



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای تخصصی

عنوان:

مقایسه اثر درمانی تزریق نانوفت به تنهایی و نانوفت به همراه SVF، PRP و لیزر ND-yag در بهبود تیرگی و جوانسازی زیر چشم: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور

استاد راهنما:

دکتر معصومه روحانی نسب

اساتید مشاور:

دکتر الهام بهرنگی

دکتر آزاده گودرزی

نگارش:

دکتر مرضیه احمدی

دی ماه ۱۴۰۱

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده فارسی

مقدمه: روش های گوناگونی برای درمان تیرگی زیر چشم و پلک زیرین از روشهای موضعی کاملا غیر تهاجمی تا روشهای کم تهاجمی تزریق سطحی و عمقی داروها و بافت چربی تا در نهایت روشهای جراحی ترمیمی مورد استفاده قرار گرفته اند، اما این روشها با اثربخشی متفاوت و گاه بروز عوارض بالقوه ای نیز همراه بوده اند. آنچه در این مطالعه بر روی تمرکز یافتیم، ارزیابی اثربخشی و سطح ایمنی روشهای نوین درمانی شامل تزریق نانوفت به تنهایی و نیز همراه با تزریق SVF، PRP، و لیزر ND-yag بوده است.

روش کار: این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور بود. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران با تیرگی و چین و چروک و نیاز به جوانسازی زیر چشم مراجعه کننده به بخش پوست حضرت رسول اکرم در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ بودند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و مداخله قرار گرفتند. در گروه کنترل ۱۵ بیمار تحت تزریق نانوفت به تنهایی قرار گرفتند. در گروه مداخله، ۱۵ بیمار در سه گروه ۵ نفره قرار گرفتند که در یک گروه تزریق نانوفت و SVF، در یک گروه تزریق نانوفت و PRP و در گروه دیگر تزریق نانوفت و لیزر Nd:YAG انجام شد. قبل از شروع درمان و همچنین طی یک و دو هفته و نیز سه ماه بعد از آخرین جلسه درمان، میزان شدت تیرگی زیر چشم در هر گروه به تنهایی و نیز بین گروه های مختلف تحت ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. ارزیابی ها در قالب موارد زیر انجام شد: (۱) ارزیابی میزان تیرگی و نیز ترمیم زیر چشم توسط یک متخصص پوست کور شده و بر اساس عکس های بالینی (۲) ارزیابی میزان رضایتمندی بیمار از درمان (۳) ارزیابی بر اساس معیارهای بیومتری (فقط سه ماه پس از درمان) و (۴) ارزیابی عوارض جانبی ناشی از درمان های به کار گرفته شده.

نتایج: از لحاظ میزان تخفیف در شدت تیرگی زیر چشم، بهره گیری از درمانهای ترکیبی شامل تزریق نانوفت همراه با SVF، PRP و لیزر با تاثیر درمانی به مراتب بیشتری نسبت به تزریق نانوفت به تنهایی برخوردار بود. این تاثیر درمانی پس از گذشت سه ماه از مداخله درمانی کاملا ظاهر شده بود. مشاهده تخفیف در تیرگی زیر چشم همراستا با بهبود و ترمیم بافت تحلیل رفته پلک زیرین نیز بود و در درمان های ترکیبی به طور معنی داری بیشتر از استفاده منحصر از نانوفت مشاهده شد. در هر سه مورد درمان ترکیبی، سطح رضایتمندی کامل و صد درصدی بیماران را داشتیم در حالیکه این رضایت کامل در مورد بکارگیری نانوفت به تنهایی تنها در دو سوم بیماران گزارش شده بود. از نظر عوارض درمان، سه ماه پس از درمان در هیچ یک از گروه های درمانی عارضه ای مشاهده نشد.

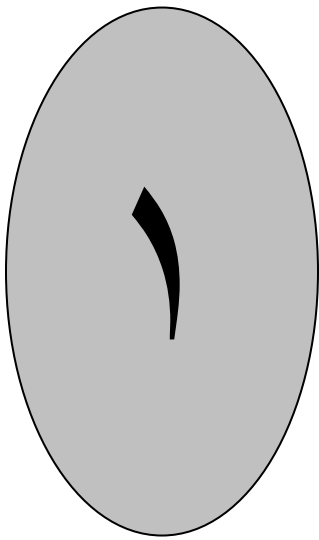
از نظر متغیرهای بیومتریکی در مقایسه تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن بین گروه‌های مختلف، مقدار تغییرات پارامترهای Corneometer (بیشترین تغییر در گروه PRP)، Colorimeter (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Delta E (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Epidermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه نانوفت به تنهایی)، Dermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) و Dermal Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) بین گروه‌های مختلف از نظر آماری معنی‌دار بدست آمد.

نتیجه‌گیری: بکارگیری درمانهای کم‌تهاجمی ترکیبی از قبیل نانوفت همراه با تزریق SVF، PRP و لیزر درمانی می‌تواند اثربخش‌تر از درمان با نانوفت به تنهایی باشد، هرچند در کلیه این روش‌ها، شروع بهبود تیرگی و ترمیم بافتی به شکل تاخیری و با گذشت سه ماه از شروع درمان قابل مشاهده خواهد بود.

فهرست

۷.....	فصل اول: معرفی پژوهش
۸.....	بیان مسئله
۱۹.....	اهداف پژوهشی
۱۹.....	هدف اصلی
۱۹.....	اهداف فرعی
۲۰.....	فرضیات و سوالات پژوهشی
۲۱.....	فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده
۲۴.....	فصل سوم: روش اجرای پژوهش
۲۵.....	نوع مطالعه
۲۵.....	جمعیت مورد مطالعه
۲۵.....	معیارهای ورود و خروج
۲۵.....	روش تصادفی سازی
۲۵.....	روش کورسازی
۲۵.....	روش اجرا
۲۷.....	روش های تهیه مواد اولیه
۲۹.....	روش تجزیه و تحلیل داده ها
۲۹.....	ملاحظات اخلاقی
۳۱.....	فصل چهارم : نتایج
۵۲.....	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۵۳.....	بحث
۵۶.....	نتیجه گیری
۵۷.....	منابع

فصل اول



کلیات تحقیق

۱- مقدمه و بیان مسئله

۱-۱- مروری بر پاتوفیزیولوژی و روشهای درمانی تیرگی دور چشم

بهره گیری از انواع روشهای داروئی و زیبایی بهداشتی برای رفع تیرگی دور چشم همواره مورد توجه بسیاری به ویژه زنان در سراسر جهان قرار دارد تا جایی که تنها در امریکا هر فرد در طول زندگی خود بالغ بر ۱۵۰۰۰ دلار را صرف استفاده از روشهای جوانسازی و رفع تیرگی دور چشم خود می کنند (۱و۲). بر همین اساس تنها در سال ۲۰۲۰ شرکتها و کارخانجات تولید اقلام زیبایی در حدود ۳۹۰ میلیارد دلار برای تولید چنین محصولاتی سودآوری داشته اند (۳). در واقع، بهره گیری از همین روشها، ریت استفاده از روشهای تهاجمی و جراحی را به نحو چشمگیری کاهش داده است، هرچند بهره گیری از روشهای جراحی نیز طرفداران خود را داشته است. در امریکا بر اساس گزارش انجمن جراحی پلاستیک، بالغ بر ۱۲/۶ میلیارد دلار صرف هزینه برای جراحی های زیبایی شده است و افزایش ۱۵ درصدی در بهره گیری از این روشهای جراحی نسبت به دهه گذشته گزارش شده است. به ویژه روشهای کم تهاجمی در صدر پروسیجرهای مورد استفاده برای درمان تیرگی زیر چشم قلمداد می شوند. پس از این نوع جراحی های کم تهاجمی، تزریق فیلر بافت نرم به عنوان دومین روش کم تهاجمی مورد توجه بوده است (۴). عمده مواردی که مورد استفاده این روشهای درمانی تهاجمی یا کم تهاجمی بوده اند تیرگی دور چشم ناشی از پیری و یا خستگی بوده اند. در مجموع، برای برخورداری از مزایای روشهای مذکور، آگاهی کامل از آناتومی چشم و بافت نرم اطراف آن بسیاری ضروری است. فاکتورهای گوناگون آناتومیک بر روی تیرگی دور چشم و زیر چشم موثر واقع می شوند که مجموعه اجزای آناتومیک شامل لیگامنتوس فاشیال، ساختار استخوانی اوربیت، بافت نرم میدفیس شامل عضلات اوربیکولاریس اوکولی، ساختار عروقی و پوست نازک اطراف چشم و بافت زیر جلدی پوست اطراف چشم همگی در بروز تیرگی و چروکیدگی دور چشم دخیل هستند (۵). در خصوص لیگامانها و بافت استخوانی اطراف چشم و حدقه چشم، لیگامانهای اوسئوکوتانوس فاشیال بستری

را فراهم کرده اند که به واسطه آن، کمپارتمانهای چربی فاشیال را تقسیم بندی نموده اند (۶). تغییرات وابسته به سن در میدفیس به مرور زمان با کاهش نسبی ریم اربیتال و کاهش حجم استخوان میدفیس همراه شده که در نهایت منجر به سفت شدن رباطهای نگهدارنده بافت اربیتال و صورت می انجامند (۷). چنانچه بافت چربی فاشیال کاهش یابد، انعطاف ناپذیری نسبی لیگامانهای ناحیه به ایجاد تحلیل در ریم اوربیت و تشکیل هاله دور چشم منجر می شود. تشکیل این هاله به مرور زمان باعث تشدید سایه اندازی دور حدقه چشم می شود که بیشتر این رخدادها در ناحیه ساب اوربیتال اتفاق می افتد (۸ و ۹). از سوی دیگر، پوست نازک و تا حدودی شفاف پلک پوشش کمی برای برجسته شدن بافتهای نرم میدفیس از جمله شبکه عروقی زیر جلدی و عضله چشمی ایجاد می کند که همین مسئله به تیرگی بیشتر دور چشم می انجامد (۱۰ و ۱۱). البته گاه مایع زیر پلکی در ناحیه زیر چشمی نفوذ نموده تجمع میابد و بدین صورت از تیرگی ظاهری دور چشم می کاهد. همچنین، تغییرات در پگمانتاسیون پوست اطراف چشم به دلایل مختلف می تواند بر کاهش یا افزایش تیرگی دور چشم اثرگذار باشد. برخی پروسه های پاتولوژیک و وابسته به سن ممکن است به نفوذپذیری بیشتر شبکه عروقی این ناحیه منجر شود که در نهایت به بروز چنین تغییرات پگمانی در بافت اطراف چشم کمک می کند. همچنین بروز ادم دور چشم به دلایل گوناگونی از قبیل مصرف ترکیبات پرنمک و یا در ساعات اول صبح می تواند تا حدی از احساس تیرگی دور چشم بکاهد که همگی به دلیل تجمع مایعات در پوست زیر ناحیه ساب اوربیتال است. این مایع به دلیل نقش برجسته عضله اوربیتالیس در پلک پایین اغلب رنگ ارغوانی به خود می گیرد (۱۲). تغییرات آناتومیکی وابسته به گذشت سن در بافت میدفیس از قبیل آتروفی چربی ساب کوتانه و از دست دادن حجم چربی، هیپرتروفی عضله اوربیتالیس اوکولی، سودوهرنیاسیون بافت فیبدوآدیپوز ساب اوربیتالیس اوکولی و تحلیل بافت نرم ناحیه مالار همگی بر شدن تیرگی دور چشم می افزایند. از سوی دیگر، فاکتورهای متعددی در هیپرپگمانتاسیون مادرزادی یا اکتسابی پوست پری اوربیتال نقش دارند. از مهمترین این فاکتورها می توان به ملاسما، خالها، ملانوسیتوز درمال، مواجهه بی رویه با اشعه ماورای بنفش، رسوب هموسیدرین، تغییرات

هورمونی و یا اتیولوژی های مولتی فاکتوریال اشاره نمود. التهابات حاصل از شرایط مختلف از قبیل آتویی و درماتیت تماسی نیز ممکن است به هیپرپگمانتاسیون منجر شوند (۱۰ و ۱۱). برخی داروها نیز از قبیل ضدبارداری های خوراکی و یا پروستاگلاندین F2a چشمینیز به افزایش پگمانتاسیون دور چشم کمک می کند. همگی ایمن موارد می توانند در بروز و پیشرفت تیرگی دور چشم کمک کنند (۱۱). بدیهی است که تغییرات در پگمانتاسیون زیر چشمی می تواند رابطه ای مستقیم با تیرگی دور چشم داشته باشد (۱۲ و ۱۳). در خصوص اداره تیرگی دور چشم، قدم نخست شناسائی فاکتورهای اتیولوژیک مرتبط با بروز تیرگی است تا از این طریق، بهترین روش مداخله ای درمانی انتخاب شود. طیفی از مداخلات درمانی از قبیل آپشنهای غیر تهاجمی نظیر مواد پوشاننده تیرگی تا روشهای کم تهاجمی نظیر فیلد بافت نرم و همچنین درمانهای تهاجمی تر از قبیل مداخلات جراحی در این خصوص مورد استفاده قرار گرفته اند. در این بخش، اشاره ای به کاربردهای مجموعه این روشها خواهیم داشت:

الف) روشهای غیر تهاجمی بهداشتی آرایشی: کانسیلرها و لوازم آرایشی بهداشتی: این ابزار متداولترین روشهای غیر تهاجمی برای پوشش و استتار تیرگی دور چشم هستند. انواع میکاپها را می توان برای ترکیب رنگ پوست به منظور پنهان کردن رنگدانه های تیره تر نامطلوب در ناحیه فرواوربیتال استفاده کرد. علاوه بر این، با استفاده از تکنیک های چرخه رنگ مخالف، می توان از رنگ های مخالف برای به حداقل رساندن تضادهای رنگی استفاده کرد. به عنوان مثال، برای به حداقل رساندن ناحیه اریتماتوز، رنگدانه سبز به پایه اضافه می شود (۱۴ و ۱۵). دیفیوزرهای نوری یک مکمل مفید برای پنهان کردن حلقه های تیره زیر چشمی هستند. این ترکیبات از ذرات معدنی میکروبیونیزه شده تشکیل شده اند که به گونه ای طراحی شده اند که نور را به دور از پوست منعکس کنند (۱۶ و ۱۷). رتینوئیدها مشتقات ویتامین A هستند که پروسه های متعددی را تحت تأثیر قرار می دهند تا ظاهر حلقه های تیره را در ناحیه فرواوربیتال کاهش دهند. اولاً این ترکیبات با گسترش سنتز کلاژن همراهند. این ترکیبات همچنین محتوای ملانین را کاهش داده و اندازه ملانوسیت مجتمع گلژی و شبکه آندوپلاسمی را کاهش می دهند. مجموع این اثرات منجر به افزایش صافی

پوست و کاهش تغییر رنگ و دیسکرومی می شود (۱۸). هیدروکینون یک آنتاگونیست رقابتی برای تیروزیناز است که نقش مهمی در مسیر رنگدانه ایفا می کند. طیف وسیعی از غلظت‌های هیدروکینون معمولاً از طریق داروخانه ترکیبی در دسترس است. استفاده از غلظت‌های پایین مانند هیدروکینون ۲ تا ۶ درصد معمولاً برای دستیابی به تثبیت ملانوسیت به عنوان وسیله‌ای برای کاهش رسوب رنگدانه در ناحیه اطراف چشم کافی است. غلظت‌های بالاتر ممکن است منجر به افزایش متناقض رنگدانه شود. هیدروکینون ممکن است در برخی کشورها به دلیل چالش‌های نظارتی در دسترس نباشد. در اروپا و آسیا، هیدروکینون به دلیل نگرانی در مورد سرطان زایی و سمیت ملانوسیت در دسترس نیست (۱۹). بسیاری از نگرانی‌ها در مورد سرطان زایی ناشی از مطالعه‌ای است که نشان داد مقادیر زیادی هیدروکینون خوراکی باعث ایجاد سرطان در جوندگان می شود (۲۰). در مناطقی که هیدروکینون ممکن است در دسترس نباشد، می توان از چندین ترکیب دیگر مانند آربوتین و کوچیک اسید استفاده کرد. آربوتین یک عصاره گیاهی با ساختاری بسیار شبیه به هیدروکینون است و اثربخشی مشابهی را نشان داده است. اسید کوچیک همچنین در مسدود کردن مسیر تیروزیناز با اتصال به مس عمل می کند (۲۱). کافئین موضعی یک وسیله موثر برای درمان سیاهی زیر چشمی است. هنگامی که به صورت موضعی استفاده می شود، می تواند در درمان حلقه‌های تیره ناشی از عروق زیر جلدی، تلانژکتازی‌ها و ادم ناشی از نشت عروقی مفید باشد. یک مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما، توانایی ژل مبتنی بر کافئین را برای نفوذ به پوست پلک پایین و کاهش ادم و رنگدانه پلک پایین نشان داد (۲۲). پپتیدها نیز به طور فزاینده‌ای یک جزء رایج در درمان سیاهی دور چشم هستند. در حال حاضر، بیش از ۲۵ فرمول پپتیدی متمایز در ترکیبات طراحی شده برای بهبود کیفیت پوست وجود دارد. به طور کلی، این مولکول‌ها در داخل ماتریکس خارج سلولی (ECM) در پوست عمل می کنند تا تشکیل کلاژن را تقویت کنند. پپتیدهای آرایشی به پپتیدهای سیگنال، پپتیدهای بازدارنده آنزیم و پپتیدهای حامل طبقه بندی می شوند (۲۳). پپتیدهای سیگنالی مانند پالمیتول پنتاپپتید-۴ ECM را تحریک می کند که فعالیت فیبروبلاست را تعدیل می کند تا کلاژن نوع I و III و

تولید فیبرونکتین را افزایش دهد (۲۴ و ۲۵). پپتیدهای سیگنال همچون تکثیر الاستین، پروتئوگلیکان، گلیکوزامینوگلیکان و فیبرونکتین را افزایش می‌دهند. پپتیدهای بازدارنده آنزیم عمدتاً از تشکیل و فعالیت پروتئیناز، از جمله متالوپروتئینازهای ماتریکس، جلوگیری می‌کنند و در نتیجه به حفظ یک ECM قوی در پوست کمک می‌کنند. عملکرد اصلی پپتیدهای حامل، رسانای کوفاکتورهای آنزیمی مانند مس و منگنز هستند که در ترمیم زخم و خواص ترمیم‌کنندگی پوست به دنبال آسیب خورشیدی حیاتی هستند. یکی از متداول‌ترین پپتیدهای حامل گلیسیل-ال-هیستیدیل-ال-لیزین است که مس را برای استفاده در فرآیندهای آنزیمی تثبیت و تحویل می‌دهد. به این روش‌های مختلف، پپتیدها کیفیت و تورگ پوست را بهبود می‌بخشند (۲۵).

(ب) درمانهای غیر تهاجمی درمان موضعی: (۱) دستگاه‌های نور پالسی شدید (IPL) نور را در طیف مرئی ساطع می‌کنند و از طریق یک ژل کوپلینگ روی پوست کار می‌رود. در این روش، یک لامپ با خروجی بالا با استفاده از جریان الکتریکی که از یک محفظه پر از زنون عبور می‌کند، طول موج گسترده‌ای از نور را در محدوده ۵۰۰ تا ۱۲۰۰ نانومتر ساطع می‌کند. کروموفور این نور، رنگدانه‌های پوستی و اپیدرمی به شکل هموگلوبین و ملانین است که منجر به فتوترمولیز انتخابی نواحی رنگدانه دار و یا هیپرواسکولار پوست می‌شود که نتیجه آن، بهبود و همگن سازی رنگ پوست است (۲۶). (۲) رادیوفرکونسی: دستگاه‌های فرکانس رادیویی (RF) از انرژی تولید شده توسط جریان الکتریکی (بر خلاف منبع نور مانند لیزر) برای ایجاد یک اثر حرارتی استفاده می‌کنند که منجر به انقباض کلاژن و نئوکلاژنز می‌شود و در عین حال آسیب‌های جانبی را به حداقل می‌رساند. از انرژی RF با جذب یا پراکندگی بافتی قابل قبول می‌توان برای درمان لایه‌های بافت عمیق مانند درم و چربی زیر جلدی بدون ایجاد سوختگی حرارتی استفاده کرد. استفاده از دستگاه‌های RF موجب سفت شدن پوست ناحیه اطراف چشم شده است (۲۷-۳۰). (۳) لیزرهای Q-switched: لیزرهای کیو سوئیچ وسیله‌ای موثر برای درمان سیاهی دور چشم هستند که در درجه اول به دلیل تغییرات رنگدانه‌ای در پوست ایجاد می‌شوند. با توجه به زمان آرام‌سازی حرارتی سریع

ملانوزوم‌ها، لیزرهای سوئیچ کیو با فناوری پالس نانو ثانیه برای درمان انتخابی ملانوزوم‌ها در حالی که کمترین ضربه را به ساختارهای اطراف وارد می‌کنند، ایده‌آل هستند. لیزرهای یاقوتی سوئیچ کیو از طول موج ۶۹۴ نانومتر استفاده می‌کنند که منجر به اختلال ملانوزوم در ملانوسیت‌ها، ملانوفازها و کراتینوسیت‌ها می‌شود. این طول موج نسبتاً کم برای بیماران مبتلا به پوست فیتزپاتریک نوع I و II مناسب است، اما میزان بالای اختلال ملانوزوم برای بیمارانی که پوست رنگدانه بیشتری دارند ایده‌آل نیست. دو مطالعه جداگانه بهبود بیش از ۴۰ درصدی را در حلقه‌های تیره رنگدانه‌دار پس از درمان با لیزرهای کیو سوئیچ یاقوت نشان داده‌اند (۱۳۳۱). رتینوئیدهای ادجوانت یا نئوادجوانت و هیدروکینون می‌توانند برای بهبود مشخصات ایمنی و درمان هر گونه مشکل هیپرپیگمانتاسیون استفاده شوند (۳۲). لیزرهای الکساندرایت Q-switch طول موج ۷۵۵ نانومتر را ارائه می‌دهند که منجر به آسیب کمتری به ملانوزوم‌ها و افزایش ایمنی در انواع پوست‌های بالاتر فیتزپاتریک می‌شود. یکی از مهمترین ابزارهای مبتنی بر لیزر، لیزر Nd: Yag است. لیزرهای Yag به عمق پوست نفوذ می‌کنند و با توجه به طول موج بالای آنها (۱۰۶۳ نانومتر) روی ملانوزوم‌ها کمترین اثر را دارند. این امر باعث افزایش ایمنی هنگام درمان افراد دارای رنگدانه بیشتر مانند پوست فیتزپاتریک نوع V و VI می‌شود (۳۳-۳۵). نوع دیگر لیزرها، لیزرهای رنگی پالسی هستند. لیزرهای رنگی پالسی برای درمان سیاهی دور چشم با اتیلوژی‌های عروقی مناسب هستند. لیزرهای رنگی پالسی از اصل ترمولیز انتخابی با هموگلوبین به عنوان کروموفور استفاده می‌کنند. این لیزرها نور مرئی در طول موج ۵۸۵-۵۹۵ نانومتر با مدت زمان پالس ۰,۴۵-۴۰ ms تولید می‌کنند. لیزر رنگی پالس برای بیماران مبتلا به انواع پوست فیتزپاتریک I-III ایده‌آل است و معمولاً در فواصل ۴ تا ۶ هفته تکرار می‌شود و اغلب به ۳ جلسه یا بیشتر نیاز دارد تا موثر باشد. تحقیقات در لیزر رنگی پالسی در درمان سایر اشکال هیپرپیگمانتاسیون پوست بحث برانگیز بوده است. با این حال، برخی از مطالعات نشان می‌دهد که لیزر رنگی پالسی ممکن است در درمان لنتیژین‌های خورشیدی مفید باشد (۳۶-۳۸).

ج) درمانهای تهاجمی سطحی: (۱) لایه برداری شیمیایی: لایه برداری شیمیایی اغلب با مداخلات دیگر ترکیب می شود یا به تنهایی در درمان سیاهی دور چشم استفاده می شود. این روش در درمان حلقه های تیره به دلیل بی نظمی های رنگدانه در پوست و همچنین کمک های ریتید موثر است. بهبود کلژن پوست پس از لایه برداری همچنین می تواند به استتار اوربیکولاریس و عروق زیرین کمک کند تا اینکه در ایجاد حلقه های تیره نقش داشته باشد. لایه بردارهای تری کلرواستیک اسید (TCA) در غلظت های مختلف موجود است و می توان از آن برای دستیابی به درمان های عمیق تر با افزایش غلظت استفاده کرد. عوامل لایه بردار ملانین را از لایه شاخی و اپیدرم حذف می کنند، با لایه برداری عمیق تر محتوای ملانین در درم را تعدیل می کند. لایه برداری مجدد با لایه برداری TCA یک روش موثر برای درمان سیاهی دور در بیماران در محدوده Fitzpatrick I-III است. لایه برداری شیمیایی در افراد دارای رنگدانه بیشتر باید با احتیاط انجام شود زیرا در معرض خطر عوارض رنگدانه ای هستند (۳۹ و ۴۰). (۲) تاتوهای طبی: خالکوبی در ناحیه زیر چشمی، که به عنوان بلفاروپیگمنتیشن نیز شناخته می شود، برای اولین بار توسط Angres در سال ۱۹۸۴ توصیف شد (۴۱). این روش از سوزن نوک گرد توخالی استفاده می کند که رنگدانه را به درم سطحی تزریق می کند. رنگدانه در ابتدا به صورت دانه های آزاد در اپیدرم و درم رسوب می کند، اما در نهایت به بافت همبند اوربیکولاریس مهاجرت می کند. گرانول های رنگدانه توسط فیبروبلاست ها اندوسیتوز می شوند و به طور دائم در جای خود باقی می مانند. بلفاروپیگمانتاسیون معمولاً برای افزایش حاشیه پلک پایین انجام می شود. با این حال، خالکوبی نیز برای صاف کردن انتقال در هایپرپیگمانتاسیون در پلک های پایین استفاده شده است (۴۲-۴۵). (۳) لایه برداری با لیزر ابلیتیو: لایه برداری Ablative وسیله ای قدرتمند برای بهبود دایره های تیره زیر چشمی با لایه برداری مجدد پوست برای درمان بی نظمی رنگدانه ها و همچنین افزایش سفتی پوست و کلژن و ECM برای بهبود پنهان سازی اوربیکولاریس و شبکه عروقی زیرین است. مکانیسم لایه برداری با لیزر، آسیب بافتی کنترل شده به پوست با فرآیند ترمیمی حاصل از آن است که منجر به تشکیل لایه های پوستی با افزایش کلژن، کاهش بی

نظمی رنگدانه ها و کاهش ریتید می شود. لایه برداری لیزری وسیله ای قدرتمند برای رفع حلقه های تیره با روشهای گوناگون است. ابتدا، لایه های سطحی پوست را می توان از بین برد و در نتیجه لایه های سطحی که رنگدانه کمتری دارند، بازسازی می شود. بعلاوه، محتوای کلاژن بهبود یافته در پوستی که مجدداً ظاهر شده است، منجر به استتار بهتر اوربیکولاریس زیرین و عروق مرتبط می شود که اغلب مسئول ظاهر حلقه های تیره است. لیزرهای CO₂ و گارنت آلومینیوم ایتريوم دوپ شده با اربوم (Er: YAG) متداولترین فناوریهای لیزر هستند (۴۵ و ۴۶). فناوری لیزر fractionated از همان فناوری لیزرهای فرسایشی کامل استفاده می کند (۴۷-۵۰). ۴) فیلرهای بافت نرم ژل هیالورونیک اسید: این فیلرها به درمان انتخابی در بسیاری از تنظیمات برای رفع بی نظمی های خطوط زیر چشم که می تواند منجر به سایه های تیره شود، تبدیل شده اند. سهولت استفاده، در دسترس بودن گسترده و پتانسیل برگشت آنها با هیالورونیداز، یک روش درمانی موثر برای رفع کمبود حجم در ناحیه اطراف چشم است که ممکن است منجر به ایجاد سایه در ناحیه زیر چشم شود. در این روشها، پر کردن مستقیم در ساختارهای لیگامانی عمیق و در یک صفحه پیش پریوستال می تواند به گسترش حجمی این نواحی از پیوست های مترکم برای نرم کردن خطوط در ناحیه فرواوربیتال کمک کند (۵۱-۵۵).

د) درمانهای تهاجمی عمقی: ۱) انتقال چربی: انتقال چربی وسیله ای قدرتمند برای دستیابی به جوانسازی صورت و از بین بردن توخالی لبه زیر چشمی است. با تزریق مستقیم چربی به رباط نگهدارنده اربیکولاریس، افزایش حجم عمیقی که بی نظمی سطحی را به حداقل می رساند می توان ایجاد کرد، در نتیجه حفره های صورت را از بین می برد و کانتور پلک پایینی و وسط صورت را صاف تر می کند. با استفاده از اصول مشابهی که در بالا برای فیلرهای هیالورونیک اسید توضیح داده شد همراه با دانش محفظه های چربی صورت، انتقال چربی می تواند ابزار بسیار موثری برای نرم کردن مرحله گذار پلک به گونه برای به حداقل رساندن حلقه های تیره زیر چشمی باشد. ثابت شده است که انتقال چربی میزان بالایی با رضایت بیمار همراه بود (۵۶-۵۸). ۲) جراحی: بلفاروپلاستی پلک پایین را می توان برای رفع سیاهی

های مربوط به اثرات سایه از نور بالای سر استفاده کرد. لایه برداری شیمیایی کمکی یا لایه برداری با لیزر می تواند برای درمان علل رنگدانه ای استفاده شود (۵۹). (۳) کاشت های جراحی: ایمپلنت های گونه ابزار موثری برای رفع تحلیل استخوان و بافت نرم مرتبط با افزایش سن در درمان حلقه های سیاه زیر چشمی هستند. انواع مختلفی از ایمپلنت در دسترس است و درمان باید فردی باشد. با این حال، به طور کلی، این مانورها برای بیمارانی که استخوان مناسبی با برجستگی مطلوب در نواحی ساب مالار دارند، مناسب هستند (۶۰ و ۶۱). (۴) تزریق PRP: پلاسمای غنی از پلاکت یا PRP شامل پلاکتهای اتولوگ عمدتاً از طریق سانتریفوژ تهیه می شود. غلظت پلاکت ۳-۵ برابر غلظت طبیعی آن در پلاسماست (۶۲). پلاکت ها حداقل هفت فاکتور رشد پروتئین ضروری را ترشح می کنند که در شروع بهبود زخم نقش دارند. این فاکتورها شامل ایزومرهای فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد ترانسفورمر (TGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد اپی تلیالی (EGF) هستند. در حدود ۹۵ درصد فاکتورهای رشد طی یک ساعت از تولید ترشح می شوند و به گیرنده های خود واقع بر روی گرافت، فلپ و یا سلولهای زخمی متصل می شوند (۶۳). در حوزه زیبایی شناختی، PRP برای لیفت صورت، لیفت گردن، آگمانتاسیون سینه، پائین کشیدن سینه، انتقال چربی اتولوگ کاربرد دارد (۶۴-۶۶). اخیراً به واسطه تاثیر PRP در بهبود و التیام زخم، تحریک تولید باندل های ضخیم کلاژنی، از این روش به عنوان درمان انتخابی و یا کمکی همراه با لیزر تراپی در تجدید و جوانسازی پوست استفاده شده است (۶۷-۷۲). اما مطالعات در خصوص اثربخشی این روش در درمان و رفت تیرگی پوست و دور چشم بسیار محدود بوده اند. (۵) انواع نانوفت: بهره گیری از تزریق چربی اتولوگ در بسیاری از حوزه ها از قبیل آگمانتاسیون حجم، کانتورینگ صورت و جوانسازی پوست مورد استفاده قرار گرفته است. پیشرفتهایی در تهیه و فرآوری چربی با هدف خواص ضد پیری در کنار خاصیت لیپوفیلینگ سلول های چربی انجام شده است (۶۸). این دوره جدید در استفاده از چربی در سال ۲۰۰۱ آغاز شد، زمانی که Zuk و همکاران، سلول های پیش ساز مولتی پتانسیل به نام سلول های بنیادی مشتق از چربی (ADSCs) را شرح دادند (۶۹). مشخص شده

است که تزریق نانوفت غنی از ADSC باعث افزایش نئوکلاژنز، عروق بافتی و بازسازی بافت نرم می شود (۷۰). علاوه بر ماهیت چند توان ADSCها، این مواد همچنین از تکثیر ملانوسیت و سنتز ملانین جلوگیری می کنند که می تواند به مزایای آنها به عنوان درمان تغییر رنگ پوست اضافه کرد (۷۱ و ۷۲). با توجه به موارد ذکر شده، سلول های چربی اتولوگ می توانند ابزاری عالی برای درمان سیاهی زیر چشم به عنوان حجم دهنده در صورت وجود شیارها، به عنوان پرکننده بافت در صورت عدم وجود چربی زیر جلدی و به عنوان یک جوان کننده بافت برای درمان چین و چروک های ریز و هایپرپیگمانتاسیون پوست بهره برد (۷۳-۷۸).

۱-۲- لزوم اجرای طرح حاضر:

تیرگی زیرچشم به تیرگی پلک تحتانی گفته میشود که به صورت ماکول های رنگدانه دار دو طرفه ، گرد و همگن در نواحی زیرچشم تعریف می شوند. درجه و شدت تیرگی زیرچشم بسته به نوع پوست ، سن و سبک زندگی متفاوت است (۷۹). تیرگی زیرچشم در نتیجه عوامل متعدد اتیولوژیک شامل رسوب ملانین پوستی ، هایپرپیگمانتاسیون پس از التهاب ثانویه به درماتیت تماسی آتوپیک یا آلرژیک ، ورم اطراف چشم ، محل قرارگیری سطح عروق و سایه به دلیل شلی پوست است (۸۰). این اختلال اگرچه مشکل پزشکی ایجاد نمیکند اما یک چالش مشترک و چند عاملی در دنیای پزشکی زیبایی است. گزینه های مختلف درمانی از جمله ترکیبات موضعی و انواع لیزر و لایه برداری شیمیایی، پرکننده های هیالوریک اسیدی و انتقال چربی اتولوگ، تزریق PRP و درمان ترکیبی و همچنین مانورهای جراحی تهاجمی برای مدیریت آن وجود دارد که باید باتوجه به علت ایجاد آن انتخاب گردد (۸۱). اگرچه تیرگی زیرچشم عارضه ای بی خطر است، اما به علت تاثیر بر زیبایی و ایجاد چهره به نظر پیرتر و غمگین در افراد، می تواند از نظر روانی، برای افراد مبتلا آزار دهنده باشد و همین امر درمان تیرگی زیرچشم را در بسیاری از بیماران به یک ضرورت تبدیل کرده است.

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) ، به عنوان پلاسمای اتولوگ شناخته می شود ، کنسانتره ای از پروتئین پلاسمای غنی از پلاکت است که از خون کامل خود فرد گرفته می شود و برای از بین بردن گلبول های قرمز سانتریفیوژ می شود. از PRP میتوان به عنوان یک روش ساده ، کارآمد و کم تهاجمی برای به دست آوردن غلظت طبیعی GF های اتولوگ استفاده کرد. پلاسمای حاوی غلظت پلاکت بالاتری از خون طبیعی است . پلاکت ها فاکتورهای رشد و پروتئین های تنظیم کننده تقسیم سلولی را ترشح میکنند که باعث تحریک بازسازی بافت و بهبودی آن میشود (۸۲). در نتیجه امروزه از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در زمینه های مختلف پزشکی برای بهره گیری از خواص درمانی طبیعی خون برای ترمیم غضروف ، تاندون ها ، رباط ها ، عضلات یا حتی استخوان و پوست آسیب دیده استفاده میشود. متخصصان پوست PRP را در زمینه های مختلف از جمله ترمیم زخم ، اصلاح اسکار ، اثرات جوان سازی پوست و آلوپسی مورد استفاده قرار میدهند (۸۳).

مهمترین و بزرگترین منبع بدن برای سلولهای بازساز ، بافت چربی است. به دست آوردن سلول های احیا کننده از بافت چربی به دو روش آنزیمی و مکانیکی انجام می شود. چربی با بی حسی موضعی از بدن شما جمع شده و با استفاده از فیلترهای مخصوص ، فرآوری می شود تا نانو چربی تولید کند. سپس این ماده به پوست تزریق می شود. چربی سرشار از سلولهای بنیادی مشتق شده از چربی است. این سلولهای بنیادی توانایی تحریک رشد و بازسازی بافتهای مختلف را دارند. به عنوان سلول های بنیادی ، آنها می توانند به انواع مختلف سلول تبدیل شوند و بنابراین می توانند برای بازیابی یا جایگزینی پوست و بافت آسیب دیده استفاده شوند (۸۴).

به کوکتل سلولی احیا شده با روش آنزیمی، از جمله سلولهای بنیادی ، شکستگی عروق استروما (SVF) گفته می شود. بافت چربی غنی از انواع سلول است که میتوانند خاصیت احیا کنندگی داشته باشند یکی از محصولات تهیه از بافت چربی VSF است. این محصول تهیه شده از بافت چربی اتولوگ است که حاوی سلولهای پروژناتور اندوتلیال، ماکروفاژها و ADSCs است که با توجه ناهمگون این سلول

ها باعث خاصیت احیاکنندگی بیشتر این محصول میشود. این سلول ها باعث تمایز سلولی، آنژیوژنز، ایمونومدولاسیون و ترشح ماده اکستراسلولار می شوند (۸۵).

با توجه به این موضوع، درک اساسی گزینه های مختلف درمانی و انتخاب روش مناسب و اطمینان از مشاوره مناسب به بیماران برای بهینه سازی نتیجه درمان بسیار مهم است. بنابراین با توجه به کمبود مطالعات در این زمینه، بخصوص در کشور ایران، در این مطالعه بر آن شدیم تا مقایسه اثر درمانی تزریق نانوفت به تنهایی با اثر درمانی نانوفت و SVF، اثر درمانی نانوفت و PRP و نیز اثر درمانی نانوفت و لیزر ND-yag در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم پردازیم.

۳-۱- اهداف و فرضیات طرح:

۳-۱-۱- اهداف اصلی:

مقایسه اثر درمانی تزریق نانوفت به تنهایی و نانوفت به همراه svf، prp و لیزر ND-yag در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم

۳-۱-۲- اهداف اختصاصی:

تعیین اثر درمان نانوفت در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم
تعیین اثر درمان ترکیبی نانوفت و PRP در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم
تعیین اثر درمان ترکیبی نانوفت و SVF در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم
تعیین اثر درمان ترکیبی نانوفت و لیزر Nd-yag در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم
مقایسه اثر درمان ترکیبی نانوفت و SVF با نانوفت به تنهایی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم
مقایسه اثر درمان ترکیبی نانوفت و PRP با نانوفت به تنهایی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم

مقایسه اثر درمان ترکیبی نانوفت و و لیزر Nd-yag با نانوفت به تنهایی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم

۳-۳-۱- سوالات و فرضیات طرح:

درمان با نانوفت چه تاثیری در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارد؟

درمان ترکیبی با نانوفت و PRP چه تاثیری در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارد؟

درمان ترکیبی با نانوفت و SVF چه تاثیری در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارد؟

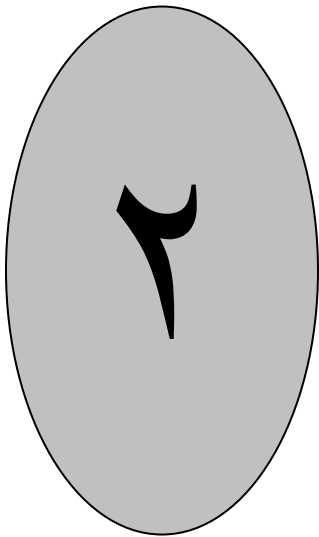
درمان ترکیبی با نانوفت و لیزر Nd-yag چه تاثیری در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارد؟

درمان ترکیبی نانوفت و SVF در مقایسه با نانوفت به تنهایی اثرات متفاوتی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارند.

درمان ترکیبی نانوفت و PRP در مقایسه با نانوفت به تنهایی اثرات متفاوتی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارند.

درمان ترکیبی نانوفت و لیزر Nd-yag در مقایسه با نانوفت به تنهایی اثرات متفاوتی در بهبود تیرگی و جوان سازی زیر چشم دارند.

فصل دوم



مروری بر متون

۲- مروری بر متون:

در مطالعه El-Tahlawi و همکاران در سال ۲۰۲۲، هدف ارزیابی اثربخشی PRP و کربوکسی تراپی در درمان تیرگی زیر چشم بود. در این مطالعه، ۲۳ بیمار به طور تصادفی تحت تزریق PRP در یک چشم و درمان با کربوکسی تراپی در چشم مقابل قرار گرفتند. بیماران طی سه ماه بعد از درمان تحت ارزیابی بالینی و رادیوگرافیک قرار گرفتند. اولاً درمان با PRP با میزان اثربخشی بیشتری در بهبود تیرگی دورچشم همراه شده بود و میزان تحمل پذیری بیماران نیز نسبت به PRP به مراتب بهتر از کربوکسی تراپی بود. کاهش در در صد ملانین بعد از تزریق PRP و کربوکسی تراپی به ترتیب برابر ۴۶٪/۶ و ۱۴٪/۳ تعیین شد (۸۶).

در مطالعه Diab و همکاران در سال ۲۰۲۲، مطالعه بر روی ۴۰ خانم مبتلا به تیرگی زیر چشم و مایل به جوانسازی پوست اطراف چشم انجام شد به نحوی که به طور تصادفی تحت درمان با تزریق PRP در یک طرف و ژل پلاسما در سمت مقابل قرار گرفتند. بیماران طی ۱۶ هفته بعد از درمان تحت پیگیری قرار گرفتند. ارزیابی با استفاده از عکسبرداری با دوربین سه بعدی انجام شد. هردو روش با بهبود در تیرگی زیر چشم بعد از جلسه دوم مواجه شدند هرچند میزان بهبودی در سمت تحت درمان با ژل پلاسما بیشتر بود. هرچند میزان بهبودی در هردو روش تا سه ماه بعد از درمان دوام و پایداری نداشت (۸۷).

در مطالعه Nilforoushzadeh و همکاران در سال ۲۰۲۱، ۳۲ بیمار وارد مطالعه شدند به نحوی که سمت راست تیرگی زیر چشم تحت درمان با لیزر Er: YAG قرار گرفته و سمت مقابل تحت تزریق PRP اتولوگ قرار گرفت. اولاً در ارزیابی با مگزامتر، محتوای ملانین در سمت تحت درمان با لیزر بع طور معنی داری بیشتر از سمت درمان با PRP کاهش یافته بود. همچنین، سمت روشنائی زیر چشم در روش درمان با لیزر به طور معنی داری بیشتر از درمان با PRP بود. در نمای چشمی نیز میزان درصد تغییرات

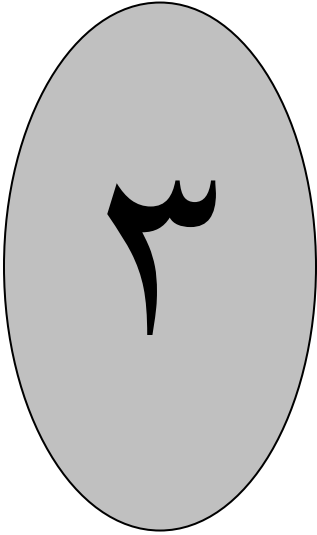
در رنگ و ترگی زیر چشم در هردو طرف رخ داده بود هرچند این تغییرات در سمت تحت درمان با لیزر به مراتب بیشتر بود (۸۸).

در مطالعه Evans و همکاران در سال ۲۰۲۱، متآنالیز بر روی ۱۹ مطالعه شامل ۴۵۵ بیمار با تیرگی زیر چشم تحت درمان با روشهای درمانی مختلف انجام شد. ارزیابی سه کارآزمایی بالینی بیانگر بهبود بیشتر تیرگی به دنبال درمان با PRP نسبت به سایر روشها از قبیل سالین، مزوتراپی و یا لیزردرمانی بود (۸۹).

در مطالعه Azzam و همکاران در سال ۲۰۱۹، گرافت نانوفت در ۱۰ بیمار خانم با تیرگی دور چشم مورد استفاده قرار گرفت. گرافتهای مربوطه درون فضای درمال و لایه ساب درمال با استفاده از نیدل p27G در یک طرف تزریق شدند. میانگین پیگیری بیماران برابر ۴/۶ ماه بود. بیماران تحت ارزیابی با فتوگرافی سریال قرار گرفتند. در این مطالعه، بهبود قابل توجه و معنی داری در سایه تیرگی دور چشم در ۵۰٪ بیماران مشاهده شد که در ۲۰٪ و ۲۰٪ به ترتیب با بهبودی خفیف و متوسط همراه بود. در کل، ۸۰٪ بیماران از روش درمانی مربوطه کاملاً راضی بودند. ادم بعد از عمل و اکیموز در ۵۰٪ بیماران به طور خفیف رخ داده بود. هیچ مورد عفونت بعد از عمل نیز گزارش نشده بود (۹۰).

در مطالعه Surowiecka و همکاران در سال ۲۰۲۱، هدف ارزیابی نتایج بالینی انتقال SVF و چربی امولسیفیه در سطح تحتانی چشم در موارد دچار تیرگی بود. در کل، ۱۶ بیمار تحت این روش درمانی قرار گرفتند. در پیگیری دوماهه به عمل آمده، در کلیه بیماران مورد مطالعه، اثر بهبودی در تیرگی بدون بروز هیچ عارضه جانبی رخ داده بود (۹۱).

فصل سوم



متدولوژی تحقیق

۳- متدولوژی تحقیق:

۳-۱- نوع مطالعه: این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور بود.

۳-۲- جمعیت مورد مطالعه: شامل بیماران با تیرگی و چین و چروک و نیاز به جوانسازی زیر چشم مراجعه کننده به بخش پوست حضرت رسول اکرم در سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱ بودند.

۳-۳- معیارهای ورود به مطالعه: شامل وجود تیرگی و چین و چروک و نیاز به جوانسازی زیر چشم بر اساس تشخیص پزشک متخصص پوست، عدم وجود بیماری های کلاژن وسکولار، عدم مصرف استروئید یا داروهای ضدایمنی، عدم بارداری و شیردهی، عدم دریافت درمان تیرگی و چین و چروک و نیاز به جوانسازی زیر چشم در دو ماه اخیر، رضایت بیماران به انجام مطالعه و سن کمتر از ۵۰ سال و بیشتر از ۱۸ سال بود.

۳-۴- معیار خروج از مطالعه: شامل سابقه استفاده از هرگونه روش درمانی برای از بین بردن تیرگی و جوان سازی زیر چشم در سه ماه گذشته، وجود ضایعه و بیماری های پوستی همچون سرطان پوست، زگیل، عفونت پوستی، وجود بیماری های کلاژن وسکولار، بارداری و شیردهی، مصرف استروئید یا داروهای ضدایمنی و عدم رضایت بیماران بود.

۳-۵- روش تصادفی سازی: بیماران به صورت رندوم به دو گروه ۱۵ نفره کنترل و کیس تقسیم شدند. سپس گروه کیس به صورت رندوم به سه گروه ۵ نفره تقسیم شد. برای تصادفی سازی از روش بلوک های تصادفی شده استفاده شد.

۳-۶- روش کورسازی: مطالعه به شکل یک سوپه کور انجام شد، بدین صورت که پزشک ارزیابی کننده نتایج درمان و نیز متخصص آماری از نوع روش درمانی هر بیمار بی اطلاع بود.

۳-۷- روش اجرا: در ابتدای مطالعه، اطلاعات زمینه ای بیماران از طریق مصاحبه با ایشان گردآوری گردید که شامل اطلاعات دموگرافیک، سوابق بالینی و عوامل خطر زمینه ای و اطلاعات مربوطه به زمان

شروع تیرگی چشم بود. سپس، بیماران به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و مداخله قرار گرفتند. در گروه کنترل ۱۵ بیمار تحت تزریق نانوفت به تنهایی قرار گرفتند. در گروه مداخله، ۱۵ بیمار در سه گروه ۵ نفره قرار گرفتند که در یک گروه تحت تزریق نانوفت و SVF، در یک گروه تحت تزریق نانوفت و PRP و در گروه دیگر تحت تزریق نانوفت و لیزر Nd:YAG قرار گرفتند. قبل از شروع درمان و همچنین طی یک و دو هفته و نیز سه ماه بعد از آخرین جلسه درمان، میزان شدت تیرگی زیر چشم در هر گروه به تنهایی و نیز بین گروه های مختلف تحت ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. ارزیابی ها در قالب موارد زیر انجام شد: (۱) ارزیابی میزان تیرگی و نیز ترمیم زیر چشم توسط یک متخصص پوست کور شده و بر اساس عکس های بالینی (۲) ارزیابی میزان رضایتمندی بیمار از درمان (۳) ارزیابی بر اساس معیارهای بیومتری (فقط سه ماه پس از درمان) و (۴) ارزیابی عوارض جانبی ناشی از درمان های به کار گرفته شده.

معیارهای بیومتری:

به این منظور از پارامترهای کمی زیر و از پروبی با فرکانس ۷۵ هرتز استفاده شد:

- توامتری (Tewameter): به منظور اندازه گیری transepidermal water loss
- کورنئومتری (Corneometer): به منظور اندازه گیری هیدراتاسیون بافتی (لایه استراتوم کورنئوم)
- مگزامتری (Mexameter): به منظور اندازه گیری میزان ملانین و اریتم ضایعه
- کالری متری (Colorimeter): به منظور سنجش تغییرات رنگی پوست
- کوتومتری (Cutometer): برای تعیین میزان الاستیسیته بافت استفاده شده و خود شامل

پارامترهای زیر است:

R2: ویسکوالاستیسیته

R5: الاستیسیته خالص

R7: proportion of the immediate recovery compared to the amplitude
after suction

- Thickness: برای تعیین میزان ضخامت بافت استفاده شده و خود شامل پارامترهای زیر است:

Complete Thickness, Epidermal Thickness and Dermal Thickness

- Density: برای تعیین میزان دانسیته بافت استفاده شده و خود شامل پارامترهای زیر است:

Complete Density, Epidermal Density and Dermal Density

۸-۳- روشهای تهیه مواد اولیه: (۱) تهیه نانوفت: در این روش، چربی با بی حسی موضعی از بدن شما جمع شده و با استفاده از فیلترهای مخصوص، فرآوری می شود تا نانو چربی از آن تولید شود. (۲) تهیه PRP: PRP توسط فرآیندی تهیه می شود که به سانتریفیوژ دیفرانسیل معروف است. در سانتریفیوژ دیفرانسیل، نیروی شتاب برای تنظیم رسوبات سازنده های سلولی خاصی بر اساس وزن مخصوص متفاوت تنظیم می شود. روشهای زیادی برای تهیه PRP وجود دارد. این را می توان با روش PRP یا با روش پالتو تهیه کرد. در روش PRP، سانتریفیوژ اولیه برای جداسازی گلبول های قرمز خون (RBC) به دنبال سانتریفیوژ دوم جهت متمرکز شدن پلاکت ها انجام می شود که در کمترین حجم نهایی پلاسما معلق هستند. خون کامل در ابتدا در لوله هایی که حاوی ضد انعقاد خون هستند جمع می شود. اولین مرحله چرخش با شتاب ثابت انجام می شود تا RBC ها از حجم WB باقیمانده جدا شوند. پس از اولین مرحله چرخش، WB به سه لایه جدا می شود: یک لایه فوقانی که بیشتر شامل پلاکت و WBC است، یک لایه نازک میانی که به عنوان پوشش بوفی شناخته می شود و غنی از WBC است و یک لایه پایین که بیشتر از RBC تشکیل شده است. برای تولید PRP خالص (P-PRP)، لایه فوقانی و پوشش سطحی بوفی به یک لوله استریل خالی منتقل می شود. برای تولید PRP غنی از لکوسیت (L-PRP)، کل لایه پوشش بوفی و چند RBC منتقل می شود. مرحله دوم چرخش انجام می شود "g". برای چرخش دوم باید فقط کافی باشد تا به تشکیل گلوله های نرم (گلبول های قرمز) در پایین لوله کمک کند. قسمت

بالایی از حجم که بیشتر از PPP پلاسمای فقیر پلاکت تشکیل شده است، برداشته می شود. گلوله ها در ۳/۱ پایین (۵ میلی لیتر پلاسما) همگن می شوند تا PRP پلاسمای غنی از پلاکت) ایجاد شود. در روش کت بوفی ، خون کامل (WB) با "سرعت بالا" با جمع آوری بعدی کت بوفی سانتریفیوژ می شود. یک پوشش بوفی حاوی غلظت بالایی از لکوسیت ها است. از حجم کم خون کامل (۱۰ میلی لیتر) ، می توان یک لایه بسیار نازک از یک پوسته بوفی تولید کرد. مشکل در جداسازی این لایه نازک کت بوفی است که عمدتاً شامل گلبولهای سفید خون (WBC) و پلاکتها از لایه زیرین RBC است. (۳ آماده سازی SVF : تهیه سلولهای بنیادی مزانشیمی با اسپیریشن ۲۰ الی ۴۰ سی سی چربی از ران یا شکم انسان طی یک جراحی (یک برش ۳ سانتی متری) انجام میشود. به طور خلاصه ، لیپواسپیرات قبل از اینکه تحت هضم آنزیمی با استفاده از کلاژناز به منظور بدست آوردن سوسپانسیون تک سلولی قرار گیرد در محلول با نمک فسفات PBS شسته می شود. پس از هضم، pellet cell سانتریفیوژ شده، SVF (fraction vascular stromal) ابتدا کاملاً نامیده می شود، قبل از فیلتراسیون سریال از طریق ۱۰۰ میکرومتر و سپس ۴۰ میکرومتر فیلتر نایلون، در Expansion MSC™ StemMACS Media دوباره تعلیق می شود. سپس محتوای سلولهای تک هسته ای شمارش شده و نمونه سلول در Media Expansion MSC Stem یا MACS کشت داده می شود. ترکیب MSC در طی ۲۴ ساعت به سطوح پلاستیکی می چسبد و پس از آن محیط باید با Media Expansion MSC StemMACS تازه تعویض شود. در حدود ۲ الی ۳ سی سی محلول آماده شده SVF با سرنگ یک سی سی لاک با فواصل یک سانتی متر زیر جلدی تزریق میشود. (۴ لیزر nd yag : لیزر nd yag از مهم ترین لیزرهای حالت جامد است. در لیزر اندیگ ماده فعال ایجاد کننده لیزر یک یون فلزی است که با غلظت کم در یک شبکه بلور یا درون شیشه، به صورت ناخالصی قرارداده شده است. در واقع یون نئودیمیوم فعالیت لیزری را درون کریستال فراهم می کند. طول موج اندیگ با ۱۰۶۴ نانومتر توانایی رسیدن به لایه های عمیق تر پوست نسبت به همه لیزرهای قبلی گفته شده را دارد. از دستگاه لیزر nd-yag اغلب برای حذف تئو، و همچنین ضایعاتی نظیر

Hiperpigmentation و درمان موهای زائد استفاده می‌شود. مکانیزم اثر آن به این صورت است که لیزر nd yag انتشار طول موج انرژی بالا حرارت ایجاد شده را در سلول‌ها و مراکز زیای فولیکول متمرکز می‌کند و باعث از بین بردن آن‌ها می‌شود. لیزر nd yag برای هر شش نوع تایپ پوستی در افراد مختلف کاملاً موثر است و از برتری ویژگی‌های منحصر به فرد آن می‌توان به این مورد اشاره کرد که حتی برای افرادی با پوست برنزه نیز قابل استفاده است.

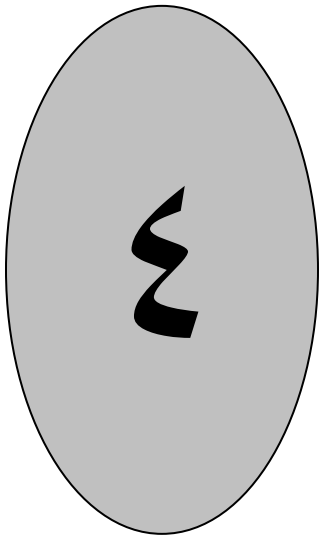
۹-۳- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: شاخصهای کیفی بر اساس فراوانی (/) و شاخصهای کمی بر اساس میانگین و انحراف معیار توصیف شدند. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای - اسکوئر و یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون ANOVA (برای مقایسه پارامترهای با توزیع نرمال) و آزمون Kruskal-Wallis (برای مقایسه پارامترهای بدون توزیع نرمال) استفاده شد. ارزش P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار بود. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۳ و یا Stata ویرایش ۱۳/۲ استفاده شد.

۱۰-۳- ملاحظات اخلاقی: طرح در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد. اصول اعلامیه هلسینکی کاملاً رعایت شد. اهداف پژوهش و اهمیت آن به واحدهای مورد پژوهش توضیح داده شد. به واحد های مورد پژوهش جهت شرکت در پژوهش حق انتخاب داده شد. به واحد های مورد پژوهش اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات اخذ شده محرمانه خواهد ماند. در صورت تمایل نتایج پژوهش در اختیار آن ها قرار گرفت.

معیار ملاحظات اخلاقی	بلی	خیر
آیا اجرای طرح مغایرتی با اعتقادات باورها و سنتهای جامعه دارد؟		✓
در طرح پیشنهادی ، پرسشنامه ها و یا فرمهای اطلاعاتی، مطالب موهن و زنده		✓

		بکار برده شده است؟
	✓	در بازنگری منابع و استفاده از مقالاتی که در فهرست منابع ذکر گردیده رعایت صداقت و امانت شده است؟
✓		آیا در طراحی پروژه از منابع مشکوک و فاقد اعتبار استفاده گردیده است؟
	✓	آیا از مناسبترین روش تحقیق و جدیدترین تکنیک های ممکن استفاده شده است؟
✓		از مواد، ابزار و روشهای تهاجمی که موجب آسیب جسمی یا روحی شود استفاده می گردد؟
	✓	آزادی فردی داوطلبین با بیماران رعایت شده است؟
	✓	در رضایت نامه تنظیم شده رعایت صداقت بعمل آمده و آیا به امضای افراد خواهد رسید؟ (یک نسخه از آن ضمیمه گردد)
	✓	آیا پذیرش مسئولیت جبران خسارات اجتماعی فوق الذکر در فرم رضایت نامه درج گردیده است؟
✓		تجویز دارو، دارو نما و یا مداخله از نظر اخلاقی اشکالی دارد؟
	✓	حقوق افراد صغیر و یا کسانی که قییم لازم دارند حفظ شده است؟
	✓	آیا خساراتیکه ممکن است سهواً به افراد مورد بررسی وارد گردد جبران خواهد شد؟
	✓	آیا هزینه های تحمیلی در طرح به افراد مورد بررسی پرداخت خواهد شد؟
	✓	آیا تمامی اطلاعات مربوط به افراد مورد بررسی بطور محرمانه ضبط و باقی خواهد ماند؟

فصل چهارم



نتایج و یافته ها

۴- نتایج و یافته ها:

در مطالعه حاضر، ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند به نحوی که ۱۵ بیمار تحت درمان با نانوفت به تنهایی قرار گرفتند، ۵ نفر تحت درمان با نانوفت و PRP، ۵ نفر تحت درمان با نانوفت و لیزر Nd-yag و ۵ نفر نیز تحت درمان با نانوفت و SVF قرار گرفتند.

در خصوص ویژگی های زمینه ای، مقایسه بین چهار گروه به ترتیب نشان داد که اولاً، در خصوص توزیع جنسی، در چهار گروه نانوفت، نانوفت و PRP، نانوفت و لیزر و نانوفت و SVF، فراوانی مردان به ترتیب برابر ۴ مورد (۰/۲۶/۷)، ۱ مورد (۰/۲۰/۰)، ۰ مورد (۰/۰/۰) و ۱ مورد (۰/۲۰/۰) و فراوانی زنان برابر ۱۱ مورد (۰/۷۳/۳)، ۴ مورد (۰/۸۰/۰)، ۵ مورد (۰/۱۰/۰) و ۴ مورد (۰/۸۰/۰) بود که تفاوتی بین گروهها مشاهده نشد (ارزش P برابر ۰/۶۴۴). میانگین سنی افراد به ترتیب برابر $۵۵/۸۰ \pm ۵/۳۸$ سال، $۵۹/۸۰ \pm ۳/۸۳$ سال، $۶۰/۸۰ \pm ۳/۶۳$ سال و $۶۰/۲۰ \pm ۳/۸۳$ سال بود که تفاوتی بین گروهها مشاهده نشد (ارزش P برابر ۰/۱۰۲). میانگین مدت زمان به وجود آمدن تیرگی پلک تحتانی به ترتیب برابر $۱۵/۵۳ \pm ۳/۹۸$ ماه، $۲/۹۶ \pm ۱۱/۴۰$ ماه، $۱۶/۲۰ \pm ۵/۰۷$ ماه و $۱۴/۰۰ \pm ۱/۲۲$ ماه بود که تفاوتی بین گروهها مشاهده نشد (ارزش P برابر ۰/۱۶۱). از لحاظ فراوانی فاکتورهای خطر زمینه ای، فراوانی دیابت ملیتوس به ترتیب برابر ۲ مورد (۱۳/۳)، ۰ مورد (۰/۰/۰)، ۰ مورد (۰/۰/۰) و ۲ مورد (۰/۴۰/۰) (ارزش P برابر ۰/۲۰۲)، فراوانی هیپرتانسیون برابر ۳ مورد (۰/۲۰/۰)، ۰ مورد (۰/۰/۰)، ۲ مورد (۰/۴۰/۰) و ۱ مورد (۰/۲۰/۰) (ارزش P برابر ۰/۴۷۵)، فراوانی دیس لیپیدمی برابر ۳ مورد (۰/۲۰/۰)، ۰ مورد (۰/۰/۰)، ۲ مورد (۰/۴۰/۰) و ۰ مورد (۰/۰/۰) (ارزش P برابر ۰/۲۵۳)، بیماری ایسکمیک قلبی برابر ۱ مورد (۰/۶/۷)، ۰ مورد (۰/۰/۰)، ۱ مورد (۰/۰/۰) و ۰ مورد (۰/۰/۰) (ارزش P برابر ۰/۵۴۳) و فراوانی درگیری کلیوی نیز برابر ۱ مورد (۰/۶/۷)، ۰ مورد (۰/۰/۰)، ۰ مورد (۰/۰/۰) و ۰ مورد (۰/۰/۰) (ارزش P برابر ۰/۷۹۳) بود که بیانگر عدم تفاوت بین گروهها در خصوص فاکتورهای خطر زمینه ای بود.

در خصوص شدت تیرگی پلک تحتانی در گروه‌های چهارگانه نانوفت، نانوفت و PRP، نانوفت و لیزر و نانوفت و SVF، قبل از مداخله، فراوانی موارد خفیف تیرگی به ترتیب ۶/۷٪، ۴۰٪، ۰٪ و ۰٪، فراوانی موارد تیرگی متوسط برابر ۴۰٪، ۴۰٪، ۶۰٪ و ۴۰٪ و فراوانی موارد تیرگی شدید برابر ۵۳٪، ۲۰٪، ۴۰٪ و ۶۰٪ بود که تفاوتی بین گروهها نداشت (ارزش P برابر ۰/۳۰۳). هفته اول بعد از مداخله، فراوانی موارد خفیف تیرگی به ترتیب ۳۳/۳٪، ۶۰٪، ۸۰٪ و ۴۰٪، فراوانی موارد تیرگی متوسط برابر ۵۳/۳٪، ۴۰٪، ۲۰٪ و ۶۰٪ و فراوانی موارد تیرگی شدید برابر ۱۳/۳٪، ۰٪، ۰٪ و ۰٪ بود که تفاوتی بین گروهها نداشت (ارزش P برابر ۰/۵۲۶). در هفته دوم بعد از مداخله، فراوانی موارد خفیف تیرگی به ترتیب ۴۶/۷٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۸۰٪، فراوانی موارد تیرگی متوسط برابر ۴۰٪، ۰٪، ۰٪ و ۲۰٪ و فراوانی موارد تیرگی شدید برابر ۱۳/۳٪، ۰٪ و ۰٪ بود که تفاوتی بین گروهها نداشت (ارزش P برابر ۰/۱۹۳). اما در ماه سوم بعد از مداخله، فراوانی موارد خفیف تیرگی به ترتیب ۴۶/۷٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۱۰۰٪، فراوانی موارد تیرگی متوسط برابر ۵۳/۱۰٪، ۰٪، ۰٪ و ۰٪ و فراوانی موارد تیرگی شدید برابر ۰٪، ۰٪، ۰٪ و ۰٪ بود که در گروه تحت درمان نانوفت به تنهایی کمتر از سه گروه دیگر بود و تفاوتی بین سه گروه مذکور از لحاظ شدت تیرگی مشاهده نشد (ارزش P برابر ۰/۰۱۲).

در خصوص میزان ترمیم بافتی بعد از درمان در چهار گروه نانوفت، نانوفت و PRP، نانوفت و لیزر و نانوفت و SVF، در هفته اول بعد از درمان، ترمیم خفیف به ترتیب در ۸۰٪، ۱۰۰٪، ۸۰٪ و ۱۰۰٪ و ترمیم متوسط در ۲۰٪، ۲۰٪، ۰٪ و ۲۰٪ گزارش شد که تفاوتی بین گروهها نداشت (ارزش P برابر ۰/۵۱۱). در هفته دوم بعد از درمان، ترمیم خفیف به ترتیب در ۱۰۰٪، ۱۰۰٪، ۸۰٪ و ۴۰٪ و ترمیم متوسط در ۰٪، ۰٪، ۲۰٪ و ۶۰٪ گزارش شد که میزان ترمیم در گروههای تحت درمان با لیزر و SVF به طور معنی داری بیشتر از سایر گروهها بود (ارزش P برابر ۰/۰۰۵). همچنین، در خصوص شدت ترمیم سه ماه بعد از درمان، ترمیم خفیف به ترتیب در ۶۰٪، ۲۰٪، ۰٪ و ۲۰٪، ترمیم متوسط در

۴۰٪/۱۰، ۲۰٪/۱۰، ۴۰٪/۱۰ و ترمیم کامل در ۰٪/۱۰، ۶۰٪/۱۰، ۶۰٪/۱۰ و ۴۰٪/۱۰ مشاهده شد که در گروه‌های سه گانه درمان ترکیبی از گروه تنها تحت درمان با نانوفت به طورمعنی داری بیشتر بود (ارزش P برابر ۰/۰۳۲).

در مورد میزان رضایت از مداخله درمانی، درصد رضایت از درمان در هفته اول به ترتیب برابر ۶۰٪/۱۰، ۶۰٪/۱۰، ۶۰٪/۱۰ و ۸۰٪/۱۰ (ارزش P برابر ۰/۳۴۳)، در هفته دوم به ترتیب برابر ۶۰٪/۱۰، ۶۰٪/۱۰، ۸۰٪/۱۰ و ۱۰۰٪/۱۰ (ارزش P برابر ۰/۱۴۵) و در ماه سوم نیز به ترتیب برابر ۶۶/۷٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۱۰۰٪ (ارزش P برابر ۰/۰۳۷) بود که بیانگر بالاتر بودن سطح رضایت در ماه سوم درمان در گروه‌های سه گانه درمان ترکیبی در مقابل درمان با نانوفت به تنهایی بود.

در خصوص عوارض بعد از درمان، در هفته اول بعد از درمان، عوارض شامل قرمزی و ادم تنها در دو مورد از بیماران در گروه تحت درمان با نانوفت به تنهایی رخ داده بود و در سایر گروه‌ها مشاهده نشده بود. عوارض مذکور در هفته دوم تنها در یکی از دو بیمار مذکور به قوت خود باقی مانده بود و همچنان در سایر گروه‌ها عارضه‌ای مشاهده نشد. در نهایت طی ماه سوم بعد از درمان، هیچ یک از گروه‌ها عوارض بعد از درمان را گزارش نکرده بودند. در مجموع، بین گروه‌ها تفاوتی از لحاظ عوارض جانبی بعد از درمان مشاهده نشد.

جدول شماره یک: ویژگی های زمینه ای بیماران در گروههای مطالعه

ویژگی ها	نانوفت	نانوفت+PRP	نانوفت+لیزر	نانوفت+SVF	ارزش P
توزیع سنی					۰/۶۴۴
مرد	۲۶٪/۱۷	۲۰٪/۱۰	۰٪/۰	۲۰٪/۱۰	
زن	۷۳٪/۳	۸۰٪/۱۰	۱۰۰٪	۸۰٪/۱۰	
میانگین سن، سال	±۸۰/۵۵ ۵/۳۸	۵۹/۸۰ ± ۳/۸۳	۶۰/۸۰ ± ۳/۶۳	۶۰/۲۰ ± ۳/۸۳	۰/۱۰۲
زمان ایجاد تیرگی	±۵۳/۱۵ ۳/۹۸	۱۱/۴۰ ± ۲/۹۶	۱۶/۲۰ ± ۵/۰۷	۱۴/۰۰ ± ۱/۲۲	۰/۱۶۱
فاکتور زمینه ای					
دیابت ملیتوس	۱۳٪/۳	۰٪/۰	۰٪/۰	۴۰٪/۱۰	۰/۲۰۲
هیپرتانسیون	۲۰٪/۱۰	۰٪/۰	۴۰٪/۱۰	۲۰٪/۱۰	۰/۴۷۵
دیس لیپیدمی	۲۰٪/۱۰	۰٪/۰	۴۰٪/۱۰	۰٪/۰	۰/۲۵۳
بیماری قلبی	۶٪/۱۷	۰٪/۰	۲۰٪/۱۰	۰٪/۰	۰/۵۴۳
درگیری کلیوی	۶٪/۱۷	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۰/۷۹۳

جدول شماره دو: شدت تیرگی پلک زیرین قبل و بعد از درمان

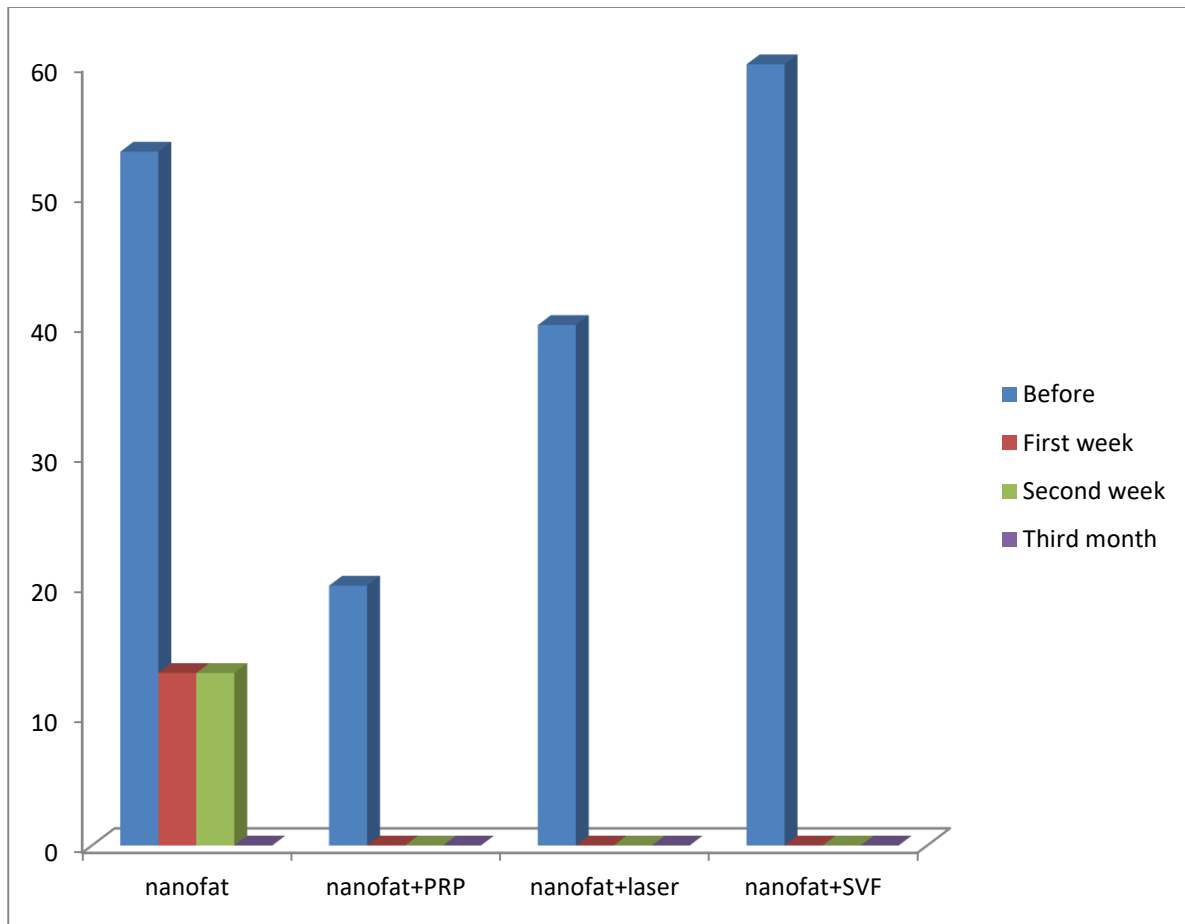
ارزش P	نانوفت+SVF	نانوفت+لیزر	نانوفت+PRP	نانوفت	ویژگی ها
۰/۳۰۳					قبل از درمان
	۰٪/۰	۰٪/۰	۴۰٪/۰	۶٪/۷	خفیف
	۴۰٪/۰	۶۰٪/۰	۴۰٪/۰	۴۰٪/۰	متوسط
	۶۰٪/۰	۴۰٪/۰	۲۰٪/۰	۵۳٪/۳	شدید
۰/۵۲۶					یک هفته بعد
	۴۰٪/۰	۸۰٪/۰	۶۰٪/۰	۳۳٪/۳	خفیف
	۶۰٪/۰	۲۰٪/۰	۴۰٪/۰	۵۳٪/۳	متوسط
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۱۳٪/۳	شدید
۰/۱۹۳					دو هفته بعد
	۸۰٪/۰	۱۰۰٪/۰	۱۰۰٪/۰	۴۶٪/۷	خفیف
	۲۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۴۰٪/۰	متوسط
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۱۳٪/۳	شدید
۰/۰۱۲					سه ماه بعد
	۱۰۰٪/۰	۱۰۰٪/۰	۱۰۰٪/۰	۴۶٪/۷	خفیف
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۵۳٪/۰	متوسط
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	شدید

جدول شماره سه: تغییرات در میزان ترمیم بافتی در پلک زیرین به دنبال درمان

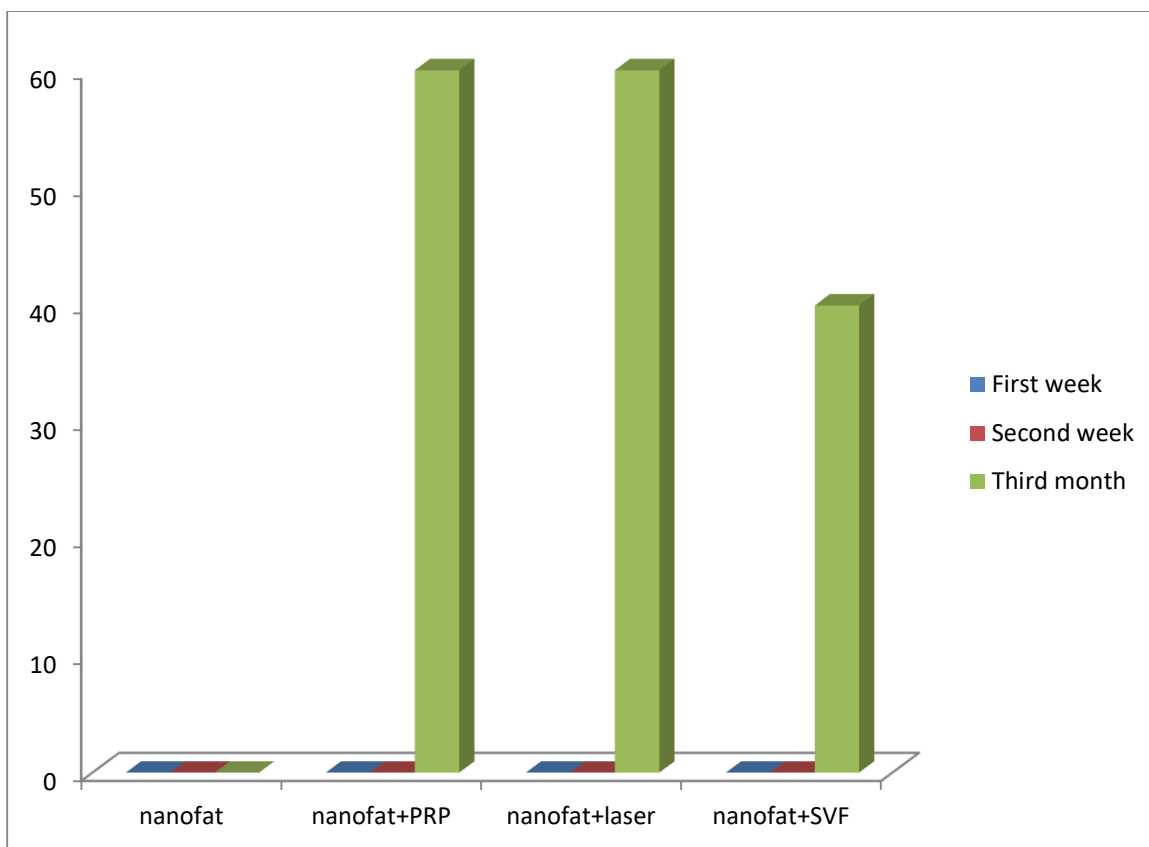
ارزش P	نانوفت+SVF	نانوفت+لیزر	نانوفت+PRP	نانوفت	ویژگی ها
۰/۵۱۱					یک هفته بعد
	۱۰۰٪	۸۰٪/۰	۱۰۰٪	۸۰٪/۰	خفیف
	۰٪/۰	۲۰٪/۰	۰٪/۰	۲۰٪/۰	متوسط
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	شدید
۰/۰۰۵					دو هفته بعد
	۴۰٪/۰	۸۰٪/۰	۱۰۰٪	۱۰۰٪	خفیف
	۶۰٪/۰	۲۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	متوسط
	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	۰٪/۰	شدید
۰/۰۳۲					سه ماه بعد
	۲۰٪/۰	۰٪/۰	۲۰٪/۰	۶۰٪/۰	خفیف
	۴۰٪/۰	۴۰٪/۰	۲۰٪/۰	۴۰٪/۰	متوسط
	۴۰٪/۰	۶۰٪/۰	۶۰٪/۰	۰٪/۰	شدید

جدول شماره چهار: سطح رضایت بیماران از بهبود تیرگی پلک زیرین به دنبال درمان

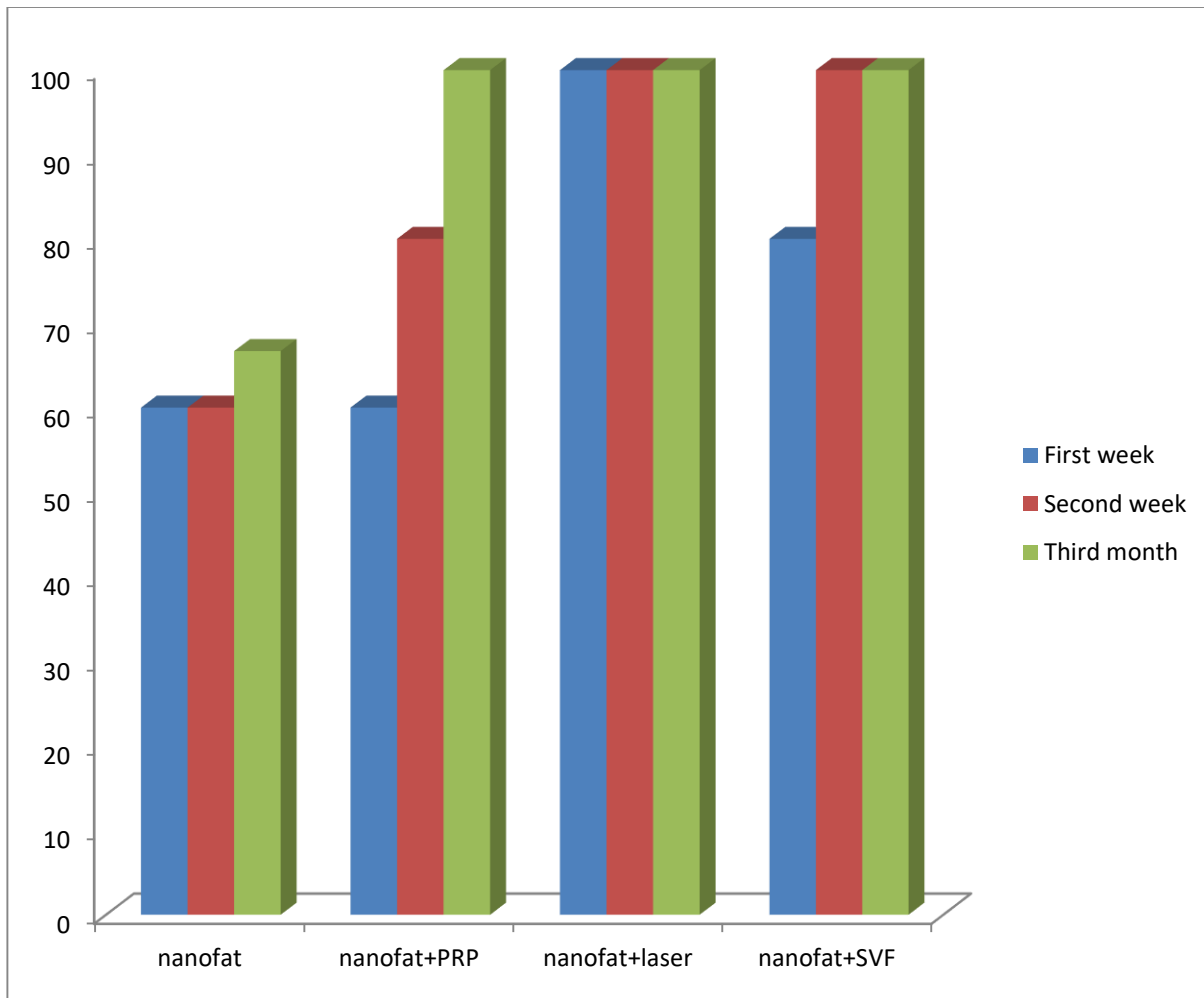
ویژگی ها	نانوفت	نانوفت+PRP	نانوفت+لیزر	نانوفت+SVF	ارزش P
یک هفته بعد	۶۰٪/۱۰	۶۰٪/۱۰	۱۰۰٪	۸۰٪/۱۰	۰/۳۴۳
دو هفته بعد	۶۰٪/۱۰	۸۰٪/۱۰	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۰/۱۴۵
سه ماه بعد	۶۶٪/۱۷	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۰/۰۳۷



نمودار شماره یک: فراوانی موارد تیرگی شدید پلک زیرین در گروه های درمانی مختلف



نمودار شماره دو: فراوانی موارد ترمیم کامل بافتی در پلک زیرین در گروه های درمانی مختلف



نمودار شماره سه: سطح رضایت از روشهای درمانی در بهبود تیرگی پلک زیرین

در مقایسه پارامترهای مختلف در زمان های قبل و بعد از مداخله در گروههای مختلف، تغییرات بسیاری از پارامترها در ۴ گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی دار بود. در گروه نانوفت، تغییرات *Tewameter*، *Epidermal thickness*، *Complete thickness*، *Delta E*، *Colorimeter*، *Melanin* و *Dermal thickness* و نهایتاً *Epidermal density* از نظر آماری معنی دار بدست آمد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۵).

در گروه نانوفت+PRP، تغییرات *Delta*، *Corneometer*، *Colorimeter*، *Melanin*، *Erythema*، *ColorimeterR2*، *ColorimeterR5*، *Complete thickness*، *Epidermal thickness*، *ColorimeterR7* و *Complete density* از نظر آماری معنی دار بدست آمد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۶).

در گروه نانوفت+لیزر تغییرات تمامی متغیرها به غیر از *Complete density* و *Epidermal density* از نظر آماری معنی دار بود (جدول شماره ۷).

و نهایتاً در گروه نانوفت+SVF، تنها تغییرات پارامترهای *Colorimeter*، *Complete thickness* و *Dermal thickness* معنی دار بدست آمد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۸).

جدول شماره ۵- تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن در گروه نانوفت

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	P
نانوفت	Tewameter (بعد)	۲۴/۹۴	۴/۶۷	۰/۰۰۱
	Tewameter (قبل)	۲۰/۷۸	۴/۲۱	
	Corneometer (بعد)	۵۷/۷۴	۱۱/۸۸	۰/۸۹
	Corneometer (قبل)	۵۸/۱۶	۹/۵۰	
	Erythema (بعد)	۳۳۷/۸۷	۲۶/۸۸	۰/۳۱
	Erythema (قبل)	۳۴۴/۸۰	۲۷/۷۵	
	Melanin (بعد)	۱۷۰/۸۷	۲۲/۱۶	۰/۶۹
	Melanin (قبل)	۱۷۲/۹۳	۱۸/۵۰	
	Colorimeter (بعد)	۲۹/۰۰	۶/۲۵	۰/۰۰۱
	Colorimeter (قبل)	۱۶/۶۰	۵/۴۲	
	Delta E (بعد)	۸/۳۵	۳/۵۸	۰/۰۰۱
	Delta E (قبل)	۱۱/۵۳	۳/۵۹	
	Cutometer R2 (بعد)	۰/۶۸	۰/۱۵	۰/۱۴
	Cutometer R2 (قبل)	۰/۵۶	۰/۱۷	
	Cutometer R5 (بعد)	۰/۶۸	۰/۲۸	۰/۷۶
	Cutometer R5 (قبل)	۰/۶۵	۰/۲۱	
	Cutometer R7 (بعد)	۰/۳۶	۰/۱۰	۰/۴۲
	Cutometer R7 (قبل)	۰/۳۳	۰/۰۸	
	Complete thickness (بعد)	۱۲۱۲/۴۰	۵۶/۹۴	۰/۰۰۱
	Complete thickness (قبل)	۱۰۶۰/۴۰	۱۳۴/۹۵	
Epidermal thickness (بعد)	۱۰۶/۶۰	۱۲/۸۱	۰/۰۰۱	
Epidermal thickness (قبل)	۶۶/۰۰	۱۲/۸۵		
Dermal thickness (بعد)	۱۱۰۵/۸۰	۵۶/۵۰	۰/۰۰۳	
Dermal thickness (قبل)	۹۹۴/۴۰	۱۳۱/۴۸		
Complete density (بعد)	۱۶/۷۹	۱/۹۷	۰/۰۶	
Complete density (قبل)	۱۱/۴۹	۲/۳۶		
Epidermal density (بعد)	۳۴/۹۳	۵/۸۴	۰/۰۰۱	
Epidermal density (قبل)	۲۷/۰۸	۵/۸۲		
Dermal density (بعد)	۱۵/۲۶	۱/۷۲	۰/۱۴	
Dermal density (قبل)	۱۰/۴۵	۲/۲۶		

جدول شماره ۶- تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن در گروه نانوفت+PRP

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	P
PRP+نانوفت	Tewameter (بعد)	۳۰/۸۰	۴/۶۲	۰/۹۵
	Tewameter (قبل)	۳۰/۲۸	۱۸/۹۷	
	Corneometer (بعد)	۷۴/۰۲	۱۰/۵۱	۰/۰۲
	Corneometer (قبل)	۵۸/۹۵	۱۵/۱۳	
	Erythema (بعد)	۳۸۶/۱۳	۲۸/۳۱	۰/۶۹
	Erythema (قبل)	۳۸۹/۵۳	۳۳/۱۷	
	Melanin (بعد)	۲۲۱/۶۰	۶۶/۰۳	۰/۶۶
	Melanin (قبل)	۲۲۰/۰۰	۶۸/۰۹	
	Colorimeter (بعد)	۶/۸۰	۲۱/۷۴	۰/۰۱
	Colorimeter (قبل)	۱/۸۰	۲۳/۷۱	
	Delta E (بعد)	۶/۶۱	۶/۰۴	۰/۰۰۷
	Delta E (قبل)	۸/۹۲	۶/۸۶	
	Cutometer R2 (بعد)	۰/۵۱	۰/۰۶	۰/۰۱
	Cutometer R2 (قبل)	۰/۴۵	۰/۰۷	
	Cutometer R5 (بعد)	۰/۶۸	۰/۱۳	۰/۰۳
	Cutometer R5 (قبل)	۰/۶۰	۰/۱۴	
	Cutometer R7 (بعد)	۰/۲۹	۰/۰۸	۰/۰۰۷
	Cutometer R7 (قبل)	۰/۲۵	۰/۰۷	
	Complete thickness (بعد)	۱۲۳۴/۴۰	۱۹۲/۷۲	۰/۰۳
	Complete thickness (قبل)	۱۰۳۵/۰۰	۲۰۲/۰۷	
Epidermal thickness (بعد)	۱۰۳/۶۰	۹/۵۸	۰/۰۱	
Epidermal thickness (قبل)	۸۱/۲۰	۳/۹۰		
Dermal thickness (بعد)	۱۱۳۰/۸۰	۱۸۸/۸۲	۰/۰۵	
Dermal thickness (قبل)	۹۵۳/۸۰	۲۰۳/۲۳		
Complete density (بعد)	۱۵/۵۱	۳/۴۷	۰/۰۲	
Complete density (قبل)	۹/۵۲	۳/۶۹		
Epidermal density (بعد)	۲۷/۹۵	۳/۹۵	۰/۹۸	
Epidermal density (قبل)	۲۴/۳۵	۵/۲۸		
Dermal density (بعد)	۱۴/۲۹	۳/۹۳	۰/۰۴	
Dermal density (قبل)	۳/۵۵	۸/۱۷		

جدول شماره ۷- تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن در گروه نانوفت+لیزر

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	P
نانوفت+لیزر	Tewameter (بعد)	۱۴/۷۲	۳/۹۰	۰/۰۰۱
	Tewameter (قبل)	۱۸/۴۰	۵/۰۰	
	Corneometer (بعد)	۶۴/۰۱	۱۷/۱۷	۰/۰۰۱
	Corneometer (قبل)	۵۲/۶۴	۱۵/۵۵	
	Erythema (بعد)	۳۲۶/۷۰	۷۵/۲۵	۰/۰۰۱
	Erythema (قبل)	۳۲۱/۵۳	۷۵/۲۷	
	Melanin (بعد)	۲۹۹/۷۸	۱۰۷/۰۶	۰/۰۰۱
	Melanin (قبل)	۲۹۰/۲۰	۱۰۸/۱۴	
	Colorimeter (بعد)	۲۲/۰۰	۹/۷۵	۰/۰۰۱
	Colorimeter (قبل)	۰/۶۰	۹/۸۱	
	Delta E (بعد)	۱۸/۷۹	۶/۱۹	۰/۰۰۱
	Delta E (قبل)	۲۲/۶۰	۶/۱۱	
	Cutometer R2 (بعد)	۰/۴۸	۰/۱۲	۰/۰۳
	Cutometer R2 (قبل)	۰/۵۲	۰/۱۲	
	Cutometer R5 (بعد)	۰/۶۹	۰/۱۳	۰/۰۰۱
	Cutometer R5 (قبل)	۰/۴۶	۰/۱۲	
	Cutometer R7 (بعد)	۰/۳۵	۰/۰۷	۰/۰۰۱
	Cutometer R7 (قبل)	۰/۲۷	۰/۰۷	
	Complete thickness (بعد)	۱۳۳۲/۲۰	۱۲۵/۹۶	۰/۰۰۱
	Complete thickness (قبل)	۶۷۶/۴۰	۱۰۶/۴۶	
Epidermal thickness (بعد)	۷۵/۰۰	۳/۶۷	۰/۰۰۱	
Epidermal thickness (قبل)	۶۴/۸۰	۴/۳۸		
Dermal thickness (بعد)	۱۲۲۰/۲۰	۱۰۱/۰۶	۰/۰۰۱	
Dermal thickness (قبل)	۵۵۹/۰۰	۱۶/۳۶		
Complete density (بعد)	۱۱/۷۳	۰/۶۹	۰/۷۸	
Complete density (قبل)	۷/۳۰	۰/۴۷		
Epidermal density (بعد)	۳۳/۱۷	۲/۳۳	۰/۱۲	
Epidermal density (قبل)	۲۴/۸۲	۱/۸۱		
Dermal density (بعد)	۱۱/۲۵	۱/۵۶	۰/۰۲	
Dermal density (قبل)	۰/۴۹	۵/۷۳		

جدول شماره ۸- تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن در گروه نانوفت+SVF

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	P
	Tewameter (بعد)	۳۱/۶۴	۲۲/۱۶	۰/۴۶
	Tewameter (قبل)	۲۵/۴۲	۵/۲۷	
	Corneometer (بعد)	۴۸/۸۳	۲۰/۱۶	۰/۲۱
	Corneometer (قبل)	۵۶/۷۵	۱۲/۶۱	
	Erythema (بعد)	۳۸۳/۹۳	۷۶/۲۴	۰/۱۹
	Erythema (قبل)	۳۶۶/۷۳	۹۷/۹۶	
	Melanin (بعد)	۲۵۹/۶۰	۱۲۵/۲۳	۰/۲۴
	Melanin (قبل)	۲۳۴/۶۰	۸۵/۷۰	
	Colorimeter (بعد)	۱۴/۶۰	۱۲/۴۴	۰/۰۰۹
	Colorimeter (قبل)	۹/۰۰	۱۳/۸۲	
	Delta E (بعد)	۴/۰۹	۳/۲۱	۰/۰۲
	Delta E (قبل)	۵/۴۸	۳/۹۸	
	Cutometer R2 (بعد)	۰/۴۷	۰/۰۸	۰/۸۸
	Cutometer R2 (قبل)	۰/۴۶	۰/۰۴	
	Cutometer R5 (بعد)	۰/۴۴	۰/۱۰	۰/۳۳
	Cutometer R5 (قبل)	۰/۴۰	۰/۰۶	
	Cutometer R7 (بعد)	۰/۲۶	۰/۰۲	۰/۸۹
	Cutometer R7 (قبل)	۰/۲۵	۰/۰۳	
	Complete thickness (بعد)	۱۴۰۷/۶۰	۱۸۱/۷۶	۰/۰۱
	Complete thickness (قبل)	۱۱۱۴/۲۰	۲۰۴/۹۸	
	Epidermal thickness (بعد)	۸۲/۲۰	۷/۴۳	۰/۳۷
	Epidermal thickness (قبل)	۷۹/۸۰	۱۱/۴۳	
	Dermal thickness (بعد)	۱۳۲۵/۴۰	۱۸۴/۳۳	۰/۰۱
	Dermal thickness (قبل)	۱۰۳۴/۴۰	۲۰۷/۲۹	
	Complete density (بعد)	۱۳/۴۶	۶/۹۹	۰/۲۴
	Complete density (قبل)	۱۴/۲۴	۳/۹۵	
	Epidermal density (بعد)	۲۶/۷۶	۱۰/۴۹	۰/۹۶
	Epidermal density (قبل)	۲۶/۵۷	۵/۶۲	
	Dermal density (بعد)	۱۲/۵۵	۶/۶۷	۰/۲۷
	Dermal density (قبل)	۱۳/۳۰	۴/۰۲	

SVF+ نانوفت

در مقایسه تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن بین گروه های مختلف، مقدار تغییرات پارامترهای *Corneometer*، *Colorimeter*، *Delta E*، *Complete thickness*، *Epidermal Thickness*، *Dermal Thickness*، *Complete Density* و *Dermal Density* بین گروههای مختلف از نظر آماری معنی دار بدست آمد ($P < 0/05$). اطلاعات بیشتر در جدول شماره ۹ به نمایش گذاشته شده است.

جدول شماره ۹- مقایسه تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن بین گروه های مختلف

P	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اختلاف		انحراف معیار	میانگین	گروه	متغیر
	Upper Bound	Lower Bound				
۰/۳۹	۵/۹۰	۲/۴۲	۳/۱۵	۱۶/۴	نانوفت	Tewameter
	۲۲/۲۹	-۲۱/۲۵	۱۷/۵۳	۰/۵۲	+PRP نانوفت	
	-۱/۸۹	-۵/۴۷	۱/۴۴	-۳/۶۸	نانوفت+لیزر	
	۲۸/۸۰	-۳۶/۱۶	۱۸/۱۸	۶/۲۲	+SVF نانوفت	
	-۶/۴۰	-۱/۲۲	۱۰/۲۰	۲/۵۹	کل	
۰/۰۰۵	-۶/۱۴	-۶/۹۸	-۱۱/۸۵	-۰/۴۲	نانوفت	Corneometer
	۲۶/۸۶	۳/۲۷	۹/۵۰	۱۵/۰۷	+PRP نانوفت	
	۱۳/۶۰	۹/۱۴	۱/۸۰	۱۱/۳۷	نانوفت+لیزر	
	۷/۰۶	-۲۲/۹۰	۱۲/۰۶	-۷/۹۲	+SVF نانوفت	
	۷,۶۷	-۱/۹۱	۱۲/۸۲	۲/۸۸	کل	
۰/۲۱	۷/۷۳	-۲۱/۲۹	۲۵/۹۳	-۶/۹۳	نانوفت	Erythema
	۱۱/۱۹	-۲۵/۹۱	۱۸/۱۳	-۳/۴۰	+PRP نانوفت	
	۶/۱۵	۴/۱۸	۰/۷۹	۵/۱۷	نانوفت+لیزر	
	۴۷/۶۳	-۱۳/۲۳	۲۴/۵۱	۱۷/۲۰	+SVF نانوفت	
	۸/۳۳	-۸/۹۴	۲۳/۱۴	-۰/۳۱	کل	
۰/۱۴	۹/۰۷	-۲۰/۱۳	۲۰/۱۱	-۲/۰۷	نانوفت	Melanin
	۱۱/۲۲	-۸/۰۲	۷/۷۵	۱/۶۰	+PRP نانوفت	
	۱۲/۳۴	۶/۸۲	۲/۲۲	۹/۵۸	نانوفت+لیزر	
	۷۶/۲۳	-۲۶/۲۲	۴۱/۲۶	۲۵/۰۰	+SVF نانوفت	
	۱۳/۶۷	-۳/۶۸	۲۳/۲۲	۵/۰۰	کل	
۰/۰۰۱	۱۶/۸۹	۷/۹۱	۸/۱۱	۱۲/۴۰	نانوفت	Colorimeter
	۸/۴۰	۱/۶۰	۲/۷۴	۵/۰۰	+PRP نانوفت	
	۲۳/۹۷	۱۸/۸۳	۲/۰۷	۲۱/۴۰	نانوفت+لیزر	
	۸/۸۴	۲/۳۶	۲/۱۶	۵/۶۰	+SVF نانوفت	
	۱۴/۵۴	۸/۵۲	۸/۰۶	۱۱/۵۳	کل	
۰/۰۳	-۲/۲۹	-۴/۰۸	۱/۶۲	-۳/۱۸	نانوفت	Delta E
	-۱/۰۸	-۳/۵۵	۱/۰۰	-۲/۳۲	+PRP نانوفت	
	-۲/۸۰	-۴/۸۳	۰/۸۲	-۳/۸۱	نانوفت+لیزر	
	-۰/۲۸	-۲/۵۰	۰/۹۰	-۱/۳۹	+SVF نانوفت	
	-۲/۲۹	-۳/۴۰	۱/۴۹	-۲/۸۴	کل	
۰/۵۲	۰/۲۸	-۰/۰۵	۰/۲۹	۰/۱۱	نانوفت	Cutometer R2

	۰/۱۰	۰/۰۲	۰/۰۳	۰/۰۶	نانوفت +PRP	
	-۰/۰۱	-۰/۰۷	۰/۰۳	-۰/۰۴	نانوفت+لیزر	
	۰/۱۳	-۰/۱۱	۰/۱۰	۰/۰۱	نانوفت +SVF	
	۰/۱۴	-۰/۰۲	۰/۲۱	۰/۰۶	کل	
۰/۶۳	۰/۲۶	-۰/۱۹	۰/۴۱	۰/۰۳	نانوفت	Cutometer R5
	۰/۱۵	۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۰۸	نانوفت +PRP	
	۰/۲۵	۰/۲۲	۰/۰۱	۰/۲۳	نانوفت+لیزر	
	۰/۱۴	-۰/۰۶	۰/۰۸	۰/۰۴	نانوفت +SVF	
	۰/۱۸	-۰/۰۴	۰/۳۰	۰/۰۷	کل	
۰/۳۳	-۰/۱۸	-۰/۵۲	۰/۳۰	-۰/۳۵	نانوفت	Cutometer R7
	-۰/۳۳	-۰/۵۳	۰/۰۸	-۰/۴۳	نانوفت +PRP	
	-۰/۳۴	-۰/۵۰	۰/۰۷	-۰/۴۲	نانوفت+لیزر	
	-۰/۰۷	-۰/۳۱	۰/۱۰	-۰/۱۹	نانوفت +SVF	
	-۰/۲۶	-۰/۴۴	۰/۲۳	-۰/۳۵	کل	
۰/۰۰۱	۲۲۹/۵۲	۷۴/۴۸	۱۳۹/۹۸	۱۵۲/۰۰	نانوفت	Complete thickness
	۳۷۸/۸	۲۰/۲۲	۱۴۴/۳۰	۱۹۹/۴۰	نانوفت +PRP	
	۸۰۳/۶۲	۵۰۷/۹۸	۱۱۹/۰۵	۶۵۵/۸۰	نانوفت+لیزر	
	۴۹۴/۶۳	۹۲/۱۷	۱۶۲/۰۶	۲۹۳/۴۰	نانوفت +SVF	
	۳۵۲/۳۵	۱۸۲/۵۱	۲۲۷/۴۲	۲۶۷/۴۳	کل	
۰/۰۰۱	۵۳/۲۹	۲۸/۰۴	۲۲/۶۸	۴۰/۶۰	نانوفت	Epidermal thickness
	۳۷/۵۷	۷/۲۳	۱۲/۲۲	۲۲/۴۰	نانوفت +PRP	
	۱۳/۱۶	۷/۲۴	۲/۳۹	۱۰/۲۰	نانوفت+لیزر	
	۹/۱۲	-۴/۳۲	۵/۴۱	۲/۴۰	نانوفت +SVF	
	۳۴/۶۹	۱۷/۵۷	۲۲/۹۲	۱۳/۲۶	کل	
۰/۰۰۱	۱۷۸/۷۷	۴۴/۰۳	۱۲۱/۶۶	۱۱۱/۴۰	نانوفت	Dermal thickness
	۳۵۶/۷۵	-۲/۷۵	۱۴۴/۷۶	۱۷۷/۰۰	نانوفت +PRP	
	۷۷۹/۳۹	۵۴۳/۰۱	۹۵/۱۹	۶۶۱/۲۰	نانوفت+لیزر	
	۴۹۶/۲۹	۸۵/۷۱	۱۶۵/۳۳	۲۹۱/۰۰	نانوفت +SVF	
	۳۳۱/۷۲	۱۵۶/۰۸	۲۳۵/۱۹	۲۴۳/۹۰	کل	
۰/۰۰۱	۶/۵۳	۴/۰۶	۲/۲۴	۵/۲۹	نانوفت	Complete density
	۷/۶۳	۴/۳۵	۱/۳۲	۵/۹۹	نانوفت +PRP	
	۵/۵۵	۳/۳۰	۰/۹۱	۴/۴۳	نانوفت+لیزر	
	۵/۹۲	-۷/۴۹	۵/۴۰	-۰/۷۸	نانوفت +SVF	
	۵/۵۶	۲/۹۵	۳/۵۰	۴/۲۵	کل	
۰/۰۰۶	۹/۴۲	۶/۲۷	۲/۸۴	۷/۸۴	نانوفت	Epidermal density
	۱۱/۸۳	-۴/۶۳	۶/۶۳	۳/۶۰	نانوفت +PRP	
	۱۰/۰۸	۶/۶۲	۱/۴۰	۸/۳۵	نانوفت+لیزر	
	۱۵/۱۲	-۱۴/۷۴	۱۲/۰۲	۰/۱۹	نانوفت +SVF	

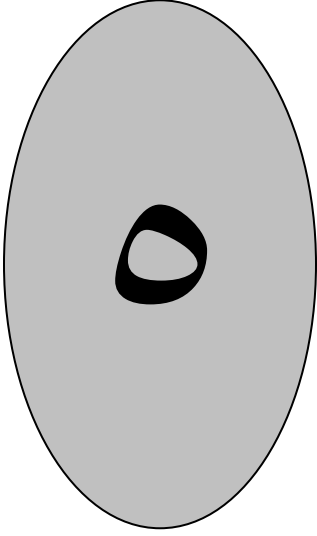
	۸/۳۰	۳/۵۹	۶/۳۰	۵/۹۵	کل	
۰/۰۰۲	۶/۰۵	۳/۵۷	۲/۲۴	۴/۸۱	نانوفت	Dermal density
	۸/۴۰	۳/۸۴	۱/۸۴	۶/۱۲	+PRP نانوفت	
	۶/۹۲	۴/۱۳	۱/۱۲	۵/۵۲	نانوفت+لیزر	
	۵/۷۵	-۷/۲۵	۵/۲۳	-۰/۷۵	+SVF نانوفت	
	۵/۵۳	۲/۹۲	۳/۴۹	۴/۲۲	کل	

خلاصه نتایج

از لحاظ میزان تخفیف در شدت تیرگی زیر چشم، بهره‌گیری از درمانهای ترکیبی شامل تزریق نانوفت همراه با PRP، SVF و لیزر با تاثیر درمانی به مراتب بیشتری نسبت به تزریق نانوفت به تنهایی برخوردار بود. این تاثیر درمانی پس از گذشت سه ماه از مداخله درمانی کاملاً ظاهر شده بود. مشاهده تخفیف در تیرگی زیر چشم همراستا با بهبود و ترمیم بافت تحلیل رفته پلک زیرین نیز بود و در درمانهای ترکیبی به طور معنی داری بیشتر از استفاده منحصر از نانوفت مشاهده شد. در هر سه مورد درمان ترکیبی، سطح رضایتمندی کامل و صد درصدی بیماران را داشتیم در حالیکه این رضایت کامل در مورد بکارگیری نانوفت به تنهایی تنها در دو سوم بیماران گزارش شده بود. از نظر عوارض درمان، سه ماه پس از درمان در هیچ یک از گروه‌های درمانی عارضه‌ای مشاهده نشد.

از نظر متغیرهای بیومتریکی در مقایسه تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن بین گروه‌های مختلف، مقدار تغییرات پارامترهای Corneometer (بیشترین تغییر در گروه PRP)، Colorimeter (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Delta E (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Epidermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه نانوفت به تنهایی)، Dermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) و Dermal Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) بین گروه‌های مختلف از نظر آماری معنی دار بدست آمد.

فصل پنجم



بحث و نتیجه گیری

۵- بحث و نتیجه گیری:

۵-۱- بحث یافته های مطالعه:

از جمله شکایات اصلی افراد با گذر سن و رسیدن به سنین پیری و همچنین به دنبال برخی اختلالات پوستی همراه با تحلیل بافت چربی و تحلیل بافتهای عضلانی دور چشم، بروز تیرگی زیر چشم است. روشهای گوناگونی برای درمان تیرگی زیر چشم و پلک زیرین از روشهای موضعی کاملا غیر تهاجمی تا روشهای کم تهاجمی تزریق سطحی و عمقی داروها و بافت چربی تا در نهایت روشهای جراحی ترمیمی مورد استفاده قرار گرفته اند، اما این روشها با اثربخشی متفاوت و گاه بروز عوارض بالقوه ای نیز همراه بوده اند. آنچه در این مطالعه بر روی تمرکز یافتیم، ارزیابی اثربخشی و سطح ایمنی روشهای نوین درمانی شامل تزریق نانوفت به تنهایی و یا همراه با تزریق PRP، همراه با لیزر درمانی و یا همراه با استفاده از SVF بود. در همین راستا و با وجود حجم نمونه اندک مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی بیماران صورت گرفت و به دنبال مداخلات درمانی مذکور، ارزیابی از شدت تیرگی پلک زیرین همراه با ارزیابی میزان ترمیم بافتی، عوارض درمان و همچنین سطح رضایتمندی بیماران از پروتکل درمانی انجام گرفت. بیماران در چهار مقطع زمانی قبل از مداخله، یک هفته، دو هفته و سه ماه بعد از درمان تحت ارزیابی قرار گرفتند. آنچه در مطالعه حاضر بدان دست یافتیم این بود که اولاً از لحاظ میزان تخفیف در شدت تیرگی زیر چشم، بهره گیری از درمانهای ترکیبی شامل تزریق نانوفت همراه با PRP، لیزر Nd-yag و یا SVF با تاثیر درمانی به مراتب بیشتری نسبت به تزریق نانوفت به تنهایی برخوردار است. البته این تاثیر درمانی اساساً در بلند مدت و پی از گذشت سه ماه از مداخله درمانی کاملاً ظاهر شده بود. ثانیاً، مشاهده تخفیف در تیرگی زیر چشم همراستا با بهبود و ترمیم بافت تحلیل رفته پلک زیرین نیز بود و این ترمیم بافتی در درمان های ترکیبی به طور معنی داری بیشتر از استفاده منحصر از نانوفت مشاهده شد. در کل از لحاظ عوارض جانبی بعد از درمان، این عوارض بسیار محدود بوده و محدود به بروز قرمزی و ادم خفیف زیر پلک به دنبال استفاده از

نانوفت گزارش شده بود که در سه ماه پس از درمان برطرف شده بود. در مجموع، در پایان دوره پیگیری یعنی سه ماه بعد از درمان، با سطح رضایتمندی بالا در مورد استفاده از درمان های ترکیبی مواجه بودیم تا جایی که در هر سه مورد درمان ترکیبی، سطح رضایتمندی کامل و صد درصدی بیماران را داشتیم در حالیکه این رضایت کامل در مورد بکارگیری نانوفت به تنهایی تنها در دو سوم بیماران گزارش شده بود. از نظر متغیرهای بیومتریک در مقایسه تغییرات پارامترهای مختلف در زمان پس از مداخله نسبت به قبل از آن بین گروه های مختلف، مقدار تغییرات پارامترهای Corneometer (بیشترین تغییر در گروه PRP)، Colorimeter (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Delta E (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Epidermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه نانوفت به تنهایی)، Dermal Thickness (بیشترین تغییر در گروه لیزر)، Complete Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) و Dermal Density (بیشترین تغییر در گروه PRP) بین گروه های مختلف از نظر آماری معنی دار بدست آمد.

البته باید در نظر داشت که با وجود اخذ نتایج قابل توجه در خصوص مقایسه اثربخشی روشهای درمانی مذکور، به دلیل اندک بودن حجم نمونه مطالعه، نیاز به انجام کارآزمایی های بیشتر با قدرت و حجم نمونه به مراتب بیشتری داریم، اما از آن لحاظ که این مطالعه اولین مطالعه از نوع خود در ارزیابی اثربخشی و ایمنی چنین درمانهای ترکیبی است، بسیار حائز اهمیت تلقی می شود.

در مطالعات مختلف، در خصوص اثربخشی روش های درمانی یاد شده و البته نه به شکل ترکیبی آن بحث شده است. در مطالعه El-Tahlawi و همکاران، با مقایسه اثربخشی PRP و کربوکسی تراپی در درمان تیرگی زیر چشم، نان داده شد که درمان با PRP با میزان اثربخشی بیشتری در بهبود تیرگی دورچشم همراه شده بود و میزان تحمل پذیری بیماران نیز نسبت به PRP به مراتب بهتر از کربوکسی تراپی بود. در واقع، تاثیر PRP در کاهش درصد ملانین، بعد از تزریق PRP به مراتب بیشتر از کربوکسی تراپی بود (۸۶).

در مطالعه Diab و همکاران، میزان بهبودی در سمت تحت درمان با ژل پلاسما به مراتب بیشتر از تزریق PRP بود، هرچند میزان بهبودی در هر دو روش تا سه ماه بعد از درمان دوام و پایداری نداشت (۸۷). و همین مسئله می توانست ارزش و اهمیت استفاده از روشهای ترکیبی را به خوبی نشان دهد.

در مطالعه Nilforoushzadeh و همکاران در مقایسه اثرات درمان لیزر Er: YAG و تزریق PRP اتولوگ، نشان داده شد که محتوای ملانین در سمت تحت درمان با لیزر به طور معنی داری بیشتر از سمت درمان با PRP کاهش یافته بود. همچنین، سمت روشنائی زیر چشم در روش درمان با لیزر به طور معنی داری بیشتر از درمان با PRP بود (۸۸).

در مطالعه Evans و همکاران، ارزیابی سه کارآزمائی بالینی بیانگر بهبود بیشتر تیرگی به دنبال درمان با PRP نسبت به سایر روشها از قبیل سالین، مزوتراپی و یا لیزردرمانی بود (۸۹).

در مطالعه Azzam و همکاران، استفاده از نانوغرافت با بهبود قابل توجه و معنی داری در سایه تیرگی دور چشم در ۵۰٪ بیماران مشاهده شد که در ۲۰٪ و ۲۰٪ به ترتیب با بهبودی خفیف و متوسط همراه بود و ۸۰٪ بیماران از روش درمانی مربوطه کاملاً راضی بودند (۹۰).

در نهایت، در مطالعه Surowiecka و همکاران، ارزیابی نتایج بالینی انتقال SVF و چربی امولسیفیه در سطح تحتانی چشم در موارد دچار تیرگی نشان داد که در پیگیری دوماهه به عمل آمده، در کلیه بیماران مورد مطالعه، آثار بهبودی در تیرگی بدون بروز هیچ عارضه جانبی رخ داده بود (۹۱).

لذا بر اساس نتایج مطالعات گوناگون، بکارگیری روش های گوناگون درمانی کم تهاجمی در بهبود تیرگی زیر چشم با نتایج متفاوتی از لحاظ اثربخشی همراه است و لذا بدیهی است که شاهد بهبود اثربخشی این روش ها در بکارگیری درمان های ترکیبی باشیم.

۲-۵- نتیجه گیری:

به عنوان نتیجه گیری نهائی، بکارگیری درمانهای کم تهاجمی ترکیبی از قبیل نانوفت همراه با تزریق PRP، لیزر درمانی Nd-yag و یا SVF می تواند اثربخش تر از درمان با نانوفت به تنهائی باشد، هرچند در کلیه این روش ها، شروع بهبود تیرگی و ترمیم بافتی به شکل تاخیری و با گذشت سه ماه از شروع درمان قابل مشاهده خواهد بود.

1. Nguyen HT, Isaacowitz DM, Rubin PA. Age- and fatigue-related markers of human faces: An eye-tracking study. *Ophthalmology*. 2009;116:355–60. [PubMed] [Google Scholar]
2. Mint.com. Ross Crooks. Splurge vs Save: Which Beauty Products are Worth the Extra Cost? [Last cited on 2016 Jan 05]. Available from: <https://www.blog.mint.com/consumer-iq/splurge-vs-save-which-beauty-products-are-worth-theextra-cost-0413/?display=wide> .
3. Prnewswire.com. Cosmetics Market is Expected to Reach 39007 Billion Globally by 2020. [Last cited on 2016 Jan 05]. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/cosmetics-market-is-expected-to-reach-39007-billion-globally-by-2020---allied-market-research-505160571.html> .
4. Plastic Surgery Statistics. The American Board of Plastic Surgery. [Last cited on 2016 Jan 05]. Available from: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2013-statistics/plastic-surgery-statistics-full-report-2013.pdf> .
5. Gendler EC. Treatment of periorbital hyperpigmentation. *Aesthet Surg J*. 2005;25:618–24. [PubMed] [Google Scholar]
6. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: Anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:2219–27. [PubMed] [Google Scholar]
7. Pessa JE, Zadoo VP, Mutimer KL, Haffner C, Yuan C, DeWitt AI, et al. Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging: Combining

skeletal and soft-tissue changes into an integrated model of midfacial aging. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:205–12. [PubMed] [Google Scholar]

8. Nakra T. Biplanar contour-oriented approach to lower eyelid and midface rejuvenation. *JAMA Facial Plast Surg*. 2015;17:374–81. [PubMed] [Google Scholar]

9. Friedmann DP, Goldman MP. Dark circles: Etiology and management options. *Clin Plast Surg*. 2015;42:33–50. [PubMed] [Google Scholar]

10. Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: Definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg*. 2009;35:1163–71. [PubMed] [Google Scholar]

11. Epstein JS. Management of infraorbital dark circles. A significant cosmetic concern. *Arch Facial Plast Surg*. 1999;1:303–7. [PubMed] [Google Scholar]

12. Goldberg RA, McCann JD, Fiaschetti D, Ben Simon GJ. What causes eyelid bags? Analysis of 114 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:1395–402. [PubMed] [Google Scholar]

13. Watanabe S, Nakai K, Ohnishi T. Condition known as “dark rings under the eyes” in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg*. 2006;32:785–9. [PubMed] [Google Scholar]

14. Guerrero D. Dermocosmetic management of the red face and rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(Suppl 3):S215–8. [PubMed] [Google Scholar]

15. Sidle DM, Decker JR. Use of makeup, hairstyles, glasses, and prosthetics as adjuncts to scar camouflage. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19:481–9. [PubMed] [Google Scholar]

16. DeJohn A. Light Diffusing Technology To Mask Visible Signs Of Skin Aging. 2012. Jun 13, [Last cited on 2016 Jan 05]. Available

from: <http://www.cosmeticsdesign-asia.com/Formulation-Science/Light-diffusing-technology-to-mask-visible-signs-of-skin-aging> .

17. Bierman A, Figueiro MG, Rea MS. Measuring and predicting eyelid spectral transmittance. *J Biomed Opt.* 2011;16:067011. [PubMed] [Google Scholar]

18. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: From theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol.* 2010;163:1157–65. [PubMed] [Google Scholar]

19. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007;20:308–13. [PubMed] [Google Scholar]

20. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:781–7. [PubMed] [Google Scholar]

21. Garcia A, Fulton JE., Jr The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg.* 1996;22:443–7. [PubMed] [Google Scholar]

22. Annuaikit T, Maneenuan D, Boonme P. Evaluation of caffeine gels on physicochemical characteristics and in vivo efficacy in reducing puffy eyes. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1:56. [Google Scholar]

23. Mohammed YH, Yamada M, Lin LL, Grice JE, Roberts MS, Raphael AP, et al. Microneedle enhanced delivery of cosmeceutically relevant peptides in human skin. *PLoS One.* 2014;9:e101956. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

24. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol.* 2009;27:485–94. [PubMed] [Google Scholar]

25. Gorouhi F, Maibach HI. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *Int J Cosmet Sci.* 2009;31:327–45. [PubMed] [Google Scholar]

26. Goldberg DJ. Current trends in intense pulsed light. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:45–53. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Ruiz-Esparza J. Noninvasive lower eyelid blepharoplasty: A new technique using nonablative radiofrequency on periorbital skin. *Dermatol Surg*. 2004;30(2 Pt 1):125–9. [PubMed] [Google Scholar]
28. Alster TS, Lupton JR. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices. *Clin Dermatol*. 2007;25:487–91. [PubMed] [Google Scholar]
29. Biesman BS, Baker SS, Carruthers J, Silva HL, Holloman EL. Monopolar radiofrequency treatment of human eyelids: A prospective, multicenter, efficacy trial. *Lasers Surg Med*. 2006;38:890–8. [PubMed] [Google Scholar]
30. Carruthers J, Carruthers A. Shrinking upper and lower eyelid skin with a novel radiofrequency tip. *Dermatol Surg*. 2007;33:802–9. [PubMed] [Google Scholar]
31. Lowe NJ, Wieder JM, Shorr N, Boxrud C, Saucer D, Chalet M. Infraorbital pigmented skin. Preliminary observations of laser therapy. *Dermatol Surg*. 1995;21:767–70. [PubMed] [Google Scholar]
32. Momosawa A, Kurita M, Ozaki M, Miyamoto S, Kobayashi Y, Ban I, et al. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for periorbital skin hyperpigmentation in Asians. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:282–8. [PubMed] [Google Scholar]
33. Jang KA, Chung EC, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Successful removal of freckles in Asian skin with a Q-switched alexandrite laser. *Dermatol Surg*. 2000;26:231–4. [PubMed] [Google Scholar]
34. Wang CC, Chen CK. Effect of spot size and fluence on Q-switched alexandrite laser treatment for pigmentation in Asians: A randomized, double-

- blinded, split-face comparative trial. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:333–8. [PubMed] [Google Scholar]
35. Saedi N, Metelitsa A, Petrell K, Arndt KA, Dover JS. Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser: A prospective trial. *Arch Dermatol.* 2012;148:1360–3. [PubMed] [Google Scholar]
36. Liu A, Moy RL, Ross EV, Hamzavi I, Ozog DM. Pulsed dye laser and pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy in the treatment of dermatologic disorders. *Dermatol Surg.* 2012;38:351–66. [PubMed] [Google Scholar]
37. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5:93–103. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Ghaninejhadi H, Ehsani A, Edrisi L, Gholamali F, Akbari Z, Noormohammadpour P. Solar lentigines: Evaluating pulsed dye laser (PDL) as an effective treatment option. *J Lasers Med Sci.* 2013;4:33–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Roberts WE. Periorbital hyperpigmentation: Review of etiology, medical evaluation, and aesthetic treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:472–82. [PubMed] [Google Scholar]
40. Vavouli C, Katsambas A, Gregoriou S, Teodor A, Salavastru C, Alexandru A, et al. Chemical peeling with trichloroacetic acid and lactic acid for infraorbital dark circles. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12:204–9. [PubMed] [Google Scholar]
41. Angres GG. Angres permalid-liner method: A new surgical procedure. *Ann Ophthalmol.* 1984;16:145–8. [PubMed] [Google Scholar]

42. Hurwitz JJ, Brownstein S, Mishkin SK. Histopathological findings in blepharopigmentation (eyelid tattoo) *Can J Ophthalmol.* 1988;23:267–9. [PubMed] [Google Scholar]
43. De M, Marshak H, Uzcategui N, Chang E. Full-thickness eyelid penetration during cosmetic blepharopigmentation causing eye injury. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7:35–8. [PubMed] [Google Scholar]
44. Moshirfar M, Espandar L, Kurz C, Mamalis N. Inadvertent pigmentation of the limbus during cosmetic blepharopigmentation. *Cornea.* 2009;28:712–3. [PubMed] [Google Scholar]
45. Goldberg RA, Shorr N. Complications of blepharopigmentation. *Ophthalmic Surg.* 1989;20:420–3. [PubMed] [Google Scholar]
46. Ortiz AE, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Ablative CO2 lasers for skin tightening: Traditional versus fractional. *Dermatol Surg.* 2014;40(Suppl 12):S147–51. [PubMed] [Google Scholar]
47. Nestor MS. Prophylaxis for and treatment of uncomplicated skin and skin structure infections in laser and cosmetic surgery. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(6 Suppl):s20–5. [PubMed] [Google Scholar]
48. Tierney EP, Hanke CW, Watkins L. Treatment of lower eyelid rhytids and laxity with ablative fractionated carbon-dioxide laser resurfacing: Case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:730–40. [PubMed] [Google Scholar]
49. Kotlus BS, Schwarcz RM, Nakra T. Upper eyelid fractional CO2 laser resurfacing with incisional blepharoplasty. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2015 [Epub ahead of print] [PubMed] [Google Scholar]

50. Brightman LA, Brauer JA, Anolik R, Weiss E, Karen J, Chapas A, et al. Ablative and fractional ablative lasers. *Dermatol Clin.* 2009;27:479–89. [PubMed] [Google Scholar]
51. Carruthers J, Rzany B, Sattler G, Carruthers A. Anatomic guidelines for augmentation of the cheek and infraorbital hollow. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1223–33. [PubMed] [Google Scholar]
52. Hirmand H. Anatomy and nonsurgical correction of the tear trough deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:699–708. [PubMed] [Google Scholar]
53. Kane MA. Treatment of tear trough deformity and lower lid bowing with injectable hyaluronic acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2005;29:363–7. [PubMed] [Google Scholar]
54. Griepentrog GJ, Lemke BN, Burkat CN, Rose JG, Jr, Lucarelli MJ. Anatomical position of hyaluronic acid gel following injection to the infraorbital hollows. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013;29:35–9. [PubMed] [Google Scholar]
55. Goldberg RA. The three periorbital hollows: A paradigm for periorbital rejuvenation. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1796–804. [PubMed] [Google Scholar]
56. Ciuci PM, Obagi S. Rejuvenation of the periorbital complex with autologous fat transfer: Current therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1686–93. [PubMed] [Google Scholar]
57. Trepsat F. Periorbital rejuvenation combining fat grafting and blepharoplasties. *Aesthetic Plast Surg.* 2003;27:243–53. [PubMed] [Google Scholar]
58. Tomar S, Obagi S. Autologous fat augmentation: Results of a patient satisfaction survey. *Cosmet Dermatol.* 2004;17:343. [Google Scholar]

59. Yin VT, Chou E, Nakra T. The transeyelid midface lift. *Clin Plast Surg*. 2015;42:95–101. [PubMed] [Google Scholar]
60. Hirmand H, Codner MA, McCord CD, Hester TR, Jr, Nahai F. Prominent eye: Operative management in lower lid and midfacial rejuvenation and the morphologic classification system. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:620–8. [PubMed] [Google Scholar]
61. Goldberg RA, Soroudi AE, McCann JD. Treatment of prominent eyes with orbital rim onlay implants: Four-year experience. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19:38–45. [PubMed] [Google Scholar]
62. Yaar M, Gilchrest BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 617–30.
63. Lowe NJ, Wieder JM, Shorr N, et al. Infraorbital pigmented skin. Preliminary observations of laser therapy. *Dermatol Surg* 1995; 21: 767–70.
64. Roh MR, T-Kim K, Chung KY. Treatment of infraorbital dark circles by autologous fat transplantation: a pilot study. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1022–5.
65. Pinski KS, Roenigk HH Jr. Autologous fat transplantation. Longterm follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 179–84.
66. Mi RR, Kee YC. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1163–71.
67. Wang H-L, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality? *Eur J Dent* 2007; 1: 192–4.
68. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489–96.
69. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 229.

70. Abuzeni PZ, Alexander RW. Enhancement of autologous fat transplantation with platelet rich plasma. *A J Cosmetic Surg* 2001; 18: 59–70.
71. Alexander RW. Use of platelet-rich plasma to enhance effectiveness of autologous fat grafting. In: MA Shiffman, ed *Autologous fat transfer: art, science and clinical practice*. 2010; Springer; Heidelberg: pp. 87–112.
72. Na JI, Choi JW, Choi HR, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg* 2011; 37: 463–8.
73. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132: 1017-1026.
74. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7: 211-228.
75. Charles-de-Sa L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, et al. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:999-1009.
76. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007;445:843-850.
77. Deok-Woo K, Byung Joon J, Na Hyun H, et al. Adipose derived stem cells inhibit epidermal melanocytes through an interleukin6-mediated mechanism. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:470-480.
78. Rihani J. Microfat and Nanofat: when and where these treatments work facial *Plast Surg. Clin North Am*. 2019;27(3):321-330. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.004>.
79. Georgios Kounidas, et al. Decoding infraorbital dark circles with lasers and fillers. *J Dermatolog Treat*. 2020;3:1-8.
80. Fernanda Magagnin Freitag, Tania Ferreira Cestari. What causes dark circles under the eyes? *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):211-15.

81. Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1163-71.
82. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health.* 201;2(3):203-10.
83. Rubina Alves , Ramon Grimalt. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):18-24.
84. H Eray Copcu, Sule Oztan. Not Stromal Vascular Fraction (SVF) or Nanofat, but Total Stromal-Cells (TOST): A New Definition. Systemic Review of Mechanical Stromal-Cell Extraction Techniques. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(1):25-36.
85. James Guo, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(2):180-8.
86. Samar M El-Tahlawi 1, Marwa M Fawzy 1, Zeinab El Maadawi 2, Sara M Yasen 3, Nesreen M Aboraia 3. Platelet-rich plasma versus carboxytherapy in the treatment of periorbital dark circles: A split-face study. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Oct;21(10):4332-4338. doi: 10.1111/jocd.15051. Epub 2022 Aug 1.
87. Heba M Diab 1, Rania Elhosseiny 1, Nermeen Ibrahim Bedair 2, Ahmad Hamid Khorkhed 3. Efficacy and safety of plasma gel versus platelet-rich plasma in periorbital rejuvenation: a comparative split-face clinical and Antera 3D camera study. *Arch Dermatol Res.* 2022 Sep;314(7):661-671. doi: 10.1007/s00403-021-02270-7. Epub 2021 Jul 6.
88. Mohammad Ali Nilforoushzadeh 1 2, Maryam Heidari-Kharaji 1 2, Shiva Alavi 1, Mona Mahmoudbeyk 1, Elham Torkamaniha 1 2, Aisan Peyrovan 1, Maryam Nouri 1, Sona Zare 1. Assessing the effectiveness of the combination therapy with fractional Er-YAG laser and platelet-rich plasma in treatment of

periorbital dark circles patients: A clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Nov;20(11):3526-3536. doi: 10.1111/jocd.14036. Epub 2021 Apr 15.

89. Adam G Evans 1 2, Mirjana G Ivanic 3 4, Mina A Botros 3, Rand W Pope 5, Briana R Halle 5, Gabriella E Glassman 4, Raffaella Genova 6, Salam Al Kassis 4. Rejuvenating the periorbital area using platelet-rich plasma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2021 Nov;313(9):711-727. doi: 10.1007/s00403-020-02173-z. Epub 2021 Jan 12.

90. Ehab Azzam, Hassan M Khlosy, Mohamed H Abouarab. The Efficacy of Autologous Nanofat Injection in the Treatment of Infraorbital Dark Colouration. *Egypt, J. Plast. Reconstr. Surg., Vol. 43, No. 3, October: 445-452, 2019.*

91. Agnieszka Surowiecka 1, Mirosław Piekarski 2, Hanno Pototschnig 3. Stromal vascular fraction and emulsified fat as regenerative tools in rejuvenation of the lower eyelid area. *Dermatol Ther.* 2021 May;34(3):e14937. doi: 10.1111/dth.14937. Epub 2021 Mar 21.

Abstract

Introduction: Various methods have been used to treat darkness under the eyes and lower eyelids, from completely noninvasive local methods to minimally invasive methods of superficial and deep injection of drugs and fatty tissue to reconstructive surgical methods, but these methods vary in effectiveness and sometimes are associated with possible side effects. In this study, we focused on evaluating the efficacy and safety of new treatment modalities, including Nanofet injection alone and Nanofat in combination with SVF injection, PRP, and ND -yag laser.

Method: This study was a single-blinded randomized clinical trial. The study population included patients with dark spots and wrinkles and the need for rejuvenation under the eyes who were referred to the skin department of Hazrat Rasool Akram in 1400-1401. Patients were randomly divided into control and intervention groups. In the control group, 15 patients were treated with Nanofat injection only. In the intervention group, 15 patients were divided into three groups of 5: one group received Nanofat and SVF injection, one group received Nanofat and PRP injection, and the other group received Nanofat injection and ND -yag laser. Before the start of treatment, one and two weeks, and three months after the treatment session, the intensity of darkness under the eyes was assessed and compared in each group alone and between different groups. Assessments were performed in the form of 1) evaluation of the degree of darkness and repair under the eyes by a blinded dermatologist based on clinical photographs, 2) evaluation of patient satisfaction with the treatment, 3) evaluation based on biometric criteria (only three months after treatment), and 4) evaluation of side effects caused by the applied treatments.

Results: In terms of the extent of reduction in the intensity of darkness under the eyes, the combined treatment of Nanofat injection together with SVF, PRP, and laser had a much greater therapeutic effect than Nanofat injection alone. This therapeutic effect was fully pronounced after three months of therapeutic intervention. The observation of reduction in darkness was consistent with improvement and restoration of atrophied lower eyelid tissue, and the same overt tissue repair was observed to a significantly greater extent with the combined treatments than with Nanofat alone. In all three cases of combined treatment, patients were 100% satisfied, while this was the case in only two-thirds of patients when Nanofat was used alone. As for the complications of treatment, three months after treatment, complications were not observed in any of the treatment groups.

In terms of biometric variables, the changes in the different parameters after the procedure compared to before were compared between the different groups: the amount of changes in corneometer parameters (the greatest change in the PRP group), colorimeter (the greatest change in the laser group), delta E (the greatest change in the laser group), complete thickness (the greatest change in the laser group), Epidermal Thickness (the greatest change in the Nanofat group alone), Dermal Thickness (the greatest change in the Laser group), Complete Density (the greatest change in the PRP group), and Dermal Density (the greatest change in the PRP group) between the different groups was statistically significant.

Conclusion: The use of combined minimally invasive treatments such as Nanofat together with SVF injection, PRP, and laser therapy may be more effective than treatment with Nanofat alone, although with all of these methods

the onset of improvement in darkness and tissue repair is delayed and does not become apparent until three months after the start of treatment.

