

## مروری بر فیلرهای پایه هیالورونیک اسید / پلی کاپرولاکتون برای کاربردهای زیبایی پوست

ناهید حسن زاده نعمتی\*

کیمیا رضائی مقدم

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

ناهید حسن زاده نعمتی

بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات  
پست الکترونیک:

nahid\_hasanzadeh@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

در سال‌های اخیر، حوزه پوست زیبایی شاهد پیشرفت‌های چشم‌گیری در توسعه مواد و تکنیک‌های نوآورانه با هدف افزایش زیبایی پوست و معکوس کردن علائم پیری بوده است. یکی از این پیشرفت‌ها، ساخت و شناسایی فیلرها براساس ترکیبی از هیالورونیک اسید و پلی کاپرولاکتون است. این دسته از فیلرهای نوظهور به دلیل خواص منحصربه‌فرد و عملکرد استثنایی خود در جوان‌سازی پوست و کانتورینگ صورت، محبوبیت زیادی به دست آورده‌اند. در مطالعه حاضر برای رسیدن به هدف با مراجعه به متون منتشرشده در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed, Google scholar, Science Direct, SID و اطلاعات مربوط به فیلرهای پوستی و تأثیرات استفاده از هیالورونیک اسید و پلی کاپرولاکتون در آن‌ها جمع‌آوری شد و نتایج آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه حاضر، با مرور بر مقالات موجود سعی بر آن بوده است که مزیت‌ها و معایب استفاده از هیالورونیک اسید و پلی کاپرولاکتون و واقعیت تأثیرگذاری آن‌ها بر ماندگاری فیلر و خواص تزریق‌پذیری آن مورد بررسی قرار گیرد.

نتایج تحقیقات بسیاری از متخصصان و نتیجه حاصل از این مطالعه در حوزه فیلرهای زیبایی نشان می‌دهد که استفاده توأم از هیالورونیک اسید و پلی کاپرولاکتون به‌عنوان دو ماده قدرتمند و مورد بحث در حوزه زیبایی، حاکی از تأثیر مثبت این فیلرها بوده است بنابراین، با سرمایه‌گذاری در تحقیقات، می‌توان درک و کاربرد فیلرهای هیالورونیک اسید / پلی کاپرولاکتون را پیش برد که منجر به بهبود درمان‌های زیبایی پوست و افزایش رضایت بیمار می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** فیلر، هیالورونیک اسید، پلی کاپرولاکتون، پوست

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۱/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۱): ۳۱-۴۲

### مقدمه

می‌یابد. نتیجه این کاهش، مشخص تر شدن عضلات و استخوان‌های صورت است. همچنین کاهش تولید کلاژن منجر به افزایش چین‌وچروک می‌گردد. برای بهبود، امروزه یکی از روش‌های متداولی که در کلینیک‌های پوست انجام می‌شود، تزریق فیلرهای پوستی است. انتقال این مواد به لایه‌های مختلف پوست از طریق تزریق، علاوه بر افزایش حجم، می‌تواند جوان‌سازی پوست را نیز به همراه داشته باشد و در لیفت و رفع چین‌وچروک‌ها مفید باشد.<sup>۱</sup>

با گذشت زمان و پس از تغییرات سلول‌های بدن، پوست صورت جوانی خود را از دست می‌دهد و چین‌وچروک‌ها در صورت نمایان می‌شوند. در سال‌های اخیر، با توجه به بهبود کیفیت زندگی و از آنجایی که داشتن ظاهری جوان و داشتن پوستی سالم یکی از اولویت‌های تمامی افراد است، مردم همواره در تلاش بوده‌اند تا راه‌حلی برای مقابله با این مشکل بیابند تا از تغییرات پیری جلوگیری نمایند.<sup>۱،۲</sup> با افزایش سن مقدار چربی زیرجلدی کاهش

فیلهای پوست، ۴ کاربرد اساسی دارند که بدین شرح است: فیلهای خاصیت پرکننده دارند که می‌توانند چین‌وچروک و خطوط صورت را به‌خوبی پر کرده و پوشش دهند. همچنین می‌توان از این مواد برای صاف کردن ضایعات آتروفیک یا فرورفته نیز در کنار روش‌هایی مانند سابسیژن بهره برد. یکی دیگر از کاربردهای اساسی تزریق فیلر مربوط به کانتورینگ صورت است. استفاده از فیلهای برای افزایش حجم انجام می‌شود و در نتیجه می‌توان از آنها برای بسیاری از نقاط بدن از جمله سینه، باسن و پشت دست‌ها استفاده کرد؛ اما مهم‌ترین کاربرد فیلهای در صورت است<sup>۳،۴</sup>. هدف از این مطالعه، مروری سیستماتیک بر مطالعات انجام‌شده در مورد فیلهای پوستی و بررسی برخی از انواع موادی است که معمولاً در آنها استفاده می‌شود.

### هیالورونیک اسید

یکی از پرکاربردترین مواد مورد استفاده برای تزریق فیلر، هیالورونیک اسید می‌باشد که یک قند طبیعی است. این ماده به‌طور معمول در بدن انسان وجود دارد بنابراین، بعید است که واکنش‌های آلرژیک ایجاد کند<sup>۵</sup>. هیالورونیک اسید به‌عنوان یک کربوهیدرات طبیعی و ارگانیک در ماتریکس خارج سلولی و بافت‌های بدن از جمله پوست، استخوان، چشم و غضروف وجود دارد. این ماده زیربنای بافت همبند پوست است و قوی‌ترین جاذب رطوبت و مواد مغذی برای پوست محسوب می‌شود که تأثیر بسزایی در بهبود زخم دارد<sup>۶</sup>. بدن انسان تقریباً حاوی ۱۵ گرم هیالورونیک اسید است که در تمام قسمت‌های بدن وجود دارد و روزانه یک‌سوم آن تجزیه و سنتز می‌شود.

هیالورونیک اسید نقش مهمی در حفظ رطوبت، ترمیم بافت و خاصیت ارتجاعی پوست دارد و به رشد و ترمیم کلاژن و الاستین کمک می‌کند. این ماده جایگزین مناسبی برای حجم از دست‌رفته برخی نواحی

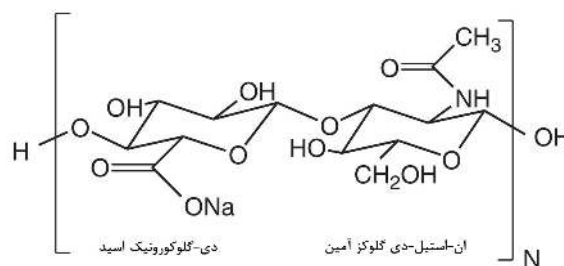
خاصی از پوست است که دچار چین‌وچروک و فرورفتگی شده‌اند. هیالورونیک اسید در هیدراته و مرطوب نگه‌داشتن پوست مؤثر است و نقش اساسی در کاهش عمق چین‌وچروک‌ها، جوان‌سازی، استحکام و خاصیت ارتجاعی پوست دارد<sup>۷</sup> از این‌رو، فیلر هیالورونیک اسید امروزه یکی از پرطرفدارترین محصولات پرکننده پوست محسوب می‌شود و نسبت به سایر مواد پرکننده از جمله مواد بر پایه کلاژن، محبوبیت بیشتری دارد. این ترکیب توانایی پایینی در تحریک پاسخ‌های سیستم ایمنی و بروز واکنش‌های آلرژیک دارد و این ویژگی، نیاز محققان را برای آزمایش پاسخ‌های ایمنی در صورت اعمال آن بر روی پوست، بی‌نیاز می‌کند<sup>۸</sup>.

تزریق هیالورونیک اسید عوارض زیادی ندارد و در صورتی که تزریق مطابق میل نباشد یا عوارضی مانند بیرون‌زدگی زیاد یا شکل نامناسب ایجاد شود، با تزریق ماده‌ای به‌نام هیالورونیداز قابل‌حل و رفع است. ویژگی‌های مکانیکی فیلهای هیالورونیک اسید ایده‌آل به سه دسته تقسیم می‌شوند: (۱) ویسکوزیته و انسجام (بالا، ۲) سختی بهینه فیلر و (۳) شکل‌گیری آسان.

هیالورونیک اسید به‌طور طبیعی ویسکوالاستیسیته ضعیف و نیمه‌عمر کوتاهی دارد و اگر به‌طور طبیعی به پوست تزریق شود، حل یا پراکنده می‌شود. برای ایجاد لیفت و پر کردن مناسب چین‌وچروک‌ها با فیلرهای حاوی هیالورونیک اسید، نیاز به اصلاحات شیمیایی و بهبود و تقویت خواص مکانیکی و تدوین راهکارهایی جهت مقاوم‌سازی است. این اصلاحات ممکن است بسته به ناحیه تزریق متفاوت باشد<sup>۹،۱۰</sup>. به‌طور خاص دی‌ساکارید D - گلوکورونیک اسید و N - استیل - D - گلوکز آمین تشکیل می‌شود. معمولاً گروه‌های کربوکسیل D - گلوکورونیک اسید به نمک سدیم خود تبدیل می‌شود و ساختار دی‌ساکارید نشان داده‌شده در شکل ۱ را تشکیل می‌دهد<sup>۱۱</sup>.

مجموعه‌های مختلفی از واکنش‌های نشان داده‌شده در شکل ۲ انجام می‌شود. UDP - گلوکورونیک اسید با استفاده از UDP - گلوکز پیروفسفوریلاز تشکیل می‌شود که گلوکز - ۱ - فسفات را به UDP - گلوکز تبدیل و سپس با UDP - گلوکز دهیدروژناز واکنش و UDP - گلوکورونیک اسید را تشکیل می‌دهد. از طرفی در سنتز N - استیل گلوکزآمین، فروکتوز - ۶ - فسفات از آمیدوترانسفراز برای تشکیل گلوکزآمین - ۶ - فسفات استفاده می‌کند. سپس موتاز با این محصول واکنش داده و گلوکزآمین - ۱ - فسفات را ایجاد می‌کند. استیل ترانسفراز آن را به N - استیل گلوکزآمین - ۱ - آمین - ۱ - فسفات تبدیل و در نهایت پیروفسفوریلاز این محصول را به N-UDP - استیل گلوکزآمین تبدیل می‌کند. N-UDP - استیل گلوکزآمین و UDP-گلوکورونیک اسید به یکدیگر متصل می‌شوند و از طریق هیالورونیک اسید سنتتاز، هیالورونیک اسید را تشکیل می‌دهند<sup>۱۴</sup>.

هیالورونیک اسید می‌تواند توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها به نام هیالورونیداز تجزیه شود. حداقل هفت نوع آنزیم هیالورونیداز در بدن انسان وجود دارد که برخی از آن‌ها سرکوبگر تومور هستند. محصولات تخریب هیالورونان، الیگوساکاریدها و هیالورونان با وزن مولکولی بسیار کم، خواص ضد‌رگ‌زایی را نشان

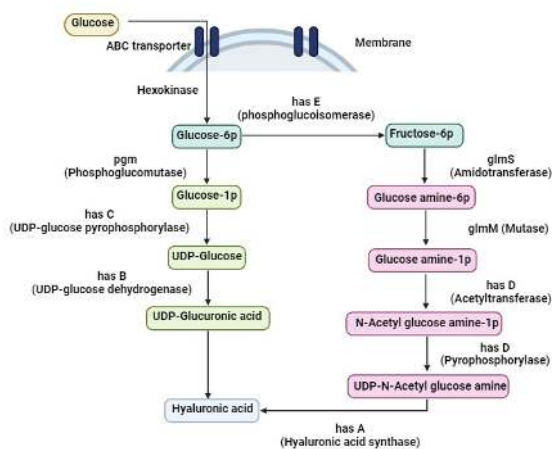


شکل ۱: واحد مونومر هیالورونیک اسید. یک واحد دی‌ساکارید متشکل از نمک سدیم D - گلوکورونیک اسید (سمت چپ) و N - استیل - D - گلوکزآمین (راست) که توسط یک پیوند گلیکوزیدی بتا - ۱ و ۳ و دو واحد دی‌ساکارید توسط یک پیوند گلیکوزیدی بتا - ۱ و ۴ به هم متصل شده‌اند.

### بیوسنتز هیالورونیک اسید در بدن

هیالورونیک اسید حاوی دی‌ساکاریدهای تکرارشونده  $\beta 4$  - گلوکورونیک اسید -  $\beta 3$  - N - استیل گلوکزآمین است و توسط هیالورونان سنتتاز ساخته می‌شود، گروهی از پروتئین‌های غشایی یکپارچه که زنجیره‌ای با طول کاملاً مشخص و یکنواخت هیالورونیک اسید را تولید می‌کند<sup>۱۲</sup>. سه نوع هیالورونان سنتتاز ۱، ۲ و ۳ در مهره‌داران وجود دارد که هر کدام به طویل شدن پلیمر هیالورونیک اسید کمک می‌کند<sup>۱۳</sup>. آنزیم هیالورونان سنتتاز پیش‌سازهای UDP - قند را به هیالورونیک اسید پلیمریزه می‌کند.

پیش‌سازهای هیالورونیک اسید توسط فسفریله کردن گلوکز توسط هگزوکیناز سنتز و گلوکز - ۶ - فسفات تولید می‌شود که پیش‌ساز اصلی هیالورونیک اسید است. سپس، دو مسیر برای سنتز UDP-N - استیل گلوکزآمین و UDP - گلوکورونیک اسید در نظر گرفته می‌شود که هر دو برای تشکیل هیالورونیک اسید وارد واکنش می‌شوند. گلوکز - ۶ - فسفات با استفاده از فسفوگلوکو ایزومراز به فروکتوز - ۶ - فسفات یا با استفاده از  $\alpha$  - فسفوگلوکوموتاز به گلوکز - ۱ - فسفات تبدیل می‌شود که در هر دو



شکل ۲: مکانیسم بیوسنتز هیالورونیک اسید در بدن.

دارد و با پشتیبانی ساختاری و ایجاد یک محیط بهینه برای مهاجرت و تکثیر سلولی به بهبود زخم کمک می‌کند. تنظیم التهاب و پاسخ‌های ایمنی در طول فرآیند بهبودی نیز یکی دیگر از وظایف هیالورونیک اسید در بدن است.<sup>۲۰</sup> هیالورونیک اسید به حفظ یکپارچگی فیبرهای کلاژن و الاستین پوست که مسئول خاصیت ارتجاعی و انعطاف‌پذیری آن هستند، کمک می‌کند.<sup>۲۱</sup> این ترکیب خواص آنتی‌اکسیدانی دارد که به محافظت از پوست در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد و عوامل محیطی مانند اشعه UV و آلودگی کمک می‌کند و می‌تواند موجب کاهش استرس اکسیداتیو و علائم پیری ناشی از آن مانند بروز خطوط ریز و چین‌وچروک شود.<sup>۲۲</sup>

### فیلرهای پوستی بر مبنای هیالورونیک اسید

فیلرهای هیالورونیک اسید در حال حاضر به‌طور مشابه اما با برخی تفاوت‌های متمایز تولید می‌شوند. این فیلرها ممکن است از منابع حیوانی یا غیرحیوانی مشتق شوند. منابع حیوانی هیالورونیک اسید با جداکردن و خالص‌سازی آن از تاج خروس به‌دست می‌آید. اگر بیماران نادری به پروتئین‌های باقیمانده پرندگان که ممکن است در این محصول وجود داشته باشد حساس باشند، ممکن است واکنش آلرژیک ایجاد کنند. فیلرهایی که حاوی هیالورونیک اسیدهای تثبیت‌شده غیرحیوانی هستند، از تخمیر باکتری استرپتوکوک *equisimilis* تهیه می‌شوند.

همچنین ممکن است حاوی مقادیر کمی از پروتئین‌های باکتریایی باشند و نباید در بیماران مبتلا به حساسیت بیش‌ازحد شناخته‌شده به باکتری‌های استرپتوکوک یا گرم مثبت استفاده شوند. تنها هیالورونیک اسیدهای با منشأ حیوانی موجود در بازار از خانواده Hylaform هستند که در حال حذف‌شدن می‌باشند. به‌زودی، تنها محصولات موجود هیالورونیک

می‌دهند.<sup>۱۵</sup> علاوه‌بر این، مطالعات اخیر نشان داده است که قطعات هیالورونان، ۹ مولکول با وزن مولکولی بالا، می‌توانند پاسخ‌های التهابی را در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در آسیب بافتی و پیوندهای پوستی ایجاد کنند.<sup>۱۶</sup> هنگامی که هیالورونیک اسید تجزیه می‌شود، قطعات کوچک‌تر آن می‌تواند توسط عروق لنفاوی از پوست پاک شوند. همچنین سلول‌های پوستی مانند فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌توانند قطعات هیالورونیک اسید را از طریق اندوسیتوز تجزیه کنند. این سلول‌ها گیرنده‌های خاصی مانند CD44 و گیرنده‌های تحرک با واسطه هیالورونان را بیان می‌کنند که به هیالورونیک اسید متصل شده و درونی‌سازی آن را تسهیل می‌سازند.

هنگامی که هیالورونیک اسید وارد سلول می‌شود، می‌تواند به‌طور آنزیمی توسط هیالورونیداز تجزیه یا از طریق مسیرهای تخریب لیزوزومی پردازش شود.<sup>۱۷</sup> هیالورونیک اسید می‌تواند حتی تحت تخریب اکسیداتیو در حضور گونه‌های فعال اکسیژن قرار گیرد. گونه‌های فعال اکسیژن که به‌عنوان محصولات جانبی متابولیسم سلولی یا به‌دلیل قرارگرفتن در معرض عوامل محیطی مانند اشعه ماوراءبنفش تولید می‌شوند، می‌توانند با مولکول‌های هیالورونیک اسید واکنش داده و باعث تخریب آن‌ها شوند.<sup>۱۸</sup>

### هیالورونیک اسید و نقش آن در پوست

هیالورونیک اسید نقش بیولوژیکی مهمی در پوست دارد. یکی از عملکردهای اصلی آن حفظ رطوبت پوست است. این ترکیب توانایی فوق‌العاده‌ای در نگهداری مولکول‌های آب دارد که به مرطوب نگه‌داشتن و انعطاف‌پذیری پوست کمک می‌کند. هیالورونیک اسید به‌عنوان یک مرطوب‌کننده عمل می‌کند، رطوبت را از محیط جذب و آن‌را به پوست متصل می‌کند و از کم‌آبی بدن جلوگیری می‌نماید.<sup>۱۹</sup> هیالورونیک اسید در فرآیندهای ترمیم بافت نیز نقش

دو اتصال‌دهنده عرضی مورد‌استفاده در فیلرهای پوستی هیالورونیک اسید موجود در بازار عبارتند از ۱ و ۴ - بوتان‌دیول دی‌گلیسیدال اتر و دی‌وینیل سولفون. هر دو با هیدروکسیل روی زنجیره‌های هیالورونیک اسید واکنش می‌دهند و نتایج مشابهی را در کاهش سرعت تخریب آنزیمی و رادیکال‌های آزاد فیلرهای پوستی پس از تزریق به پوست نشان می‌دهند.<sup>۱۱</sup>

### انواع فیلرهای پوستی هیالورونیک اسید

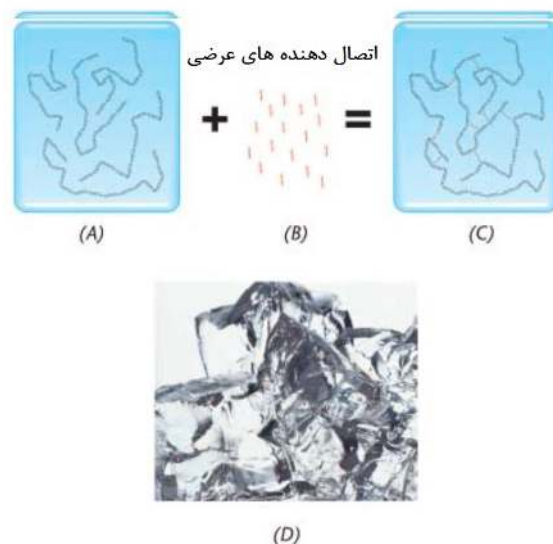
هیالورونیک اسید بدون شک پرمصرف‌ترین ماده فیلر بافت نرم در سراسر جهان است، با وجود این واقعیت که برای حفظ بهبود زیبایی نیاز به تزریق مجدد آن می‌باشد. هیالورونان یک ترکیب طبیعی است بنابراین، به متابولیسم توسط آنزیم هیالورونیداز درون‌زا حساس است از این رو، به‌طور کلی طول عمر آن بین ۶ تا ۱۲ ماه نشان داده‌شده است. علاوه بر این، اگرچه فیلرهای هیالورونیک اسید ارزش زیادی در بازگرداندن حجم صورت دارند، اما اثرات تحریک زیستی طولانی‌مدت آن‌ها محدود است. در حال حاضر تمام فیلرهای هیالورونیک اسید موجود توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت، به‌ویژه چین‌های نازولبلیال استفاده می‌شوند که مشخصات این محصولات در جدول ۱ به‌طور مختصر شرح داده‌شده‌اند.<sup>۳۵</sup>

در اوایل دهه ۲۰۰۰، جست‌وجو برای مواد فیلر زیست‌تخریب‌پذیر با پروپایل‌های ایمنی مناسب و عملکرد طولانی‌مدت منجر به توسعه نسل جدیدی از فیلرهای محرک کلاژن شد. محرک‌های کلاژن زیست‌تخریب‌پذیر جدیدترین فیلرهای پوستی نسل بعدی هستند که بافت پوست اطراف را برای سنتز کلاژن جدید تحریک می‌کنند. فیلرهای پوستی مبتنی بر پلی‌کاپرولاکتون در سال ۲۰۰۹ به بازار زیبایی معرفی شدند که نشان‌دهنده کلاس جدیدی از

اسید با منشأ باکتریایی خواهد بود. هر شرکتی محصول هیالورونیک اسید خود را با روش متفاوتی تولید می‌کند؛ اما تمامی آن‌ها با مخلوط کردن فرم پودری هیالورونیک اسید با آب برای ایجاد یک محلول شروع می‌شوند.<sup>۲۳</sup>

### فناوری اتصال عرضی پلیمرهای هیالورونیک اسید

یک سری از تغییرات شیمیایی و پردازش باید برای هیالورونیک اسید اعمال شود تا فرمولاسیون مفیدی برای فیلرهای پوست ایجاد شود. برای غلبه بر عدم ماندگاری هیالورونیک اسید بدون پیوند، تولیدکنندگان فیلرهای پوستی از پیوند یا اتصالات عرضی استفاده می‌کنند. اتصال‌دهنده‌های عرضی زنجیره‌های پلیمری هیالورونیک اسید را به یکدیگر متصل می‌کنند که یک «شبکه» پلیمری شکل می‌گیرد و مایع چسبناک را به ژل تبدیل می‌نمایند (شکل ۳)<sup>۱۱ و ۲۴</sup>.



شکل ۳: ژل هیالورونیک اسید. زنجیره‌های پلیمری، هیالورونیک اسید محلول هیالورونیک اسید (A) را به ژل (C) تبدیل می‌کند. مولکول‌های عرضی (B) زنجیره‌های پلیمری هیالورونیک اسید را برای ایجاد یک شبکه (C) متصل می‌کنند که به صورت ماکروسکوپی به صورت یک توده ژل (D) ظاهر می‌شود.

جدول ۱: فیلرهای هیالورونیک اسید مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>۲۶</sup>.

محصول	محتوای فعال	سازنده	تاریخ تأیید	ویژگی‌های تأییدشده جهت استفاده
ژل تزریقی RESTYLANE	هیالورونیک اسید	Q-med Ab	۲۰۰۳	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های بینی)
HYLAFORM (HYLAN B GEL)	هیالورونیک اسید اصلاح‌شده با منشأ پرنده	Genzyme Biosurgery	۲۰۰۴	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های بینی)
ژل تزریقی CAPTIQUE	هیالورونیک اسید	Genzyme Biosurgery	۲۰۰۴	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های بینی)
ژل تزریقی RESTYLANE	هیالورونیک اسید	Medicis Aesthetics Holdings, Inc	۲۰۰۵	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های بینی)
JUVEDERM 24HV و JUVEDERM 30 و JUVEDERM 30HV	هیالورونیک اسید	Allergan	۲۰۰۶	استفاده در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های نازولیبیال)
ELEVESS	هیالورونیک اسید با لیدوکائین	Anika Therapeutics	۲۰۰۶	استفاده در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های نازولیبیال)
PREVELLE SILK	هیالورونیک اسید با لیدوکائین	Genzyme Biosurgery	۲۰۰۸	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید (مانند چین‌های بینی)
ژل تزریقی RESTYLANE	هیالورونیک اسید	Medicis Aesthetics Holdings, Inc	۲۰۱۱	بزرگ کردن لب در افراد بالای ۲۱ سال
BELOTERO BALANCE	هیالورونیک اسید با لیدوکائین	Merz Pharmaceuticals	۲۰۱۱	تزریق به بافت صورت برای صاف کردن چین‌وچروک‌ها، به‌خصوص در اطراف بینی و دهان (چین‌های بینی)
ژل تزریقی RESTYLANE-L	هیالورونیک اسید با لیدوکائین	Medicis Aesthetics Holdings, Inc	۲۰۱۲	تزریق در درم میانی تا عمق برای اصلاح چین‌وچروک‌های متوسط تا شدید صورت (مانند چین‌های بینی) و برای بزرگ کردن لب در افراد بالای ۲۱ سال
JUVEDERM VOLUMNA XC	هیالورونیک اسید با لیدوکائین	Allergan	۲۰۱۳	برای تزریق عمیق (زیرپوستی و/یا فوق پریوستال) برای بزرگ کردن گونه برای اصلاح کمبود حجم مربوط به سن در وسط صورت در بزرگسالان بالای ۲۱ سال
RESTYLANE SILK	هیالورونیک اسید و لیدوکائین	Valeant Pharmaceuticals North America /LLC Medicis	۲۰۱۴	مناسب برای بزرگ کردن لب و کاشت پوستی برای اصلاح ریتیدهای اطراف دهان (چروک‌های اطراف لب) در بیماران بالای ۲۱ سال

بدن به دی‌اکسیدکربن و آب تجزیه شده و پس از آن بدون هیچ‌گونه اثری از بین می‌روند. اگر از پلی‌کاپرولاکتون در ترکیب فیلر استفاده شده باشد، موجب تحریک تولید کلاژن I و اطمینان حاصل می‌شود که بیماران حتی پس از حل شدن فیلر، بافت پوستی حجیم‌تری خواهند داشت. پلیمر پلی‌کاپرولاکتون به گونه‌ای طراحی شده است که امکان

فیلرهای پوستی محرک کلاژن هستند. این ترکیب یک پلیمر پزشکی نرم است که به‌طور کلی در بخیه، ارتوپدی، داروسازی و مهندسی بافت استفاده می‌شود.<sup>۲۷</sup>

پلی‌کاپرولاکتون به‌طور همگن در یک مخلوط ژل متشکل از گلیسرین و نمک بافر و کربوکسی متیل سلولز ترکیب می‌شود که همگی به‌طور طبیعی توسط

بدین‌منظور در ادامه به بررسی فیلرهای مبتنی‌بر هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون برای کاربردهای زیبایی پوست در مطالعات بین‌المللی جهت ارزیابی فرایندهای مورد‌استفاده برای بهبود فیلرهای پوستی پرداخته‌شده است.

### مروری بر مطالعات انجام‌شده

در مطالعه Cabral و همکاران<sup>۳۸</sup>، به بررسی اثرات فیلرهای پوستی هیالورونیک اسید و پلی-L - لاکتیک اسید بر روی سنتز کلاژن در شرایط *in vitro* و *in vivo* پرداخته شد. نتایج آن‌ها نشان داد که فیلر پوستی پلی-L - لاکتیک اسید اثر بالقوه نامطلوبی بر فنوتیپ فیبروبلاست دارد و می‌تواند منجر به عوارض بالینی گردد. در مقابل، هیالورونیک اسید اثرات مطلوبی از جمله تکثیر سلولی بالاتر و سنتز کلاژن نوع I بر روی فنوتیپ فیبروبلاست را از خود نشان داد. علاوه‌بر این، مکمل هیالورونیک اسید موجب افزایش تکثیر و زنده‌ماندن فیبروبلاست و افزایش کلاژن نوع I بدون ایجاد التهاب ظاهری برخلاف پلی-L - لاکتیک اسید شد. هم‌چنین، تجزیه‌وتحلیل بافت‌شناسی، حضور سلول‌های چندهسته‌ای را تنها در گروه پلی-L - لاکتیک نشان داد که بیانگر یک واکنش نامطلوب بالقوه است.

Kim و همکاران<sup>۳۹</sup>، به مقایسه کارایی و مشخصات ایمنی دو فیلر هیالورونیک اسید و فیلر کامپوزیت هیالورونیک اسید - پلی‌نوکلئوتید پرداختند. ویژگی‌های این دو فیلر با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی و رئومتری مقایسه و هیچ تفاوت مورفولوژیکی بین آن‌ها مشاهده نشد. با این حال، فیلر هیالورونیک اسید - پلی‌نوکلئوتید مقادیر ویسکوزیته و الاستیسیته بالاتری دارد و مهاجرت سلولی بالاتری را در مقایسه با فیلر هیالورونیک اسید ایجاد نمود و موجب تحریک سنتز کلاژن بهتر در فیبروبلاست انسان و موش شد. فیلرهای هیالورونیک اسید و هیالورونیک

مهاجرت ژل به بافت‌های مجاور و در نتیجه ایجاد غیرقرینگی در صورت را به حداقل می‌رساند<sup>۳۰-۳۸</sup>.

پلی‌کاپرولاکتون از ۵۰-۲۵ میکروسفر و یک هیدروژل کربوکسی متیل سلولز تشکیل‌شده است<sup>۳۱</sup> (شکل ۴) و به‌طور گسترده برای درمان چین‌وچروک و تقویت بافت نرم استفاده می‌شود. میکروسفرها یا ذرات از فاگوسیتوز شدن توسط ماکروفاژها جلوگیری می‌کنند و آن‌ها را قادر می‌سازد تا اثر پایداری داشته باشند<sup>۳۲</sup>. زنجیره‌های پلی‌کاپرولاکتون از طریق هیدرولیز تحت شکافتگی زنجیره قرار می‌گیرند و اسید هیدروکسی کاپروئیک و آب تشکیل می‌شود که از طریق مسیرهای متابولیک جذب شده و به‌آسانی دفع می‌شوند<sup>۳۳،۳۴</sup>. طول عمر پلی‌کاپرولاکتون بسته به زنجیره پلیمری ممکن است تا ۴ سال طول بکشد<sup>۳۵،۳۶</sup>.

با این حال، یکی از معایب اصلی فیلر پلی‌کاپرولاکتون فروخته‌شده در بازار این است که یک دوره تأخیر با کاهش حجم پس از ماه اول دارد. در ابتدای تزریق، حامل مبتنی‌بر کربوکسی متیل سلولز حجم را حفظ می‌کند؛ اما حجم آن در عرض ۱ ماه کاهش می‌یابد و تولید کلاژن برای ۲-۳ ماه دیگر متوقف می‌شود بنابراین، بسیاری از بیماران در دوره میانی روتوش دریافت می‌کنند<sup>۳۷</sup>.



شکل ۴: فیلر پوستی پلی‌کاپرولاکتون در هیدروژل کربوکسی متیل سلولز.

اسید - پلی نوکلئوتید از نظر ایمنی و دوام مشابه بودند؛ اما فیلهر هیالورونیک اسید - پلی نوکلئوتید باعث کاهش بیان پتانسیل گیرنده گذرای وانیلوئید ۴ و واکنش‌های تحریکی کمتری پس از تزریق شد. به‌طور کلی، این مطالعه نشان داد که فیله‌های ترکیبی هیالورونیک اسید - پلی نوکلئوتید پتانسیل تحریک رشد فیبروبلاست، تسهیل رشد حجمی و ترویج بازسازی پوست را دارند و جایگزینی امیدوارکننده برای فیله‌های سنتی هیالورونیک اسید می‌باشند.

در مطالعه‌ای با عنوان «ایمنی و اثربخشی طولانی‌مدت کانتورینگ پیشانی با فیلهر پوستی پلی کاپرولاکتون» Bae و همکاران<sup>۳۵</sup>، ایمنی و اثرگذاری بزرگ‌کردن پیشانی توسط فیلهر پوستی پلی کاپرولاکتون ارزیابی گردید. جمعیت مورد مطالعه شامل ۵۸ بیمار (۵۷ زن، ۱ مرد، ۰/۲٪) در رده سنی ۶۵-۲۰ سال بود که بین اکتبر ۲۰۱۳ و اکتبر ۲۰۱۵ تحت عمل بزرگ‌کردن پیشانی با استفاده از فیلهر پلی کاپرولاکتون قرار گرفتند. پزشکان از مقیاس جهانی بهبود زیبایی شناسی (aesthetic improvement scale - GAIS Global) برای این ارزیابی در ۱، ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از عمل استفاده نمودند. میانگین امتیاز GAIS در ماه‌های ۱، ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ به ترتیب  $2/38 \pm 0/77$ ،  $2/14 \pm 0/95$ ،  $2/50 \pm 0/76$ ،  $2/45 \pm 0/52$  و  $2/33 \pm 0/50$  بود. نمرات به‌طور قابل توجهی از ۱-۳ ماه افزایش یافت و در ۲۴ ماه ثابت ماند که بیانگر اثربخشی آرایشی مطلوب طولانی‌مدت فیلهر پوستی پلی کاپرولاکتون برای بزرگ‌کردن پیشانی است.

در مطالعه Galadari و همکاران<sup>۴۰</sup>، یک فیلهر پلی کاپرولاکتون زیست تحریک‌کننده جدید را با یک فیلهر هیالورونیک اسید تثبیت‌شده غیرحیوانی برای درمان چین‌های نازولیبیال مقایسه نمودند. در این مطالعه ۴۰ بیمار ۶۰-۳۱ سال با چین‌های نازولیبیال متوسط تا شدید مورد بررسی قرار گرفتند. اثربخشی با استفاده از مقیاس درجه‌بندی شدت چین‌وچروک و

مقیاس GAIS ارزیابی شد و ایمنی آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفت. پس از ۶، ۹ و ۱۲ ماه پس از درمان، چین‌های نازولیبیال تحت درمان با فیلهر پوستی پلی کاپرولاکتون، بهبودهای آماری قابل توجهی را در مقیاس درجه‌بندی شدت چین‌وچروک و بهبود بیشتری در مقیاس GAIS در مقایسه با چین‌های نازولیبیال درمان‌شده با فیلهر هیالورونیک اسید تثبیت‌شده غیرحیوانی نشان دادند. نتایج نشان داد که هر دو محصول به یک اندازه ایمن و قابل تحمل هستند و فیله‌های پوستی بر پایه پلی کاپرولاکتون عملکرد طولانی‌تری نسبت به فیلهر هیالورونیک اسید تثبیت‌شده غیرحیوانی در درمان چین‌های نازولیبیال دارند و بیمارانی که درمان فیلهر پوستی غیردائمی را برای اصلاح چین‌های نازولیبیال با اثر زیبایی طولانی‌مدت در نظر می‌گیرند، ممکن است که فیلهر پلی کاپرولاکتون به‌جای فیلهر هیالورونیک اسید تثبیت‌شده غیرحیوانی انتخاب کنند.

Moers-Carpi و همکاران<sup>۴۱</sup> در سال ۲۰۱۳، ایمنی و اثربخشی دو فرمول پلی کاپرولاکتون، پلی کاپرولاکتون ۱- و پلی کاپرولاکتون ۲- را جهت اصلاح چین‌های بینی طی یک دوره ۲۴ ماهه ارزیابی نمودند. هر دو فرمول پلی کاپرولاکتون میزان رضایت بالا و ثابتی را در طول مدت مطالعه نشان دادند. افراد تحت درمان با پلی کاپرولاکتون ۱- و پلی کاپرولاکتون ۲- احتمال بازگشت برای درمان‌های اضافی را در ۲۴ ماه نشان دادند که نشان‌دهنده رضایت و آمادگی بالا برای تکرار درمان‌ها است. زمان جذب زیستی خاص فرمول پلی کاپرولاکتون انتخاب‌شده، همراه با فرآیند نئوکلاژنز القایی، منجر به نتایج طولانی‌تر در مقایسه با فیله‌های پوستی معمولی شد. وجود میکروسفرها و جذب تدریجی حامل ژل توسط ماکروفاژها یک داربست سه‌بعدی ایجاد نمود که میکروسفرها را محکم و منجر به اصلاح فوری چین‌وچروک‌ها و چین‌ها پس از تزریق گردید. این مطالعه داده‌های آماری خاصی در مورد اثربخشی فرمول‌های پلی کاپرولاکتون از نظر اصلاح

در مورد ساخت و شناسایی فیلرهای هیالورونیک اسید/ پلی‌کاپرولاکتون برای اطمینان از ایمنی، کارایی و عملکرد بهینه آن‌ها ضروری است. توسعه فرمول‌های سفارشی و پایدار را امکان‌پذیر می‌سازد، طول عمر و دوام را بهبود می‌بخشد، مطالعات مقایسه‌ای را تسهیل می‌کند و نوآوری را در این زمینه هدایت می‌کند.

در مجموع و با توجه به مطالعات پیشین، استفاده از هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون با توجه و با رعایت چند نکته ذکر شده، می‌تواند پتانسیل بسیار بالا و اثرات قابل‌توجهی داشته باشند. در بین مقالات انجام شده، با توجه به میانگین مثبت نتایج، به‌نظر می‌رسد که فیلرهای حاوی هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون می‌تواند تا حد قابل‌قبولی در زیبایی پوست مؤثر باشد و در مطالعه مروری حاضر با نتیجه‌گیری از مطالعات پیشین، مزیت‌های خوب فیلرهای حاوی هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون نسبت به هر ترکیب به‌تنهایی و کیفیت پارامترهای زندگی تأیید می‌شود.

چین و چروک یا رتبه‌بندی رضایت بیمار ارائه نکرد.

Figueiredo و همکاران<sup>۴۲</sup>، آزمایشی با هدف ارزیابی ایمنی و اثربخشی فیلر پوستی پلی‌کاپرولاکتون به‌منظور جوان‌سازی دست انجام دادند. این مطالعه شامل درمان پشت هر دست پنج نفر با ۱ میلی‌لیتر فیلر پوستی بود. نتایج نشان داد که رضایت بیماران با میزان ۸۲ درصد در ۲۴ هفته ثابت و بالا بود. هم‌چنین احتمال بازگشت بیماران برای تکرار درمان به‌طور متوسط ۸۸ درصد بود. آزمودنی‌ها و پزشکان بهبودهایی را در ظاهر دست در مقایسه با پیش از درمان در طول دوره پیگیری ۲۴ هفته‌ای گزارش کردند. داده‌های این مطالعه آزمایشی کوچک نشان می‌دهد که فیلر پوستی بر پایه پلی‌کاپرولاکتون، ایمن، قابل‌تحمل و برای جوان‌سازی دست مؤثر است.

نتیجه اینکه تحقیقات در مورد ساخت و شناسایی فیلرهای مبتنی بر هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون برای کاربردهای زیبایی پوست در سال‌های اخیر توجه بسیاری را به خود جلب کرده است در نتیجه، تحقیق

## References

1. Li XZ, Chiang CF, Lin YH, et al. Safety and efficacy of hyaluronic acid injectable filler in the treatment of nasolabial fold wrinkle: A randomized, double-blind, self-controlled clinical trial. *J Dermatol Treat* 2023; 34: 2190829.
2. Ogilvie P, Thulesen J, Leys C, et al. Expert consensus on injection technique and area-specific recommendations for the hyaluronic acid dermal filler VYC-12L to treat fine cutaneous lines. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020: 267-74.
3. Murthy R, Roos JC, Goldberg RA. Periocular hyaluronic acid fillers: Applications, implications, complications. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30: 395-400.
4. Witmanowski H, Błochowiak K. Another face of dermal fillers. *Postepy Dermatol Alergol* 2020;37: 651-59.
5. Khateri Roodbordeh M, Hassanzadeh Nemat N. Synthesis and evaluation of nanohydrogel film containing polyvinyl alcohol/hyaluronic acid/zinc oxide for wound dressing. *J Dermatol Cosmet* 2021;11: 67.
6. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, et al. Hyaluronic Acid: A powerful biomolecule with wide-ranging applications: A comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2023;24: 10296.
7. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: A key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules* 2021;11: 1518.
8. Yasin A, Ren Y, Li J, et al. Advances in hyaluronic acid for biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10: 910290.

9. Czumbel LM, Farkasdi S, Gede N, et al. Hyaluronic acid is an effective dermal filler for lip augmentation: A meta-analysis. *Front surg* 2021;8: 681028.
10. Wu GT, Kam J, Bloom JD. Hyaluronic acid basics and rheology. *Clin Plast Surg* 2023; 50: 391-98.
11. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10: 35-42.
12. Sze JH, Brownlie JC, Love CA. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *Biotech* 2016;6: 1-9.
13. Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration. *PNAS* 2002;99: 3609-14.
14. Moreno-Camacho CA, Montoya-Torres JR, Jaegler A, et al. Sustainability metrics for real case applications of the supply chain network design problem: A systematic literature review. *J Clean Prod* 2019;231: 600-18.
15. Matou-Nasri S, Gaffney J, Kumar S, et al. Oligosaccharides of hyaluronan induce angiogenesis through distinct CD44 and RHAMM-mediated signalling pathways involving Cdc2 and  $\gamma$ -adducin. *Int J Oncol* 2009;35: 761-73.
16. Tesar B, Jiang D, Liang J, et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *AJT* 2006;6: 2622-635.
17. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011;91: 221-64.
18. Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, et al. Hyaluronan and reactive oxygen species signaling- novel cues from the matrix?. *Antioxidants* 2023;12: 824.
19. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol* 2012;4: 253-58.
20. Dovedytis M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. *Eng Regen* 2020;1: 102-13.
21. Baumann L, Bernstein EF, Weiss AS, et al. Clinical relevance of elastin in the structure and function of skin. *Aesthet Surg J Open Forum* 2021.
22. Bravo B, Correia P, Goncalves Junior JE, et al. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther* 2022;35: e15903.
23. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol* 1998;16: 41-6.
24. Nemati NH, Moghadam KR, Afra N. Optical, morphological, and thermal properties of polymer nanocomposite films and coatings. *Polymer nanocomposite films and coatings*. Elsevier; 2024: 71-101.
25. Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: A comprehensive review. *Facial Plast Surg* 2009;25: 086-094.
26. Abduljabbar MH, Basendwh MA. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *JDDS* 2016;20: 100-106.
27. Angelo-Khattar M. Objective Assessment of the long-term volumizing action of a polycaprolactone-based filler. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022: 2895-901.
28. Chong C, Wang Y, Fathi A, et al. Skin wound repair: Results of a pre-clinical study to evaluate electropulsed collagen-elastin-PCL scaffolds as dermal substitutes. *Burns* 2019;45: 1639-648.

29. Christen M-O, Vercesi F. Polycaprolactone: How a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. *Clin Cosm Invest Dermatol* 2020; 31-48.
30. Lin SL, Christen MO. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol* 2020;19: 1907-914.
31. Hassanzadeh Nemati N, Mirhadi S. Study on polycaprolactone coated hierarchical meso/macroporous titania scaffolds for bone tissue engineering. *Int J Eng* 2022;35: 1887-894.
32. Wortsman X, Quezada N. Ultrasound morphology of polycaprolactone filler. *J Ultrasound Med* 2017;36:2611-615.
33. Haghani N, Hassanzadeh Nemati N, Khorasani MT, et al. Fabrication of polycaprolactone/heparinized nano fluorohydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering uses. *Int J Polym Mater Polym Biomater* 2023: 1-12.
34. Najjari ST, Asefnejad A, Abadi PGS, et al. Tri-layered polycaprolactone/taxol/gelatin/5-FU nanofibers against MCF-7 breast cancer cells. *J Polym Environ* 2023: 1-12.
35. Bae B, Lee G, Sewoong O, et al. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. *Dermatol Surg* 2016;42: 1256-60.
36. Haddad S, Galadari H, Patil A, et al. Evaluation of the biostimulatory effects and the level of neocollagenesis of dermal fillers: A review. *Int J Dermatol* 2022;61: 1284-88.
37. Kim JS, In CH, Park NJ, et al. Comparative study of rheological properties and preclinical data of porous polycaprolactone microsphere dermal fillers. *J Cosm Dermatol* 2020;19: 596-604.
38. Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, et al. Effect of hyaluronic acid and poly-l-lactic acid dermal fillers on collagen synthesis: an in vitro and in vivo study. *Clin Cosm Invest Dermatol* 2020: 701-10.
39. Kim JH, Kwon T-R, Lee SE, et al. Comparative evaluation of the effectiveness of novel hyaluronic acid-polynucleotide complex dermal filler. *Sci Rep* 2020;10: 5127.
40. Galadari H, van Abel D, Al Nuami K, et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *J Cosm Dermatol* 2015;14: 27-32.
41. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg* 2013;39: 457-63.
42. Figueiredo VM. A five-patient prospective pilot study of a polycaprolactone based dermal filler for hand rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 2013;12: 73-7.

---

---

# A review of hyaluronic acid/polycaprolactone dermal fillers for skin beauty applications

Nahid Hassanzadeh Nemati, PhD\*  
Kimia Rezaie Moghadam, MSc

Department of Biomedical Engineering,  
Faculty of Applied Medical Sciences and  
Technologies, Islamic Azad University,  
Science and Research Branch, Tehran, Iran

Received: Apr 14, 2024  
Accepted: May 09, 2024  
Pages: 31-42

Cosmetic dermatology has seen significant advancements in developing new materials and techniques to enhance skin beauty and combat signs of aging. One notable development is creating and analyzing fillers made by combining hyaluronic acid and polycaprolactone. This innovative filler type has gained popularity due to its unique properties, exceptional skin rejuvenation capabilities, and effectiveness in facial contouring. This study gathered information on dermal fillers and the effects of using hyaluronic acid and polycaprolactone by referencing papers from various databases such as Civilica, PubMed, Google Scholar, Science Direct, and SID. The authors conducted a study to explore the benefits and drawbacks of utilizing hyaluronic acid and polycaprolactone and their impact on filler durability and injectability. Research conducted by experts and studies on cosmetic fillers has highlighted the positive effects of hyaluronic acid and polycaprolactone, two powerful substances widely discussed in the beauty industry. Further research could improve the understanding and utilization of hyaluronic acid/polycaprolactone fillers, enhancing skin cosmetic treatments and increasing patient satisfaction.

**Keywords:** filler, hyaluronic acid, polycaprolactone, skin

**Corresponding Author:**

Nahid Hassanzadeh Nemati, PhD

Shohaday-e- Hesarak Blvd., Daneshgah  
Sq., Sattari Hiwghway, Islamic Azad  
University, Science and Research Branch,  
Tehran, Iran  
Email: nahid\_hassanzadeh@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

---

Copyright © 2024 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

**2024, Volume 15, Number 1**