

# به نام خدا

عنوان مقاله: پیوند اتولوگ چربی در درمان (facial sclerodema)

استاد: جناب آقای دکتر مبین

ارائه دهندگان: امیر محمد شعبان پور - علی سعیدی مقدم - محمد محبوب کاظمی

ورودی ۹۵ دانشکده پر دیس بین المللی انزلی

فروردین ۱۴۰۰

اسکلروز سیستمیک یک بیماری سیستمیک بافت همبند نادر با اتیولوژی نامشخص که ویژگی کاراکتریستیکش فیبروز احشایی و جلدی است.

## پاتولوژی:

بیش از حد فعال شدن فیبروبلاست همراه با ترشح بیشتر از حالت عادی کلاژن و ماتریکس خارج سلولی در پوست و ارگان های داخلی که منجر به فیبروز پیش رونده جلدی و ارگان های داخلی می شود. اسکلروز سیستمیک یک بیماری هتروژن است اما دو ساب تایپ کلینیکی ماژور بر اساس پیشرفت درگیری پوست به صورت تیپیکال شناخته شده است.

۱. اسکلروز سیستمیک جلدی limited با درگیری پوست ناحیه دیستال تا آرنج ها و زانوها

۲. اسکلروز سیستمیک جلدی diffused با درگیری پوستی گسترش یابنده به پروگزیمال اندام ها و یا تنه.

در هر دو ساب تایپ صورت به طور مکرر درگیر می شود شکایت اغلب مراجعه کنندگان فاشیال اسکلرودرما اغلب در حیطه زیبایی و عملکردی است درگیری صورت با از شکل افتادگی و محدودیت expression یا یک سفتی شبه ماسک روی صورت همراه است. از دست رفتن الاستیسیته و زخم شدن پوست ناحیه perioral و لب ها باعث ایجاد شیار های شعاعی ناحیه perioral و باریک شدن ورودی دهان می شود. محدودیت باز شدن دهان به طور قابل توجهی با عملکرد های بیسیک زندگی مانند خوردن حرف زدن و بهداشت دهان و مراقبت دندان ها مداخله دارد.

- ▶ علاوه بر آن خشکی دهان یا گزروستومی (xerostomia) به دلیل فیروز غدد salivary و کاهش ترشح بزاق یک علامت شایع در این مراجعه کنندگان است که ریسک بیماری های پریودنتال و آسیب دیدن دندان ها را افزایش می دهد.
- ▶ تظاهرات orofacial اسکروز سیستمیک به شدت و قویا self image بیماران را معیوب می کند و کیفیت زندگی آنها را تحت تأثیر قرار می دهد. پیوند چربی اتولوگ علاوه بر خاصیت پرکنندگی به نظر می رسد که یک پتانسیل زیایی به دلیل محتویات سلول های بنیادی چربی دارد. در حال حاضر لیپوترانسفر برای reverse کردن فیروز به حالت های مختلف مثل اسکار, radio dermatitis و تحقیقات درماتولوژی استفاده میشود.
- ▶ اخیراً بعضی از مقاله ها، سودمندی پیوند چربی اتولوگ را در بیماران اسکروز سیستمیک برای بهبود باز شدن دهان و کاهش فیروز در پوست درمان شده را نشان می دهند.
- ▶ در این مقاله هدف ما بررسی ایمنی و سودمندی پیوند اتولوگ چربی در صورت بیماران اسکروز سیستمیک است.

## material and methods:2

- ▶ این یک مقاله open label بود که در واحد درماتولوژی مرکز ما ارائه شد. این مقاله توسط کمیته مرکز تحقیقات پوست تایید شد. تمام روشها به صورت free of charge انجام شد. ما ۱۶ بیمار با criteria اسکروز سیستمیک همراه با درگیری پوست را عضو کردیم.
- ▶ **exclusion criteria** موارد زیر بودند: 1-بیماران حامله یا شیرده 2-بیماران با اسکروز دیفیوز پوستی که فاقد چربی کافی برای نتیجه‌گیری بودند 3-بیماران تازه تشخیص داده شده SSc که clear face و درگیری دهانی نداشتند 4-بیماران با سابقه بدخیمی طی ۵ سال گذشته 5-بیمارانی که پردنیزولون بیشتر از ۱۰ mg/d مصرف میکردند.
- ▶ **متد پیوند چربی اتولوگ**: دسترسی راحت به مقدار کافی از بافت چربی مثل تروکانتریک، پهلو، ناحیه دور ناف یا باسن نواحی قابل برداشت چربی هستند نقاط ورودی میله نافذ با یک میلی لیتر لیدوکائین خالص آغشته شده همراه با یک سوزن ۳۰ درجه سپس ۵۰۰ میلی لیتر از یک محلول شامل نرمال سالین، ۲۵ میلی لیتر لیدوکائین ۲ درصد و ۵ میلی لیتر اپی نفرین ۱:۱۰۰۰ در ناحیه مشخص شده با یک لوله یک و نیم میلیمتری انفیلتره شد. بعد از ۲۰ دقیقه با استفاده از ضربه آرام یک میله بلانت سه میلیمتری متصل شده به یک سرنگ Luer-Lock 10ml و فشار مکش پایین بافت چربی حاصل شد. بافت چربی جمع شده در هر سرنگ 10 میلی لیتری برای ته نشین شدن توسط جاذبه کنار گذاشته شد oil و خون اضافی حذف شد و چربی باقی مانده توسط سرنگ ۱ میلی لیتری با زاویه ۳۰ درجه به صورت مستقیم به صورت تزریق شد در این مقاله سه پارت از ۴ پارت تکنیک انتقال چربی اتولوگ بر اساس متد Coleman بود
- ▶ برای پردازش بافت چربی تکنیک gravity separation جایگزین متد centrifugation شد. بر اساس مورفولوژی صورت بیماران، رنج تعداد تزریق چربی از ۱۵ تا ۴۰ میلی لیتر per patient بود. تزریقات زیر جلدی برای مکان های مختلف مثل پریورال لب ها، گوشه دهان، ناحیه بوکال، مالار و ناحیه پری اوربیتال تهیه شد.
- ▶ همه بیماران دو هفته بعد برای چک کردن هرگونه side effect ویزیت شدند در این بین از بیماران خواسته شد که در صورت ایجاد هر یک از موارد زیر به پزشک مراجعه کنند: درد پیشرونده، گرما، تورم، اریتم صورت.

## material and methods:2

### ▶ اندازه‌گیری کلینیکال نتایج :

همه بیماران تا سه ماه بعد بر اساس موارد زیر مورد بررسی قرار گرفتند:

1- ظرفیت باز کردن دهان

2- امتیاز دهی در SSC (MHSS) ۱۲ [آیتم قابل پرسش که اختصاصاً ناتوانی دهان را در SSC بررسی می‌کند؛ به ۳ زیر واحد سازمان یافته تقسیم می‌شود که نشان دهنده امتیازدهی بر اساس کاهش باز شدن دهان، سندروم سیکا و زیبایی است]

3- اسکروز پوستی بر اساس امتیاز دهی (Rodnan)

4- skin biophysical properties: ما از یک Reviscometer برای اندازه‌گیری احتمال تغییرات در الگو و محتویات کلاژن استفاده کردیم. اندازه‌گیری بر اساس CRRT (cotaneous resonance running time) بود [مدت زمانی که shock waveهای آکوستیک بین ۲ سنسور انتشار پیدا میکنند].

5- تاثیرات زیبایی: بهبود ظاهر بیمار به کمک عکس‌های قبل و بعد از درمان اندازه‌گیری شد از یک درماتولوژیست خواسته شد که scale چهار امتیازی را پر کند (۱- بدتر شدن ۰ بدون بهبود ۱ بهبود کم ۲ بهبود زیاد)

6- میزان رضایت بیماران: از بیماران خواسته شد که یک scale سه امتیازی را برای مشخص کردن میزان بهبود را چه از نظر زیبایی و چه از نظر عملکرد پر کنند (۰ ناراضی ۱ راضی ۲ خیلی راضی)

آنالیز آماری: مقایسه بین ارزش‌ها در ابتدا و انتهای سه ماه درمان با paired t-test و wilcoxons test نشان داده شد. آنالیز دیتا با پکیج نرم افزار spss ورژن ۲۰ انجام داده شد و level‌های قابل توجهی به عنوان p-value مطرح شد.

## Results:3

▶ مشخصه بیماران: ۱۶ بیمار SSC همه موارد زن و با میانگین سنی ۳۹,۱۸ و میانگین دوره بیماری ۶/۵ سال عضو شدند. ۶ بیمار به عنوان limited Ssc و ۱۰ بیمار به عنوان diffused Ssc تشخیص داده شدند.

▶ **Side effects:** هیچ مشکل جدی و پایداری مثل پدیده انسداد عروقی, کیست چربی, فاشیال اکیموز یا ادم در شرکت کنندگان دیده نشد. اثرات نامطلوب کوتاه اثری مثل کبودی در ناحیه تزریق چربی توسط ۱۰ بیمار گزارش داده شد که به صورت خود به خود طی دو هفته بهبود یافت. هیچ مشکل عفونی سیستمیک یا لوکالیزه مرتبط با این روش و شیوه ثبت نشد

▶ **ارزیابی بالینی درمان:**

۱. ظرفیت باز شدن دهان : (moc) در تمام بیماران یک پیشرفت خوب در moc مشاهده شد در طی ۳ ماه follow up با متوسط افزایش  $0.78 \text{ cm}$  (range 0.5 to 1.5)

۲. MHISS score: در پایه متوسط MHISS ۲۹/۳۷ - ۴/۳۶ بود و به طور چشم گیری بعد از ۳ ماه تا ۲۳/۲۵ - ۳/۱۱ کاهش پیدا کرد.

۳. متوسط face rodnan score به طور چشم گیری بعد از ۳ ماه با یک کاهش از ۲/۰۶ - ۵۷ به ۱/۵۶ - ۵۱ بهتر شد

۴. متوسط CRRT بعد از گذشت ۳ ماه از fat transfer تغییر چشم گیری نداشت.

۵. تاثیرات زیبایی: ۱۳ تا از ۱۶ بیمار بهبود ظاهر را نشان دادند و در ۳ تا هیچ بهبودی دیده نشد، اندکی بهبود در ۴ تا، و بیشترین بهبود در ۹ تا آنها دیده شد.

۶. رضایت جهانی بیماران: ۳ ماه بعد پیوند چربی ۱۰ نفر راضی بودند و ۲ نفر بدون نظر و ۳ نفر ناراضی بودند.

## Discussion:4

- ▶ مطالعه حاضر نشان میدهد که Autologous Fat Transfer در صورت بیماران scleroderma تنها از جنبه زیبایی مفید است بلکه moc را نیز بهبود میدهد و چروک های صورت و اسکلروز صورت را کاهش میدهد. مطالعه ما نشان داد AFT برای بیماران اسکلرودرما امن بود و باعث کاهش نقص دهان با توجه به MHISS score میشود.
- ▶ در ۳ تا از ۱۶ بیمار که از نتایج زیبایی ناراضی بودند؛ تقریباً تمام چربی تزریق شده بعد از ۳ ماه جذب شده بود. اما اثرات بهبودی باز شدن و عملکرد دهان باقی ماند. یک سری شواهد برای بهبود کاربردی در اسکلرودرما با AFT فقط نسبت به اثرات پر کردن نشان داده نمی شود بلکه بیشتر اثرات فعال کردن مکانیسم بیولوژیکی بازسازی بافت تاثیر گذار است.
- ▶ مطالعات اخیر نشان میدهد که یک بافت چربی بیشترین درصد سلولهای بنیادی را در بزرگسالان دارد؛ سلول های بنیادی جدا شده از چربی مثل سلول بنیادی مغز استخوان توانایی تبدیل به چندین بافت مزودرمال را دارند ولی در مقایسه با سلول های بنیادی مغز استخوان به راحتی با liposuction جدا می شوند و فراوانی این سلولها نسبت به مغز استخوان باعث میشود که نیازی به کشت دادن آنها نداشته باشید به خاطر این جنبه های خوب، بافت چربی به عنوان منبع جدید سلول های بنیادی مزانشیمالی مناسب برای درمان cell based در پزشکی regenerative استفاده می شود. خصوصیات احیاکننده ASCs در توانایی ترشح فاکتورهای angiogenetic و خواص immunomedullary که ترمیم بافت تسهیل میکنند؛ قابل استناد می باشند.
- ▶ شواهد رو به افزایش نشان میدهد؛ lipotransfer در بافت های اسکروتیک ممکن است کلاژن را کاهش و الاستیک و رگسازی را افزایش دهد.

## Discussion:4

► برای اندازه گیری این تغییرات ما از CRRT استفاده می کردیم که یک روش غیر تهاجمی برای بررسی ویژگیهای بیوفیزیکی پوست است .

CRRT می تواند تحت تاثیر مقدار کلاژن و الاستیسیته پوست و hydration باشد. CRRT به صورت منفی وابسته به سفتی و نرمی پوست است برای مثال نشان داده شده است که CRRT در پوست های مسن کاهش پیدا میکند. در فرایند پیر شدن از بین رفتن شبکه الاستین و تغیر پیکربندی در کلاژن پوستی میتواند باعث افزایش سفتی پوست و کاهش الاستیسیته و CRRT پوست شود.

در مطالعه ما متوسط CRRT بعد از AFT افزایش میابد هرچند قابل توجه نیست اما تغییرات ویژگیهای پوستی بعد از پیوند چربی خوب مطالعه نشده اند بهتر بود که میتوانستیم ۳ ماه قبل و بعد از پروسه، بیوپسی پوست انجام دهیم تا از تغییرات شکل و محتوای فیبرهای کلاژن و الاستیک آگاه شویم ولی متاسفانه هیچکدام از داوطلبان حاضر نشدند تحت بیوپسی پوست قرار بگیرند. به دنبال AFT در بیماران اسکرودرما ترمیم بخشی از پوستی که بیوپسی شده با ارزیابی بافت شناسی تایید شد.

در چند دهه اخیر AFT به خوبی برای ترمیم پوست فیبروزه یا آتروفیک یا برای تعداد زیادی بیماران radio dermatitis, burning scars, linear scleroderma و انواع مختلف morphea مورد استفاده بوده. در بیشتر این بیماران افزایش قابل توجه الاستیسیته و کلفتی پوست در هر دو جهت زیبایی و کارایی پوست گزارش شده است.

علاوه بر این پیوند چربی در فیبروز های برگشت پذیر اخیرا کشف شده که در درمان صورت و دست بیماران SSc نقش دارد. del papa افزایش ضخامت دور دهان را در ۲۰ خانم با انواع SSc Diffused با AFT درمان کرد. ۳ ماه پس از درمان یک افزایش قابل توجه در interincisive فاصله بیمار با احترام به ارزش baseline مشاهده شد. علاوه بر این یک رگسازی جدید در پوست دور دهان را بعد از AFT نشان داده شد. همچنین بعد از ۳ تا ۶ ماه عمل یک پیشرفت در بازکردن دهان و درد صورت و MHISS score را در ۱۴ بیمار SSc که با AFT درمان شده بودند؛ تایید کرد.



## Discussion:4

- ▶ راه های زیادی برای به دست آوردن چربی وجود دارد که del papa از تکنیک coleman استفاده میکرد. آنها liposuction در  $700 \times g$  به مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ میکردند. قبل از تزریق در حالیکه sautreau از pure graft filtration استفاده میکرد تا liposuction را از سلول های خونی و بافت چربی جدا کند توافق خاصی رو اینکه کدام روش بهتر است وجود ندارد با توجه به مطالعه ما onseti از روش sedimentation gravity برای اینکار استفاده میکنند آنها هر دو روش را با هم مقایسه کردند و دیدند که هر دو تاثیر به سزایی در moc و MHSS score دارند و هیچکدام برتری خاصی بر دیگری نداشت.
- ▶ در یک آزمایش اخیر virzi نشان داد که از استفاده همزمان autolog grafting و prp در buccal rhyme و الاستیسیته پوست و رگزایی در گونه و اطراف دهان در بیماران SSC تاثیرات بهتر و بیشتری میگیریم.
- ▶ یک محدودیت در آزمایش حال و گذشته ناتوانی در اندازه گیری fat graft survival است و مکانیسم دقیق آن مشخص نیست، آخرین مطالعات نشان داد که روش های مختلف fat graft فرق خاصی در survival ندارند بلکه شرایط بیماریهای مختلف و حال شرایط گوناگون بیماران میتواند ضربه زنده به engraftment باشد. اختلاف زیاد در تعداد stromal stem cell در liposuction و بیماریهای زمینه ای بیمار تاثیر بسزایی در رگزایی ضعیف بیمار و پیوند موفق چربی دارد و اینکه آیا تزریق چربی در یک فرد اسکلودرما به همان اندازه یک فرد سالم دوام دارد نیاز به مطالعات بیشتری دارد.
- ▶ در مطالعه اخیر تمام شرکت کنندگان زن بودند چون در زنها ۳ تا ۴ برابر شایع تر است و در کل مردها کمتر به زیبایی صورت اهمیت میدهند پیوند چربی autolog در مردها و بچه ها نیز به خوبی انجام شده در یک آزمایش AFT روی ۵۷ بیمار انجام شده که ۴ تای آنها مرد بودند و نتیجه بدست آمده و سود بدست آمده هم برای مرد و هم زن خوب و مفید بوده
- ▶ درمان های محدودی برای اسکلودرما وجود دارد، درمان پیشنهادی برای moc درمان کششی به مدت ۳ ماه است که برای مدتی طولانی باید ادامه پیدا کند همچنین تابش نور شدید و لیزر CO2 نیز پیشنهاد میشود هر چند گزارش شده که نتیجه خیلی خوب نبوده رشد بسیار خوبی رو شاهد هستیم در تایید روش autolog fat grafting برای این بیماران SSC مطالعه ما حمایت میکند از autolog fat grafting در اسکلودرما چه از لحاظ درمانی حرکتی یا functional چه از لحاظ زیبایی.

خسته نباشید.