



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ
TAVŞAN SANTRAL AURİKULAR ARTERİNE HYALURONİK
ASİT DOLGU ENJEKSİYONU SONRASI, DOKU
PERFÜZYONUNA PROSTAGLANDİN E1 UYGULAMASININ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sultan Yalçın

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gaye Filinte
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL, 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince hem mesleki hem meslek dışı alanlarda her zaman desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve yönlendirmeleriyle ufkumu genişleten tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Gaye Filinte'ye teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, çalışma süresince değerli bilgi ve becerilerini esirgemeyen, asistanlık hayatımın büyük bir çoğunluğunda eğitim sorumlum olarak görev yapan hocam Prof. Dr. Mehmet Bozkurt'a, asistanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli uzmanlarım Doç. Dr. Kaan Gideroğlu'na, Doç. Dr. Nebil Yeşiloğlu'na, Op. Dr. Murat Sarıcı'ya, Op. Dr. Gökhan Temiz'e, Op. Dr. Hakan Şirinoğlu'na, Op. Dr. Ali Cem Akpınar'a, Op. Dr. Murat Yaman'a ve Op. Dr. Emre Güvercin'e teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmaktan büyük bir keyif aldığım asistanlığın zorlu sürecini birlikte atlattığımız bana çok şey öğreten asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca beraber çalıştığım plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi kliniğindeki ve ameliyathanedeki hemşire ve yardımcı sağlık personellerine ve acil servis ekibine teşekkürlerimi sunarım. Son olarak benimle beraber bu zorlu süreçte sonsuz destek sağlayarak yanımda duran aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Sultan Yalçın
Mayıs 2018

KISALTMALAR

CaHA: Kalsiyum hidroksiapatit
cAMP: Siklik adenosin monofosfat
COX-1: Siklooksijenaz -1
COX-2: Siklooksijenaz -2
FDA: U.S. Food and Drug Administration(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
G': Elastikiyet katsayısı
HA: Hyaluronik asit
HIV: Human İmmunodeficiency Virus(İnsan immun yetmezlik virüsü)
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1(Hücreiçi adezyon molekülü)
İYA: İndosiyanin yeşili angiografi
PGE-1: Prostaglandin E 1
PGH-2: Prostaglandin H 2
PGI-2: Prostaglandin I 2
PLLA: Poly-L-Laktik asit
PMMA: Polimetil metakrilat
RES: Restylane (Q-Med AB, Uppsala, Sweden)

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: DOLGULARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	3
TABLO 2:FDA TARAFINDAN ONAY ALMIŞ DOLGU MATERYALLERİ.....	5
TABLO 3:LİTERATÜRDE KÖRLÜK SAPTANAN VAKALAR.....	14
TABLO 4: LİTERATÜRDE ÖNERİLEN HYALURONİDAZ DOZLARI	20
TABLO 5: ARAŞIDONİK ASİT ÜRÜNLERİ VE ETKİLERİ	23
TABLO 6: HİSTOPATOLOJİK İNCELEMEDE SKORLAMA KRİTERLERİ	36
TABLO 7: 1. VE 2. GRUP İŞLEM ÖNCESİ DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ.....	37
TABLO 8: 3. GRUP İŞLEM ÖNCESİ DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ	37
TABLO 9: 4. GRUP İŞLEM ÖNCESİ DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ.....	38
TABLO 10: 5. GRUP İŞLEM ÖNCESİ PERFÜZYON DEĞERLERİ.....	38
TABLO 11: 1. VE 2. GRUP PERFÜZYON DEĞERLERİ (DOLGU SONRASI)	38
TABLO 12: 3. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(DOLGU SONRASI)	39
TABLO 13:4. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(DOLGU SONRASI)	39
TABLO 14:5. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(DOLGU SONRASI)	39
TABLO 15: DOLGU ENJEKSİYONU SONRASI DOKU PERFÜZYON ORANLARI	39
TABLO 16: 3. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(TEDAVİ SONRASI).....	40
TABLO 17: 4. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(TEDAVİ SONRASI).....	40
TABLO 18:5.GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(TEDAVİ SONRASI)	40
TABLO 19: TEDAVİ SONRASI PERFÜZYON ORANLARI P DEĞERLERİ	41
TABLO 20: 1. VE 2. GRUP PERFÜZYON DEĞERLERİ (24 SAAT SONRA).....	41
TABLO 21: 3. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(24 SAAT SONRA)	41
TABLO 22: 4. GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(24 SAAT SONRA)	42
TABLO 23: 5.GRUP DOKU PERFÜZYON DEĞERLERİ(24 SAAT SONRA).....	42
TABLO 24: 24 SAAT SONRAKİ PERFÜZYON ORANLARI P DEĞERLERİ	42
TABLO 25: 1. VE 2. GRUP HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI.....	44
TABLO 26: 3. GRUP HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	44
TABLO 27: 4. GRUP HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	44
TABLO 28: 5. GRUP HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	44
TABLO 29: İNFLAMASYON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ	45
TABLO 30: KANAMA ORANLARI KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ	45
TABLO 31: ÖDEM MİKTARLARI KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ.....	45
TABLO 32: KONJESYON MİKTARLARI KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ	45
TABLO 33: NEKROZ MİKTARLARI KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ	45
TABLO 34: ÜLSER MİKTARLARI KARŞILAŞTIRILMASINDA P DEĞERLERİ.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: HYALURONİK ASİT SENTEZİ	9
ŞEKİL 2: ERKEN KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİ ALGORİTMASI.....	17
ŞEKİL 3: VASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİ ALGORİTMASI	17
ŞEKİL 4: GEÇ KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİ ALGORİTMASI.....	18
ŞEKİL 5: PGE1 KİMYASAL YAPISI.....	24
ŞEKİL 6: TAVŞAN KULAĞI VASKÜLER ANATOMİSİ	27
ŞEKİL 7: TAVŞAN MARJİNAL AURİKULAR VENİNE KATATER YERLEŞTİRİLMESİ	29
ŞEKİL 8: TAVŞAN KULAĞINDA VASKÜLER KOMPLİKASYON MODELİ.....	30
ŞEKİL 9: SUBKUTAN HYALURONİDAZ UYGULAMASI.....	30
ŞEKİL 10: ALPROSTADİL TEDAVİSİ UYGULAMASI.....	31
ŞEKİL 11: İŞLEM ÖNCESİ DOKU PERFÜZYON ÖLÇÜMLERİ	32
ŞEKİL 12: DOLGU ENJEKSİYONU SONRASI DOKU PERFÜZYONUNDAKİ KÖTÜLEŞME	32
ŞEKİL 13: TEDAVİ SONRASI DOKU PERFÜZYONU ÖLÇÜMÜ	33
ŞEKİL 14: 24 SAAT SONRA YAPILAN PERFÜZYON ÖLÇÜMLERİ.....	34
ŞEKİL 15: HİSTOPATOLOJİK İNCELEME İÇİN TAVŞAN KULAKLARININ AMPUTASYONU .	34
ŞEKİL 16: ORTA DÜZEYDE İLTİHABİ HÜCRE İNFİLTRASYONU VE ÖDEM	43
ŞEKİL 17: VASKÜLER YAPI İÇERİSİNDE DOLGU MATERYALİ VE FİBRİN TİKAÇ	43

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 DOLGU MATERYALLERİ.....	2
2.1.1 Kollajen	5
2.1.2 Kalsiyum hidroksilapatit (CaHA).....	5
2.1.3 Poly-L-Laktik Asit (PLLA)	6
2.1.4 Polyakrilamid Hidrojel	6
2.1.5 Polimetil Metakrilat (PMMA)	6
2.1.6 Hyalüronik Asit (HA)	6
2.2 DOLGU KOMPLİKASYONLARI	11
2.2.1 Erken Komplikasyonlar	11
2.2.2 Gecikmiş Komplikasyonlar	14
2.3.DOLGU KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ	15
2.3.1 Hyaluronidaz	18
2.3.2 Nitrogliserin	21
2.3.3 Prostaglandin E1 (PGE 1)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	27
3.2 CERRAHİ TEKNİK.....	28
3.4 DEĞERLENDİRME.....	34
3.4.1 İndosiyanin Anjiyografik Değerlendirme.....	34
3.4.2 Histolojik Değerlendirme	35
3.4.3 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	36
4.1 MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRME.....	36
4.2 İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANGIOGRAFI BULGULARI	37
4.2.1 İşlem öncesi doku perfüzyonu ölçümü bulguları	37
4.2.2 Dolgu uygulaması sonrası doku perfüzyonu ölçümü bulguları	38
4.2.3 Tedavi sonrası doku perfüzyonu ölçümü bulguları	40
4.2.4 24 saat sonra doku perfüzyonu ölçümü bulguları	41
4.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	52

7. KAYNAKLAR.....	52
8.EKLER.....	66
9. ÖZGEÇMİŞ.....	68
1)BİREYSEL BİLGİLER:	68
2)EĞİTİMİ:	68
3)BİLİMSEL ETKİNLİKLER	68
4)YAYINLAR.....	68



ÖZET

Amaç

Hyaluronik asit(HA) türevi dolguların kullanımında son yıllarda ciddi bir artış meydana gelmiştir. Kullanımındaki artışla birlikte komplikasyon görülme oranları da artmaktadır. Bu komplikasyonlar hafif enjeksiyon yeri reaksiyonlarından ciddi ve kalıcı ağır komplikasyonlara kadar çeşitli şekilde ortaya çıkabilmektedir. Vasküler komplikasyonlar ciltte nekroz, kalıcı körlük yapabilen en korkulan komplikasyonlardır. Tedavisinde hyaluronidaz, sıcak uygulama, masaj ve topikal nitrogliserin önerilmektedir. Literatürde Prostaglandin(PGE1) uygulanan vaka sunumları mevcuttur. Ancak PGE1'in dolgu komplikasyonlarında etkinliğini gösteren deneysel çalışma mevcut değildir. Biz de çalışmamızda PGE1'in vasküler komplikasyonlarda etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmamızda 7 adet Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. 1. ve 2. Grupta 1 adet, 3.,4. ve 5. Grupta 4 adet kulak olacak şekilde gruplar oluşturuldu. 1. Gruptaki kulağa herhangi bir işlem uygulanmadı. Diğer tüm gruplardaki tavşanların santral aurikular arterine 0.1 ml dolgu (Restylane) enjeksiyonu yapılarak vasküler komplikasyon oluşturuldu. 2. Gruba tedavi verilmedi. 3. Gruba hyaluronidaz, 4. Gruba Alprotadil tedavisi uygulandı. 5. gruba hyaluronidaz ve Alprostadil tedavileri birlikte uygulandı. İşlem öncesi, dolgu enjeksiyonu sonrası, tedavi sonrası ve 24 saat sonra kulaklara indosiyanin yeşili anjiyografi (İYA) uygulanarak doku perfüzyon değerleri ölçüldü. 24 saat takip sonrası tüm kulaklar histopatolojik inceleme için ampute edildi.

Bulgular

İşlem öncesi İYA görüntülemeye doku perfüzyon değerleri ortalaması 110.71 olarak hesaplandı. Dolgu enjeksiyonu sonrası doku perfüzyonlarında 2. Grupta %83, 3. Grupta %65, 4. Grupta %81 ve 5. Grupta %73.47 kötüleşme tespit edildi. Tedavi sonrası doku perfüzyon değerlerinde 3. Grupta %148.62, 4. Grupta %194, 5. Grupta %321 iyileşme olduğu ve 24 saat sonraki perfüzyon oranlarının da buna benzer olduğu görüldü. İstatistiksel olarak bulgular değerlendirildiğinde kontrol grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında hyaluronidazın ve PGE 1'in doku perfüzyonunu

düzenlemede anlamlı olarak etkili olduğu ancak 3., 4. Ve 5. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Sonuç

Alprostadil'in dolgu enjeksiyonu sonrası meydana gelen vasküler komplikasyonların tedavisinde etkili olduğu ancak dolgu komplikasyonlarında kullanılan hyaluronidaza üstün olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca birlikte kullanımlarında birbirlerini etkilemedikleri saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Dolgu komplikasyonları, hyaluronidaz, hyaluronik asit türevi dolgular, Prostaglandin E1



ABSTRACT

Aim

The hyaluronic acid (HA)-derivative fillers have become more and more prominently used in the recent years. This increased use has been compatible with an increased rate of complications. These complications can range from mild injection reactions to serious complications with permanent damages. The most feared situation among these complications are vascular complications, which can lead to skin necrosis or even permanent blindness. The recommended treatment includes hyaluronidase, warm compress, massage and topical nitroglycerine. The literature presents cases that were treated with prostaglandin (PGE1). However, there are no studies that prove the efficacy of PGE1 in treating the complications of fillers. In this study, we aim to investigate the effectiveness of PGE1 in the treatment of vascular complications.

Methods

The subjects of the study were seven New Zealand rabbits. The groups were composed of 1 ear for each group in group 1 and group 2; 4 ears in groups 3,4 and 5. The ear in group 1 was left unprocessed. In all other groups, the ears of the rabbits were injected with 0.1 mL of filler (Restylane) into the central auricular artery, in order to create a vascular complication. The ear in group 2 was not treated. The ears in group 3 were treated with hyaluronidase, the ears in group 4 were treated with Alprotadil. The ears in groups 5 were treated with both hyaluronidase and Alprostadil. Indocyanine Green Angiography (IGA) was used to measure the tissue perfusion values pre-injection, post-injection, post-treatment and 24 hours later. After the 24-hours of follow-up, all ears were amputated for histopathological examination.

Results

The pre-injection mean IGA tissue perfusion value was calculated as 110.71. It was determined that the tissue perfusion deteriorated by 83% in group 2, by 65% in group 3, by 81% in group 4 and by 73.47% in group 5. The post-treatment perfusion levels had improved 148.62% in group 3, 194% in group 4, and 321% in group 5. The 24-hour perfusion rates were similar to the post-treatment values. The data were statistically analyzed and it was found that both hyaluronidase and PGE1

were effective in improving tissue perfusion. However, there was not a statistically significant difference between groups 3, 4 and 5.

Conclusion

Alprostadil has been shown to be effective in the treatment of vascular complications following filler injections.

Keywords: Filler complications, hyaluronidase, hyaluronic acid derivative fillers, Prostaglandin E1



1. GİRİŞ

Hyalüronik Asit (HA) türevi dolgu maddeleri kırışıklıkların azaltılması ve cilt gençleştirmede yıllardır kullanılmaktadır ve kozmetik amaçlı kullanımı son yıllarda ciddi artış göstermiştir (1). Amerikan Estetik Plastik Cerrahi Derneği'nin (ASAPS) 2017 de yayınladığı istatistiklere göre HA dolgu uygulamaları botulinum toksin uygulamalarından sonra en sık yapılan minimal invaziv kosmetik işlemdir (2). Yine aynı derneğin 2016 istatistiklerine göre HA dolgu uygulamaları 1 yılda % 16 artış göstermiştir (3).

Dermal dolgular yıllardır kullanılmaktadır. İlk uygulamalar, etkisi kısa dönem süren, kişinin kendi vücudundan yağ nakli ile yapılmaktaydı. 1980 yılında sığır kolejenin popülerliğinin artmasıyla birlikte farklı özelliklere sahip diğer dolgu materyallerinin de üretiminde patlama yaratmıştır. Bu durum minimal invaziv girişimlerin tabiatını büyük ölçüde etkilemiştir. Biouyumluluğu, antijenik ve toksik olmaması, geri döndürülebilir olması ve ucuz olması HA türevi dolgu materyallerini popüler hale getirmiştir (4). Aynı zamanda kolay uygulanabilir olması, görünümde belirgin iyileşme sağlamaları ve komplikasyon oranlarının düşük olması bu ürünlerin popüler olmasındaki diğer etkenlerdir. Dolgu uygulamaları kabul edilebilir güvenli bir profil sergilese bile yan etkiler meydana gelebilmektedir. Uygulamadaki artışla birlikte komplikasyon oranları da aynı oranda artmıştır (1). Bu komplikasyonlar hafif enjeksiyon yeri reaksiyonlarından ciddi ve kalıcı ağır komplikasyonlara kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir (5). Minimal ve kendini sınırlayan yan etkiler yaygın görülür. Ekimoz şişlik ve eritem en sık görülen minimal komplikasyonlardır. Kendini sınırlayan yan etiler içerisinde düzensizlik şişkinlik, dolgunun görünür olması, palpasyon ile hissedilmesi, Tyndall etkisi, granülom formasyonu sayılabilmektedir. Sistemik Komplikasyonlar daha az görülmekle birlikte; anafilaksi, herpetik reaksiyon, bakteriyel enfeksiyon, aseptik apse formasyonu ve sarkoidoz olarak sıralanabilir (5).

HA komplikasyonları içinde ciddi kalıcı hasarlara yol açabilmesinden ötürü en korkulan komplikasyon vasküler komplikasyonlardır ve acil müdahale gerektirir. Vasküler komplikasyonlar ciltte nekroz ve retinal arter oklüzyonuna bağlı körlüğe sebep olabilmektedir. HA dolgu uygulamasında en korkulan komplikasyon damar

içine dolgu enjeksiyonudur. Damar içi enjeksiyon sonrası ciltte nekroz ve körlük meydana gelebilmektedir (6). Damarsal komplikasyonların tedavisinde birçok tedavi yöntemi önerilmiştir. Bunlar; hyaluronidaz, sıcak uygulama, masaj, nitrogliserin gibidir. Bu tedavi yöntemlerinin etkinlikleri literatürde gösterilmiştir (7).

Prostaglandin E 1, damarlarda gevşeme yapan ve trombosit agregasyonu ve migrasyonunu önleyen bir farmakolojik ajandır ve etkisi tedavi sonrası uzun dönemde de devam etmektedir (8).

Literatürde damariçi dolgu enjeksiyonu sonrası Prostaglandin E 1 infüzyonu ile iyileşme sağlanan vaka sunumları mevcuttur (9). Ancak Prostaglandin E 1'in etkinliğini gösteren bir deneysel çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda Prostaglandin E1'in dolgunun vasküler komplikasyonunda etkinliğini araştırmak, en sık kullanılan tedavi yöntemi ile etkinliğini karşılaştırmak ve birlikte kullanıldığında etkilerinin artıp artmadığını araştırmayı hedefledik. Bu çalışma ile birlikte ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonların tedavisinde etkili ve kolay uygulanabilen bir tedavi yöntemini literatüre kazandırmayı amaçlıyoruz ve meslektaşlarımıza faydası olabileceğini düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DOLGU MATERYALLERİ

Yüz gençleştirme alanı, cerrahi olmayan uygulamalardaki büyüme ile birlikte evrim geçirmiştir. Öncesinde kırışıklıkları, çukurları ve çizgileri doldurmak üzerine odaklanan doktorlar, şimdilerde eksilen hacmi yerine koyarak şekillendirme girişimindedirler. Yüz, maalesef eşit oranlarda yaşlanmaz. Düzeltici yöntemler ve maddeler bütünün parçalarına bakılarak seçilir. İdeal dolgu, güvenli, biouyumlu, iltihap ve alerji yapmayan, kalıcı, kolay dağılan, yumuşak, yerleşik ve uzun ömürlü olmalıdır. Bir maddenin klinik başarısı, o maddenin fizikokimyasal özelliklerine ve hasta ile etkileşimine bağlıdır (10).

Yumuşak doku dolgularının canlı ortamda ve laboratuvar ortamındaki özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir. Fizikokimyasal özellikleri kavramak, doktorun maddenin dağılıbilirliğini, verimliliğini, immunojenitesini, uygulanmasını, estetik etkinliğini ve uzun ömürlülüğünü doğru değerlendirmesini ve hesaplayabilmesini sağlar.

Tablo 1: Dolguların fizikokimyasal özellikleri(10)

DOLGULARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ
Biyouyumluluk / biyofilm
Akışkanlık
Jel / Sıvı oranı
HA konsantrasyonu
Çapraz bağlanma yüzdesi / Çapraz bağlayıcı kaynak
Partikül / sıvı / fibriler yapı oranları
G’ elastikiyet kat sayısı
Ekstrüzyon kuvveti
Partikül boyutu
Partikül şekli
Yüzey biçimi
Temas açısı
Yüzey gerilimi
Yüzey yüklemesi

Yumuşak doku dolgularının nihai hali birkaç bilimsel değişkenin fonksiyonlarıdır. Bu değişkenler, biyouyumluluk/biofilm oluşumu, akışkanlık, jel/sıvı oranı, HA konsantrasyonu, kaynak çapraz bağlayıcı maddenin derecesi ile çapraz bağlanma yüzdesi, partikül x fibriler seleksiyon x sıvı, partikül boyutu, elastikiyet modülü elastikiyet katsayısı (G’), kompleks akışkanlık, ekstrüzyon özellikleri olarak sayılabilir. Özellikle, etki mekanizması için en kritik özellikler; germe kabiliyeti/esneklik ve akışkanlıktır. HA bazlı ve kalsiyum hidroksilapatit (CaHA) yumuşak doku dolguları, fizikokimyasal özellikleri ile verimlilik arasındaki

ilişkiyi, maddenin akış ve biçim bozulmasını ölçen reolojik (akışbilim) testler keşfetmiştir (10).

Yumuşak doku dolgusunun kullanılabilirliği ve yararı, kısmen bir ürünün reolojisini (akış biçimi) oluşturan akışkanlık, esneklik ve yoğurabilirlik özellikleri ile saptanmaktadır (11,12). Reolojik test, cilt dokusu üzerinde yerçekiminin hareket ve etkilerini, yaygın HA ve CaHA'ya kesme kuvveti uygulayarak, tekrar eder. Yapılan bir çalışmada; araştırmacılar, yüksek G' (elastikiyet kat sayısı) değerine bağlı olarak CaHA'nın akışkanlığını, yapısal bütünlüğünü ve elastikiyetini muhafaza ettiğini saptamışlardır (12). Pratikte G' değeri yüksek ürünleri uygulamak, doktorlar için çok daha zordur. Düşük G' değerli ürünlerin yüzeysel ve ince kırışıklıklarda kullanılması daha uygun olacaktır. Dinamik kuvvete direçli ürünler daha derin yerleşimli müdahaleler için kullanılmalıdır. Moleküler çapraz bağlama, HA türevi dolgu materyallerine kuvvet ve yapısal bütünlük vererek, vücut tarafından metabolize edilene kadar, şekillerini muhafaza etmelerini sağlar. Çapraz bağlama, biomekanik özellikler ile biouyumluluk ve doku etkileşimi arasında hassas bir denge gerektirir. Materyalin kalıcılığını yalnızca içerisindeki HA miktarı belirlemez; içeriğindeki çapraz bağın miktarı ve derecesi de dolgunun süresini belirler (13).

Partikül boyutu, şekli ve dağılımı enjeksiyon fışkırma özelliğini ve ekimoz oluşturma olasılığını etkilemektedir. Patiküllerin fazlaca serbest veya yakın konumlandırılması dolgunun pürüzsüz akışını engelleyerek düzensiz bir sevk neden olur. Bu da ekimoz ve komplikasyon oranları arttırabilir. Yapısal fizikokimyasal özellikleri maddelerin enjeksiyonunda gerekli tazyiki etkileyebilir (12).

Partikül boyutu da dolgu kalıcılığını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Fagositoz üzerinde partikül boyutunun etkisinin bir değerlendirilmesi yapılmıştır. Çapı <20 micron olan polimetilmetakrilat (PMMA) mikroküreciklerinin deride inflamatuvar reaksiyon oluşturduğu ve patiküllerin fagositozunun kolay hale geldiği gösterilmiştir (14). Farklı bir çalışmada ise 40,2 mikrondan büyük mikrokürecikler makrofaj tarafından absorbe edilemez olarak belirtilmiştir (15). Partikül boyutuna ek olarak; enflamasyonu, patikül şekli, temas açısı, çarpışma faktörleri, yüzey gerilimi ve yüzey yüklemesi de etkilemektedir. Diğer bir çalışmada da, düzensiz şekilli polimer implantların in vivo implantasyonu, pürüzsüz PMMA mikroküreciklerinin aksine, enflamasyona sebep olmuştur. Şimdilik, küçük boyutlu mikroküreciklere

oranla, 20 mikrondan büyük partikül parçalarının, enflamasyona sebebiyet vermesi daha az olasıdır (14).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış dolgu materyalleri TABLO-2 de gösterilmiştir (16).

Tablo 2:FDA tarafından onay almış dolgu materyalleri

Kalıcı		Eriyebilir			
		Sentetik		Doğal Kaynak	
Kaynak	PMMA	CaHA	PLLA	HA	Kollajen
Onay Yılı	2006	2006	2004	2003	1981
Ticari İsimleri	Artefill	Radiesse	Sculptra	Restylane Perlane	Zyderm
				Hylaform	Cosmoderm
				Juvederm	Evolence
				Eleveess	

2.1.1 Kollajen

Sığır, domuz, canlı ve kadavra insan dermal dokusundan elde edilen kollajen, cilde güç ve destek verir. Sığır kollejen dolgularında deri testi gereklidir.

2.1.2 Kalsiyum hidroksilapatit (CaHA)

Uzun zaman İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif lipodistrofili hastalar için kullanıldıktan sonra FDA tarafından 2006 yılında yumuşak doku şekillendirme ve hacim şekillendirme için onay almıştır (16).Yarı kalıcı dolgu materyalleri grubunda yer almaktadır. Jel formu için sıklıkla karboksimetilselüloz, gliserinli karışımları mevcuttur. Orta ve derin çizgilerin ve kırışıklıkların giderilmesinde endike olsa da, fasiyal estetik açısından kullanımı etiket dışıdır. Elmacık kemiklerinde, şakak çöküklerinde ve el üzeri düzeltmelerde oldukça etkilidir. Zaman içinde makrofajlar jel sentezin çözülmesinde sebep olur. Bu çözünebilir mikrokürecikler doku infiltrasyonunu sağlayan iskeleti oluşturan ağlar

gibi davranarak kollajen üretimini destekler. Mikroküreciklerin etrafı kollajen ve histiyositler ile çevrelenir (17).

2.1.3 Poly-L-Laktik Asit (PLLA)

Yarı kalıcı dolgu materyalleri grubunda yer almaktadır. Karboksimetilselüloz bekletilmiş, tamamen sentetik olan polilaktik asit içeren bir sentezdir. Steril su ile sulandırılarak süspansiyon oluşturularak kullanılır. CaHA gibi uzun yıllar HIV pozitif lipodistrofili hastalarda kullanılmıştır. Kozmetik amaçlı kullanımı için FDA den 2004 yılında onay alınmıştır (16). Enjeksiyonu sonrası hemen kontur düzelmesi sağlaması yanında sonradan o bölgede oluşturduğu inflamatuvar yanıt kollejen sentezini arttırmaktadır ve yaklaşık iki yıl kalıcılık görülmektedir (18). Sıklıkla cilt altında nodül formasyonuna sebep olur. Hastaların % 40-50 sinde saptabilen bir bulgudur (19).

2.1.4 Polyakrilamid Hidrojel

Vücudun kendi dokusuna benzer nitelikte ve çevre doku ile uyumlu yumuşak hacim dolgusudur. %97,5 su ve %2,5 çapraz bağlı polyakrilamid içerir. Bu elastik molekül suda erimez ve suyu devamlı orada tutar. Şu anda FDA' den onay beklemektedir (20).

2.1.5 Polimetil Metakrilat (PMMA)

Kalıcı yapıda dolgu materyalleri grubundadır. 30 ila 50 mikron arasında değişen mikrokürecikleri %80 ve %0,3 lidokain ile karıştırılarak süspansiyon hazırlanır (21, 22). Enjeksiyonu takiben ilk kontür ve hacimi sığır kolejeni sağlar. Yaklaşık 3 ay içerisinde sığır kolajeni elimine olur geriye kalan PMMA mikrokürecikleri subdermal dokuda iskelet görevi yaparak kontur düzelmesine katkıda bulunur (23).

2.1.6 Hyalüronik Asit (HA)

Hyaluronan olarak da bilinen hyaluronik asit insan vücudunda doğal olarak bulunan ve ekstraselüler matriksin yüksek molekül ağırlıklı tek sülfatlanmamış lineer glikozaminoglikan yapısında polimeridir.

1934 yılında Meyer ve arkadaşları sığır vitröz sıvısından bir makromolekül izole ettiler ve hyalo + üronic asit isimlerinin birleşmesiyle oluşan hyalüronik asit ismini verdiler (24). Hyaluronik asit glukuronik asit ve N-asetilglukozamin moleküllerinin birbirleri ile $\beta(1-4)$ glikozit bağları ile bağlanarak sıralandığı 104 ila 107 Da ağırlığında glikozaminoglikan grubu makromoleküldür. Toksik olmaması kimyasal tepkimeler ile kolaylıkla molekül boyutunda ve çapraz bağlarında değişiklik yapılması onu plastik cerrahide ve birçok medikal alanda popüler hale getirmiştir.

Büyük kısmı dermis ve epidemistedir ve beyin, santral sinir sistemi ve sinovyal dokuda bulunur. Primer olarak ekstraselüler matriksin en büyük komponentlerinden biri olmasının yanında periselüler ve intraselüler olarak da bulunabilmektedir. Yaşlanma ile birlikte dokudaki miktarında azalma meydana gelir ciltte dehidratasyon ve kırılmaya sebep olur (25). Hyaluronik asit su ile etkileşime girerek suyun dokuda tutulmasını sebep olur. Yumuşak dokunun hidrasyonu ve turgorunu sağlar. Biyolojik fonksiyonu eklem veya göz içerisi gibi bağ dokunun elastovizkozitesini sağlamak, doku hidrasyonu ve su transportunda rol oynamak, ekstraselüler matriksteki proteoglikanın devamını sağlamaktır. Ayrıca hücre tutunması, hücre adezyonu, hücre migrasyonu, hücre bölünmesi, tümör büyümesi, metastazı ve inflamasyon gibi pek çok görevi vardır (26,27). Fizyolojik koşullarda HA ekstrasellüler matrikste birbirine sarmal yapmış şekilde bulunmaktadır. Ancak fizyoloji koşullar dışında inflamasyona cevap olarak bu şekli değişmektedir (28). Ekzojen kaynaklı HA çok hızlı bir şekilde lenfatik yolla elimine edilir ve karaciğerde parçalanır. Çapraz bağları olmadan doku yarılanma ömrü yalnızca 1-2 gün kadardır. Dolgu şirketleri HA çapraz bağlarını ve molekül boyutlarını değiştirerek yarılanma ömrünü uzatmışlardır. Markalar farklı molekül büyüklüğünde değişen sayıda çapraz bağ içeren HA dolu türevleri üretmişlerdir.

a)Kimyasal Yapısı:

Hyaluronik asit yapısını esas olarak iki şeker molekülü oluşturmaktadır. D-N –Asetilglukozamin ve D glukuronik asit HA yapısını oluşturan şeker molekülleridir. Bu moleküller birbirlerine $\beta(1-4)$ ve $\beta(1-3)$ glikozitik bağlarla bağlanmıştır (29, 30). HA yapısındaki dissakkarit ünitelerinin sıkı bir bağ içinde fizyolojik koşullarda birleşik halde bulunmasını sağlayan hidrojen bantlarıdır. Hidrojen bantları görece

hidrofobik non-polar bir yüz oluşturur, ortasındaki zincirler daha polar ve hidrofilik yapıyı oluşturur. Hyaluronik asitin fizyolojik koşullardaki bükülmüş birleşik sarmal yapısı bu şekilde sağlanır. Hyaluronik asitin zincir uzunluğu ve bükülme miktarı onun vizkozitesini belirler. Yüksek konsantrasyonlarda daha visköz ve jel yapısında, düşük konsantrasyonlarda daha sıvı halde bulunur (30).

b) Biyolojik Özellikleri:

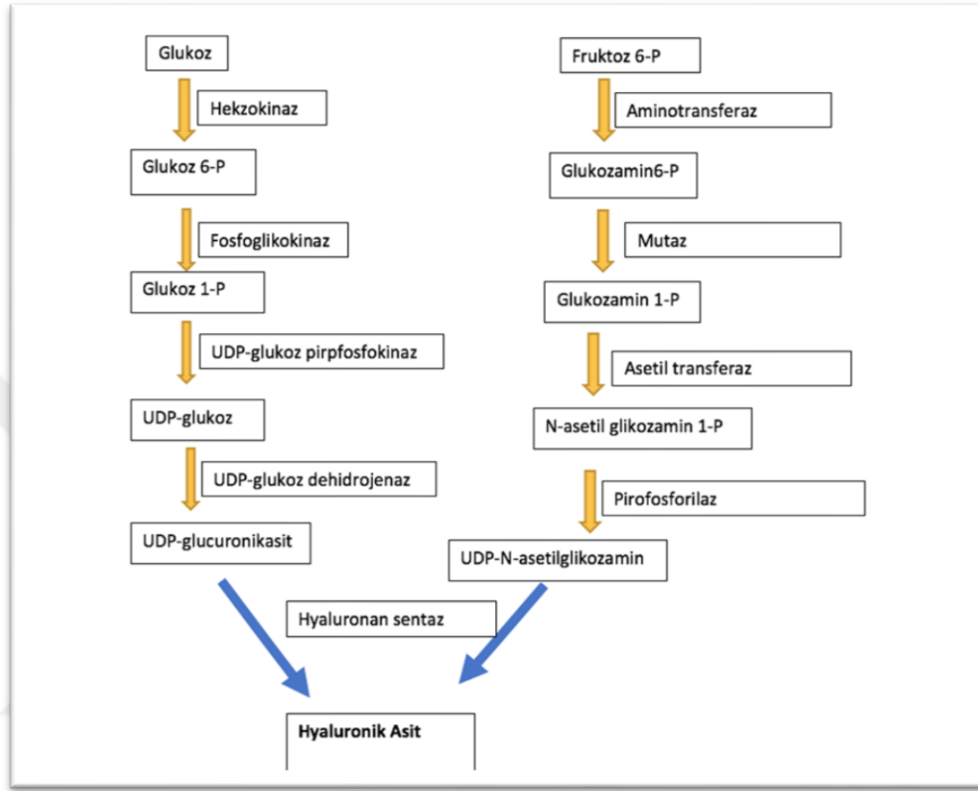
Ekstraselüler matrikste HA hücrelerle ve diğer biyolojik yapılarla bağlantı içerisindedir. Bu bağlantıları spesifik reseptörler ve moleküller ile yapar. CD44, RHAMM, TSG6, GHAP, ICAM-1 ve LYVE-1 reseptörler HA ile bağlantı kuran reseptörlerdir. CD44 glikoprotein yapıda hücre yüzey reseptörüdür ve pekçok hücre yüzeyinde bulunur. Hücre-hücre etkileşiminde birçok fonksiyonu vardır ve HA'ın esas reseptörü olarak kabul edilir (31). RHAMM (receptor for HA mediated motility) hücre yüzeyinin yanı sıra sitoplazma ve çekirdekte de bulunur. Özellikle fibroblast ve düz kas migrasyonunda rol oynar ve büyüme faktörlerine hücre cevabında etkilidir (32, 33).

Literature göre hyaluronik asitin plazmadan ve lenfatik sistemden uzaklaştırılması ICAM 1 (Hücre içi adezyon molekülü) reseptörü aracılığıyla olur. ICAM 1 HA'ın immun komplekslerin polimorfonükleer hücrelere bağlanmasını inhibe etme görevini de üstlenmektedir (34). LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial HA receptor) lenfatik endotelial hücrelerde, karaciğer ve dalaktaki aktive edilmiş makrofajlar üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. HA'ın epitel hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, eozinofillerin çoğalmasını stimule ettiği gösterilmiştir (35).

c) Hyaluronik Asit Sentezi:

Hyaluronik asit, golgi cisimciğinde hyaluronan sentaz ile yapılır (Şekil-1). HA fibroblast, keratinosit ve kondrositler tarafından sentezlenir ve devamlılık gösteren bir süreçtir. Cilt ve kıkırdak dokusu HA sentezinin en fazla gerçekleştiği dokulardır. Hyaluronan sentaz (HAS1, HAS2, HAS3) bir grup membran proteinidir (30, 36, 37). HAS3 daha kısa zincirli HA sentezler ve enzimler içerisinde en aktif olandır. HAS1 ve HAS2 daha büyük boyutlarda HA sentezler. HA üretimi hyaluronan sentaz ile tekrarlayıcı disakkarit ünitelerinin oluşmasıyla oluşur ve

10.000 ve fazlasına kadar tekrar oluşabilir ve moleküler ağırlığı 4 milyon Da'a ulaşabilir (38-40).



Şekil 1: Hyaluronik asit sentezi

d) Hyaluronik Asit Degradasyonu ve Eliminasyon Yolları:

Yaşayan her canlının yapısında bulunan Hyaluronik asitin yaklaşık üçte biri hergün parçalanır ve tekrar sentezlenir (41). Hyaluronik asit degradasyonu birbirini takip eden enzimatik ve non-enzimatik olaylarla meydana gelir. Hyaluronidaz, β -D-glukuronidaz, β -N-asetil-hegzominidaz enzimleri bu süreci gerçekleştirir. Bu enzimler hücrelerarası boşlukta ve serumda bulunur. Hyaluronidaz yüksek molekül ağırlıklı HA'ı küçük parçalara ayırır ve diğer 2 enzim ise uç bölgedeki şekerleri ayırır (42, 43). Sıcaklık ve gerilme kuvvetleri enzimatik olmayan parçalanma ile ilişkilidir. Isı artışı degradasyona yol açar ve viskozitede azalmayla sonuçlanır (42).

Ortalama 70 kg olan bir insan vücudunda yaklaşık 15 gr Hyaluronik asit bulunmaktadır. HA'ın büyük çoğunluğu deride ve kas iskelet sistemi ekstraselüler matriksinde bulunur (30). HA yarılanma ömrü dokulara göre değişiklik

göstermektedir. Kıkırdak dokuda 1-3 hafta, epidermisde ise 1-2 gün olarak saptanmıştır. Kandaki yarılanma ömrü ise 2-5 dakika gibi oldukça kısa bir süredir. Hyaluronik asitin parçalanması bir dizi enzimatik reaksiyonla olur. Öncelikle ekstraselüler matrikste bulunan yüksek molekül ağırlıklı HA Hyal1 ve Hyal2 olarak isimlendirilen hyalüronidazlar ile 100 sakkaritlik daha küçük ünitelere ayrılır. Ekstraselüler yüksek molekül ağırlıklı HA hücre yüzeyindeki CD 44 reseptörleri aracılığıyla ve Hyal2 glikozilfosfatidilinozitol (GPI) bağlı enzim aracılığıyla plazma membranının dış yüzeyinde yüksek molekül ağırlıklı HA'ten yaklaşık 100 sakkaritlik üniteler parçalanır. Parçalanmış bu hyaluronik asit fragmanları endozom ve lizozomlarda terasakkaritlere dönüştürülür. β glukuronidaz ve β -N asetil hegzominidaz yardımıyla degradasyon tamamlanır (43).

e) Hyaluronik Asitin Biyomedikal Uygulamaları :

Hyaluronik asit'in medikal tedavilerde kullanılması 1968 yılında yanıklı hastaların pürifiye HA ile tedavi edilmesine dayanır (44). Hyaluronik asit'in vücutta hızlı bir şekilde parçalanması HA'in biyomedikal uygulamalarını kısıtlamıştır. Bu sebeple saf hyaluronik asitin kimyasal modifikasyonu değiştirilip ve çapraz bağlanması sağlanarak tıbbi uygulamalara olanak verilmiştir (45-47). Çapraz bağlama karbodiimide, polivalan hidrazide çapraz bağlama, divinil sulfon, glisidil metakrilat-HA konjugasyonunun fotoçapraz bağlaması ile elde edilir (48, 49). Çapraz bağlanma hyaluronik asitin enzimatik yarılanma süresini uzatır ve daha stabil bir hal almasını sağlar. Farklı dansitelerde çapraz bağlanma ile HA ortopedi, kardiyovasküler sistem ve kozmetik alanlarda kullanılmaktadır.

f) Dolgu Maddesi Olarak Hyaluronik Asit:

Hyaluronik asit ilk defa 1996 yılında kuşlardan dolgu maddesi olarak elde edilmiştir. Dolgu amaçlı kullanımı için 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. HA'in dolgu maddesi olarak kullanımı için bir dizi kimyasal işlem gerekmektedir. Doğal olarak bulunan HA hızlı bir şekilde vücuttan elimine edilir. Bu sebeple çapraz bağlanma yöntemi ile kalıcılığı artırılmaktadır. Çapraz bağlanma HA'in visküz bir solüsyondan zayıf bir jel formuna dönüşümünü sağlar. Dolgunun çapraz bağlanma oranı arttıkça dayanıklılığı da aynı oranda artmaktadır (50).

Dolgu maddesi olarak kullanılan hyaluronik asit dolgu maddesi olarak kullanılacağında 1,4 butanediol diglisidal eter ve divinil sulfon çapraz bağlanma için kullanılır. İki yöntemde hidroksil gruplarını hedef alır (50). Hyaluronik asitin kaynağı, konsantrasyonu, partikül sayısı, çapraz bağlanmanın derecesi ve tipi, lokal anestezi içerip içermemesi dolgular arasındaki farklılıkları oluşturur. Dolgular için hyaluronik asit horoz ibiği veya *Streptococcus equi* bakterisinin sentetik fermantasyonu sonucu elde edilir.

Dolgunun kalıcılığı HA'in molekül ağırlığının ve çapraz bağ sayısının miktarıyla ilişkilidir. Çalışmamızda egzojen hyaluronik asit olarak Restylane (RES) (Q-Med, Uppsala, Sweden) kullanıldı. Restylane 1,4-Butanediol Diglycidyl Eter ile çapraz bağlanmış total hyaluronik asit konsantrasyonu 20 mg/ml, partikül büyüklüğü 250 µm (100,000 partikül /mL), bifazik, hyaluronik asit jel konsantrasyonu 15 mg/ml olan FDA onaylı bir dolgu maddesidir. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 1 hafta süren akut inflamatuvar yanıt meydana gelir. Polimorfonükleer hücreler dolgu materyalinin etrafını sarmaya başlar. Yaklaşık 1 ay sonrasında dolgu çevresinde toplanan fibroblastlardan tip 1 kollajen sentezi başlar. Çevresinde fibroz kapsül oluşur ve tip 1 kolajen tip 3 kolajene dönüşür. Dokuzuncu aydan sonra dolgu materyali makrofajlar tarafından uzaklaştırılır (51, 52).

2.2 DOLGU KOMPLİKASYONLAR

2.2.1 Erken Komplikasyonlar

a) Minor:

En iyi uygulama ve tekniğe rağmen; ekimoz, şişlik, hassasiyet gibi bazı minör komplikasyonlar oluşabilmektedir. Ekimoz işlem esnasında ya da birkaç saat içerisinde meydana gelmektedir. Nadir olarak da ertesi sabah kendini gösterebilmektedir. Ekimoz genellikle küçük bir alanda ve enjeksiyon çevresinde meydana gelmektedir. Eğer hasta kan sulandırıcı tedavi alıyor ya da vitamin E, ginkgo ve zencefil gibi bazı vitamin takviyeleri kullanıyor ise ekimoz oluşumuna daha yatkın olmaktadır. Bazı vakalarda ekimoz enjeksiyon sahasının altında daha geniş bir alanı kaplayacak şekilde ortaya çıkabilir. Tamamen kaybolması birkaç haftaya kadar uzayabilmektedir. Ekinezya gibi bazı homeopatik ilaçların ekimozu önlediği bildirilmiştir. Ancak enjeksiyon sonrası oluşan ekimozu önlediği ile ilgili

karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamıştır. Uygun teknikle ekimoz riski azaltılabilmektedir. Işımsal şeklinde dolgunun dağıtılarak uygulaması kanama ve ekimoz oranlarını azaltabilir. Ekimozun sebebinin uygulama sırasında küçük damarlarda meydana gelen hasara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yabancı maddelerin ciltte oluşturduğu ekimoza bağlı veya uygunsuz teknik sebebiyle ciltte geçici şişlik sıklıkla gözlenir. Bu şişlik 24-72 saat içerisinde kaybolur. Hassasiyet iğnenin yarattığı travmaya bağlı olarak ya da implantın yanlış plana enjeksiyonu sebebiyle ortaya çıkabilmektedir. Şişlik ve hassasiyet kısa etkili dolgu maddelerine kıyasla yarı kalıcı materyallerde daha çok meydana gelmektedir. Enjeksiyon sonrası ağrı materyalin kutanöz sinirlerde meydana getirdiği gerilime bağlı olarak oluşur. Ciltteki renk değişikliği sıklıkla eritem olarak karşımıza çıkar en çok hyaluronik asit ve CaHA içeren dolgu materyallerinde görülmektedir (53, 54). Nadir olarak bu eritem hipersensitivite reaksiyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ciltteki renk değişikliğinin bu bölgedeki mast hücrelerinin degranülasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Neyse ki hastaların çoğunda eritem 2-3 gün içerisinde kaybolmaktadır.

b) Major:

Dolgu maddeleri ile yüz şekillendirme kişinin görüntüsünde iyileşmeyi hedefleyen bir kozmetik prosedürdür. Bu sebeple sekel bırakabilecek herhangi bir durum hastanın görüntüsü söz konusu olduğu ve tamamen kozmetik amaçlı yapıldığından ciddi bir komplikasyon durumuna dönüşmektedir. Hastaların çoğunun yüzünde asimetri mevcuttur. İşlem öncesi bu durum hastayla mutlaka konuşulmalıdır. Hasta bu asimetrinin düzeltilmesi amacıyla başvurmuş olabilir. Ancak hastaya işlem sonrası asimetrinin devam edebileceği mutlaka anlatılmalıdır. Ayrıca işlem öncesi ve sonrası fotoğraflama her hastaya uygulanmalıdır. Dolgu uygulamaları sonrası ciddi düzensizlik kabul edilebilir bir durum değildir. Hafif şişlikler masaj ile giderilebilir. Ancak uzun etkili dolgu materyalleri sonrası oluşan düzensizliklerin kaybolması aylarca sürebilmektedir.

Hematom çok yaygın olmayan bir durum olarak karşımıza çıkar. Küçük damarların laserasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle glabellar bölge, bu bölgedeki anastomoz ağının yoğunluğu sebebiyle hematom açısından en riskli bölgedir. Akut hipersensitivite reaksiyonu nadirdir. Özellikle sıgır kolejeni uygulaması sonrası görülmektedir. Hyalüronik asit dolgu uygulaması sonrası oluşan

hipersensivite reaksiyonu anjioödem tablosu ile görülen vaka sunumları mevcuttur (55). Anaflaksi nadir de olsa görülebilen majör erken dönem komplikasyonlardan biridir (56). HSV enfeksiyonu çok sık görülmez ancak uzun dönemde pigmentasyon ve skar ile sonuçlanabilmektedir (57).

Vasküler komplikasyonlar dolgu komplikasyonları arasında belki de en ciddi ve en korkulan komplikasyonlardır. Bunlar içerisinde cilt nekrozu, geçici, kısmi ve kalıcı tam görme kaybı sayılabilir. Cilt nekrozlarında en sık neden damar içine dolgu enjeksiyonudur. Uygulama sonrası ortaya ilk çıkan semptom şiddetli ağrıdır. Buna solukluk ve ekimoz eşlik edebilir. Bunun dışında direkt damar içine enjeksiyon olmasa bile dolgunun damar çeperine uzun süreli basınç uygulaması sonucu kan akımında uzamış gecikme de diğer cilt nekrozu sebeplerindendir (58-60). Böyle bir durum meydana geldiğinde enjeksiyondan hemen sonra bulgu vermeyebilir. Devam eden ağrı şişlik ve ödem mutlaka düşündürmelidir. Bazı durumlarda erken müdahale ciltte oluşan iskemi nekroza dönüşmeden erken müdahale ile düzeltilebilir ve bu sayede hasta sekel kalmadan bu durumdan kurtulabilir. İntraarteryal dolgu sonrası doku iskemisinde enjeksiyondan yaklaşık 3-7 gün içerisinde ülserasyon ve eskar dokusu gelişir. Nekroz dokusu hemen enjeksiyon sahasında olabildiği gibi aynı damarın beslediği alanlarda hatta anastomoz olan diğer damarların beslenme alanlarında da ortaya çıkabilmektedir (57, 61, 62). Literatür gözden geçirildiğinde cilt nekrozunun en sık görüldüğü bölge burun bölgesidir. Onu nazolabial fold takip etmektedir (63). Tedavisinde hyalüronidaz, topikal nitrogliserin uygulaması, topikal ve sistemik antibiyoterapi, topikal ve sistemik kortikosteroid, düşük molekül ağırlıklı heparin, masaj, sıcak uygulama yapılmaktadır (58, 61, 64-72).

Görme kaybı en korkulan dolgu komplikasyonudur. Özellikle kozmetik amaçlı yapılan bir işlem sonrası hastada meydana gelebilecek bir organ kaybı kabul edilemeyecek bir durumdur. Bu sebeple bu konunun hem anlamda iyi öğrenilmesi ve araştırılması çok sık dolgu uygulaması yapan biz plastik cerrahların en çok dikkat etmesi gereken durumların başında gelmektedir. Vakaların tamamında dakikalar içerisinde ortaya çıkan görmede bozulma tariflenmiştir. Bunların yanında şiddetli baş ağrısı, pitoz, gözde ağrı eşlik edebilmektedir. Ağrı özellikle etkilenen gözde saptanmaktadır. Literatüre şuana kadar toplam 15 adet HA ile dolgu uygulaması sonrası görme kaybı vakası bildirilmiştir. Vakaların hiçbirinde enjeksiyon tekniği ve iğnenin tipi bildirilmemiştir. Glabella görme kaybının en sık görüldüğü enjeksiyon

sahasıdır (%50). Onu burun bölgesi takip etmektedir (%33) (63). Literatürde görme kaybına eşlik eden iskemik stroke vakası da bildirilmiştir (73). Literatürdeki komplikasyon oranlarına bakıldığında, komplikasyonların en sık HA ile olduğu görülmektedir (63). Ancak tahmin edileceği üzere bunun sebebi dolgu materyali olarak en çok HA kullanılmasıdır. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre körlük vakaları ve uygulama alanları Tablo-3’de gösterilmiştir (74). Tedavisinde diüretik ajanlar, sistemik steroidler kullanılmaktadır. Literatürde tedavisi ile ilgili algoritma oluşturulmuştur (63).

Tablo 3: Literatürde körlük saptanan vakalarda kullanılan materyaller ve enjeksiyon yerleri

Kullanılan materyal		Enjeksiyon alanı	
Otolog yağ grefti	37	Multiple bölge	8
Hyaluronik asit	15	Alın	6
Kollajen	5	glabella	34
kortikosteroid	4	Skalp	3
diğerleri	13	Temporal	2
		Nazolabial	14
		Nazal dorsum	19
		Diğerleri	2

2.2.2 Gecikmiş Komplikasyonlar

a)Minor:

Uzun dönemde nadir de olsa küçük şişlikler saptanabilmektedir. Normalde daha derin plana yapılması gereken dolgu materyalinin daha yüzeysel bir plana enjeksiyonu sonrası meydana gelmektedir. Bu papüller Tyndall etkisi olarak da isimlendirilen daha mavimsi bir renk değişikliği gösterir (75). Uzamış hipersensitivite reaksiyonu gecikmiş minör komplikasyonlar arasında sayılabilir. Sıklıkla hayvan kaynaklı dolgu materyallerinde görülse bile nadir de olsa hayvan kaynaklı olmayan dolgu materyallerinde de saptanabilmektedir. Başlangıçta üretilen HA dolgu materyalleri fazla miktarda yabancı protein içeriğinden ötürü yüksek

immünite göstermekteydi. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile birlikte bu maddelerin içerikten temizlenmesi bu tarz reaksiyonları ortadan kaldırmıştır.

b)Major:

Gerçek granülomlar nadirdir. Literatürde %0,1 olarak bildirilmiştir (76). Çoğunluğu kalıcı ve yarı kalıcı dolgularla oluşmaktadır. Granülomlar vücudun yabancı maddeye verdiği cevap olarak meydana gelir. Sıklıkla hafif eritemli dermal nodüller şeklinde saptanır. Küme olarak ya da tek bir lezyon şeklinde saptabilir. Kıvamı değişkenlik göstermektedir. Sıklıkla enjeksiyondan 6 ay sonra ortaya çıkar. Ancak 14 ay sonra bulgu veren granülomlar da literatürde bildirilmiştir (77). Görsel olarak açık bir şekilde görülen bu komplikasyon hastalarda memnuniyetsizlik ve ciddi bir anksiyete yaratmaktadır. Enfeksiyon erken dönemde ortaya çıktığında genellikle cilt florası kaynaklıdır. En sık etken *staphylococcus aureus*'tur. Enfeksiyon geç dönemde ortaya çıkıyorsa daha az yaygın bir bakteri etken olabilir (57). Granülomların aksine fluktuasyon veren nodüller şeklinde ortaya çıkar ve sıklıkla belirgin eritem, sıcaklık artışı ve hassasiyet görülür. Gecikmiş tip enfeksiyonlarda sıklıkla etken mikobakterilerdir (78). Herhangi bir bakteri kolonizasyonu olmadan steril abseler de bildirilmiştir (57). Dolgu materyalinin migrasyonu ile ilgili bildirilmiş vakalar mevcuttur (54, 79, 80). Özellikle yarı kalıcı ve kalıcı materyaller çok daha fazla risk teşkil etmektedir. Dudakta patlamış mısır görüntüsü şeklinde kendini göstermektedir (63).

2.3.DOLGU KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ

Dolgu komplikasyonlarında tedaviden çok daha önemli olan komplikasyonların önlenmesidir. Gerekli dezenfeksiyon önlemlerini almak ve uygun enjeksiyon ile komplikasyon önlenir. Uygun dolgu materyalini seçilmesi ve dolgu materyaline uygun anatomik bölgeye enjeksiyon komplikasyonların önlenmesinde en önemli faktörlerden biridir. Kalıcı ve yoğun içerikli dolguların daha yüzeysel alanlara enjeksiyonu düzensizlik ve nodül formasyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda bazen steroid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Steroid tedavisi zamanla ciltte atrofiye sebep olabildiğinden hastada kalıcı deformitelere yol açabilmektedir. En iyi sonuçları elde etmek ve komplikasyonları en aza indirmek doğru ve etkili enjeksiyonla başlar. Enjeksiyon alanın önceden işaretlenmesi uygulamaya fayda

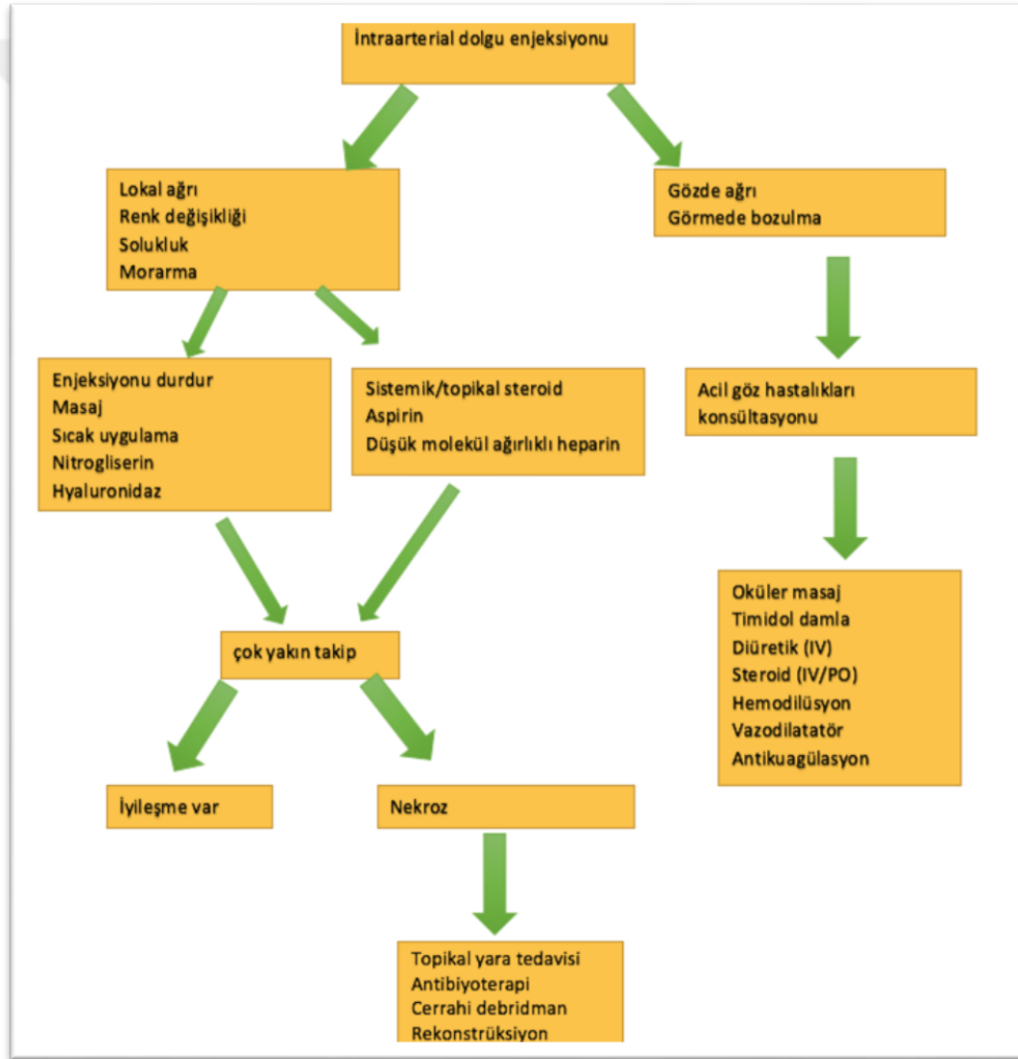
sağlayan bir yöntemdir. Çünkü kırışıklık ve defektler kişinin yüz ifadesiyle ve ışığın geliş yönüne göre değişebilmektedir. Sinir bloğu verilen bölgeye ve hacme göre kullanılabilinecek anestezi yöntemlerinden biridir. Ancak bu yöntem uygulama alanındaki damarlarda vazokonstrüksiyon meydana getirmez. Dolgu yapılacak bölgeye adrenalinli lokal anestezik solüsyonların uygulanması damarlarda vazokonstrüksiyon yaparak damar yaralanmalarını ve ekimozu önlemede yardımcı olur. Bunun yanında işlem öncesi soğuk uygulama da bu tarz komplikasyonların önlenmesinde faydalıdır.

Dolgu enjeksiyonu öncesi antekubital bölgeye bir miktar dolgu uygulaması yapılması dolguya karşı oluşabilecek alerji ve hipersensitivite reaksiyonlarını önceden saptayabilmek için faydalı bir yöntem olabilir. İşlem öncesi enjeksiyon alanının cilt dezenfektanları ile silinmesi ve işlem boyunca antiseptik kurallara uyulması yumuşak doku enfeksiyonlarının önlenmesinde çok önemlidir.

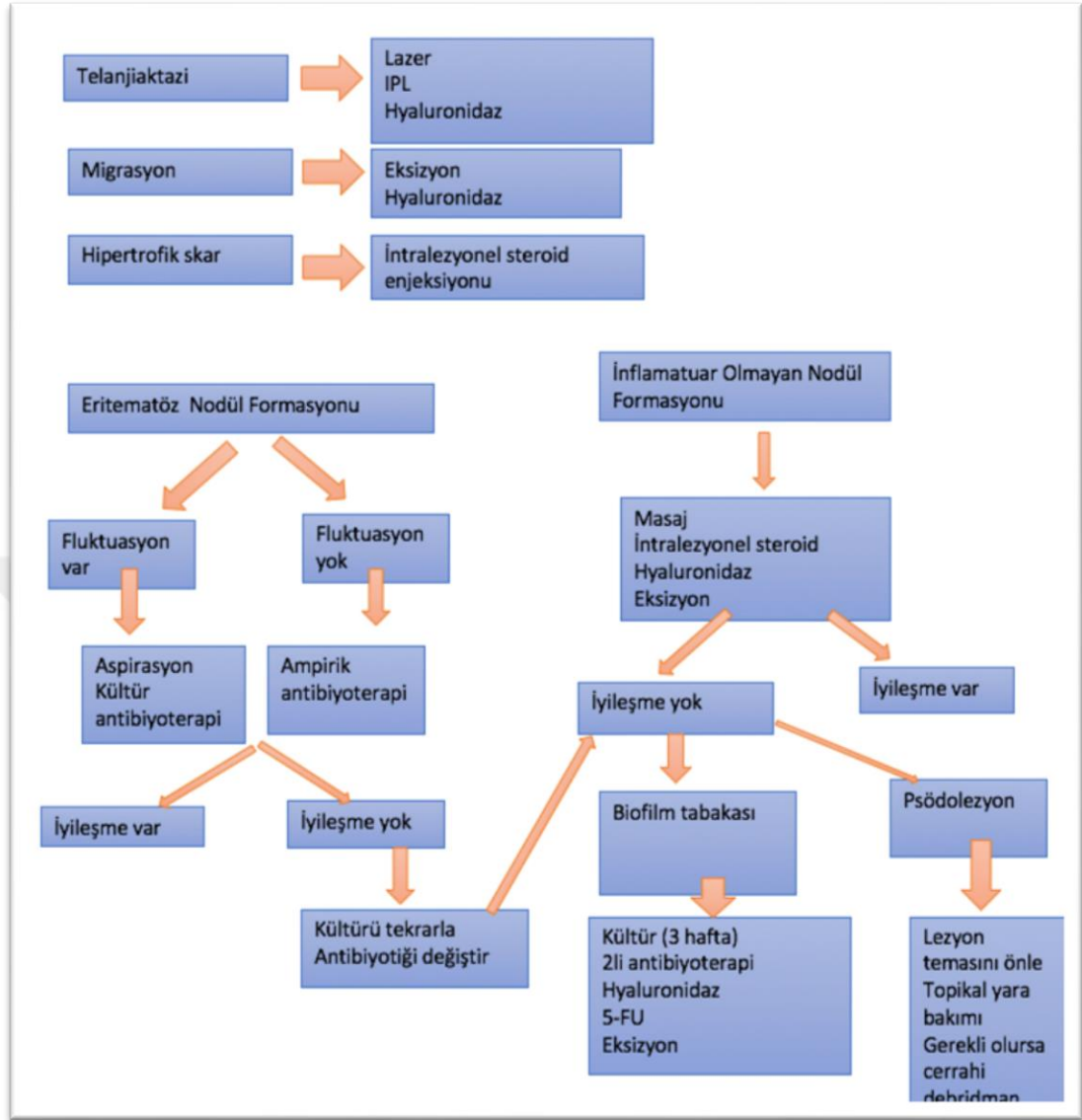
Dolgu uygulaması özellikle dar bir alana yönelik yapılıyorsa enjeksiyonda retrograd yöntem seçilmelidir. Bu teknik damar yaralanmalarından kaçınmada etkili yöntemdir. Dolgu maddesi enjekte edilmeden önce enjektör aspire edilerek damar içinde olunmadığından emin olunmalıdır. Enjeksiyon çok yavaş bir şekilde yapılmalıdır. Eğer enjeksiyon sahası çok geniş ise ışınal tarzda enjeksiyon önerilir (81-84). Hızlı, yüksek basınçta ve fazla hacimde enjeksiyon yapmak komplikasyonlar açısından ciddi risk oluşturmaktadır(85). Erken minör komplikasyonlar sıklıkla enjeksiyon yerinde eritem, şişlik, ekimoz ve hassasiyettir. Masaj ve soğuk uygulama gibi yöntemlerle tedavi edilir. Literatürde önerilen tedavi yöntemi Şekil-2’de gösterilmiştir. Erken majör komplikasyonlar enfeksiyon ve vasküler komplikasyonlardır. Tedavileri Şekil-3’ de gösterilmiştir. Vasküler komplikasyon düşünüldüğünde hemen enjeksiyon sonlandırılmalı, enjeksiyon sahasına sıcak uygulama ve masaj yapılmalıdır. Geç dönem komplikasyonlar granülomlar ve apseler olarak sayılabilir. Bunların tedavileri Şekil-4’ de gösterilmiştir.



Şekil 2: Erken komplikasyonların tedavi algoritması



Şekil 3: Vasküler komplikasyonların tedavi algoritması



Şekil 4: Geç komplikasyonların tedavi algoritması

2.3.1 Hyaluronidaz

Hyalüronidaz HA’i parçalayan enzim grubudur. En çok kozmetik işlemlerde oluşan komplikasyonların tedavisinde kullanılır. Özellikle nodüllerin ve düzensizliklerin giderilmesinde etkilidir. Ancak bunların dışında subkutanöz bazı maddelerin uzaklaştırılmasında, invitro fertilizasyon işleminde kumulus-korona-oosit kompleksinin parçalanarak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda, bazı kemoterapötik ajanların tümöre penetrasyonunu arttırmak için, ekstrasvazasyon

yaralanmalarında doku hasarını önlemek amacıyla ve vitroz hemorajilerin tedavisinde kullanılır (86-90).

Hyalüronidaz bir endoglikozidazdır. Hyalüronik asitin glikozid bağlarını parçalayarak HA'ı depolimerize eder. Bu sayede HA'nın viskozitesinin azalmasına sebep olur (91). Hyalüronidaz 3 grupta sınıflandırılabilir (92). İlk grup memeli kaynaklı hyalüronidazdır, memeli glikozidazı olarak da isimlendirilir. Bu enzim $\beta(1-4)$ glikozid bağlarını parçalamaktadır. Sonucunda tetrasakkaritler oluşur. Bu enzim HA dışında kondroidin, kondroidin sülfat ve dermatan sülfat üzerinde de etkilidir. Memeli sperzoalarından ve lizozomlarından elde edilir. Bunun dışında yılan zehrinde ve zar kanatlılarda da bulunmaktadır (93). İkinci grup glukuronidaz $\beta(1-3)$ glikozid bağlarını parçalar ve sonucunda tetra ve hekzasakkaritler meydana gelir. Memeli hyaluronidazının aksine sadece HA'e spesifiktir (94). Sülüklerin ve parazitlerin salyalarından elde edilmektedir. Üçüncü grubu mikrobiyal hyalüronidaz oluşturur. Hyaluronat liyaz olarak da isimlendirilmektedir. Diğer hyalürünidazlardan farklı olarak hidroliz yapmaz. $\beta(1-4)$ glikozid bağında β eliminasyonu yapar. Sonucunda doymamış disakkaritler oluşur. Bu enzim *clostridium*, *micrococcus*, *streptococcus*, *streptomyces* gibi mikroorganizmalardan elde edilir (93).

Medikal alanda ilk olarak koyun ve sığır testiküler dokusundan elde edilen hyalüronidaz kullanılmıştır. Ancak bu ürünler hyalüronidaz yanında bazı proteinler de içermekteydi ve bu durum bu ürünleri immunojenik bir hale getirmekteydi. Buna alternatif olarak çok daha saf bir oluşumolan *Streptococcus agalactiae*'dan elde edilen hyaluronat liyaz enzimi kullanılmaya başlandı. Sığır kaynaklı hyalüronidazın kullanımı sırasında; büyüme hormonu benzeri etki, metastazlara yatkınlık ve alerjik reaksiyon gibi yan etkiler saptanmıştır (95). Bakteriyal liyaz ile bu komplikasyonların önüne geçilmiş oldu. En son olarak insan rekombinant hyalüronidazı üretilmiştir. Bu enzim diğer hyalüronidazlara göre çok daha güvenli ve daha az immunojeniktir (90). İntravenöz uygulama sonrası hyalüronidaz böbrekler yoluyla eliminasyona uğramaktadır. Dermis ve diğer dokularda nasıl inaktive edildi daha tam olarak anlaşılamamıştır. Bu dokularda yaklaşık 48 saat etki gösterebilmektedir (96).

Hyaluronidazın medikal alanda kullanımı bazı ilaçların dokudan absorpsiyonunu arttırmaya yöneliktir. İlaçların ekstraselüler matrikse difüzyonunu artırır ve kan akımına geçmelerini sağlar. Parenteral nutrisyon solüsyonları, antibiyotikler ve kemoterapötik ilaçların ekstrevasyasyonunda doku hasarını önlemek amacıyla kullanılır (88). Bazı hayvan çalışmalarında myokard enfarktüsü sonrası ürokinaz ile kombine olarak verildiğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (97).

Plastik cerrahide kullanımı bazı lokal anesteziğin etkisini arttırmak ve enjekte edilen HA'ı azaltmak amacıyla. Tabiki en önemli uygulama alanı HA dolgu enjeksiyonlarını düzeltmeye yönelik olanlardır. İlk olarak HA dolgu enjeksiyonu sonrası oluşan nodüller ve şişlikleri düzeltmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarz vakalarda kullanılan hyaluronidaz dozu 3-70 ünite arasında değişmektedir. Enfekte nodüllerde antibiyotik, geç dönem nodüllerde steroid ile kombine edilmelidirler. Aşırı doz uygulamalarda HA miktarını azaltmak için kullanıldığında önerilen hyaluronidaz dozları Tablo-3' de gösterilmiştir (98).

Tablo 4: Literatürde önerilen hyaluronidaz dozları

Bölge	Hyakuronidaz (ünite)
Nazal-perioral alan	15-30
Periorbital bölge	30
İnfraorbital bölge	10-15
Alt göz kapağı	1,5

Hyaluronidaz HA'ın vasküler komplikasyonlarında çok faydalı bir tedavi yöntemidir. İlk 4 saatte başarılı bir hyaluronidaz uygulaması cilt nekrozlarının önlenmesinde çok etkilidir (99). İlk 6 saatte uygulamanın etkili olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada önerilen hyaluronidaz dozu 75U olarak verilmiştir. Enjeksiyon sonrası daha geç dönemlerde hyaluronidaz uygulaması örneğin 24 saat sonra cilt nekrozlarını önlemede etkili değildir. Hyaluronidaz öncesi etkilenen alan ultrasonografi ile değerlendirilmesi HA dolgunun derinliği ve genişliğini anlayabilmek açısından önerilmektedir. Uygulama yapılacak alan cildi kalem ile işaretlenmelidir. Uygulama etkilenen alan ile sınırlı tutulmalıdır. Hyaluronidaz dozu dolgu içeriğindeki HA miktarına, etkilenen alanın sayısına göre

değişmektedir. Tek seferde 1000U'den fazla hyaluronidaz uygulaması önerilmemektedir. Şimdiye kadar bildirilen tek yan etki alerjik reaksiyondur. Literatüre göre %0.05-0.69 arasında değişen bir insidansa sahiptir.

Çalışmamızda insan rekombinant hyaluronidazı olan Hylenex® 150U/ml hyaluronidaz kullanılmıştır.

2.3.2 Nitrogliserin

Nitrogliserin arterler ve venler üzerine etkili olan vazodilatatör ve anti-anginal ilaçlar grubundadır (100). Yapılan çalışmalarda nitrogliserin uygulamasının placebo ürünüle kıyaslandığında doku perfüzyonunu %365 artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiyi özellikle küçük ve orta çaplı damarlarda gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Nitrogliserinin sprej, merhem, transdermal bant şeklinde birçok formu mevcuttur. Transdermal uygulandıktan sonra yaklaşık 30 dk içerisinde etkisi başlamaktadır (101). Nitrogliserinin serumdaki yarılanma ömrü 3 dakikadır. Vücutta inorganik nitrat, 1-2, 1-3 dinitrogliserole metabolize olur. Metabolitlerin yarılanma ömürleri daha uzundur ancak vazodilatatör etkinlikleri nitrogliserine göre daha düşüktür. Daha sonra bu metabolitler de mononitrat, gliserol ve karbon dioksit parçalanır. Mononitrat ın vazodilatatör etkinliği mevcut değildir (102). Yan etkileri uygulama yerinde iritasyon, ödem, eritem ve papül olarak sayılabilir. Yapılan bir çalışmada uzun süre nitrogliserin kullanımı sonucu dermal kalınlaşma meydana geldiği gösterilmiştir (101).

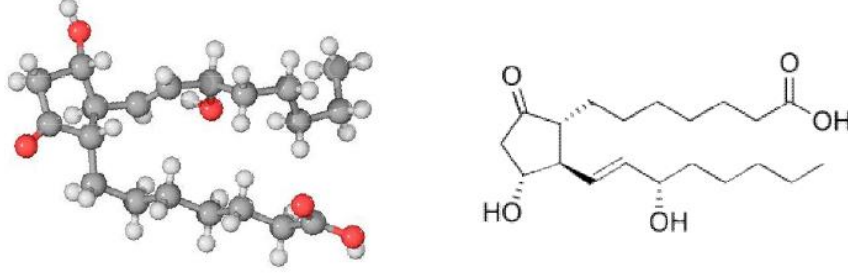
2.3.3 Prostaglandin E1 (PGE 1)

Prostaglandinler ilk olarak seminal sıvıdan 1935 yılında fizyolog Ulf Von Euler tarafından izole edilmiş. Prostatik sıvının bir parçası olduğu düşünülerek M.W. Goldblatt tarafından bu isim verilmiştir (103). İlk olarak 1971 yılında aspirin benzeri ilaçların prostaglandin sentezini inhibe ettiği keşfedildi (104). Daha sonra Sune K. Bergström 20 karbonlu yağ asidinin araşidonik asit prekürsörü olduğunu bulması ve John R. Vane nin aspirinin siklooksijenaz'ı inhibe ettiğini bildirmesi üzerine ikisi birlikte Fizyoloji/Tıp alanında 1982 nobel ödülünü almışlardır (105,106). Membran fosfolipidlerinde bulunan 20 karbonlu doymamış yağ asit esteri olan araşidonik asit

prostaglandinlerin prekürsörüdür. Prostaglandin sentezinde ilk basamak araşidonik asit sentezidir. Bunun için fosfolipaz A2 ile hücre zarındaki fosfolipidlerin hidrolizi gerçekleşir ve araşidonik asit salınımı olur (106). 1991 yılında Daniel L Simmons tarafından COX-2(siklooksijenaz-2) enzimi bulunmuş ve böylece COX enziminin en az iki formunun olduğu ortaya konmuştur. Bunlardan COX-1 (siklooksijenaz-1) yapısal bir enzimdir ve birçok normal fizyolojik olayda düzenleyici rol oynar. Prostaglandin ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden COX-1 tarafından sentez edilen prostanooidler sorumludur. COX-2 inflamasyonda eksprese edilen bir enzimdir (107, 108). COX-1 hemen hemen tüm dokularda normal fizyolojik durumda devamlı olarak aktiftir. İnflamatuar uyarı sonrası sentezi 2-4 kat artar (106). COX-2 ise inflammatuar uyarı sonrası aktif hale döner sitokinlerle ve endotoksinlerle ekspresyonunu, makrofaj, kondrosit, fibroblast, epitelyal ve endotel hücrelerinde sentezini 80 katına kadar arttırabilir (106). Araşidonik asit yolunda meydana gelen bazı ürünler ve etkileri Tablo-4' de gösterilmiştir. İlk oluşan prostoglandin H2 (PGH2)'dir. Prostoglandin E sentazla PGH2, PGE2'ye dönüşür, benzer şekilde prostosiklin sentaz PGH2'yi PGI2 (prostaglandin I2)'ye dönüştürür. Araşidonik asit ve diğer esansiyel yağ asitlerinin metabolizması trombositlerde tromboksan sentezine, endotelde prostoglandinlere ve özellikle PGI2'ye doğru olur. Lökositlerde daha çok kemotaktik, vazokonstriktör ve bronkokonstruktör etkili LTB4(lökotrien B4) veya endotel geçirgenliğini arttıran LTC4,D4,E4 (lökotrien C4,D4,E4) gibi lökotrienlerin yönündedir (109). Prostaglandin E1'in kimyasal formulu Şekil-5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Araşidonik asit ürünleri ve etkileri(110)

1)Siklooksijenaz ürünleri	
PGE1, PGE2	• Vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artma • Oksitosik etki • Bronş düz kaslarında gevşeme • Mide asit salgısında azalma (sitoprotektif etki) • Lökosit infiltrasyonu • Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
PGD2	• Vazodilatasyon • Bronkokonstriksiyon
PGF2-alfa	• Ven ve venüllerde büzüşme • Oksitosik etki • Bronkokonstriksiyon
Prostasiklin	• Vazodilatasyon • Trombosit agregasyonunda inhibisyon • Fibrinolitik etkinlik
Tromboksan A2	• Vazokonstriksiyon • Trombosit agregasyonunda stimülasyon • Vasküler permeabilitede artma
2)Lipooksijenaz ürünleri	
Lökotrienler	• Bronkokonstriksiyon • Kapiller permeabilitede artma • Hiperaleji • Lökosit aktivasyonu ve damar endoteline yapışması



Şekil 5: PGE1 kimyasal yapısı(111)

Alprostadil PGE 1'in ilaç formudur. Epoprostenol ve prostosiklin reseptörlerinin agonistidir. Hücre içinde adenilat siklazı aktive ederek intraselüler siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırır. İntraselüler cAMP seviyesinin artması düz kas gevşemesini sağlar. PGE1 kanda albumine %81 oranında bağlanır, daha düşük oranda (%55) α 1- globulin fraksiyonuna bağlanır. Yarı ömrü plazmada yaklaşık 30 saniyedir. Bu sebeple infüzyon yoluyla verilir. İnfüzyon dozunun yaklaşık %80'i akciğer damar yatağında beta ve gama oksidasyona uğrayarak metabolize edilir. Başlıca metabolit 15-keto-13,14-dihidro PGE1'dir. Metabolitin yarı ömrü yaklaşık 8 dakikadır. Dalak, akciğer ve böbreklerde enzimatik transformasyonla 15-keto redüktaz aracılığıyla aktif metabolit 13,14-dihidro PGE1 oluşturur. PGE1 metabolitleri %90'ı böbrekler yolu ile 24 saat içerisinde atılır (112). %10'u feçes yoluyla atılır.

Prostaglandin E1 vasküler düz kası gevşeterek vazodilatasyona sebep olur (113). Prekapiler kapakçık gevşemesi yoluyla sistemik kan dolaşımını uyarır. PGE1, cAMP bağımlı protein kinaz üzerinden vazodilatasyon yaparak akciğer koruması sağlar. Ayrıca PGE1 plazmada adenosin seviyesini artırır. Adenosin pürin metabolizmasının bir ürünüdür. Ekstraselüler alanda adenosin artışı lökosit aktivitesinde artışa, vazodilatasyona, kanın akışkanlık özelliklerinde değişikliğe ve dokuların oksijen alımında artışa sebep olur (114). Trombositlerin agregasyonunu inhibe eder, trombositlerde şekil deformasyonu yaparak, granüllerinden salınımı önler (8).

Prostaglandin E1'in bir diğer özelliği bronkodilatasyondur. PGE1 vasküler ve havayolu düz kasını gevşettiği ve köpek modellerinde histaminle ve serotoninle

uyarılan brokokonstriksiyon üzerine spazmolitik etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (113, 115-117).

Prostaglandin E1'in antiinflamatuvar özelliği de mevcuttur. Bunu lökosit agregasyonunu önleyerek, TNF'yi baskılayarak gerçekleştirir. Ayrıca immunosupresif ve sitoprotektif etkileri de vardır. Yapılan çalışmalarda PGE1 infüzyonunun iskemi ve reperfüzyon hasarında TNF, P- selektin, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (118). İnflamasyonda rol alan granülosit ve makrofajların aktivasyonunu ve degranülasyonunu inhibe eder.

Yapılan çalışmalarda akciğer transplantasyonu yapılan PGE1 alan hastalarda akciğer dokusunda TNF- α (tümör nekroz faktör), interferon (IFN)- γ , ve IL-12 (interlökin) düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (119).

Prostaglandin E1'in iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu, dokuda glukoz ve oksijen teminini artırdığı, iskemik dokularda glukoz ve oksijen alımını düzenlediği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu fonksiyonlarını pro ve anti inflamatuvar sitokin salınımı düzenleyerek gerçekleştirir (119,120). Yapılan çalışmalarda PGE1'in kritik ekstremitte iskemisinde endotel fonksiyonunu geliştirdiği ve yapılan bir metaanalitik çalışmada amputasyon insidansını azalttığı gösterilmiştir (121,122).

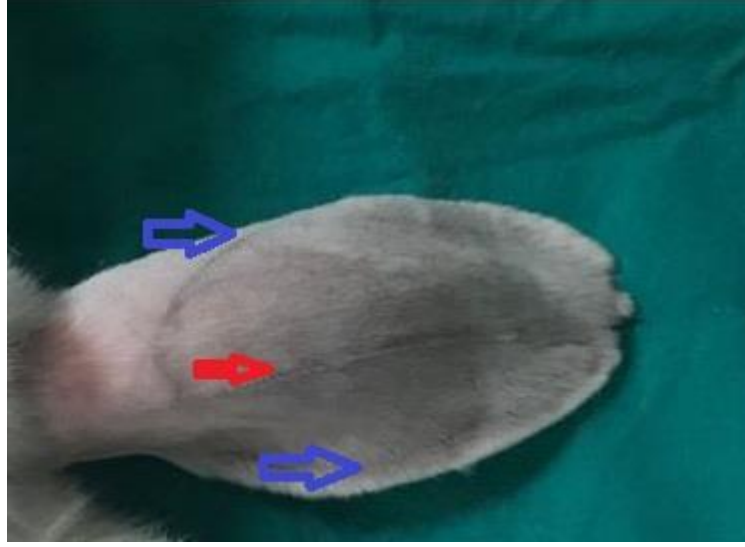
Prostaglandin E1 çeşitli endikasyonları mevcuttur. Evre III ve IV periferik damar hastalığında revaskülarizasyonun başarısız ya da uygun olmadığı durumlarda son tedavi seçeneği olarak kullanılır. Bağ doku hastalığı olan reyanud fenomeninde kullanılır (123). Konjenital kalp hastalığı ile doğan ve hastalığı duktus arteriosus kapandığı takdirde daha kötüleşecek nitelikte olan bebeklerde (Fallot tetralojisi olanlar gibi) cerrahi düzeltme yapılana kadar geçecek süre içinde kullanılır. Duktus arteriosus'un kapanmasını önler. Bunun yanı sıra Raynoud Sendromu ve Tromboangitis obliterans gibi tıkaçıcı periferik vasküler hastalıklarda diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda son tedavi seçeneği olarak kullanılır. Ayrıca intrakavernöz olarak penise enjekte edilerek erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisinde de kullanılabilir. Sık görülen yan etkileri; kısa süreli ateş, taşikardi, apne, ishal, spazmodik kas seyirmeleri ve kramp nöbetleridir.

Antitrombolitik ilaçlar, heparin, warfarin, antitrombotik ilaçların etkisini kuvvetlendirir. Vazodilatör ve antihipertansif ilaçların etkisini potansiyelize eder, birlikte kullanılmaları sakıncalıdır. 40 µg PGE1 içeren 2 ampul 50- 250 mL' ye seyreltilir ve en az 2 saat içinde devamlı intravenöz infüzyon yoluyla günde bir kez uygulanır. Duktus açıklığının korunması için başlangıç dozu 50-100ng /kg/dakikadır.

Çalışmamızda biz de PGE1 analogu olarak Alprostadil® (VEM iLAÇ, Türkiye) kullandık. Literatüre bakıldığında dolgu uygulaması sonrası gelişen vasküler komplikasyona yönelik prostaglandin tedavisi uygulanan 2 adet vaka sunumu mevcuttur. Bu vakalarda prostaglandinin tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (9,67).

2.4 TAVŞAN KULAĞI ANATOMİSİ

Tavşanlar büyük, yoğun bir vasküler ağ içeren ve birbirinden bağımsız olarak hareket edebilen kulaklara sahiptir. Yeni Zelanda tavşanlarında kulakların yüzey alanı, total vücut yüzey alanının %12'sine kadar ulaşabilmektedir. Kulağın ana vasküler yapılarını ortada vertikal uzanan santral auriküler arter ve her iki kenarda uzanan marjinal auriküler venler oluşturmaktadır (Şekil-6). Bu damar yapıları kan örnekleme, arteriyel-venöz kan basıncı ölçümü ve oksijen satürasyonu ölçümü amacıyla kullanılabilir (124). Tavşan kulağı termoregülatör bir organ olarak çalışmaktadır. Bunu sağlayan kulaktaki yoğun vasküler yapılardır. Tavşan kulakları frajil bir yapıya sahip olup kavrama veya taşıma amacıyla kesinlikle tutulmamalıdır. Ventral yüz derisinin karakteristik özelliği fazla sayıda sahip olduğu sebace bezlerdir. Kulağın dorsal yüz derisi oldukça kalındır ve ventral yüz derisinin aksine yoğun miktarda kıl follikülü içermektedir (125).



Şekil 6: Tavşan kulağı vasküler anatomisi(mavi ok: marjinal aurikuler ven, kırmızı ok: santral aurikular arter)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 29.01.2018 tarihinde 2018-9 sayılı etik kurul onayı alınarak T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 7 adet 8 haftalık Yeni Zellanda tavşan kullanıldı. Tavşanların ağırlıkları 2400-2800g arasında idi. Tavşanlar, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngü sağlanacak şekilde tutularak, serbest diyet ve içme suyu ile beslendiler. Oda ısısı 22 ± 2 °C' de sabit tutuldu. Bulundukları odanın nispi nem oranı % 30-45 arasında tutularak, odanın havalandırması filtre edilerek, bulaş riski önlendi. Tavşanlar kafeslerde tek olarak ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı.

3.1 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmada beş deney grubu oluşturuldu. Gruplarda tavşanlar rasgele olacak şekilde deney gruplarına dağıtıldı. Kontrol ve sham grubunda 1'er kulak, diğer gruplarda 4'er kulak olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Her bir kulak 1-14 arası numaralar ile isimlendirildi.

1.grup SHAM grubu: 1 adet kulak.1. Hayvanın sağ kulağı. Herhangi bir işlem uygulanmadı. 1 numaralı kulak olarak isimlendirildi.

2.grup KONTROL grubu:1 adet kulak. 1. Hayvanın sol kulağı. Santral aurikuler arterine intraarterial HA dolgu enjeksiyonu yapıldı. 2 numaralı kulak olarak isimlendirildi.

3.grup: Hyaluronidaz grubu: 2 adet tavşan (4 adet kulak) üzerinde uygulama yapıldı. İntraarterial dolgu enjeksiyonu sonrası tedavi olarak hyalüronidaz uygulandı. 3, 4, 5 ve 6 numaralı kulak olarak isimlendirildi.

4.grup: alprostadil grubu: 2 adet tavşan (4 adet kulak) üzerinde uygulama yapıldı. İntraarterial dolgu enjeksiyonu sonrası tedavi olarak alprostadil uygulandı. 7, 8, 9 ve 10 numaralı kulak olarak isimlendirildi.

5.grup: Hyaluronidaz ve alprostadil grubu: 2 adet tavşan (4 adet kulak) kullanıldı. İntraarterial dolgu enjeksiyonu sonrası hem hyalüronidaz hem alprostadil tedavisi verildi. 11, 12, 13 ve 14 numaralı kulak olarak isimlendirildi.

3.2 CERRAHİ TEKNİK

Hayvanların tamamına Sedasyon amacıyla 35 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer Türkiye, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer Türk, İstanbul, Türkiye); cerrahi profilaksi amacıyla 1 mg/kg gentamisin (Gensif®, Avicenna Farma, İstanbul, Türkiye) İM olarak uygulandı. Tavşanların her iki kulakları traş edildi.

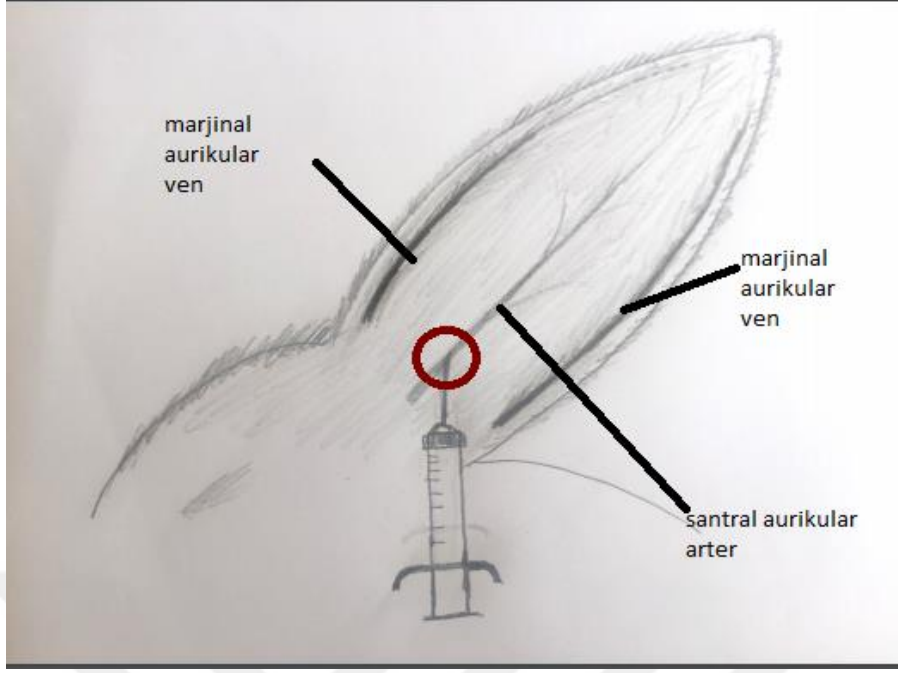
SHAM grubu olan kulak dışında tüm kulaklara indosiyanin yeşili anjiyografide (İYA) indosiyanin yeşili vermek için veya Prostaglandin E1 infüzyonu yapılırken kullanılmak amacıyla marjinal aurikular vene 24g kateter yerleştirildi (şekil-7).



Şekil 7: Tavşan marjinal aurikular venine katater yerleştirilmesi

İYA uygulaması için SPY Elite Fluorescence Imaging System (NOVADAQ®) marka cihaz kullanıldı. Yapılan tüm doku perfüzyonu işlemi daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedildi.

Çalışmamızda intraarterial enjeksiyon amacıyla HA dolgu türevi olan Restylane (RES) (Q-Med AB, Uppsala, Sweden) marka dolgu kullanıldı her kulak için 0.1 ml dolgu enjeksiyonu yapıldı. Dolgu vasküler komplikasyon olarak Kim ve arkadaşlarının uyguladığı tavşan kulağı modeli kullanıldı (Şekil-8) (99). Tavşanın santral aurikular arterine aspirasyon yöntemi ile arter içinde olduğundan emin olunarak dolgu materyali verildi. Dolgunun damar trasesi boyunca ilerlediği gözlemlendi.



Şekil 8: Tavşan kulağında vasküler komplikasyon modeli

Üçüncü ve beşinci grupta uygulanan hyalüronidaz tedavisi için Hylenex® marka insan rekombinant hyalüronidazı kullanıldı. Her bir kulak için 300U olacak şekilde enjeksiyon yerinin distaline subkutan olacak şekilde yapıldı (Şekil-9).



Şekil 9: Subkutan hyaluronidaz uygulaması

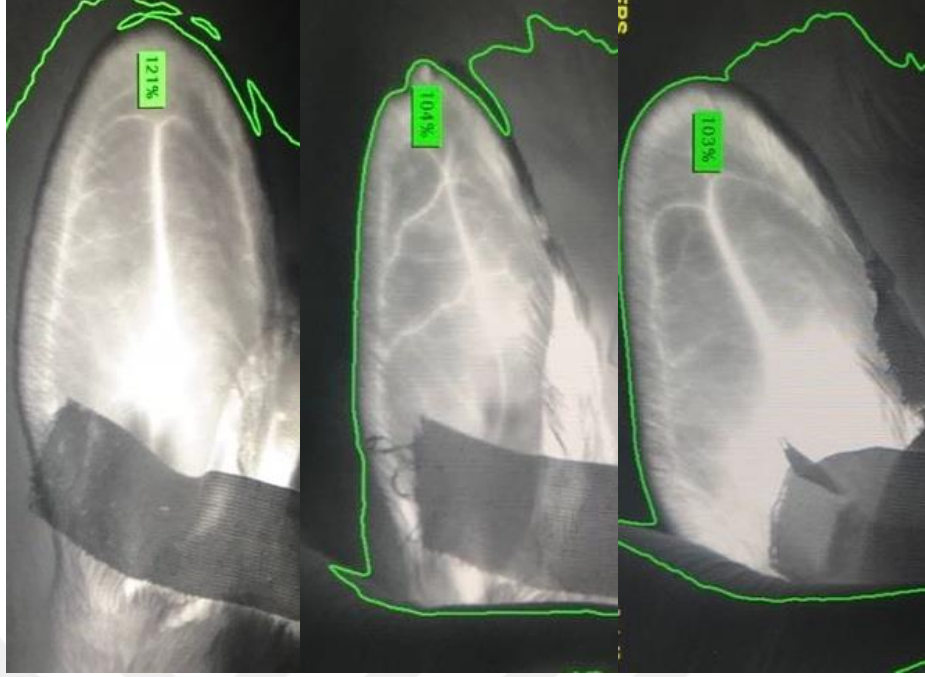
Dördüncü ve beşinci grupta uygulanan PGE1 tedavisi için Alprostadil® (VEM ilaç, Türkiye) 250ng/kg/dk ve 10ml/sa infüzyon olacak şekilde 30dk uygulandı (Şekil-10).



Şekil 10: Alprostadil tedavisi uygulaması

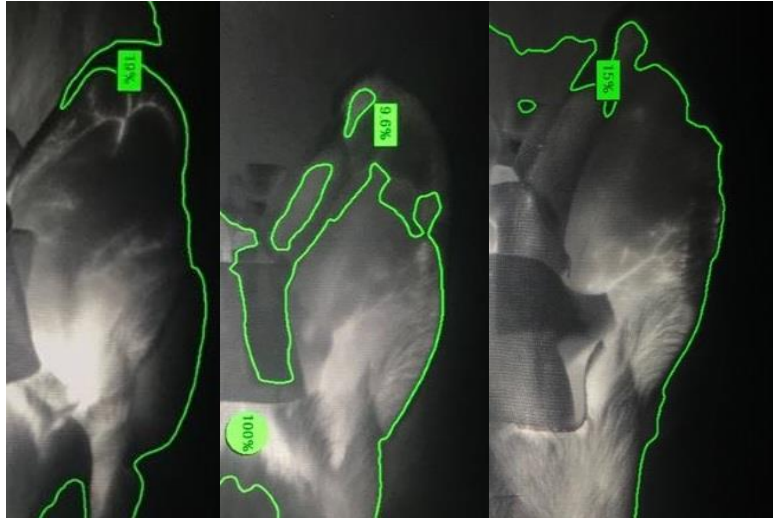
1. ve 2. grupta birer kulak kullanıldı. Aynı hayvanın sol kulağına herhangi bir işlem uygulanmadı. Sağ kulağa dolgu işlemi öncesinde İYA ile doku perfüzyonu ölçümü yapıldı. 2.grup olan 1.hayvanın sağ kulağının santral aurikular arterine 0,1 ml RES enjeksiyonu yapıldı. Dolgu enjeksiyonu yapıp 30 dk beklendi ve İYA ile doku perfüzyonu ölçümü yapıldı. Dolgu komplikasyonuna yönelik herhangi bir tedavi uygulanmadı.

3. gruptaki 4 adet kulağa işlem öncesi İYA yapılarak doku perfüzyonları ölçülüp not edildi (Şekil-11). Tüm kulakların santral aurikular arterine 0,1 ml RES enjeksiyonu yapıldı. Grubun tamamına 30 dk sonra İYA yapılarak doku perfüzyonundaki kötüleşme not edildi (Şekil-12). Sonrasında kulakta enjeksiyon alanı distaline subkutanöz hyaluronidaz enjeksiyonu yapıldı. Tedaviden 60 dk sonra 3.kez indosiyenin yeşili anjiyografi uygulaması yapılarak perfüzyondaki iyileşme not edildi.



Şekil 11: İşlem öncesi doku perfüzyon ölçümleri

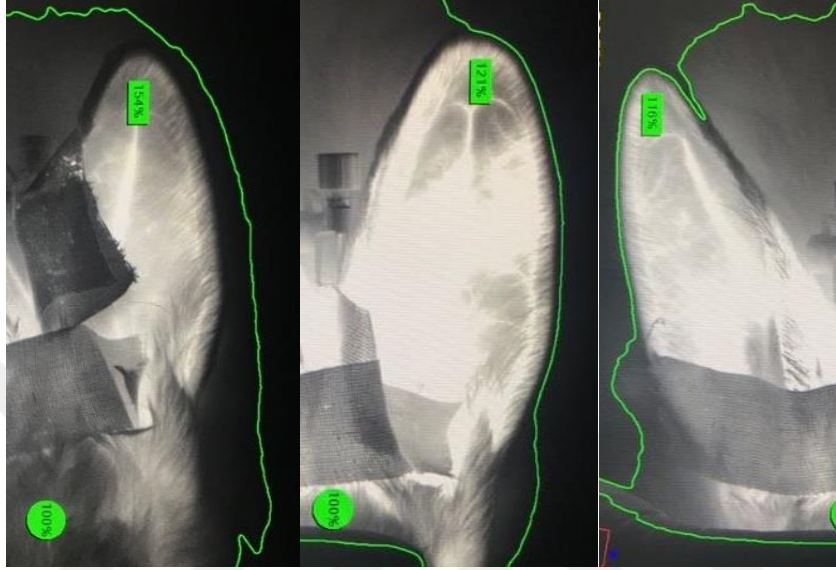
4. gruptaki dört adet kulağa işlem öncesi İYA yapılarak doku perfüzyonları ölçülüp not edildi(Şekil-11). Tüm kulakların santral aurikular arterine 0,1 ml RES enjeksiyonu yapıldı. Grubun tamamına 30 dk sonra İYA yapılarak doku perfüzyonundaki kötüleşme not edildi. Sonrasında tüm tavşanlara alprostadiil 30 dk infüzyon şeklinde uygulandı (Şekil-10). Tedavinin bitiminden 60 dk sonra 3.kez İYA uygulaması yapılarak perfüzyondaki iyileşme not edildi.



Şekil 12: Dolgu enjeksiyonu sonrası doku perfüzyonundaki kötüleşme

5. gruptaki dört adet kulağa işlem öncesi İYA yapılarak doku perfüzyonları ölçülüp not edildi (Şekil-11). Tüm kulakların santral aurikular arterine 0,1 ml RES

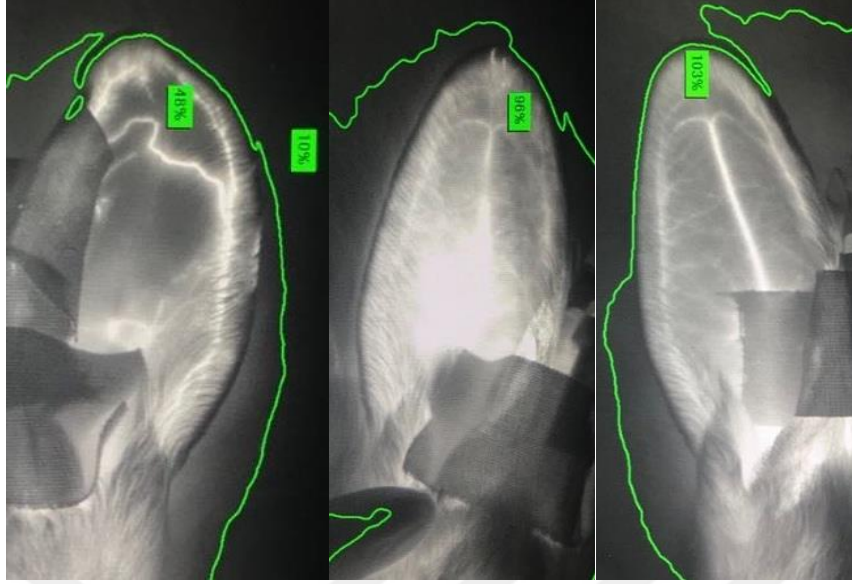
enjeksiyonu yapıldı. Grubun tamamına 30 dk sonra İYA yapılarak doku perfüzyonundaki kötüleşme not edildi. Sonrasında enjeksiyon çevresine subkutanöz 300U hyalüronidaz enjeksiyonu yapıldı ve aynı anda tavşana alprostadil 30 dkinfüzyon şeklinde uygulandı. Tedavinin bitiminden 60 dk sonra 3.kez İYA uygulaması yapılarak perfüzyondaki iyileşme not edildi (Şekil-13).



Şekil 13: Tedavi sonrası doku perfüzyonu ölçümü

Tavşanlar rutin barınma ve diyet altında karprofen 2mg/kg 1x1 verilerek 24 saat takip edildi.

Tavşanlar 24 saat takip edildikten sonra, sedasyon amacıyla 35 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer Türkiye, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer Türk, İstanbul, Türkiye); cerrahi profilaksi amacıyla 1 mg/kg gentamisin (Gensif®, Avicenna Farma, İstanbul, Türkiye) İM olarak uygulanması sonrası tüm kulaklara marjinal aurikular vene 24g kateter yerleştirildi. Son kez tüm kulaklara indosiyanin yeşili anjiografi ile doku perfüzyonu ölçümü yapıldı (Şekil-14). Angiografi işleminden sonra tüm deneklere intrakardiyak yüksek doz anestezik verilerek ötenazi uygulandı. Tüm kulaklara amputasyon işlemi yapıldı (Şekil-15). Kulak güdük alanı 3-0 keskin iğneli ipek sütür ile kapatıldı. Amputatlar %10 formolün içine konularak histopatolojik incelemeye gönderildi.



Şekil 14: 24 saat sonra yapılan perfüzyon ölçümleri



Şekil 15: Histopatolojik inceleme için tavşan kulaklarının amputasyonu

3.4 DEĞERLENDİRME

3.4.1 İndosiyanin Anjiyografik Değerlendirme

İndosiyanin yeşili boyası proteinlere yüksek affinitesi nedeniyle damar dışına sızmayan bir maddedir. Bu özelliği onu flöresein den üstün hale getirmektedir.

Oftalmolojide korodial vaskülopati tanısı konulurken indosiyanin yeşili anjiaografi altın standart olarak kabul edilmektedir (126).

Plastik cerrahi de flep yaşıyabilirliğini göstermede sentinal lenf nodu saptamada kullanılmaktadır.

Biz de çalışmamızda doku perfüzyonlarını ölçmede etkili ve kolay bir yöntem olan indosiyanin yeşili angiografi için SPY Elite Fluorescence Imaging System (NOVADAQ®) marka cihaz kullandık.

Çalışmamızda işlem öncesi, dolgu enjeksiyonu sonrası 30. dakikada, tedavi sonrası 60. dakikada ve 24 saat sonra her hayvana 4'er kez İYA uygulandı. Tüm bu işlemler esnasında tavşanın kulak köklerinin orta noktası referans değeri alınarak kulak distal bölgeleri doku perfüzyonları kıyaslandı ve ölçümler kaydedildi.

3.4.2 Histolojik Değerlendirme

Histolojik örnekleme için tavşanlar 24 saat takip sonrası doku perfüzyonu ölçümleri yapıldıktan sonra kurban edildi. Tavşan kulakları dolgu enjeksiyonu yapılan bölgeyi içerecek şekilde proksimalinden ampute edildi. Ardından %10'luk tamponize formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Kapalı sistem doku takip cihazı ile formaldehit, %86 alkol, %90 alkol, absolu alkol, ksilen ve parafin aşamalarını içeren 8 saatlik takip sürecinden sonra doku gömme işlemi yapılarak parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler 30 dakika ksilen, yıkama, alkol, 4 dakika hematoksin, yıkama, 2 dakika eozin, yıkama, alkol, ksilen ve kurutma aşamaları içeren 1 saat 40 dakikalık boyama işleminden sonra lamel ile kapatılarak mikroskopik inceleme ile değerlendirildi.

Histolojik incelemede alınan örneklerde inflamasyon, konjesyon, kanama, ödem, nekroz ve ülser oranlarına bakıldı.

Değerlendirmede semi-kantitatif bir skorlama yöntemi kullanıldı. Skorlamada kullanılan kriterler Tablo-6 'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Histopatolojik incelemede skrlama kriterleri

	şiddetli	orta	hafif	negatif
İnflamasyon	3	2	1	0
Konjesyon	3	2	1	0
Kanama	3	2	1	0
Ödem	3	2	1	0
Nekroz	3	2	1	0
Ülser	3	2	1	0

3.4.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma esnasında elde edilen verilerin istatistiksel olarak analiz edilebilmesi amacıyla SPSS Statistics 24.0 (IBM Inc. New York, ABD) programı kullanıldı.

Her bir gruptaki denek sayısı 4 olduğu için 4 grup arasındaki perfüzyon miktarında düzelme yüzdelerini karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Perfüzyon oranlarındaki değişim işlem öncesi, dolgu sonrası, tedavi sonrası ve 24 saat sonra ölçülen perfüzyon değerleri ile tespit edildi.

Gruplar arasındaki histolojik değerlerin karşılaştırması da aynı şekilde Mann Whitney testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma esnasında herhangi bir tavşan kaybı yaşanmadı. 24 saat takip edilen tavşanlarda herhangi bir alerjik reaksiyon belirtisi veya herhangi bir yan etki tespit edilmedi.

4.1 MAKROSKOBİK DEğERLENDİRME

Tüm gruplardaki tavşanlar 24 saat takip edildikten sonra indosiyanin yeşili angiografi ile doku perfüzyonları yapıldı ve sakrifiye edildi. Tavşanlardan alınan doku örnekleri, %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine yerleştirilmeden önce makroskopik olarak incelendi. Tüm gruplardaki makroskopik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Dolgu enjeksiyon alanlarında ve çevresinde ekimoz saptandı.

4.2 İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANGIOGRAFI BULGULARI

Çalışmamızda 1. Ve 2. Gruptaki kulaklara işlem öncesi, dolgu enjeksiyonu sonrası ve 24 saat sonra indosiyanin yeşili angiografi ile doku perfüzyonları ölçüldü.

3., 4. Ve 5. Gruptaki kulaklara işlem öncesi, dolgu enjeksiyonu sonrası, tedavi sonrası ve 24 saat sonra İYA uygulanarak doku perfüzyonları ölçüldü ve kaydedildi. Doku perfüzyon ölçümleri değerlendirilirken tavşan kulaklarının çıkış noktası referans değer alınarak bu bölge %100 olarak kabul edildi. Bu bölgenin referans değerlerine göre kulak perfüzyonları ölçüldü.

4.2.1 İşlem öncesi doku perfüzyonu ölçümü bulguları

Çalışmadaki tüm hayvanlara işlem öncesi marjinal aurikular venine yerleştirilen kateter ile indosiyanin yeşili verilerek doku perfüzyonu ölçümleri yapıldı. Doku perfüzyon ölçüm sonuçları Tablo-7, Tablo-8, Tablo-9 ve Tablo-10' da gösterilmiştir. Tüm kulaklarda işlem öncesi doku perfüzyon değerleri ortalaması 110.71 olarak ölçülmüştür. 3. Grup perfüzyon ortalaması 107, 4. Grup perfüzyon ortalaması 118.75, 5. Grup perfüzyon ortalaması 106.75 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7: 1. ve 2. grup işlem öncesi doku perfüzyon değerleri(%)

1.grup	103
2.grup	117

Tablo 8: 3. grup işlem öncesi doku perfüzyon değerleri

3.grup	Perfüzyon değerleri %
3 numaralı kulak	119
4 numaralı kulak	98
5 numaralı kulak	108
6 numaralı kulak	103

Tablo 9: 4. Grup işlem öncesi doku perfüzyon değerleri

4. grup	Perfüzyon değerleri %
7 numaralı kulak	152
8 numaralı kulak	121
9 numaralı kulak	109
10 numaralı kulak	93

Tablo 10: 5. Grup işlem öncesi perfüzyon değerleri

5. grup	Perfüzyon değerleri %
11 numaralı kulak	104
12 numaralı kulak	95
13 numaralı kulak	116
14 numaralı kulak	112

4.2.2Dolgu uygulaması sonrası doku perfüzyonu ölçümü bulguları

1. grup dışındaki tüm kulaklara santral aurikular arterine dolgu enjeksiyonu sonrası tüm kulaklara 30.dk da İYA ile doku perfüzyonu ölçümleri yapıldı. Perfüzyon değerleri Tablo-11, Tablo-12, Tablo-13 ve Tablo-14’de gösterilmiştir. 3. Grup perfüzyon ortalaması 36, 4. Grup perfüzyon ortalaması 31.5, 5. Grup perfüzyon ortalaması 20 olarak hesaplanmıştır. 2. Grup doku perfüzyon değerindeki kötüleşme %83 dür. Perfüzyon değerlendinde kötüleşme 3. Grupta %65.98, 4.grupta %73.47, 5. Grupta %81 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11: 1. Ve 2. Grup perfüzyon değerleri(%) (dolgu sonrası)

1.grup	111
2.grup	19

Tablo 12: 3. Grup doku perfüzyon değerleri(dolgu sonrası)

3.grup	Perfüzyon değerleri %
3 numaralı kulak	51
4 numaralı kulak	37
5 numaralı kulak	41
6 numaralı kulak	15

Tablo 13:4. Grup doku perfüzyon değerleri(dolgu sonrası)

4. grup	Perfüzyon değerleri %
7 numaralı kulak	57
8 numaralı kulak	33
9 numaralı kulak	12
10 numaralı kulak	24

Tablo 14:5. Grup doku perfüzyon değerleri(dolgu sonrası)

5. grup	Perfüzyon değerleri %
11 numaralı kulak	22
12 numaralı kulak	8
13 numaralı kulak	14
14 numaralı kulak	36

Dolgu sonrası perfüzyon değerleri ve işlem öncesi doku perfüzyon oranları gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mann Withney testinin p değerleri Tablo-15’ de gösterilmiştir.

Tablo 15: Dolgu enjeksiyonu sonrası doku perfüzyon oranlarının işlem öncesi perfüzyon değerleri ile kıyaslandığı Mann Withney testinin p değerleri.

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.20	0.34	1.00
Grup 3	-	0.20	0.11
Grup 4	-	-	0.49

4.2.3 Tedavi sonrası doku perfüzyonu ölçümü bulguları

Çalışmamızda 3., 4. Ve 5. Gruptaki kulaklara tedavi uygulandıktan sonra 60. Dakikada tekrar doku perfüzyon ölçümleri yapılmıştır. Perfüzyon değerleri Tablo-16, Tablo-17 ve Tablo-18 de gösterilmiştir. Tedavi sonrası doku perfüzyon değerleri ortalaması 3. Grup 90.5, 4.grup 92.75 ve 5. Grup 84.25olarak ölçülmüştür. Bu değerler karşılaştırıldığında doku perfüzyon değerlerinde iyileşme 3. Grupta %148,62, 4. Grupta %194, 5. Grupta %321 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 16: 3. Grup doku perfüzyon değerleri(tedavi sonrası)

3.grup	Perfüzyon değerleri %
3 numaralı kulak	98
4 numaralı kulak	101
5 numaralı kulak	66
6 numaralı kulak	97

Tablo 17: 4. Grup doku perfüzyon değerleri(tedavi sonrası)

4. grup	Perfüzyon değerleri %
7 numaralı kulak	112
8 numaralı kulak	101
9 numaralı kulak	72
10 numaralı kulak	86

Tablo 18:5.grup doku perfüzyon değerleri(tedavi sonrası)

5. grup	Perfüzyon değerleri %
11 numaralı kulak	96
12 numaralı kulak	89
13 numaralı kulak	87
14 numaralı kulak	112

Tedavi sonrası perfüzyon değerleri ve işlem öncesi doku perfüzyon oranları gruplar arasında kıyaslandığında 3. 4. Ve 5. Gruptaki perfüzyon oranlarının kontrol grubuna göre çok daha iyi olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak bakıldığında ($p=0.03$) anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak 5. Grup perfüzyon değerleri çok daha

iyi görülmekle birlikte 3., 4. Ve 5. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-19).

Tablo 19: Tedavi sonrası perfüzyon oranları farklarının değerlendirildiği Mann Whitney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.03	0.03	0.03
Grup 3	-	0.49	0.49
Grup 4	-	-	0.69

4.2.4 24 saat sonra doku perfüzyonu ölçümü bulguları

Hayvanlar 24 saat takip edildikten sonra son kez İYA ile doku perfüzyon ölçümleri yapılmıştır. Perfüzyon değerleri sonuçları Tablo-20, Tablo-21, Tablo-22 ve Tablo-23’ de gösterilmiştir. 24 saat sonra doku perfüzyon değerleri ortalaması 3. Grup 117, 4. Grup 109.5, 5. Grup 97 olarak hesaplanmıştır. 24 saat sonraki doku perfüzyon ortalamaları dolgu enjeksiyonu sonrası tespit edilen doku perfüzyonu ortalamaları ile karşılaştırıldığında perfüzyon oranlarında iyileşme 3. Grupta %221.4, 4. Grupta %246, 5. Grupta %385 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 20: 1. Ve 2. Grup perfüzyon değerleri(%) (24 saat sonra)

1.grup	112
2.grup	48

Tablo 21: 3. Grup doku perfüzyon değerleri(24 saat sonra)

3.grup	Perfüzyon değerleri %
3 numaralı kulak	111
4 numaralı kulak	99
5 numaralı kulak	154
6 numaralı kulak	104

Tablo 22: 4. Grup doku perfüzyon değerleri(24 saat sonra)

4. grup	Perfüzyon değerleri %
7 numaralı kulak	128
8 numaralı kulak	104
9 numaralı kulak	105
10 numaralı kulak	101

Tablo 23: 5.grup doku perfüzyon değerleri(24 saat sonra)

5. grup	Perfüzyon değerleri %
11 numaralı kulak	102
12 numaralı kulak	92
13 numaralı kulak	96
14 numaralı kulak	98

24 saat sonraki perfüzyon değerleri ve işlem öncesi doku perfüzyon oranları gruplar arasında kıyaslandığında 3. 4. Ve 5. Gruptaki perfüzyon oranlarının kontrol grubuna göre çok daha iyi olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak bakıldığında ($p=0.03$) anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak 5. Grup perfüzyon değerleri çok daha iyi görülmekle birlikte 3., 4. Ve 5. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-24).

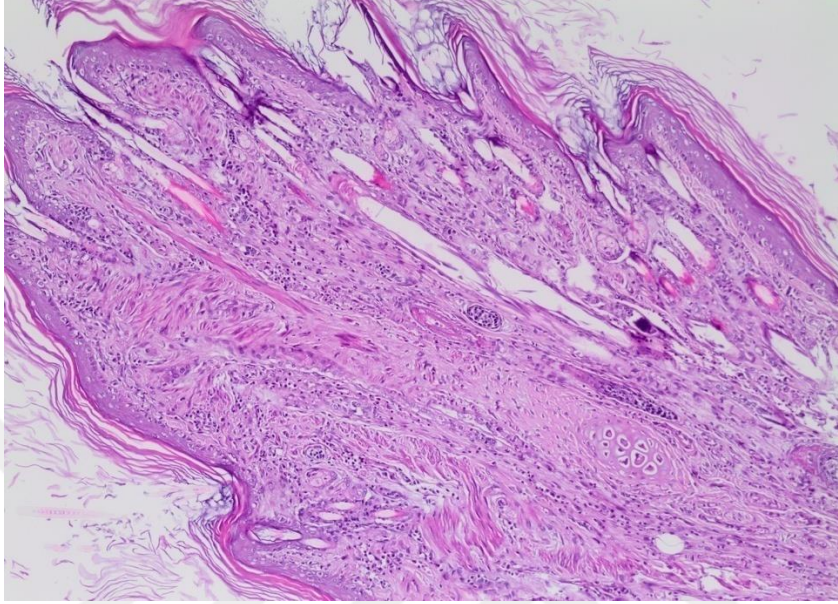
Tablo 24: 24 saat sonraki perfüzyon oranları farklarının değerlendirildiği Mann Whitney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.03	0.03	0.03
Grup 3	-	0.34	0.11
Grup 4	-	-	1.00

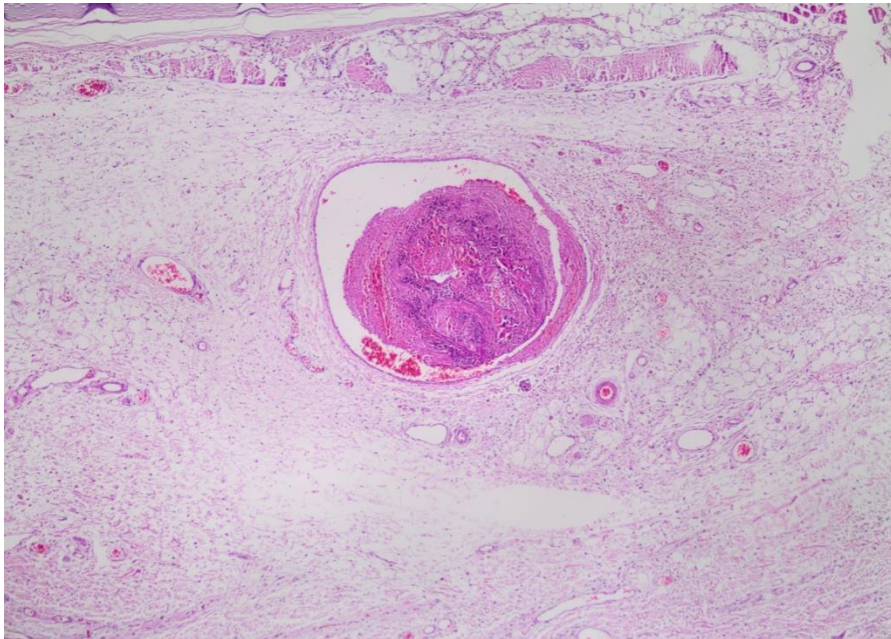
4.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Tavşan kulağından alınan materyallerin histopatolojik incelemesinde inflamasyon, konjesyon, kanama, ödem, nekroz ve ülser oranlarına bakıldı. 3., 4. Ve 5. Gruptaki histopatolojik bulguların birbiri ile benzer olduğu saptandı. Gruplarda hafif ve orta inflamasyon, hafif ve orta konjesyon görüldü(Şekil-16). Hiçbir grupta

nekroz ve ülser saptanmadı.2. Gruptaki inflamasyon oranlarının daha ağır olduğu gözlemlendi. 2. Grupta damar içerisinde dolgu materyali ile birlikte oluşan fibrin tıkaç saptanmıştır (Şekil-17). Histopatolojik değerlendirme bulguları Tablo-25, Tablo-26, Tablo-27 ve Tablo-28’de gösterilmiştir.



Şekil 16: 5 numaralı kulak orta düzeyde iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem gözlenmiştir. (H&E x100)



Şekil 17: 2 numaralı kulakta vasküler yapı içerisinde dolgu materyali ve fibrin tıkaç (H&Ex40)

Tablo 25: 1. Ve 2. Grup histopatolojik değerlendirme bulguları

	inflamasyon	konjesyon	kanama	ödem	nekroz	ülser
1.grup	1	2	1	1	0	0
2.grup	3	2	2	2	0	0

Tablo 26: 3. Grup histopatolojik değerlendirme bulguları

3.grup	inflamasyon	konjesyon	kanama	ödem	nekroz	ülser
Kulak 3	1	2	2	2	0	0
Kulak 4	1	1	1	1	0	0
Kulak 5	2	1	1	1	0	0
Kulak 6	2	2	2	2	0	0

Tablo 27: 4. Grup histopatolojik değerlendirme bulguları

4.grup	inflamasyon	konjesyon	kanama	ödem	nekroz	ülser
Kulak 7	1	2	1	1	0	0
Kulak 8	1	1	1	1	0	0
Kulak 9	1	1	1	1	0	0
Kulak 10	1	1	1	2	0	0

Tablo 28: 5. Grup histopatolojik değerlendirme bulguları

5.grup	inflamasyon	konjesyon	kanama	ödem	nekroz	ülser
Kulak 11	2	2	2	2	0	0
Kulak 12	1	1	1	1	0	0
Kulak 13	1	1	1	2	0	0
Kulak 14	2	2	2	2	0	0

Histopatolojik değerlendirme bulguları istatistiksel olarak incelendiğinde inflamasyon oranlarının karşılaştırılmasında kontrol grubunda saptanan inflamasyon oranlarının diğer gruplara göre anlamlı olarak daha ağır olduğu saptanmıştır (Tablo-

29). Kanama oranlarının değerlendirilmesinde 5. Grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubundaki kanama oranlarının 5. Gruba göre daha ağır olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-30). Ödem, konjesyon, nekroz ve ülser oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-31,32,33).

Tablo 29: inflamasyon değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.03	0.03	0.03
Grup 3	-	1.00	0.43
Grup 4	-	-	0.43

Tablo 30: Kanama oranları karşılaştırıldığında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.29	0.29	0.03
Grup 3	-	1.00	0.43
Grup 4	-	-	0.43

Tablo 31: Ödem miktarları karşılaştırıldığında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.29	0.57	0.11
Grup 3	-	1.00	1.00
Grup 4	-	-	0.49

Tablo 32: Konjesyon miktarları karşılaştırıldığında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	0.29	0.29	0.11
Grup 3	-	1.00	1.00
Grup 4	-	-	0.49

Tablo 33: Nekroz miktarları karşılaştırıldığında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	1.00	1.00	1.00
Grup 3	-	1.00	1.00
Grup 4	-	-	1.00

Tablo 34: Ülser miktarları karşılaştırıldığında Mann Withney testinin p değerleri

	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Kontrol	1.00	1.00	1.00
Grup 3	-	1.00	1.00
Grup 4	-	-	1.00

5. TARTIŞMA

Dünya da estetik ve kosmetik prosedürler gün geçtikte artmaktadır (2). Güzellik algısının gün geçtikçe değişmesi kosmetik işlemlere ulaşımın kolay olması bunda en önemli faktörlerdir. HA dolgu materyalleri başta olmak üzere dolgu materyallerinin kolay uygulanabilir olması hastane yatışı gerektirmemesi, kişinin hemen günlük yaşamına dönebilmesi, görece güvenli uygulamalar olmaları hastalar ve doktorlar tarafından daha fazla tercih edilmelerine sebep olmaktadır. Ancak kullanımdaki artmayla birlikte dolgu materyallerine bağlı oluşan komplikasyon miktarında da aynı oranda artış mevcuttur (1). Tamamen kozmetik amaçlı yapılan bu işlemlerden sonra meydana gelebilecek sekeller kabul edilebilecek bir durum değildir. Özellikle vasküler komplikasyonlar sonrası meydana gelen cilt nekrozları ve körlük doktorları en çok korkutan komplikasyonlardır. Bilimsel toplantılarda da en çok dolgunun komplikasyonlarından nasıl kaçınılacağı konuşulmaktadır.

Dolgu uygulaması öncesi hastaya mutlaka oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli ve hastadan aydınlatılmış onamı alınmalıdır. Bu oluşabilecek herhangi bir komplikasyona karşı hukuki anlamda doktorları koruyabilecek önemli bir faktördür. Dolgu komplikasyonları önlemek onlar oluştuğunda tedavi etmekten çok da önemlidir. Dolgu uygulaması yapacak kişinin işlem yapılacak alanın anatomisini çok iyi bilmelidir. Literatürde de fasyal bölgede tehlike alanları bildirilmiştir (74). Bu alanlar iyi bilinerek dolgu materyalleri uygun seviyeye yapılmalıdır. Hangi dolgu maddesinin nereye yapılması gerektiği de akılda tutulması gereken önemli bir bilgidir. İşlem esnasında enjektör geri çekilerek damar içinde olunmadığından emin olunmalıdır.

Vasküler komplikasyon meydana geldiğinde hemen enjeksiyon durdurulmalı masaj sıcak uygulama yapılmalıdır. Literatürde hyaluronidaz ve nitrogliserin uygulaması algoritmada mevcuttur. PGE1 uygulaması yapılan ve faydalı sonuçlar

alınan 2 adet vaka sunumu mevcuttur. Bu sebeple bizler PGE1'in etkinliğini deneysel çalışmada göstermeyi hedefledik (9,67).

Çalışmamızda dolgu vasküler komplikasyon modeli olarak Kim ve ark uyguladığı tavşan kulağı modelini kullandık. Bu modelde tavşanın yalnızca santral aurikuler arterine dolgu enjeksiyonu yapılmaktadır. Literatürde bu modelin modifikasyonları da kullanılmıştır (127). Bu modifikasyonlarda tavşanın kulağını besleyen ikinci arter olan santral aurikular arterin posterior dalı da işlem öncesi ligate edilmiştir. Bu sayede tam bir iskemi yaratılmıştır. Ancak pratikte vasküler komplikasyonla bakıldığında tek bir damar içi enjeksiyon geniş bir nekroza sebebiyet vermektedir. Bu durum dolgu partiküllerinin ya da mikrotrombüslerin anastomoz yollarınıda tıkadığı hipotezini desteklemektedir. Bu sebeple biz de pratikte oluşan komplikasyona daha benzer bir model olan Kim ve ark tavşan kulağı modelini kullandık (99).

Damar içi dolgu enjeksiyonu olmadan da ciltte nekroz oluşan vakalar literatürde bildirilmiştir. Bu durum gecikmiş tip nekroz olarak isimlendirilmektedir. Bunun sebebi damar çevresine uygulanan fazla miktarda dolgunun damar çeperine uyguladığı uzun süren basınçtan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tür durumlar hemen bulgu vermeyebilir. Uzun süren kızarıklık ağrı akla getirmelidir (128). Biz ise çalışmamızda vasküler komplikasyon modelini damar içine dolgu enjeksiyonu olarak gerçekleştirdik. Enjektörün damar içinde olduğundan emin olmak için aspire ettiğimizde enjektöre kan geldiğini gördük ve enjeksiyonu uyguladık. Tüm kulaklarda dolgunun damar trasesi boyunca ilerlediğini tespit ettik. Amacımız PGE1' in etkinliğinin gösterilmesi olduğu için damar çevresine dolgu uygulaması yapılmadı. Damar içine enjeksiyon olmadan oluşan komplikasyon modeli, tedavinin etkinlikleri ve doku perfüzyon oranları belki başka bir deneysel çalışmada araştırılabilir.

Çalışmamızda dolgu materyali olarak Restylane (RES) (Q-Med, Uppsala, Sweden) kullanıldı. RES *Streptococcus equi*'den fermentasyon yoluyla elde edilen HA türevi bir dolgu materyalidir. Mililitresinde 20 mg HA içerir. Bifazik yapıdadır ve bu özelliği onu hyaluronidaza daha duyarlı hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda monofazik yapıdaki dolgu materyallerinin hyluronidaza daha dirençli olduğu gösterilmiştir (129). RES'in içeriğindeki HA'nın partikül büyüklüğü ve çapraz bağlanma oranlarının değişkenlik gösterdiği çeşitleri vardır. Partikül büyüklüğü 80 - 1000 mikron arasında değişmektedir (4).Literatürde yüz bölgesinde bazı damarların

Çapları karşılaştırılmıştır. Fasyal arter çapının oral komissür seviyesinde 2.6 ± 0.8 mm tespit edilmiştir. Burun kanadı seviyesine geldiğinde 1.9 mm ye düştüğü grlmştir. Renital arteriol çapları 141 ± 18 micron, subdermal pleksusta vasküler yapıların çapları 100-400 micron olarak llmştir (99,130,131). Vasküler yapıların çapları dolgu partikülleri ile karşılaştırıldığında daha küçük partikül boyutundaki dolgu materyallerinin, daha geniş alanda tüm vasküler yolları ve anastamoz bağlantılarını oklüde edebileceğini düşündürmektedir. Glabellar bölgenin şekillendirilmesinde genellikle küçük partikül boyutlu dolgular kullanılmaktadır. Körlük vakalarının en çok bu bölgeye yapılan dolgu enjeksiyonları sonrası oluşması bu hipotezi desteklemektedir. Tabi ki bu bölgenin özellikle retinal arterle yaptığı yoğun anastamoz ağının da bunda önemli etkisi mevcuttur. Çalışmamızda kullandığımız RES'in partikül boyutu ortalama 189 microndur. Pratikte meydana gelen vasküler komplikasyona en benzer modeli taklit edebilmek için özellikle partikül boyutu küçük olan bir dolgu materyali tercih ettik.

Literatürde tedavi protokolünde yer alan nitrogliserin uygulamasının flap yaşıyabilirliğine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (132). Ancak HA dolgu enjeksiyonu sonrası oluşan vasküler komplikasyonun tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı Hwang ve ark yaptığı çalışmada nitrogliserin uygulamasının doku perfüzyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada nitrogliserinin küçük boy damarlarda vazodilatasyon yaptığı stazı artırdığı bu sebeple küçük dolgu partiküllerinin daha geniş alana yayılabileceği bu durumun komplikasyonu daha ağır bir hale getirebileceği belirtilmiştir (127). Bu sebeple kullanılan tedavilerin deneysel çalışmalarla etkinliğinin gösterilmesinin önemi büyüktür. Biz de bu nedenle dolgu komplikasyonu tedavisinde kullanılan bir ilacın etkinliğini deneysel çalışma ile göstermeye amaçladık.

Medikal uygulamalarda ilk olarak sığır ve koyun testislerinden elde edilen hyaluronidaz kullanılmıştır. Bu hyaluronidazların yüksek alerjik reaksiyon göstermeleri sebebi ile sonrasında bakteri kaynaklı hyaluronidaz üretilmiştir. Bu hyaluronidaz diğerine göre çok daha az alerjenikti. Son olarak alerjik reaksiyonları önlemek amacıyla insan rekombinat hyaluronidazı üretilmiştir. Hyaluronidazlarla ilgili şimdiye kadar bildirilen tek yan etki alerjik reaksiyonlardır. Biz de çalışmamızda insan rekombinat hyaluronidazını kullandık. Yabancı kaynaklı bir hyaluronidazın insanda alerjik reaksiyon geliştirdiği bilindiğinden insan rekombinant

hyaluronidazının tavşanda bir alerjik reaksiyon oluşturma şüphesi olmasına rağmen 24 saatin sonunda tavşanların tamamında herhangi bir alerjik reaksiyon tespit edilmemiştir.

Hyaluronidaz dozu olarak her bir kulak için 300U belirledik. Bunu belirlerken literatürde hayvan çalışmalarında kullanılan hyaluronidaz dozu ile uyumlu olmasına dikkat ettik (99). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada HA dolgusu ile hyaluronidaz miktarı arasındaki sayısal bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (133). Çalışmamızda hyaluronidazı subkutan olarak enjekte ettik. Yapılan çalışmalarda hyaluronidazın serumda hızla elimine edildiği bildirilmiştir. Wang ve ark yaptığı deneysel çalışmada oluşturulan vasküler komplikasyon modelinde intraarterial ve subkutan hyaluronidaz tedavisi karşılaştırılmışlardır. Subkutan uygulanan hyaluronidazın cilt nekrozunu önlemede intraarterial uygulanan hyaluronidaza göre anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir (134). Biz de bu sebeple hyaluronidazı subkutan uygulamayı tercih ettik.

Hyaluronidaz ve PGE1 tedavilerini komplikasyondan 30dk sonra olacak şekilde uygulandı. Bu komplikasyonun akut bir hadise olması ve hemen müdahale gerektirmesi sebebiyle tedavi hemen uygulanmıştır. PGE1'nin geç dönemde de etkili olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar özellikle hyaluronidazın ilk 4 saatte uygulanması gerektiği geciken uygulamaların cilt nekrozunu önlemede etkili olmadığı göstermiştir (99). Çalışmamızda vasküler komplikasyonlara erken dönemde PGE1'in etkisini araştırmayı amaçladık. PGE1'in komplikasyonun geç döneminde etkisini araştırmak ve sekel oranlarını karşılaştırmak belki başka bir deneysel çalışmanın konusu olabilecektir.

Çalışmamızda PGE1 analogu olarak alpostadil kullanılmıştır. PGI2 analogu olan İloprost sentetik prostasiklin analogudur. PGI2 ve PGE1 gibi arasıdonik asit metabolitidir. İkisi benzer özellikler göstermektedir. Yapılan çalışmalarda İloprost ve Alpostadil'in periferik arter hastalığı tedavisinde eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (123). Ancak fiyat düşüklüğü ve kullanım kolaylığı yönünden alprostadil daha avantajlıdır ve bu sebeple çalışmamızda kullanılmıştır.

Alpostadil ilaç prospektüsünde duktus açıklığının korunması için önerilen doz 50-100ng /kg/dakikadır. 40 µg PGE1 içeren 2 ampul 50- 250 mL' ye seyreltilir ve en az 2 saat içinde devamlı intravenöz infüzyon yoluyla günde bir kez uygulanır. Çalışmamızda kullanılan alpostadil dozu literatürde tavşanlar üzerinde alporstadil ile

yapılan çalışmalarla uyumludur (135). Alprostadil dozunu belirmemek önemli bir faktördür çünkü serumda yarılanma ömrü çok kısadır ve mutlaka infüzyon şeklinde verilmelidir. Ayrıca belirgin faydalı etkilerinin yanında ciddi yan etkileri de mevcuttur. Hipotansiyon, taşikardi, kısa süreli ateş, apne, ishal, spazmodik kas seyirmeleri ve kramp nöbetleri bunlardan en önemlileridir. Bunun yanında antihipertansiflerin ve antikoagülanların etkisini artırması kullanımını kısıtlayan özelliklerdendir.

Dolgu enjeksiyonu sonrası oluşan vasküler komplikasyonların tedavisinde önerilen diğer bir tedavi seçeneği hiperbarik oksijen tedavisidir. Yapılan birçok çalışmada ve vaka sunumlarında ağır ve hafif nekrozların önlenmesinde destekleyici olduğu vurgulanmıştır (65,136). Ancak vasküler komplikasyonların tedavisinde etkinliği tam olarak gösterilememiştir. Kostefektif olarak bakıldığında önermeyen yazarlar da mevcuttur (137,138). Hiperbarik oksijen tedavisi rutin yara tedavisinde, kronik yaraların tedavisinde, riskli flep ve greftlerin yaşayabilirliğini artırmak için kullanımında, nekrotizan cilt enfeksiyonlarında FDA tarafından onay almış bir tedavi yöntemidir. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisinin kollejen sentezini ve angiogenezi artırdığı, oksijen radikallerini azalttığı gösterilmiştir (139). Hiperbarik oksijen tedavisinin geçirilmiş pnömotoraks, KOAH, astım, yüksek ateş, gebelik, epileptik nöbet öyküsü, klostrofobi gibi kontraendikasyonları mevcuttur. Ayrıca hiperbarik oksijen merkezinin her yerde bulunmaması ulaşım zorluğu bu tedavinin etkinliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca bu gibi durumlarda hastaya hiperbarik oksijen tedavisinin barotravma, görmede değişiklik, işitme kaybı, epileptik nöbet gibi yan etkilerinin olduğu bilgisiverilmelidir. Bu yan etkiler yine bu tedavinin uygulanabilirliğinde bize engel oluşturan faktörlerdir.

Dolgu enjeksiyonu sonrası oluşan cilt nekrozlarının tedavisinde yağ kaynaklı kök hücre tedavileri de literatürde bildirilmiştir (140). Kök hücreler kendini yenileyebilen birçok dokuya diferansiye olabilme özelliğine sahip hücrelerdir. Yağ kaynaklı kök hücrelerin angiogenezi artırdığı, yara iyileşmesinde çeşitli hücrelere (fibroblast) diferansiye olduğu ve bazı sitokinleri salgılayarak yara genişliğini azalttığı ve reepitelizasyonu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (141,142).

Çalışmamızda görüntüleme yöntemi olarak indosiyanin yeşil angiografi kullanıldı. İndosiyanin yeşil angiografi doku perfüzyonundaki değişimleri göstermede çok etkili bir görüntüleme yöntemidir. İndosiyanin damar dışına çıkmaz

bu sebeple dokudaki vasküler ağı çok iyi bir şekilde gösterir. Koroid vaskülopatilerin tanısını koymada altın standart olarak kabul edilmektedir (126). Vasküler komplikasyonların görüntülenmesinde renkli doppler ultrasonografi de kullanılmaktadır (143-145). Renkli doppler ultrasonografi damar çaplarını ve akım paternlerini göstermede etkili bir görüntülemeye yöntemidir. Literatürde dolgu enjeksiyonu sonrası solukluk ve ağrı şikayeti olan hastaya doppler ultrasonografi uygulanmış ve sağ anguler arter kenarında hipoekoik psödokist saptanmıştır. Anguler arter çapının belirgin daraldığı ve kan akımının ciddi azaltığı tespit edilmiştir. Sonrasında hastaya ultrasonografi eşliğinde hyaluronidaz tedavisi uygulanmış takiplerinde hastanın şikayetlerinin gerilediği ve herhangi bir sekel kalmadan tamamen iyileştiği bildirilmiştir (146). Renkli doppler ultrasonografi damar çapındaki daralmayı, kan akımındaki azalmayı ve damar içerisindeki herhangi bir trombüsü göstermede etkilidir. Ancak doku perfüzyonunu göstermede indosiyanin yeşili angiografi kadar etkili değildir. Biz de bu sebeple çalışmamızda indosiyanin yeşili angiografi ile görüntülemeyi tercih ettik. Literatürde de dolgu komplikasyonlarıyla ilgili birçok çalışmada hayvan modellerinde doku perfüzyonun göstermek amacıyla indosiyanin yeşili angiografi kullanılmıştır (127). Bunun yanında renkli doppler ultrasonografinin, komplikasyonun tanısını koymada ve tedavi uygularken dolgunun yerleşimi ve niteliği ile ilgili bilgi vermesi açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Vasküler komplikasyonlar dolgu komplikasyonları içinde en korkulan akut major komplikasyonlardandır. Saptandığında acil olarak tedavi edilmesi gerekir. Biz de çalışmamızı bu sebeple 24 saat ile sınırlandırdık. Çalışmamızın amacı PGE1 in etkinliğini doku perfüzyonları ile hemen ölçülmesi ve gösterilmesiydi. Bu sebeple uzun dönem sonuçlar çalışmamızda değerlendirilmedi. PGE1 in uzun dönem mikrosirkülasyonu artırdığı ve yeni damar oluşumunu desteklediği çalışmalar mevcuttur (8,147). Bu durum kronik hipoksik durumlarda da faydalı olabildiğini göstermektedir. Ancak dolgu komplikasyonları akut olaylardır ve hemen müdahale ile tedavi edilmesi gerekir. Biz çalışmamızda PGE1'in erken dönem etkilerini göstermeyi amaçladık. Dolgu uygulaması sonrası oluşan vasküler komplikasyona bağlı gelişen nekroz durumlarında PGE1 in geç müdahalelerde etkileri ve yara iyileşmesine katlıları belki başka bir çalışmanın konusunu oluşturabilecektir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında vasküler komplikasyonlarda hyaluronidazın etkinliği literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (99,133,134). PGE1 uygulamasının vasküler komplikasyonlarda doku perfüzyonun düzeltmede hyaluronidaz kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hyaluronidaza üstünlüğü tespit edilmemiştir. Birlikte kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa bile etkilerinin birlikte daha iyi olduğu söylenebilir. Vasküler komplikasyonlar sekel bırakabilen ciddi komplikasyonlardır ve meydana geldiğinde literatürde önerilen tedavilerin eksiksiz olarak uygulanmasının en doğru olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HA dolgu türevi enjeksiyonu sonrası oluşan vasküler komplikasyonların tedavisinde PGE1'in doku perfüzyonunu arttırdığı gösterildi. En sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış olan hyaluronidaz ile birlikte kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile etkisinin daha fazla olduğunu saptamış olduk. Dolgu enjeksiyonu sonrası en korkulan komplikasyonlar olan cilt nekrozu ve körlük durumlarında PGE1 in tedavi de etkili bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz. Bu bilgilerin meslektaşlarımıza faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Zins JE, Moreira-Gonzalez A. Cosmetic procedures for the aging face. Clin Geriatr Med 2006; 22(3):709–28.
2. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. ASAPS National Cosmetic Surgery Databank Statistics2017 <https://surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2017.pdf>.
3. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. ASAPS National Cosmetic Surgery Databank Statistics2016 <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016-11-12.pdf>.
4. Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. Plast Reconstr Surg. 2007;120(suppl 6):41S–54S.

5. Requena L, Requena C, Christensen L et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1): 1–34.
6. Lazzeri D, Agostini T, Figus M et al. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(4):995-1012.
7. Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing role of hyaluronidase in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(2): 127e–32e.
8. Tonseth KA, Sneistrup C, Berg TM. Prostaglandin E1 increases microcirculation in random pattern flaps on rats measured with laser doppler perfusion imaging. *Plast Reconstr Surg Open* 2017 16;5(1): e1202
9. Megias-Vericat JE, Ricart JM, Ribes-Artero H, Poveda JL. Prostaglandin Injection After Arterial Compromise Related to Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg* 2017;43(7):975-977.
10. Lorenc, ZP. Dermal and Soft-tissue Fillers: Principles, Materials and Techniques. Grabb and Smith Plastic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, 7th Edition. 2014. Chapter-42:458.
11. Monheit GD. Commentary: rheological evaluation of the physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):964.
12. Sundaram H, Voigts B, Beer K, Meland M. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2010;36 Suppl 3: 1859-65.
13. Reed RK, Laurent UB. Turnover of hyaluronan in the microcirculation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 Pt 2):S37-9.
14. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg*. 2002;28(6):484-490.
15. Laeschke K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(4):214-7.
16. FDA US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CosmeticDevices/WrinkleFillers/ucm227749.htm#approved>

17. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6(4): 223–6.
18. Vleggaar D. Soft tissue augmentation and the Role of poly l-lactic acid. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 46–54.
19. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17: 2471–7.
20. Wolters M, Lampe H. Prospective multicenter study for evaluation of safety, efficacy and esthetic results of cross-linked polyacrylamide hydrogel in 81 patient. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 1: 338-43.
21. Cohen SR, Berner CF, Busso M, et al. Five-year safety and efficacy of a novel polymethylmethacrylate aesthetic soft tissue filler for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2007;33:S222-30.
22. Lemperle G, Knapp TR, Sadick NS, Lemperle SM. ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: I. Mechanism of action and injection techniques. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(3):264-72.
23. Mercer SE, Kleinerman R, Goldenberg G et al. Histopathologic identification of dermal filler agents. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1072–8.
24. Meyer K, and Palmer JW. (1934) The polysaccharide of the vitreous humor, *J. Biol. Chem.* 107, 629-634.
25. Duranti F, Salti G, Bovani B, et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1317–25.
26. Balazs EA. Viscoelastic properties of hyaluronic acid and biological lubrication. *Univ Mich Med. Cent J*. 1968:255-9.
27. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(2):A1-7.

28. Majors AK, Austin RC, de la Motte CA, Pyeritz RE, Hascall VC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces hyaluronan deposition and leukocyte adhesion. *J Biol Chem.* 2003;278(47):47223-31.
29. Garg HG, Hales CA. *Chemistry and biology of hyaluronan.* Elsevier Science; 2004. ISBN: 978-0-08-044382-9.
30. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina.* 2008; 53: 397–411.
31. Toole B. Hyaluronan in morphogenesis. *Journal of internal medicine.* 1997; 242: 35–40.
32. Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277:4589–92.
33. Christofori G. Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression. *The EMBO journal.* 2003;22: 2318–23.
34. Leppilahti M, Hellström P, Tammela TL. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2002; 60: 46–51.
35. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, et al. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of β -defensin 2 via TLR2 and TLR4. *The Journal of Immunology.* 2008;181:2103–10.
36. Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Current Opinion in Cell Biology.* 2000;12: 581–6.
37. Ramamurthi A, Vesely I. Evaluation of the matrix-synthesis potential of crosslinked hyaluronan gels for tissue engineering of aortic heart valves. *Biomaterials.* 2005;26: 999–1010.
38. Toole B. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews Cancer.* 2004;4: 528–39.
39. Cowman MK, Matsuoka S. Experimental approaches to hyaluronan structure. *Carbohydrate research.* 2005;340:791–809.

40. Laurent TC, Fraser J. Hyaluronan. *The FASEB Journal*. 1992;6(7):2397-404.
41. Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. *Dermatol Surg*. 2011;37(5):637-43.
42. Stern R, Kogan G, Jedrzejewski MJ, Soltés L. The many ways to cleave hyaluronan. *Biotechnology advances*. 2007;25: 537–57.
43. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Current medicinal chemistry*. 2009;16: 1718–45.
44. Schiller S. Synthesis of hyaluronic acid by a soluble enzyme system from mammalian tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1964;15:250-5
45. Falcone S, Palmeri D, Berg R. Biomedical applications of hyaluronic acid. ACS Publications; 2006. pp. 155–74.
46. Allison DD, Grande-Allen KJ. Review. Hyaluronan: a powerful tissue engineering tool. *Tissue Engineering*. 2006;12: 2131–40.
47. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23: 435–61.
48. Tomihata K, Ikada Y. Crosslinking of hyaluronic acid with water soluble carbodiimide. *Journal of biomedical materials research*. 1997;37: 243–51.
49. Luo Y, Kirker KR, Prestwich GD. Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery. *Journal of controlled release*. 2000;69: 169–84.
50. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2008;10: 35–42.
51. Wang F, Garza LA, Kang S et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol* 2007; 143: 155–63.

52. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27: 354–66.
53. McCracken MS, Khan JA, Wulc AE, et al: Hyaluronic acid gel (Restylane) filler for facial rhytides: Lessons learned from American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery member treatment of 286 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006; 22: 188-191.
54. Tzikas TL. Evaluation of the Radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2004; 6(4) : 234-9.
55. Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2005; 31(5): 577-9.
56. Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with Artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg*. 2003; 29: 573-587.
57. Gladstone HB, Cohen JL. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26: 34-39.
58. Dayan SH, Arkins JP, Mathison CC. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *J Drugs Dermatol*. 2011;10: 1007-1012.
59. Hirsch RJ, Lupo M, Cohen JL, et al. Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase. *J Drugs Dermatol*. 2007;6: 325-328.
60. Lowe NJ. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol*. 2003;148:379-380.
61. Schanz S, Schippert W, Ulmer A, et al. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol*. 2002;146:928-929.
62. Nettar K, Maas C. Facial filler and neurotoxin complications. *Facial Plast Surg*. 2012;28: 288-293.
63. Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33: 862–77.

64. Park TH, Seo SW, Kim JK, et al. Clinical experience with hyaluronic acid–filler complications. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64: 892-896.
65. Grunebaum LD, Bogdan Allemann I, Dayan S, et al. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg*. 2009;35(suppl 2):1635-1640.
66. Humphrey CD, Arkins JP, Dayan SH. Soft tissue fillers in the nose. *Aesthetic Surg J*. 2009;29: 477-484.
67. Kim SG, Kim YJ, Lee SI, et al. Salvage of nasal skin in a case of venous compromise after hyaluronic acid filler injection using prostaglandin E. *Dermatol Surg*. 2011;7: 1817-1819.
68. Monheit G. Fibrel: soft tissue augmentation. In: Klein AW, ed. *Soft Tissue Augmentation in clinical practice: procedures and techniques*. New York, NY: Marcel Dekker; 1998:155-171.
69. Winslow CP. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009;25: 124-128.
70. Georgescu D, Jones Y, McCann JD, et al. Skin necrosis after calcium hydroxylapatite injection into the glabellar and nasolabial folds. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009; 25: 498-499.
71. Park KY, Son IP, Li K, et al. Reticulated erythema after nasolabial fold injection with hyaluronic acid: the importance of immediate attention. *Dermatol Surg*. 2011; 37: 1697-1699.
72. Narins RS, Jewell M, Rubin M, et al. Clinical conference: management of rare events following dermal fillers— focal necrosis and angry red bumps. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 426-434.
73. Kwon DY, Park MH, Koh SB, et al. Multiple arterial embolism after illicit intranasal injection of collagenous material. *Dermatol Surg*. 2010; 36: 1196-1199.
74. Li X, Du L, et al. A Novel Hypothesis of Visual Loss Secondary to Cosmetic Facial Filler Injection. *Ann Plast Surg*. 2015 Vol; 75(3): 258-60.

75. Matarasso SL, Carruthers JD, Jewell ML: Consensus recommendations for soft tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). *Plast Reconstr Surg* 2006;117:3S-34S.
76. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R: Adverse reactions to dermal fillers: Review. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 1616-1625.
77. Alcalay J, Alcalay R, Gat A, et al: Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003;29: 859-862.
78. Brian R, Toy PJF. Outbreak of mycobacterium abscessus infection after soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2003;29: 971-973.
79. Sklar JA, White SM. Radiance FN: A new soft tissue filler. *Dermatol Surg* 2004;30: 764-8.
80. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(2): 152-161.
81. Buck DW II, Alam M, Kim JY. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2009;62: 11-18.
82. Werschler WP. Advanced injection techniques of poly- L-lactic acid: a case-based presentation. *Dermatol Ther* 2007;20(suppl):S16-9.
83. Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:41S-54S.
84. Carruthers JD, Carruthers A. Facial sculpting and tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2005;31: 1604-1612.
85. Glogau RG, Kane MA. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg* 2008;34(suppl 1):S105-S109.
86. Kohno N, Ohnuma T, Truog P. Effects of hyaluronidase on doxorubicin penetration into squamous carcinoma multi-cellular tumor spheroids and its cell lethality. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1994;120:293-297.

87. Evison M, Wing V. Human recombinant hyaluronidase (Cumulase®) improves intracytoplasmic sperm injection survival and fertilization rates. *Reprod BioMed Online*. 2009;18(6):811-814.
88. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci*. 2007;80(21):1921-1943.
89. Racz GB, Heavner JE, Trescot A. Percutaneous lysis of epidural adhesions—evidence for safety and efficacy. *Pain Pract*. 2008;8: 277-286.
90. Dunn AL, Heavner JE, Racz G, Day M. Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off- label use in chronic pain management. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(1):127-131.
91. Duran-Reynals F. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virüs. *J Exp Med*. 1929;31: 327-340.
92. Meyer K. Hyaluronidases. In: Boyer PD, ed. *The Enzymes*. New York, NY: Academic Press; 1971:307-320.
93. El-Saforya NS, Fazaryb AE, Leea CK. Hyaluronidases, a group of glycosidases: current and future perspectives. *Carb Pol*. 2010;81: 165-181.
94. Hotez PJ, Narasimhan S, Haggerty J, et al. Hyaluronidase from infective *Ancylostoma* hookworm larvae and its possible function as a virulence factor in tissue invasion and in cutaneous larva migrans. *Infect Immun*. 1992;60(3):1018-1023.
95. Oetl M, Hoechstetter J, Asen I, Bernhardt G, Buschauer A. Comparative characterization of bovine testicular hyaluronidase and a hyaluronate lyase from *Streptococcus agalactiae* in pharmaceutical preparations. *Eur J Pharm Sci*. 2003;18(3-4):267-277.
96. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett*. 1998;131(1):3-11.
97. Muckenschnabel I, Bernhardt G, Spruss T, Buschauer A. Hyaluronidase pretreatment produces selective melphalan enrichment in malignant melanoma implanted in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;38(1):88-94.

98. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33: 1167–74.
99. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64(12):1590-1595.
100. The internet drug index. Available from: <https://www.rxlist.com/transderm-nitro-drug.htm>
101. Imoto S, Kuramoto M, Iwabuchi K, Nagai H, Shimpo K. Percutaneous chronic toxicity study of 10% nitroglycerin (NT-1 ointment) in rabbits. *J Toxicol Sci* 1986;11: 59–70.
102. Wikipedia. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Glyceryl_trinitrate.
103. Bergstrom S, Samuelsson B. Prostaglandins. *Annual Review Of Biochemistry* 1965;34: 101-108.
104. İnce A.T, Övünç O. Cyclooxygenase–2 ve karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji*. 2003;9: 70-77.
105. Hamburg D. Sune Bergstrom. *Proceedings of the american philosophical society*. 2007;151: 91-96.
106. Chast F. John Vane, 1927-2004, The pharmacologist of the vascular endothelium. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2006;64: 416-424
107. Green GA. Understanding NSAIDS: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2002; 3:50-59.
108. Solomon DH. Overview of selective COX-2 inhibitors. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-selective-cox-2-inhibitors> .
109. De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*. 1996;31: 57-63.
110. Yuan, D, Zou Q, Yu T, Song C, Huang S, Chen S, et al. Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841: 1272–1284.

111. Science. <http://www.sciencephoto.com/>.
112. Grant S, Goa K. PGI2: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs*. 1992;43: 889-924.
113. Hutas I, Hadhazy P, Debreczeni L, Vizi E. Relaxation of human isolated bronchial smooth muscle, role of prostacyclin and prostaglandin F2 alpha in muscle tone. *Lung*. 1981;159:153-161.
114. Milcan A. The effect of pge1 on ischemia–reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *pharmacological research*. 2004;49: 67-72.
115. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, Sato T, Ishihara H, Matsuki A. Prostaglandin e1 produces spasmolytic effects on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *critical care medicine*. 1999;27: 2755-2759.
116. Hashimoto Y, Hirota K, Yoshioka H, Hashiba E, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. Spasmolytic effects of prostaglandin e1 on serotonin-induced bronchoconstriction and pulmonary hypertension in dogs. *British Journal Of Anaesthesia*. 2000;85:460-462.
117. Wajima Z, Shiga T, Yoshikawa T, Ogura A, Imanaga K, Inoue T, Ogawa A. Intravenous alprostadil, an analog of prostaglandin e1, prevents thiamylal-fentanyl-induced bronchoconstriction in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97: 456-460.
118. Hafez T, Moussa M, Nesim I, Baligh N, Davidson B, Abdul-Hadi A. The effect of intraportal prostaglandin e1 on adhesion molecule expression, inflammatory modulator function, and histology in canine hepatic ischemia/reperfusion injury. *The Journal Of Surgical Research*. 2007;138: 88-99.
119. De Perrot M, Fischer S, Liu M, Jin R, Bai X, Waddell T, Keshavjee S. Prostaglandin e1 protects lung transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro to antiinflammatory cytokines. *Transplantation*. 2001;72: 1505-1512.
120. Hecker G, Ney P, Schror K. Cytotoxic enzyme release and oxygen centered radical formation in human neutrophils are selectively inhibited by E-type prostaglandins but not by PGI2. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 1990;341: 308-315.

121. Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, Vaudo G, et al. Prostaglandin E1 improves endothelial function in critical limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41: 249–53.
122. Vitale V, Monami M, Mannucci E. Prostanoids in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Diabetes Complications* 2016;30: 161–6.
123. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa N, Maglione W, Comina D. et al. Comparison between iloprost and pge1 in the treatment of raynaud's phenomenon. *Scandinavian Journal Of Rheumatology*. 2004;33: 253-256.
124. Suckow MA, Karla AS, Ronald PW. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents (1th edition). Elsevier, 2011.
125. Quesenberry K, Carpenter JW. Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery. Saunders, 2011.
126. Wong CW, Wong TY, Cheung CMG. Polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *J. Clin. Med.* 2015;4: 782-821.
127. Hwang CJ, Morgan PV, et al. Rethinking the Role of Nitroglycerin Ointment in Ischemic Vascular Filler Complications: An Animal Model With ICG Imaging. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016; 32(2): 118-122.
128. Souza Felix Bravo B, Klotz De Almeida Balassiano L, et al. Delayed-type Necrosis after Soft-tissue Augmentation With Hyaluronic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(12):42-47.
129. Sall I, Fe´rard G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *Polym Degrad Stabil.* 2007;92: 915–9.
130. Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, et al. Retinal vessel diameters in a Japanese population: the locomotive syndrome and health outcome in Aizu Cohort study. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:e432–41.
131. Phumyoo T, Tansatit T, Rachkeaw N. The soft tissue landmarks to avoid injury to the facial artery during filler and neurotoxin injection at the nasolabial region. *J Craniofac Surg.* 2014;25: 1885–9.

132. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984;73: 943–8.
133. Hwang E, Song YS. Quantitative Correlation Between Hyaluronic Acid Filler and Hyaluronidase. *J Craniofac Surg* 2017;28(3):838-841.
134. Wang M, Li W, et al. Comparison of intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injektion Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg* 2017;43: 246-254.
135. Hashimoto I, Nakanishi H, et al. The Features of Thrombus in a Microvessel Injury Model and the Antithrombotic Efficacy of Heparin, Urokinase, and Prostaglandin E1. *Plast Reconstr Surg*.2003;111(7):2307-14.
136. Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg* 2009;35(Suppl 2):1672–80.
137. Banh K. Facial ischemia after hyaluronic acid injection. *J Emerg Med*. 2013;44(1):169–170.
138. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthetic Surg J*. 2013;33(4):561–575.
139. Latham E, Hare M, Neumeister M. Hyperbaric oxygen therapy. 2010. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview> .
140. Sung HM, Suh IS, Lee HB, et al. Case reports of adipose-derived stem cell therapy for nasal skin necrosis after filler injection. *Arch Plast Surg*. 2011;39: 51-54
141. Hong SJ, Traktuev DO, March KL. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells in vascular growth and tissue repair. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15: 86-91.
142. Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2007;48: 15-24.
143. Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, et al. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26: 292–301.

144. Schelke LW, Van Den Elzen HJ, Erkamp PP, Neumann HA. Use of ultrasound to provide overall information on facial fillers and surrounding tissue. *Dermatol Surg* 2010;36: 1843–51.
145. Grippaudo FR, Mattei M. The utility of high-frequency ultrasound in dermal filler evaluation. *Ann Plast Surg* 2011;67: 469–73.
146. Kwon HJ, Ko BJ, et al. The Utility of Color Doppler Ultrasound to Explore Vascular Complications After Filler Injection. *Dermatol Surg* 2017;0: 1–3.
147. Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y, Nishimura R, Kurokawa M. Effect of intravenous prostaglandin E1 on experimental flaps. *Ann Plast Surg* 1987;19: 49-53.

8.EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Bağımlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 2018/09
Konu : HADYEK/2017-36 nolu Proje
74. Kurul toplantısı

Tarih : 29.01.2018

Sayın, Doç. Dr. Gaye Taylan Filinte
Dr.Lütfi Kırdar Kartal EAH /Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

Yürütücüsü olduğunuz "Tavşan Santral Aurikular Arterine Hyaluronik Asit Dolgu Enjeksiyonu Sonrası, Doku Perfüzyonuna Prostaglandin E1 Uygulamasının Etkisinin Araştırılması " isimli projeniz ile ilgili Hastanemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunca istenilen düzeltmelere istinaden vermiş olduğunuz 2018-01 sayılı dilekçeniz incelendi. Alınan karar gereğince projenizin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ayşin SELCAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

2017-36 NOLU PROJENİN 29.01.2018 TARİHLİ VE 74. KURUL TOPLANTI KARARI

Prof. Dr. Aysin SELCAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. M. Akif GÜLEÇ
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Faruk OKTAY
Kulak Burun Boğaz Kliniği

Prof. Dr. Feyza KARAGÖZ GÜZEY
Nöroşirurji Kliniği

Doç. Dr. Berk ÖZKAYNAK
Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK
Genel Cerrahi Kliniği

Duygu Sultan ORAN
Veteriner Hekim

Kadir TECİRLİ
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Ayşe AY
Sivil Bir Üye

9. ÖZGEÇMİŞ

1)BİREYSEL BİLGİLER:

Adı -Soyadı: Sultan Yalçın
Doğum yeri ve Tarihi: Ceyhan / 29.02.1988
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Bekar
Mail adresi ve telefon: drsultanyalcin@yahoo.com/05066224443
Yabancı dili: İngilizce

2)EĞİTİMİ:

Üniversite : İstanbul Tıp Fakültesi (2006-2012)
Lise : Adana Anadolu Lisesi (2002-2006)
İlköğretim : Zeynep Erdoğan İlköğretim Okulu

3)BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- 1)Deney hayvanları kullanım sertifikası (Medipol Üniversitesi-2015)
- 2)Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği Mikrocerrahi Sertifikası(2015)

4)YAYINLAR

1) Temiz G, Yeşiloğlu N, Şirinoğlu H, Yalçın S, Sarici M, Bozkurt M. Continuous Suction Drainage of Postoperative Hematoma and Seroma Using Cystofix Device, Aesthetic Plast Surg (2015)

2) Sinaci CB, Yalçın S, Filinte G, Gideroğlu K, Alioğlu C. A Rare Localization of Recurrent Pleomorphic Adenoma: The Maxillary Sinus. South Clin Ist Euras (2017)