـاوة الجيـل, المرونـة, قـوام الجيـل, التركيـز الكلّـي, والحجـم الجزيئـي. تعمـل كـل هـذه المواصـفات بتنـاغم لإعطـاء المنـتج خصوصـيّة مـن ناحيـة الديمومـة وسـهولة التعامـل واحتمـال حـدوث الاختلاطـات.(Tezel and Fredrickson (2008

5-1 حمض الهيالورونيك كمادة مالئة:

إن بنية حمض الهيالورونيك الأساسية هي نفسها في معظم أنواع الكائنات الحية. لذلك يعتبر هذا الحمض معروف لدى الجهاز المناعي ونادرا ما يسبب أي ردة فعل تحسّسية تذكر. مما يجعل هذه المادة آمنة للاستخدام كمادة مالئة(Matarasso, Carruthers et al. 2006, Dovedytis, Liu et al. 2020).

لطالما حاول الباحثون إيجاد المادة المثالية لملء الجلد. تتلخّص مواصفات المادة المثالية بالتالي:

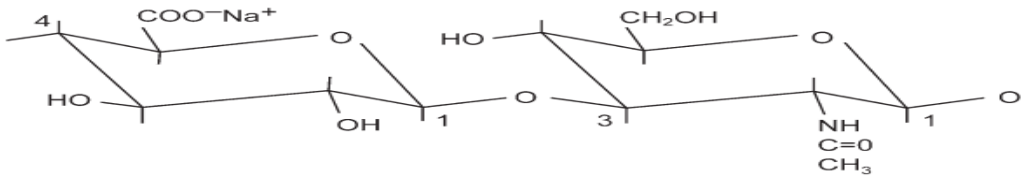
1. آمنة: لا تسبب اختلاطات موضعية أو جهازية
2. متقبلة حيوياً
3. فعالة في زيادة الحجم
4. غير مثيرة لردود الفعل المناعية
5. لا تتطلب اختبار حساسية
6. سهلة التوزيع والتخزين
7. مقبولة من حيث التكلفة المادية
8. ديمومة مقبولة
9. يمكن إزالتها بسهولة إذا تتطلب الأمر

يمتلك حمض الهيالورونيك العديد من هذه المواصفات.

3-5 البنية الكيميائية:

حمض الهيالورونيك -أو يمكن أن يسمى بالهيالورونان- هو سكّر مركّب أو بشكل دقيق هو غلوكوزأمينوغليكان. يتواجد بشكل طبيعي في بشرة الجلد، والحبل السري، والسائل الزلالي، والغضروف الزجاجي والنسج الضامة. ونظراً لكونه قابلاً للامتصاص ومتقبلاً حيوياً وغير محرض للحساسية يعتبر مادة مالئة مثالية.

تتألّف الصيغة الكيميائيّة لحمض الهيالورونيك من وحدات سكر ثنائي. يتألّف السكر المركب لحمض الهيالورونيك من وحدات من السكر الثنائي من حمض الغلوكورونيك من النوع D و أستيل الغلوكوز أمين من النوع D-N D-glucuronic acid and DN-acetyl glucosamine مرتبطين برابطة تبادلية على الموقعين β-1,3 و β-1,4. يملك حمض الهيالورونيك الصيغة الكيميائية $C_{14}H_{21}NO_{11}$ لكل وحدة. يحتوي المركّب على العديد من الوظائف الكحولية (OH-) والوظائف الكربوكسيلية (cooh-) بالإضافة لوظيفة أمينية مفردة التي تسمح للمركب بالقيام بالعديد من الوظائف الكيميائية كالارتباط مع الكولاجين أو مع الإلاستين (Dovedytis, Liu et al. 2020). غالبا ما يتم تحويل الزمرة الكربوكسيلية (cooh-) إلى حالة ملح الصوديوم كما في الشكل رقم 7. يعتبر هذا السكر الثنائي وحدة بناء رئيسية أو مونومير. ترتبط كل وحدة مع مثيلاتها بشكل رئيسي أو مع وحدات ذات بنية كيميائية مختلفة لينتج المركب أو البوليمير. تكون الرابطة بين وحدات السكر الثنائي بشكل غالب على الموقع β-1,4 وبشكل خطي.تكون كل وحدة سكر ثنائي ذات وزن جزيئي 400 Da وسطيا. تتم الإشارة إلى عدد وحدات السكر الثنائي المتكررة بالرمز n الذي قد يصل إلى 25000 أو أكثر مما يجعل الوزن الجزيئي للبوليمير ~10 MDa. تختلف منتجات حمض الهيالورونيك عن بعضها بدرجة الربط بين الجزيئي والتركيز والحجم الجزيئي.



7

الشكل (7) البنية الكيميائية لوحدة بناء حمض الهيالورونيك (Ågerup, Berg et al. 2005)

4-5 طول السلسلة والمنشأ

تم استخلاص بعض الأجيال القديمة من حمض الهيالورونيك من عرف الديك. ولكن بعض البقايا البروتينية الحيوانية تسببت بردود فعل تحسسية لدى بعض المرضى(Kontis 2013). لذلك تم استخلاص حمض الهيالورونيك بطريقة أخرى من منشأ جرثومي. حيث تم تخمير جراثيم العقدية الحصَانيّة Streptococcus equi وما تزال هذه الطريقة هي المعتمدة حتى الآن (Monheit and Coleman 2006).

الفرق الأساسي بين حمض الهيالورونيك المستخلص من الحيوانات والمستخلص من الجراثيم هول طول السلسلة وبالتالي الوزن الجزيئي الكلي. سلاسل حمض الهيالورونيك ذات المنشأ الجرثومي غالبا ما تكون أقصر ويبلغ عدد الوحدات في كل سلسلة 4000 إلى 6000 وحدة سكر ثنائي. حيث يصل الوزن الجزيئي إلى 1.5 إلى 2.5 MDa. أما حمض الهيالورونيك ذو المنشأ الحيواني تكون فيه السلاسل أطول. يكون فيها N يتراوح من 10000 إلى 15000 مونومير في السلسلة ليصبح متوسّط الوزن الجزيئي 4-6 MDa.(Tezel and Fredrickson 2008)

5-5 الانحلال بالماء:

يتمتع حمض الهيالورونيك بنوعيه جرثومي المنشأ وحيواني المنشأ بقدرة عالية على الانحلال بالماء ليعطي محلول لزج شفاف. تعود انحلالية حمض الهيالورونيك العالية في الماء إلى احتوائه على أربع زمر كحولية (OH-). كما أن كل وحدة بناء تتحول إلى ملح منحل بالماء عن طريق الوظيفة (COO^- Na^+). تلعب الوظيفة الهيدركسيلية الدور الأساسي في الانحلال بالماء عن طريق المحافظة على الارتباط بالهيدروجين مما يجعل المحلول ثابت في الماء(Tezel and Fredrickson 2008).

5-6طريقة التصنيع:

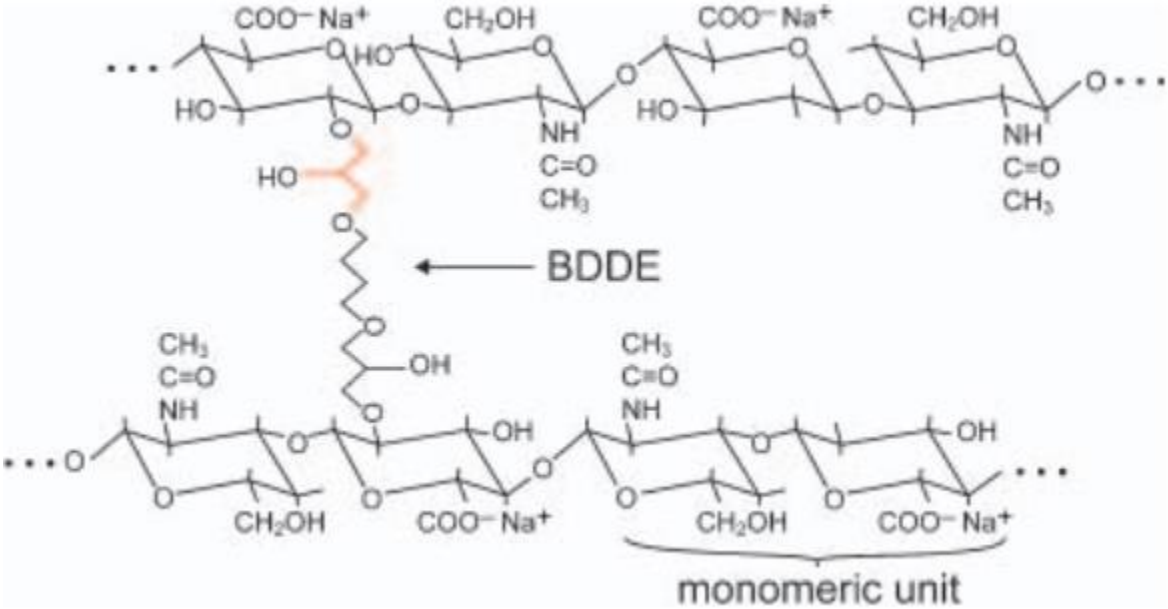
إن حمض الهيالورونيك بشكله الصرف عالي الانحلال بالماء ويخضع بسرعة إلى عمليات تحول حيوي تجعل من تأثيره في زيادة حجم النسج الرخوة ردود خلال أيام. لذلك لا بد من إجراء بعض التعديلات على البنية لجعله منتج قابل للاستخدام السريري ذو معدل بقاء مقبول من الناحية السريرية. يتم تأمين المواد الخام للشركة المصنعة عادة على شكل بودرة. مزج هذه البودرة مع الماء يعطي مزيج ذو قوام لزج ذو مظهر مشابه لبياض البيض. وكلما تمت إضافة كمية إضافية يزداد تماسك المزيج. (Tezel and Fredrickson 2008)

يسمى هذا المزيج حمض الهيالورونيك الحر أو حمض الهيالورونيك غير المترابط أو غير المعدل. يمكن استخدام هذا الشكل سريرياً كمادّة أو كمستحضرات صيدلانية لإعادة تجدد البشرة والاستفادة من الأثر البيولوجي للحمض. يتم حلمهة حمض الهيالورونيك الحر في الجسم بسهولة. حيث يقوم أنزيم الهيالورنيداز بالإضافة للجذور الحرة الموجودين في الجلد بتقطيع أجزاء كبيرة من سلاسل البوليمير. حيث يكون النصف العمر الحيوي له لا يتجاوز يومين. ومن ثم يكمل استقلابه في الكبد ويتحول بالنتيجة إلى ماء وثنائي أكسيد الكربون (Monheit and Coleman 2006).

قامت الشركات المصنعة باستخدام مواد تقوم بالوصل بين الجزيئي من أجل تجاوز سلبية الانحلال السريع. تصل هذه المواد بن سلاسل البوليمير لتعطي شكل شبكي. ليتحول بذلك المحلول اللزج إلى جل.

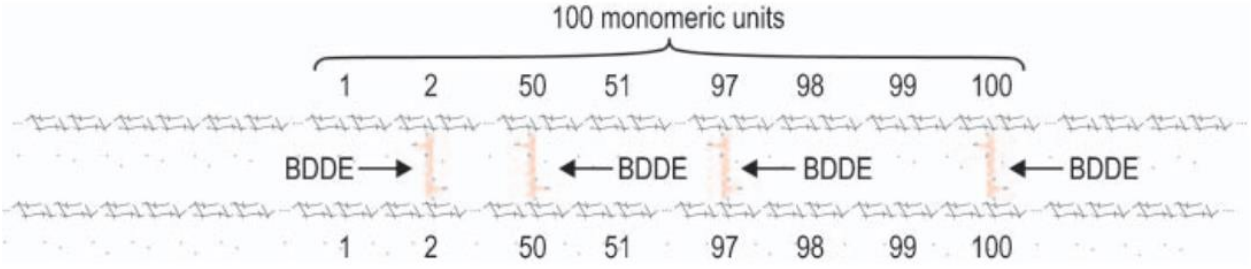
يعمل هذا الجل ككتلة واحدة ليشكل ما يشبه الحاجز الفيزيائي والكيميائي ويمنع اختراق الأنزيمات والجذور الحرة بسهولة لهذه الكتلة. فيصبح تآكل المادة المحقونة أبطأ بكثير من الشكل الحر. هذه الخاصية تنعكس على ديمومة المادة المالئة ومعدل امتصاصها وتحولها الحيوي. وكلما زادت نسبة الوصل بين الجزيئي كلما زادت قساوة وتماسك المنتج وانخفضت معدلات الامتصاص والتحول الحيوي. وبالتالي إضافة العامل الذي يقوم بالوصل الجزيئي يكسب حمض الهيالورونيك قساوة وديمومة.(Tezel and Fredrickson 2008)

إن إضافة عامل الوصل بين الجزيئي أصبحت خطوة أساسية في صناعة المنتجات السريرية. يوجد عاملين ربط يتم استخدامهم في المنتجات التي يتم تسويقها بالولايات المتحدة الأمريكية. العامل الأول هو 1,4-butanedioldiglycidalether (BDDE). والعامل الثاني هو di-vinyl sulfone (DVS). كلاهما يعمل على إنقاص معدل حلمهة حمض الهيالورونيك ويخفف من قدرة أنزيم الهيالورونيداز والجزور الحرة على اختراق وتحطيم سلاسل البوليمير. الشكل رقم 8 يوضح آلية عمل ال BDDE في الوصل بين سلاسل حمض الهيالورونيك. إذا قامت أربع جزيئات BDDE بربط سلسلتين تحوي كل واحدة منها على 100 وحدة سكر ثنائي فإن النسبة المئوية للربط تكون 4%. الشكل رقم 7 يوضح أحد الاحتمالات الممكنة لأمكنة الوصل بين السلاسل.



8

الشكل (8) البنية الكيميائية لأحد أمكنة الوصل المحتملة لسلاسل حمض الهيالورونيك (Lee and Lee 2022)



9

الشكل (9) البنية الكيميائية لحمض الهيالورونيك ذو نسبة الوصل 4%(Tezel and Fredrickson 2008)

أثناء عملية الربط بين الجزيئي باستخدام مركب ال BDDE فإنه يتفاعل بواسطة وظيفة الإيبوكسيد مع النيكلوفيلات. النكلوفيل هو أي جزيء محب للنواه أو ذرة تحوي على إلكترونين يمكن مشاركتهما مع ذرة أخرى. ينتج عن هذا التفاعل أحد مشتقات المركب 1,4-butanediol di-propan-2,3-diolyl ether (BDPE). جزء من BDDE المضاف يتفاعل مع الماء مشكلا لل BDPE الحر. يتفاعل جزء آخر من الBDDE من طرف واحد مع حمض الهيالورونيك أما النهاية الأخرى فتتفاعل مع الماء لينتج الBDPE أحادي الربط. الجزء الثالث يقوم بالوصل بين الجزيئات أي تكون نهايتي المركب مرتبطتين مع حمض الهيالورونيك (Kenne, Gohil et al. 2013).

إن إضافة عامل الربط إلى المنتج يؤدي إلى بقاء كميات قليلة غير متفاعلة متبقية. تعتبر هذه الكميات من عامل الرطب شوائب من عملية التصنيع ويمكن اعتبارها سامة عند عدم تفاعلها مع جزيئات أخرى. تعتبر هذه البقايا خطرة وغير مرغوبة لذلك تحاول الشركات بشتى الوسائل التخلص من الفائض من هذه المادة للحصول على منتج نقي. وليحصل المنتج على موافقة منظمة الصحة والغذاء الأمريكية (FDA) لا بد من فحص المنتج والتأكد من أن نسبة الشوائب تكون أدنى من الحد المسموح به.

بعد حل أملاح حمض الهيالورونيك في الماء بحرارة عالية وتبريده ينتج لدينا جيل بطريقة مشابهة لصناعة الجيلاتين. بعده يتم الوصل بين الجزيئي باستخدام المواد سابقة الذكر ينتج لدينا مادة ذات جزيئات كبيرة يصعب حقنها بواسطة الرؤوس الرفيعة ذات القطر 30 أو 27 Gauge لذلك لا بدّ من خطوة إضافية للتحكّم بالحجم الجزيئي للمنتج النهائي. هناك طريقتين رئيسيتين لتخفيض الحجم الجزيئي تقوم بها الشركات المصنعة. الأولى تتلخص بإمرار المادة عبر ما يشبه المصفاة ذات ثقوب معروفة القياس لينتج مركب ذو حجم جزيئي متوسّط معروف وجزيئات ذات حجم متقارب. يدعى حمض

الهيالورونيك المصنّع بهذه الطريقة بحمض الهيالورونيك وحيد الطور. الطريقة الثانية تعمد إلى استخدام ما يشبه الخلط لتقطيع الجزيئات الكبيرة. جزيئات الحمض المصنع بهذه الطريقة تكون غير متشابهة من ناحية الحجم ويدعى هذا الطور من المادة بحمض الهيالورونيك متعدد الأطوار. يمكن التمييز سريريا بين حمض الهيالورونيك أحادي الطور وحمض الهيالورونيك متعدد الأطوار بأن الأول غالبا ما يكون حبيبي القوام. أما حمض الهيالورونيك متعدد الأطوار يكون أكثر تجانساً. يفضّل أن تكون المنتجات السريرية معلومة الحجم الجزيئي لتثبيت وتوقع الخواص السريرية لذلك تقوم معظم الشركات المصنعة باعتماد الشكل وحيد الطور أو أن تكون أقرب ما يمكن للشكل وحيد الطور (Snetkov, Zakharova et al. 2020).

5-7 درجة الوصل بين الجزيئي (degree of crosslinking) :

لا بد من إدراك أهمية نسبة الوصل بين الجزيئي لمعرفة الخواص السريرية لمنتجات حمض الهيالورونيك. إن نسبة الوصل بين الجزيئي تعبّر عن عدد وحدات السكر الثنائي المتصلة مع عامل الوصل بالمقارنة مع عدد الوحدات الكلي في السلسلة. عند تثبيت بقية المتغيرات فإن زيادة نسبة الوصل بين الجزيئي تزيد من قساوة الجيل.

عند مناقشة الوصل بين الجزيئي لا بد من إدراك أن كل منتجات حمض الهيالورونيك تحوي حمض الهيالورونيك الموصول بين جزيئاته ونسبة من الحمض حر دون وصل بين جزيئي. كما يوجد نسبة من المادة تكون فيها نسبة قليلة من الوصل بين الجزيئي. يعمل حمض الهيالورونيك الحر والموصول بشكل أقل على تسهيل خروج المادة أثناء الحقن وانسيابها بسهولة وخاصة عند استخدام رؤوس حقن ذات قطر صغير. على الرغم من أهمية حمض الهيالورونيك الحر والحمض ذو نسبة الوصل

المنخفض في تسهيل الحقن لكنه لا يملك أي فعالية في معالجة التجاعيد لأنه يُمتص ويختفي في غضون أيام. (Tezel and Fredrickson 2008)

إن نسبة حمض الهيالورونيك موصول الجزيئات إلى حمض الهيالورونيك الحر تختلف من شركة إلى أخرى. في كل المنتجات يكون حمض الهيالورونيك موصول الجزيئات أعلى بكثير من الحمض الحر. على سبيل المثال شركة Hylaform/Prevelle 98:2 وشركة Restylane/Perlane 75:25 وشركة Juvederm 60:40 (Chun, Lee et al. 2016).

كما يمكن قياس الوصل بين الجزئي بنسبة تدعى درجة التعديل. حيث يشير هذا المتغير إلى عدد جزيئات السكر الثنائي الموصولة إلى عدد جزيئات السكر الثنائي الكلي. (Edsman, Nord et al. 2012). يتم حساب في هذه النسبة كل جزيئات التي تعمل على الوصل بين الجزيئي سواء كانت مرتبطة من الجهتين أو من طرف واحد او غير مرتبطة. ويطلق على هذه النسبة Mod.

عند تثبيت بقية العوامل فإن زيادة نسبة الوصل بين الجزيئي تعمل أيضا على زيادة ديمومة المادة في المنطقة المحقونة. لم يتم اكتشاف الحد الأعلى للوصل الجزيئي وعلاقته مع زيادة ديمومة المادة. ولكن زيادة نسبة الوصل بين الجزيئي إلى مستويات عالية ينقص من قدرة المادة على زيادة الحجم لأنه ينقص من شراهة المادة للماء. كما أن زيادة نسبة الوصل بين الجزيئي إلى حدّ معيّن يمكن أن يؤدي إلى ظهور ردود فعل مناعية وينقص من التقبل الحيوي للمادة. في هذه الحالة يقوم الجسم برد فعل غير مرغوب يتلخص بإحاطة المادة المحقونة بمحفظة وتشكل ما يدعى بالحبيبة أو الخراج العقيم. (Tezel and Fredrickson 2008) . يترافق هذا الأمر مع زيادة في الألم والوذمة وظهور الكدمات. بالإضافة لذلك وكنتيجة لرد الفعل الالتهابي يزداد عدد الجذور الحرة مما يساهم بترخب المادة السريع على عكس المرغوب من مادة ذات نسبة وصل بين جزيئي عالي(Edsman, Nord et al. 2012) .

5-8 قساوة الجيل (Elastic Modulus):

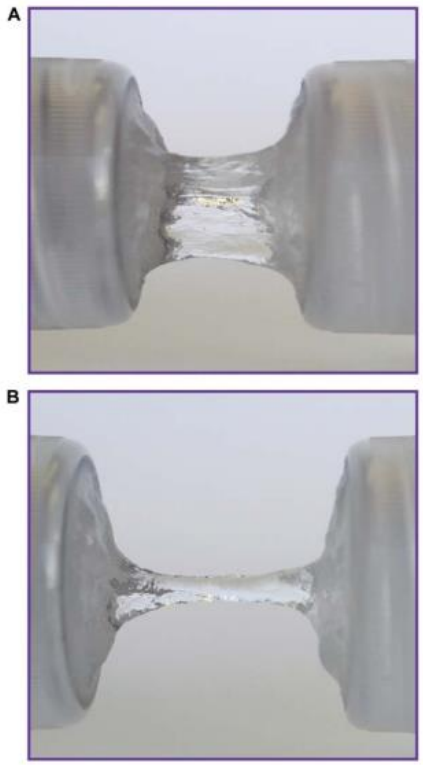
تشير قساوة الجيل إلى صلابة المنتج المعدّ للحقن وقدرته على مقاومة التشوه. تقوم الأبحاث بالإشارة إلى هذا العامل بالرمز G´ ويطلق عليه معامل المرونة. كلما ارتفع معامل المرونة G´ كلما زادت قساوة المنتج وكلما زادت مقاومته للتشوه عند تعرضه لقوى قص. وكلما نقص هذا العامل كل ما كانت المادة رخوة (Öhrlund 2017).بشكل عام يلعب العامل G´ دوراً في التنبؤ بقدرة المادة على الرفع والملء خاصة عند تثبيت عوامل التركيز وآلية ونسبة الوصل بين الجزيئي كما يزيد من مدة تأثير المادة (Salti and Fundarò 2020). . إن عامل المرونة بشكل عام هو محصلة لتركيز المادة ونسبة الوصل بين الجزيئي. حيث كلما زاد تركيز المادة ارتفع عامل المرونة. وكلما زادت نسبة الوصل بين الجزيئي كلما ارتفع عامل المرونة وارتفعت مقاومة المادة للتشوه. (Tezel and Fredrickson 2008) يخضع سلوك المادة عند حقنها في نسيج حي إلى العديد من العوامل منها تتعلق بالمواصفات المخبرية كعامل المرونة ومنها بيولوجية تتعلق بالمضيف لذلك أصبح لا بد من توضيح ووصف عامل المرونة باعتباره أحد العوامل ذات الأهمية عند التعامل مع منتجات حمض الهيالورونيك (Fagien, Bertucci et al. 2019).

يتم عادة افتراض أن قدرة المادة على الرفع أو الملء تتأثر بقساوة الجيل (Borrell, Leslie et al. 2011, Edsman, Nord et al. 2012). القدرة على الملء يمكن تعريفها بقدرة المادة على إعطاء الفعل السريري المرغوب أو مقاومتها للتغير في الشكل بعد حقنها في العيب التجميلي وتعرضها للقوى الفيزيولوجية. (Edsman, Nord et al. 2012). يمكن افتراض أن الجيل القاسي يقاوم التشوه الحاصل بعد حقنه بالنسج بشكل أفضل من الجيل الأقل قساوة. لذلك يعتبر أكثر قدرة على الملء. معظم الدراسات التي تم إجرائها على خواص حمض الهيالورنيك وقساوة الجيل مخبرية. ولا بد من التحقق من

العلاقة بين قساوة الجيل وخواصه السريرية بدراسات على الحيوانات أو على البشر(Edsman, Nord et al. 2012).

5-9 التماسك (cohesevity):

يمكن تعريف التماسك بأنه قدرة الجيل على بقائه وحدةً ملتحمةً ببعضها والمحافظة على شكله عند تعرضه للقوى والإجهادات. (Borrell, Leslie et al. 2011)



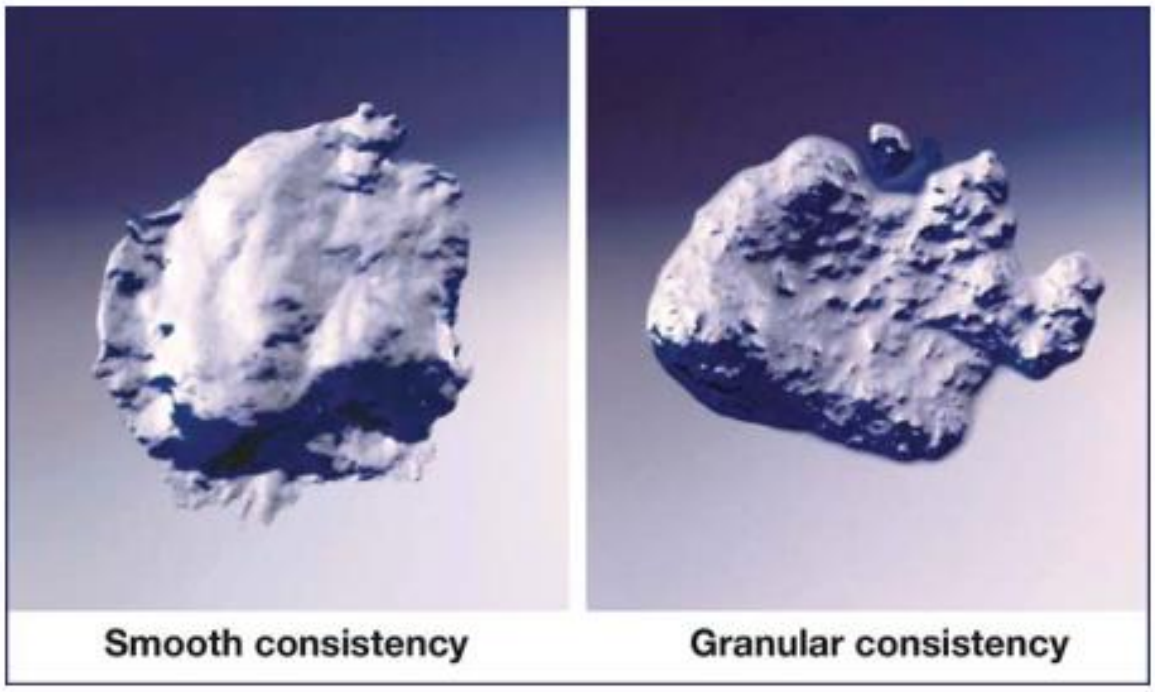
10

الشكل (10) صورة فوتوغرافية لحمض الهيالورونيك توضح مفهوم التماسك (Borrell, Leslie et al. 2011)

A) حمض الهيالورونيك عالي التماسك B) حمض الهيالورونيك منخفض التماسك

يلعب عاملين أساسيين دوراً في التأثير بتماسك الجيل. العامل الأول هو طريقة التصنيع حيث أن طريقة التصنيع التي تعطي جزيئات حبيبية لا تكون متماسكة كتلك التي تعطي جزيئات ملساء ناعمة. والعامل الثاني هو وجود حمض الهيالورونيك الحر ضمن تركيبة الجيل. حيث كلما زادت نسبة حمض الهيالورونيك الحر أو الموصول بشكل جزئي ينقص التماسك (Edsman, Nord et al. 2012). ولكن هذا العامل لا يؤثر من الناحية السريرية وخاصة على المدى الطويل لأن حمض الهيالورونيك الحر سرعان ما يمتص خلال أيام ويعود الجيل إلى الوضعية الأصلية الأكثر تماسك.

لا بدّ من الإشارة إلى أن بعض الدراسات تشير إلى النوعين السابقين بمصطلحي وحيد الطور ومتعدّد الأطوار. حيث أن حمض الهيالورونيك أحادي الطور هو المصنع بالإمرار بمصافي وينتج عنه جزيئات ذات سطح خشن هو الأقل تماسكا. أما في الطريقة الثانية التي تهدف إلى جعل الجيل متجانسا, وينتج عنها مدى أكبر من الحجوم الجزيئية, وتكون الجزيئة ذات سطح ناعم, فيدعى حمض الهيالورونيك الناتج متعدد الطور (Flynn, Sarazin et al. 2011) أو الناعم (Beasley, Weiss et al. 2009) أو المستمر (Jones 2011) أو المتجانس (Lupo, Smith et al. 2008).



11

الشكل (11) صورة مجهرية على المجهر الماسح توضح نعومة جزيئات حمض الهيالورونيك (Beasley, Weiss et al. 2009)

1) الشكل الأيمن يوضح الجزيئات الخشنة (وحيد الطور) 2) الشكل الأيسر يوضح الجزيئات الملساء (متعدد الأطوار)

قامت دراسة بمقارنة منتجين الأول يحوي على حمض هيالورونيك مصنّع بطريقة المصفاة ذو جزيئات حبيبية بتركيز 20 mg/ml والثاني يحوي على حمض الهيالورونيك 24 mg/ml مصنّع بطريقة الخلط ذو جزيئات ملساء ناعمة وبالتالي أكثر تماسكا. كلا المنتجين كانا بنسبة وصل جزيئي 6%. تبيّن أن الأخير ذو تماسك أعلى نتيجة لاختبار الاختراق بالأصبغة. كما أن حمض الهيالورونيك المتماسك كان أكثر تحملاً للقوى المطبقة قبل حدوث أي تشوه. لذلك يمكن استنتاج أن التماسك يلعب دورا بقدرة المادة على الرفع كما أنه يؤثر نظرياً على معدل البقاء. حيث كلما زاد تماسك المادة كلما زادت مقاومة التشوه وكلما زاد عمرها الافتراضي ضمن النسج (Borrell, Leslie et al. 2011). كما أشارت الدراسة

إلـى سـهولة الحقـن. حيـث أن المنـتج الأول غيـر المتماسـك كـان يـؤدي إلـى صـعوبة فـي بدايـة الحقـن عنـد خروجهـا مـن المحقنـة. ولكـن هنـاك العديـد مـن المآخـذ علـى الدراسـة منهـا عـدم توحيـد تركيـز حمـض الهيالورونيـك بـين عينتـين البحـث كمـا لـم يـتم الإشـارة إلـى نسـبة حمـض الهيالورونيـك الحـر ولا إلـى حجـم الجزيئات.

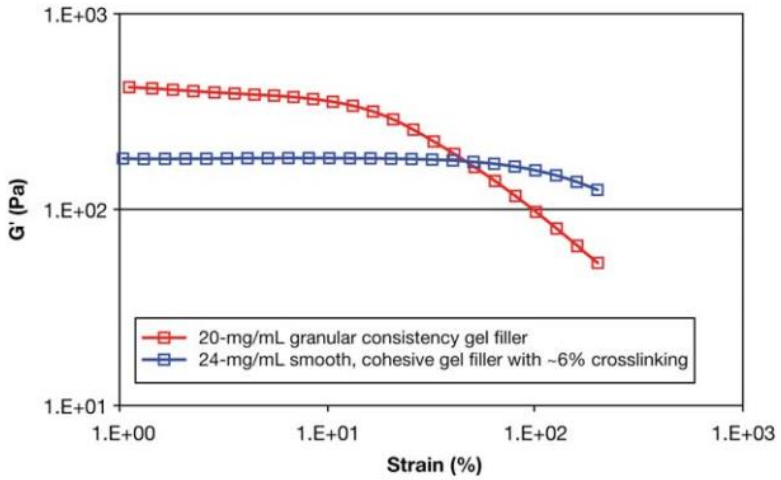


Figure 5. Strain sweep results for two leading HA-based dermal fillers. A known amount of dermal filler is placed between two parallel plates and then a strain is applied at a fixed frequency. The flat region represents the filler hardness at rest. (Data on file: Allergan, Inc., Santa Barbara, CA, USA.)

[12]

الشكل (12) يوضح الشكل مقدار التشوه الحاصل عند التعرض لإجهادات فيزيائية (Borrell, Leslie et al. 2011)

5-10حجم الجزيئات(Particle Size):

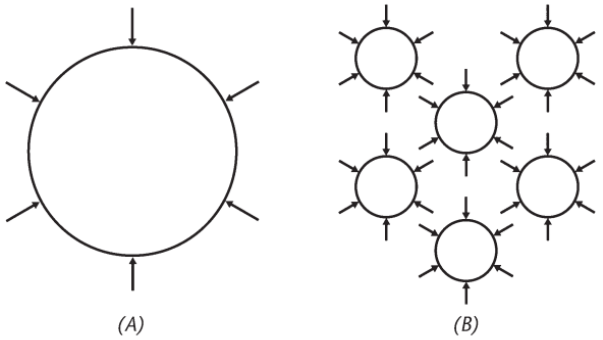
إن حجم الجزيئات هو عامل ينتج عن طريقة التصنيع. في حمض الهيالورونيك وحيد الطور يمكن دراسة وتوقّع الأثر السريري لحجم الجزيئات بشكل أفضل نتيجة لتجانس المادة وكون كل جزيئة ذات حجم جزيئي قريب من المتوسط المعروف.

إن الحجم جزيئات الجيل في المنتج النهائي هو عامل هام لمعرفة الخواص السريرية للمنتج. حيث تقوم بعض الشركات بتثبيت عاملي التركيز ونسبة الوصل بين الجزيئي وتغيير الحجم الجزيئي لإعطاء كل منتج خواصه المميزة من ناحية قدرة المادة على الملء وديمومتها(Tezel and Fredrickson 2008).

إن زيادة الحجم الجزيئي يزيد من قساوة الجيل بشكل عام مما يسبب صعوبة بحقن المادة المالئة وعبورها لرؤوس الحقن المستخدمة عادةً. لذلك يوجد حد أعلى لزيادة الحجم الجزيئي تصبح فيه الجزيئات قادرة على سد الرؤوس الخاصة بالحقن والمنتج غير مناسب للاستخدام السريري (Tezel and Fredrickson 2008).

يلعب حجم الجزيئات دوراً بمعدل تخرب المادة الحيوي. لذلك يعتبر معدل بقاء المادة من أهم العوامل التي تجعل من إيجاد الحجم الجزيئي المثالي ضروريا. تلعب العديد من العوامل دوراً في ديمومة المادة في المكان المحقون. منها عوامل بيولوجية تتعلق بالمضيف كالتروية الدموية للمنطقة المحقونة ونوع النسيج الذي يتم الحقن ضمنه ومنها تتعلق بالمواصفات المخبرية للمادة نفسها كالحجم الجزيئي والتركيز ونسبة الوصل بين الجزيئي. عند تثبيت بقيّة العوامل فإن زيادة حجم الجزيئات ينقص من معدل تخريب المادة. تنقص من مساحة السطح الخارجي للمادة عند زيادة حجم الجزيئات مما ينقص من قدرة الأنزيمات الحالة على اختراق وتخريب حمض الهيالورونيك. نتيجة كون حجم الأنزيمات كبير نسبيا

يصـعب عليهـا اختـراق كتلـة حمـض الهيالورونيـك كبيـر الجزيئـات ذو السـطح الخـارجي الأصـغري بالمقارنـة مـع حمـض الهيالورونيـك صـغير الجزيئـات. أمـا الجـذور الحـرة فتعتبـر صـغيرة الحجـم يمكـن لهـا اختـراق كتلـة حمـض الهيالورونيـك بغـض النظـر عـن حجـم جزيئـات الجيـل المحقـون(Tezel and Fredrickson 2008). انظر الشكل رقم 13



13

الشكل (13) مساحة السطح الخارجي وعلاقتها بحجم الجزيئات (Tezel and Fredrickson 2008)

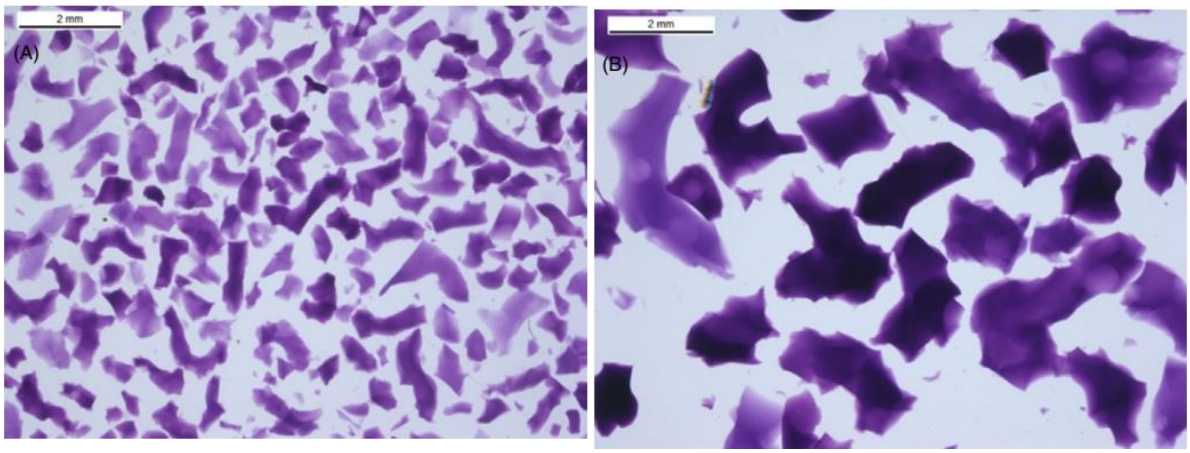
A) الجزيئات الكبيرة (ذات السطح الخارجي الكلي القليل) B) الجزيئات الصغيرة (ذات السطح الخارجي الواسع)

قامت العديد من الدراسات المخبرية بتقييم فعالية أنزيم الهيالورونيداز في حل حمض الهيالورونيك. وخلصت إلى أن العوامل الرئيسية التي تؤثر على معدل تحطيم الهيالورونيك أسيد هي الكمية الكلية لحمض الهيالورونيك والتركيز بالإضافة لنسبة الوصل بين الجزيئي. كما أن معدل حلمهة حمض الهيالورونيك ثنائي الطور أكبر من أحادي الطور (Buhren, Schrumpf et al. 2018).

تقوم بعض الشركات مثل شركة Restylane بتثبيت التركيز ونسبة الوصل بين الجزيئي وتغيير الحجم الجزيئي للحصول على باقة من المنتجات ذات الخواص السريرية المختلفة. حيث تمت مؤخراً دراسة على منتجين

الأول (SP–HA) Restylane+ lidocaine والثاني (LP–HA) Restylane Lyft . كلا المنتجين يملكان نفس التركيز 20mg/ml ومصـنعين بنفس الطريقة. ولكن المنتج الأول ذو حجم الجزيئات الصـغيرة يكون متوسـط حجم الجزيئات فيه 330–430 µm. أما المنتج الثاني فيحوي على جزيئات ذات حجم جزيئي كبير تتراوح بين 750–1000 µm. (Nikolis, Enright et al. 2021)

يمكـن ملاحظـة الفـرق بـين حمـض الهيالورونيـك صـغير الجزيئـات وكبيـر الجزيئـات بعـد حلّـه بالمـاء وتلوينه بزرقة التوليدين فيظهر تحت المجهر كما في الشكل (14):



14

الشكل (14) صورة مجهرية لحمض الهيالورونيك بعد حله بالماء وتلوينه بزرقة التولدين (Nikolis, Enright et al. 2021)

A) الحمض صغير الجزيئات B) الحمض كبير الجزيئات

5-11 الأثر البيولوجي:

إن مادة حمض الهيالورونيك المكوّنة من متعدد السـكريات يتم إفرازها وموجودة في معظم أنواع النسـج والسـوائل في الجسـم. تتواجد بتراكيز وأحجام جزيئية مختلفة تبعاً لنوع النسـيج. (Cowman, Lee et al. 2015)

على الرغم من الاعتقاد السائد بأن حمض الهيالورونيك هو قالب خارج عضوي خامل لكنه يلعب أدوار بيولوجية متعددة. تتلخّص هذه الأدوار بالإشارات والتفاعلات التي تتم عبر مستقبلات خلوية خاصة مع الخلايا والنسج المجاورة.

إن مادة حمض الهيالورونيك هي أكثر المواد المكونة من الغليكوزأمينوغليكانز انتشاراً في الجلد. يتواجد الحمض على جدار الخلايا وفي الغشاء خارج الخلوي للجلد. حيث يتواجد 50% من حمض الهيالورونيك الكلي للجسم في الجلد (Reed, Lilja et al. 1988). بالإضافة لتواجده في أماكن أخرى كالمفاصل والعضلات والعيون.(Papakonstantinou, Roth et al. 2012)

يأتي وجوده في العديد من النسج البشروية وحتى في بقية الثدييات من الخواص المتميزة التي يتمتع بها. أهم هذه الخواص هي قدرته على جذب الماء مما يعطي البنية والحجم للنسج الضامة خصيصاً. كما أن قدرته تلك تجعل منه قادراً على تكوين شبكة من الارتباطات مع الكولاجين والإلاستين مما يعطي التماسك والبنية المترابطة المناسبة لدعم الجلد. (Brandt and Cazzaniga 2008)

يمكن تلخيص وظائف حمض الهيالورونيك بالآتي:

- الترطيب
- التزليق (كدوره في السائل الزلالي في المفاصل)
- تعبئة الفراغ بين الخلايا
- قالب يتم عبره هجرة الخلايا (Toole 2004)

تم وصف الزيادة في تصنيع حمض الهيالورونيك في الأذيات النسيجية (Slevin, Kumar et al. 2002). حيث ينظم حمض الهيالورونيك العديد من مناحي شفاء النسج مثل تفعيل الخلايا الالتهابية لتحسين الاستجابة

المناعية. كما يلعب دوراً في استجابة الخلايا البشروية والضامة للأذية. (Papakonstantinou, Roth et al. 2012) كما يؤمّن الهيكل المناسب لتشكيل الأوعية الدموية وهجرة الخلايا الضامة.

يمكن وصف الدور المناعيّ لحمض الهيالورونيك بآليتين. الآلية الأولى تقوم على كونه يلعب دور مستقبل أو محلّ ارتباط ومنظم لهذا الارتباط. يحدث الارتباط مع الخلايا اللمفاوية على مستوى الغليكوبروتين CD44 (Teriete, Banerji et al. 2004). الآلية الثانية تقوم على تنشيط التعبير الجيني لخلايا البالعات الكبيرة فيحدث زيادة تفعيل لمجموعة من الجينات يمكن وصفها بالمنشطة كال (macrophage inflammatory protein-1alpha, macrophage inflammatory protein-1beta, cytokine responsive gene-2, monocyte chemoattractant protein-1). (Teriete, Banerji et al. 2004) ولكن هذا الدور يعتمد على حجم جزيئة الحمض. حيث أن جزيئات الحمض تعتبر كبيرة وغير مفعّلة في حال كانت أكبر من 1000 kDa .

5-12 استخدامات حمض الهيالورونيك:

5-12-1استطابابات حمض الهيالورونيك:

1. تعويض وزيادة حجم النسج الرخوة
2. حامل لمواد دوائية أخرى
3. شفاء الجروح
4. معالجة المفاصل الملتهبة عبر حقنها مباشرة في المفصل وإصلاح عيوب القرص المفصلي(Spiller, Maher et al. 2011)
5. في الجراحات العينية وخاصة في الخلط الزجاجي
6. كقالب بناء في الهندسة النسيجية (Collins and Birkinshaw 2013)

5-12-2 مضادات الاستطباب:

يوجد مضادّات استطباب موضعية تتعلق بالجلد ومضادات استطباب جهازية.

5-12-2-1 مضادات الاستطباب الموضعية:

كل الالتهابات الموضعية التي تسمح بعبور العوامل الممرضة مثل الوردية (Rosacea) والتدرنات الكيسية الجلدية أو العد الشائع والإصابة بفيروس الحلأ .(Heydenrych, Kapoor et al. 2018) يجب أن تعالج وبعد غياب الأعراض يجب الانتظار فترة 3 إلى 4 أسابيع قبل البدء بالحقن(Heydenrych, Kapoor et al. 2018).

5-12-2-2 مضادات الاستطباب الجهازية:

معظمها تندرج تحت الأمراض المناعية الذاتية الفعالة.

1. الذئبة الحمامية الجهازية
2. التهاب المفاصل الرثواني
3. مرض النسج الضامة المختلط
4. التهاب الغدة الدرقية (Hashimato thyroiditis)(De Boulle and Heydenrych 2015)
5. الأمراض الحبيبومية (granulomatous diseases)
6. مرض إنتاني شديد

حيث تعتبر الأمراض الحبيبية (granulomatous diseases) أحد مضادات الاستطباب الجهازية. وكنتيجة للخلل المناعي الحاصل لدى هؤلاء المرضى تنخفض قدرة الجسم على مقاومة الجراثيم والفطور. ويصبح لديهم قابلية أعلى للإنتان واستجابة التهابية شديدة. فتتشكل كنتيجة لذلك أورام حبيبية وخراجات في المناطق المصابة. ويعتبر الجلد والعظم من أكثر المناطق إصابة.(The American Academy of Allergy)

كما يفضل في حال وجود إنتانات جهازية بعيدة مثل انتان الطرق البولية أو انتان الأمعاء أو إنتان في مكان بعيد في الحفرة الفموية تأجيل المعالجة. لأن بعض الباحثين قدروا بأن ردة الفعل المناعية لهذه الأمراض قد تكون مسؤولة عن تشكل العقيدات اللاحقة كاختلاط للحقن.(Heydenrych, Kapoor et al. 2018)

5-13 الاختلاطات التالية للحقن:

غالباً ما يتم تصنيف اختلاطات حقن المواد المالئة ضمن أربعة أصناف(Signorini, Liew et al. 2016):

1. تحسسية
2. إنتانية
3. الظهور المتأخر للعقيدات/للالتهاب
4. الحوادث الوعائية

كما يمكن تصنيف الاختلاطات إلى اختلاطات آنية: انسداد الأوعية الدموية، ردود فعل التهابية، وحوادث متعلقة بالحقن، وتوضع سيئ للمادة المحقونة, واختلاطات لاحقة طويلة الأمد كالعقيدات والأورام الحبيبية وتغير لون الجلد.(Signorini, Liew et al. 2016)

يمكن تلافي معظم الاختلاطات عن طريق الإلمام بتشريح المنطقة والمعرفة والالتزام بالمعايير العلمية المتبعة في اختيار المريض واختيار المادة المناسبة وطريقة الإجراء.

كما يتوجب على الطبيب توفير المواد اللازمة لتدبير أي اختلاط في حال حصوله ومعرفة طريقة التعامل مع كافة الاختلاطات. سيتم التطرق باختصار إلى تدبير أشيع الاختلاطات الآنية واللاحقة التي تلي الحقن بالمواد المالئة.

5-13-1ردود الفعل فرط التحسسية:

وهي نادرة الحدوث. وخاصة الصدمات التحسسية الآنية حيث تم تسجيل حالة واحدة فقط في عام 1997 وكان المنتج يحتوي على الكولاجين.(Lemperle, Rullan et al. 2006)في حال حدوثها مباشرة يجب التأكد من العلامات الحيوية وإعطاء الأدرينالين وفتح الوريد وتسريب السوائل.(Heydenrych, Kapoor et al. 2018) في حال ظهور الأعراض المتأخرة يتوجب إعطاء مضادات الهيستامين والكورتيكوستيروئيدات.

5-13-2 الحوادث الوعائية:

الأعراض الأولية تظهر كألم وتغير في لون الجلد. ويمكن لإضافة المخدرات الموضعية لبعض أنواع المواد المالئة أن يخفي عرض الألم. ملاحظة لون الجلد حتى في الأماكن البعيدة نسبيا عن مكان الحقن تعتبر ضرورية. ويمكن لهذا الاختلاط أن يتأخر حتى 24 ساعة من إجراء الحقن. أي شك في تغير لون الجلد يستوجب إيقاف المعالجة وتطبيق الكمادات الساخنة وتطبيق الهيالورونيداز وتدليك المنطقة. كما يعطى للمريض قرصين أسبيرين 650 ملغ ليقوم بمضغها وابتلاعها (Loh, Phoon et al. 2018). كما تشكل الجرعات العالية من الهيالورونيداز 500 إلى 1000 وحدة دولية مع ليدوكائين كل ساعة لمدة 3 ساعات محور المعالجة الأساسي.

5-13-3الإنتان:

يمكن التمييز بين نوعين من الإنتان. الإنتان الحاد أو الخراج الموضعي الذي يبدأ بالظهور في الأيام التي تلي الحقن مباشرة. والانتان المزمن المتأخر الذي يظهر بعد أسبوعين أو أكثر. يمكن أن يعالج الإنتان بواسطة الصادات الحيوية بالطريق الفموي التي تعطي تأثير مضاد للجراثيم. عند الحاجة للمعالجة الإضافية يمكن استخدام الهيالورونيداز، الصادات بالطريق الوريدي، والليزر، والشق والتفجير الجراحي.

5-13-4العقيدات المتأخرة:

يمكن لها أن تظهر بعد 4 أسابيع وحتى السنة(Heydenrych, Kapoor et al. 2018). السبب المرجح مرتبط بالالتهاب والزمر الجرثومية. (King, Bassett et al. 2016) كما يمكن أن يعود السبب إلى التخريش

الميكانيكي المستمر أو انتشار دموي لإنتان من مناطق بعيدة (التقليح السني). من أجل معالجة هذا الاختلاط تستخدم الصادات الحيوية والهيالورونيداز ومضادات الالتهاب الستروئيدية السطحية (Triamcinolone 0.1%) كما يوجد عوامل موقفة للنمو الجرثومي وكابحة للمناعة مثل السايكلوسبورين A والميثوتريكسات وال hydroxychloroquine تبعا للعامل المسبب(Urdiales-Galvez, Delgado et al. 2018). مؤخرا تم اقتراح استخدام الكولشيسين.

يمكن إزالة هذه المادة بسهولة إذا وجد الممارس ضرورة لذلك عبر حقن أنزيم الهيالورونيداز المتواجد تجاريا في الأماكن المطلوبة(Soparkar, Patrinely et al. 2004, Brody 2005, Hirsch, Lupo et al. 2007). الهيالورونيداز هو بروتين أنزيمي منحل في الماء والذي يعمل في موضع الحقن ليحطّم حمض الهيالورونيك بواسطة تفاعل حلمهة.

وقد قامت مبادرة خاصة في أمريكا لأطباء التجميل بوضع بروتوكولات لاستخدام الهيالورونيداز في حال حصول الحوادث الوعائية أو اختلاطات أخرى. توضح هذه التوصيات التراكيز المستخدمة وطريقة المعالجة الخاصة بكل اختلاط (Murray 2021).

5-13-5 الكدمات:

تحصل الكدمات مباشرة بعد الحقن أو بعد عدّة ساعات كنتيجة لرض وعاء دموي أو أذيته بالوخز. يمكن تجنب ذلك باستخدام تقنية صحيحة والمعرفة التشريحية الدقيقة للشرايين والأوردة. كما أن استخدام الإبر ذات القطر الأصغر (gauge 30) أو القسطرة يخفف من احتمال أذية الأوعية. وتكون معالجته هكذا أذيات إذا تمت ملاحظتها مباشرة بالضغط على مكان النزف.

كما تعد الكدمات المتأخرة، أي التي تظهر بعد 24 إلى 36 ساعة، من الاختلاطات المعروفة لدى استخدام حمض الهيالورونيك. يمكن أن يفسر ذلك بأن البنية الكيميائية لحمض الهيالورونيك مشابهة لبنية الهيبارين. حيث

يتكون الهيبارين من سلسلة من السكاكر الثنائية (D-glucosamineو Uronic acid)(Sadeghpour and Dover 2019)

كخلاصة يمكن القول أن الكدمات الناتجة عن الحقن يمكن أن تحصل كنتيجة مباشرة لرض وعاء دموي ونزف تحت الجلد والتي نادرا ما تحصل مع الممارسين الخبراء. أو كنتيجة للبنية الكيميائية أو تفعيل لأحد مضادّات التخثّر وهنا تظهر الكدمات متأخرة.

كما أن هنالك العديد من الأدوية والمكمّلات أو المواد المستهلكة يمكن أن تزيد من احتمالية النزف وتشكّل الكدمات. العديد من هذه المواد يستخدم من أجل الوقاية من الذبحات الصدرية والجلطات (الجدول 1)(Michael S. Kaminer 2008) ومن المواد الأكثر استخداما أيضا تعتبر مضادات الالتهاب غير الستروئيدية مثل الأسبيرين والإيبوبروفين والنابروكسين من المواد المؤهبة للنزف. بالإضافة إلى تلك العوامل فإن بعض المرضى يتناولون الكحول بشكل يومي ويمكن لبعضهم تناول الكحول قبل زيارة الطبيب. الكحول يملك أثر سلبي على تكدس الصفيحات وفي الحالات المثالية يجب إيقافه قبل أسبوع من إجراء الحقن. (Michael S. Kaminer 2008)

المواد الشائعة التي تزيد من الكدمات	مدة التأثير	آلية العمل
الأسبيرين	أسبوع	مضاد لتكدس الصفيحات
مضادات الالتهاب غير الستروئيدية	3 أيام تقريبا	مضاد لتكدس الصفيحات
الثوم	أسابيع	يثبط وظيفة الصفيحات وتكدسها
فيتامين E	يوقف قبل الجراحة	يثبط وظيفة الصفيحات وتكدسها
الزنجبيل	يوقف قبل الجراحة	يثبط وظيفة الصفيحات وتكدسها
عشبة الجنكو	يوقف قبل الجراحة	يثبط وظيفة الصفيحات وتكدسها

الجدول (1) المواد الشائعة التي تزيد من الكدمات (Michael S. Kaminer 2008)

2. أدوات البحث، ومنهجيته

(Materials and Methods)

2. أدوات البحث، ومنهجيته (Materials and Methods):

2-1 تصميم الدراسة (study design):

تم إجراء دراسة سريرية معشّاة (Comparison control study) بطريقة الأذرع المتوازية (parallel Arms) على 20 مريضة يعانون من تجاعيد حول فموية وخطوط ماريونيت وذلك على البالغين الأصحاء المراجعين لعيادات الدراسات العليا في قسم جراحة الفم والوجه والفكين، في كلية طب الأسنان، في جامعة دمشق.

كما تم توثيق الحالات السريرية قبل المعالجة بالفحص السريري والصور الضوئية. وتمت مقارنة النتائج بعد المعالجة وخلال فترة المراقبة التي استمرت لمدة ثلاثة أشهر.

2-2 مكان إجراء البحث (Study Setting):

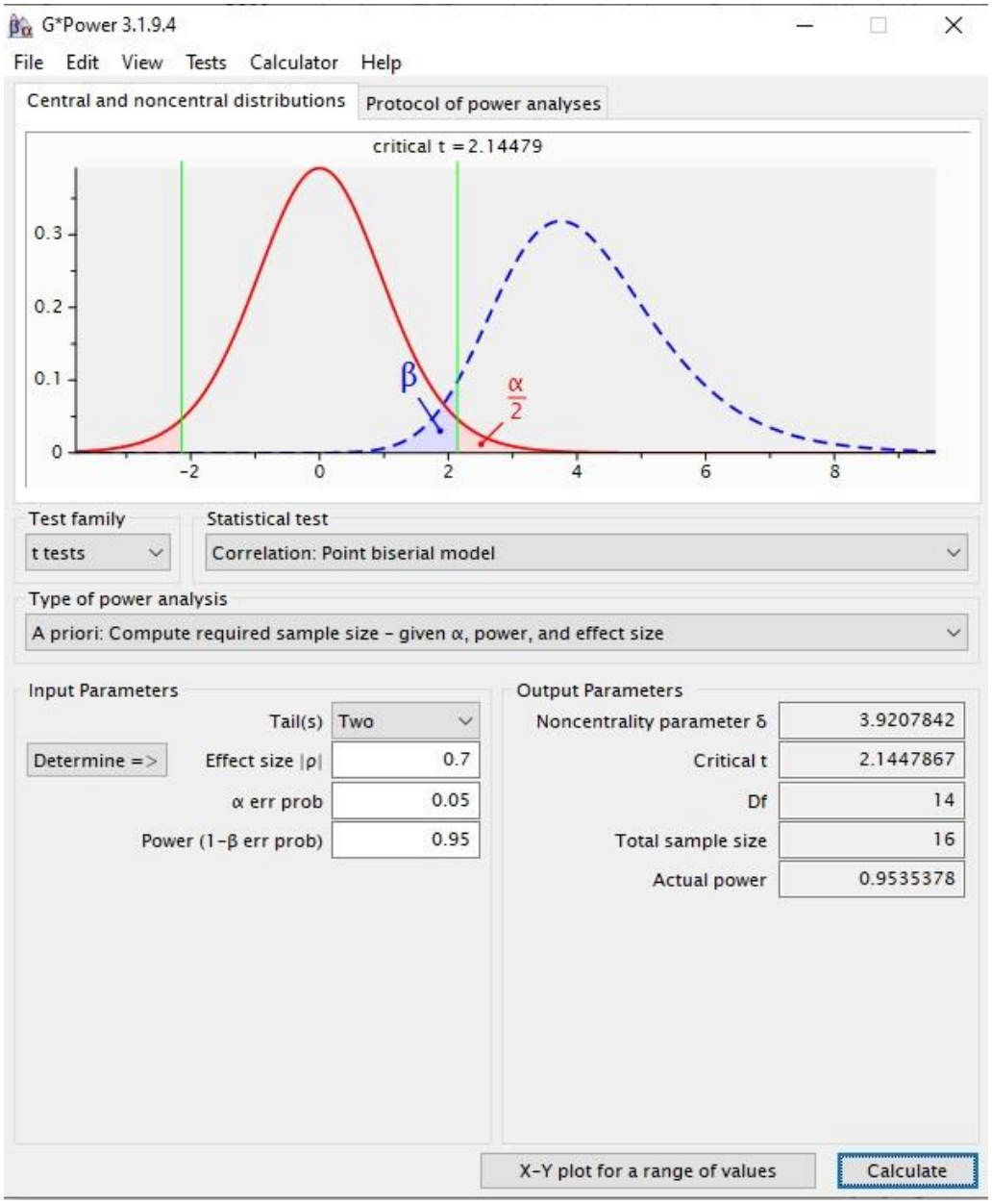
أجريت كافّة مراحل البحث من الفحص السريري وحتى حقن حمض الهيالورونيك والمتابعة للمرضى المراجعين في عيادات الدراسات العليا ضمن قسم جراحة الفم والوجه والفكين، بالإضافة للعيادة الخارجية لمشفى جراحة الفم والوجه والفكين، في كلية طب الأسنان، في جامعة دمشق.

2-3 عينة البحث (Study Sample):

2-3-1 تقدير حجم العينة (Estimation Of Sample Size):

تم حساب حجم العينة بناءَ على إحدى الدراسات السابقة المشابهة الحديثة (Brandt, Bassichis et al. 2011). حيث تم في هذه الدراسة استخدام مشعرين مشابهين لدراستنا وهما مشعران (WSRS) و (GAIS). كما تم استخدام حمض الهيالورونيك بنوعيه لمعالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريوينيت. ولكن فترة المتابعة في هذه الدراسة استمرت لمدة أسبوعين فقط. في دراسة Brandt قيم مشعر (GAIS) بعد المعالجة كانت ذات متوسط حساب 2.75 وانحراف معياري 0.44. وبإدخال النتائج على برنامج ال G power حيث تم اختيار تحليل (T-test) للعينات المستقلة للمقارنة بين المجموعتين وأدخل متوسط مشعر (GAIS) والانحراف المعياري لهذا المشعر لحساب

حجم الأثر. كما تم تثبيت نسبة الثقة عند 95%, ومستوى الخطأ عند $\alpha = 0.05$. تبين أن حجم العيّنة الكلّي هو 16 في كما يظهر في الشكل الآتي:



15

الشكل (15) واجهة برنامج G*power في حساب حجم العينة

2-3-2 وصف العينة (Sample Characteristics):

كما هو موضّح في الشكل السابق فإن عينة البحث يجب أن تتألف مما لا يقل عن (16) مريضاً. إلى أنه تمت زيادة حجم العينة إلى (20) من أجل تعويض فقد العينة في حال حصوله.

تألفت عينة البحث من 20 مريضة (10 مريضات في كل مجموعة). تراوحت أعمار المرضى بين (30- 60) عاماً. جميعهم يعانون من تجاعيد ماريونيت تقيس على مشعر (WSRS) التجاعيد الوجهية بين (3-5), من مراجعي عيادات الدراسات العليا، في قسم جراحة الفم والفكين، في كلية طب الأسنان، في جامعة دمشق. وقد توزع المرضى المشمولين في عينة البحث وفقا للحجم الجزيئي المستعمل في الحقن بصورة عشوائية إلى مجموعتين:

1. المجموعة الأولى (A): تضمنت هذه المجموعة (10) مرضى. في هذه المجموعة تم إجراء حقن لحمض الهيالورونيك كبير الجزيئات في كلا الطرفين
2. المجموعة الثانية (B): تضمنت هذه المجموعة (10) مرضى. في هذه المجموعة تم إجراء حقن لحمض الهيالورونيك صغير الجزيئات في كلا الطرفين.

2-3-3 التعشية (Randomization):

تم توزيع المرضى عشوائيّا وذلك لكل مجموعة من المجموعتين (حقن الحمض كبير الوزن الجزيئي، صغير الوزن الجزيئي) . حيث تمت التعشية باستخدام طريقة الظرف (Envelopes) لتقسيم المرضى بشكل عشوائي. حيث تم وضع أوراق تحمل كل منها رقم (من 1 إلى 20)ضمن ظرف. ويسحب المريض أحد هذه الأوراق من الظرف. في حال ظهور رقم إفرادي سيدخل ضمن المجموعة الأولى ذات الحجم الجزيئي الكبير. وفي حال ظهور رقم زوجي سيدخل ضمن المجموعة الثانية ذات الحجم الجزيئي الصغير.

2-3-4 معايير اختيار أفراد العينة (Selection Criteria of the Sample)

2-3-4-1 معايير التضمين (Inclusion Criteria)

- أن يكون المريض تجاوز عمر 30 سنة
- أن يكون المريض ضـــمن تصـــنيف جمعية التخدير الأمريكية ASA1 (لا يعاني من أمرض جهازية) أو ASA2 (يعاني من مرض جهازي خفيف لا يؤثر على صحته العامة ولا يسبب له العجز)
- أن يعاني المريض من تجاعيد حول فموية أو خطوط ماريونيت من متوسـطة إلى شـديدة تقيس على مشـعر التجاعيد الوجهية (من 3 إلى 5 درجات).
- أن يكون المريض ملتزم ويبدي استعداده للمتابعة

2-3-4-2 معايير الاستبعاد (Exclusion criteria):

- وجود أي من مضادّات الاستطباب الموضعية المذكورة سابقاً
- وجود أي من مضادّات الاستطباب الجهازية المذكورة سابقاً
- المرضى المصابين بإنتانات أو التهابات بجوار منطقة الحقن
- المرضى الذين تعرّضوا لمعالجة كيميائية أو شعاعية في منطقة الرأس والعنق
- المرضى الذين تعرّضوا لعمل جراحي أو تجميلي سابق في منطقة الحقن
- تناول المميّعات الدموية أو أحد المواد المذكورة في (الجدول 1) وخطورة إيقافها وفق الفترات الزمنية المذكورة
- المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه حمض الهيالورونيك أو المخدّر الموضعي من زمرة الليدوكائين
- المرضى المصابين بالخلل الهيكلي بالفكين (نموذج الإطباق الصنف الثاني أو الثالث الهيكلي الشديد – العضة المفتوحة الأمامية)
- الحوامل أو المرضعات

2-4 مواد البحث (Materials of Research):

2-4-1 أدوات العمل السريري (clinical procedure instruments):

1. محلول الكلورهيكسيدين 0.12% للتطهير داخل الفموي
2. كحول بتركيز 70% لتطهير الجلد مكان الحقن
3. أدوات التشخيص:
   a. مرآة داخل فموية
   b. ملقط داخل فموي
4. أدوات التخدير:
   a. جل مخدر موضعي Lidocaine بتركيز 7.5% مع مخدر موضعي بريلوكائين بتركيز 5%
   b. محقنة معدنية
   c. رؤوس تخدير ذات قطر 27 Gauge
   d. أمبولات تخدير 2% lidocaine مع مقبض وعائي Adrenaline بتركيز 1/100000
5. شاش معقم
6. حمض الهيالورونيك المعبأ مسبقا ضمن سيرنغات ذات حجم 1 ملم من شركة Bonetta الكورية مع رأسين للحقن بقياس 27 gauge قصيرة.
7. رؤوس للحقن بقياس 30 gauge.
8. أقلام خاصة بالتخطيط على الجلد كما هو موضح بالشكل 16.



16

الشكل (16) الأدوات والمواد المستخدمة في الإجراء السريري

2-5 منهجية البحث (Research Method):

تم إجراء الدراسة وفقاً للمراحل الآتية:

2-5-1 قبول المرضى:

1. تم قبول المرضى في قسم جراحة الوجه والفكين في جامعة دمشق من المراجعين بشكوى التجاعيد الوجهية حول الفموية
2. أُخذ التاريخ الطبي للمرضى وتم إجراء الفحص السريري خارج الفموي وداخل الفموي.
3. تم التأكد من مطابقة المريض لشرط التضمين في عينة البحث وأخذ صورة شمسية بالوضعية الجبهية.
4. تم شرح للمريض التوقعات من المعالجة ومخاطرها والاختلاطات الممكنة. كما تم الحصول على موافقة المريض المستنيرة الموقعة الموضحة بالشكل (21) بعد شرحها شفويا للمريض.

2-5-2 مرحلة الإجراء العلاجي:

إجراء التطهير (Disinfection) داخل الفموي بواسطة محلول الكلورهيكسيدين بتركيز (0.12%) .تم تطهير الجلد حول الفم بواسطة الكحول بتركيز 70%. تم وضع المريض بوضعية الجلوس بحيث يصنع الجسم زاوية قائمة مع مستوى الأرض حتى لا تؤثر الجاذبية على عمق التجاعيد. بعدها تم تجفيف المنطقة بواسطة الشاش المعقم ثم أُجري تخطيط لخطوط ماريونيت والتجاعيد حول الفموية بقلم التخطيط. كما في الشكل (17)



الشكل (17) تخطيط التجاعيد على جلد المريض

بعدها وُضـع المخدر السـطحي ذو الاسـم التجاري (Cosmocaine) الحاوي على الليدوكائين والبريلوكائين في الأمكنة المراد تخديرها.

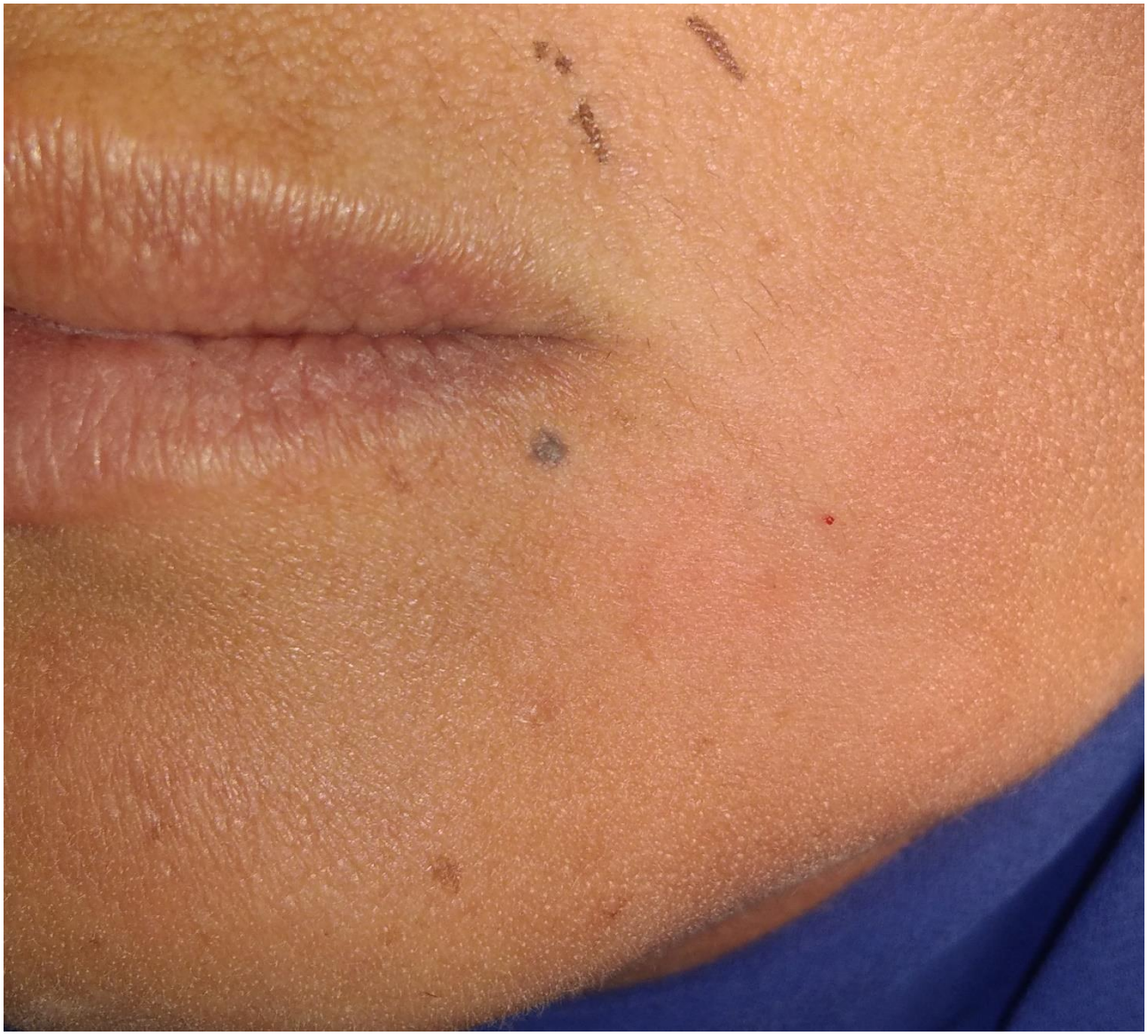
ثم تم تخدير الشفة السفلية بواسطة إحصار العصب الذقني ثنائي الجانب من أجل تجنب تأثير حجم المخدر المحقون على عمق التجعيدة بالإضـافة إلى تخدير الشـفة العلوية بالقرب من زوايا الفم بالارتشـاح من داخل الفم. تم استخدام مخدر موضعي ليدوكائين بتركيز 2% حاوي على أدرينالين بتركيز 1:100000.

بعـدها تـم حقـن المـادة المالئـة فـي منطقـة زاويـة الفـم وخطـوط ماريونيـت بحمـض الهيالورونيـك إمـا صـغير الجزيئـات أو كبيـر الجزيئـات. تـراوح عمـق الحقـن بـين الحقـن فـي الطبقـة تحـت الجلـد والطبقـة ضـمن الأدمة وفقا لعمق التجاعيد. حيث تم وضع المادة المالئة بطريقة الحقن المتراجع.



[18]

الشكل (18) حقن المادة المالئة ضمن التجعيدة



19

الشكل (19) تحسن مظهر التجعيدة بعد الحقن مباشرة

2-6 التقييم والدراسة السريرية (Evaluation and Clinical Study)

أجريت الدراسة لتقويم كل مما يلي:

1. عمق التجعيدة متمثّلة بمشعر التجاعيد الوجهية (WSRS)
2. رضا المرضى عن النتائج متمثلة بمشعر مقياس التحسن الجمالي الدولي (GAIS)

2-6-1 تقويم عمق التجاعيد:

تم تقييم الإصلاح مباشرة بعد الحقن مع الأخذ بعين الاعتبار بأن النتائج الفورية تتأثر بالوذمة الحاصلة بسبب الرض الفيزيائي لدخول الإبرة المتعدد ومن التخدير. لذلك تم إجراء تقييم آخر بعد أسبوع من المعالجة بعد زوال الوذمة. كما تم إجراء تقييم لعمق التجاعيد بعد ثلاثة أشهر لتقويم استمرار النتائج وديمومتها والمقارنة بين المجموعتين.

اسم المريض: رقم المريض (المسحوب من الظرف):

مشعر التجاعيد الوجهية (WSRS):

الدرجة 1: لا يوجد تجعيدة ظاهرة. ويكون الجلد مستمرا

الدرجة 2: تجعيدة ضحلة ولكن ظاهرة مع أثر بسيط.

الدرجة 3: تجعيدة متوسطة العمق تظهر في الحالة الطبيعية

الدرجة 4: تجعيدة طويلة وعميقة، واضحة على الوجه، عمق أقل من 2 ملم وتظهر حتى مع شد الجلد

الدرجة 5: تجعيدة طويلة وعميقة جدا، من 2 إلى 4 ملم، يظهر شكل V حتى مع شد الجلد

	قبل المعالجة	بعد المعالجة	بعد أسبوع	بعد 3أشهر
درجة المشعر (WSRS)				
ملاحظات				

20

الشكل (20) بطاقة تسجيل مشعر عمق التجاعيد

2-6-2 تقويم رضا المرضى:

مشعر مقياس التحسن الجمالي الدولي (GAIS) هو مشعر يقوم فيه الطبيب أو المريض بتقييم التحسن أو تراجع الناحية الجمالية. ولم يتم عمل دراسات لتقييم موثوقية هذا المشعر ولكنه يستخدم بكثرة في التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت (Cohen, Dayan et al. 2013). يختلف وصف هذا المشعر من دراسة إلى أخرى إلى أن الشكل الذي تم استخدامه في دراستنا يتكون من تسع درجات ويتم تسجيله من قبل المرضى كما يلي:

- +4 تحسن كامل
- +3 تحسن كبير
- +2 تحسن أكيد
- +1 بعض التحسن
- لم يتغير
- -1 تراجع قليل
- -2 تراجع متوسط
- -3 تراجع ملحوظ
- -4 تراجع واضح جدا

في كلا مجموعتي البحث تم شرح مشعر مقياس التحسن الجمالي الدولي (GAIS) للمرضى. ثم طُلب من كل مريض تسجيل الدرجة وفق لرأيه الشخصي على بطاقة خاصة موضحة بالشكل (21) وذلك في الفواصل الزمنية بعد الحقن مباشرة، وبعد أسبوع، وبعد ثلاثة أشهر.

21

اسم المريض: التاريخ:

الرجاء قراءة النص التالي وملأ الفراغ بالجدول المرفق بإشارة صح وفق لرأيك الشخصي:

يعنى هذ الاستبيان البسيط بتقييمك للنتائج التي تم الحصول عليها بعد المعالجة. إذا كانت التجاعيد حول الفموية قد تحسنت يرجى وضع إشارة على الخانات ذات الإشارة الموجبة وفقا لدرجة التحسن. في حال كانت النتائج أسوأ مما هي عليه قبل المعالجة يتم وضع إشارة على الدرجات ذات الإشارة السلبية وفقا لشدة سوء الحال. يرجى وضع إشارة على درجة واحدة فقط

إن نتائج المعالجة في رأيي قد أدت إلى:

- +4 تحسن كامل
- +3 تحسن كبير
- +2 تحسن أكيد
- +1 بعض التحسن
- لم تتغير
- -1 تراجع قليل
- -2 تراجع متوسط
- -3 تراجع ملحوظ
- -4 تراجع واضح جدا

الشكل (21) بطاقة تسجيل مشعر مقياس التحسن الجمالي

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم جراحة الوجه والفكين

نموذج الموافقة المستنيرة

المتعلقة بإجراء حقن للمواد المالئة في التجاعيد حول الفموية

اسم المريض: تاريخ الميلاد: العنوان: الهاتف:

إن الغاية من هذا النص هو توفير وثيقة مكتوبة تشمل مخاطر ومنافع التداخل المسمى أعلاه بالإضافة إلى الطرق البديلة. تخدم هذه الوثيقة كقيمة مضـــافة للحوار مع الطبيب الممارس. من المهم أن تفهم جميع المعلومات الواردة، لذلك من المهم قراءتها بتمعن. وإذا كان لديك أي استفسار يخص العمل المجرى يرجى سؤال الطبيب قبل التوقيع على الوثيقة.

العلاج:

إن العلاج بمالئات الجلد يمكن أن يخفف أو يزيل التجاعيد والخطوط الوجهية ويعيد شكل وحجم وتفاصيل الوجه. كما أنه يعاكس تأثير التغيرات الحاصـــلة المتمثلة بنقص الحجم ونقص الامتلاء كنتيجة للتقدم بالعمر أو التعرض للشـــمس أو المرض إلخ. يمكن لإعادة تجديد الوجه أن يتم بحد أدنى من الاختلاطات. يتم حقن المواد المالئة للجلد تحت ســـطح الجلد بواســـطة إبر دقيقة. هذه العملية تؤدي إلى زيادة في الحجم طبيعية المظهر تحت التجاعيد والخطوط مما يؤدي إلى رفعها أو جعلها مسطحة ويمكن ملاحظة النتيجة مباشرة.

التوقيع:

المخاطر والاختلاطات:

قبل البدء بالعلاج فإن فهم المخاطر يعتبر ضروريا. لا يوجد إي إجراء طبي خالي من المخاطر. يمكن للمخاطر الآتية أن تحدث، كما يمكن حصـــول حوادث غير متوقعة وغير مذكورة في القائمة التالية. بعض هذه المخاطر قد تتطلب إقامة في المشـــفى أو المعالجة في العيادة لفترة من الزمن حتى يتم الشـــفاء. لقد قام الطبيب بشـــرح المخاطر الموروثة والمحتملة والآثار الجانبية لأي إجراء راض وفي هذا الأجراء بالذات والتي تشمل الآتي أو مشاكل أخرى غير متوقعة:

1. الانزعاج بعد المعالجة والوذمة والاحمرار والكدمات والتصبغات الجلدية
2. الإنتان التالي للمعالجة المترافق مع أي نوع من أنواع الحقن
3. ردود الفعل فرط التحسسية
4. إعادة تفعيل لفيروس القوباء المسببة للقرحات الشفوية
5. التكتل، واللويحات البيضاء أو الصفراء الظاهرة
6. تشكل الورم الحبيبي
7. التموت النسيجي الموضع في حال الحقن ضمن وعاء دموي

التوقيع:

الحمل والحساسية:

أنا لست على علم بأني حامل. ولا يوجد حمل مخطط له في الوقت الحالي. أنا لست مرضع. أنا لا أعاني من أي مرض عام يمنعني من إجراء العلاج بالمواد المالئة. أصرح بعدم وجود أمراض تحسسية لعوامل متعددة أو حساسية عالية للأدوية بما يشمل المخدر الموضعي والمادة المالئة.

التوقيع: امراض أخرى: ادوية متناولة: التوقيع:

بحث سريري:

أفهم أني أوافق على كوني جزء من عينة مختارة لإجراء بحث سريري

التوقيع:

الإجراء البديلة الممكنة:

لقد تم شرح البدائل الجراحية وغير الجراحية لهذا الإجراء بشكل كافي

التوقيع:

حقوق النشر:

أتفهم أن للباحث الحق في أخذ صور فوتوغرافية وفيديوهات واستخدامها لأغراض علمية وتسويقية سواء للنشر العلمي أو ضمن المحاضرات وأتخلى عن أي حق قضائي في هذه الصور أو الفيديوهات.

التوقيع:

الحق في إيقاف المعالجة:

افهم أن لدي الحق بإيقاف المعالجة في أي وقت كان.

التوقيع:

النتائج:

لقد أظهرت الدراسات فعالية استخدام حمض الهيالورونيك كمادة مالئة وسلامة استخدامه في ملء تجاعيد وخطوط وأثلام الوجه. تأثير حمض الهيالورونيك قد يمتد فترة قد تصل إلى ستة أشهر. معظم المرضى كانوا راضين عن نتيجة المعالجة. ولكن ليس هنالك ضمانة بأن الرضى سيكون تام. ليس هنالك ضمانة بأن التجعيدة ستختفي بشكل كامل، أو أنك لن تحتاج إلى معالجة إضافية حتى تحصل على النتيجة المرغوبة. المواد المالئة هي مادة مؤقتة وتداخلات دورية ستكون ضرورية للمحافظة على النتيجة، عادة من 4 إلى 6 أشهر. أنا على علم بأن المعالجات والمراجعات الدورية ستكون ضرورية للمحافظة على التأثير التام. وأنا على علم أن مدة التأثير تعتمد على عدة عوامل غير محصورة في العوامل التالية: العمر، الجنس، حالة النسج، الصحة العامة والعادات والظروف اليومية، والتعرض لأشعة الشمس. لقد تم إعطائي التعليمات التالية للعمل الجراحي وأتفهم مسؤوليتي بالالتزام بهذه التعليمات.

التوقيع:

أفهم أن هذا الإجراء هو إجراء اختياري وليس ضروري وأنا بتوقيعي هذا أوافق طواعية على المعالجة المقترحة بالمواد المالئة للجلد من أجل معالجة التجاعيد حول الفموية. لقد تم شرح العملية لي بشكل كامل. وأفهم أن العلاج سيتم تطبيقه من قبل طبيبي المعالج فقط وأن اي تساؤل او استفسار تالي للعمل سيكون موجه له مباشرة. لقد قرأت هذه الوثيقة وفهمت كل ما ورد فيها. وتمت الإجابة على أسئلتي بشكل يرضيني. استوعبت جميع مخاطر واختلاطات هذا الإجراء وأقر بمعرفتي بعدم وجود ضمانات فيما يخص النتائج. وسأخبر الطبيب بأي تغيرات ستحصل على صحتي العامة.

اسم المريض: التوقيع: التاريخ:

أنا الطبيب المعالج. لقد قمت بمناقشة مخاطر ومنافع وبدائل المعالجة مع المريض. وقد تمت الإجابة على جميع أسئلة المريض وقد تم إعطاء المريض معلومات الاتصال في حال الرغبة بالاستفسار عن أي شيء بعد التداخل.

اسم الطبيب: التوقيع: التاريخ:

22

الشكل (22) نموذج الموافقة المستنيرة

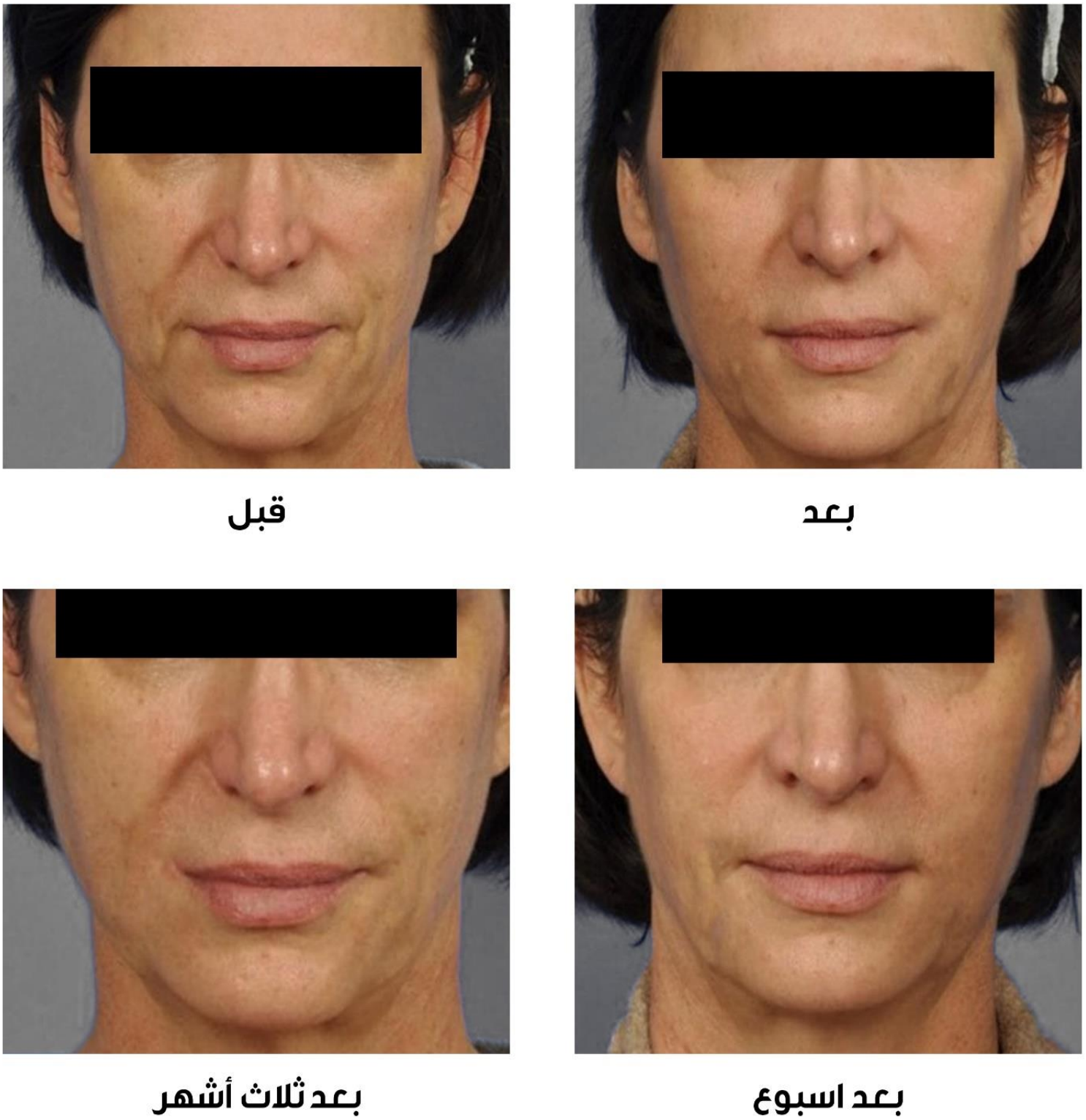
2-6-3 حالات سريرية منجزة ضمن البحث

توضح الأشكال (23) و (24) حالات سريرية من البحث المنجز:



23

الشكل (23) المعالجة بحمض الهيالورونيك صغير الجزيئات



24

الشكل (24) المعالجة بحمض الهيالورونيك كبير الجزيئات

2-7 الدراسة الإحصائية (Statistical Study):

2-7-1 فرضيات البحث (Research Hypothesis):

- فرضية العدم (H0): لا يوجد فرق بين حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات على حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات من حيث الكفاءة والديمومة في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت.
- الفرضية البديلة (H1): يتفوّق حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات على حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات من حيث الكفاءة والديمومة في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت.

2-7-2 التحليل الإحصائي (Statistical Analysis):

تكوّنت عينة البحث من 20 شخص مقسمة إلى مجموعتين متساويتين. كون الحد الأدنى لحجم المجموعة يكون 10 في حالة المتغيرات الرتبية (اللابارامترية) للحصول على نتائج يمكن تعميمها على المجتمع المدروس. كما أن هذ العدد تم استخدامه في دراسات سابقة مثل دراسة Brandt (Brandt and Cazzaniga 2008).

عند مستوى الثقة 95% (أو عند مستوى الدلالة 0.05):

2-7-2-1 فرضية البحث (Research Hypothesis):

بالنسبة للمتغيرات اللابارمترية (الرتبية والاسمية):

- لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات فئات كل من المتغيرات الرتبية والاسمية المدروسة (درجة التجعّد، حدوث الأعراض السريرية، حدوث الالتهاب) بين مجموعة استخدام حمض الهيالورنيك ذي الجزيئات الكبيرة

ومجموعة اســتخدام الهيالورنيك ذي الجزيئات الصــغيرة في كل فترة من الفترات الزمنية المدروســة على حدة في عينة البحث.

- لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات فئات كل من المتغيرات الرتبية والاسمية المدروسة (درجة التجعّد، حدوث الأعراض السريرية، حدوث الالتهاب) بين الفترات الزمنية المدروسة في كل من مجموعة استخدام حمض الهيالورنيك ذي الجزيئات الكبيرة ومجموعة استخدام الهيالورنيك ذي الجزيئات الصغيرة على حدة في عينة البحث.

تم جمع البيانات وتسجيلها على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم أُجريت الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS v.26 (IBM, USA) مع اعتماد مستوى الدلالة 0.05.

استخدم اختبار Mann–Whitney للعينات المستقلة لدراسة الاختلاف في درجات مشعر WSRS وGAIS بين مجموعتي الدراسة في كلٍّ من فترات المراقبة.

واستخدم اختبار Friedman للعينات المترابطة مع المقارنات الثنائية بتصحيح بونفيروني لدراسة الاختلاف في درجات مشعر WSRS وGAIS بين فترات المراقبة في كلٍّ من مجموعتي الدراسة.

2-7-2-2 وصف العينة (Sample description):

تألّفت عينة البحث من 20 مريضة (10 مريضات في كل مجموعة). بلغ عمر المريضات في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزئيات 48.9 ± 8.1 سنة، وفي مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزئيات 46.7 ± 5.9 سنة، وفي كامل العينة الدراسة 47.8 ± 7 سنة متراوحًا بين 36 – 64 سنة.

الجدول (2) الإحصاء الوصفي لعمر مريضات الدراسة				
المجموعة	**المتوسط الحسابي**	**الانحراف المعياري**	**الحد الأدنى**	**الحد الأعلى**
كبير الجزيئات	48.9	8.1	36	64
صغير الجزيئات	46.7	5.9	38	57
كامل العينة	47.8	7	36	64

2

3. النتائج والتحاليل الإحصائية
(Results and Statistical Analysis)

3- النتائج والتحاليل الإحصائية (Results and Statistical Analysis):

3-1 دراسة مشعر التجاعيد الوجهية(WSRS) (Wrinkle Severity Rating Scale):

تم جمع البيانات وتسجيلها على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم القيام بحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لكل مجموعة على حدة في الفواصل الزمنية الأربعة، قبل المعالجة، وبعد المعالجة، وبعد أسبوع، وبعد ثلاثة أشهر. يوضح الجدول (3) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم عمق التجعيدة على مشعر WSRS ذو الخمس درجات:

الجدول (3) الإحصاء الوصفي لقيم مشعر التجاعيد الوجهية لكل مجموعة في كل زمن

المجموعة	الزمن	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
كبير الجزيئات (A)	قبل المعالجة (T0)	4	0.7
	بعد المعالجة (T1)	1.25	0.49
	بعد أسبوع (T2)	2.3	0.52
	بعد 3 أشهر (T3)	2.45	0.53
صغير الجزيئات (B)	قبل المعالجة (T0)	3.8	0.74
	بعد المعالجة (T1)	1.25	0.68
	بعد أسبوع (T2)	1.75	0.43
	بعد 3 أشهر (T3)	3.2	0.49

بلغت نسبة المرضى الذين حصلوا على الدرجة 3 وفق مشعر WSRS في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وصغير الجزيئات 10% و30% على الترتيب، والدرجة 4 40% و50% على الترتيب والدرجة 5 50% و20% على الترتيب دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائيًا بين المجموعتين ($p = 0.165$)، **وبعد المعالجة** بلغت النسبة للدرجة 1 30% و40% على الترتيب، وللدرجة 2 70% و50% على الترتيب، وللدرجة 3 0% و10% على الترتيب دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائيًا بين المجموعتين ($p = 0.912$)، **وبعد أسبوع** من المعالجة بلغت النسبة للدرجة 2 60% و80% على الترتيب، وللدرجة 3 40% و20% على الترتيب دون أن يكون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائيًا بين المجموعتين ($p = 0.481$)، أما **بعد 3 أشهر** فقد بلغت النسبة للدرجة 2 50% و0% على الترتيب، وللدرجة 3 50% و70% على الترتيب، وللدرجة 4 0% و30% على الترتيب، وكانت درجات مشعر WSRS في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات أقل منها في مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات بفارق جوهري إحصائيًا ($p = 0.011$).

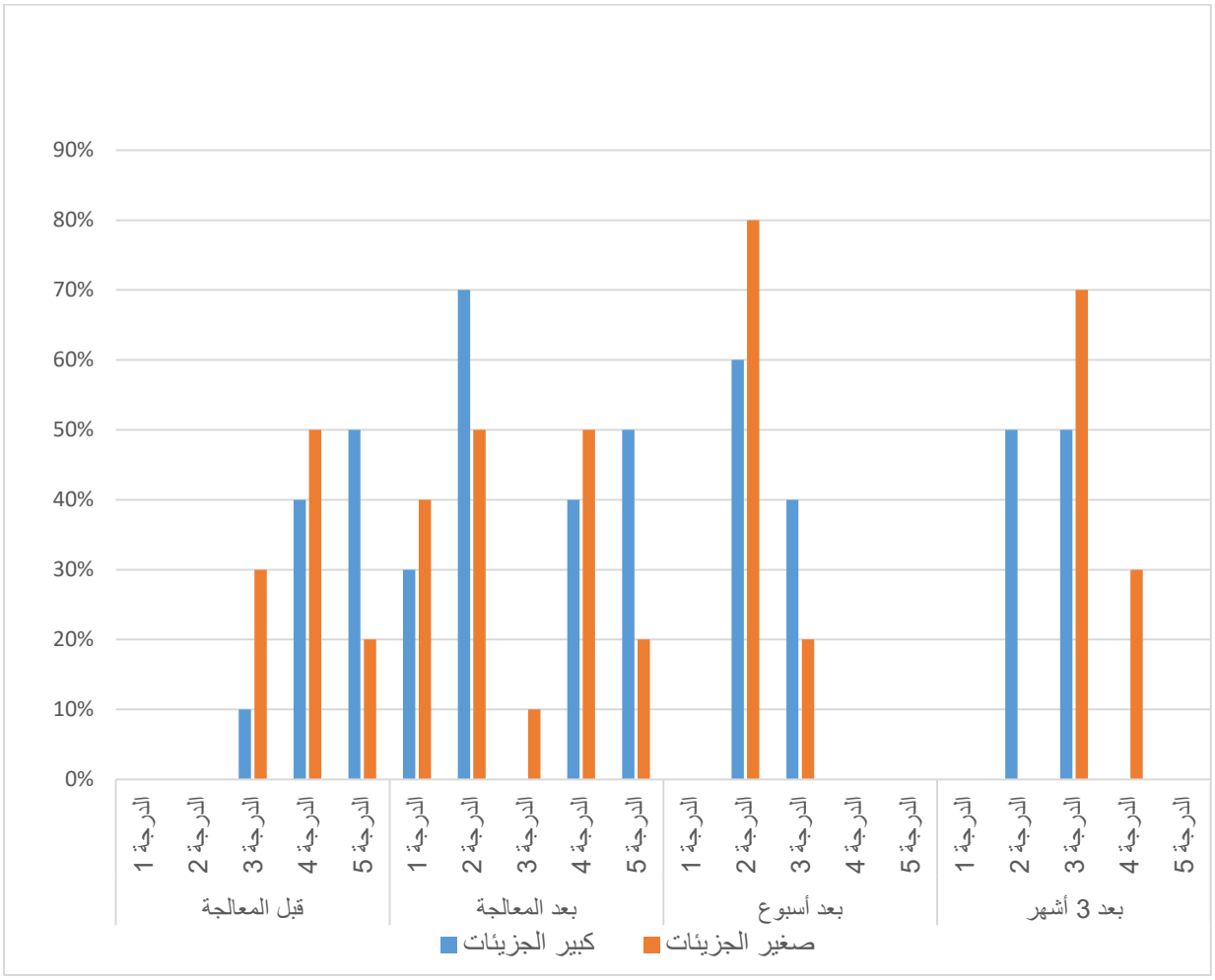
الجدول (4) دراسة درجات مشعر WSRS في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة						
الفترة الزمنية	مشعر WSRS	كبير الجزيئات		صغير الجزيئات		P (بين المجموعتين)
		التكرار	%	التكرار	%	
قبل المعالجة	الدرجة 3	1	10%	3	30%	.165
	الدرجة 4	4	40%	5	50%	
	الدرجة 5	5	50%	2	20%	
بعد المعالجة	الدرجة 1	3	30%	4	40%	.912
	الدرجة 2	7	70%	5	50%	
	الدرجة 3	0	0%	1	10%	
بعد أسبوع	الدرجة 2	6	60%	8	80%	.481
	الدرجة 3	4	40%	2	20%	
بعد 3 أشهر	الدرجة 2	5	50%	0	0%	.011
	الدرجة 3	5	50%	7	70%	
	الدرجة 4	0	0%	3	30%	
P (بين فترات المراقبة)		.000		.000		

كان هناك فرق جوهري إحصائيًا في درجات مشعر WSRS خلال فترات المراقبة في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات ($p < 0.001$)، وأظهرت المقارنات الثنائية أن درجات المشعر قبل المعالجة كانت أكبر منها بعد المعالجة وبعد أسبوع وبعد 3 أشهر بفارق جوهري إحصائيًا ($p < 0.05$)، في حين لم يكن هناك فرق جوهري إحصائيًا بين الفترات التالية.

كما كان هناك فرق جوهري إحصائيًا في درجات مشعر WSRS خلال فترات المراقبة في مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات ($p < 0.001$)، وأظهرت المقارنات الثنائية أن درجات المشعر قبل المعالجة كانت أكبر منها بعد المعالجة وبعد أسبوع بفارق جوهري إحصائيًا ($p < 0.05$)، لكنها ازدادت بعد 3 أشهر لتصبح أكبر بفارق جوهري إحصائيًا منها بعد المعالجة وبعد أسبوع ($p < 0.05$) ولم يكن هناك فرق جوهري إحصائيًا بين قبل المعالجة وبعد 3 أشهر ($p = 0.299$).

الجدول (5) المقارنات الثنائية لدرجات مشعر WSRS بين فترات المراقبة			
المجموعة	**فترة المراقبة (متوسط الرتب)**		**قيمة p المعدلة**
كبير الجزيئات	قبل المعالجة (4.00)	بعد المعالجة (1.25)	**.000**
		بعد أسبوع (2.30)	**.019**
		بعد 3 أشهر (2.45)	**.044**
	بعد المعالجة (1.25)	بعد أسبوع (2.30)	.414
		بعد 3 أشهر (2.45)	.226
	بعد أسبوع (2.30)	بعد 3 أشهر (2.45)	1.000
صغير الجزيئات	قبل المعالجة (3.80)	بعد المعالجة (1.25)	**.000**
		بعد أسبوع (1.75)	**.002**
		بعد 3 أشهر (3.20)	.299
	بعد المعالجة (1.25)	بعد أسبوع (1.75)	.386
		بعد 3 أشهر (3.20)	**.004**
	بعد أسبوع (1.75)	بعد 3 أشهر (3.20)	**.004**

5



1

المخطط (1) درجات مشعر WSRS في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة

3-2دراسة مشعر مقياس تحسن الشكل الجمالي الدولي (Global Aesthetic Improvement Scale)

تم جمع البيانات وتسجيلها على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم القيام بحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لكل مجموعة على حدة في الفواصل الزمنية الثلاث، بعد المعالجة وبعد أسبوع، وبعد ثلاثة أشهر. يوضح الجدول (6) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مشعر تحسن الشكل الجمالي الدولي (GAIS).

الجدول (6) الإحصاء الوصفي لقيم مشعر مقياس التحسن الجمالي الدولي (GAIS) لكل مجموعة في كل زمن

المجموعة	الزمن	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
كبير الجزيئات (A)	بعد المعالجة (T1)	3.2	0.64
	بعد أسبوع (T2)	2.5	0.53
	بعد 3 أشهر (T3)	2.4	0.52
صغير الجزيئات (B)	بعد المعالجة (T1)	2.9	0.88
	بعد أسبوع (T2)	2.8	1.14
	بعد 3 أشهر (T3)	1.5	0.71

بلغت نسبة المرضى الذين تحسنوا بمقدار درجة وفق مشعر (GAIS) **بعد المعالجة** في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وصغير الجزيئات 0% و10% على الترتيب، وبمقدار درجتين 10% في كلٍّ من المجموعتين، وبمقدار 3 درجات 60% في كلٍّ من المجموعتين وبمقدار 4 درجات 30% و20% على الترتيب، دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائيًا بين المجموعتين (p = 0.529)، **وبعد أسبوع** من المعالجة بلغت نسبة عدم التغير 0% و10% على الترتيب، والتحسن بمقدار درجتين 50% و10% على الترتيب، وبمقدار 3 درجات 50% و60% على الترتيب، وبمقدار 4 درجات 0% و20% على الترتيب، دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائيًا بين المجموعتين (p = 0.190)، أما **بعد 3 أشهر** فقد بلغت نسبة عدم التغير 0% و10% على الترتيب، والتحسن بمقدار درجة 0% و30% على الترتيب، وبمقدار درجتين 60% في المجموعتين، وبمقدار 3 درجات 40% و0% على الترتيب، وكانت درجات مشعر (GAIS) في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات أكبر منها في مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات بفارق جوهري إحصائيًا (p = 0.015).

الجدول (7) دراسة درجات مشعر GAIS في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة						
الفترة الزمنية	مشعر GAIS	كبير الجزيئات		صغير الجزيئات		P (بين المجموعتين)
		التكرار	%	التكرار	%	
بعد المعالجة	1	0	0%	1	10%	.529
	2	1	10%	1	10%	
	3	6	60%	6	60%	
	4	3	30%	2	20%	
بعد أسبوع	0	0	0%	1	10%	.190
	2	5	50%	1	10%	
	3	5	50%	6	60%	
	4	0	0%	2	20%	
بعد 3 أشهر	0	0	0%	1	10%	.015
	1	0	0%	3	30%	
	2	6	60%	6	60%	
	3	4	40%	0	0%	
P (بين فترات المراقبة)		.001		.000		

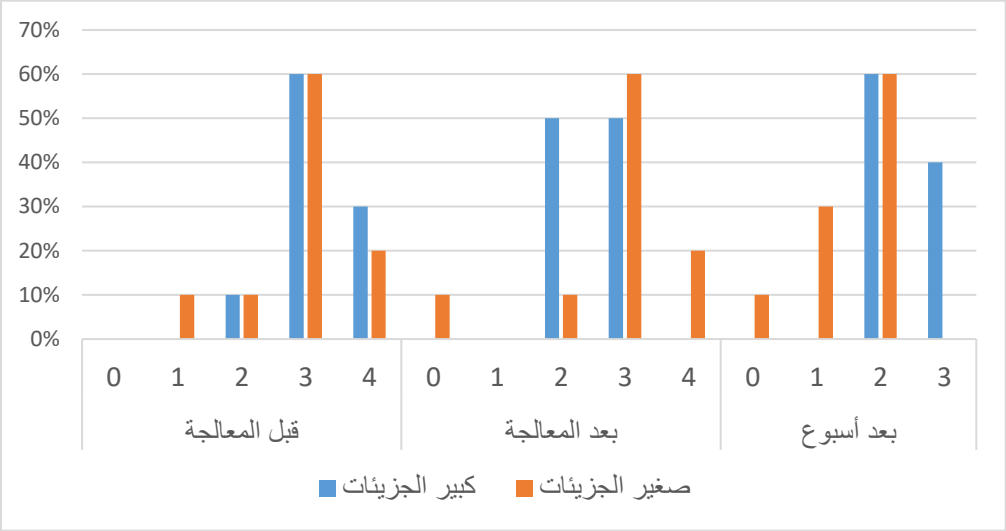
النتائج والتحاليل الإحصائية

كان هناك فرق جوهري إحصائيًا في درجات مشعر (GAIS) خلال فترات المراقبة في مجموعة حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات ($p = 0.001$)، وأظهرت المقارنات الثنائية أن درجات المشعر بعد 3 أشهر كانت أقل منها بعد المعالجة بفارق جوهري إحصائيًا ($p = 0.042$)، في حين لم يكن هناك فرق جوهري إحصائيًا بين بعد أسبوع وكلٍّ من بعد المعالجة ($p = 0.076$)

كما كان هناك فرق جوهري إحصائيًا في درجات مشعر (GAIS) خلال فترات المراقبة في مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات ($p < 0.001$)، وأظهرت المقارنات الثنائية أن درجات المشعر بعد 3 أشهر كانت أقل منها بفارق جوهري إحصائيًا بعد المعالجة ($p = 0.002$) وبعد أسبوع ($p = 0.008$)، في حين لم يكن هناك فرق جوهري إحصائيًا بين بعد المعالجة وبعد أسبوع ($p = 1.000$).

الجدول (8) المقارنات الثنائية لدرجات مشعر (GAIS) بين فترات المراقبة

المجموعة	فترة المراقبة (متوسط الرتب)		قيمة p المعدلة
كبير الجزيئات	بعد المعالجة (2.70)	بعد أسبوع (1.70)	.076
		بعد 3 أشهر (1.60)	**.042**
	بعد أسبوع (1.70)	بعد 3 أشهر (1.60)	1.000
صغير الجزيئات	بعد المعالجة (2.55)	بعد أسبوع (2.40)	1.000
		بعد 3 أشهر (1.05)	**.002**
	بعد أسبوع (2.40)	بعد 3 أشهر (1.05)	**.008**



2

المخطط (2) درجات مشعر (GAIS) في مجموعتي الدراسة خلال فترات المراقبة

النتائج والتحاليل الإحصائية

4. المُنـاقَشَـة
(Discussion)

4- المناقشة (Discussion):

4-1 مناقشة بروتوكول البحث (Discussion of the research protocol):

أجريت الدراسة في العيادات الخارجية لقسم جراحة الوجه والفكين – كلية طب الأسنان– جامعة دمشق. تضمنت العينة 20 حالة من مراجعي عيادة الجراحة حققوا شروط البحث لديهم تجاعيد حول فموية وخطوط ماريونيت متوسطة إلى شديدة. تم تقسيم الحالات بين المجموعتين عشوائيا. المجموعة الأولى تم تطبيق حمض الهيالورونيك مرتفع الوزن الجزيئي في التجاعيد بتقنية الحقن المتراجع. في المجموعة الثانية تم تطبيق حمض الهيالورونيك منخفض الوزن الجزيئي بنفس الطريقة.

كانت جميع الحالات مكونة من الإناث. تراوحت الأعمار من 36 حتى 64 عام. هدف البحث كان تحري فعالية حمض الهيالورونيك في معالجة التجاعيد حول الفموية وتسجيل الاختلاطات عند حصولها. كما كان أحد أهداف البحث إيجاد الوزن الجزيئي المفضل لهذه التجاعيد بالإضافة لتقييم قبول المرضى ورضاهم عن النتائج.

4-1-1 مناقشة فكرة البحث (Discussion of The Research Idea):

تعتبر التجاعيد الوجهية علامة واضحة على التقدم بالعمر. أسباب هذه التجاعيد متعددة ومتنوعة منها عوامل يمكن تجنبها أو التخفيف منها كالعوامل البيئية وأخرى تعتبر عوامل محددة لا يمكن تفاديها كالوراثة. نظرا للآليات المختلفة لظهور هذه التجاعيد وتعدد أسبابها أصبح من الصعب إيجاد طريقة مثالية موحدة لمعالجة هذه المشكلة المعقدة. لذلك تم اقتراح وممارسة العديد من الطرق الجراحية وغير الجراحية لمعالجتها. ومع الزمن تطورت المواد المالئة للجلد إلى حد أصبحت فيه واسعة القبول من المرضى والممارسين على حد سواء وخاصة مع شيوع استخدام حمض الهيالورونيك بالأنواع والتراكيز والحجوم الجزيئية المختلفة. وهنا تبرز أهمية تقدير الخواص المثالية لحمض الهيالورونيك في كل منطقة تشريحية على حدة. حيث تختلف مناطق الوجه عن بعضها من حيث المتطلبات المرجوة من حمض الهيالورونيك. على سبيل المثال في التجاعيد السطحية يفضل استعمال تراكيز منخفضة للحمض ذات حجم جزيئي منخفض ذو نسبة منخفضة من الوصل بين الجزيئي. هنا برزت أهمية دراسة هذه العوامل في كل منطقة من مناطق الوجه لإيجاد توصيات للممارسين تهدف إلى تحقيق أكبر قدر من الفعالية وتجنب حدوث الاختلاطات.

كما أن أحد المواصفات المطلوبة من المواد المالئة للجلد هو قابلية الامتصاص ضمن فترة زمنية مقبولة. يعتبر زوال نتائج المعالجة أو انخفاضها مع الزمن أمر مزعج للمرضى. لذلك يحتاج هذا الأمر إلى دراسة خواص الحمض للوصول إلى المواصفات المثالية التي تؤمن التوازن بين تطلعات المرضى والمتطلبات والمحدوديات البيولوجية لمختلف مناطق الوجه. إن تأثير الحجم الجزيئي على سرعة امتصاص المادة تم إثباته مخبريا ولكنه يختلف سريريا من منطقة إلى أخرى. على سبيل المثال فإن ديمومة حمض الهيالورونيك المحقون على ظهر الأنف قد امتدت من 12 شهر إلى سنتين في واحدة من

المناقشة

الدراسات المشمولة في أحد المراجعات المنهجية (Rzepniewski, Zatorski et al. 2024). أما في منطقة الطيّة الأنفية الشفوية فكانت الديمومة تتراوح بين 7 إلى 12 شهر. هنا تبرز أهمية القيام بدراسة سريرية تهدف إلى مراقبة ديمومة نتائج المعالجة بحمض الهيالورونيك وإيجاد الوزن الجزيئي المثالي لحقنه في منطقة خطوط ماريونيت والمنطقة حول الفموية.

إن المنطقة حول الفموية تشغل حيز واسع من الوجه. وخطوط ماريونيت تحديداً تعتبر علامة واضحة للتقدم بالعمر على عكس الطية الأنفي الشفوية التي قد تظهر بأعمار مبكرة. تناولت العديد من الدراسات منطقة الطية الأنفية الشفوية أما منطقة خطوط ماريونيت والمنطقة حول الفموية فكانت الدراسات محدودة وقليلة وفترات المتابعة فيها قليلة وذلك وفقاً لمراجعة نظرية قام بها Cohen وزملاؤه عام 2013 (Cohen, Dayan et al. 2013). حيث كانت عدد الدراسات المتناولة لهذه المنطقة المقبولة في المراجعة النظرية ثلاث دراسات. كانت جميع هذه الدراسات ذات فترات متابعة قصيرة وذات تصميم يخفف من قوة الدليل العلمي المرجو منها(Cohen, Dayan et al. 2013). لذلك تم طرح دراستنا لتغطي النقص الحاصل في قواعد البيانات العلمية وتم تصميمها بشكل يخص موضوع الديمومة ورضا المرضى لتكون ذات قيمة للممارسين والمرضى على حد سواء.

4-1-2 مناقشة معايير إدخال واستبعاد المرضى (Discussion of the Inclusion and Exclusion Criteria):

التجاعيد حول الفموية يسهل ملاحظتها وتشخيصها. ولكن من الصعب تصنيفها أو وضعها ضمن درجات نتيجة لتعدد أسبابها فمنها ينتج عن الشد العضلي الزائد ومنها ينتج عن تهدل الشحوم ونقص مرونة الجلد. في سياق البحث تم اعتماد مشعر التجاعيد الوجهية (WSRS) ذو الخمس درجات كونه قابل للتكرار وتم إجراء دراسة للتأكد من موثوقية هذا المشعر(Day, Littler et al. 2004). لذلك تم اعتماد الدرجات 3 إلى 5 كمعيار لقبول المرضى ضمن الدراسة. بالإضافة للعمر فوق 30 وأن يكون المريض لا يعاني من أمراض جهازية تؤثر على النتائج. كما تم استبعاد المرضى الذين يعانون من إنتانات موضعية لتفادي نشر الإنتان. كما تم تطهير الجلد بالكحول للتقليل من فرص الإنتان. بالإضافة لمضادات الاستطباب الموضعية والجهازية المذكورة سابقا.

على الرغم من كون حقن حمض الهيالورنيك يعتبر آمن عند الحوامل والمرضعات ولكن تم استبعاد هذه الحالات من عينة البحث لكون المخدر الموضعي المستخدم والمقبض الوعائي مضاد استطباب نسبي. حيث يندرج الأدرينالين المقبض الوعائي المستخدم تحت الصنف C للحوامل.

تم استبعاد المرضى الذين يعانون من مشاكل هيكلية مثل الأصناف الهيكلية الثانية والثالثة للعالم Angle. حيث أن تقدم أو تراجع أحد الفكين أو كليهما بالمقارنة مع قاعدة الجمجمة سيؤثر على الناحية الجمالية للوجه. والإصلاح في مثل هذه الحالات يكون على حساب النسج العظمية. أما تغييرات النسج الرخوة أو حقن المواد المالئة قد تكون ذات تأثير ضعيف أو ممكن أن تسيء إلى الناحية الجمالية. لذلك تم استبعاد المشاكل الهيكلية الشديدة بالإضافة لمرضى نقص البعد العمودي أو مرضى الدرد الذين يعانون من امتصاص سنخي شديد.

4-1-3 مناقشة مواد البحث ومنهجيته (Discussion of the Research Materials and Methods):

تم إجراء التطهير داخل الفموي باستخدام الكلورهيكسيدين ذو التركيز 0.2% من أجل إجراء التخدير الناحي داخل الفموي. حيث أنه من المثبت أن استخدام الكلورهيكسيدين كمضامض قبل الإجراءات الجراحية الفموية يخفف من فرصة حدوث تجرثم الدم(Ugwumba, Adeyemo et al. 2014). تم استخدام الكحول بتركيز 70% لتطهير الجلد في منطقة الحقن وما حولها كون الكحول مضاد جرثومي واسع الطيف كما أنه سريع التأثير كما أنه شائع الاستخدام قبل الإجراءات الجراحية أو التجميلية (Hemani and Lepor 2009). تجنّبنا استخدام البوفيدون كونه ذو لون مائل إلى الأسود وقد يتسبب دخول الإبرة بحدوث ما يشبه الوشم نتيجة لدخول البوفيدون إلى البشرة والأدمة.

تم إجراء تخدير ناحي ثنائي الجانب للعصب الذقني من داخل الفم باستخدام Lidocaine بتركيز 2% مع مقبض وعائي أدرينالين 1/100000. تم تفضيل إجراء التخدير الناحي بدلا من الموضعي تجنا لتأثير حجم المخدر والوذمة الحاصلة بسبب الحقن على عمق التجعيدة. بالإضافة للمخدر الموضعي تم تطبيق مخدر سطحي حاوي على Prilocaine و Lidocaine على منطقة العمل من أجل المناطق البعيدة عن العصب الذقني.

تم استخدام حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات من شركة Bonetta الكورية. اسم المنتج Bonetta Volume ذو التركيز 24 Mg/ml حيث أن السيرنغ يحوي على 1.1 ml معبأة مسبقاً بالإضافة إلى Lidocaine بتركيز 0.3% من منشأ غير حيواني. إن الحجم الجزيئي لحمض الهيالورونيك وفقا للشركة المصنعة 0.19ميكرون. أما حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات فكان من نفس الشركة المصنعة ذو الاسم التجاري Bonetta Deep. يحوي هذا المنتج على جزيئات بحجم 0.28 ميكرون بنفس التركيز. علما أن المنتجين السابقين من النمط أحادي الطور.

تم انتقاء هذا المنتج التجاري لأن الفرق بين النوعين السابقين كان حجم الجزيئات مع تثبيت بقية العوامل مثل المنشأ ونسبة الوصل بين الجزيئي والتركيز.

فيما يتعلق بتقنية الحقن فقد تم اعتماد تقنية الحقن المتراجع بشـــكل رئيســـي أي الحقن مع ســـحب الإبرة بالإضـــافة للحقن النقطي (droplet) أي حقن حجم معين في نفس النقطة. تعتبر هاتين التقنيتين شـــائعتين لغرض إصـلاح خطوط ماريونيت (Md 2010). تم اختيار المنتج عشوائيا لكل مريض بطريقة سحب الورقة. وتم حقن نوع واحد من المادة في الجهتين لدى كل فرد من أفراد العينة دون علم المريض بالنوع المحقون.

4-2 مناقشة نتائج البحث:

4-2-1 مناقشة نتائج مشعر التجاعيد الوجهية WSRS:

مـع التقـدم بـالعمر يعـاني المرضـى مـن ظهـور التجاعيـد حـول الفمويـة وخطـوط ماريونيـت بـدرجات متفاوتـة. فـي مجمـوعتي الدراسـة كانـت التجاعيـد قبـل المعالجـة متوسـطة إلـى شـديدة تتـراوح بـين 3 إلـى 5 علـى المشـعر وفقـا لمعـايير الإدخـال مـع عـدم وجـود فـرق جـوهري إحصـائيا بـين المجمـوعتين مـن ناحيـة عمـق التجعيـدات. حيـث كـان المتوسـط الحسـابي لعمـق التجعيـدات وفقـا للمشـعر لمجمـوعتي كبيـر الجزيئـات وصغير الجزيئات (4.0) و (3.8) على التوالي.

بعـد المعالجـة لـوحظ تحسّـن علـى مشـعر التجاعيـد الوجهيـة فـي كـلا المجمـوعتين. كـان التحسّـن جـوهري بحيـث أن معظـم الحـالات تراوحـت مـن 1 إلـى 2 علـى المشـعر. حيـث كانـت المتوسـطات الحسـابية لـدرجات المشعر (1.25) في كلتا المجموعتين ولم يلاحظ فرق بين مجموعتي الدراسة بعد المعالجة مباشرة.

بعـد أسـبوع مـن المعالجـة وزوال الوذمـة الناجمـة عـن الـرض والنـزف تحـت الجلـد تـم إعـادة التقيـيم. لوحظـت نتـائج قريبـة مـن تلـك بعـد المعالجـة مباشـرة. حيـث كـان المتوسـط الحسـابي فـي مجموعـة كبيـر الجزيئـات (2.3) أمـا فـي مجموعـة صـغير الجزيئـات فكـان (1.75). لـوحظ أفضـلية بسـيطة لصـالح مجموعـة صـغير الجزيئـات دون وجـود فـرق جـوهري إحصـائيا بـين المجمـوعتين عنـد نسـبة الثقـة 95% ($P<0.05$).

المناقشة

يمكن تفسير أفضلية مجموعة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات بالأثر البيولوجي المناعي والالتهاب حيث أن حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات يلعب دورا في تفعيل الجهاز المناعي ويتواجد بشكل طبيعي بنسبة أكبر في المناطق التي تكون فيها العمليات الالتهابية نشطة (Owczarczyk–Saczonek, Zdanowska et al. 2021). لا بد من الإشارة إلى وجود خلاف وتضارب بنتائج الأبحاث في هذه الناحية حيث خلصت دراسة مخبرية أخرى إلى عدم إحداث حمض الهيالورونيك أي ردة فعل مناعية بغض النظر عن حجمه الجزيئي (Hee and Messina 2022) مع الانتباه أن الدراسة السابقة استخدمت حمض هيالورونيك حر أي بدون وصل بين جزيئي كما أشارت إلى حدوث زيادة في ردة الفعل المناعية في حال حصول إنتان جرثومي مرافق.

كما يمكن أن يعزى الفرق بين المجموعتين بعد أسبوع إلى شراهة المادة للماء حيث تكون هذه الخاصية أقوى عندما تكون جزيئات الحمض أصغر عند تثبيت بقية العوامل من نسبة الوصل بين الجزيئي والتركيز المخبرية (Chun, Lee et al. 2016).

بعد 3 أشهر من المعالجة لوحظ تراجع في النتائج في كلا المجموعتين حيث تراوحت الدرجات بين الدرجات 2–4 على مشعر التجاعيد. كان التراجع الأكبر في مجموعة صغير الجزيئات. كان الفرق بين المجموعتين دال إحصائيا حيث كانت قيمة (P=0.011 <0.05) وكانت المتوسطات الحسابية في مجموعتي كبير الجزيئات وصغير الجزيئات (3.2) و (2.45) على التوالي.

تبين في مجموعة كبير الجزيئات ارتفاع بسيط في متوسط عمق التجاعيد مع عدم وجود فرق دال إحصائيا بين درجة المشعر في فترات المتابعة مباشرة بعد الحقن وبعد أسبوع وبعد ثلاثة أشهر. أي أن النتيجة التي تم الحصول عليها مباشرة لم تختلف بشكل جوهري طوال فترة الدراسة.

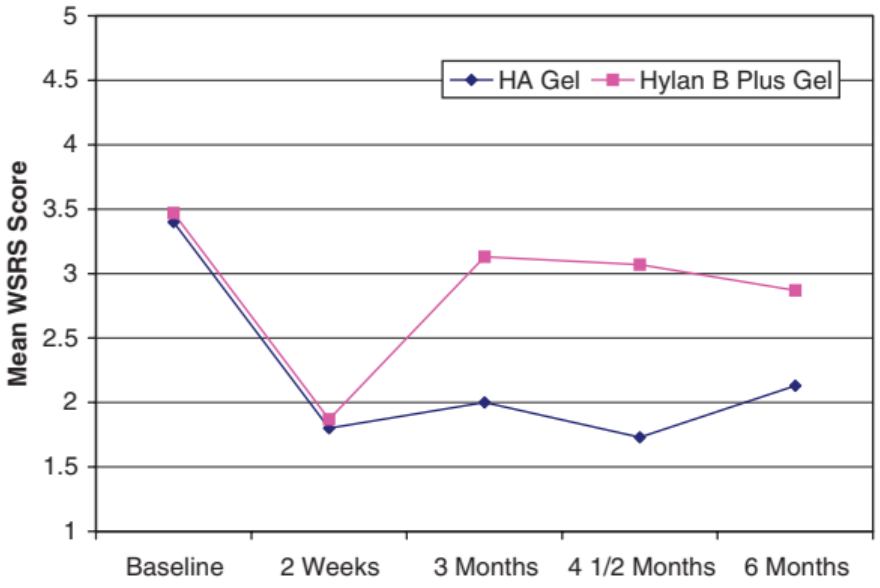
المناقشة

أما في مجموعة صغير الجزيئات فإن الاختلاف في متوسط عمق التجعيدات في الفترة الزمنية الممتدة من يوم الحقن وحتى موعد المراقبة بعد ثلاثة أشهر كان واضح وذو دلالة إحصائية. أي أن النتيجة التي تم الحصول عليها مباشرة بعد الحقن استمرت لمدة أسبوع ولكن تناقصت بشكل ملحوظ بعد 3 أشهر. يوضح هذا الأمر معدل الامتصاص السريع في هذه المجموعة. حيث كان متوسط عمق التجاعيد مباشرة بعد الحقن مباشرة (1.25) على المشعر وأصبح (3.2) بعد ثلاثة أشهر أي أصبح قريب مما هو عليه قبل المعالجة (3.8).

يمكن تفسير الفرق بين المجموعتين في الفاصل الزمني بعد ثلاثة أشهر ومعدل الامتصاص السريع في مجموعة صغير الجزيئات بعدة أسباب.

- السبب الأول إنقاص حجم الجزيئات يزيد من معدل تخريب المادة. إنقاص حجم الجزيئات يزيد من مساحة السطح الخارجي للمادة مما يزيد من قدرة الأنزيمات الحالة على اختراق وتخريب حمض الهيالورونيك. يلعب أنزيم الهيالورونيداز المفرز من قبل مولدات الليف واللمفاويات الدور الرئيسي في حلمهة حمض الهيالورونيك المحقون (Enright, Weiner et al. 2024).وكنتيجة لكون حجم الأنزيم الصغير نسبياً يسهل عليها اختراق كتلة حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات ذو السطح الخارجي الكبير بالمقارنة مع حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات(Weber, Buhren et al. 2019) (Borzabadi-Farahani, Mosahebi et al. 2024).
- السبب الثاني يتعلق بالجذور الحرة. حيث أن الجذور الحرة تعمل على تخريب حمض الهيالورونيك. على الرغم من كون الجذور الحرة عامل ثانوي بالمقارنة مع العامل السابق في تخريب حمض الهيالورونيك المحقون فإن تأثيرها يتعلق بمساحة السطح أيضا (André and Villain 2017).

- أسباب أخرى يمكن أن تكون مؤثرة أيضاً على معدل التخريب هي المقاومة الميكانيكية العالية لجهود الشد والضغط التي يتمتع بها حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات. كما أن أثر درجة الحرارة على معدل التخريب لم تتم دراسته بشكل خاص.



3

المخطط (3) درجات مشعر (WSRS) خلال فترات المراقبة في دراسة (Beer 2007)

- اتفقنا مع (Brandt, Bassichis et al. 2011)Brandt 2011 في عدم وجود فرق بين مجموعتي الدراسة بعد أسبوع. كانت فترة المتابعة في هذا الدراسة أسبوعين فقط والهدف الأساسي كان تقييم الاختلاطات.
- اختلفنا مع (Arsiwala 2010)Arsiwala 2010 في استمرارية النتائج في مجموعة صغير الجزيئات. حيث أن دراسة Arsiwala قارنت ديمومة النتائج بغض النظر عن النوع المستخدم وفي جزء كبير من العينة تم استخدام كلا النوعين في نفس الحالة. وكانت نتيجة البحث أن النتائج حققت ديمومة في فترة الثلاثة أشهر في أكثر من 80% من

الحالات المدروسة. وكان سبب الاختلاف عدم توحيد نوع حمض الهيالورونيك المستخدم في كل حالة في دراسة Arsiwala

- اتفقت نتائج دراستنا مع دراسة Beer 2007 (Beer 2007)حيث كانت ديمومة نتائج الحمض كبير الجزيئات أطول عند موعد المراقبة بعد ثلاثة أشهر. ولكن لا بد من الإشارة إلى أن دراسة Beer كانت مجموعة صغير الجزيئات من منشأ حيواني. كما أن المقارنة تمت في منطقة الطية الأنفية الشفوية.

4-2-2 مناقشة نتائج مشعر مقياس تحسن الشكل الجمالي الدولي: (global improvement aesthetic scale) (GAIS)

تم تسجيل الدرجات بعد الحقن مباشرة ثم بعد أسبوع ثم بعد ثلاثة أشهر في كلا المجموعتين. كان رضى المرضى عن المعالجة مباشرة بعد الحقن جيد في كلا المجموعتين بمتوسط حسابي (2.7) لكبير الجزيئات و (2.55) لصغير الجزيئات أي أن التحسن الأكبر كان لصالح كبير الجزيئات دون وجود فرق دال إحصائياً. يمكن تفسير الفرق بين المجموعتين نتيجة كون حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات يمتلك بنية فيزيائية أكثر صلابة ومقاومة أكبر للضغط وبالتالي دعم أكبر للنسج.

بعد أسبوع من المعالجة لوحظ تراجع بسيط ليس ذو دلالة إحصائية في رضى المرضى عن نتائج المعالجة في كلتا المجموعتين. حيث أن التراجع الأكبر كان لمجموعة كبير الجزيئات ليصبح المتوسط الحسابي (1.7) في الفاصل الزمني بعد أسبوع. أما في مجموعة صغير الجزيئات فكان التراجع أقل بمتوسط حسابي (2.4). يمكن تفسير التراجع في رضى المرضى في كلتا المجموعتين إلى زوال الوذمة الناجمة عن الرض الحاصل بسبب الدخول المتعدد للإبرة. كما يمكن لتطلعات المرضى ورغبتهم في

المناقشة

الحصول على نتائج أفضل وتعودهم على المظهر الجديد بعد أسبوع من المعالجة أن يؤثر على حكمهم على التحسن الحاصل بهذا الفاصل الزمني.

يلاحظ أيضا تفوق نتائج مجموعة صغير الجزيئات بالفاصل الزمني بعد أسبوع بفارق غير دال من الناحية الإحصائية بالمقارنة مع نتائج مجموعة كبير الجزيئات. يمكن تفسير ذلك بالأثر البيولوجي المذكور سابقاً في فقرة مناقشة مشعر عمق التجعيدات. كما أن حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات يتضخم بشكل أكبر عند حله في الماء كما هو ملاحظ في التجارب المخبرية (Chun, Lee et al. 2016) وبالتالي قد يكون تمدد بشكل أكبر عند استخدامه سريريا.

في الفاصل الزمني بعد ثلاثة أشهر لوحظ تراجع في رضى المرضى في كلا المجموعتين. حيث أن المقارنة بين رضا المرضى بعد المعالجة مباشرة وبعد ثلاثة أشهر أظهر فرقاً دالاً إحصائياً في كلتا المجموعتين. والفارق الأكبر كان لصالح مجموعة صغير الجزيئات. أي أن تراجع رضى المرضى عن نتائج المعالجة بعد ثلاثة أشهر كان أوضح في مجموعة صغير الجزيئات.

أما عند مقارنة نتائج رضى المرضى، في الفاصل الزمني الثاني (بعد أسبوع) والثالث (بعد ثلاثة أشهر) في مجموعة كبير الجزيئات لم يلاحظ تراجع أو فرق مهم من الناحية الإحصائية. يعني وجود فترة استقرار بنتائج رضى المرضى بعد الأسبوع الأول في هذه المجموعة.

إذا أجريت نفس المقارنة في مجموعة الحمض صغير الجزيئات نلاحظ تراجعاً واضحاً ومهماً من الناحية الإحصائية في رضى المرضى بالفترة الزمنية الممتدة من الفاصل الزمني الثاني (بعد أسبوع) وحتى الفاصل الزمني الثالث (بعد ثلاثة أشهر).

المناقشة

عند المقارنة بين المجموعتين في الفاصل الزمني بعد ثلاثة أشهر نلاحظ وجود فرق جوهري من الناحية الإحصائية. حيث أن درجات المشعر كانت أقل في مجموعة صغير الجزيئات. يمكن تفسير هذا الفرق بأن حمض الهيالورنيك كبير الجزيئات يمتلك خواصاً تجعل منه مقاوماً للامتصاص وتزيد من معدل بقائه.

5. الاستنتاجات
(Conclusions)

5- الاستنتاجات (Conclusions):

ضمن محدوديات هذه الدراسة يمكن استنتاج ما يأتي:

1. إن استعمال حمض الهيالورونيك بنوعيه صغير الجزيئات وكبير الجزيئات يؤدي إلى نتائج جيدة في معالجة التجاعيد حول الفموية.
2. إن استعمال حمض الهيالورونيك أدّى إلى تحسن في نتائج المشعرات لدى المجموعتين دون فرق مهم إحصائيا بعد الحقن مباشرة بين المجموعتين.
3. إن استعمال حمض الهيالورونيك أدّى إلى تحسن في نتائج المشعرات لدى المجموعتين دون فرق مهم إحصائيا بين المجموعين بعد أسبوع من الحقن.
4. إن استعمال حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات يتفوق على حمض الهيالورونيك صغير الجزيئات وفق المشعرين WSRSو GAIS في الفاصل الزمني بعد 3 أشهر.
5. تتراجع نسبة رضا المرضى عن نتائج المعالجة بحمض الهيالورونيك صغير الجزيئات بعد 3 أشهر بالمقارنة مع النتائج بعد المعالجة مباشرة وبعد أسبوع.

6. المقترحات والتوصيات

(Suggestions and Recommendations)

6- المقترحات والتوصيات (suggestions and recommendations):

6-1 المقترحات:

ضمن حدود هذه الدراسة يمكن اقتراح ما يأتي

1. إجراء دراسة سريرية مقارنة بين حمض الهيالورونيك واستعمال مواد ملء مختلفة في تدبير التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت مثل الكولاجين والهيدروكسي أباتيت
2. إجراء دراسة سريرية مقارنة بين استخدام حمض الهيالورونيك وحيد الطور ومتعدد الأطوار في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت
3. أجراء دراسة سريرية مقارنة بين المواد المالئة للجلد والتقنيات الأخرى الجراحية مثل شد الوجه في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت
4. إجراء دراسة سريرية مقارنة بين حمض الهيالورونيك بنوعيه على مدى زمني طويل لتقييم أثر الحقن المتكرر على نتائج المعالجة وديمومتها
5. اعتماد طرق إضافية في تقييم نتائج المعالجة بحقن المواد المالئة كالتصوير بالأمواج فوق الصوتية والماسحات الضوئية (الصور ثلاثية الأبعاد) وتقييم دقة هذا الطرق

6-2 التوصيات (recommendations):

ضمن حدود هذه الدراسة يمكن التوصية بما يأتي:

1. استخدام حمض الهيالورونيك بنوعيه صغير الجزيئات وكبير الجزيئات في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت
2. في حال رغبة المرضى باستمرار النتائج لاستمرار النتائج لفترة أطول من الزمن نوصي باستخدام حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات

7. المراجع

(References)

A

Ågerup, B., P. Berg and C. Åkermark (2005). "*Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis.*" **BioDrugs 19**: 23-30.

André, P. and F. Villain (2017). "*Free radical scavenging properties of mannitol and its role as a constituent of hyaluronic acid fillers: a literature review*." **International Journal of Cosmetic Science 39**(4): 355-360.

Arsiwala, S. Z. (2010). "*Safety and persistence of non-animal stabilized hyaluronic acid fillers for nasolabial folds correction in 30 Indian patients*." **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery 3**(3): 156.

Atamaz Pinar, Y., F. Govsa and O. Bilge (2005). "*The anatomical features and surgical usage of the submental artery.*" **Surg Radiol Anat 27**(3): 201-205.

B

Bauman, L. (2004). "*CosmoDerm/CosmoPlast (human bioengineered collagen) for the aging face.*" **Facial plastic surgery 20**(02): 125-128.

Beasley, K. L., M. A. Weiss and R. A. Weiss (2009). "*Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review.*" **Facial plastic surgery 25**(02): 086-094.

Beer, K" .(2007) *.A randomized, evaluator-blinded comparison of efficacy of hyaluronic acid gel and avian-sourced hylan B plus gel for correction of nasolabial folds.*" **Dermatologic surgery 33**(8): 928-936.

Bernardi, C., Amata, P. L., & Dura, S. (1999). Witch's chin: a progressive, three-step technique. ***Plastic and reconstructive surgery***, *104*(2), 552-556.

Borrell, M., D. B. Leslie and A. Tezel (2011). "*Lift capabilities of hyaluronic acid fillers.*" **Journal of Cosmetic and Laser Therapy 13**(1): 21-27.

Borzabadi-Farahani, A., A. Mosahebi and D. Zargaran (2024). "*A scoping review of hyaluronidase use in managing the complications of aesthetic interventions.*" **Aesthetic Plastic Surgery** **48**(6): 1193-1209.

Brandt, F., B. Bassichis, M. Bassichis, C. O'Connell and X. Lin (2011). "*Safety and effectiveness of small and large gel-particle hyaluronic acid in the correction of perioral wrinkles*." **J Drugs Dermatol** **10**(9): 982-987.

Brandt, F. S. and A. Cazzaniga (2008). "*Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging.*" **Clinical interventions in aging** **3**(1): 153-159.

Brandt, F. S. and A. Cazzaniga (2008). "*Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging* ".**Clin Interv Aging** **3**(1): 153-159.

Braun, M. and S. Braun (2008). "*Nodule formation following lip augmentation using porcine collagen-derived filler.*" **Journal of Drugs in Dermatology: JDD** **7**(6): 579-581.

Brody, H. J. (2005). "*Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement.*" **Dermatol Surg** **31**(8 Pt 1): 893-897.

Buhren, B. A., H. Schrumpf, E. Bölke, K. Kammers and P. A. Gerber (2018). "*Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase.*" **European journal of medical research** **23**(1): 1-6.

C

Chun, C., D. Y. Lee, J.-T. Kim, M.-K. Kwon, Y.-Z. Kim and S.-S. Kim (2016). "*Effect of molecular weight of hyaluronic acid (HA) on viscoelasticity and particle texturing feel of HA dermal biphasic fillers.*" **Biomaterials Research** **20**(1): 1-7.

Chun, C., D. Y. Lee, J.-T. Kim, M.-K. Kwon, Y.-Z. Kim and S.-S. Kim (2016). "*Effect of molecular weight of hyaluronic acid (HA) on viscoelasticity and particle texturing feel of HA dermal biphasic fillers.*" **Biomaterials research** **20**(1): 24.

Cohen, J. L., S. H. Dayan, F. S. Brandt, D. B. Nelson, R. A. Axford-Gatley, M. J. Theisen and R. S. Narins (2013). "*Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation.*" **Dermatol Surg** **39**(2): 205-231.

Collins, M. N. and C. Birkinshaw (2013). "*Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering--a review.*" **Carbohydr Polym** **92**(2): 1262-1279.

Cowman ,M. K., H.-G. Lee, K. L. Schwertfeger, J. B. McCarthy and E. A. Turley (2015). "*The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues.*" **Frontiers in immunology** **6**: 261.

D

Day, D. J., C. M. Littler, R. W. Swift and S. Gottlieb (2004). "*The wrinkle severity rating scale: a validation study*." **Am J Clin Dermatol** **5**(1): 49-52.

De Boulle, K. and I. Heydenrych (2015). "*Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment.*" **Clin Cosmet Investig Dermatol** **8**: 205-21.4

De Maio, M. and B. Rzany (2007). The Most Common Indications. in **Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine.** pp:86 Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-34095-9_5

De Maio, M. and B. Rzany (2014 Overview of Injectable Fillers. In: Rzany, B., de Maio, M. (eds) **Injectable Fillers in Aesthetic Medicine**.pp:1-9 Springer, Berlin, Heidelberg . https://doi.org/10.1007/3-540-32447-X_1

Dovedytis, M., Z. J. Liu and S. Bartlett (2020). "*Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review.*" **Engineered Regeneration** **1**: 102-113.

E

Edsman, K., L. I. Nord, Å. Öhrlund, H. Lärkner and A. H. Kenne (2012). "*Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers.*" **Dermatologic Surgery** **38**(7pt2): 1170-1179.

Enright, K. M., S. F. Weiner, K. K. Durairaj, M. S. Gilardino and A. Nikolis (2024). "*Evaluation of the Hydrophilic, Cohesive, and Physical Properties of Eight Hyaluronic Acid Fillers: Clinical Implications of Gel Differentiation.*" **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology:** 89-101.

F

Fagien, S., V. Bertucci, E. von Grote and J. H. Mashburn (2019). "*Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products.*" **Plastic and reconstructive surgery** **143**(4): 707.

Fehrenbach, M. J. and S. W. Herring (2015). **Illustrated Anatomy of the Head and Neck - E-Book,** Elsevier Health Sciences. chapter 6

Flynn, T. C., D. Sarazin, A. Bezzola, C. Terrani and P. Micheels (2011). "*Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers.*" **Dermatologic surgery** **37**(5): 637-643.

G

Genzer, J. and J. Groenewold (2006). "*Soft matter with hard skin: From skin wrinkles to templating and material characterization*." **Soft Matter** **2**(4): 310-323.

H

Hee, C. K. and D. J. Messina (2022). "*In vitro inflammatory and immune response to uncrosslinked hyaluronic acid (HA) and HA fillers*." **Journal of Immunology and Regenerative Medicine** **17**: 100065.

Hemani, M. L. and H. Lepor (2009). "*Skin preparation for the prevention of surgical site infection: which agent is best?*" **Reviews in urology** **11**(4): 190.

Heydenrych, I., K. M. Kapoor, K. De Boulle, G. Goodman, A. Swift, N. Kumar and E. Rahman (2018). "*A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management.*" **Clin Cosmet Investig Dermatol** **11**: 603-611.

Hirsch, R. J., M. Lupo, J. L. Cohen and D. Duffy (2007). "*Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase.*" **J Drugs Dermatol** **6**(3): 325-328.

Hong, G. W., Kim, S. B., Park, S. Y., Wan, J., & Yi, K. H. (2024). Why do marionette lines appear? Exploring the anatomical perspectives and role of thread-based interventions. Skin Research and Technology, 30(4), e13676.

Hotta, T. A. (2016). "*Understanding the Perioral Anatomy.*" **Plast Surg Nurs** **36**(1): 12-18; quiz E11.

I

Iblher, N., G.-B. Stark and V. Penna (2012). "*The aging perioral region—do we really know what is happening.*" **The journal of nutrition, health & aging** **16**: 581-585.

J

Jacovella, P. F. (2006). "*Calcium hydroxylapatite facial filler (Radiesse): indications, technique, and results*." **Clin Plast Surg** **33**(4): 511-523.

Jacovella, P. F *". (2008) .Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation.*" **Clin Interv Aging** **3**(1): 161-174.

Jansen, D. A. and M. H. Graivier (2003). **Soft tissue substitutes in perioral augmentation**. Seminars in Plastic Surgery, Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New….

Jones, D. (2011). "*Volumizing the face with soft tissue fillers.*" **Clinics in plastic surgery** **38**(3): 379-390.

K

Kaplan, S. E., Sherris, D. A., Gassner, H. G., & Friedman, O. (2007). The use of botulinum toxin A in perioral rejuvenation. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, *15*(4), 415-421.

Karsan, N. and D. A. Ellis (2006). "*The lip-cheek groove.*" **Archives of Facial Plastic Surgery.**

Kenne, L., S. Gohil, E. M. Nilsson, A. Karlsson, D. Ericsson, A. H. Kenne and L. I. Nord (2013). "*Modification and cross-linking parameters in hyaluronic acid hydrogels—Definitions and analytical methods.*" **Carbohydrate polymers** **91**(1): 410-418.

Kikuta ,S., J. Iwanaga, J. Kusukawa and R. S. Tubbs (2020). "*The mental artery: anatomical study and literature review.*" **J Anat** **236**(3): 564-569.

Kim, HJ., Seo, K.K., Lee, HK., Kim, J. (2016). Clinical Anatomy of the Lower Face for Filler Injection. In: **Clinical Anatomy of the Face for Filler and**

Botulinum Toxin Injection. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-0240-3_5 pg: 153-174

Kim, H. S., K. L. Lee, Y. C. Gil, K. S. Hu, T. Tansatit and H. J. Kim (2018). "*Topographic Anatomy of the Infraorbital Artery and Its Clinical Implications for Nasolabial Fold Augmentation.*" **Plast Reconstr Surg 142**(3): 273e-280e.

King, M., S. Bassett, E. Davies and S. King (2016). "*Management of Delayed Onset Nodules.*" **J Clin Aesthet Dermatol 9**(11): E1-E5.

Kontis, T. C. (2013). "Contemporary review of injectable facial fillers." **JAMA facial plastic surgery 15**(1): 58-64.

Kuwazuru, O., K. Miyamoto, N. Yoshikawa and S. Imayama (2012). "*Skin wrinkling morphology changes suddenly in the early 30s.*" **Skin Research and Technology 18**(4): 495-503.

L

Lee, S. H., Y. C. Gil, Y. J. Choi, T. Tansatit, H. J. Kim and K. S. Hu (2015). "*Topographic anatomy of the superior labial artery for dermal filler injection.*" **Plast Reconstr Surg 135**(2): 445-450.

Lee, W. and W. Lee (2022). "*Hyaluronic acid filler property and hyaluronidase.*" **Safe Filler Injection Techniques: An Illustrated Guide:** 11-17.

Lemperle, G., P. P. Rullan and N. Gauthier-Hazan (2006). "*Avoiding and treating dermal filler complications.*" **Plast Reconstr Surg 118**(3 Suppl): 92S-107S.

Lévêque, J.-L. and E. Goubanova (2004). "*Influence of age on the lips and perioral skin.*" **Dermatology**.313-307 :(4)208

Little, J. W. (2000). "*Volumetric perceptions in midfacial aging with altered priorities for rejuvenation.*" **Plast Reconstr Surg 105**(1): 252-266; discussion 286-259.

Loh, K. T. D., Y. S. Phoon, V. Phua and K. M. Kapoor (2018). "*Successfully Managing Impending Skin Necrosis following Hyaluronic Acid Filler Injection, using High-Dose Pulsed Hyaluronidase.*" **Plast Reconstr Surg Glob Open 6**(2): e1639.

Lupo, M. P., S. R. Smith, J. A. Thomas, D. K. Murphy and F. C. Beddingfield III (2008). "*Effectiveness of Juvéderm Ultra Plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds.*" **Plastic and reconstructive surgery 121**(1): 289-297.

M

Maloney, B., M. Tardy Jr, D. Toriumi and D. Hecht (2002). "*Aesthetic surgery of the lip.*" **Facial plastic and reconstructive surgery. New York: Thieme Medical:** 344-352.

Man, J., J. Rao and M. Goldman (2008). "*A double-blind, comparative study of nonanimal-stabilized hyaluronic acid versus human collagen for tissue augmentation of the dorsal hands.*" **Dermatologic surgery 34**(8): 1026-1031.

Matarasso, S. L., J. D. Carruthers, M. L. Jewell and R. C. Group (2006). "*Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane).*" **Plastic and Reconstructive Surgery 117**(3): 3S-34S.

Mazza, E., O. Papes, M. Rubin, S. Bodner and N. Binur (2007). "*Simulation of the aging face*".

Md, S. W. (2010). "*Injection techniques for revolumization of the perioral region with hyaluronic acid.*" **Journal of Drugs in Dermatology** **9**.(4)

Meneghini, F .and P. Biondi (2012). **Clinical facial analysis: elements, principles, and techniques**, Springer Science & Business Media.

Michael S. Kaminer, M., Skin Care Physicians, Chestnut Hill, MA, Jeffery S. Dover, MD, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA; and Kenneth A. Arndt, MD, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA (2008). Atlas of Cosmetic Surgery.

Monheit, G. D. and K. M. Coleman (2006). "*Hyaluronic acid fillers*." **Dermatologic therapy** **19**(3): 141-150.

Monstrey, S. J., S. Pitaru, M. Hamdi, K. Van Landuyt, P .Blondeel, J. Shiri, A. Goldlust and D. Shoshani (2007). "*A two-stage phase I trial of Evolence30 collagen for soft-tissue contour correction.*" **Plastic and reconstructive surgery** **120**(1): 303-311.

Murray, C. A., D. Zloty and L. Warshawski (2005). "*The evolution of soft tissue fillers in clinical practice.*" **Dermatologic clinics** **23**(2): 343-363.

Narins, R. S. and P. H. Bowman (2005). "Injectable skin fillers." **Clinics in plastic surgery** **32**(2): 151-162.

Murray, G., Convery, C., Walker, L., & Davies, E. (2021). "*Guideline for the management of hyaluronic acid filler-induced vascular occlusion".* **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology,** *14*(5), E61.

N

Niamtu, J. (2006). "*The use of Restylane in cosmetic facial surgery.*" **Journal of oral and maxillofacial surgery** **64**(2): 317-325.

Nikolis, A., K. M. Enright, Å. Öhrlund, P. Winlöf and S. Cotofana (2021). "*A randomized, split-face, double-blind, comparative study of the safety and*

efficacy of small-and large-particle hyaluronic acid fillers for the treatment of nasolabial folds." **Journal of Cosmetic Dermatology** **20**(5): 1450-1458.

O

Öhrlund, Å. (2017). "*Factors affecting the rheological measurement of hyaluronic acid gel fillers.*" **Journal of Drugs in Dermatology** **16**.882-876 :(9)

Owczarczyk-Saczonek, A., N. Zdanowska, E. Wygonowska and W. Placek (2021). "*The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences.*" Clinical, **Cosmetic and Investigational Dermatology**: 921-934.

P

P., A. S. f. A. P. S. A. S. f. A. (2010). Cosmetic Surgery

National Data Bank 2010 Statistics on Plastic Surgery. .

P., W. (2007). "*Tuning-In to the demand for dermal fillers.*" **Practical Dermatology.**

Papakonstantinou, E., M. Roth and G. Karakiulakis (2012). "*Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging.*" **Dermato-endocrinology** **4**(3): 253-258.

Pecora, N. G., T. Baccetti and J. A. McNamara Jr (2008). "*The aging craniofacial complex: a longitudinal cephalometric study from late adolescence to late adulthood.*" **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics** **134**(4): 496-505.

Perkins, S. W. and H. D. Sandel IV (2007). "*Anatomic considerations, analysis, and the aging process of the perioral region.*" **Facial Plastic Surgery Clinics of North America** **15**(4): 403-407.

Pessa, J. E., D. E. Slice, K .R. Hanz, T. H. Broadbent Jr and R. J. Rohrich (2008). "*Aging and the shape of the mandible.*" **Plastic and reconstructive surgery** **121**(1): 196-200.

Pessa, J. E., V. P. Zadoo, C. Yuan, J. D. Ayedelotte, F. J. Cuellar, S. C. Cochran, K. L. Mutimer and J. Garza (1999). "*Concertina effect and facial aging: nonlinear aspects of youthfulness and skeletal remodeling, and why, perhaps, infants have jowls*." **Plastic and reconstructive surgery** **103**(2): 635-644.

R

Reed, R., K. Lilja and T. Laurent (1988). "*Hyaluronan in the rat with special reference to the skin.*" **Acta Physiologica Scandinavica** **134**(3): 405-411.

Rohrich, R. J. and J. K. Potter (2004). "*Liquid Injectable Silicone:: Is There a Role as a Cosmetic Soft-Tissue Filler?*" **Plastic and reconstructive surgery** **113**.1241-1239 :(4)

Romo, T., H. Yalamanchili and A. P. Sclafani (2005). "*Chin and prejowl augmentation in the management of the aging jawline.*" **Facial plastic surgery** **21**(01): 38-46.

Rzany, B., S. Hilton, W. Prager, V. Hartmann, G. Brandl, T. C. Fischer, O. Gekeler, S. Glöckner, G. Gramlich and M. Hartmann (2010). "*Expert guideline on the use of porcine collagen in aesthetic medicine.*" **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft= Journal of the German Society of Dermatology:** JDDG **8**(3): 210-217.

Rzepniewski, P. T., T. Zatorski, A. Nowak, A. Rudnik, O. Jendro, A. Mastej and N. Gołuchowska (2024). "*Longevity of hyaluronic acid dermal fillers–current state of knowledge.*" **Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny** **111**(1): 47-51.

S

Sadeghpour, M. and J. S. Dover" .(2019) *Understanding Delayed Bruising After Hyaluronic Acid Injections: Why the Molecule and Not Just the Injection Matters.*" **Dermatol Surg 45**(3): 471-473.

Salti, G. and S. P. Fundarò (2020). "*Evaluation of the rheologic and physicochemical properties of a novel hyaluronic acid filler range with eXcellent Three-Dimensional Reticulation (XTR™) technology.*" **Polymers 12**(8): 1644.

Sclafani, A. P., T. Romo III and A. A. Jacono (2002). "*Rejuvenation of the aging lip with an injectable acellular dermal graft (Cymetra).*" **Archives of Facial Plastic Surgery 4**(4): 252-257.

Shaw Jr, R. B., E. B. Katzel, P. F. Koltz, D. M. Kahn, J. A. Girotto and H. N. Langstein (2010). "*Aging of the mandible and its aesthetic implications.*" **Plastic and reconstructive surgery 125**(1.342-332 :(

Signorini, M., S. Liew, H. Sundaram, K. L. De Boulle, G. J. Goodman, G. Monheit, Y. Wu, A. R. Trindade de Almeida, A. Swift, A. Vieira Braz and G. Global Aesthetics Consensus (2016). "*Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations.*" **Plast Reconstr Surg 137**(6): 961e-971e.

Slevin, M., S. Kumar and J. Gaffney (2002). "*Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways affecting vascular endothelial cell mitogenic and wound healing responses.*" **Journal of biological chemistry 277**(43): 41046-41059.

Smith, S., M. Busso, M. McCLAREN and L. S. Bass (2007). "*A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite*

microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds." **Dermatologic Surgery** **33**: S112-S121.

Snetkov, P., K. Zakharova, S. Morozkina, R. Olekhnovich and M. Uspenskaya (2020). "*Hyaluronic acid: The influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer*." **Polymers** **12**(8): 1800.

Soparkar, C. N., J. R. Patrinely and J. Tschen (2004). "*Erasing restylane.*" **Ophthalmic Plast Reconstr Surg** **20**(4): 317-318.

Spiller ,K. L., S. A. Maher and A. M. Lowman (2011). "*Hydrogels for the repair of articular cartilage defects.*" **Tissue Eng Part B Rev** **17**(4): 281-299.

Standring, S. (2021). **Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice,** Elsevier Health Sciences.

Sullivan, P. K., E. A. Hoy, V. Mehan and D. P. Singer (2010). "An anatomical evaluation and surgical approach to the perioral mound in facial rejuvenation." **Plastic and reconstructive surgery** **126**(4): 1333-1340.

T

Tansatit, T., T. Phumyoo, M. C. H and B. Jitaree (2019). "*Translucent and Ultrasonographic Studies of the Inferior Labial Artery for Improvement of Filler Injection Techniques.*" **Plast Reconstr Surg Glob Open** **7**(9): e2399.

Teriete, P., S. Banerji, M. Noble, C. D. Blundell, A. J. Wright, A. R. Pickford, E. Lowe, D. J. Mahoney, M. I. Tammi and J. D. Kahmann (2004). "*Structure of the regulatory hyaluronan binding domain in the inflammatory leukocyte homing receptor CD44*." **Molecular cell** **13**(4): 483-496.

Tezel, A. and G. H. Fredrickson (2008). *"The science of hyaluronic acid dermal fillers.*" **Journal of Cosmetic and Laser Therapy** **10**(1): 35-42.

Tezel, A. and G. H. Fredrickson (2008). "*The science of hyaluronic acid dermal fillers.*" **J Cosmet Laser Ther 10**(1): 35-42.

The American Academy of Allergy, A. I. A.

Toole, B. P. (2004). "*Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue.*" **Nature Reviews Cancer 4**(7): 528-539.

Tzikas, T. L. (2004). "*Evaluation of the Radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation.*" **Archives of facial plastic surgery.**

U

Ugwumba, C. U., W. L. Adeyemo, O. M. Odeniyi, G. T. Arotiba and F. T. Ogunsola (2014). "*Preoperative administration of 0.2% chlorhexidine mouthrinse reduces the risk of bacteraemia associated with intra-alveolar tooth extraction.*" **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 42**(8): 1783-1788.

Urdiales-Galvez, F., N. E. Delgado, V. Figueiredo, J. V. Lajo-Plaza, M. Mira, A. Moreno, F. Ortiz-Marti, R. Del Rio-Reyes, N. Romero-Alvarez, S. R. Del Cueto, M. A. Segurado and C. V. Rebenaque (2018). "*Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations*." **Aesthetic Plast Surg 42**(2): 498-510.

W

Weber, G. C., B. A. Buhren, H. Schrumpf, J. Wohlrab and P. A. Gerber (2019). "Clinical applications of hyaluronidase." **Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications**: 255-277.

Z

Zhao, Y., B. Feng, J. Lee, N. Lu and D. Pierce (2020). "*A multi-layered model of human skin elucidates mechanisms of wrinkling in the forehead.*" **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials** **105**: 103694

8. الملاحق

Appendix

الملاحق

صورة عن موافقة النشر الداخلي في مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية:



Syrian Arab Republic
Damascus University
Damascus University Journal

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق

موافقة نشر
research approval

Damascus: 20/08/2024

دمشق:2024/08/20

No. : 1150
14216/ود

رقم البحث: 1150
14216/ود

Dear

السادة

Dr. Baraa Muhammad Al Hallak

د. براء محمد الحلاق

Dr. Isam Mansor khory

د. عصام منصور الخوري

Dr. Manal Salah Aldin Mouhamad

د. منال صلاح الدين محمد

We are pleased to inform you that your research entitled:

يسرنا إعلامكم أن بحثكم المعنون:

" A study of the efficiency of Large Particles Hyaluronic Acid and Small Particles Hyaluronic Acid in the Management of Perioral Wrinkles and Marionette Lines (A comparative clinical studies)"

" دراسة فعالية حمض الهيالورونيك كبير الجزيئات وحمض الهيالورونيك صغير الجزيئات في معالجة التجاعيد حول الفموية وخطوط ماريونيت"

Sent to us 17/07/2024 has been accepted by Damascus University Journal for Health Sciences.

المرسل إلينا بتاريخ 2024/07/17 قد قبل للنشر في مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية

On 20/08/2024 .

بتاريخ 2024 /08/ 20.

Best regards.

مع فائق الاحترام

Editor in chief for Health Seiences

Prof. Marwan Jamil Alhalabi

Director of journal

Prof. Ahed Elias Abou younes

رئيس التحرير مجلة العلوم الطبية

أ.د. مروان جميل الحلبي

مدير المجلات

أ. د. عهد إلياس أبو يونس

ISSN 2072-2265

ISSN:2789-6889(online)

Syrian - Damascus University - Damascus University Journal

سورية - جامعة دمشق - مديرية المجلات

Journals.dpt@damascusuniversity.edu.sy

Abstract

Background and Research Aim: the aging of the perioral area is an important facet of the overall facial esthetic. The perioral wrinkles and marionette line are generally treated with fillers, mainly hyaluronic acid, for many years now. Therefore, the aim of this study is to determine the appropriate particles size to ensure optimal results and acceptable longevity of the injected hyaluronic acid.

Materials and Methods: A randomized prospective clinical study was conducted on 20 female patients with an existing moderate to severe perioral and marionette lines (ranging from 3 to 5 on WSRS scale). The participants were randomly assigned using blind paper draw into two groups. Group A was treated with a subcutaneous injection of small particles cross-linked hyaluronic acid. Group B was treated similarly but with large particles hyaluronic acid with the same concentration and degree of crosslinking. Both groups were monitored and the degree of the wrinkle severity rating scale WSRS was recorded before, immediately after, after one week, and after three weeks. In addition, Global esthetic improvement scale GIAS was utilized to assess the patient satisfaction at the same periods.

Results: the results of this research showed that the treatment with hyaluronic acid resulted in improvements and an increase of patient satisfaction over the three months in both groups. Group B, the large particle size group, showed better results at the 3 months juncture.

Conclusion: both materials used in groups A and B are good option to treat perioral wrinkles and marionette lines. Large particle hyaluronic acid is superior in terms of longevity of the results obtained when all other factors such as concentration and degree of crosslinking are similar.

Key words: Marionette lines – Perioral wrinkles – Hyaluronic acid

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Dental Medicine

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Comparison between Large Particles Hyaluronic Acid and Small Particles Hyaluronic Acid in the Management of Perioral Wrinkles and Marionette Lines

(A Comparative Clinical Study)

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the requirements for the Degree of Master in Oral and Maxillofacial Surgery

By:

Baraa Mohammad Al Hallak

Supervisor:

Dr. Issam Al Khory

Professor at the Department

of Oral and Maxillofacial Surgery

Co Supervisor:

Dr. Manal Mouhamad

Professor at the Department

of Dermatology

2024