

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OTOLOG DOLGU MADDESİ OLARAK PLAZMANIN JEL
FORMUNUN (PLAZMAJEL) KIRIŞIKLIKLARA
UYGULANDIKTAN SONRA SÜREYE GÖRE ETKİNLİK VE
TOLERANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN
Dr. Hande AKINCI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2009

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OTOLOG DOLGU MADDESİ OLARAK PLAZMANIN JEL
FORMUNUN (PLAZMAJEL) KIRIŞIKLIKLARA
UYGULANDIKTAN SONRA SÜREYE GÖRE ETKİNLİK VE
TOLERANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Hande AKINCI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilgün ATAKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde destek ve katkılarını esirgemeyen, başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Nilgün Atakan olmak üzere, Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin istatistiki değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Harika Gözükkara'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Akıncı H, Otolog dolgu maddesi olarak plazmanın jel formunun (Plazmajel) kırıxıklıklara uygulandıktan sonra süreye göre etkinlik ve toleransının değerdendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2009. Plazmajel kişinin kendi kanından hazırlanan otolog dolgu maddesidir. Bu çalışmanın amacı yüz kırıxıklıklarında Plazmajel'in süreye göre etkinlik ve toleransını değerdendirmektir. Çalışmamıza toplam 30 kadın gönüllü katıldı. Gönüllüler uygulama öncesi 15 kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 1 kez, ikinci gruba ise 1 ay arayla 2 kez uygulama yapıldı. Gönüllülerin uygulama öncesi ve sonrası, 1. ve 3. aylarda fotoğrafları çekildi. Uygulamadan 1 ay ve 3 ay sonraki değerdendirme için "Plazmajel'in Süreye Göre Etkinlik Skoru" oluşturuldu. Bu skora göre, "etkinlik kayboldu"= < %10, "etkinlik azalarak devam ediyor"= % 10-49, "etkinlik belirgin olarak devam ediyor"= % 50-100 şeklinde derecelendirildi. Kırıxıklık bölgeleri "Fitzpatrick Kırıxıklık Skalası'na" göre hafif, orta, derin şeklinde sınıflandırıldı. Çekilen fotoğraflar karşılaştırılarak iki araştırmacı tarafından yapılan değerdendirme sonuçlarının ortalamaları alındı. Ayrıca "Gönüllü Anket Formu" gönüllüler tarafından dolduruldu. Çalışma sonuçlarına göre, gönüllülerin yaş ortalaması 48.87±4.55 yılı. Birinci uygulamadan 1 ay sonraki değerdendirmede 16 gönüllüde (% 53.3) Plazmajel'in etkinliği % 1-49 oranında, ikinci gruba yapılan ikinci uygulamadan 1 ay sonraki değerdendirmede, 9 gönüllüde (% 60) etkinliğin % 1-49 oranında, 5 gönüllüde (% 33.3) etkinliğin % 50-100 oranında devamlılık gösterdiği saptandı. Grup 2'nin ikinci uygulamasından 3 ay sonraki değerdendirmesinde 5 gönüllüde (% 33.3) etkinlik %1-49 oranında devam ederken, grup 1'in 3 ay sonraki değerdendirmesinde etkinliğin kaybolduğu gözlemlendi. Grup 1 ve 2'nin süreye göre uygulama etkinlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Plazmajel uygulanan bölgelerden glabella ve nazolabial oluk için kırıxıklık derinliği ile süreye göre uygulama etkinliğinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Anket sonuçlarına göre, gönüllülerin %94.4'ü Plazmajel'i güvenilir buldukları için tercih etmekteydi. Bu sonuçlara göre Plazmajel güvenilir bir üründür, ikinci uygulama etkinliği arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: otolog, dolgu maddesi, plazma

ABSTRACT

Akıncı H, Evaluation of efficiency and tolerance of gel form of plasma (Plasmagel), following application in facial wrinkles. Thesis from Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, 2009.

Plasmagel is an injectable autologous soft tissue filler, extracted from one's own blood. The aim of this study is to evaluate efficiency and tolerance of Plasmagel regarding duration of application. Thirty women volunteers were included in the study, aged 40-60 years (mean 48.8 ± 4.5 years). The patients divided into two groups before application. Plasmagel was applied once in the first group and twice in the second group at first and third month after application. Before and after the applications digital photographs of the whole group were taken. "Efficiency score of Plasmagel regarding duration of application" was set in order to evaluate the efficiency at first and third month of application. The score was defined as; "disappearance of efficiency = $< 10\%$, decreased efficiency = $10-49\%$, significantly efficient = $50-100\%$ ". Areas of wrinkles were scored as shallow, medium and deep according to the "Fitzpatrick Wrinkles Scale". Photographs were evaluated independently by two researcher and average of the scores were recorded. Volunteers were asked to fill the "Volunteers Questionnaire Forms". The study revealed that at the first month of application, the efficiency was $10-49\%$ in 16 of 30 volunteers. However, in the second group who had application time points 1 and 3 months, efficiency score was $10-49\%$ ve $50-100\%$ in 9 volunteers (60%) and 5 volunteers (33.3%) respectively. Evaluation 3 months after the second application of group 2, it was shown that efficiency still continued $10-49\%$ in 5 volunteers (33.3%) whereas efficiency disappeared totally in the first group at the same time point. A statistically significant difference ($p < 0.05$) was detected when the scores of two group were compared. However, no statistically difference ($p > 0.05$) was found regarding the wrinkle width and efficiency scores of wrinkle areas (glabella versus nasolabial sulcus). Based on the questionnaire records 94.4% of the volunteers have declared that Plasmagel is safe and they prefer to use. We conclude that Plasmagel is a safe product and second application increases efficiency.

Key words: autologous, filler, plasma

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kırışıklık.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Kırışıklığın Tedavisi	2
2.2. Dolgu Maddeleri (DM).....	3
2.2.1. Tanım.....	3
2.2.2. Dolgu Maddelerinin Tarihçesi.....	3
2.2.3. Dolgu Maddelerinin Dermatolojide Kullanım Endikasyonları.....	4
2.2.4. İdeal Dolgu Maddelerinin Özellikleri	4
2.2.5. Dolgu Maddelerinin Çeşitleri.....	4
2.2.5.1. Elde Edildiği Kaynağa Göre Dolgu Maddeleri	4
2.2.5.2. İçerdiği Ürüne Göre Dolgu Maddeleri	6
2.2.6. Dolgu Maddelerinin Komplikasyonları	15
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	17

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	17
3.3. Etik Kurul İzni.....	17
3.4. Çalışma Protokolü.....	18
3.4.1. Plazmajel'in Hazırlanması.....	20
3.4.2. Plazmajel'in Uygulanması.....	21
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	21
4. BULGULAR.....	23
4.1. Genel Bulgular.....	23
4.2. Doktor Gözlem Bulguları.....	23
4.3. Anket Bulguları.....	32
4.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER.....	54

SİMGE VE KISALTMALAR

Arkadaşları	: Ark
Bakınız	: Bkz
Botulinum toksin	: BT
Dolgu maddeleri	: DM
Food and drug administration	: FDA
Glikoz amino glikan	: GAG
Hemotoksilen eozin	: HE
Herpes Simpleks Virüs	: HSV
Hiyalüronik asit	: HA
Human immunodeficiency virus	: HIV
Kalsiyum hidroksiapatit	: CaHA
Miligram	: mg
Mililitre	: ml
Milimetre	: mm
Plasmagel	: PG
Polimetil metakrilat	: PMMA
Polimorfonükleer lökosit	: PMNL
Santigrad derece	: °C
Ultraviyole	: UV
Unite	: U

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Plazmajel'in hazırlanması.....	19
Şekil 4.1. Grup 2'nin 1. ve 2. Uygulamasından Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliklerinin Yüzde Dağılımı.....	28
Şekil 4.2. Grup 2'nin 2.Uygulamadan Bir Ay Sonra ve Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliklerinin Yüzde Dağılımı.....	29
Şekil 4.3. Grup 1'in Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliği İle Grup 2'nin 2. Uygulamadan Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliğinin Yüzde Dağılımı.....	29
Şekil 4.4.Grup 1'in Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliği İle Grup 2'nin 2. Uygulamadan Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliğinin Yüzde Dağılımı.....	30
Şekil 4.5. Grup 1 İle Grup 2'nin Tekrar Uygulatma İsteğinin Dağılımı.....	34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Plazmajel'in Süreye Göre Bir Ay Sonraki Etkinlik Skoru	19
Tablo 3.2. Plazmajel'in Süreye Göre Üç Ay Sonraki Etkinlik Skoru	19
Tablo 4.1. Uygulama Bölgesi	23
Tablo 4.2. Uygulama Yapılan Kırışıklık Bölgesinin Kırışıklık Düzeyine Göre Dağılımı.....	24
Tablo 4.3. Birinci Uygulamadan Bir Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı	25
Tablo 4.4. Birinci Uygulamadan Üç Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı	26
Tablo 4.5. İkinci Uygulamadan Bir Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı	27
Tablo 4.6. İkinci Uygulamadan Üç Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı	28
Tablo 4.7. Akut Yan Etkiler	32
Tablo 4.8. Birinci Uygulama Etki Süresi	32
Tablo 4.9. İkinci Uygulama Etki Süresi	33
Tablo 4.10. Birinci ve İkinci Uygulamanın Dağılımı	33

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 3.1. Plasmajel'in uygulanması.....	21
Fotoğraf 4.1. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri).....	35
Fotoğraf 4.2. Uygulamadan Hemen Sonrası (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri).....	35
Fotoğraf 4.3. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge).....	36
Fotoğraf 4.4. Uygulamadan Hemen Sonrası (Nazolabial bölge).....	36
Fotoğraf 4.5. Uygulama Öncesi (Glabella).....	37
Fotoğraf 4.6. Uygulamadan Hemen Sonrası (Glabella).....	37
Fotoğraf 4.7. Uygulama Öncesi (Alın bölgesi).....	38
Fotoğraf 4.8. Uygulamadan Hemen Sonrası (Alın bölgesi).....	38
Fotoğraf 4.9. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri).....	39
Fotoğraf 4.10. Uygulamadan Hemen Sonrası (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)	39
Fotoğraf 4.11. İkinci Uygulamadan iki ay sonra (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri).....	39
Fotoğraf 4.12. Uygulama sonrası üç günde dermiste perivasküler alanlarda miks tipte iltihabi hücre infiltrasyonu.....	40
Fotoğraf 4.13. Uygulama sonrası üç günde derin dermiste kollajen lifleri arasında ödem ve subkutan yağ dokusunun histopatolojik görüntüsü.....	40
Fotoğraf 4.14. Perivasküler alanda polimorfonükleer lökosit.....	41
Fotoğraf 4.15. Perivasküler alanda eozinofil.....	41
Fotoğraf 4. 16. Onuncu günde perivasküler alanlarda lenfosit infiltrasyonu.....	41
Fotoğraf 4. 17. Onuncu günde derin dermis ve subkutan yağ dokusunun histopatolojik görüntüsü.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırışıklıklar yaşlanmanın gözle görülen en önemli belirtisidir. Kırışıklık oluşumunda yaş, genetik, ultraviyole ışınlar, yerçekimi, çevresel faktörler, hormonal değişiklikler, beslenme ve sigara gibi birçok neden rol oynar. İnsanlar tarafından pek istenmeyen bu yaşlanma belirtilerinin ortadan kaldırılması ve daha genç bir görünümün elde edilmesi için bilim adamları yıllardır uğraş vermektedir. Bu amaçla cerrahi veya cerrahi olmayan birçok yöntem geliştirilmiştir. Cerrahi uygulamalara göre daha ekonomik ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle DM (dolgu maddeleri) kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmıştır (1).

Bugüne kadar yumuşak dokunun arttırılması için çok sayıda DM geliştirilmiştir. İdeal DM kolay uygulanabilir ve uzun etkili olmalı, doku içinde yer değiştirmemeli, oda ısısında depolanabilmeli, teratojenik, karsinojenik ve alerjik olmamalı, uygulama sonrası yan etkiler geliştirmemelidir. Günümüzde DM amacıyla kolajen, hiyalüronik asit, otolog yağ transplantasyonu, silikon, kalsiyum hidroksiapatit gibi birçok ürün kullanılmaktadır, ancak bu ürünler ideal DM'nin tüm özelliklerini içermemektedir (2-6).

Dolgu maddelerinin önemli komplikasyonu olan alerjik reaksiyonu önlemek ancak alıcının dokusuna en çok benzerlik gösteren madde ile mümkündür. Bunun için AutologenTM, IsologenTM, Plazmajel gibi otolog DM üretilmiştir (7). Plazmajel dışındaki diğer ürünlerin elde edilmesi zor ve oldukça pahalıdır. İnsan kanından istenilen miktarda üretilebilen, alerjik olmayan, kolay uygulanabilir ve ucuz bir ürün olan Plazmajel oldukça avantajlı bir ürün gibi görünmesine rağmen, bu ürün ile ilgili çok az sayıda çalışma olması nedeniyle etkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (8).

Bu prospektif çalışmada insan kanından elde edilen Plazmajel'in otolog DM olarak uygulama sonrası süreye göre kırışıklıklar üzerindeki etkisinin ve tolere edilebilirliğinin saptanması amaçlanmıştır. Elde edilen verilerin ışığında, Plazmajel diğer DM ile kıyaslanabilecek; böylece Plazmajel'in diğer DM'ne karşı avantaj ve dezavantajları saptanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırışıklık

2.1.1. Tanım

İnsan derisi üç tabakadan oluşur. Epidermis, en üstteki tabaka olup vücut için bariyer görevini üstlenmiştir. Dermis, epidermin altındaki tabakadır. Kolajen ve hiyalüronik asit (HA) dermisteki en önemli ekstraselüler matriks elemanıdır. Kolajen dermise gerginlik verirken, HA su tutarak derinin nemini ve dolgun görünümünü sağlar. Subkutan yağ dokusu ise dermin altında yer alır ve deriye şekil verir (3, 4).

Deri yaşlanması derideki kolajen, HA ve yağ dokusunun azalmasıdır. Bu durum kırışıklık adı verilen ince veya derin çizgilerin oluşmasına neden olur. Yüzeysel dermal hasar ince çizgilere, dermin orta ve derin kısmı ile subkutan yağ dokusunun hasarı derin kırışıklıklara (oluklar) neden olur. Kırışıklıkların oluşmasında UV hasarı, hiperdinamik yüz hareketleri, sigara, alkol, uyuma şekli rol oynamaktadır (3, 9). Kırışıklıklar statik (durağan) ve dinamik (hareketli) olmak üzere ikiye ayrılır. Dinamik kırışıklıkların temel nedeni mimik hareketleridir (9).

Kırışıklıkların değerlendirilmesinde çeşitli skollama yöntemleri geliştirilmiştir. Fitzpatrick ve ark.'nın 1996 yılında geliştirdiği skollama yöntemi hastaların fotoğraflarına göre belirlenmiş oldukça kolay ve basit bir yöntemdir. Bu skollamada kırışıklıklar hafif, orta ve derin olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (10).

2.1.2. Kırışıklığın Tedavisi

- **Profilaksi:** En önemli koruyucu önlem güneşe maruz kalmaktan kaçınmaktır. Sigara içmemek, antioksidan vitamin ve mineral desteği almak ekstraselüler matriks dejenerasyonunu ve serbest radikal oluşumunu azaltır .

- **Topikal tedaviler:** Retinoid, hidroksi asit gibi hücre yenileyicileri içeren nemlendirici krem ve losyonlar, kimyasal soyucular, dermabrazyon ve lazer tedavisi bu grupta yer almaktadır .
- **Cerrahi:** “Rhytidectomy” denilen germe ve kaldırma operasyonu kırışıklığın tedavisinde etkili bir yöntem olup blefaroplasti, kaş kaldırma, orta yüz bölgesinin kaldırılması, tüm yüz kaldırılması gibi cerrahi işlemleri içermektedir. Cerrahi olmayan yöntemlere göre daha invaziv ve pahalıdır.
- **Enjekte edilebilir maddeler:** Dinamik kırışıklıkların tedavisinde kullanılan paralitik maddeler ve statik kırışıklıkların tedavisinde kullanılan DM bu grupta yer alır. Birçok hasta invaziv olmaması nedeniyle bu yöntemleri daha çok tercih etmektedir (9).

2.2. Dolgu Maddeleri

2.2.1. Tanım

Dermis ve subkutan yağ dokusunun kaybı ile oluşan statik kırışıklıkları, defektleri ve travma sonucu oluşan skarları doldurarak düzeltmek için enjekte edilen ürünlere DM denilmektedir (7, 9).

2.2.2. Dolgu Maddelerinin Tarihçesi

- Yağ transplantasyonu: 1893’te Neuber ilk kez yüz defektlerinde otolog yağ dokusunu DM olarak kullanmıştır. 1990’da Zocchi yağ dokusunda otolog kolajen üretimini gerçekleştirmiştir (11).
- Silikon: 1940’larda ilk likid silikon enjeksiyonu Japonya’da yapılmıştır. 1963’te Conway ve Goulian yüz ve memede silikon enjeksiyonu ile dolgu yapmışlardır (12).
- Kolajen: 1950’de Gottlieb jelatin matriks implantı (Fibrel™) geliştirmiştir. 1970’lerde Knopp ve arkadaşları (ark.) sığır kolajenini DM olarak denemişlerdir (13).

2.2.3. Dolgu Maddelerinin Dermatolojide Kullanım Endikasyonları

Akne ve travma sonucu oluşan deprese skarlar, yaşlanma nedeniyle oluşan yüzeysel ve derin kırışıklıklar, morfea ve HIV'e sekonder oluşan lipoatrofi ve diğer lipoatrofilerde, nazal deformite, dudak, yanak ve çene dolgunlaştırma gibi durumlarda DM kullanılmaktadır. Dolgu maddesi deri yüzeyinde kaybolan simetri ve volümü yeniden sağlayarak etki gösterirler (14).

2.2.4. İdeal Dolgu Maddelerinin Özellikleri

- İmmünojenik, enfeksiyöz, pirojenik, teratojenik olmamalıdır.
- Kolay uygulanabilmelidir.
- Uzun etkili olmalıdır.
- Uygulandığı bölgeden göç etmemelidir.
- Pahalı olmamalıdır.
- Güvenilir olmalıdır.
- Oda ısısında depolanıp taşınabilmelidir.
- Raf ömrü uzun olmalıdır.

Piyasada çok sayıda DM olmasına karşın bu özelliklerin tümünü taşıyan DM henüz mevcut değildir (9, 15).

2.2.5. Dolgu Maddelerinin Çeşitleri

2.2.5.1. Elde Edildiği Kaynağa Göre Dolgu Maddeleri:

- Allojenik ürünler
- Ksenojenik ürünler
- Sentetik ürünler
- Otojenik (otolog) ürünler

Allojenik Ürünler: Kadavradan elde edilen aselüler dermal matriks elemanları olan kolajen, elastin ve proteoglikanları içerir. Elde edilen bu doku enfeksiyon etkenlerinden ve rejeksiyona yol açan hücresel elemanlardan uzaklaştırıldığında güvenilir bir ürün olmaktadır (16, 17). Alerji testine gerek yoktur. Tekrarlayan uygulamalar etki süresini uzatabilir. Ürün aylar sonra doku tarafından emilerek ortadan kaldırılır. Unutulmaması gereken çok titiz taramalardan geçirilse de virus ve prion geçişinin olabileceğidir (9). Allojenik ürünlerin otolog insan doku kolajenine göre avantajı daha kolay ulaşılabilir ve maliyetinin daha ucuz olmasıdır (18).

Ksenojenik Ürünler: Hayvan kaynaklı kolajenden oluşmaktadır. İnsan kolajenine oldukça benzerlik gösterse de geç tip hipersensitivite reaksiyonuna yol açabileceğinden deri alerji testi yapılması gerekmektedir. Hastaların yaklaşık % 3'ünde deri testi sonucu pozitifdir, % 1.2'sinde ise deri testi negatif olmasına karşın hipersensitivite reaksiyonu görülür. Hayvan kaynaklı kolajen de aylar içinde absorbe olarak kaybolur (9). Hiyalüronik asit tür veya doku spesifitesi göstermediğinden insanlarda hipersensitiviteye yol açmayan ksenojenik bir üründür (19-21).

Sentetik Ürünler: Doğal ürünlere göre kolay emilmeyen, uzun etkili maddelerdir. İlk sentetik DM likid silikondur. Emilmesi, uzak bölgelere göç etmesi, immünolojik reaksiyon ve granülom oluşturmaları dezavantajlarıdır. Diğer sentetik maddelerden yapısı mikrokürecikler şeklinde olan polimetil metakrilat (PMMA), hidroksiapatit, polietilen ve dekstrandır. Yeni ürünler olan hidrojel hidrofilik polimer yapısında olup volüm arttırıcı özelliğe sahiptir. Avantajı elastikiyetinin normal dokuya benzer olmasıdır. Polilaktik asit, poliakrilamid, polialkilimid mevcut hidrojelldir (9).

Otojenik (Otolog) Ürünler: Hasta kaynaklı DM doku uygunluğu en fazla olanlardır. Bununla birlikte elde ediliş şekli, ömrü ve hastaya kazandırdığı görünüm önemlidir. Örneğin otolog yağ elde edilmesi "liposuction" yolu ile yapılırsa hasta morbiditesine neden olabilir. Otolog plazma elde edilmesi hastaya en az zarar veren yöntemdir. Flebotomi ile elde edilen hasta plazması çeşitli işlemlerden geçirilerek DM elde edilir. Plazmajel ve FibrelTM plazmadan üretilen ürünlerdir. Bu ürünler kolay elde edilir, sonuç çabuk alınır; ancak hızlı emilime uğrar. Hastanın derisinden punch biyopsi

ile alınan fibroblastların in vitro kültüre edilmesi ve tekrar dokuya enjekte edilmesi de başka bir otojenik yöntemdir. Enjekte edilen fibroblastlar dokuda ekstraselüler matriks üretimini arttırarak doku yenilenmesini sağlarlar. Bu yöntemin dezavantajı oldukça pahalı olması ve kültürün üretilmesinin uzun sürmesidir (9).

2.2.5.2. İçerdiği Ürüne Göre Dolgu Maddeleri:

- Kolajen içeren Dolgu Maddeleri
- HA içeren Dolgu Maddeleri
- Sentetik içerikli Dolgu Maddeleri
- Kolajen dışı otolog Dolgu Maddeleri

2.2.5.2.a. Kolajen İçeren Dolgu Maddeleri: Kolajen dermisin major yapısal elemanı olup deriye gerginlik ve destek verir. Erişkin dermal matriksinde % 80 tip I kolajen, % 15 tip III kolajen bulunur (7, 22). Kolajen dermal fibroblastlarca alfa prokolajen şeklinde sentezlenir ve hidrosilasyon aşamasından sonra kolajen fibrilleri oluşur. Yaşla birlikte fibroblastlarda kolajen sentezi azalır. Ayrıca ultraviyole ışığının (UV) etkisiyle matriks metalloproteinazları (kolajenaz) aktive olur, kolajen yıkımı ve düzensiz kolajen liflerinin oluşumu gerçekleşir. Böylece deri kalınlığı azalır ve atrofi meydana gelir (22).

Kolajen içeren 4 tip dolgu maddesi vardır (7);

1. Ksenojenik kolajen (sığır ve domuz kolajeni)
2. Allojenik kolajen (insan dokusundan elde edilen)
3. Otojenik kolajen (hastanın kendi dokusundan veya kültüre fibroblastlarından elde edilen)
4. Diğer kolajen içeren ürünler

1. Ksenojenik Kolajen: Sığır kolajeni en çok kullanılan DM'dir. Zyderm ITM, Zyderm IITM, ZyplastTM adlarıyla bulunmaktadır. Kolajenin en antijenik bölgesi olan son bölgesi sindirim yoluyla uzaklaştırılır, ardından fosfatla tamponlanmış fizyolojik tuzlu su içinde çeşitli konsantrasyonlarda süspansiyon haline getirilir (23). Zyderm I %

3.5, Zyderm II % 6.5 sığır kolajeni içerir. Zyplast % 3.5 sığır kolajeni ve kolajene çapraz bağlanmış % 0.075 glutaraldehid içermektedir ki; bu da kolajen fibrillerinin ömrünü uzatır (7, 23). Her bir üründe % 95 tip I, % 5 tip II kolajen bulunur. Zyderm I ve Zyderm II yüzeysel çizgiler, glabellar çizgiler, horizontal alın çizgileri, kaz ayağı, ince perioral çizgiler gibi yüzeysel kırışıklıklarda ve skarlarda kullanılır. Zyplast ise nazolabial oluklar, derin akne skarları, dudak vermillion sınırı gibi derin kırışıklıklarda kullanılır. Sığır kolajeninin etki süresi yaklaşık 3 ay olup, kolajenaz enzimi tarafından yıkılır (24). Sığır kolajenine karşı hipersensitif olan ve olmayan reaksiyonlar gelişebilir. Ekimoz, bakteriyel enfeksiyonlar, herpes virus enfeksiyonları, kist ve abse gelişimi, ödem, lokal nekroz hipersensitif olmayan reaksiyonlardır. HSV enfeksiyonu için profilaktik antiviral tedavi kullanılabilir. Zyplast'ın glabellar bölgeye uygulanılmasından kaçınmak bu bölgede gelişecek lokal nekroz riskini ortadan kaldırır (18). Sığır kolajeni yabancı ürün olduğu için hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir. Genel popülasyonun % 3'ünde sığır kolajenine karşı reaksiyon gelişebilmektedir (7). Bu nedenle uygulama öncesinde iki deri testi yapılması gerekmektedir. Tedaviden 2 ve 6 hafta önce önkol volar bölgesine 0.3 ml Zyplast (22), 0.1 ml Zyderm intradermal olarak tuberkülün enjektörüyle enjekte edilir. Test 48-72 saat sonra okunur; ancak 4 hafta sonra uygulanan alan tekrar kontrol edilir. Test bölgesinde eritem, kaşıntı, ödem, endurasyon görülürse test pozitif olarak yorumlanır. Hala reaksiyon yoksa test negatif olarak değerlendirilir (7, 25, 26).

2. Allojenik Kolajen: İnsan kaynaklı kolajenden elde edilen ürünlerdir. Deri testi gerekli değildir. AllodermTM, DermologenTM / DermoplastTM, CymetraTM ve FascianTM bu grupta yer alır (7, 16, 17).

- **AllodermTM:** Doku bankasında saklanan kadavra kaynaklı kolajendir. Hücrelerden ve enfeksiyon etkenlerinden arındırılmış olarak hazırlanır (7). Alloderm hazırlanırken epidermis çıkarılır, dermisteki hücreler ayıklanır; ancak bazal membran korunur. Bu da hastanın kendi fibroblastlarının ve endotel hücrelerinin revaskülarizasyonuna ve implantın konak dokusuyla birleşmesine yardım eder. Kullanılacak graft, epidermis ve dermisteki hücreler ayrıldıktan sonra ekstraselüler matriks proteinlerine zarar vermeden kurutulur ve yapraklar halinde kullanılır. Kullanımdan önce yapraklar % 0.9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu ile rehidrate

edilir. Yumuşayan doku yuvarlanarak silindir haline getirilir ve istenilen miktarda kesilir. Uygulama öncesi anestezi gerekmektedir. Silindir şeklindeki implantın iki ucuna suture atıldıktan sonra uygulanacak bölgede oluşturulan tünele yerleştirilir ve insizyon suturela kapatılır. İşlem sonrası buz kompresi yapılmalıdır.

Alloderm'in kozmetik amaçlı kullanım endikasyonları dudak kalınlaştırılması, nazolabiyal kıvrımlar, deprese skarlar ve nazal kontür defektlerinin doldurulmasıdır. Etki yaklaşık 1 yıl sürmektedir. Ürünün istenilen boyutta kullanılması, uygulanan dokuya uyum sağlaması, kolay yerleştirilmesi, kalıcılığının uzun süreli olması, inflamasyon ve enfeksiyon riskinin az olması avantajlarıdır (22, 27-33).

- **Dermologen™**: İnsan doku matriks implantı olup kolajen, elastin, glikozaminoglikanlardan oluşan aselüler bir üründür. Alerjik reaksiyon riskinin olmadığı söylene de Dermologen kutularının içinde 0.1 ml'lik test meteryali bulunmaktadır. Dermologen, nazolabiyal kıvrımlar, vermilyon atrofisi, glabellar çizgiler, deprese skarlarda kullanılır. Perioral ve periorbital ince çizgilenmelerde çok ideal bir madde değildir; çünkü ciltte boncuk benzeri görünüme yol açabilmektedir. Etki süresinin 3-6 ay sürdüğü belirtilmektedir. Maksimum düzelme için birkaç ayda 2-3 enjeksiyon uygulanması gerekmektedir. Raf ömrü 6 ay kadar olup, sığır kolajenine göre daha pahalıdır. Maksimum etki için tekrarlayan uygulama gerektirmesi pahalı oluşu, raf ömrünün kısa oluşu dezavantajlarıdır (7, 16, 34).

- **Dermoplast™**: Bazal membran (tip IV kolajen) içermeyen dermal implanttır. Bazal membran içermemesi nedeniyle otoimmün hastalık riski taşımadığı belirtilmektedir. DM konak dokuya absorbe olan sutureler yoluyla aktarılır. Nazolabial oluklar, dudak kalınlaştırılması, nazal defektlerde ve lipodistrofilerde kullanılır (7).

- **Cymetra™**: Allodermin enjekte edilebilir formudur. Kolajen, elastin ve glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşur. Toz halinde bulunan Cymetra™ 330 mg'lık örnekler halinde ve 1-2 cc'lik enjektörle paketlenmiştir. Uygulama öncesi deri testi gerektirmemektedir. Maddenin subdermise uygulanması önerilmektedir. Dudak kalınlaştırılması, nazolabial oluklar, ağız köşeleri, akne ve travma skarları, fasiyal lipoatrofi uygulama alanlarıdır. Etkisi 3-9 ay kadar sürmektedir (7, 25, 34, 35).

- **Fascian™**: İnsan kadavrasının fasyasından elde edilen bu madde gerekli işlemlerden (sterilizasyon ve enfeksiyon taraması) geçirildikten sonra dondurularak kurutulur. Travma sonrası oluşan skarlarda, kırışıklıklarda, nazolabial sulkuslarda,

dudak dolgunlaştırılmasında, lipodistrofide ve dorsal nazal deformitelerde kullanılır. Etki süresi 4 aydan uzundur. (7, 36).

- **Cosmoderm™ I-II, Cosmoplast™:** Kolajenden üretilmiş yeni bir allojenik üründür. İn vitro ortamda kültüre fibroblastlardan elde edilir. Cosmoderm I 35 mg/ml, Cosmoderm II 65mg/ml fosfatla tamponlanmış kolajen içerir. Cosmoplast, 35 mg/ml kolajenin glutaraldehid ile çapraz bağlanmış formudur. Orta ve derin kırışıklıklarda, burun deformitelerinde, dudak kalınlaştırılmasında kullanılmaktadır. Etki süresi yaklaşık 4-7 aydır (7, 22).

3. Otolog Kolajen: Hastanın kendi dokusundan elde edilen kolajendir. İmmünolojik ve enfeksiyöz komplikasyon riski olmadığından ideal ürünlerdir (7).

- **Autologen™:** Vücudun bir bölgesinden derin dermal yapıları içerecek şekilde alınan dokudan elde edilen kolajendir. Laboratuvarında işlenmek üzere dondurulmuş doku gönderilir. 1 ml'de % 3.5 kolajen içeren süspansiyon elde edilir. Uygulama yüzeysel ve derin dermise yapılır. Autologen'in 2-3 hafta arayla birden fazla enjeksiyonu ile etkinin daha iyi olacağı belirtilmektedir. Maddenin hazırlanışının zor ve pahalı olması, doku az alınırsa yeterli miktarda DM elde edilememesi gibi dezavantajları vardır. Autologen insanın kendi ürünü olması nedeniyle iyi tolere edilir, yan etkisi yoktur. Alerji testi gerekmez. Yüzdeki kırışıklıklarda 3 ya da daha fazla enjeksiyondan 1 yıl sonra % 75 düzelme bildirilmiştir (7, 37, 38).

- **İsologen™:** Hastanın kendi fibroblastlarının laboratuvarında çoğaltılmasıyla elde edilen fibroblast süspansiyonudur. Fibroblast kültürünü oluşturmak için 6 hafta süre gereklidir. Solüsyonun 24 saat içinde dokuya verilmesi gerekir. 2-3 hafta ara ile 2-4 enjeksiyon önerilir. Kişinin dokusuna aktarılan fibroblastlardan yeni kolajen üretimi için 3-4 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Deri testi gerektirmeyen ürünün yan etkisi de yoktur. Etki süresi 36-48 aya kadar devam ettiği belirtilmektedir (7, 39, 40). İsologen doku mühendisliğinin bir ürünüdür ve bu alandaki gelişmeler ile ileride ideal dolgu maddesi üretimi mümkün olabilecektir.

4. Diğer Kolajen Ürünleri:

- **Fibrel™:** Domuz kolajeni, ε-aminokaproik asit ve hastanın kendi plazmasından oluşur. Domuz kolajeni ve ε-aminokaproik asit toz şeklinde

hazırlanmıştır. Hastadan elde edilen plazma ile karıştırılarak DM elde edilir. Deri testi gereklidir. Etki süresi 3 ay-1 yıldır (7).

- **Artecoll™**: Polimetilmetakrilat (PMMA) mikrohemişferleri ile sığır kolajen solüsyonundan oluşan kombinasyondur.

- **Artefill™**: % 20 PMMA mikrohemişferleri ve % 80 sığır kolajeninden oluşur.

- **Endoplast-50™**: Sığır kolajeni ve elastini içerir. Birden fazla uygulama kolajen oluşumunu uyarır. Etki 8-12 ay devam eder.

- **Atelokolajen™**: % 2 monomoleküler sığır kolajen solüsyonudur.

- **Resoplast™ (Rofil)**: % 3.5 ya da % 6.5 monomerik kolajen solüsyonu içerir.

- **Fibroquel™ (Aspid)**: Sadece Brezilya'da mevcut domuz kolajenidir.

- **Rekombinan kolajen**: Korneal implantlar, kemik ve tendon kolajeni üretmek için faz I ve faz II çalışmalarının devam ettiği kolajen ürünü olup, henüz DM formu mevcut değildir (7).

- **İnsan plasentası ve umbilikal kordundan elde edilen kolajen ve proteoglikanlar**: Henüz tam gelişmemiş bir ürün olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde ürünün kullanımı tartışmalıdır (7).

2.2.5.2.b. Hiyalüronik Asit İçeren Dolgu Maddeleri: HA bağ dokusunun ekstraselüler matriksinde bulunan GAG ailesinden mukopolisakkarittir. Tekrarlayan D-glukuronik asit, N-asetil-D-glukozamin monosakkarit ünitelerinden oluşur. GAG esas olarak dermal fibroblastlar tarafından sentez edilir. Yüksek oranda su tutma kapasitesi vardır. Hücre hareketini, fonksiyonunu ve doku gelişimini düzenler. Yaş ilerledikçe HA miktarı dermiste azalır, buna bağlı olarak dermis su tutma kapasitesi azalır ve kırışıklık oluşur. Doğal HA deriye uygulandığında birkaç gün içinde hiyalüronidaz enzimi tarafından yıkılır. Moleküler yapısı çözünür küçük moleküllerle çapraz bağlanarak değiştirilirse dokuda kalıcılığı artar (7, 41). HA parçalandığında metabolitleri karaciğer tarafından ortadan kaldırılır ve herhangi bir toksik madde açığa çıkmaz. HA tür ya da doku spesifitesi özelliği göstermez. HA'nın partikül büyüklüğüne göre ince ve derin kırışıklıklar için uygulanması belirlenebilir. Dudak kalınlaştırma, yüzdeki kırışıklıklar, atrofik skarlarda kullanımı uygundur. Deri testi gerektirmemesi ve güvenli olması nedeniyle kolajene göre daha avantajlıdır (7, 41-43).

- **Restylane™**: Sodyum klorür ve 20 mg/ml HA içerir. Streptokokal fermantasyon yoluyla elde edilir. Üretim tarihinden itibaren 1 yıl süreyle saklanabilir. Ambalaj açıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır. Restylane'nin partikül büyüklük farkına göre çeşitleri vardır:

Restylane Fine Line (200.000 partikül/ml) yüzeysel kırışıklıklar için, Restylane (100.000 partikül/ml) sulkus ve orta derece kırışıklıklar için, Restylane Perlane (80.000 partikül/ml) derin kırışıklıklar için, Restylane Sub Q (4000 partikül/ml) yanak ve çenedeki kırışıklıklar için üretilmiştir (7, 44, 45).

- **Hylaform™ jel**: 5.5 mg/ml çapraz bağlanmış HA içerir. Horoz ibiğinden üretilmektedir. Etki süresi 6-9 ay kadardır. 1 yıl süreyle oda ısısında saklanabilir. Hylaform Fineline, (300 µm partikül büyüklüğü) yüzeysel kırışıklıklar için, Hylaform Reguler (500 µm) perioral ve fasiyal kırışıklıklar için, Hylaform Plus (700 µm) derin kırışıklıklar için kullanılmaktadır (7).

- **Rofilan™**: Bakteriyel fermantasyon yoluyla elde edilir. 20 mg/ml konsantrasyonda bulunur. % 60 HA, % 40 dekstran mikromolekülleri içermektedir. Etkisi 3 aydır.

- **Reviderm™**: 1 ml'de 20 mg HA, 25 mg dekstran, 9 mg sodyum klorür içerir. Bakteriyel fermantasyon yoluyla elde edilmektedir. Etkisi 12-24 ay süreyle devam etmektedir.

- **Juvederm™**: Bakteriyel fermentasyon yoluyla elde edilir. Ürünün 4 farklı formu vardır. Juvederm 18 ince çizgilerde kullanılır, Juvederm 24 ve 24 HV (High viscosity) orta derinlikteki çizgilerde, Juvederm 30 derin çizgilerde kullanılır. Etki süresi 6-9 ay kadardır (7, 45).

2.2.5.2.c. Sentetik İçerikli Dolgu Maddeleri: Bu ürünlerin avantajı daha uzun etkili olmalarıdır.

- **Likid silikon**: Silikon veya siloksan, oksijen atomlarının hidrokarbon gruplarına bağlanarak zincirler oluşturması ile meydana gelen dimetilsiloksanların uzun polimerleridir. Likid, jel veya katı halde olmasını zincir uzunluğu belirler (45, 46). Likid silikon şeffaf, renksiz, kokusuz, dokunuşta yağlı hissi veren bir maddedir. Oda ısısında uzun süre saklanabilir, yapısı mikroorganizmaların üremesi için elverişli değildir. Silikon enjeksiyonu dermis ve subkutan yağ dokusu arasına yapılır. Yaklaşık 1

ay sonra her mikrodamlacık tek kat fibroblast ve kolajen ile çevrelenir. Yeni kolajen oluşumu 1. ay sonunda % 50, 2. ay sonunda % 90, 3.ay sonunda % 100 olur ve kendini sınırlar (46). Kolajen oluşumu yavaşça olduğundan etki geç ortaya çıkar. Bu nedenle yeni tedavi seansı için en az 1 ay beklemek gerekir. Hemen sonuç isteyen hastalara bu tedavi önerilmemelidir. Uygulama için genellikle 27-30 gauge iğneler kullanılmaktadır ve geri çekme tekniği önerilir. orta yaşlı bir erişkinin yüz kırışıklığı için toplam 0.25-0.75 ml likid silikon uygulanır. Dudak dolgunlaştırmada, nazal asimetri, derin kırışıklıklar, lipoatrofilerde kullanılır. Alerjik olmadığı için deri testine gerek yoktur. Çevreye dağılma riski düşüktür. Likid silikon yabancı cisim granülomuna neden olabilir. Bunun esas sebebi silikonun saf olmaması, aşırı miktarda ve uygun olmayan yere enjeksiyon yapılmasıdır (46-48).

- **Bioplastique:** Polivinilprolidon jel içeren kalıcı DM'dir. 100-600 µm'lik partikül büyüklüğüne sahip silikon maddesi dokuya enjekte edildiğinde kolajen üretimini başlatır. 1 ml'lik 20 gauge iğne ucu olan enjektörler kullanılır. Subepidermal bölgeye enjeksiyon önerilmektedir. Yanak ve çene doldurmada, deprese skarlar, nazal deformitelerde, yarık dudak, lipoatrofide kullanılır (48).

- **Artecoll ve Artefill:** Kemik çimentosunda kullanılan PMMA mikroküreciklerinden oluşan DM'dir. İlk geliştirilen PMMA preparatı Arteplast yüzeyinin düz olmaması, elektrostatik enerji taşıması ve saf olmaması nedeni ile çok sayıda granülom gelişmesine sebep olmuştur. Daha sonra geliştirilen Artecoll ve en yeni formu Artefill'de molekül çok daha saflaştırılmış ve yüzeyi düzleştirilmiştir. Artecoll ve Artefill'de sığır kolajeni de bulunmaktadır. Ürünün enjekte edilmesinden sonraki geçici düzelme 2-4 hafta sonra kolajenin reabsorbe olmasıyla kaybolur. PMMA mikroküreciklerinin etrafı zamanla fibröz doku ile çevrelenir ve böylece kolajen sentezi uyarılarak etkinin kalıcılığı artar. Enjeksiyondan 4-6 hafta sonra enjeksiyon yerinde dolgunlaşma başlar. Tam etki için 2-3 enjeksiyon ve 1-2 yıl süre gerekebilir (49, 50). Derin dermise uygulama yapılır ve tünel tekniği önerilmektedir. Derin kırışıklıklar, yanak ve çene dolgunlaştırma, nazal deformiteler, perioral dudak çizgileri ve akne skarlarında kullanılmaktadır. Uygulama öncesi deri testi gereklidir. Nadir olmasına rağmen granülom gelişmesi korkulan bir yan etkidir. Bu maddenin en uzun etki süresi 10 yıldır (46).

• **Kalsiyum hidroksiapatit (CaHA):** Bu madde kemik ve dişin temel bileşeni olup DM olarak kullanımı yakın zamana dayanmaktadır. Piyasadaki formu;

Radiesse™: % 35 sentetik CaHA partikülleri içerir. Bu partiküller gliserin, sodyum karboksimetil selüloz ve su içeren bir taşıyıcı jel içinde bulunur. Ürün biyouyumludur, toksik değildir, yabancı cisim reaksiyonuna yol açmaz. Derin dermise enjeksiyon tavsiye edilir. Jel absorbe edilir, CaHA mikroküreciklerinin etrafında kolajen üretimi başlar. Eğer madde subperiostal alana verilirse kemik üretimini uyarabilir. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Akne skarları, kırışıklıklar, yanak ve çene dolgunlaştırmada kullanılmaktadır. Derin kırışıklıklarda tekrarlayan enjeksiyonlar gerekebilir. Etki süresi 2 yıldır (7, 46).

ilaktik asit: Polimerize laktik asit AIDS'le ilişkili lipodistrofilerde kullanılmak üzere üretilmiştir. Piyasadaki formu;

Newfill™ (Sculptra): Toz halinde bulunan polilaktik asittir. 5 ml steril su ile süspansiyon haline getirilerek kullanılır. Uygulama derin dermise önerilmektedir. DM etkisini kolajen sentezini uyararak gösterir. 12 haftada etki belirgin hale gelir. Kırışıklıklar, atrofik skarlar, yanak ve çene dolgunlaştırma, lipodistrofide kullanılmaktadır. Etki süresi 2-4 yıldır (7, 46).

• **Akrilik hidrojel:** Poligonal, saydam, düz yüzeyli bir maddedir. HA taşıyıcı içerir. HA bakteriyal fermentasyon yoluyla elde edilir. Piyasadaki formları;

Dermalive™/Dermadeep™: Dermalive 45-65 µm, Dermodeep 80-110 µm partikül büyüklüğüne sahip olup fagositoz için fazla büyük moleküllerden oluşur. Üründeki HA volümün %60'ını oluşturur ve 3 ay sonra doku tarafından absorbe edilir. Geri kalan %40'luk volüm absorbe olmayan akrilik hidrojelden oluşur ve kolajen sentezini uyarır. Fibrotik reaksiyon yaklaşık 3 ay sonra meydana gelir. Etkinin ortaya çıkması için seri uygulamalara (3-4 enjeksiyon) gerek vardır. Dermolive nazolabiyal oluklar, glabella, yüzdeki skarlar, kırışıklıklar, nazal deformitede kullanılır. Dermodeep ise çene ve yanak dolgunlaştırmada kullanılır. Etki süreleri 12 aydır.

• **Poliakrilamid:** Homojen, stabil, optimal viskozitede ve elastisitededir.

Aquamid™: % 2.5 poliakrilamid ve % 97.5 su içerir. Subkutan olarak enjekte edilir ve 15 gün aralarla enjeksiyon tekrarlanır. Dudak, yanak ve çene dolgunlaştırma, derin kırışıklıklarda kullanılmaktadır. Etki süresi 9 yıldır (7).

2.2.5.2.d. Otolog Dolgu Maddeleri (Kolajen Dışı Ürünler):

• **Otolog yağ dokusu:** Hastanın vücudunun bir bölgesinden alınan belli miktardaki yağ dokusundan elde edilen DM'dir. 1800'lü yıllarda yüz deformiteleri için kullanılmaya başlanan yağ dokusu yeni ve uzun etkili DM'lerin piyasaya çıkmasıyla önemini biraz yitirmiştir. Son yıllarda ise sentetik ürünlerdeki yan etkilerin artması nedeniyle otolog yağ dokusu DM olarak tekrar popülerite kazanmıştır (51). Lipoatrofi, derin kırışıklıklar, nazal deformiteler, lipoatrofi, deprese skarlar, dudak kalınlaştırılmasında kullanılmaktadır. İşlem öncesinde tromboembolik hastalık, kanama bozukluğu, immünsupresyon, ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. 10 cc'lik enjektör, 14 gauge iğne ucu veya kanüller kullanılarak yağ aspirasyonu yapılır. Serum fizyolojik ile yıkama işlemi sonrasında uygulanacak bölgeye (derin dermis - subkutan yağ dokusu) yelpaze şeklinde enjeksiyon yapılır. Transfer edilen doku bekletilmeden uygulanmalıdır yoksa yağ hücreleri parçalanabilir. İşlem sonrası yağ dokusunun enjekte edildiği bölgede 4 günden itibaren vaskülarizasyon başlar. 1 yılda %40 hacim kaybı meydana gelir. Geriye kalan yağ dokusu 2 yıl süreyle canlılığını korur. 3 ayda bir enjeksiyon tekrarı etkisin artması için önerilmektedir. Yağ elde edilmesi için uygun vücut bölgeleri; abdomen, uyluk, diz iç yüzü ve üst kol dış yüzüdür. Dokunun travmatize edilmemesine dikkat edilmelidir (52, 53). Otolog yağ dokusu alerjik olmayan, ucuz, kolay uygulanabilir bir DM olup granülom oluşma riski sentetik maddelere göre çok daha azdır.

• **Plazmajel:** Otolog yağ dokusu, fibroblast kültürü (Fibrel), otolog kolajen (Autologen) gibi diğer DM'nin elde edilmesinin zor olması ve zaman alması, cerrahi işlem gerektirmesi, pahalı olması gibi nedenler bilim adamlarını yeni otolog DM geliştirme arayışına sevketmektedir. Plazmajel, kişinin venöz kanından elde edilen plazmanın farklı sıcaklık derecelerinde ısıtılması ile elde edilen otolog DM'dir. Yüzeyel ve derin kırışıklıklarda, deprese skarlarda, dudak dolgunlaştırılmasında kullanılmaktadır. Etki süresi 6 hafta-6 ay kadardır. Yan etkisi yoktur. Maliyetinin ucuz olması, istenildiği kadar üretilmesi, üretme ve uygulama işleminin kolay olması avantajlarıdır (8).

2.2.6. Dolgu Maddelerinin Komplikasyonları :

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları: Şişlik, kızarıklık, gerginlik, ağrı, kaşıntı, ekimoz uygulamada beklenen yan etkiler olup hastaya önceden bu konuda bilgi verilmesi gerekir. İlk 7 gün içinde bu etkiler geçmektedir. Hastaya tedavi olarak nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar önerilebilir. İstenmeyen yerleşime bağlı yumrular meydana gelebilir. Bu durum daha çok maddenin yüzeysel enjeksiyonuna bağlıdır. HA'ya bağlı gelişirse masajla kolay bir şekilde tedavi edilebilir. Gerekirse hyalüronidaz enzimi enjekte edilebilir. Artecoll gibi kalıcı DM'leri kalıcı eritem, kaşıntı ve yumru oluşturabilir. Bu durumda topikal kortikosteroidler ve gerekirse intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Bazen yumrunun aspirasyon ve drenajı hatta cerrahi yöntemlerle alınması gerekebilir.

Ürün Sensitivitesi: Tüm DM uygulamalarından 48-72 saat sonra kızarıklık, sertlik, yanma oluşabilir. Nadir olarak anjioödem uygulamadan kısa bir süre sonra meydana gelebilir. Otolog DM'leri hariç diğer tüm DM'leri yabancı cisim reaksiyonu oluşturabilir. Hayvansal kaynaklı kolajen, sığır kolajeni ve PMMA içeren Artecoll, Artefill ve poli-L-laktik asit gibi kalıcı DM'lerinde yabancı cisim granülomu gelişebilmektedir. Bu durum insan kaynaklı kolajen ve HA'te daha nadir görülür. Granülom oluşumu genellikle enjeksiyondan 6 ile 24 ay sonra meydana gelir.

Enfeksiyon: Hastada tekrarlayan herpes virüs enfeksiyon öyküsü varsa DM bu enfeksiyonu tetikleyebilir. Bu nedenle hastaya herpes proflaksisi verilebilir. Uygulama sırasında kontaminasyona bağlı veya FDA (Food and Drug Administration) onayı olmayan bazı DM'nin içinde bulunan mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon gelişebilir.

Nekroz: Nadir görülen fakat önemli bir komplikasyondur. DM'nin damara basısı veya direk damar içine enjeksiyon sonrası gelişen obstrüksiyon olmak üzere iki şekilde meydana gelebilir. Glabella ve dudak bu açıdan riskli bölgelerdir. Tedavi olarak topikal nitrogliserin, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin veya HA'e bağlı gelişmişse hyalüronidaz enzimi kullanılabilir (7, 54).

Papülopüstüler lezyonlar: Bakteriyal enfeksiyon veya akneiform lezyonlara benzerdir. Uygulama sonrasında DM'nin sebase bez açıklıklarını tıkaması sonucu steril püstüller oluşur. Bu durum sığır kolajeni, HA, Dermologen, Fibrel ve polilaktik asit ile rapor edilmiştir. Lezyonlar birkaç günde sekel bırakmadan iyileşir.

Kalıcı eritem: Bazen uygulama sonrası kalıcı eritem gelişebilir. Kalıcı eritem, sığır kolajeni, Artecoll, likid silikon, Dermologen ile bildirilmiştir. Tedavide eritemi indükleyen ajanlardan (alkol, terleme, egzersiz, UV ışığı) kaçınmak ve Propranolol veya ibuprofen kullanımı önerilebilir.

Pigmentasyon değişikliği: Enjeksiyon sonrası postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebilir. Bazen yüzeysel kırışıklıklarda cam benzeri şeffaf bir pigmentasyon görülebilir. Sığır kolajeni, likid silikon, HA ile pigmentasyon değişikliği bildirilmiştir (7, 54-56).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Kozmetoloji Bölümü'ne başvuran 40-60 yaş arasındaki 30 kadın gönüllü dahil edilerek prospektif olarak planlanmıştır.

3.1. Çalışmaya Kabul Etme Kriterleri

1. 40-60 yaş arası kadın olmak
2. Glabella, nazolabial, dudak üstü, alın bölgelerinde kırışıklık olması

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1. Diyabet, malignite, ürtiker, kolajen doku hastalıkları, hipertofik skar/keloid öyküsü olması
2. Kanama zamanını uzatan ilaç kullanmak
3. Son 1 yıl içinde DM ve lazer uygulaması, estetik amaçlı cerrahi operasyon öyküsü olması

3.3. Etik Kurul İzni

“Otolog dolgu maddesi olarak plazmanın jel formunun (Plazmajel) kırışıklık tedavisinde etkinlik ve toleransının değerlendirilmesi” isimli tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Yerel Etik Kurulu'nun HEK 07/133 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışmamız insanın kendi kanından elde edilen Plazmajel'in 40- 60 yaş arası kadın hastaların yüz bölgesindeki kırıxıklıklara uygulanmasını takiben etki süresini saptamak, oluşabilecek komplikasyonları değerlendirmek ve ideal DM'ne yaklaşıp yaklaşmadığını belirlemek amacıyla yapıldı. Gönüllülerin yarısına (grup 1) 1 kez, diğer yarısına (grup 2) ise 1 ay arayla iki kez Plazmajel uygulaması yapılarak iki gruptaki Plazmajel etkisinin süreye göre karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya 30 kadın gönüllü dahil edildi. Onam formu imzalandıktan sonra çalışmaya katılan gönüllülerin isimleri, iletişim bilgileri, yaş, meslek, sigara içme öyküsü, dolgu maddesi vb. uygulama öyküsü, alerji, kanama, ilaç kullanımı, mevcut hastalık, hipertrofik skar ya da keloid öyküsü "Gönüllü Bilgi Formu'na" kaydedildi (Bkz. Ek 1).

Gönüllüler muayene edilerek uygulama yapılacak yüzdeki kırıxıklık bölgeleri belirlendi. Maddenin yoğun kıvamlı olması nedeniyle göz çevresindeki "kaz ayağı" denilen bölgeye uygulama yapılmadı. Hazırlanan "Doktor Gözlem Formu'nda" gönüllülerin isim, yaş, uygulama bölgesi, enjekte edilen Plazmajel miktarı ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi (Bkz. Ek 2). Gönüllüler iki gruba ayrıldı. Bir gruba (n=15) 1 kez uygulama diğer gruba 2 kez (n=15) uygulama yapıldı. Uygulama yapan araştırmacı tarafından gönüllüler uygulama öncesi ve sonrası, 1. ve 3. aylarda muayene edildi ve fotoğrafları çekildi. Ayrıca gönüllüler kronik komplikasyon açısından 6 ay takip edildi. Uygulama sonuçlarını değerlendirebilmek için "Plazmajel'in Süreye Göre Etkinlik Skoru" oluşturuldu (Tablo 3.1 ve 3.2). Ayrıca uygulama yapılacak kırıxıklık bölgeleri "Fitzpatrick Kırıxıklık Skalası'na" göre hafif, orta, derin şeklinde sınıflandırıldı. Uygulama yapan araştırmacı ve bağımsız başka bir araştırmacı tarafından gönüllülerin uygulama öncesi ve sonrası, uygulamadan 1 ve 3 ay sonra çekilmiş fotoğrafları karşılaştırılarak oluşturulan skora göre sonuçlar kaydedildi. Daha sonra araştırmacıların yaptıkları değerlendirme sonuçlarının ortalamaları alındı. Plazmajel'in uygulandığı bölgenin histopatolojik değerlendirmesi için gönüllülerden biyopsi alınamayacağından, araştırmacıların birisinin ön kol antekübital bölgesinin

medial kısmından uygulamadan sonra 3. ve 10. günlerde 2 adet 3 mm'lik punch biyopsi alındı.

Gönüllülerin DM uygulatma nedeni, uygulama sonrası karşılaştıkları yan etkiler (akut, kronik), DM'nin etki süresi, ikinci uygulama yapılanlarda ilk uygulama ile ikinci uygulama arasında karşılaştırma, Plazmajel'den memnun kalıp kalmadıkları ve tekrar uygulatma isteği (istiyorlarsa nedeni, istemiyorlarsa nedeni) hastalara soruldu ve "Gönüllü Anket Formu'na" kaydedildi. (Bkz. Ek 3). Anket sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. Plazmajel'in Süreye Göre Bir Ay Sonraki Etkinlik Skoru

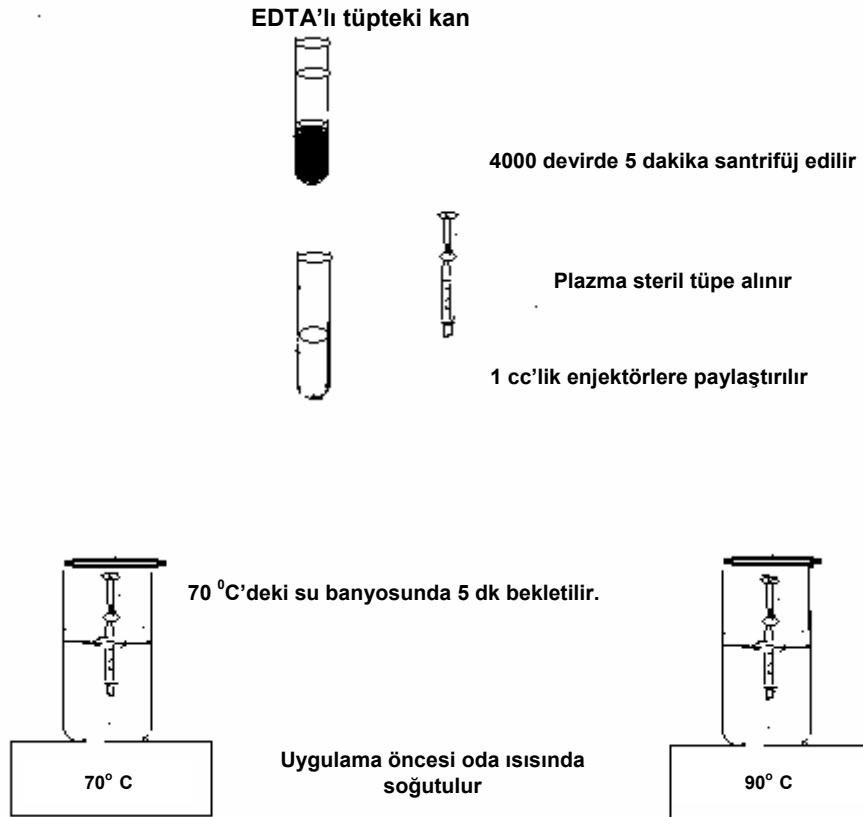
Bir ay sonraki etkinlik	Etkinlik yüzdesi (%)
Kırıxıklık eski haline döndü = Etkinlik kayboldu	<10
Kırıxıklıktaki düzelme azaldı = Etkinlik azalarak devam ediyor	10-49
Kırıxıklıkta belirgin düzelme = Etkinlik belirgin olarak devam ediyor	50-100

Tablo 3.2. Plazmajel'in Süreye Göre Üç Ay Sonraki Etkinlik Skoru

Üç ay sonraki etkinlik	Etkinlik yüzdesi (%)
Kırıxıklık eski haline döndü = Etkinlik kayboldu	<10
Kırıxıklıktaki düzelme azaldı = Etkinlik azalarak devam ediyor	10-49
Kırıxıklıkta belirgin düzelme = Etkinlik belirgin olarak devam ediyor	50-100

3.4.1. Plazmajel'in Hazırlanması

Plazmajel Anabilim Dalımıza ait “Araştırma Laboratuvarı’nda” hazırlandı. Hastanın antekübital bölgesinden alınan 10 ml venöz kan 10 ml’lik EDTA’lı tüpe konulduktan sonra, oda ısısında *Eppendorf Centrifuge 5810 R* (Germany) marka santrifüj aletiyle 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Tübün üst kısmında toplanan yaklaşık 2 ml’lik plazma steril bir tüpe alındı ve 1cc’lik steril insulin enjektörlerine paylaştırıldı. Beher içindeki suyla Plazmajel’in temasını önlemek için “Parafilm” ile enjektörlerin kapak-gövde birleşim yerleri sarıldı. Enjektörler steril beher içindeki steril distile suya konuldu. Beher *Nüve BM 302* marka su banyosunda 70°C’de 5 dakika bekletildi. Ardından içinde 90°C’lik steril distile su bulunan behere transfer edildi. Burada 2 dakika bekletilen enjektörlerin içindeki plazma, sarı renkli jel kıvamını alarak uygulanmaya hazır hale getirildi. (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Plazmajel'in hazırlanması

3.4.2. Plazmajel'in Uygulanması

Gönüllülerin dolgu maddesi uygulanacak bölgesi uygulama öncesi *Canon Power Shot A 420* dijital fotoğraf makinesi ile görüntülendi. Yüzde belirlenen bölgelere topikal olarak EMLA krem (lidocaine 25 mg, prilocaine 25 mg) sürülüp yarım saat bekletildi. Ardından 1cc'lik enjektörler içinde bulunan Plazmajel 30 gauge iğne ucu kullanılarak kırışıklığın derinliği ve bölgenin deformitesi düzeltilecek şekilde ve miktarda derin dermise “tünel tekniği” (enjektörü son kısmına kadar girip DM'sini bir hat boyunca yavaşça enjekte etme) kullanılarak enjekte edildi. İşlem sırasında ve sonrasında lokal olarak buz uygulaması yapıldı.



Fotoğraf 3.1. Plazmajel'in uygulanması

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamız istatistiksel olarak tanımlayıcı bir çalışmaydı. Çalışmanın tüm istatistiksel değerlendirmeleri *SPSS (Statistical Packages For Social Sciences) 11.5 for Windows* paket programı ile yapıldı. Hasta Bilgi Formu'nda, Hasta Anket Formu'nda ve Doktor Gözlem Formu'ndaki değişkenlerin dağılımları yüzde ile belirtildi. Bağımsız gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek için oluşturulan çapraz tablolarda *ki-kare* veya *Fisher'in kesin ki-kare* testi, bağımlı gruplar arasında fark olup olmadığını

belirlemek için *marjinal homogenite* testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya toplam 30 kadın gönüllü katıldı. Gönüllülerin yaş ortalaması 48.87 ± 4.55 yıldır (aralık 40-57 yıl). Gönüllülerin meslek durumları şu şekilde idi: 14 gönüllü (% 40) memur, 5 gönüllü (% 16.7) hemşire, 3 gönüllü (% 10) ev hanımı, 1 gönüllü (% 3.3) diyetisyen, 1 gönüllü (% 3.3) öğretim üyesi, 1 gönüllü (% 3.3) mimardı. Gönüllülerin 13'ü (% 43.3) sigara içerken, 17'si (% 56.7) sigara içmiyordu.

4.2. Doktor Gözlem Bulguları

Tablo 4.1. Uygulama Bölgesi n=45

Uygulama bölgesi	Uygulanan bölge sayısı (n=45)
Nazolabial oluk	22
Dudak kenarları (Marionette çizgisi)	4
Glabella	13
Skar	1
Dudak üstü	4
Alın	1

1. uygulamadan 1 ay sonraki değerlendirmede 16 gönüllüde (% 53.3) Plazmajel'in etkinliği % 1-49 oranında devam ederken, 14 gönüllüde (% 46.7) Plazmajel'in etkinliğinin tamamen kaybolduğu gözlemlendi.

2. gruba yapılan 2. uygulamadan 1 ay sonraki değerlendirmede, 9 gönüllüde (% 60) etkinlik % 1-49 oranında, 5 gönüllüde (% 33.3) etkinlik % 50-100 oranında devamlılık gösteriyordu. 1 gönüllüde (% 6.7) etkinlik kaybolmuştu.

Grup 1'in 3 ay sonraki değerlendirmesinde, gönüllülerin tümünde etkinliğin kaybolduğu gözlemlendi.

Grup 2'nin ikinci uygulamasından 3 ay sonraki değerlendirmesinde 5 gönüllüde (% 33.3) etkinlik %1-49 oranında devam ederken, 10 gönüllüde (% 66.6) etkinliğin devam etmediği gözlemlendi.

Tablo 4.2. Uygulama Yapılan Kırışıklık Bölgesinin Kırışıklık Düzeyine Göre Dağılımı, n=45

Kırışıklık bölgesi	Kırışıklık düzeyi	
	Orta	Derin
Nazolabial oluk, n=22	n=14	n=8
Dudak kenarları (Marionette çizgisi), n=4	n=3	n=1
Glabella, n=13	n=13	
Skar, n=1		n=1
Dudak üstü, n=4	n=4	
Alın, n=1		n=1

Gönüllülerin uygulama bölgelerinin kırışıklık düzeyine göre sınıflandırılmasında, orta derecede kırışıklıkta olan 34 bölge, derin kırışıklıkta olan 11 bölge mevcuttu. Hafif derinlikte kırışıklığı olan gönüllü bulunmamaktaydı.

Tablo 4.3. Birinci Uygulamadan Bir Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı

Kırışıklık bölgesi	Kırışıklık düzeyi	Kırışıklık bölge sayısı ve yüzde	Etkinlik yüzdesi
Nazolabial oluk	Orta	6 (% 42.9)	< %10
		8 (% 51.1)	% 10-49
	Derin	4 (% 50)	< %10
		4 (% 50)	% 10-49
Dudak kenarları (Marionette çizgisi)	Orta	2 (% 66.7)	< %10
		1 (% 33.3)	% 10-49
	Derin	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
Glabella	Orta	7 (% 53.8)	< %10
		8 (% 46.2)	% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Skar	Orta		< %10
			% 10-49
	Derin	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
Dudak üstü	Orta	2 (% 50)	< %10
		2 (% 50)	% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Alın	Orta		< %10
			% 10-49
	Derin		< %10
		1 (%100)	% 10-49

Tablo 4.4. Birinci Uygulamadan Üç Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı

Kırışıklık bölgesi	Kırışıklık düzeyi	Kırışıklık bölge sayısı ve yüzde	Etkinlik yüzdesi
Nazolabial oluk	Orta	9 (% 100)	< %10
			% 10-49
	Derin	2 (% 50)	< %10
			% 10-49
Dudak kenarları (Marionette çizgisi)	Orta	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
	Derin	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
Glabella	Orta	6 (% 100)	< %10
			% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Dudak üstü	Orta	3 (% 100)	< %10
			% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Alın	Orta		< %10
			% 10-49
	Derin	1 (%100)	< %10
			% 10-49

Tablo 4.5. İkinci Uygulamadan Bir Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı

Kırışıklık bölgesi	Kırışıklık düzeyi	Kırışıklık bölge sayısı ve yüzde	Etkinlik yüzdesi
Nazolabial oluk	Orta	1 (% 20)	< %10
		2 (% 40)	% 10-49
		2 (% 40)	% 50-100
	Derin		< %10
		4 (% 66.7)	% 10-49
		2 (% 33.3)	% 50-100
Dudak kenarları (Marionette çizgisi)	Orta		< %10
		2 (% 100)	% 10-49
			% 50-100
	Derin		< %10
			% 10-49
			% 50-100
Glabella	Orta		< %10
		5 (% 71.4)	% 10-49
		2 (% 28.6)	% 50-100
	Derin		< %10
			% 10-49
			% 50-100
Skar	Orta		< %10
			% 10-49
			% 50-100
	Derin		< %10
		1 (% 100)	% 10-49
			% 50-100
Dudak üstü	Orta		< %10
		1 (% 100)	% 10-49
			% 50-100
	Derin		< %10
			% 10-49

Tablo 4.6. İkinci Uygulamadan Üç Ay Sonra Uygulama Bölgelerinin Kırışıklık Düzeyine Göre Etkinliğin Dağılımı

Kırışıklık bölgesi	Kırışıklık düzeyi	Kırışıklık bölge sayısı ve yüzde	Etkinlik yüzdesi
Nazolabial oluk	Orta	3 (% 60)	< %10
		2 (% 40)	% 10-49
	Derin	4 (%66.7)	< %10
		2 (%33.3)	% 10-49
Dudak kenarları (Marionette çizgisi)	Orta		< %10
		2 (% 100)	% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Glabella	Orta	5 (%71.4)	< %10
		2 (% 28.6)	% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49
Skar	Orta		< %10
			% 10-49
	Derin	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
			% 50-100
Dudak üstü	Orta	1 (% 100)	< %10
			% 10-49
	Derin		< %10
			% 10-49

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde (bkz. tablo 4.3, tablo 4.4, tablo 4.5, tablo 4.6) glabella ve nazolabial bölgenin kırışıklık derinliği ile uygulama etkinliğinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer uygulama bölgelerin sayısı karşılaştırma için yetersiz olduğundan değerlendirme yapılamadı.

Uygulamalarda karşılaşılan komplikasyonlar değerlendirildiğinde, akut komplikasyon olarak 2 gönüllüde (% 6.7) ekimoz gelişirken, gönüllülerin hiçbirinde 6

aylık izlem süresince kronik komplikasyon gelişmedi. Gönüllülerde uygulama sırasında ve kısa süre sonrasında meydana gelen geçici eritem, hafif ödem ve ağrı uygulamada beklenen bir durum olduğundan komplikasyon olarak kabul edilmedi.

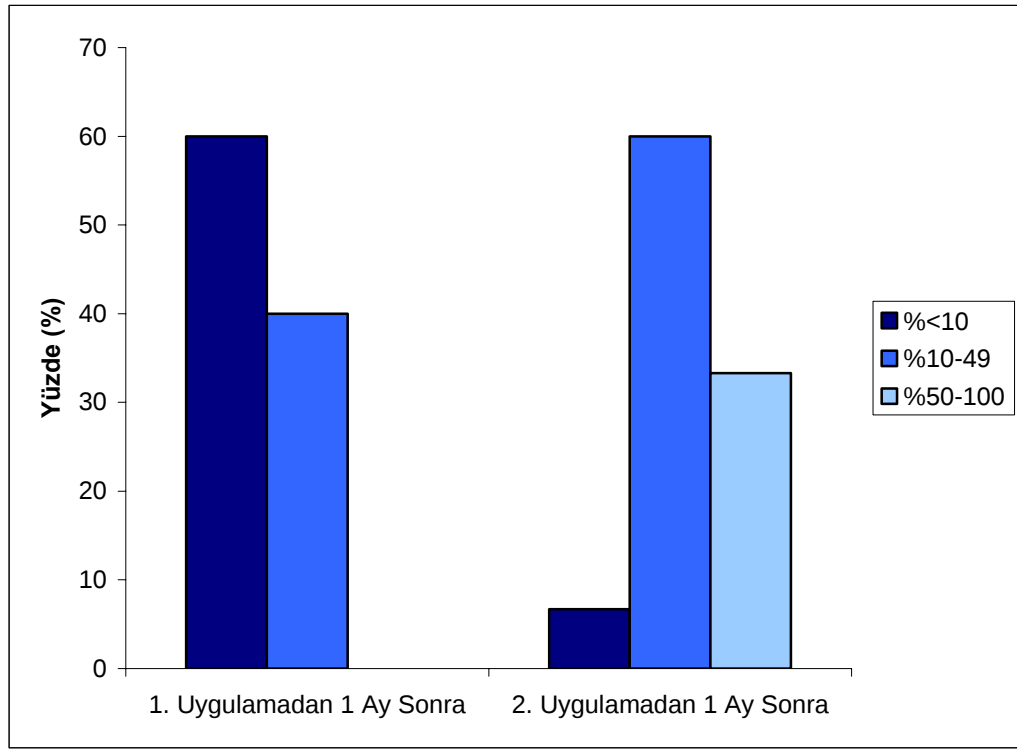
Sigara içen ve içmeyen gönüllüler Plazmajel'in etkinliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grup 1'in 1 ay sonraki ile Grup 2'nin ikinci uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (şekil 4.1).

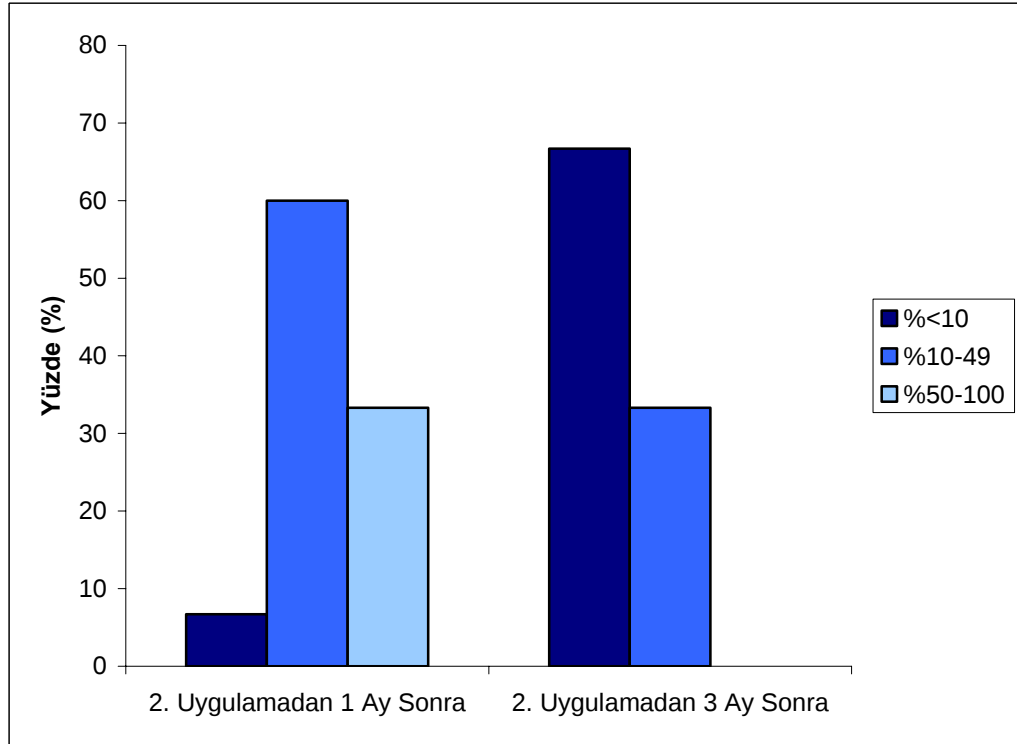
Grup 2'nin ikinci uygulamadan 1 ay sonraki ile 3 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (şekil 4.2).

Grup 1'in 3 ay sonraki uygulama etkinliği ile grup 2'nin 2. uygulamadan 3 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (şekil.4.3).

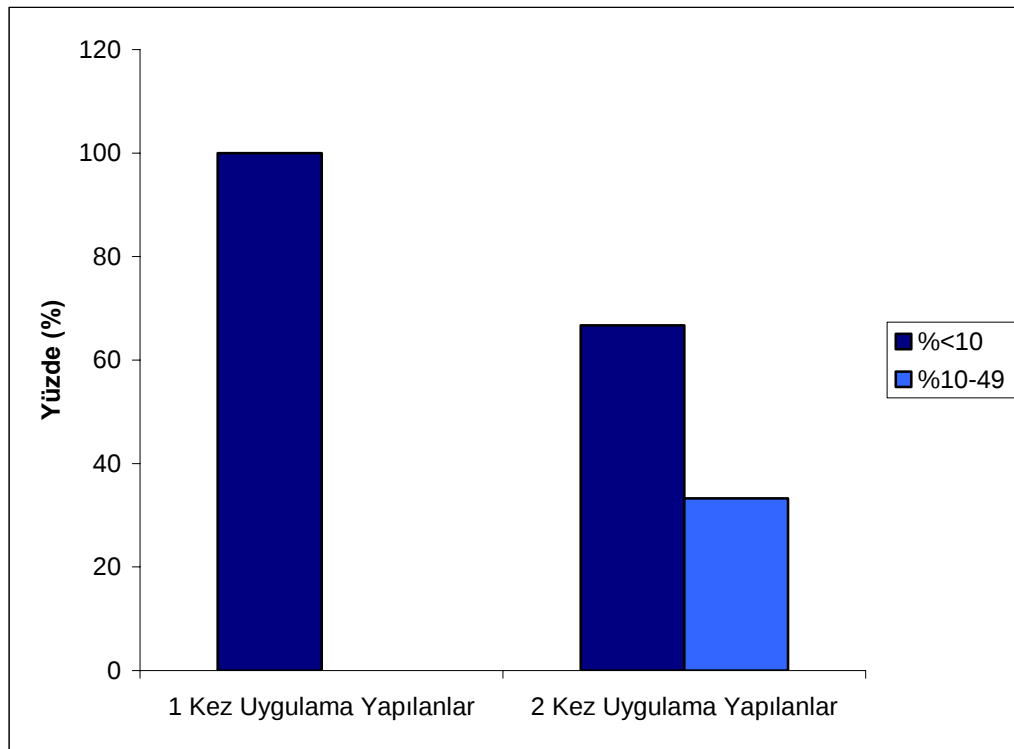
Grup 2'nin ilk uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği ile 2. uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (şekil.4.4).



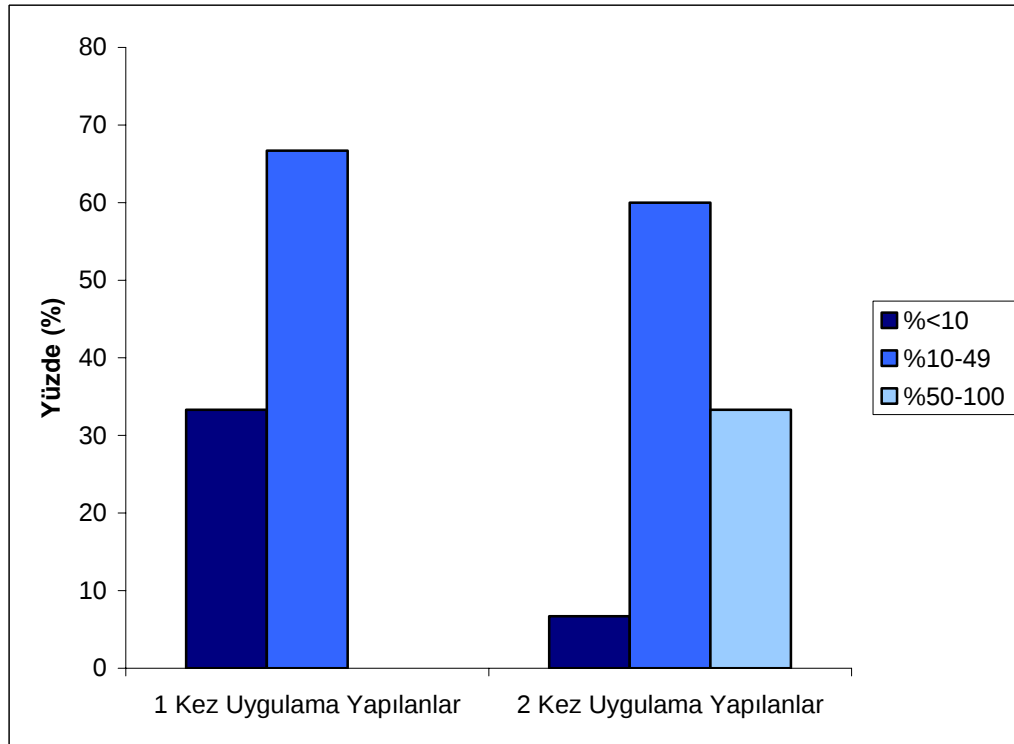
Şekil 4.1. Grup 2'nin 1. ve 2. Uygulamasından Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliklerinin Yüzde Dağılımı



Şekil 4.2. Grup 2'nin 2.Uygulamadan Bir Ay Sonra ve Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliklerinin Yüzde Dağılımı



Şekil 4.3. Grup 1'in Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliği İle Grup 2'nin 2. Uygulamadan Üç Ay Sonraki Uygulama Etkinliğinin Yüzde Dağılımı



Şekil 4.4. Grup 1'in Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliği İle Grup 2'nin 2.Uygulamadan Bir Ay Sonraki Uygulama Etkinliğinin Yüzde Dağılımı

4.3. Anket Bulguları

“Plazmajel’i uygulatma isteğinizin nedeni nedir?” sorusuna 12 gönüllü (% 40) “kusurlarımı gizlemek için”, 10 gönüllü (% 33.3) “güzel olmak için”, 6 gönüllü (% 20) “genç görünmek için”, 1 gönüllü (% 3.3) “genç görünmek ve güzel olmak için”, 1 gönüllü (% 3.3) “genç görünmek ve daha iyi hissetmek” yanıtını verdi.

“Uygulama sırasında ve sonrasında yan etki gelişti mi?” sorusunu gönüllülerin 16’sı (% 53) hayır, 14’ü (% 46.7) evet şeklinde yanıtladı. Evet yanıtını veren 14 gönüllü yan etkilerin uygulama sırasında veya hemen sonrasında gelişmiş olduğunu (akut dönem) (Tablo 4.7), 6 aylık takipte (kronik dönem) ise yan etki gelişmediğini belirtti.

Tablo 4.7. Akut Yan Etkiler, n=30

Yan etki	Gönüllü Sayısı (n)	Yüzde (%)
Ağrı	9	30
Şişlik	9	30
Kızarıklık	5	16.7
Morarma	3	9.9
Yan etki yok	16	53.3

“Birinci uygulamanın etkisi ne kadar sürdü?” (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Birinci Uygulama Etki Süresi, n=30

Süre (ay)	Gönüllü Sayısı (N)	Yüzde (%)
<1 ay	7	23.3
1 ay	14	46.7
1.5 ay	8	26.7
2 ay	1	3.3

“İkinci uygulamanın etkisi ne kadar sürdü?” (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. İkinci Uygulama Etki Süresi, n=15

Süre (ay)	Gönüllü Sayısı (n)	Yüzde (%)
1 ay	4	26.7
1.5 ay	3	20
2 ay	7	46.7
3 ay	1	6.7

“Birinci uygulama ile ikinci uygulama etki süresini karşılaştırır mısınız?”

(Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Birinci ve İkinci Uygulamanın Dağılımı, n=15

1. uygulama ile 2. uygulamanın kıyaslanması	Gönüllü Sayısı (n)	Yüzde (%)
2. uygulama daha uzun sürdü	13	86.7
Her iki uygulama da aynı sürdü	2	13.3

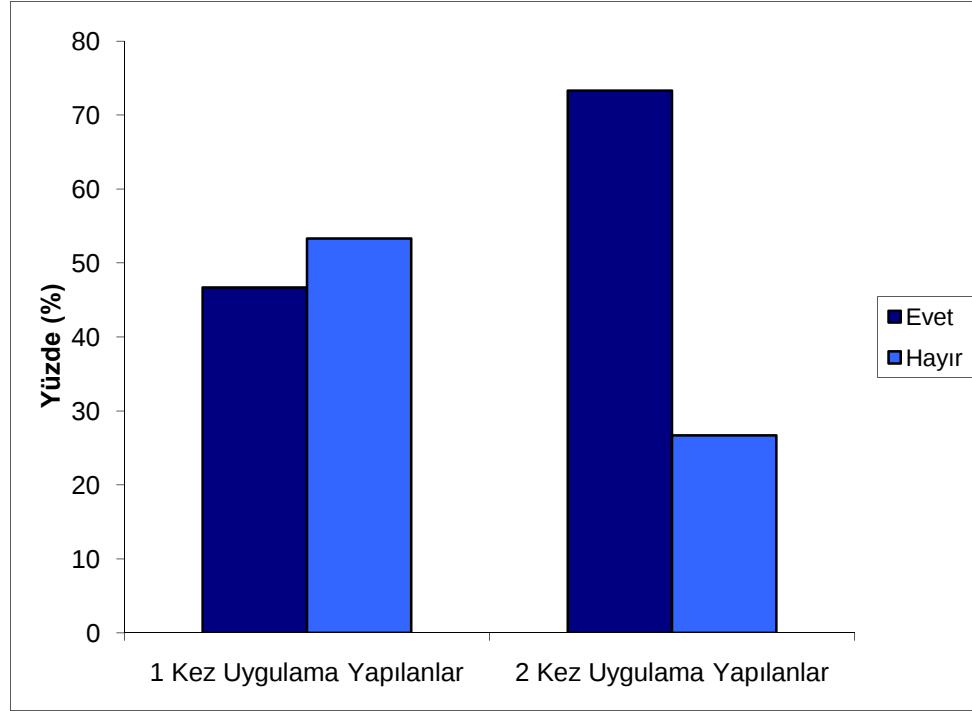
“Uygulamadan memnun kaldınız mı?” sorusuna 28 gönüllü (% 93.3) “evet”, 2 gönüllü (% 6.7) “hayır” yanıtını verdi.

“Plazmajel’i tekrar uygulamak ister misiniz?” sorusuna gönüllü 18’i (% 60), “evet” derken, 12’si (% 40) “hayır” yanıtını verdi.

“Cevabınız “evet” ise neden?” sorusuna 9 gönüllü (% 50) “güvenilir olduğu için”, 8 gönüllü (% 44.4) “kendi ürünüm ve güvenilir olduğu için”, 1 gönüllü (% 5.6) “kendi ürünüm olduğu için” diye yanıtladı.

“Cevabınız “hayır” ise neden?” sorusuna 11 gönüllü (% 91.7) “etkisi kısa sürdü”, 1 gönüllü (% 8.3) “ağrı hissettiğim için” diye yanıtladı.

Plazmajel'in 1 kez uygulandığı 15 gönüllü (Grup 1) ile 2 kez uygulandığı 15 gönüllü (Grup 2) Plazmajel'i tekrar uygulatma isteğine göre kıyaslandığında, 2 kez uygulananların 11'i (% 73.3), 1 kez uygulananların ise 7'si (% 46.7) "evet" yanıtını verdi. İki grup arasındaki fark ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



Şekil 4.5. Grup 1 İle Grup 2'nin Tekrar Uygulatma İsteğinin Dağılımı



Fotoğraf 4.1. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)



Fotoğraf 4.2. Uygulamadan Hemen Sonra (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)



Fotoğraf 4.3. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge)



Fotoğraf 4.4. Uygulamadan Hemen Sonra (Nazolabial bölge)



Fotoğraf 4.5. Uygulama Öncesi (Glabella)



Fotoğraf 4.6. Uygulamadan Hemen Sonra (Glabella)



Fotoğraf 4.7. Uygulama Öncesi (Alın bölgesi)



Fotoğraf 4.8. Uygulamadan Hemen Sonra (Alın bölgesi)



Fotoğraf 4.9. Uygulama Öncesi (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)



Fotoğraf 4.10. Uygulamadan Hemen Sonra (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)



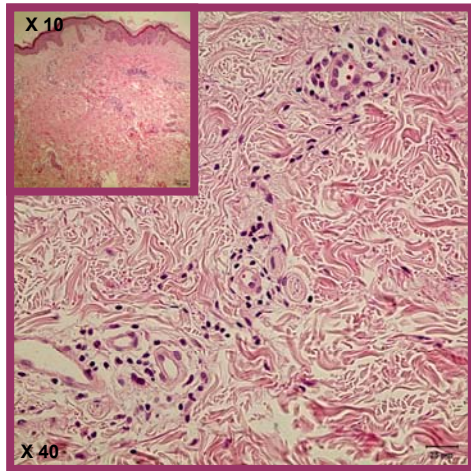
Fotoğraf 4.11. İkinci Uygulamadan İki ay sonra (Nazolabial bölge ve Marionette çizgileri)

4.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

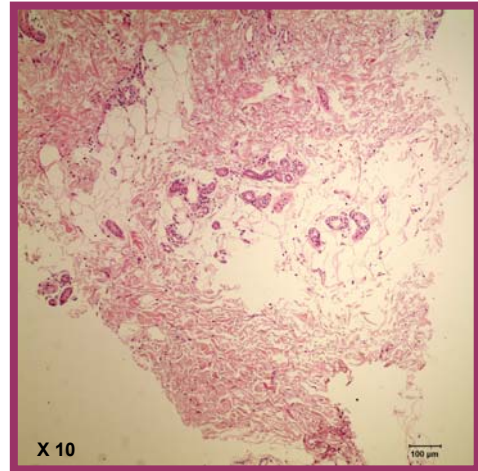
Gönüllü araştırmacının sol kol antekübital bölge medial kısmına 0.2 ml'lik Plazmajel enjeksiyonu sonrasında enjeksiyon bölgesinden 3. gün ve 10.günde alınan punch biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde;

3. günde perivasküler alanlarda nötrofil, eozinofil, köpüksü makrofajlar ve lenfositlerden oluşan miks tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve derin dermiste nötrofil infiltrasyonu gözlemlendi. Özellikle derin dermiste kolajen lifleri arasında ödem saptandı.

10. günde perivasküler alanda hakim olan hücreler lenfositler olup, eozinofil ve nötrofil lökositler gözlenmedi. Yabancı cisim reaksiyonu saptanmadı.



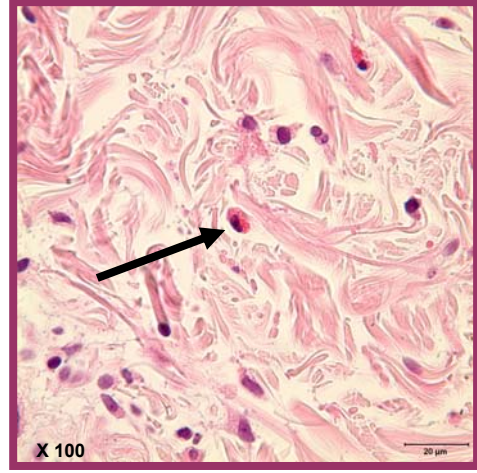
Fotoğraf 4.12. Uygulama sonrası üç günde dermiste perivasküler alanlarda miks tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (HEEx40).



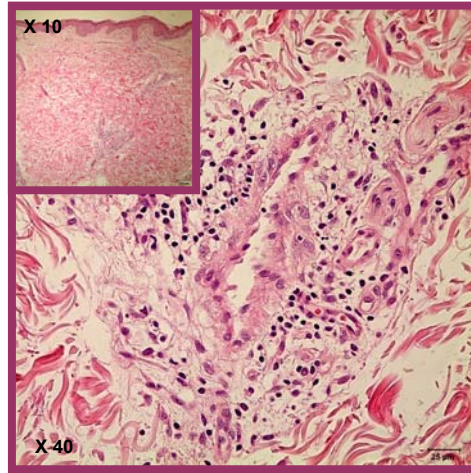
Fotoğraf 4.13. Uygulama sonrası üç günde derin dermiste kollajen lifleri arasında ödem ve subkutan yağ dokusunun histopatolojik görüntüsü (HEEx10).



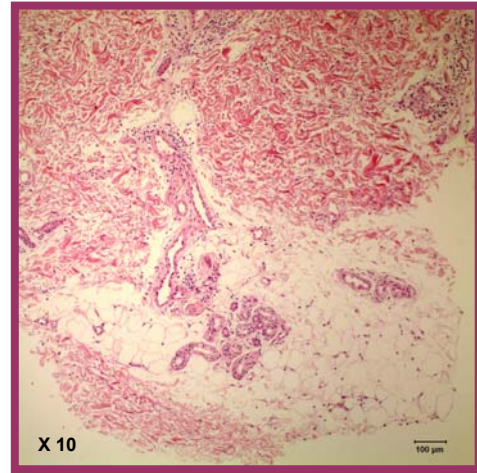
Fotoğraf 4.14. (→) Perivasküler alanda polimorfonükleer lökosit (HEx100).



Fotoğraf 4.15. (→) Perivasküler alanda eozinofil (HEx100).



Fotoğraf 4.16. Onuncu günde perivasküler alanlarda lenfosit infiltrasyonu (HEx40).



Fotoğraf 4.17. Onuncu günde derin dermis ve subkutan yağ dokusunun histopatolojik görüntüsü (HEx10).

5.TARTIŞMA

Yüz yaşlanmasıyla ortaya çıkan kırışıklık ve defektlerin düzeltilmesi amacıyla kullanılan DM'leri kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle günümüzde cerrahi yöntemlere tercih edilir hale gelmiştir (54). Bir asırdan fazla süredir kullanılan DM'lerinde hala tam ideali üretebilmek mümkün olamamıştır. Dolgu maddelerinin ideal olabilmesi için en önemli faktör kişinin dokusuna en yakın ürün olmasıdır. Otolog olmayan DM'leri alerjik veya granümatöz doku reaksiyonuna neden olabilmektedir. Bu durum hasta için önemli bir sorundur. Bu sorunu ortadan kaldırabilmek için geliştirilen otolog DM'leri hastanın kendi dokusundan elde edilmesi nedeniyle ideale en yakın ürünlerdir. İnsan kolajeni içeren Autologen, insan fibroblast solüsyonu olan İsologen ve insan yağ dokusu bu amaçla kullanılan ürünlerdir (7). Yağ dokusu ve kolajen elde etmek için cerrahi işlem gerekmesi, fibroblast kültürünün oluşturulabilmesi için zamana ihtiyaç duyulması, işlemlerin pahalı ve zahmetli olması nedeniyle bilim adamları yeni arayışlara yönelmişlerdir. Bu amaçla Krajcık ve arkadaşları geliştirilen Plazmajel, insan kanından üretilen bir DM'dir. Bu araştırmacılar 1999 yılında yayınladıkları çalışmalarında DM olarak Plazmajel'in süreye göre etkinlik ve toleransını tüysüz farelerde değerlendirmişlerdir; ancak Plazmajel'in insanlardaki kullanımıyla ilgili bir çalışma yapmamışlar, sadece klinik deneyimlerini paylaşmışlardır (8). Krajcık ve ark.'nın klinik deneyimleri dışında literatürde kırışıklık tedavisinde Plazmajel'in DM olarak etkinlik ve toleransının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu amaçla yapılan insanlardaki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamıza toplam 30 kadın gönüllü katılmıştır. Gönüllülerin yaş ortalaması 48.87 ± 4.55 yıldır (aralık 40-57 yıl). Gönüllüler uygulama öncesi iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 1 kez, ikinci gruba ise 2 kez uygulama yapılmıştır. Uygulama yapan araştırmacı tarafından gönüllüler uygulama öncesi ve sonrası, 1. ve 3. aylarda muayene edilerek ve fotoğrafları çekilmiştir. Sonuçları değerlendirebilmek için "Plazmajel'in Süreye Göre Etkinlik Skoru" oluşturulmuştur (Bkz. Tablo 3.1 ve 3.2). Ayrıca uygulama yapılacak kırışıklık bölgeleri "Fitzpatrick Kırışıklık Skalası'na" göre hafif, orta, derin şeklinde sınıflandırılmıştır. Uygulama yapan araştırmacı ve bağımsız başka bir araştırmacı tarafından gönüllülerin uygulama öncesi ve sonrası, uygulamadan 1 ve 3 ay sonra çekilmiş fotoğrafları karşılaştırılarak oluşturulan skorlama sistemine göre

sonuçlar kaydedilmiştir. Daha sonra araştırmacıların yaptıkları değerlendirme sonuçlarının ortalamaları alınmıştır. Plazmajel'in uygulandığı bölgenin histopatolojik değerlendirmesi için gönüllülerden biyopsi alınamayacağından, araştırmacıların birisinin ön kol antekübital bölgesinin medial kısmından uygulamadan sonra 3. ve 10. günlerde 2 adet 3 mm'lik punch biyopsi alınmıştır. Gönüllülerin DM uygulatma nedeni, uygulama sonrası karşılaştıkları yan etkiler (akut, kronik), DM'nin etki süresi, ikinci uygulama yapılanlarda ilk uygulama ile ikinci uygulama arasında karşılaştırma, Plazmajel'den memnun kalıp kalmadıkları ve tekrar uygulatma isteği (istiyorlarsa nedeni, istemiyorlarsa nedeni) hastalara sorulup ve "Gönüllü Anket Formu'na" kaydedilmiştir (Bkz. Ek 3).

Araştırmacıların değerlendirme sonuçlarına göre; 1. uygulamadan 1 ay sonraki değerlendirmede 16 gönüllüde (% 53.3) Plazmajel'in etkinliği % 1-49 oranında devam ederken, 14 gönüllüde (% 46.7) Plazmajel'in etkinliğinin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. İkinci gruba yapılan ikinci uygulamadan 1 ay sonraki değerlendirmede, 9 gönüllüde (% 60) etkinliğin % 1-49 oranında, 5 gönüllüde (% 33.3) etkinliğin % 50-100 oranında devamlılık gösterdiği saptanmıştır. Grup 1'in 3 ay sonraki değerlendirmesinde, gönüllülerin tümünde etkinliğin kaybolduğu gözlenmiştir. Grup 2'nin ikinci uygulamasından 3 ay sonraki değerlendirmesinde 5 gönüllüde (% 33.3) etkinlik %1-49 oranında devam ederken, 10 gönüllüde (% 66.6) etkinliğin devam etmediği gözlenmiştir. Grup 1'in 1 ay sonraki ile Grup 2'nin ikinci uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Bkz. şekil 4.1). Grup 2'nin ikinci uygulamadan 1 ay sonraki ile 3 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Bkz. şekil 4.2). Grup 1'in 3 ay sonraki uygulama etkinliği ile grup 2'nin 2. uygulamadan 3 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Bkz. şekil.4.3). Grup 2'nin ilk uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği ile 2. uygulamadan 1 ay sonraki uygulama etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Bkz. şekil.4.4). Bu sonuçlara göre Plazmajel'in bir kez uygulanmasıyla etkisi 1 ay sonunda azalmakta veya kaybolmaktadır. Ancak iki kez uygulamayla etkisi 1 aydan uzun sürmektedir. Uygulama bölgesi olarak en çok nazolabial bölge ($n=22$) ve glabellaya ($n=13$) uygulama yapılmıştır. Gönüllülerin uygulama bölgelerinin kırıksıklık düzeyine

göre sınıflandırılmasında, orta derecede kırıxıklıkta olan 34 bölge, derin kırıxıklıkta olan 11 bölge mevcut olup; uygulama yapılan bölgenin derinliği ile süreye göre etkinlik karşılaştırıldığında glabella ve nazolabial bölge için istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Diğer uygulama bölgelerinin sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Bu açıdan daha fazla gönüllüyle çalışılması uygun olacaktır. Akut yan etki olarak sadece iki kişide ekimoz gözlenmiş olup, 6 aylık takip süresince kronik komplikasyon gelişmemiştir. Gönüllü araştırmacının ön kol antekübital bölgesine Plazmajel uygulaması sonrası alınan biyopsilerde başlangıçta oluşan inflamasyonun 10. günde minimal düzeye indiği saptanmıştır.

Gönüllülere yapılan anket sonuçlarına göre; Plazmajel vücudun kendi ürünü olduğundan gönüllüler tarafından güvenilir bulunmakta ve bu nedenle tercih edilmektedir. Dolgu maddeleri en çok yüz kusurlarını gizlemek (n=12) ve güzelleşmek için (n=10) uygulatılmaktadır. Plazmajel uygulaması bir kez yapılan kişilerin çoğunluğu (n=14) Plazmajel etki süresinin 1 ay olduğunu, iki kez uygulama yapılanlar (n=7) ise 2 ay olduğunu söylemektedirler. Gönüllülerin büyük kısmı (n=28) sonuçtan memnun olduklarını belirtmektedirler; ancak uygulama sırasında ağrı hissetmeleri ve Plazmajel etki süresinin kısa olmasını ise dezavantaj olarak görmektedirler.

Krajcık ve ark.'nın Plazmajel ile ilgili çalışmasında, genç dişi tüysüz farelerin sırt bölgelerine insan kanından elde edilen Plazmajel (n=192) ve kolajen (Zyderm n=9, Zyplast n=9) 0.1 ml olarak 4-6 kez intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası maddelerin sırtta oluşturdukları başlangıç volümü ve bu volümün süreye göre azalması 0-4 arasında sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Plazmajel'in kolajene göre 550 gün sonrasında halen devamlılık gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca Plazmajel enjeksiyonundan 24, 72 saat, 7, 14, 30 gün, 6 ve 18 ay sonra uygulama bölgelerinden biyopsiler alınmıştır. Enjeksiyondan 24 ve 72 saat sonra maddenin depolandığı yerde polimorfonükleer lökositlerde (PMN) artış gözlenmemiş, 7-14. günlerde <%1 PMN, yaklaşık % 8 miks lökositler, immatür fibroblastlar ve kolajen miktarında artış dikkati çekmiştir. Uygulamadan 6 ay sonra Plazmajel birikimini çevreleyen matür fibröz kapsül saptanmıştır. Sonuçta araştırmacılar fare derisinin daha ince olması, Plazmajel'in fare için yabancı materyal özelliği taşıması ve uygulanan madde volümünün insanla kıyaslandığında fare vücuduna göre oldukça fazla olması nedeniyle etki süresinin insandakine göre daha uzun olabileceğini düşünmüşlerdir.

Krajcik ve ark.'nın insanlardaki deneyimlerinde, 5 yılda yaklaşık 300 hastaya Plazmajel uygulamışlar ve Plazmajel'in insanlarda nadiren ekimoz oluşturmada dışında herhangi bir yan etkiye yol açmadığını gözlemlemişlerdir. İlk uygulamadan 1 ay sonra 2. uygulamayı yapmışlar ve daha sonra her 3-6 ayda bir uygulamanın tekrarlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Plazmajel etkisinin 6 hafta ile 6 ay arasında değişken olabildiğini, ortalama 3 ay kadar devam ettiğini ve etki süresinin uygulama derinliği ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Daha yüzeysel uygulamalarda etkinin uzadığını gözlemlemişlerdir. Yine maddenin daha kıvamlı olmasının emilimini yavaşlatacağını, bu nedenle kalıcılığını arttırabileceğini düşünmüşlerdir. Plazmajel'i sığır kolajeni (Zyplast) ile kıyasladıklarında Plazmajel ile uzun süreli yan etkilerin görülmediğini ve sığır kolajenine alerjisi olan bireylerde Plazmajel'in DM olarak alternatif bir ürün olabileceğini açıklamışlardır (8). Ürünün yapısı bozulabileceği için derin dondurucuda saklanmaması gerektiğini vurgulamışlar, buzdolabında ise +4°C'de saklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim deneyimimize göre buzdolabında 2 günden fazla saklandığında veya derin dondurucuda dondurulduktan sonra oda ısısında bekletildiğinde Plazmajel'in bir kısmı sıvı hale gelmekte ve yapısı bozulmaktadır. Bu nedenle en ideali Plazmajel'in hazırlandığı gün veya 1 gün sonra uygulanmasıdır.

Fulton ve ark.'nın 2001 yılında yayınladığı bir çalışmada otolog yağ enjeksiyonu ile transfer edilen yağ dokusunun % 40-60'ının canlı kaldığını ve etkisinin yaklaşık 2 yıl sürdüğünü belirtmişlerdir. Yine Krajcik ve ark.'nın Plazmajel uygulamasında vurguladıkları gibi "tekrarlayan uygulamaların etki süresini uzatacağı" görüşünü desteklemişlerdir (55). Bizim çalışmamızda da sadece 1 kez uygulama yapılan kişilerin 2 kez uygulama yapılan kişilerle kıyaslandığında, 2 kez uygulama yapılanlarda etkinliğin daha uzun sürdüğü ve sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Coleman'nın 2006 yılında otolog yağ transplantasyonu ile ilgili yayınında yüzeysel yapılan yağ enjeksiyonunun fibrozise yol açabileceği belirtilmiştir (57). Bizim çalışmamızda yüzeysel uygulama yapılan kişilerin hiçbirinde takip süresince fibrozis saptanmamıştır.

Apesos ve ark.'nın 2000 yılında Autologen uygulaması ile ilgili deneyimlerinde 3 ya da daha fazla enjeksiyondan 12 ay sonra etkinin % 75, 2 yıl sonra ise % 50-60 devam ettiğini hasta fotoğraflarını kıyaslayarak göstermişlerdir. İnsan kolajeninin doğal

çapraz bağlar içermesinin ve dokuda yeni kolajen üretiminin uyarılmasının etkiyi güçlendirdiği görüşünü savunmuşlardır (37). Plazmajel'in de tekrarlayan uygulamalarla kolajen sentezini arttırdığı ve bu şekilde maddenin etkisi geçse de yeni kolajen sentezlendiği için etkinin devam ettiği düşünülmüştür (7). Bu açıdan çalışmamızın daha uzun takiple ve daha çok uygulamayla yeniden değerlendirilmesi planlanabilir.

Boss ve ark. 1999 yılında İsologen (otolog fibroblast solüsyonu) ile yaptıkları bir çalışmada fibroblastlarla tetiklenen kolajen sentezinin daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmadaki hastaların % 70'inde 36-48 aylık takipler sonucunda etkinin başlangıçtakine göre daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (39). İsologen ve Autologen oldukça ideal DM'leri olarak görünmesine rağmen kolajeni elde etmek için cerrahi işlem ve özel laboratuvar koşullarında hazırlanmayı gerektirmeleri, pahalı olmaları ve yeterli fibroblast kültürü oluşturma zaman alması dezavantajlarıdır. Yine otolog yağ dokusu elde edilmesinde cerrahi işlem yapılması gerekmektedir. Plazmajel'in üstünlüğü elde edilmesinin diğerlerine göre oldukça kolay olmasıdır. Üretmek için cerrahi işlem gerekmemesi, pahalı araç ve gereçlere ihtiyaç duyulmaması, ofis ortamında hazırlanıp o gün hastaya uygulanabilmesi Plazmajel'in en önemli avantajlarıdır.

Otolog olmayan DM'nin en büyük dezavantajı nadir de olsa hipersensitivite reaksiyonlarının gelişmesidir. Lowe ve ark.'nın 2001 yılında yaptığı çalışmada HA ile hipersensitivite reaksiyonu 709 hastadan sadece 3'ünde (% 0.042) gelişirken, sığır kolajeni ile reaksiyon hastaların % 4'ünde gelişmiştir. Bu nedenle HA'in, sığır kolajenine göre daha ideal bir DM olabileceği belirtilmiştir. Allojenik kolajen ürünlerinin ise deri testi gerektirmemesi ve sığır kolajeninden daha uzun etki süresine sahip olması bir avantaj olup, yine de otoimmün kolajen doku hastalığı olanlarda kullanılmaması gerektiğini vurgulanmıştır (58).

Tüm dolgu maddelerinin glabellar bölgeye uygulanması sırasında arter içine enjeksiyon yapılmasına bağlı retinal arter embolisi ve buna bağlı parsial görme kaybı ve körlük gelişebileceği belirtilmektedir (8). Çalışmamızda glabellaya uygulama sırasında bir sorunla karşılaşmamıştır. Yine de bu bölgeye derin uygulama yapılmamasına dikkat edilmelidir.

Dolgu maddelerinin histopatolojik değerlendirmesiyle ilgili Lemperle ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları çalışmada; farklı DM'nin inflamatuvar yanıt ve yabancı

cisim reaksiyonu oluşturma potansiyelleri değerlendirilmiştir. Kolajen ve HA'in minimal inflamatuvar yanıt oluşturduğu, 6-9 aylık periyotta maddelerin fagositlerce yok edildiği saptanmıştır. PMMA, Polilaktik asit, dekstran gibi partiküler yapıları ürünlerin fibröz kapsülle çevrelendiği için uzun süre dokuda kaldığı ve az da olsa fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonunu tetikleyebildiği gözlenmiştir (59). Çalışmamızda gönüllü araştırmacıdan Plazmajel enjeksiyonu sonrası alınan biyopsi örneğinde 2. haftada az sayıda lenfosit ve makrofaj saptanmıştır, ancak granülom gelişip gelişmeyeceğini saptamak uzun süreli takiple mümkün olabilecektir. Maddenin otolog olması nedeniyle granülom oluşumu beklenmemektedir.

Plazmajel otolog DM'ne göre üretiminin ucuz ve kolay olması, uygulama sonrası etkisinin hemen başlaması nedeniyle daha avantajlı bir DM'dir. Dezavantajı ise etki süresinin kısa olmasıdır. Bu dezavantaj belki de tekrarlayan uygulamalarla ortadan kaldırılabilir. Çünkü DM'nin birden fazla sayıda uygulanmasının kolajen sentezini tetiklediği ve daha kalıcı bir etkinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (7). Bu açıdan çalışmamız, ikiden fazla uygulamayla, uzun süreli takiple ve histopatolojik incelemelerle daha da geliştirilebilir. Kırıksıklıkta olan uzun süreli düzelmenin, Plazmajel'in dokuda kalma süresinin artması nedeniyle mi; yoksa kolajen sentezini tetiklenmesi nedeniyle mi olduğu ispatlanabilir. Kolajen sentezini arttırdığı histopatolojik olarak gösterilebildiği takdirde kronik yara ve yanık tedavisinde de kullanılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Kolay hazırlanabilir ve uygulanabilir bir üründür.
- Maliyeti diğer dolgu maddelerine göre daha azdır.
- Kişinin kendi ürünü olduğu için hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaz. Bu nedenle diğer dolgu maddelerine karşı hipersensitivitesi olan hastalarda uygulanabilir.
- Hastalar kendi kanlarından elde edildiği için Plazmajel'i güvenilir bulmakta ve tercih etmektedirler.
- Plazmajel'in etkisi uygulama sonrası hemen başlamaktadır. Bu açıdan etkinin hemen başlamasını isteyen kişilerde Plazmajel önerilebilir.
- Dezavantajı etki süresinin kısa oluşudur.
- Tekrarlayan uygulamalarla Plazmajel etki süresi arttırılabilir. Çalışmamız daha uzun süreli takip edilecek ve daha fazla sayıda uygulama yapılacak şekilde geliştirilebilir.
- Plazmajel uygulamasından sonra farelerde gözlenen kolajen sentezi artışının insanlarda da olabildiği histopatolojik olarak ispatlanabilirse kronik yaralar ve yanıklarda tedaviye destek amaçlı kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Klein AW, Elson ML. History of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000;1096-105.
2. Narins RS, Bowman PH. Injectable skin fillers. *Clin Plast Surg* 2005;32:151-62.
3. Murray CA, Zloty D, Warshawski L. The evalution of soft tissue fillers in clinical practice. *Dermatol Clin* 2005;23:343-63.
4. Troilius C. Soft tissue fillers: What options are available today? *Aesth Surg J* 1999;19:505-7.
5. Ashinoff R. Overview: Soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2000;27:479-87.
6. Maio M. Minimal approach: An innovation in facial cosmetic procedures. *Aesth Plast Surg* 2000;28:295-300.
7. Goldberg DJ. *Fillers in Cosmetic Dermatology*, Abingdon, England: Informa UK Ltd First Edition 2006, s.1-177.
8. Krajcik R, Orentreich DS, Orentreich N. Plasmagel: Novel injectable autologous matertial for soft tissue augmentation. *J Aesthetic Derm Cosmetic Surg* 1999;1:109-15.
9. Mandeville JTH, Rubin Peter. Injectable agents for facial rejuvenation: Botulinum Toxin and dermal filling agents. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:189-212.
10. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM ve ark. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. *Arch Dermatol* 1996;132:395-402.
11. Zocchi M. Methode de production de collagene autologue par traitment du tissu graisseax. *J. Med Wsthet Chir Dermatol* 1990;17:105(Abstract).
12. Ashley FL, Braley S, Rees TD. The present status of silicone fluid in soft tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1967;39:411-20.
13. Gottlieb SK. Soft tissue augmentation. *Dermatol Clin* 1987;5:128-34.

14. Alam M, Gladstone H, Kramer EM ve ark. ASDS Guidelines of care: Injectable fillers. *Dermatol Surg* 2008;34:115-48.
15. Johl SS, Burgett RA. Dermal filler agents: A practical review. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:471-9.
16. Fagien S. Facial soft tissue augmentation with injectable autologous and allogenic human tissue collagen matrix (Autologen and Dermalogen). *Plast Reconstr Surg* 2000;105:362-73.
17. Cheng JT, Perkins SW, Hamilton MM. Collagen and injectable fillers. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:73-85.
18. Douglas RS, Donsoff I, Cook T ve ark. Collagen fillers in facial aesthetic surgery. *Facial Plast Surg* 2004;20:117-23.
19. Frank P, Gendler E. Hylaluronic acid for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2001;28:121-6.
20. Jordan DR. Soft tissue fillers for wrinkles, folds and volume augmentation. *Can J Ophthalmol* 2003;38:285-8.
21. Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. Evaluation of Hylan b gel as a soft tissue augmentation implant material. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:544-9.
22. Baumann L, Kaufman J, Saghari S. Collagen fillers. *Dermatol Ther* 2006;19:134-40.
23. Baumann L. Soft tissue augmentation. *J Cosmet Dermatol* 2002;155-72.
24. Matti BA, Nicolle FV, Chir M. Clinical use of Zyplast in correction of age and disease related contour deficiencies of the face. *Aesth Plast* 1990;14:227-34.
25. Castrow FF, Krull EA. Injectable collagen implant update. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:889-93.

26. Pollack SV. Silicone, Fibril and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:957-61.
27. Jackson IT, Yavuzer R. Alloderm for dorsal nasal irregularities. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:553-60.
28. Wall SJ, Adamson PA. Augmentation, enhancement and implantation procedures for the lips. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:87-102.
29. Castor SA, To WC, Papay FA. Lip augmentation with Alloderm acellular dermal graft in sheet (Alloderm) and injectable (micronized Alloderm) forms for soft tissue augmentation. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2:130-6.
30. Tobin HA, Karas ND. Lip augmentation using an Alloderm graft. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:722-7.
31. Bryne PJ, Hilger PA. Lip augmentation. *Facial Plast Surg* 2004;20:31-8.
32. Moody BR, Sengelmann RD. Self-limited adverse reaction to human derived collagen injectable product. *Dermatol Surg* 2000;26:936-8.
33. Gyskiewicz JM, Rohrich RJ, Reagan BJ. The use of Alloderm for the correction of nasal deformities. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:561-71.
34. Owens JM. Soft tissue implants and fillers. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:73-85.
35. Maloney BP, Murphy BA, Cole HP. Cymetra. *Facial Plast Surg* 2004;20:129-34.
36. Burres S. Fascian. *Facial Plast Surg* 2004;20:149-52.
37. Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000;26:1096-105.
38. Apesos J, Mutzing II MG. Autologen. *Clin Plast Surg* 2000;27:507-13.
39. Boss WK, Usal H, Fodor PB ve ark. Autologous cultured fibroblasts: A protein repair system. *Ann Plast Surg* 2000;44:536-42.

40. Watson D, Keller GS, Lacombe V ve ark. Autologous fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. Arch Facial Plast Surg 1999;1:165-70.
41. Frank P, Gendler E. Hyaluronic acid for soft tissue augmentation. Clin Plast Surg 2001;28:121-6.
42. Manna F, Dentini M, Desideri P, ve ark. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid used for soft tissue augmentation. J Eur Acad Dermatol Venerol 1999;13:183-92.
43. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB ve ark. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. Dermatol Surg 2002;28:491-4.
44. Ashinoff R. Overview of soft tissue augmentation. Clin in Plast Surg 2000;27:479-87.
45. Jordan DR. Soft tissue fillers for wrinkles, folds and volume augmentation. Can J Ophthalmol 2003;38:285-8.
46. Orentreich DS. Liquid injectable silicone. Clin Plast Surg 2000;27:595-612.
47. Benedetto AV, Lewis AT. Injecting 1000 centistoke liquid silicone with ease and precision. Dermatol Surg 2003;29:211-4.
48. Duffy DM. The Silicone Conundrum: A Battle of Anecdotes. Dermatol Surg 2002;28:590-3.
49. Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. Dermatol Surg 2003;29:573-87.
50. Hotta T. Dermal fillers. The next generation. Plast Surg Nurs 2004;24:14-9.
51. Schuller-Petrovic S. Improving the aesthetic aspect of soft tissue defects on the face using autologous fat transplantation. Facial Plast Surg 1997;13:119-24.

52. Toledo LS. Syringe liposculpture: A two year experience. *Aesth Plast Surg* 1991;15:321-6.
53. Ellenbogen R. Fat transfer: Current use in practice. *Clin Plast Surg* 2000;27:545-56
54. Carruthers JAD, Carruthers A. Facial sculpting and tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2005;31:1604-12.
55. Fulton JE, Parastouk N. Fat grafting. *Dermatol Clin* 2001;19:523-30.
56. Boulle K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol* 2004;3(1):2-15.
57. Coleman SR. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg* 2006;33:567-77
58. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P ve ark. Hyaluronic acid skin fillers: Adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3.
59. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg* 2003;27:354-66.

8. EKLER

EK 1. PLAZMAJEL GÖNÜLLÜ BİLGİ FORMU

Adı-soyadı:

Tarih:

Tel:

Adres:

Meslek:

Yaş:

Boy:

Kilo:

ÖZGEÇMİŞ:

Hastalık öyküsü:

Evet () hastalık isimleri:

süre:

Hayır ()

İlaç:

Evet () ilaç isimleri:

süre:

Hayır ()

Vitamin, diyet hapları, bitkisel ilaç kullanımı:

Evet () ilaç isimleri:

süre:

Hayır ()

Sigara öyküsü: içiyor () içmiyor () miktar: (paket/yıl)

Geçirilmiş cerrahi işlem:

evet () cerrahi işlemin adı:

süre:

hayır ()

Skar oluşumu:

evet() hayır()

Sık yara enfeksiyonu geçirme:

evet() hayır()

Kanama öyküsü:

evet () hayır ()

Aspirin kullanımı: evet () düzenli mi? () süre:
hayır()

Alerji :

evet() alerji çeşidi: süre:

hayır ()

Daha önceki işlemler (dolgu maddesi, Botox, lazer vb. uygulama yapıp yapılmadığı):

evet() süre: işlemin adı: sonuç:
etkili()
etkisiz() hayır()

Yapılmış ise;

Daha önce genel anestezi maddeye bağlı reaksiyon olup olmadığı:

Evet () Hayır ()

Daha önce lokal anestezi maddeye bağlı reaksiyon olup olmadığı:

Evet () Hayır ()

Skar öyküsü:

Evet () Hayır ()

Yara enfeksiyonu öyküsü:

Evet () Hayır ()

EK 2. DOKTOR GÖZLEM FORMU

PLAZMAJEL UYGULAMA FORMU

I. UYGULAMA:

Uygulama Tarihi:

Uygulama bölgesi:

Verilen miktar:

Uygulama anında gelişen komplikasyonlar:

Uygulama sonrası gelişen akut komplikasyonlar:

II. UYGULAMA: (1 AY SONRA)

1 ay sonraki etkinliğin değerlendirilmesi: (hastanın fotoğrafları kıyaslanarak yapılacak)

1. araştırmacı:

Etkinliğin skorlanması

2. araştırmacı:

Etkinliğin skorlanması

Uygulama Tarihi:

Uygulama bölgesi:

Verilen miktar:

Uygulama anında gelişen komplikasyonlar:

Uygulama sonrası gelişen akut komplikasyonlar:

KONTROL (3 AY SONRA)

3 ay sonraki etkinliğin değerlendirilmesi:

1. araştırmacı:

Etkinliğin skorlanması

2. araştırmacı:

Etkinliğin skorlanması

Komplikasyonlar:

EK 3. GÖNÜLLÜ ANKET FORMU

(İLK UYGULAMA) (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

1- Dolgu maddesi uygulamasını tercih etme nedeniniz nedir?

- a) Daha genç görünmek için b) Daha güzel olmak için
- c) Kusurlarımı gizlemek için d) Medyadan ve çevremden etkilendiğim için
- e) diğer
(açıklayınız).....
-
-

2- Plazmajel uygulaması sırasında sorun yaşadınız mı?

evet () hayır ()

Yaşadınızsa nelerdir?

- a) ağrı b) kanama
- c) diğer(açıklayınız).....

3-Uygulama sonrasında sorun yaşadınız mı?

evet () hayır ()

Yaşadınızsa nelerdir?

Erken dönem;

- a) ağrı b) şişlik c) kızarıklık d) uyuşma f) morarma g) enfeksiyon
- h) döküntü e) diğer (açıklayınız).....

Geç dönem;

- a) sertlik b) kalıcı kızarıklık c) renk değişikliği d) asimetrik görünüm
- e) çöküntü d) yükselti
- f)diğer(açıklayınız).....

4- İlk uygulamadan memnun kaldınız mı?

Evet ()

Hayır ()

Cevabınızın nedeninizi açıklayınız.

.....

.....

.....

.....

(2. UYGULAMA VE SONRASI) (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

1- İkinci uygulamadan memnun kaldınız mı?

Evet () Hayır ()

Cevabınızın nedenini açıklayınız.

.....

.....

.....

2- Sizce plazmajelin etkinliği ne kadar sürdü?

- a) 1 ay b) 2 ay c)3 ay d)4 ay
- e)5 ay f) 6 ay g) 1 aydan az h) 6 aydan fazla

3- Plazmajeli tekrar uygulatmayı düşünür müsünüz?

Evet () Hayır ()

Cevabınızın nedenini açıklayınız.

.....

.....

.....

.....

.....