

**T.C.**  
**İstanbul Üniversitesi**  
**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi**  
**Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi**  
**Anabilim Dalı**

**EKSTREMİTELERDE DOKU GENİŞLETME AMAÇLI**  
**POLİAKRİLAMİD HİDROJEL KULLANIMI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Semih Bağhaki**

**Mart 2009, İstanbul**

**T.C.**  
**İstanbul Üniversitesi**  
**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi**  
**Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi**  
**Anabilim Dalı**

**EKSTREMİTELERDE DOKU GENİŞLETME AMAÇLI**  
**POLİAKRİLAMİD HİDROJEL KULLANIMI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Semih Bağhaki**

**Mart 2009, İstanbul**

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>3</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>4</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>15</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>27</b>
<b>ÖZET</b>	<b>28</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>29</b>
<b>REFERANSLAR</b>	<b>30</b>

## TEŞEKKÜR

Altı yıllık uzmanlık eğitimimin sonunda uzmanlık tezimi sunmaktan dolayı mutluyum. Eğitimimde bana her zaman yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Fethi Orak, Prof. Dr. Muzaffer Altındaş, Prof. Dr. M. Zeki Güzel, Prof. Dr. Oğuz Çetinkale, Prof. Dr. Akın Yücel ve Prof. Dr. Yağmur Aydın'a şükranlarımı sunarım.

Yaşamın tüm etkilerinin bireylerde oluşturduğu değişimler gibi dokuların da yaşadığı mekanik ve biyolojik, daha doğru bir anlatımla biyomekanik etkiler de dokularda değişimlere neden olmaktadır. Bu değişimlere verilebilecek bir örnek doku genişlemesidir. Fizyolojik veya patolojik birçok olayda meydana gelen bu kavram üzerine bir deneysel çalışma yapmayı amaçladıktan sonra saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Zeki Güzel'in danışmanlığında araştırmalarımın devam ettim. Bu süreçte bilimsel perspektifinden büyük yarar gördüm, kendisine ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Plastik cerrahinin temel yöntemlerinden doku genişletmenin daha yaygın kullanımını kısıtlayan komplikasyonlarını ve hasta adına zorluklarını azaltmak adına bir fikir üretmeye çalışırken kalıcı bir dolgu materyali olan poliakrilamid hidrojelini seri enjeksiyonları ile doku genişletmenin mümkün olup olamayacağını araştırmaya karar verdim.

Deneysel çalışmalarımı yaparken büyük desteğini aldığım sevgili kardeşim nanoteknoloji ve polimer kimyası uzmanı MSc. BSc. Baha Bağhaki'ye ne kadar teşekkür etsem azdır. Onun yardımı olmadan bu çalışmayı yapamazdım.

Yine deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Dr. Anıl Demiröz'e ve Deneysel Hayvanları Laboratuvarı sorumlusu BSc. Çetin Karaca'ya; manyetik rezonans görüntülemeleri yapan ve yorumlayan hocam Doç. Dr. Sait Albayram'a; histopatolojik incelemeleri yapan ve yorumlayan hocam Prof. Dr. Cuyan Demirkesen ve Dr. Tuğçe Esen'e yine burada teşekkür etmek istiyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve sosyal hayatıma anlam katan ve bana her zaman destek olan aileme, çalışma arkadaşlarıma, dostlarıma ve hastalarıma burada sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Semih Bağhaki

## GİRİŞ

Doku kayıplarının fonksiyonel ve estetik tedavisi ihtiyacı tıp biliminde plastik cerrahi branşının doğmasına neden olmuştur. Özellikle 20. yy'da gelişen ve temel tanımlarına kavuşan plastik cerrahinin temel konularından birisi doku genişletmedir. Doku genişletme kavramı, son 30 yıldır giderek artan bir oranda kullanım alanı bulmuştur. Bugün özellikle meme rekonstrüksiyonu, yanık sekellerinin rekonstrüksiyonu ve pediatrik plastik cerrahide vazgeçilmez bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Dokuların mekanik gerime karşı zaman içinde verdiği genişleme yanıtı, özellikle gebelikte açık bir biçimde gözlenir. Benzer şekilde doku genişlemesi, selim veya habis tümörleri örten dokularda da gözlenir. Fizyolojik ve patolojik birçok durumda ortaya çıkan bu fenomen, çeşitli nedenlerle meydana gelen doku kayıplarının onarımı için bir fikir doğurmuştur.

İlk olarak 1957'de Neumann tarafından yapılan çalışmada hava ile şişirilen lastik bir balon kullanılarak cilt ekspansiyonu sağlanmış ve klinik uygulamaya sokulmuştur (1). İlerleyen yıllarda, serum fizyolojik ile şişirilen silikon bazlı doku genişleticiler tarif edilmiş ve yanık sonrası rekonstrüksiyon, meme rekonstrüksiyonu gibi çeşitli plastik cerrahi alanlarında bu doku genişleticiler kullanılır hale gelmiştir (2). Günümüzde kullanılan doku genişleticiler, bu çalışmalarda kullanılanların küçük modifikasyonlarla geliştirilmiş örnekleridir.

Bu buluş ve katkılarla gelişen doku genişletme kavramı, plastik cerrahinin temel konularından biri haline gelmiştir. Travmalar, doğumsal anomaliler, tümör rezeksiyonları gibi çeşitli nedenlerle oluşan doku kayıplarının onarımında komşu sağlıklı dokuların genişletilmesi önem kazanmıştır. Çevre dokuların yanısıra, uzak dokular da genişletilerek ekspande serbest flepler halinde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle son otuz yıldır doku genişletme, giderek artan bir oranda kullanım alanı bulmuştur.

Plastik cerrahinin temel konularından biri haline gelmesine karşın doku genişletmenin daha yaygın kullanımını kısıtlayan komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonlar çoğu zaman doku genişleticinin yerleştirildiği birinci seansa bağlı olarak gelişir. Son yıllarda deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanan ozmotik doku genişleticileri de doku içerisine yerleştirmek için cerrahi gereklidir. Bunun dışında geleneksel doku genişleticiler özellikle ekstremitelerde sınırlı lokal dokuların genişletilmesi amacıyla neredeyse hiç kullanılmazlar.

Bu nedenle cerrahi insizyon ve disseksiyon gerektirmeden yerleştirilebilecek bir doku genişletici kullanarak bu komplikasyonları azaltmaya ve doku genişletmenin küçük ama sağlıklı dokuların kullanılabilirliğini arttırmaya yönelik bir deneysel çalışma tasarladık. Bu çalışmada farklı vücut bölgelerinde kozmetik amaçlı kalıcı dolgu maddesi olarak kullanılan poliakrilamid hidrojel, erişkin sıçanlarda seri enjeksiyonlarla doku genişletme amacıyla kullanılmış ve sonuçlar tartışılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, her birinin ağırlığı 250 - 300 g arasında değişen 20 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanlarının bakımı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda her kafeste 2 hayvan olacak şekilde 21 - 22° C oda sıcaklığında, 12 saat gündüz / 12 saat gece fotoperiyodunda, %18 - 20 protein içeren pellet sıçan yemi ve içme suyu sağlanan 10 adet polikarbonat kafeste yapıldı.

Her sıçanda, intraperitoneal 35 - 40 mg/kg ketamin (Ketalar flakon, Pfizer Inc.) enjeksiyonu ve lokal antisepsiye takiben sol uyluk anterolaterali subkutan (panniculus carnosus altına) plana 24G IV kanülle girilerek 2 cc poliakrilamid hidrojel (Aquamid, Ferrosan A/S, Copenhagen, Denmark) enjeksiyonu uygulandı ve ponksiyon noktasına kompresyon yapılarak denek derlenmeye alındı. Altı hafta boyunca haftada bir bu enjeksiyonlar tekrarlandı ve her hafta meydana gelen doku genişlemesi dijital fotografik (Olympus C315 Imagelink, Japan) olarak kaydedildi. Doku genişletme periyodu bitiminde rastgele seçilen on sıçan anestezisi altında manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) alındı. MRG'de materyalin yerleştiği doku planı, migrasyona uğrayıp uğramadığı, varsa dokuya entegrasyonu, kapsül oluşumu veya yabancı cisim reaksiyonu, materyalin meydana getirdiği ekspansiyon oranı değerlendirildi. Görüntülemeler yapıldıktan sonra genişletilen bölgeden tam kat cilt biyopsileri ve karşı tarafta anterolateral uyluktan kontrol cilt biyopsileri alındı. Bu biyopsi materyalleri formalinde fikse edildi ve histopatolojik incelemeye gönderildi. Bu örneklemeler yapıldıktan sonra her hayvan yüksek doz intraperitoneal barbitürat (150 mg/kg pentobarbital) enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Histopatolojik incelemede formalin içinde fikse edilmiş materyaller parafine gömülüp bloklar halinde hazırlandı ve hematoksilen-eozin boyamaları ile ışık mikroskobu altında (x40 ve x100 büyütmede) incelendi. Biyopsi materyallerinde kapiller damar yoğunluğu, epidermis ve dermiste meydana gelen değişiklikler, kollajen liflerin dizilimi ve inflamatuvar yanıt gibi doku genişlemesi ve poliakrilamid hidrojele karşı oluşabilecek reaksiyona ait parametreler değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Poliakrilamid hidrojelin ilk enjeksiyonu sonrası klinik ve fotografik olarak doku genişlemesi belirgin bir şekilde gözlemlendi. Birer hafta arayla aynı loja yapılan enjeksiyonlarla kademeli olarak cilt ekspansiyonu sağlandı (Fig 1: birinci hafta, Fig 2: üçüncü hafta, Fig 3: dördüncü hafta). Materyalin uygulandığı lojda kaldığı, belirgin migrasyona uğramadığı gözlemlendi. Ekspande olan ciltte dolaşım problemi gözlenmezken materyalin cilt altında oluşturduğu reflere bağlı olarak pembe-mor görünüm elde edildi ve doku genişletme periyodunun sonunda anterolateral uyluk cildinin belirgin ekspansiyonu sağlandı (Fig 4: altıncı hafta). Lokal veya sistemik herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.



Fig 1. Birinci hafta PAG enjeksiyonu. Sol uyluk anterolateralinde subkutan plana (panniculus carnosus altına) 24 G kanül ile enjeksiyon yapılıyor.



Fig 2. Poliakrilamid hidrojel ile doku genişletmede üçüncü hafta. Materyalin vermesi beklenen hafif mavi-mor refle gözleniyor.



Fig 3. Dördüncü hafta PAG enjeksiyonu. Tabanda bir miktar genişleme ile birlikte cilt ekspansiyonunun devam ettiği görülüyor.



Fig 4. Altıncı hafta PAG enjeksiyonu. Anterolateral uyluk cildinin belirgin ekspansiyonu gözleniyor. Ciltte dolaşım problemine dair herhangi bir bulgu yok.

Altıncı haftanın sonunda rastgele seçilen 10 adet sıçan manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) alınarak ekspande edilen dokuların ve materyalin radyolojik incelemesi yapıldı. MRG’de poliakrilamid hidrojelini enjekte edilen bölgede stabil kaldığı ve çevre dokularda az miktarda ödem dışında belirgin bir enflamatuar reaksiyona yol açmadığı gözlemlendi (Fig 5). T1 ağırlıklı kesitlerde hafif hiperintens, T2 ağırlıklı kesitlerde belirgin hiperintens özellik gösteren poliakrilamid hidrojelini dokularda belirgin distorsiyona yol açmadığı tespit edildi (Fig 6, Fig 7). Genişleme oranı aksiyal ve koronal kesitlerde elde edilen maksimum uzunluklar ile karşı taraf kontrol değerleri arasındaki farkın kontrol değerlerine oranlanması ile hesaplandı. Bu hesaplama sonucunda materyalin altı hafta sonunda aksiyal planda ortalama %76,71 oranında, koronal planda ortalama % 68,83 oranında ekspansiyon sağladığı ortaya kondu (Fig 8, Fig 9 ve Tablo 1).

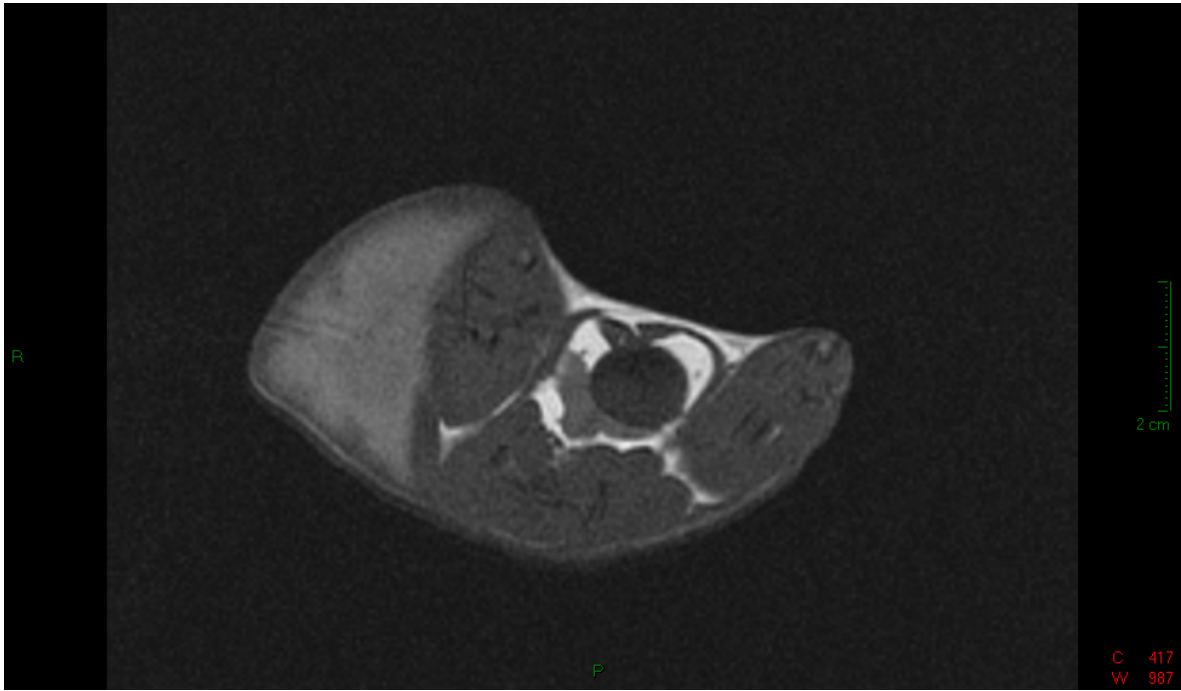


Fig 5. T1 ağırlıklı aksiyal kesitte (kraniokaudal bakış) hafif hiperintens özellik gösteren poliakrilamid hidrojelini enjekte edildiği planda kaldığı ve subkutan yerleşen poliakrilamid hidrojelini derin fasya üzerinde distorsiyon oluşturmadığı gözleniyor. Materyalin ekspande ettiği cilt ve komşu yumuşak dokularda hafif ödem dışında enflamatuar reaksiyon saptanmadı.

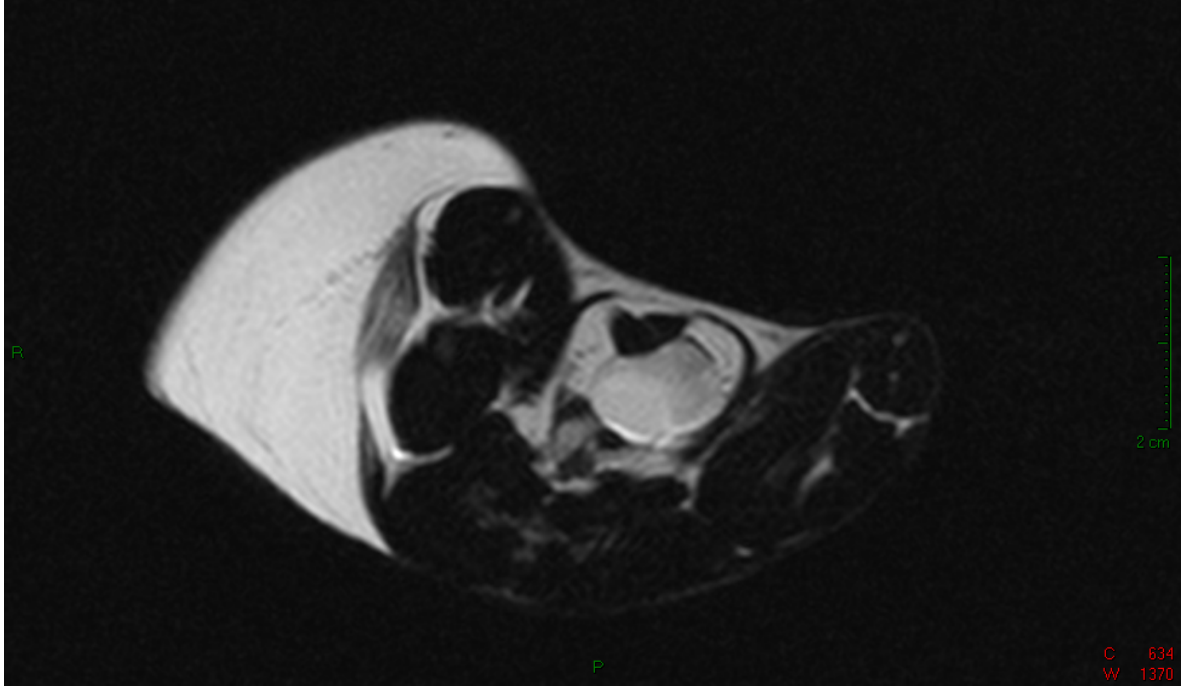


Fig 6. T2 ağırlıklı aksiyal kesitte (kraniokaudal bakış) belirgin hiperintens özellik gösteren poliakrilamid hidrojelini stabil kaldığı ve etrafında enflamatuvar reaksiyon oluşturmadığı gözleniyor.

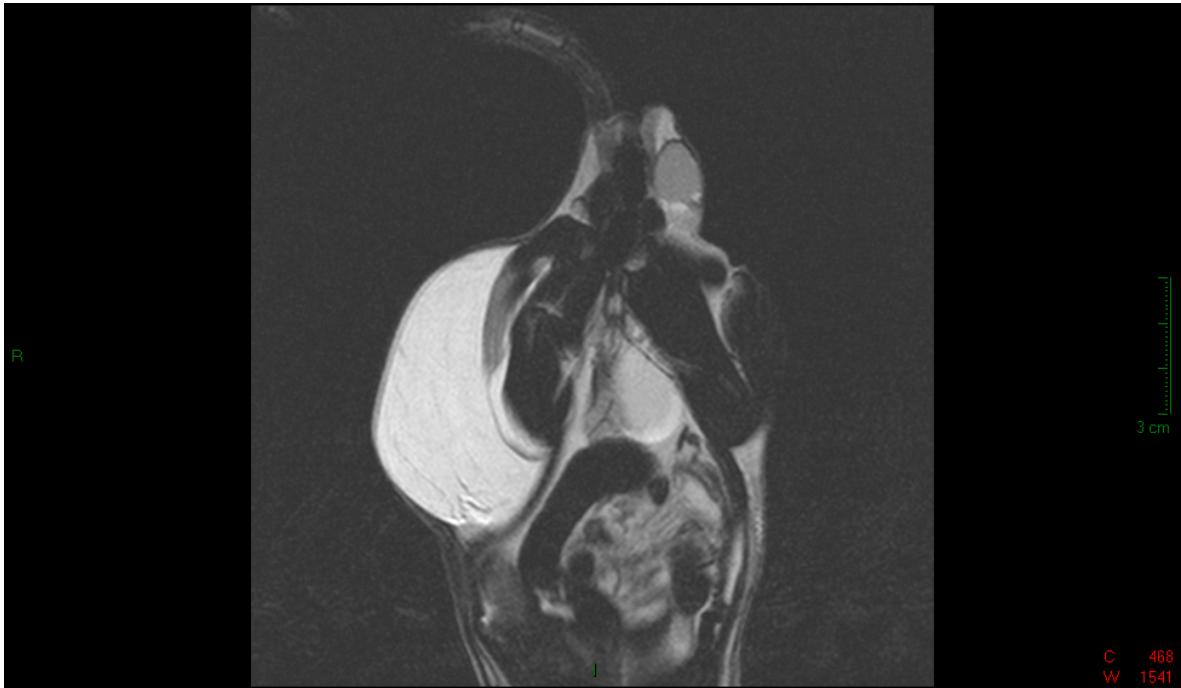


Fig 7. T2 ağırlıklı koronal kesitte (anteroposterior bakış) belirgin hiperintens özellik gösteren poliakrilamid hidrojelini subkutan planda stabil kaldığı ve derin fasyada distorsiyona yol açmadığı gözleniyor.



Fig 8. T1 ağırlıklı koronal kesitte (anteroposterior bakış) kontralateral tarafa göre %66 oranında genişleme sağlandığı görülüyor.

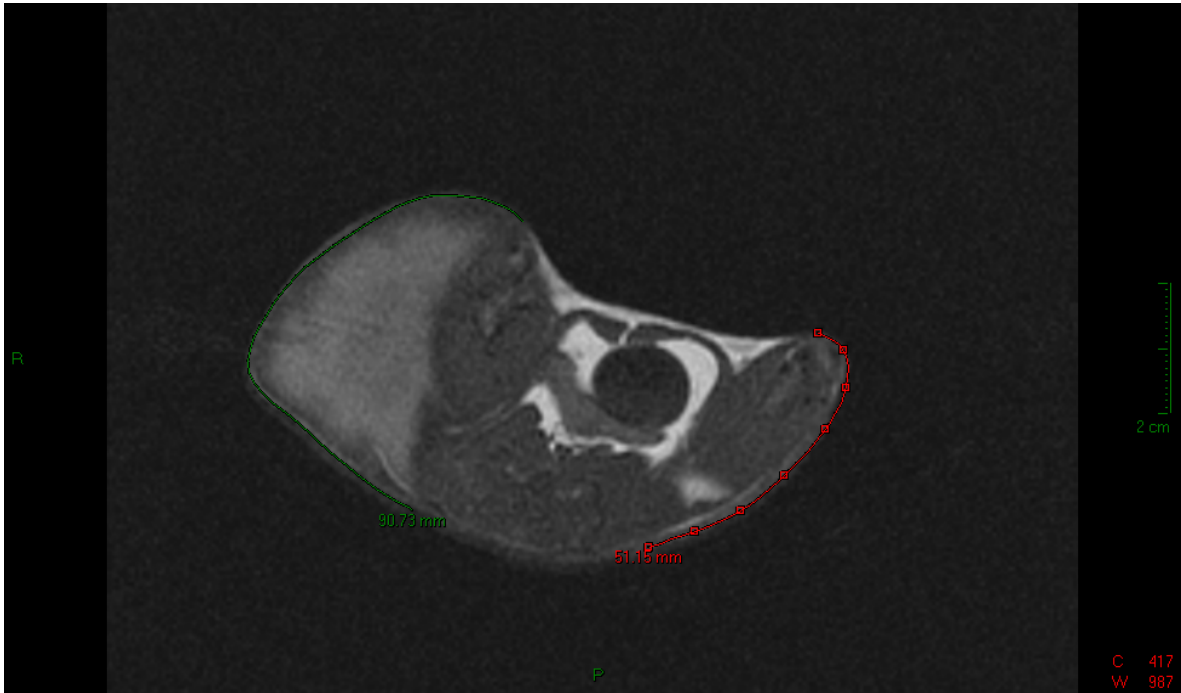


Fig 9. T1 ağırlıklı aksiyal kesitte (kraniokaudal bakış) kontralateral tarafa göre % 77 oranında genişleme sağlandığı görülüyor.

Denek	KUmaks (mm)	KKUmaks(mm)	KGO(%)	AUmaks (mm)	KAUmaks (mm)	AGO (%)
D1	94,89	54,66	73,40	88,78	50,50	75,80
D2	96,13	55,47	73,30	89,60	51,91	72,60
D3	95,33	56,82	67,77	90,45	52,16	73,40
D4	96,20	57,85	66,29	92,26	52,34	76,27
D5	92,74	55,39	67,43	94,18	51,56	82,66
D6	90,64	55,06	64,62	91,23	50,98	78,95
D7	91,56	54,78	67,14	90,92	51,12	77,85
D8	92,21	53,67	71,80	89,98	50,14	79,45
D9	93,58	54,95	70,30	91,33	52,87	72,74
D10	95,99	57,72	66,30	90,73	51,15	77,38

Tablo 1. On denekte MRG ile ölçülen ekspansiyon miktarları. KUmaks: Maksimum koronal uzunluk. KKUmaks: Kontrol maksimum koronal uzunluk. KGO(%): Koronal genişleme oranı. AUmaks: Maksimum aksiyal uzunluk. KAUmaks: Kontrol maksimum aksiyal uzunluk. AGO(%): Aksiyal genişleme oranı.

Tüm deneklerde genişletilen ciltten ve karşı taraf uyluk anterolateralinden cilt biyopsileri alındı. Biyopsi işlemi esnasında materyalin ciltten zorlanmadan ayrıldığı gözlemlendi. Histopatolojik incelemede ekspande edilen epidermiste bütünlüğün bozulmadığı ve yer yer kalınlaşmalar meydana geldiği saptandı (Fig 10). Ekspansiyon materyallerinde dermal kollajen demetlerinin kalınlaştığı, ancak daha gevşek oryantasyonda dizilim gösterdiği tespit edildi. Bunun yanında dermiste ödem ve buna bağlı olarak lenfokjiktazi alanları saptandı. Bu bulguların yanında kapiller dansite artışı en belirgin bulgu olarak ortaya çıktı. Kontrol materyallerine (Fig 11) göre dermiste bir büyük büyütme alanına giren kapiller damar sayısı yaklaşık %100 oranında artmıştı (Fig 12, Fig 13). Bu objektif kriter doku genişletmenin temel sonuçlarından. Panniculus carnosus'ta yer yer incelleme ve dejenerasyon kas lifleri gözlemlendi. Bu da doku genişletmenin klasik histopatolojik bulgularından biriydi. Materyale karşı hafif derecede inflamatuvar yanıt geliştiği gözlemlendi. Bu inflamatuvar yanıt polimorfonükleer lökosit, makrofaj ve lenfositlerden oluşuyordu (Fig 14). Bu tarzda inflamatuvar yanıt ekspansiyon periyodunun hem akut, hem de kronik karakteri ile örtüşüyordu. Her enjeksiyonun neden

olduğu n6trofil hakimiyetinde akut inflamasyona doku genişletmenin tanımlanan bileşenlerinden olan yara iyileşmesi ile uyumlu olarak makrofaj ve lenfositlerin eşlik ettiği g6zlendi. Bunun yanında fibroblastik cevap ve fibrozis g6zlenmedi. Bu da poliakrilamid hidrojel ile yapılmış deneysel ve klinik çalışmalarda bildirilen histopatolojik bulgularla uyumlu idi (3,4,5,6,7).

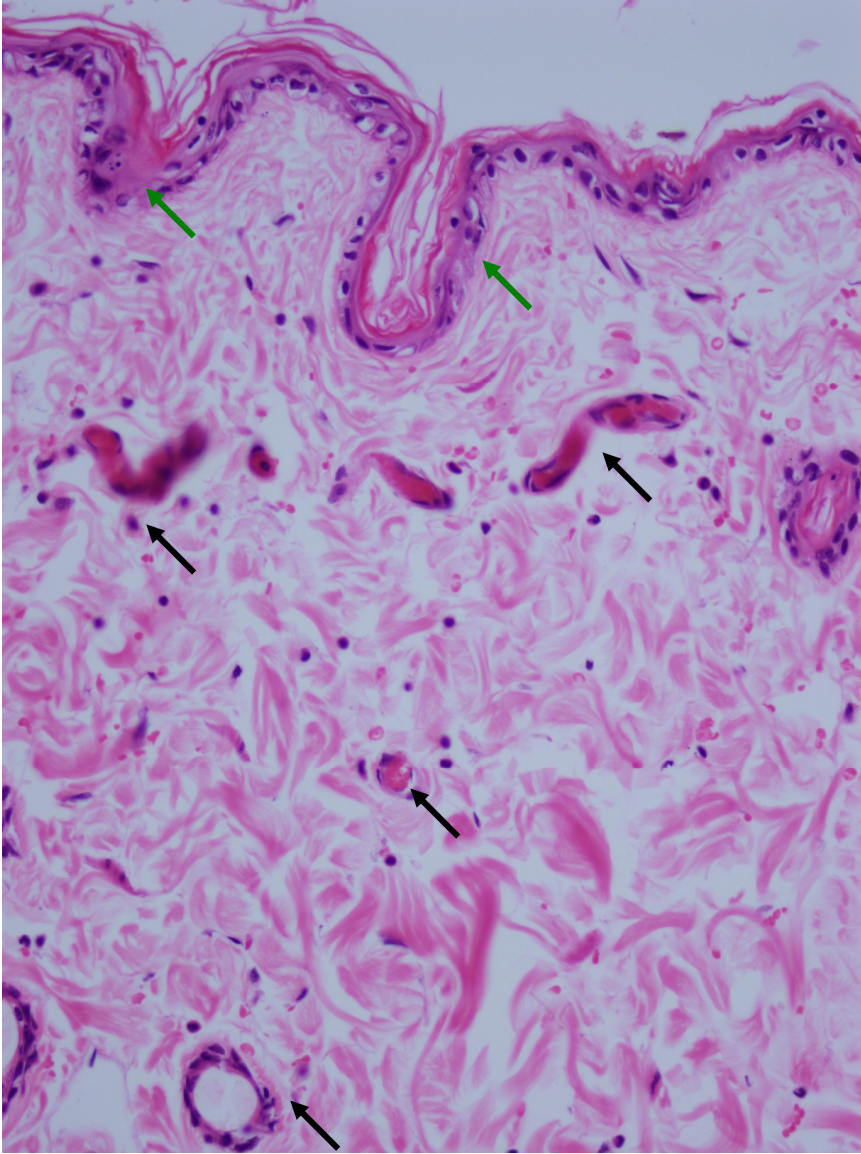


Fig 10. Genişletilen ciltten insizyonel biyopsi materyalinin hematoksilen-eozin preparatı (x40). Epidermin b6t6nl6đ6n6n bozulmadığı ve yer yer kalınlaştığı (yeşil ok) g6zleniyor. Siyah oklarla g6sterilen kapiller damar sayısının Fig11'deki kontrol preparatına g6re belirgin artışı g6zleniyor.

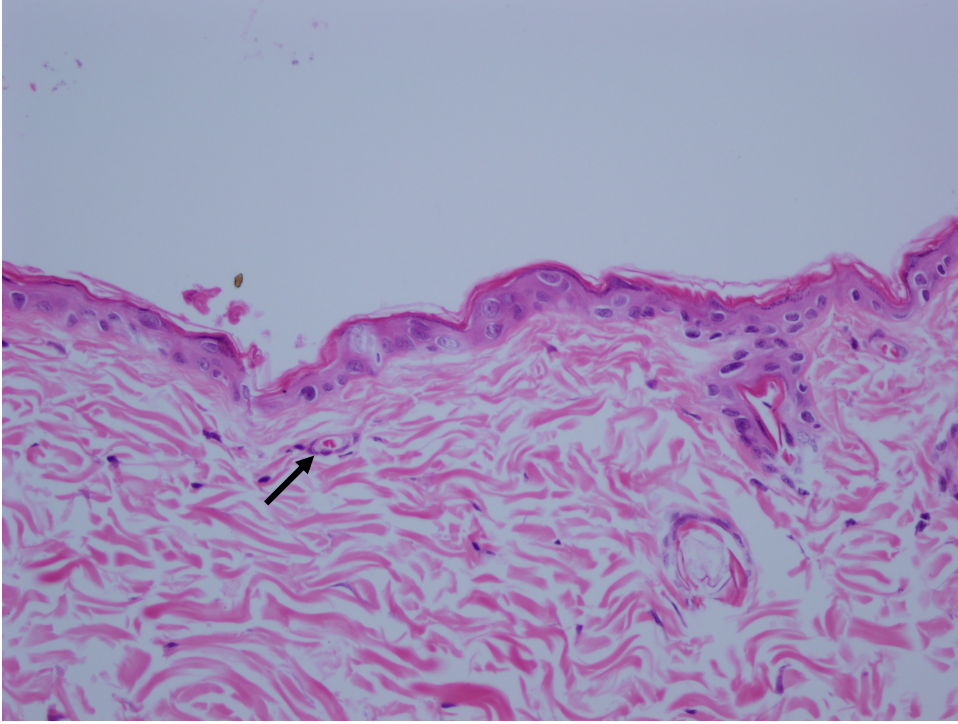


Fig 11. Kontralateral uyluktan alınan kontrol biyopsi materyalinin hematoksilen – eozin preparatı (x40). Siyah okla gösterilen kapiller damar kesitidir.

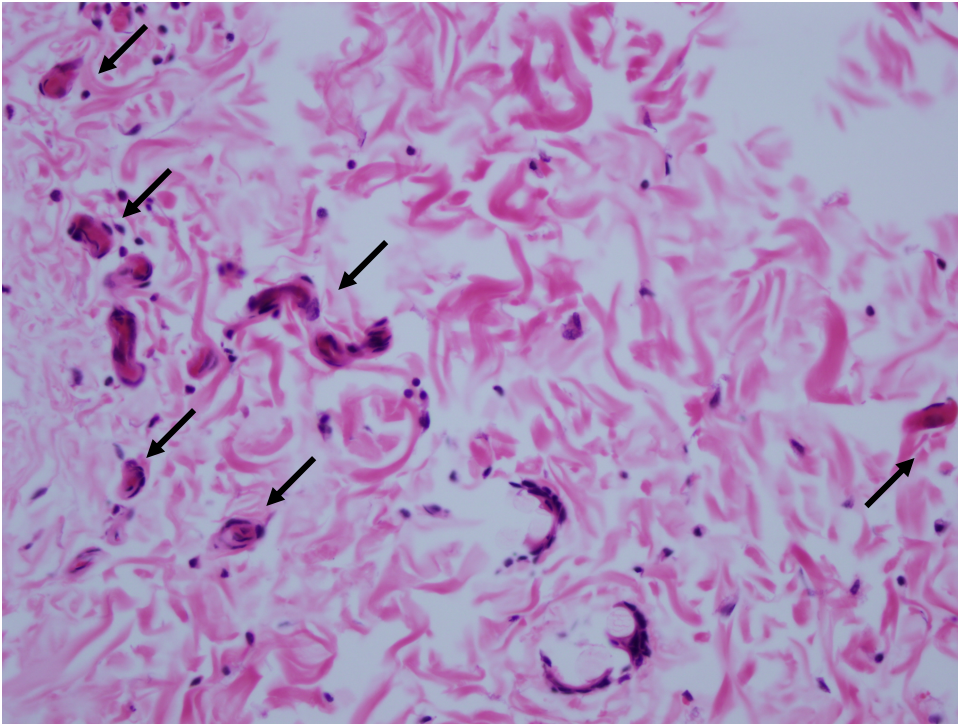


Fig 12. Kontrol biyopsisi ile karşılaştırıldığında ekspande edilen dermiste kapiller yoğunluğun belirgin bir şekilde arttığı gözleniyor (Hematoksilen – Eozin, x100).

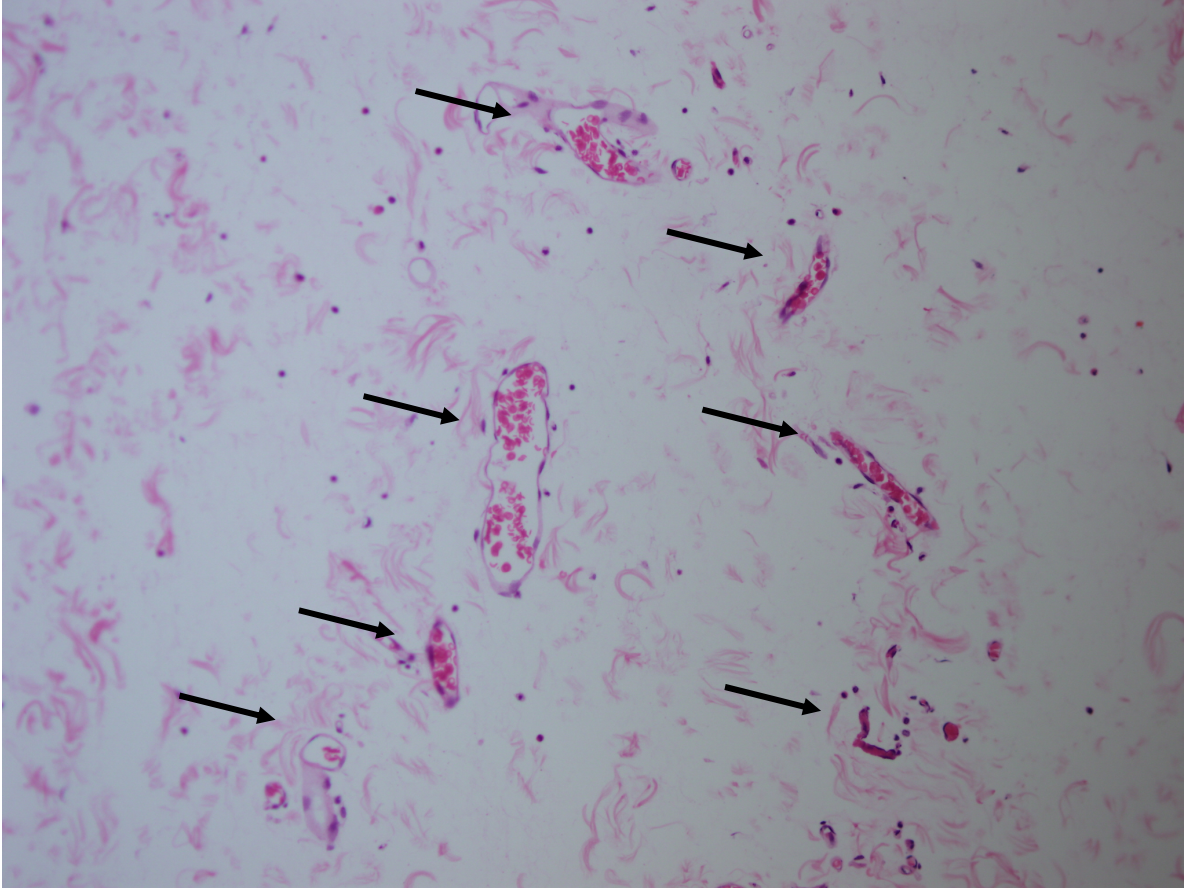


Fig 13. Dermiste ödemle birlikte kapiller yoğunluğun belirgin biçimde arttığı bir başka kesit (Hematoksilen – Eozin, x100).

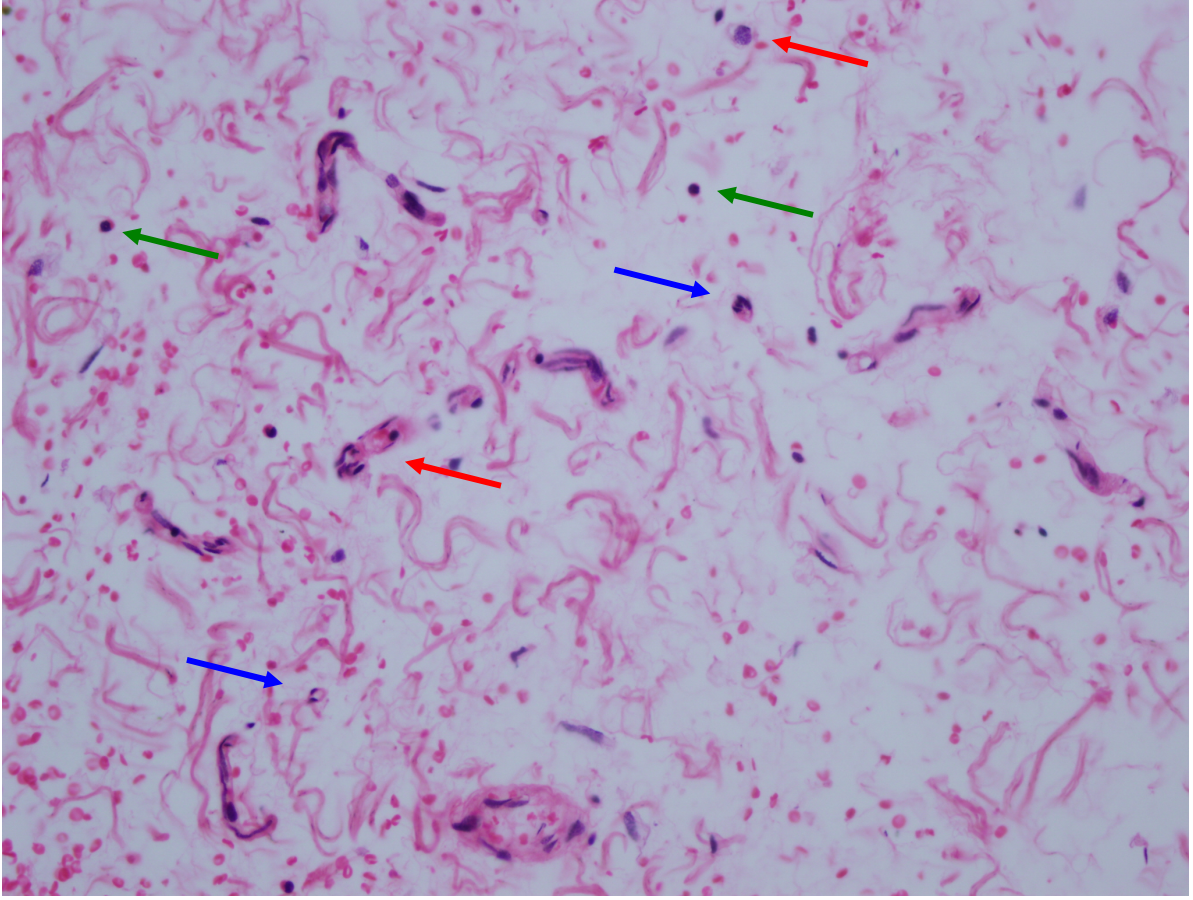


Fig 14. Materyale karşı gözlenen enflamatuar reaksiyon (Hematoksilen – Eozin, x100). Fibriller ve küçük agregatlar halinde gözlenen poliakrilamid hidrojelinde seyrek nötrofiller (mavi ok), lenfositler (yeşil ok) ve makrofajlar (kırmızı ok) görülmekte. Nötrofiller akut enflamatuar yanıtı işaret ederken, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu poliakrilamid hidrojele karşı literatürde bildirilen hafif derecede yabancı cisim reaksiyonu ve yara iyileşmesi benzeri yanıtı işaret etmektedir. Altı haftalık uygulamaların kapsül veya fibrotik bir reaksiyona neden olmadığı gözleniyor.

## TARTIŞMA

Doku eksikliklerinin tedavisi, tıbbın çağlar boyu geliştirmeye çalıştığı bir alan olmuştur. Plastik cerrahi kavramı özellikle doku eksikliklerini tedavi etme amacıyla gelişmiştir. Bu amaçla geliştirilen birçok yöntem dokuların mekanik uyarılara verdikleri cevaplar göz önünde bulundurularak doku genişletme eklenmiştir.

Dokuların progresif gerim kuvvetine gösterdikleri adaptasyon fizyolojik ve patolojik birçok olayda açıkça gözlenir. Örneğin, gebelikte fetusun giderek artan boyutları uterusun normal hacminin yaklaşık 20 katına kadar genişlemesine yol açar. Doku genişlemesine verilebilecek bir başka fizyolojik olay kalvarial kemiklerin gelişimidir. Yenidoğan ve sütçocukluğu dönemlerinde daha belirgin olan bu olayda beyin parankiminin artan boyutları henüz ossifiye olmamış sütürler aracılığıyla kalvarial kemiklerin genişlemesine neden olur. Benzer şekilde, selim veya habis tümörler üzerlerini örten dokularda zaman içinde değişen derecelerde genişlemeye ve bazen reaktif fibrozisle psödokapsül oluşumuna neden olur.

Bu örneklerde gözlenen doku genişlemesi fenomeni, çeşitli nedenlerle oluşan doku kayıplarının onarımı için bir fikir doğurmuştur. İlk olarak Neumann'ın cilt altına hava ile şişirilen bir balon yerleştirilerek bir dış kulak deformitesini onarmasından sonra uzun yıllar bu teknik üzerinde yeterince durulmamıştır (1).

Bundan 25 yıl sonra Radovan ve Austad yaklaşık aynı zamanlarda farklı iki yöntemle doku genişletme tarif etmişlerdir (2,3). Radovan, klinik çalışmasında tek yönlü valf sistemi bulunan bir silikon balon kullanarak meme rekonstrüksiyonu yapmıştır. Buna karşın Austad'ın deneysel çalışmasında, ozmotik kuvveti yüksek olan bir doku genişletici kullanılmıştır. Bu implant, içerdiği yüksek tuz konsantrasyonunun oluşturduğu ozmotik kuvvet sayesinde implante edildiği dokulardan su çekerek kendini şişirmiş ve böylece doku genişlemesi sağlamıştır.

Bu iki çalışma sonrasında giderek artan ilgi sonucu, doku genişletme güvenilir ve etkili bir rekonstrüksiyon yöntemi olarak kabul görmüştür. Konuyla ilgili sayısız çalışma yapılarak doku genişletmenin moleküler, hücresel ve mekanik boyutları incelenmiş, klinik uygulamalar bu çalışmaların ışığında şekillenmiştir (4,5,6,7,8).

## **Doku genişletmenin moleküler ve hücresel boyutu**

Mekanik gerim kuvvetlerinin canlı hücreler ve dokular üzerindeki etkileri geniş biçimde çalışılmış ve bu etkiler in vitro sistemlerle simüle edilmiştir (9,10). Gerim kuvvetleri temel olarak hücreleri ve ekstrasellüler matriksi etkileyerek dokularda değişikliklere neden olurlar. Hücre içi ve hücrelerarası etkileşimlerin öncelikle ekstrasellüler matriksin uğradığı mekanik deformasyon ile tetiklendiği düşünülmektedir (11). Hücre düzeyindeki değişiklikler daha çok hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller, hücre zarında yerleşik iyon kanalları, sitoplazmada yerleşik siklik GMP gibi ikincil mesajcı sistemler ve ekstrasellüler matriks enzimlerinde aktivasyon aracılığıyla oluşur (12). Bu farklı sistemler aslında birbirleriyle yakından etkileşim halinde olup doku genişletmede klinik olarak ortaya çıkan yeni doku oluşumunun da temellerini oluştururlar. Hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller ve mikrofilamentler hem dış mekanik kuvvetleri hücre içi sistemlere iletirler, hem de hücre içi mekanik gerilimi komşu hücrelere iletirler. Hücre iskeletindeki bu gerim ve esneme kuvvetleri hücre içi mesajcı sistemlerini ve nükleer proteinlerin sentezini aktifler. Benzer şekilde hücre duvarındaki ikincil mesajcı sistemler uğradıkları mekanik stres sonucu protein kinaz C aktivasyonuna neden olur. Protein Kinaz C enzimi hücre çekirdeği proteinlerinin sentezini arttırarak hücre çoğalmasını sağlar.

Mekanik gerim kuvvetlerinin hücre düzeyindeki bir başka sonucu da lokal büyüme faktörlerinin salınımındaki artıştır. Bu faktörler arasında transforming growth factor beta, angiotensin ve platelet derived growth factor önemli yer tutar. Bu büyüme faktörleri yukarıda anlatılan hücre içi ve hücrelerarası yolları kullanarak hücre çoğalması, yeni damar oluşumu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretilmesini tetikler. Özellikle yeni damar oluşumu doku genişletmenin karakteristik bulgularındandır (13).

Meydana gelen bu olaylar biyomekanik bir kavram olan doku genişletmenin biyolojik kısmını özetlemektedir. Mekanik açıdan ise doku genişletmeyi mümkün kılan cildin viskoelastik nitelikleridir. Belli bir gerim kuvvetine maruz bırakılan cilt, bu kuvvetin büyüklüğü sabit kalmak koşuluyla gerim yönünde uzamaya, yani genişlemeye devam eder. Buna biyomekanik literatürde “creep (akma, kayma)” adı verilir (14). Bunun yanısıra belli bir uzunluğa getirilerek esnetilen ciltte akut olarak meydana gelen gerginlik bir süre sonra kollajen liflerinin diziliminin değişmesi ve lokal kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak azalır. Bu kavrama da biyomekanik literatürde “stres ve relaksasyon” adı verilir (15).

## **Doku genişletmenin doku boyutu**

Doku genişletme ile tetiklenen moleküler ve hücresel mekanizmaların doku düzeyine yansıyan çeşitli etkileri vardır. Doku genişletme ile epidermal hücreler arasındaki mesafe azalır ve epidermis kalınlaşır. Bazal laminadaki papiller dermis uzantıları silikleşir. Kıl foliküllerinin sayısı değişmez veya az miktarda artar. Melanositik aktivite artar ve doku genişletme tamamlandıktan sonra birkaç ay daha devam edebilir (16,17). Dermis doku genişletmenin başlaması ile incelmeye başlar ve bu incelme doku genişletme süreci bittikten 36 hafta sonrasına kadar devam eder (18). Doku genişleticinin etrafında fibröz bir kapsül oluşur ve bu kapsülün kalınlığı ikinci ayda en yüksek değere ulaşır. Genişletilen dermiste kollajen miktarı artar, fakat tip I ve tip III kollajen arasındaki oranda bir değişiklik gözlenmez (19). Kapsül etrafında myofibroblast sayısında artış meydana gelir ve düzenli şekilde sıralanmış kollajen demetleri oluşur. Ekspande edilen dokuda kapsül fibroblastlarının ilk 96 saat boyunca mitoz hızının arttığı, bu noktadan sonra mitoz hızının azaldığı gösterilmiştir. Mekanik gerimin sürekli uygulanması yerine periyodik uygulanmasının hücre çoğalması ve farklılaşmasını sağladığı düşünülmektedir (20). Oluşan kapsülün etrafında yeni damar oluşumu gözlenir. Yeni damar oluşumunun genişletme ile gelişen iskemiye sekonder başladığı düşünülmektedir. Bu dokuda vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu arttığı gösterilmiştir (21).

Bu yönleriyle aslında doku genişletme bir çeşit “delay (geciktirme)” fenomenidir. Cherry ve ark., ekspande edilmiş cilt fleplerini dolaşım miktarları açısından, delay uygulanmış cilt flepleri ve herhangi bir işlem uygulanmamış random cilt flepleri ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada dolaşım miktarı ve yaşayabilirlik açısından ilk iki grup üçüncü gruba göre daha iyi sonuçlar vermiş ve ilk iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (22). Benzer bir çalışmada Sasaki ve ark., genişletilmiş cilt flepleri ve delay uygulanmış cilt fleplerinde kapiller dolaşımın ve aksiyal damar çaplarının benzer oranlarda arttığını göstermiştir (23).

Doku genişletmeyi sağlayan dokular iki kaynaktan sağlanır. Birincisi çevre normal dokulardan ekspansiyon merkezine çekilen dokular, ikincisi ise ekspande edilen dokuda meydana gelen mitoz artışı ile sağlanan yeni doku kitesidir. Genişletme süreci tamamlandıktan sonra dokularda artmış olan mitoz hızı bazal seviyenin altına düşer, daha sonra tekrar bazal seviyeye çıkar (24,25).

## **Doku genişletmenin cerrahi teknik boyutu**

Doku genişletme, çoğunlukla doku kaybına neden olan olayların akut safhası geride kaldıktan sonra uygulanan bir yöntemdir. Örneğin, yanık yaraları akut dönemde epitelize olan, ancak kronik dönemde bu bölgelerde anstabil nedbeler gelişen bir hastada sekonder rekonstrüktif bir girişim olarak doku genişletmeden faydalanılır.

Doku genişletici implant, genişletilecek donör alanın büyüklüğü ve şekline uygun olarak seçilmelidir. İmplantın şişirilebilme hacmi kadar taban genişliği de önem taşır. Çoğu zaman bu implantlar üretici firmanın verdiği üst limitten daha fazla şişirilebilirler. Bu implantların portları entegre veya tüple bağlı ayrı olabilir. İmplantta silikon bir tüple bağlı uzak portlar yerleştirilirken implantın yerleştirildiği insizyonu katedecek şekilde yerleştirilmemelidir. Bazı hastalarda doku genişleticinin portu cilt dışına çıkarılabilir. Bu şekilde özellikle çocuk yaştaki hastalarda enjeksiyona bağlı acı korkusu ortadan kalkar. Ayrıca bu şekilde anne babanın doku genişleticiyi şişirme imkanı olur ve çocuğun hastaneye sık gidip gelmesi önlenir.

Genellikle iki seanstan oluşan doku genişletmede ilk seansta insizyon seçimi en önemli noktalardan biridir. Yapılacak insizyon hastada ek kozmetik deformiteye neden olmamalı, genişletilecek dokunun ikinci seansta en ekonomik ve yaşayabilir özelliklerle kullanılmasına olanak taşıyacak şekilde tasarlanmalıdır. Ayrıca insizyon kenarlarında gerginliğin azaltılması için insizyon doku genişletme yönüne mümkünse dik yapılmalıdır.

Doku genişletmede bir tane doku genişletici yerine kimi hastalarda daha küçük birkaç adet doku genişletici kullanılır. Böylece birden fazla vektörde genişletilen cilt hem daha versatil bir şekilde kullanılabilir, hem de bir bölgede daha fazla doku genişletmekle gözlenebilecek komplikasyon oranı azaltılabilir.

Doku genişletici yerleştirildiği seansta bir miktar şişirilebilir. Böylece implantın yerleştirildiği lojda hematoma ve seroma riski azaltılır. Ayrıca doku genişleticinin boşken meydana getirebileceği keskin kenarlar yuvarlatılmış ve ekspozisyon riski azaltılmış olur. Ameliyattan 1 - 2 hafta sonra doku genişletici şişirilmeye başlanabilir. Genellikle birer hafta ara ile şişirme uygulansa da, hastanın toleransına ve genişletilen bölgeye göre daha hızlı şişirme programları da uygulanabilir. Marks ve ark., uzun aralıklarla büyük miktarlarda şişirme yerine kısa aralıklarla küçük miktarlarda şişirmenin daha fizyolojik olduğunu göstermişlerdir (26).

Doku genişletmede en sık gözlenen komplikasyonlar insizyon detaşmanı, implant ekspozisyonu, enfeksiyon, hematoma, seroma, ağrı, ciltte dolaşım problemi ve cilt nekrozudur. İmplant ekspozisyonunun en sık nedeni doku genişletici yerleştirilirken implant cebinin yetersiz açılmasıdır. Bu durum implantın sütür hattına fazla temas etmesine neden olur ve insizyon kenarlarında dolaşımı bozar (27,28).

### **Ekstremitelerde Doku Genişletme**

Ekstremiteler doku genişletme sürecini genellikle iyi tolere ederler. Doku genişleticinin etrafında oluşan kapsül özellikle ekspozite tendon ve eklem yapılarının üzerini örtmede yararlıdır. Bunun yanında doku genişletme ile elde edilen doku defekte en yakın karakterde ve elde edilen kozmetik sonuç uzak veya serbest fleplerle elde edilen sonuçlara göre daha doğaldır. Buna karşın ekstremitelerde doku genişletme plastik cerrahlar arasında yaygın değildir. Ekstremitelerde doku genişletme komplikasyonları arasında insizyon detaşmanı, implant enfeksiyonu, hematoma, seroma, yağ nekrozu, implant migrasyonu, nöropraksi, şişirme süresince hareket kısıtlılığı ve geçici kontur deformitesi sayılabilir. İyileşmiş defektlerin sekonder rekonstrüksiyonunda daha güvenli olmakla birlikte açık yaraların kapatılması amacıyla komşu bölgelere doku genişletici yerleştirilmesi komplikasyon oranını artırır (29).

Parmak araları; bilek, diz, dirsek gibi eklem bölgeleri; el ve ayak dorsumu; antekrural bölge gibi yerler doku genişletici yerleştirmek için neredeyse hiçbir zaman tercih edilmez. Bu bölgelerin rekonstrüksiyonunda greftler; lokal, uzak veya serbest flepler kullanılır. Ancak sadece olası komplikasyonlar doku genişletmenin ekstremitelerde kullanımı önündeki engelleri açıklamaya yetmez. Mevcut doku genişleticilerin boyutları nedbe dokuları arasında kalan ve ilk bakışta kullanışlı gözükmeyen lokal dokuları genişletmek için genellikle büyüktür. Ayrıca bir doku genişletici yerleştirmek için insizyon ve disseksiyon zorunluluğu ekstremitelerde özellikle sağlıklı lokal dokular az miktarda ise doku genişletmeyi tercih edilen bir rekonstrüksiyon yöntemi olmaktan uzaklaşmaktadır.

Cerrahi teknik bölümünde bahsedildiği üzere bir tane büyük doku genişletici yerine, birden fazla daha küçük doku genişleticinin kullanılması ve doku genişleticilerin ekstremitenin uzun

ekseni boyunca yani longitudinal değil, aksiyal yani horizontal yerleştirilmeleri doku genişletmeye bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltır (30).

### **Poliakrilamid hidrojel ile doku genişletme**

Doku genişletme, temel olarak iki cerrahi seans ve bunların arasındaki birkaç haftalık doku genişletme sürecinden oluşur. Birinci seansta doku genişletici yerleştirilir, postoperatif ikinci veya üçüncü haftadan itibaren genellikle haftada bir yapılan serum fizyolojik enjeksiyonları ile doku genişletme sağlanır. Enjeksiyonların sıklığı ve miktarı genişletilen bölgenin yerleşimine, genişletilen bölgenin dolaşımına ve hastanın toleransına göre artırılabilir veya azaltılabilir. Yeterli doku elde edildiğinde ikinci seans cerrahi ile doku genişletici çıkarılır ve genişletilmiş dokular rekonstrüksiyon için kullanılır. Cerrahi komplikasyonlar neredeyse her zaman doku genişleticinin yerleştirildiği birinci seansa bağlı olarak gözlenir. Tartışmanın önceki bölümlerinde değinilen bu komplikasyonlar hem morbidite, hem de doku genişleticinin çıkarılması gereken durumlarda maddi zarar anlamına gelir. Başarılı olmayan bir seanstan sonra tekrar doku genişletici uygulaması komplikasyon oranını artırır. Bunların yanında doku genişletme uygulamaları için anlamlı büyüklükte sağlıklı doku bulunması şartı aranır. Anatomik lokalizasyon ve hastanın özelliklerine göre bu büyüklük tanımlamaları değişmekle birlikte özellikle ekstremitelerde distale gidildikçe doku genişletme bir rekonstrüksiyon yöntemi olmaktan uzaklaşır. Bu bölgelerin rekonstrüksiyonu greftler, mümkünse lokorejyonel flepler veya uzak, serbest flepler gibi daha ileri doku transferleri ile yapılır. Lokal dokuların yeterli kullanım imkanı vermediği bu durumlarda başka donör alanların morbiditesi kaçınılmaz olmaktadır.

Tüm bu özellikleriyle doku genişletme süreci hasta için en az iki ameliyat, bunlar arasında sık hastane ziyaretleri, doku genişleticinin şişmesi ile birlikte geçici de olsa kozmetik deformite demektir. Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi doku genişletme için yeterli doku bulunmayan bölgelerde başka donör alanların morbiditesi göze alınmaktadır. Bunlardan geçici kozmetik deformite herhangi bir yolla doku genişletmenin kaçınılmaz bir sonucu olacaktır. Ancak ilk seans ameliyatı ve genişletme sürecindeki hastane ziyaretlerini azaltmak, geleneksel doku genişleticilerin cerrahi olarak yerleştirilmesi için yeterli doku bulunamayan durumlarda doku genişletmeyi rekonstrüksiyon seçenekleri arasına katabilmek amacıyla, kalıcı bir dolgu materyalinin seri enjeksiyonları ile doku genişletme uygulamayı tasarladık.

Dolgu materyalleri plastik cerrahinin özellikle son yıllarda kullanımı yaygınlaşan alanlarından biridir. Daha çok kozmetik amaçla kullanılan bu materyallerin çoğunluğu birkaç aya varan süreler içinde dokularda degrede olur ve tekrarlayan uygulamalar yapmak gerekir. Bunların yanısıra özellikle iki materyal daha uzun süreler dokularda hacimlerini korurlar. Bunlar enjektabl hidroksiapatit ve enjektabl poliakrilamid hidrojel'dir. Hidroksiapatit, dokularda 12 aya varan bir süre boyunca hacmini korumaktadır. Bunun yanında poliakrilamid hidrojel, dokularda hacim kaybetmeden kalıcı denebilecek kadar uzun yıllar boyunca durabilmektedir (31).

Poliakrilamid hidrojel yaklaşık 20 yıldır Avrupa, Avustralya, Asya, Orta Doğu, Güney Amerika ve Kanada'da kalıcı dolgu materyali olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde halen ruhsatlandırma çalışmaları devam etmektedir. Bu ürün %2,5 poliakrilamid ve %97,5 sudan oluşur. Poliakrilamid hidrojel, geniş bir pH aralığında stabil, biyodegradasyona uğramayan, dokular tarafından absorbe edilmeyen, uygulandığı bölgede migrasyona uğramayan bir materyaldir. Herhangi bir partikül veya kristal yapısı içermez. Elastik ve viskoz özellikleri ile enjekte edildiği bölgede dağılmaz, fasyal planları disseke etmediği için enjekte edildiği yerde kalır. Tekrarlayan uygulamalar yapılabilir (32,33).

Çok sayıda çalışmada poliakrilamid jelin dokularla etkileşimi incelenmiştir. Poliakrilamid jel enjeksiyonu sonrası gerçek bir kapsüler reaksiyon oluşmadığı gösterilmiştir. Haftalar içerisinde mikroskopik boyutta çok ince bir kollajen tabaka meydana gelir. Ortalama 6 ay sonra gözlenen bulgular hafif düzeyde lenfosit ve fibroblast cevabıdır. Bu düzeyde bir hücrel yanıt, yabancı cisim reaksiyonundan çok dokuların yara iyileşmesi benzeri bir adaptasyonu şeklinde yorumlanmıştır. Aylar ve yıllar içerisinde materyalin içine invaze olan lenfositler dışında net bir inflamatuvar reaksiyon gözlenmez. Bunun temel sebebi olarak materyalin hidrofilik ve lipofobik özellikleri gösterilmiştir. Bu yapısıyla poliakrilamid jel, yabancı cisim reaksiyonunun temel aktörü olan makrofajlar için fagosite edilmesi neredeyse mümkün olmayan bir materyaldir. Tüm bu özellikler sonucu poliakrilamid jel etrafında silikon implantlarda gözlenen tarzda bir kapsül oluşmaz. Ancak jelin enfekte olması ile kapsül oluşumunun tetiklendiği bildirilmiştir. Enfeksiyon olmadan kapsül geliştiğini bildiren yayın henüz yoktur (34,35,36).

Poliakrilamid hidrojelinde poliakrilamid polimer yapıdadır. Poliakrilamid monomer halinde ise nörotoksik ve karsinojenik özellikler taşımaktadır. Dokulara enjekte edilen

poliakrilamid hidrojelinden biyodegradasyon sonucu monomer ayrışıp ayrışmadığı ve içerdiği akrilamid konsantrasyonunun toksisite profili farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bu çalışmalara göre, poliakrilamid hidrojel en azından bir yıl boyunca bulunduğu dokuya monomer vermeden stabil kalmakta, bu zaman diliminden sonra da dokuda tespit edilebilecek monomer konsantrasyonu toksik düzeylerin hep altında kalmaktadır. Ayrıca poliakrilamid hidrojinin içerdiği akrilamid konsantrasyonu karsinojenik düzeylerin altındadır (37,38,39).

Poliakrilamid hidrojinin klinik uygulamaları ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Önceleri sadece meme büyütme amacıyla Sovyet Cumhuriyetleri ve eski Doğu Bloku ülkelerinde kullanılan bu materyali içeren preparatlar 90'lı yılların sonundan itibaren Avrupa'da ruhsatlanmıştır. Bundan sonra dudak büyütme, malar büyütme gibi uygulamalarla kullanım alanı artan poliakrilamid hidrojinin başarılı sonuçları yanında özellikle uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları bildirilmeye başlanmıştır. Çoğunluğu olgu sunumları veya küçük seriler olan bu yayınlarda bildirilen ortak sorunlar uzun dönemde ortaya çıkan granülomatöz reaksiyonlar, nodül oluşumu ve bazı olgularda materyalin migrasyonudur. Komplikasyon oranları düşük olsa da, komplike olan hastaların tedavisi kimi zaman güçtür. Bu reaksiyonlar, kimi araştırmacılara göre bakteriyel kontaminasyon ve kronik enfeksiyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu yönüyle silikon meme implantlarında oluşan kapsül kontraktürü patofizyolojisine benzer hipotezler tartışılmıştır (40,41).

Bu çalışmalardan birinde Cheng ve ark., meme büyütme amacıyla poliakrilamid hidrojel enjeksiyonu uygulanmış ve migrasyon meydana gelmiş 15 hastada tedaviyi bildirmişlerdir (42). Bu olgularda drenaj ve irrigasyon sırasında gözlenen bulgular arasında materyalin gerçek bir kapsül ile çevrelenmediği ve bu yüzden migrasyona uğrayabileceği sıralanmıştır. Çalışmada bu materyal ile meme büyütme sonrası yerçekimi ve pektoral kas hareketleri ile bu migrasyonun tetiklenmiş olabileceği öne sürülmüştür. Bu hastalarda insizyon, irrigasyon ve drenaj ile tedavi sağlandığı aktarılmıştır.

Yine sadece komplike olmuş hastaları içeren bir çalışmada Zhao ve ark., poliakrilamid hidrojel enjeksiyonu uygulanmış fakat kist veya granülom oluşması sonucu materyalin debride edildiği 31 hastada bu materyale karşı gelişen doku reaksiyonlarını histopatolojik olarak incelemişlerdir (43). Bu seride enjeksiyon ve ekstirpasyon arasında geçen süre ortalama 16 ay (4 - 36 ay) olarak bildirilmiş; materyalin çıkarılması için insizyon, irrigasyon ve aspirasyon kullanılmıştır. Zhao ve ark., materyalin hidrofilik yapısı nedeniyle serum

fizyolojik ile irrigasyon sonrası kolaylıkla aspire edilebildiğini bildirmiştir. Çıkarılan materyallerin histopatolojik incelemesinde az miktarda lenfositik infiltrasyon dışında belirgin yabancı cisim reaksiyonu gösterilmemiştir. Bu çalışmada likid silikon enjeksiyonu uygulanmış hastalarla karşılaştırma yapılmış, poliakrilamid hidrojel belirgin ölçüde daha hafif antijenik özellikler gösterdiği ve ciddi yabancı cisim reaksiyonları yaratmadığı bildirilmiştir. Sadece komplikasyon gelişmiş olguları inceleyen bu çalışmada poliakrilamid hidrojel özellikle meme büyütmede kullanımını kısıtlayan problemlere sebep olabileceği vurgulanmıştır.

El Shafey, ilk enjeksiyondan sonra 6 ay ile 4 yıllık bir süre sonra tekrar enjeksiyon uygulanmış 12 hastada jel kitlesinin ponksiyonu sonucu gelişen komplikasyonları ve tedavi seçeneklerini bildirmiştir (44). Akut enflamatuvar yanıt gelişen bu hastalarda kızarıklık, şişlik ve hassasiyet gözlenmiş, bu tablo 1- 2 hafta içinde drenaj, antibiyoterapi ve antiinflamatuvar tedavi ile düzelmiştir. Çıkarılan jel materyalin kültürlerinde bakteri üremesi tespit edilmemiş, bu sebeple gelişen akut enflamasyonun dokularla implant arasında uzun zamanda gelişmiş kollajen bariyerin bozulması sonucu ortaya çıkmış olabileceği öne sürülmüştür.

Bu yayınlara benzer bir başka çalışmada Qiao ve ark., poliakrilamid hidrojel ile meme büyütme sonrası 3 ile 36 ay arasında değişen bir süre sonra komplikasyon gelişmiş 30 hasta ile ilgili deneyimlerini bildirmiştir (45). Bu hastaların hepsinde değişen derecelerde ağrı, kitle oluşumu ve kapsül kontraktürü benzeri reaksiyonlar gözlemleyen bu araştırmacılar hastaları parsiyel mastektomiler ve rekonstrüksiyona varan cerrahi yöntemlerle tedavi edebilmiş, daha çok yayınlara desteklenmediği sürece bu materyalin meme büyütmede kullanılmaması gerektiğini öne sürmüştür.

Buna karşın Christensen ve ark., yaptıkları deneysel çalışmada poliakrilamid hidrojel ile enjektabl silikon jeli dokulara entegrasyon açısından karşılaştırmıştır (46). Bu çalışmada poliakrilamid hidrojel çok ince yapılı bir fibröz ağ içerisinde stabil kaldığı ve enflamatuvar hücrelerce fagosite edilmediği gösterilmiştir. Bu özellikleriyle materyalin silikon jele göre daha yavaş bir şekilde dokulara entegre olduğu ve bir yıl gibi uzun bir dönemde belirgin fibrozis oluşturmadığı ortaya konmuştur.

Aynı grubun bir başka çalışmasında poliakrilamid hidrojel in insan meme dokusundaki uzun dönem etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada materyal ile meme büyütme uygulanmış 27 hastadan alınan meme dokusu örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Bu örneklerden 6'sında granülom oluşumu bildirilmiş, diğer örneklerde az miktarda makrofaj ve lenfositin materyali çevreleyen bir hücre tabakası oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışmada poliakrilamidin dokular içerisinde kümeler veya ağlar halinde yerleştiği ifade edilmiştir. Granülom oluşumunun büyük hacimli poliakrilamid hidrojel kümelerine karşı olduğu, küçük çaplı hidrojel kümelerinin ve ağlarının ise böyle bir reaksiyona sebep olmadığı gösterilmiştir. Bu özellikleriyle poliakrilamid hidrojel in enjeksiyon tekniğine bağlı olmak üzere meme dokusu tarafından iyi tolere edildiği; kapsül kontraktürü, ağrı ve fibrozise neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmanın daha büyük hasta serileri ile tartışılması gerekliliği eklenmiştir (47).

Başarılı sonuç bildiren bir başka çalışmada Reda-Lari, 1306 hastalık büyük bir seride poliakrilamid hidrojel ile malar büyütme deneyimini aktarmıştır (48). Takip süresinin 3 ay ile 6 yıl arasında değiştiği bu seride hastaların %8,4'ünde komplikasyon bildirilmiştir. En sık rastlanan komplikasyonlar ağrı, jel migrasyonu ve kitle oluşumu olarak sıralanmıştır. Bu seride hastaların enjeksiyon sonrası memnuniyet oranı %95 olarak belirlenmiş, geride kalan hastalar büyütme miktarının yetersiz olmasından şikayetçi olmuşlardır. Reda-Lari, bu sonuçların başka büyük serilerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi gerekliliğini hatırlatmıştır.

Çok merkezli prospektif bir başka çalışmada von Buelow ve ark., 251 hastaya poliakrilamid hidrojel enjeksiyonu uygulamış ve uzun dönem etkileri bildirmişlerdir (49). Nazolabial kıvrımlar, dudaklar, glabellar çizgiler gibi bölgelere yapılan enjeksiyonlarda 0,2 ile 12 ml arasında değişen miktarlarda materyal kullanılmış ve 101 hastanın iki yıllık takip sonuçları incelenmiştir. Kendiliğinden gerileyen lokal reaksiyonlar ve bir hastanın dudağında uzun süren yanma şikayeti dışında bu seride major komplikasyon bildirilmemiş, hasta memnuniyet oranı %90'dan fazla olarak verilmiştir. Ancak memnun olmamış bazı hastaların takipten çıkmış olabilecekleri gözönünde bulundurularak sonuçların daha uzun süreli takiplerle desteklenmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Bütün bu yayınlar benzer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde göze çarpan bazı noktalar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi komplikasyonları bildiren çalışmalarda sadece komplike olgular dahil edilmiş, materyalin uygulandığı bütün hastalar üzerinden oransal bir bilgi verilmemiştir. Komplike olan hastaların büyük çoğunluğunda uygulama meme büyütme amacıyla yapılmıştır. Özellikle genç hastalarda memenin parenkimden zengin olması ve böylece devamlı bakteriyel kontaminasyon olasılığı patogenezi açıklamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu çalışmalar daha çok uzakdoğu kaynaklı ve ucuz olan materyaller ile enjeksiyonların sonuçlarını ifade etmektedir. Avrupa kaynaklı materyallerin uygulandığı olgularda daha olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bunun yanında çalışmaların çoğunda komplikasyonların ortaya çıkması materyalin dokularda kaldığı süre ile orantılı gözükmemektedir. Bu yüzden poliakrilamid hidrojelini daha kısa süreli kullanımı ve çıkarılması ile yapılacak doku genişletme daha güvenli bir uygulama olabilir.

Bu literatür bilgileri ışığında çalışmamızın sonuçları poliakrilamid hidrojel ile doku genişletmenin sağlanabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada cerrahi travmaya, enfeksiyonlara ve çevresel etkenlere dayanıklı olması; kolay temin edilebilmesi ve deneysel çalışmalardaki yaygınlığı nedeniyle sıçan seçilmiştir. İlk enjeksiyonla makroskopik olarak gözlenen ekspansiyon sonraki haftalarda da korunmuş ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilmektedir. Altı hafta sonunda poliakrilamid hidrojel ile elde edilen doku genişletme manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmiş, materyalin stabil kaldığı ve çevre dokularla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Materyal kolaylıkla ekstirpe edilebilmiş ve biyopsiler yapılmıştır. Histopatolojik incelemede ortaya konan yeni damar oluşumu, inflamatuvar yanıtın minimal olması ve uygulama periyodu içinde kapsül oluşmaması gibi özellikler de bu materyalin seri enjeksiyonları ile doku genişletme sağlanabileceğine işaret etmektedir.

Başka deneysel ve klinik çalışmaların sonuçlarıyla değerlendirilebilecek bu yöntemin klinik uygulamaya geçebilmesi halinde doku genişletmenin daha yaygın kullanılabilmesi mümkündür. Geleneksel doku genişleticiler boyutları ve yerleştirilmeleri için geniş cerrahi disseksiyon gerektirmeleri nedeniyle özellikle ekstremitelerde daha az sıklıkla kullanılmaktadır.

Geleneksel doku genişleticilerin şişirilme periyodunda hastanın neredeyse her hafta hastaneye gelmesi ve enjeksiyonunu yaptırması gerekmektedir. Portun cilt dışında bırakıldığı durumlarda bu zorunluluk ortadan kalkabilir. Ozmotik doku genişleticiler bu ihtiyacı

azaltmak adına başarılıdır (50). Çünkü ekspansiyon çevre dokulardan ozmotik basınçla su çekerek elde edilmektedir. Bunun yanında ozmotik doku genişleticilerin boyutları küçük olmasına karşın yine cerrahi ile yerleştirilmeleri gerekmektedir.

Bu güncel metodların yanında çalışmamızda deneysel olarak gösterdiğimiz poliakrilamid hidrojelini seri enjeksiyonları ile doku genişletme klinik uygulamada birinci cerrahi seansı ortadan kaldıracaktır. Şişirme sürecinde hastanın kendi kendine enjeksiyon yapabilme seçeneği sunulabilecek ve hastane vizitleri azaltılabilecektir. Bunlara ek olarak parmak araları, el veya ayak dorsal yüzleri, el veya ayak palmar yüzleri gibi doku genişletici yerleştirmek için uygun görülmeyen alanlara küçük hacimlerle başlayarak seri enjeksiyonlar yapmak rekonstrüksiyon seçenekleri arasında yeterli görülmeyen sağlıklı dokuları ekspande etme şansı tanıyacaktır. Uygun hastalarda bu yöntem lokal veya uzak doku taşınması zorunluluğunu ortadan kaldırabilir.

Bu olası olumlu özelliklerin yanında poliakrilamid hidrojel halen pahalı bir maddedir. Bu maliyet, halen sadece kozmetik amaçla pazarlanan materyalin yaygın ve doku genişletme gibi yüksek hacim gerektiren uygulamalarda kullanılabilmesi önünde bir engeldir. Kalıcı dolgu olarak kullanımı konusunda tartışmalar devam eden, fakat erken dönemde nispeten güvenli görünen bu materyali doku genişletme amacıyla kısa süreli kullanmak ve doku genişletme uygulamalarını zenginleştirmek talebi artırarak maliyetleri azaltabilir.

## SONUÇ

Doku genişletme plastik cerrahinin temel kavram ve tedavi yöntemlerindedir. Son dekadlarda yaygınlaşmasına karşın en az iki seanslı cerrahi gereksinimi, bu seanslar arasındaki hastane vizitleri, özellikle birinci seans cerrahiye bağlı gelişen komplikasyonlar ve belirli bölgelerde gözlenen teknik kısıtlılıklar doku genişletmenin daha yaygın kullanımı önündeki temel engellerdir.

Bu dezavantajları azaltabilmek amacıyla kozmetik amaçlı kalıcı dolgu materyali poliakrilamid hidrojelin seri enjeksiyonları ile doku genişletme yöntemi deneysel çalışmamızda fotografik, radyolojik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Başka deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi durumunda bu yöntem geleneksel doku genişletme kavramının kullanım alanlarını artırabilir.

## ÖZET

Doku kayıplarının onarımı, plastik cerrahinin temel kavramlarından biridir. Doku genişletme ise bu amaçla sağlıklı dokuların fizyolojik veya patolojik birçok durumda gözlenen genişleme özelliğinden yararlanarak doku kayıplarını tedavi etme yöntemi haline gelmiştir. Özellikle son 30 yıldır giderek artan bir oranda kullanılan doku genişletme en az iki cerrahi operasyon ve bu operasyonlar arasında doku genişleticinin şişirilmesi için hastane ziyaretlerini gerektirir. Bunun yanında doku genişletmenin daha yaygın kullanımını sınırlayan ve özellikle birinci seans operasyona bağlı olarak gözlenen komplikasyonları vardır. Enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, hematoma, seroma, cilt nekrozu gibi sıralanabilecek bu komplikasyonlar teknik olarak cerrahi disseksiyona ve normal cilt florası ile kontaminasyona bağlanmıştır.

Doku genişletici yerleştirmek için operasyon ve doku genişletici şişirmek için hastane ziyaretleri zorunluluğunu gidermek, ayrıca geleneksel doku genişleticilerin tercih edilmediği sınırlı dokuların genişletilmesini mümkün kılmak amacıyla tasarlanan deneysel çalışmamızda erişkin sıçanlarda anterolateral uyluk cildi kalıcı dolgu materyali olarak kullanılan poliakrilamid hidrojelin seri enjeksiyonları ile genişletilmiştir. Bu materyalin haftalık enjeksiyonlarını altı hafta boyunca yapmak suretiyle elde edilen doku genişletme fotografik, radyolojik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Kozmetik amaçlı kalıcı dolgu materyali olarak kullanımı ile ilgili başarılı sonuçların yanında komplikasyonları da bildirilen ve daha çok kontrollü çalışma ile değerlendirmeye ihtiyaç duyulan poliakrilamid hidrojelin doku genişletme amaçlı geçici kullanımı literatürde var olan bilgilerle ve çalışmamızda elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde güvenli görünmektedir.

Başka deneysel ve klinik çalışmalarla araştırılması sonrasında poliakrilamid hidrojelin seri enjeksiyonları ile doku genişletme geleneksel doku genişleticilerin kullanılmadığı veya tercih edilmediği durumlarda doku genişletmeyi rekonstrüksiyon seçenekleri arasına katabilir. Bunun yanında doku genişletme için gereken ilk cerrahi seansı ortadan kaldırmak ve hastanın genişletme için hastaneye gelmek yerine enjeksiyonlarını kendi yapması mümkün olabilir.

## ABSTRACT

Reconstruction of tissue loss is one of the primary goals of plastic surgery. The concept of tissue expansion seen in various physiological and pathological conditions created a fundamental treatment modality for tissue defects. During the past 30 years, tissue expansion has gained wide popularity. The conventional tissue expansion is comprised of at least two surgical operations and weekly hospital visits in between. Tissue expansion has some complications especially seen due to placement of tissue expander and this limits widespread use of tissue expansion. These complications; e.g. infection, foreign body reaction, hematoma, seroma and skin necrosis are associated with dissection of tissue pocket and contamination with bacteria during placement of tissue expander.

We designed an experimental study in order to avoid the need for surgical operation to place the tissue expander, decrease the number of hospital visits to expand it and to define a technique to expand limited areas where conventional tissue expanders are not preferred . In this study, anterolateral thigh skin in adult rats were expanded with serial injections of a permanent tissue filler, polyacrylamide hydrogel. Tissue expansion created by weekly injections of this material during six week period has been shown by digital photography, magnetic resonance imaging and histopathological examination. Polyacrylamide hydrogel has been used as a permanent tissue filler for cosmetic purposes. Both successful results and complications have been published reflecting the need for further controlled studies to evaluate in detail. But using this material temporarily for tissue expansion seems to be safe with the results of our study and the current data.

With further experimental and clinical studies, tissue expansion with serial injections of polyacrylamide hydrogel can be used in cases where conventional tissue expanders are not used or preferred. Also to avoid the need for surgery to place the tissue expander and decrease the number of hospital visits by self injection of patient might be possible.

## REFERANSLAR

1. Neumann CG. The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous balloon; use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear. *Plast Reconstr Surg.* 1957 Feb;19(2):124 -130.
2. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Feb;69(2): 195 - 208.
3. Austad ED, Rose GL. A self-inflating tissue expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Nov;70(5): 588-594.
4. Huo R, Yang W, Shangbin L, Tingting L, Yang Z, Feng G, Qingping Y, Wenhao Z. A microscopic and biomechanical study of skin and soft tissue after repeated expansion. *Dermatol Surg.* 2009 Jan;35(1): 72-9.
5. De Filippo RE, Atala A. Stretch and growth: the molecular and physiologic influences of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Jun;109(7):2450-2462.
6. Timmenga EJ, Schoorl R, Klopper PJ. Biomechanical and histomorphological changes in expanded rabbit skin. *Br J Plast Surg.* 1990 Jan;43(1): 101-106.
7. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Mancoll JS, Phillips LG. Creep vs. stretch: a review of the viscoelastic properties of skin. *Ann Plast Surg.* 1998 Aug;41(2): 215-219.
8. Johnson TM, Lowe L, Brown MD, Sullivan MJ, Nelson BR. Histology and physiology of tissue expansion. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993 Dec;19(12): 1074-1078.
9. Takei T, Rivas-Gotz C, Delling C, et al. Effect of strain on human keratinocytes in vitro. *J Cell Physiol* 1997 Oct;173(1):64-72.

10. Osol G. Mechanotransduction by vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 1995 Sep-Oct;32(5):275-92.
11. Wilson E, Sudhir K, Ives HE. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. *J Clin Invest.* 1995 Nov;96(5):2364-72.
12. Takei T, Mills I, Arai K, Sumpio E. Molecular basis for tissue expansion: clinical implications for the surgeon. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Jul;102(1):247-58 .
13. Wilson E, Mai Q, Sudhir K, Weiss RH, Ives HE . Mechanical strain induces growth of vascular smooth muscle cells via autocrine action of PDGF. *J Cell Biol.* 1993 Nov;123(3):741-7.
14. Zeng YJ, Liu YH, Xu CQ, Xu XH, Xu H, Sun GC. Biomechanical properties of skin in vitro for different expansion methods. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2004 Oct;19(8):853-7.
15. Wu JZ, Cutlip RG, Welcome D, Dong RG. Estimation of the viscous properties of skin and subcutaneous tissue in uniaxial stress relaxation tests. *Biomed Mater Eng.* 2006;16(1):53-66.
16. Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Cherry G. Histomorphologic evaluation of guinea pig skin and soft tissue after controlled tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Dec;70(6):704-10.
17. Pasyk K, Argenta L, Austad E. Histopathology of human expanded tissue. *Clin Plast Surg* 1987 Jul;14(3):435-45.
18. Johnson P, Kernahan D, Bauer B. Dermal and epidermal response to soft-tissue expansion in the pig. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Mar;81(3):390-7.
19. Knight K, McCann J, Vanderkolk C, Coe SA, O'Brien BM . The redistribution of collagen in expanded pig skin. *Br J Plast Surg.* 1990 Sep;43(5):565-70.

20. Lew D, Fuseler J. The effect of stepwise expansion on the mitotic activity and vascularity of subdermal tissue and induced capsule in the rat. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991 Aug;49(8):848-53.
21. Lantier L, Martin-Garcia N, Wechsler J, Mitrofanoff M, Raulo Y, Baruch JP. Vascular endothelial growth factor expression in expanded tissue: a possible mechanism of angiogenesis in tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Feb;101(2):392-8.
22. Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. Increased survival and vascularity of random-pattern skin flaps elevated in controlled, expanded skin. *Plast Reconstr Surg.* 1983 Nov;72(5):680-7.
23. Sasaki GH, Pang CY. Pathophysiology of skin flaps raised on expanded pig skin. *Plast Reconstr Surg.* 1984 Jul;74(1):59-67.
24. Brobmann G, Huber J. Effects of different-shaped tissue expanders on transluminal pressure, oxygen tension, histopathologic changes, and skin expansion in pigs. *Plast Reconstr Surg.* 1985 Nov;76(5):731-6.
25. Austad E, Thomas S, Pasyk K: Tissue expansion: dividend or loan? *Plast Reconstr Surg.* 1986 Jul;78(1):63-7.
26. Marks M, Burney R, Mackenzie J, et al: Response of random skin flaps to rapid expansion. *J Trauma* 1985 Oct;25(10):947-52.
27. Van Beek AL, Adson MH. Tissue expansion in the upper extremity. *Clin Plast Surg.* 1987 Jul;14(3):535-42.
28. Austad ED. Contraindications and complications in tissue expansion. *Facial Plast Surg.* 1988 Jul;5(4):379-82.

29. Borges Filho PT, Neves RI, Gemperli R, et al: Soft-tissue expansion in lower extremity reconstruction. *Clin Plast Surg* 1991;18(3):593-9.
30. Mackinnon S, Gruss J: Soft tissue expanders in upper limb surgery. *J Hand Surg Am.* 1985 Sep;10(5):749-54.
31. Beer K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. *Dermatol Clin.* 2009 Oct;27(4): 427-32, v. Review.
32. Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118(3 Suppl):7S-14S.
33. de Cassia Novaes W, Berg A. Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesthetic Plast Surg.* 2003 Sep-Oct;27(5):376-80.
34. Cheng, NX, Wang, Y, Wang, J, Zhang, X, and Zhong H. Complications of breast augmentation with injected hydrophilic polyacrylamide gel. *Aesthetic Plast Surg.* 2002 Sep-Oct;26(5):375-82.
35. Christensen L, Breiting V, Jansen N, Vusst J, and Hogdall E. Adverse reaction to injectable soft-tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg.* 2005 Jan-Feb;29(1):34-48.
36. Bello G, Jackson IT, Keskin M, et al. The use of polyacrylamide gel in soft-tissue augmentation: an experimental assessment. *Plast Reconstr Surg* 2007 Apr 1;119(4):1326-36.
37. Xi TF, Fan CX, Feng XM, Wan ZY, Wang CR, Chou LL. Cytotoxicity and altered c-myc gene expression by medical polyacrylamide hydrogel. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Aug;78(2):283-90.
38. Zarini E, Supino R, Pratesi G, Laccabue D, Tortoreto M, Scanziani E, Ghisleni G, Paltrinieri S, Tunesi G, Nava M. Biocompatibility and tissue interactions of a new filler material for medical use. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Sep 15;114(4):934-42.

39. Wolters M, Lampe H. Prospective multicenter study for evaluation of safety, efficacy and esthetic results of cross-linked polyacrylamide hydrogel in 81 patients. *Dermatol Surg.* 2009 Feb;35 Suppl 1:338-43.
40. Amin SP, Marmur ES, Goldberg DJ. Complications from injectable polyacrylamide gel, a new nonbiodegradable soft tissue filler. *Dermatol Surg.* 2004 Dec;30:1507-9.
41. de Bree R, Middelweerd MJ, van der Waal I. Severe granulomatous inflammatory response induced by injection of polyacrylamide gel into the facial tissue. *Arch Facial Plast Surg.* 2004 May-Jun;6(3):204-6.
42. Cheng NX, Xu SL, Deng H, Ding XB, Zhang XM, Wu DH, Zhong H, Sun ZH. Migration of implants: a problem with injectable polyacrylamide gel in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2006 Mar-Apr;30(2): 215-25.
43. Zhao Y, Qiao Q, Yue Y, Kou X, Liu Z. Clinical and histologic evaluation of a new injectable implant: hydrophilic polyacrylamide gel. *Ann Plast Surg.* 2004 Sep;53(3):267-72.
44. El-Shafey el-SI. Complications from repeated injection or puncture of old polyacrylamide gel implant sites: case reports. *Aesthetic Plast Surg.* 2008 Jan;32(1):162-5.
45. Qiao Q, Wang X, Sun J, Zhao R, Liu Z, Wang Y, Sun B, Yan Y, Qi K. Management for postoperative complications of breast augmentation by injected polyacrylamide hydrogel. *Aesthetic Plast Surg.* 2005 May-Jun;29(3):156-61; discussion 162.
46. Christensen LH, Nielsen JB, Mouritsen L, Sørensen M, Lose G. Tissue integration of polyacrylamide hydrogel: an experimental study of periurethral, perivesical, and mammary gland tissue in the pig. *Dermatol Surg.* 2008 Jun;34 Suppl 1:S68-77; discussion S77.
47. Christensen LH, Breiting VB, Aasted A, Jørgensen A, Kebuladze I. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003 May;111(6):1883-90.
48. Reda-Lari A. Augmentation of the malar area with polyacrylamide hydrogel: experience with more than 1300 patients. *Aesthet Surg J.* 2008 Mar-Apr;28(2):131-8.

49. von Buelow S, Pallua N. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation in a 2-year follow-up: a prospective multicenter study for evaluation of safety and aesthetic results in 101 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep;118(3 Suppl):85S-91S.

50. Chummun S, Addison P, Stewart KJ. The osmotic tissue expander: A 5-year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Feb 15 [Epub ahead of print].