



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**FARKLI ULTRASONİK LİPOSAKŞIN ENERJİSİ
DÜZEYLERİNİN YAĞ GREFT YAŞAYABİLİRLİĞİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Giray GENÇ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU**

**ANKARA
2020**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**FARKLI ULTRASONİK LİPOSAKŞIN ENERJİSİ
DÜZEYLERİNİN YAĞ GREFT YAŞAYABİLİRLİĞİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Giray GENÇ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2019-56 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Arş.Gör.Dr. İbrahim Giray GENÇ
Baba Adı	Nuhyaşar
Doğum Yeri/Tarihi	Ulukışla 07/11/1989
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2012 - 6124
Mezun Olduğu Fakülte	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik,Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	5 YIL 6 Ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Farklı Ultrasonik Liposakşın Enerjisi Düzeylerinin Yağ Greft Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi

JÜRİ KARARI:

JÜRİ TEZİ ONAYLAMISHTIR. TEZ BAŞARILI BULUNMUŞTUR. UZMALIK SINAVINA GİRMEYE HAK KAZANMIŞTIR.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN

Prof. Dr. Seyhan ÇENETOĞLU
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

Doç.Dr.Burak KAYA
Ankara Üniversitesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik
Cerrahi Anabilimdalı

Doç. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik
Cerrahi Anabilimdalı
Tez Danışmanı

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Yağ Grefti.....	4
2.1.1. Yağ dokunun yapısı ve fizyolojisi.....	4
2.1.2. Yağ grefti tanımı	7
2.1.3. Yağ greftinin tarihi	8
2.1.4. Yağ greftinin fizyolojisi	10
2.1.5. Yağ grefti alma, hazırlama ve enjeksiyon yöntemleri.....	13
2.1.6. Yağ grefti sağkalımını artırma yöntemleri	15
2.1.7. Yağ Greft Sağkalımı Belirleme Yöntemleri.....	17
2.2.1. Liposakşın tanımı ve kullanım amacı.....	19
2.2.2. Liposakşın tarihçesi.....	19
2.2.3. Ultrasonik liposakşın tanımı ve fiziği	20
2.2.4. Ultrasonik liposakşın avantajları ve dezavantajları.....	25
2.3. Ultrasonik liposakşınla elde edilen yağın greft olarak kullanımı.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Gruplar ve Açıklamaları	28
3.2. Yağ greftlerinin elde edilmesi	30
3.2.1. Ultrasonik enerji düzeylerinin saptanması ve aktarımı	31
3.2.2. Yağ greftinin aspirasyonu ve hazırlanması	33
3.3. Cerrahi Prosedür	34
3.4. Makroskobik değerlendirme.....	39
3.5. Histolojik Değerlendirme	40
3.6. İstatistiksel Analiz	42

4. BULGULAR	43
4.1. Makroskobik ve Morfolojik Bulgular	43
4.2. Histolojik Bulgular	49
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	67
7. ÖZET.....	68
8. SUMMARY	70
9. KAYNAKLAR	72
10. ÖZGEÇMİŞ	85



KISALTMALAR

BAD	: Beyaz yağ doku
cc	: santimetreküp
cm	: santimetre
F-FDG	: Fludeoksiglukoz
G	: Gauge
GLUT-4	: Glukoz transporter tip 4
Hz	: hertz
KAD	: Kahverengi yağ doku
Kg	: kilogram
Mg	: miligram
ml	: mililitre
mm	: milimetre
µm	: mikrometre
UYL	: Ultrason yardımcı liposakşın
VYL	: Vakum yardımcı (konvansiyonel) liposakşın
W	: Watt (joule/saniye)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cilt altı yağ doku anatomisi	5
Şekil 2: Hem greft sağkalımı hem de host replasman teorilerinin kombinasyonunu gösteren şematik diyagram	12
Şekil 3: Yağ greftlerinde hücre sayısının zamanla değişimi	13
Şekil 4: Ses dalgasının sıkışma ve gevşeme etkisinin periyod amplitüd ve dalga sıklüsü ile ilişkisi	22
Şekil 5: Rektifiye difüzyon resimlemesi	23
Şekil 6: Ultrasonik cerrahi sistemin temel bileşenleri	24
Şekil 7: Yağ hücreleri arasında bulunan ultrason enerjisi ile aktive olmuş gaz partikülleri gösteren çizim	25
Şekil 8: Yağ greftlerinin elde edildiği flepte grupların yerleşimini şematize eden görsel.....	30
Şekil 9: Ultrasonik Enerji Düzeyi Ayarlanması Vibrasyon amplitüdü seçimi ve devamlı/aralıklı mod seçimi (soldaki ok amplitüdü sağdaki ok modu göstermektedir)	31
Şekil 10: Ultrasonik enerji aktarımında kullanılan prob. Çalışmamızda kullanılan 3,7 mm çaplı üç oluklu prob (ortada).....	32
Şekil 11: Aspire edilen yağın yerçekimi etkisinden yararlanılarak sıvı kısmı ayrıldıktan sonraki görünümü	34
Şekil 12: Anestezik enjeksiyonu sonrası CD1 Nude farenin yağ greftlemesi için prone pozisyonda hazırlanması	35
Şekil 13: CD1 Nude farelerin sırt bölgesinin cerrahi için antiseptik ile temizlenip steril olarak örtülmüş görünümü. Eliptik alanlar yağ enjeksiyonu yapılan bölgeleri, yıldız ise kanül giriş yerini göstermektedir.....	35
Şekil 14: Enjeksiyon için 1 cc lik enjektöre aktarılmış olan yağ grefti ve 18G künt uçlu kanülün görünümü.....	36
Şekil 15: Farenin sırtına 0,5 cc sağa, 0,5 cc sola yağ enjeksiyonu yapılması sonrası görünüm	37
Şekil 16: Su taşıma yöntemiyle yağ hacminin ölçülmesi.....	40

Şekil 17: CD1 Nude farelerden 6. hafta sonunda elde edilen yağ dokuların hacim grafiği	45
Şekil 18: CD1 Nude farelerden 6. hafta sonunda elde edilen yağ dokuların ağırlık grafiği	45
Şekil 19: Solda Grup1, sağda Grup 2'ye ait yağ greftini barındıran bir deneğin görünümü.....	46
Şekil 20: Solda Grup 3, sağda Grup 4'e ait yağ greftini barındıran bir deneğin görünümü.....	47
Şekil 21: Grup 5'e ait yağ greft örneği bulunan farenin görünümü	48
Şekil 22: Doku bütünlüğü skorunu gösteren grafik (Ortalama)	50
Şekil 23: Kistik yapıların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (Ortalama)	51
Şekil 24: İnflamasyon skorunu gösteren grafik (Ortalama)	51
Şekil 25: Nekrotik dokuların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (Ortalama)	52
Şekil 26: Fibrozis skorunu gösteren grafik (ortalama)	53
Şekil 27: Vasküler yapıların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (ortalama).....	53
Şekil 28: Hasar skoruna göre grupların kıyaslamasını gösteren grafik (ortalama)	54
Şekil 29: 6. hafta sonunda farelerden elde edilen yağ dokuların gruplara göre perilipin-1 pozitifliğini gösteren grafik	57
Şekil 30: (A) Grup 1'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) şeklinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve minimalden ortaya değişen şekilde (2) görülmüştür (B) Grup 1'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis orta şiddette değerlendirilmiştir (3).	58
Şekil 31: (A) Grup 2'ye ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) şeklinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve minimalden ortaya değişen şekilde (2) görülmüştür (B) Grup'2 ye ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimaldir (1).....	59

- Şekil 32:** (A) Grup 3'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, orta (3) şiddetinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve orta (2) şiddetinde görülmüştür. İnflamasyon bölgeleri okla gösterilmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). Nekrotik alanlar düz çizgiyle çevrelenmiştir ve minimalden ortaya değişen şiddettedir (2) (B) Grup 3'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimalden ortaya değişen şiddettedir (2)..... 59
- Şekil 33:** (A) Grup 4'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) değişen şekilde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapı yıldızla işaretlenmiştir ve minimal (1) olarak görülmüştür. İnflamasyon bölgesi okla gösterilmiştir özellikle vasküler yapıların çevrelerinde izlenmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). Vasküler yapıların yoğunluğu ise orta şiddette (3) görülmüştür (B) Grup'4 e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimaldir (1)..... 60
- Şekil 34:** (A) Grup 5'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, orta (3) olarak değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve orta (3) şiddette görülmüştür. İnflamasyon bölgeleri okla gösterilmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). B) Grup 5'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis orta şiddette değerlendirilmiştir (3). 60
- Şekil 35:** Perilipin antikoru ile immunhistokimyasal boyama sonucu Perilipin pozitif boyanan oval şekilli canlı hücreler..... 61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Deney Grupları.....	29
Tablo 2:	Yağ enjeksiyonundan altı hafta sonra hayvanlardan alınan yağ dokuların hacim ve ağırlık ölçümü	43
Tablo 3:	Grup 1 ve Grup 2'ye ait örneklerin hacim ve ağırlık açısından ikili değerlendirmesi	44
Tablo 4:	Grup 3 ve Grup 4'e ait örneklerin hacim ve ağırlık açısından ikili değerlendirmesi	44
Tablo 5:	6. Hafta sonunda farelerden elde edilen yağ greft örneklerinin histolojik parametrelere göre skorlama sonucu	49
Tablo 6:	Yağ greftlerinin Fibrozis, Nekroz bulguları ve Kistik Yapıların bulunması skorlarının toplamından elde edilen hasar skorlarının değerlendirmesi.....	49
Tablo 7:	İnsandan elde edilen yağ doku örneklerinin in vitro anti-perilipin-1 ile boyanma sonucu (perilipin pozitif hücre/mm ²).....	54
Tablo 8:	6. hafta sonucu farelerden elde edilen yağ dokuların perilipin-1 antikoru ile boyanma sonucu	55
Tablo 9:	Perilipinle yapılan boyama sonucunda oluşan farkın kaynağını bulmak amaçlı yapılan Bonferroni test sonucu.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otolog yağ greft enjeksiyonu ilk kez 1893 yılında Neuber tarafından tanımlandığından beri, otolog yağ greftleri hem estetik hem de rekonstrüktif amaçlarla vücudun her bölgesinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (1). Yumuşak doku hacmini otolog yağ grefti kullanarak artırmak ucuz, doğal, kolay uygulanabilir, minimal invaziv ve alerjik yanıtı neden olmayan bir yöntem olması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (2). Yağ enjeksiyonu uygulamalarında ile ilgili en büyük problemlerden biri öngörülemez oranlarda gerçekleşen rezorpsiyondur. Literatürde rezorpsiyon oranları %20-90 aralığında değişmektedir (3). Öngörülemez rezorpsiyon oranı yağ enjeksiyonu yapılacak bölgede hedeflenen nihai hacme ulaşmak için uygulanması gereken greft hacmini belirlemeyi güçleştirmektedir. Genel kabul gören teoriye göre yağ greftinin yaşayabilirliği greftin içerdiği canlı yağ hücresi miktarına bağlıdır (4). Yağ greftinin eldesi, hazırlanması ve enjeksiyonu sırasında canlı yağ hücresi sayısını etkileyebilecek birçok faktör vardır. Yağ greftinin yaşayabilirliğini artırmak için birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (5-9). Ancak bu çalışmalarda uygulamalara yön verebilecek güçte kanıtlar bulunmadığından uygulamalar cerrahların kişisel tercihlerine göre şekillenmektedir.

Liposakşın yöntemi uzun yıllardır kullanılan, kanüller yardımıyla cilt altı yağ dokunun aspire edilerek inceltilmesi işlemidir. Ultrason enerjisi kullanan sistemler yaklaşık 30 yıldır liposakşın cerrahlerinde yüksek frekanslı ses dalgaları yardımıyla yağ dokuyu parçalayarak yağ aspirasyonunu kolaylaştırmak, çevre dokuya verilen hasarı minimize etmek gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Günümüzde, üçüncü nesil

ultrasonik liposakşın cihazları bu cerrahilerde sık olarak tercih edilmektedir (10-13). Operasyonda küçük bir insizyonla uygulama yapılacak bölgeye liposakşın solüsyonu verildikten sonra künt probalar yardımıyla bölgeye ultrason enerjisi verilerek yağ dokunun parçalanması ve emülsifiye edilerek aspirasyonun kolaylaştırılması sağlanmaktadır. Liposakşın ile vücut şekillendirme cerrahilerinin popülerleşmesiyle vücudun bir bölgesinden aspire edilen yağların başka bir bölgeye greft olarak enjeksiyonu artmıştır. Elde edilen yağ greftleri gluteal bölge, meme ve yüz gibi alanlarda otolog yağ grefti olarak kullanılmaktadır (14).

Üçüncü nesil liposakşın cihazlarından biri olan VASER (Sound Surgical Technologies, Louisville, Colorado, ABD) ile ilgili literatürde ultrason enerjisinin yağ greft sağkalımını azaltmadığı yönünde çalışmalar vardır. Fakat bu çalışmalarda yağ sağkalımı oranları çok değişkendir (15, 16). Ayrıca VASER cihazında uygulanacak ultrason enerjisinin aktarım modu (devamlı ya da aralıklı) ve dalga amplitüdü (%10- %100) liposakşın yapılacak bölgenin özelliklerine göre devamlı ya da aralıklı modlarda; yüksek ya da düşük amplitüdü olarak seçilebilmektedir (17). Literatürde bu değişkenlerin yağ greft sağkalımı üzerine etkisini araştıran çalışma yoktur (18-21).

Hipotez: Farklı düzeylerde ultrason enerjisi uygulamalarının yağ greft sağkalımında değişiklik yaratacağı hipotezi ortaya konulmuştur. Bu çalışmada “ultrasonik liposakşın ile elde edilecek yağın otolog yağ grefti olarak kullanımı için cihazda ayarlanacak ideal bir enerji aktarım modu ve amplitüdü var mıdır?” sorusuna yanıt aranmıştır.

Amaç: Klinik pratikte farklı uygulama modları (devamlı, aralıklı) ve farklı amplitüd ayarlarında ultrasonik enerji aktarılan alanlardan elde edilen yağ greftleri, tek

bir kap içinde toplanıp, karışmış olarak enjeksiyonda kullanılmaktadır (22). Ancak yağ greft sağkalımı birçok faktörden etkilenmektedir (23-25). Hipotezimizde farklı ultrasonik enerji uygulamalarının da yağ greft sağkalımını değiştiren faktörlerden biri olduğunu öneriyoruz. Bu çalışmada ultrason yardımlı liposakşın prosedürlerinde yağ grefti olarak kullanılacak yağın elde edilmesinde en uygun enerji protokolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Yağ Grefti

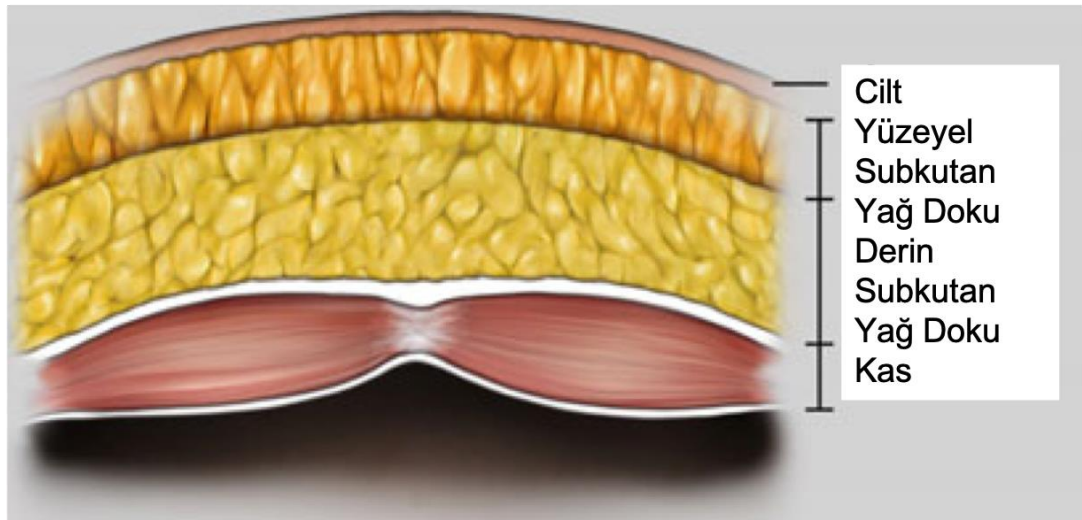
2.1.1.Yağ dokunun yapısı ve fizyolojisi

Hem tek hem de çok hücreli canlılar fazla enerjiyi yağ olarak depolarlar. Tek hücrelilerde yağ hücre içinde yağ damlacığı olarak depolanırken, çok hücrelerde bu görev için özelleşmiş adiposit adı verilen hücreler mevcuttur (26, 27). Adipositler mezoderm kökenli hücreler olup, fibroblastlardan farklılaşırlar. Adipositler vücutta çeşitli bölgelerde adipoz dokular olarak organize olmuşlardır. Adipoz dokunun yalnızca üçte biri olgun adipositlerden oluşmaktadır. Kalan üçte ikiyi küçük damarlar ve sinirler, mezenşimal hücreler, fibroblastlar, yağ doku kök hücreleri ve preadipositler oluşturular. Vücutta iki farklı yağ doku bulunur. Bunlar beyaz yağ doku (BAD) ve kahverengi yağ dokudur (KAD). Bunlar arasında hem histolojik hem de fonksiyonel farklar bulunmaktadır (28, 29). Beyaz yağ dokuda yağ hücreleri içindeki lipid tek ve uniloküle bir yağ damlacığı şeklindedir. Hücre boyutu 20-200 µm arasında değişebilir (30). Hücrelerde sitoplazma ve çekirdek yağ damlacığı tarafından kenara itilmiştir. Kahverengi yağ dokuda yağ hücreleri içindeki lipid çok sayıda ve multiloküle damlacıklar şeklinde organize olmuştur. Bu hücrelerin boyutları daha küçüktür (20-40 um) ve yüksek düzeyde mitokondri içerirler (31). Her iki yağ dokuda da yağ hücreleri arasında yaygın bağ doku, damar ve sinir ağı bulunmaktadır. Sempatik sinir sisteminin noradrenerjik lifleri tarafından innerve edilirler (32).

Normal bir erişkin vücudundaki yağ oranı erkek için %15-20, kadın için %25-30'dur. Beyaz yağ doku embriyonik dönemde gelişmeye başlar (33). Anatomik olarak

iki grupta incelenir. Bu alt gruplar visseral beyaz yağ doku ve subkutan beyaz yağ dokudur (34). Subkutan yağ doku tekrar iki alt gruba ayrılarak yüzeysel subkutan yağ doku ve derin subkutan yağ dokuyu oluşturur (Şekil 1). Bu anatomik kompartmanların vücuttaki farklı bölgelerde organizasyonları ve dağılımları farklıdır. Yüzeysel subkutan yağ doku daha çok fibröz septalar içerir ve polygonal şekilli yağ hücreleri barındırır. Kalınlığı vücutta genel olarak benzerdir. Derin subkutan yağ doku ise daha geniş ve düz yağ loblarından oluşmuştur (35). Visseral yağ doku da peritoneal ve retroperitoneal olmak üzere iki kısma ayrılır (36, 37).

Kahverengi yağ doku 20. gebelik haftasında gelişmeye başlar doğumda toplam yağ dokunun yüzde biri kadardır. Kahverengi yağ doku organ ve büyük damar çevrelerinde, boyun kasları arasında bulunur (38).



Şekil 1. Cilt altı yağ doku anatomisi

Kaynak: Hoyos A, Prendergeist P. High definition body sculpting: Springer; 2016 p:85

Beyaz yağ dokunun fizyolojisi temel olarak üç grupta incelenebilir. Bunlar yağ metabolizması, glukoz metabolizması ve endokrin fonksiyonlarıdır. Yağ hücreleri

yüksek enerji potansiyeli bulunan yağ asitlerini gliserolle birleştirerek gerektiğinde kullanılmak üzere trigliserit olarak depolar. Bunlar vücutta kas hareketi, büyüme, üreme, termoregülasyonun sağlanması gibi enerji gerektiren işlevlerde kullanılır. Yağ hücreleri yağ metabolizmasını; yağ asidi hücreye alımı, lipogenez ve lipoliz gibi hücre fonksiyonları ile düzenler. Bu düzenlemeye insulin, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu, testosteron gibi hormonlar, serbest yağ asitleri ve sitokinler aracılık eder (39, 40).

Yağ hücreleri glukoz metabolizmasına birkaç yolla etki eder. Birincisi kalp, iskelet kasları ve yağ dokularında bulunan GLUT-4 ile glukoz hücre içine alınarak depo şekline çevrilir. İkinci yol ise adipositlerin metabolik aktivitesi ile oluşan serbest yağ asitlerinin diğer dokularda yaptığı etkilerle gerçekleşir.

Adipositler tarafından çok sayıda endokrin, parakrin ve otokrin sinyal üretilmektedir. Yağ hücrelerinden salgılanan bazı faktörler sitokinlerle yapısal benzerlikler göstermektedir (41, 42). Bu nedenle bunlar adipositokinler olarak da adlandırılırlar (43). Bunlardan en çok araştırılanı leptindir. Leptinin yağ ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi dışında, büyümede, üremede, hematopoietik ve immun sistemde de etkileri saptanmıştır (44). Bunun dışındakiler adipsin, adiponectin, agouti ilişkili peptid, plazminojen aktivatör inhibitör-1, anjiotensinojen gibi faktörlerdir (45).

Zuk ve ark. tarafından 2002'de yağ doku içersinde adipoz kökenli kök hücreler bulunduğu gösterildi (46). Bu dönemden beri adipoz kökenli kök hücreler üzerine birçok araştırma yapılmaktadır. Bu kök hücrelerin farklı hücrelere farklılaştırılması,

saflaştırılarak yağ doku transferlerinde daha çok kullanılması üzerine çalışmalar devam etmektedir (47).

2.1.2. Yağ grefti tanımı

Greftleme, vücuttaki bir dokunun besleyici damarsal bağlantıları olmaksızın vücudun başka bir alanına nakledilerek canlılığını burada sürdürmesidir. Hemen her doku tek başına ya da birkaç doku birlikte greft olarak kullanılabilir. Otolog yağ greftleri de hem estetik hem de rekonstrüktif cerrahilerde hacim ve kontür anormalliklerini düzeltmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. 2003'te Kling ve ark. plastik cerrahların yüzde 80 inin yağ greftlerini kullandığı raporlanmıştır (48). Yağ greftlerinin vücutta kullanım alanları oldukça yaygındır. Yüz gençleştirme, yüz kontürlerini değiştirme, meme büyütme, meme protezine bağlı komplikasyonların düzeltilmesi, vücuttaki hacim defektlerinin doldurulması, radyasyon hasarı tedavisi, konjenital anomaliler, yanık sonrası defektlerin onarımı, gluteal augmentasyon gibi birçok alanda kullanılmaktadır (49-52).

Uzun yıllardır, değişik nedenlere bağlı oluşmuş olan yumuşak doku defektleri ya da hipogenezlerin düzeltilmesi plastik cerrahinin önemli uğraşlarından biri olmuştur. Günümüzde bu amaçla çok çeşitli allogreftler, otogreftler ve sentetik dolgu materyalleri kullanılmaktadır. Burada otolog yağ greftlerinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bu avantajlar arasından immünojen ve allerjen olmaması, kompleks bir cerrahi teknik gerektirmeyişi, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması sayılabilir. Yağ greftleri yoğun olarak cilt altı yağ doku bulunduran donör alanlardan

farklı tekniklerle alınarak çeşitli işlemlerle hazırlandıktan sonra verileceği bölgeye transfer edilir. Bourin ve ark. tarafından yapılan çalışmada izole edilen yağ greftinin içeriğinin adipositler ve stromal vasküler fraksiyondan oluştuğu gösterilmiştir. Stromal vasküler fraksiyon içerisinde, yağ doku kök hücreleri, preadipositler, vasküler endotel hücreleri ve çeşitli immün hücreler bulunduğu gösterilmiştir (53). Burada bulunan yağ doku kök hücreleri ile yağ greft sağkalımının artırılması yakın dönemde birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir (54).

2.1.3.Yağ greftinin tarihi

Literatürde ilk otolog yağ grefti Alman cerrah Neuber tarafından 1893 yılında tanımlanmıştır. Yumuşak doku çöküklüklerini düzeltmek için çok sayıda küçük greft kullandığında ve sonuçların mükemmel olduğunu, bademden daha büyük boyutta greftler kullandığında ise iyi sonuçlar alamadığını bildirmiştir (1).

Daha sonra serbest otolog yağ greftlerinin yüzde ki çöküntülü alanlarda, yüz atrofilerinde kullanımındaki başarılı sonuçlarla ilgili çok sayıda vaka serisi raporlanmıştır (55).

Ellenborggen ve ark. inci büyüklüğünde yağ greftlerinin yüzde estetik amaçlı kullandıklarını ve yağ greft sağkalımının artırılması amacıyla E vitamini ve donör alana insülin uygulaması yaptıklarını bildirilmiştir (56).

Yağ greftleri memede de 1895 yılından beri kullanılmaktadır (57). Başlarda daha çok rekonstrüktif amaçla kullanılmıştır.

Schorcher ve ark. 1957'de yağ greftlerini mikromasti düzeltilmesi cerrahilerinde kullanmışlardır. Greftlerin daha küçük parçalara ayrıldığında sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (58).

Cerrahlar tarafından serbest otolog yağ greftleri birçok başka amaçla da kullanılmıştır. Ortopedistler kemik defektlerinin doldurulması ve eklem ankilozlarının tedavisinde kullanmıştır (59, 60). Beyin ve sinir cerrahları kafatası, beyin, dura defektlerinin doldurulmasında ve nöroliz sonrası sinirler arasında kullanılmıştır (61, 62). Bunların dışında yağ greftleri göz enükleasyonları sonrası, torasik, plevral defektlerde, frontal sinüzitlerde, mastoid cerrahiler sonrası, intraabdominal bölgede peritoneal adhezyonların tedavisinde, abdominal duvar ve genitoüriner defektlerde, tenoliz sonrası, yarık damak hastalarında kullanılmıştır (63-68).

Yağ greft sağkalımının öngörülememesi yanında geçmişte bir başka problemde yağ nekrozları kalsifikasyonlar gibi nedenlerle donör saha morbiditesinin de çok yüksek olmasıydı. Ancak 1980'lerde Illouz ve ark. tarafından liposakşın konseptinin geliştirilmesiyle yağ elde edilmesi kolaylaşmış ve donör saha morbiditesi asgari düzeye indirilmiştir (69).

Kanüller yardımıyla elde edilen süspansiyon şeklindeki yağ yine künt uçlu kanüller kullanılarak alıcı bölgelere transfer edilmiştir. Bu gelişmelerden sonra 1980'ler 1990'larda birçok cerrah tarafından kozmetik amaçlı yağ greftlerinin kullanımı tariflenmiştir (70, 71).

Coleman ve ark. tarafından ilk uzun dönem yağ greft sağkalımı çalışması raporlanmıştır. Önceki cerrahların aksine yağ eldesinde yüksek negatif basınç, yağın

enjektesinde de yüksek pozitif basınç kullanmamıştır (72). Ancak Coleman'ın geliştirdiği teknikle bile 1990'larda yapılan çalışmalarda greft tutulma oranları %20 ile %90 arasında bulunmuştur. Daha güncel çalışmalarda da greft tutulma oranları %20 ile %60 arasında değişmektedir (73).

Özetle yağ greftleri vücutta birçok alanda 100 yıldan fazla süredir kullanılmalarına rağmen yağ grefti sağkalımı bir problem olmaktan çıkamamıştır.

2.1.4.Yağ greftinin fizyolojisi

Yağ greftleri her ne kadar sık olarak kullanılsalar da greft sağkalımının mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. En eski teori 1950'lere dayanan Peer tarafından oluşturulan hücre sağkalım teorisidir. Bu deneysel çalışmaya göre yağ greftinin sağkalımının alıcı alanda erken vaskülarizasyonla ilişkili olduğu savunulmuştur. Erken dönemde uygun perfüzyonunu sağlayabilen yağ hücrelerinin sebat ettiği geriye kalan hücrelerin ise ölererek bir yıl ya da daha uzun sürede greft hacminin %4'ini kaybettiğini bildirilmiştir (74).

Ancak yakın dönemde yapılan bazı çalışmalarla araştırmacılar yeni konseptler ortaya koymuştur. Bunlardan en önemlilerinden ilki eski hücre sağkalım teorisinin geliştirilmiş şekli; ikincisi ise yeni keşfedilen yağ doku kökenli kök hücre teorisidir.

Carpenada ve Ribeiro yaptıkları çalışmada yağ greftinin en dış kısmındaki alıcı sahayla temas eden 2 milimetrelilik kısmının plazmatik imhibisyonla

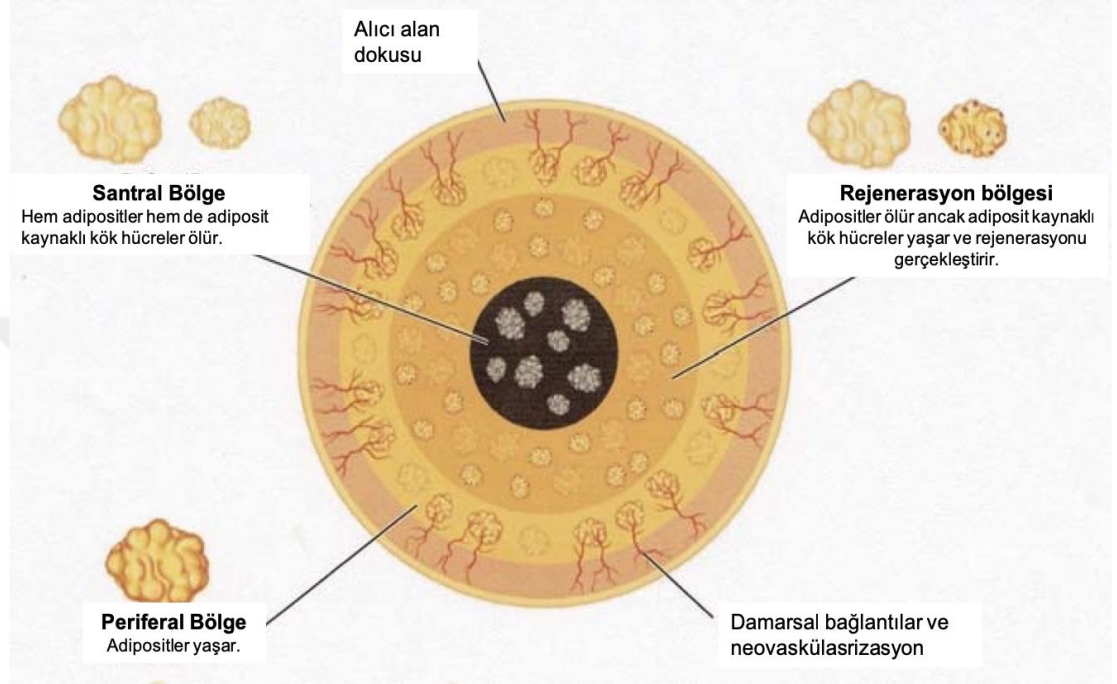
sağkalabildiğini bildirmişlerdir. Yağ greft transferlerinin çoklu geçişlerle farklı noktalara az miktarlarda dağıtılmasını önermişlerdir (75).

Zhao ve ark. tarafından işaretli yağ greftleri verilen farelerde yapılan değerlendirmelerde yeni damar oluşumlarının sağkalan yağ greftlerinin içine doğru gerçekleştiğini histolojik olarak göstermişlerdir. Ayrıca yağ hücrelerinin inflamasyon, neovaskülarizasyon, yeniden şekillenme ve maturasyon evrelerini farklı zamanlarda yaşadıklarını göstermişlerdir (76).

Suga ve ark. iskeminin yağ doku üzerindeki etkilerini gözlemek için fare inguinal yağ yastıkçıklarında cerrahi olarak farklı düzeylerde hipoksi yaratarak incelemelerde bulunmuştur. İskemik koşullarda adipositlerin öldüğünü ancak yağ doku kök hücreleri ve projenitör hücrelerin canlılığını sürdürdüğünü, iskemik koşullar düzeldiğinde bu hücrelerin aktive olarak yağ doku augmentasyonunu sağladığını göstermişlerdir. Bunun üzerine de “host replasman teorisini” sunmuşlardır (77).

Yine Eto ve ark. başka bir çalışmada transfer sonrası erken dönemde ölen adipositleri, aktive olan kök hücreler ve projenitör hücreler aracılığıyla bunların yerini alan adipositleri göstermiştir. İn vivo hayvan çalışmasında greft hücrelerinin birinci günden itibaren ölmeye başladığı yalnızca greftin en kenarındaki 300 µm’lik alanda bulunan hücrelerin canlılığını sürdürdüğünü göstermiştir. Üçüncü günde proliferen olan hücre sayısında artış, yedinci günde de canlı adiposit sayısında artış olduğunu göstermişlerdir. Bunun 3-7 günler arasında onarım ve rejenerasyonun başladığını gösterdiğini savunmuşlardır. Greftin histolojik değerlendirilmesinde üç alan saptanmıştır. Periferde sağkalım bölgesi (sağkalan adipositler), ortada rejenerasyon

bölgesi (adipositler ölü ancak kök hücreler canlı), en içte ise nekrotik bölge (hem adipositler hem de kök hücreler ölü) (78) (Şekil 2).



Şekil 2: Hem greft sağkalımı hem de host replasman teorilerinin kombinasyonunu gösteren şematik diyagram

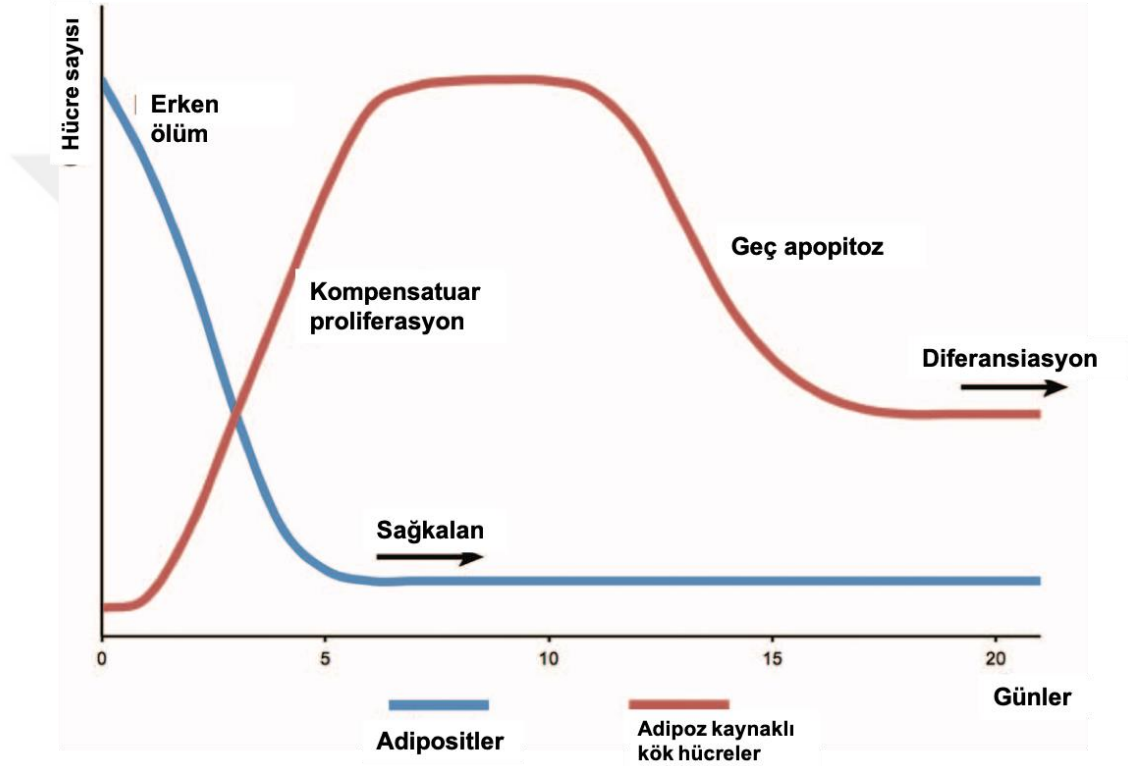
Kaynak: Pu LLQ, QMP's Plastic Surgery Pulse News, Vol 6 (1), 2014

Bunlarla birlikte her iki teorinin de yağ greft sağkalımında yer aldığı görülmektedir (79). Yağ greftinin transferinden sonra perifer alandaki adipositler canlılığını sürdürür. Kök hücrelerden kaynaklı adipogenez 3-7 günlerde başlar ve üçüncü ay sonuna kadar devam eder. Daha sonrada ölü hücrelerin oluşturduğu yağ damlacıkları dokuz aya kadar absorbe edilir (80).

Yağ damlacıkları makrofajlar tarafından absorbe edilir. Süreç damlacığın çapına göre değişen çok yavaştır. Çok büyük damlacıklar absorbe edilirken kalsifiye olarak kist duvarı şeklinde kalabilir. Nekrotik alandaki hücreler tamamen yağ

damlacıklarına dönüşür. Yağ greftleri küçük damlacıklar halindeyse absorpsiyon üç ayda tamamlanır ve nihai greft volümüne ulaşılır (80) (Şekil 3).

Bu iki teorinin de yağ greftinin fizyolojisinde yer almakla birlikte her hastada farklı oranda baskın olduğu düşünülmektedir (80).



Şekil 3: Yağ greftlerinde hücre sayısının zamanla değişimi

Kaynak: Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. Plastic and reconstructive surgery. 2012;129 (5):1081-92

2.1.5. Yağ grefti alma, hazırlama ve enjeksiyon yöntemleri

Yağ greftlerinin öngörülemeyen rezorpsiyon oranlarına çözüm bulmak amacıyla bu işlemin her aşaması için farklı teknikler denenmiştir. Bunlardan bazıları geniş kabul görünürken bazıları ise klinik kullanımda yer bulamamıştır.

Ağrıyı, ve kanamayı azaltmak ve yağ eldesini kolaylaştırmak amacıyla yağ grefti alınacak sahaya lokal anesteziik içeren solüsyonlar uygulanmaktadır (81, 82).

Agostini ve ark. lidokain, epinefrin ve salin içeren tümesan solüsyon uygulandığında, kuru teknikle alınan hücrelere kıyasla adiposit canlılığının arttığını göstermiştir (83).

Farklı lokal anesteziik ilaçlar içeren solüsyonlar ile yapılan çalışmada Keck ve ark. bupivakain, mepivakain, ropivakain ya da lidokain kullanımının artikaine oranla yağ grefti sağkalımını arttırdığını göstermiştir (84).

Yağ greftleri günümüzde negatif basınçlı şıringalar, konvansiyonel liposakşın ve ultrason ya da lazer yardımıyla liposakşın ile elde edilmektedir. Konvansiyonel liposakşında kuru teknikle ya da tümesan solüsyon enjeksiyonu sonrası vakum yardımıyla yağ grefti elde edilir. Negatif basınçlı şıringalar da kuru teknik ya da tümesan solüsyon ile birlikte kullanılabilir. şıringa ucuna bağlanan kanül yardımıyla negatif basınç elle oluşturularak yağ grefti sağlanır. Ultrason ya da lazer yardımıyla liposakşın gibi enerji bazlı sistemlerde ise tümesan solüsyondan sonra dokuya enerji uygulanıp yağ vakum yardımıyla elde edilir. Bu işlemlerde değişik kalınlıkta ve değişik uç yapısında kanüller kullanılır.

Yağ greftinin alındıktan sonra hazırlanması için değişik teknikler vardır. Plastik cerrahlar arasında yağ grefti hazırlama teknikleri açısından yapılan araştırmada katılımcıların %34'ü santrifüj, %45'i yerçekimi ile ayırma, %34'ü filtrasyon, %11'i gazlı bez ile ayırma teknikleri kullandığını %3'ü ise bu tekniklerden herhangi birini kullanmadığını belirtmiştir (85). Bu hazırlama tekniklerinin amacı greft içeriğinde

stromal vasküler fraksiyona ve adiposit kök hücrelere ait oranı artırmaktır. Stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerinin, anjiyogenez ve adipojenik farklılaşmayı arttırarak sağkalan yağ greftlerinin hacmini arttırdığı gösterilmiştir (86).

Fisher ve ark. tarafından yapılan çalışmada, gazlı bez ile ayırma tekniği kullanarak hazırlanan aspiratın santrifüj etme, filtrasyon ve yıkama teknikleri kıyasla canlı hücreleri ve greft hacmini artırdığını göstermiştir (20).

Yağ greftinin enjeksiyonu için künt üçlü kanüller kullanılmaktadır. Coleman ve ark. tarafından kilitli enjektöre bağlanan 17G çaplı kanüllerle greft enjeksiyonu tariflenmiştir. Enjeksiyonun şırınga geri çekilirken ve yavaş hızda (0,5-1 ml/saniye) yapılmasını önermektedir (87, 88). Ancak greftlenecek bölgeye göre daha farklı çapta kanüller ile daha farklı hızda enjeksiyonlar da yapılmaktadır.

2.1.6. Yağ grefti sağkalımını artırma yöntemleri

Klinik pratikte otolog yağ grefti enjeksiyonunun temel basamakları; donör alan seçimi, yağ eldesi, greft hazırlanması ve transplantasyonudur. Literatürde tüm bu aşamaların verimliliğini maksimize etmek için çeşitli farklı yöntemler denenmiştir.

Rocrich ve ark. dört yaygın donör alan olan abdomen, bel, uyluk ve diz çevresinden aldıkları yağ doku örneklerini in vitro olarak sağkalım açısından değerlendirdiklerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (89).

Yine Ullmann ve ark. tarafından göğüs, abdomen ve uyluktan elde edilen yağlar immüsuprese farelere verilerek 16 hafta sonra değerlendirildiğinde miktar, kalite ve histolojik özellikler açısından farklılık saptanmamıştır (90).

Ancak mezenkimal kök hücrelerin yağ greft sağkalımındaki önemi anlaşıldıktan sonra Padoin ve ark. tarafından üst abdomen, alt abdomen, medial uyluk, lateral uyluk, bel ve diz çevresinden alınan yağ dokular mezenkimal kök hücrelerin konsantrasyonu açısından değerlendirildiğinde alt abdomen ve medial uyluk bölgesinden elde edilen yağ greftlerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (91).

Yağ elde edilecek bölgeye genellikle epinefrin ve lidokain içeren sıvı infiltrasyonu yapılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada epinefrin ve lidokainin yağ metabolizması ve yağ greft sağkalımına olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (84, 92, 93).

Yağ greftinin elde edilme yöntemi ile ilgili yapılan birçok çalışmada şırınga kullanımı, aspiratör kullanımı ve keserek alma kıyaslanmıştır; aspiratör kullanımı ve yüksek negatif basıncın sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (94-96).

Yağ greftlerinin alındıktan sonra transfer edilecek yağı daha kaliteli hale getirmek için çeşitli hazırlama işlemleri uygulanabilmektedir. Bu işlemler ile elde edilen süspansiyon içindeki infiltrasyon sıvısı, ölü adipositler ve yağ damlacıklarını ortamdaki uzaklaştırmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla santifüj etme, statik ayrıştırma, yıkama, filtrasyon, gazlı bezle ayırma gibi teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikleri kıyaslamak amaçlı yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Hiçbir tekniğin kesin bir üstünlüğünden bahsedilmemekle birlikte bazı çalışmalar gazlı bezle

ayırmanın anlamlı olarak fark yarattığını bildirmektedir. Santrifüj işlemi için ise 3000 devir/dakika hızını geçmemek önerilmektedir (96-99).

Yağ transferi teorisine göre, yeni nakledilen yağ dokuların yeni vasküler yapılar gelişene dek beslenmesi çevredeki dokuların ozmotik etkisine bağlıdır. Vaskülerizasyon en az 5 gün gerektirir; ayrıca yağ hücrelerinde nakil sonrası metabolik aktivite artmıştır, bu da onları hipoksiye karşı daha hassas hale getirir. Bu nedenle, çok düzeyli, çok kanallı ve çok noktalı bir transfer yöntemi, en küçük hacimli yağ granüllerinin en büyük temas yüzeyine sahip olmasını mümkün kılar, maksimum beslenmeyi sağlar, böylece yağ nekrozu ve greft rezorpsiyon insidansını azaltır. Çoğu klinik çalışma “çok düzeyli, çok kanallı, çok noktalı” transplantasyon yaklaşımını destekler (100).

Doku mühendisliği ve kök hücre çalışmalarının yaygınlaşmasıyla yağ greftleri de adiposit kök hücreler ve mezenkimal kök hücrelerden hücre kültürleri yapılarak üretilmektedir. Yapılan çalışmalarla gelecekte bu şekilde üretilen üç boyutlu greftlerle doku defektlerinin tedavisi mümkün olabilecektir (101).

2.1.7. Yağ Greft Sağkalımı Belirleme Yöntemleri

Yağ greft viabilitesini belirlemek için canlı adiposit sayımı, kolorimetrik tetkikler, adiposit spesifik enzim değerlendirmeleri, rutin histolojik incelemeler ve immünohistokimyasal incelemeler sıklıkla kullanılan in vitro yöntemlerdir. Bunlar genellikle kombinasyonlar şeklinde kullanılırlar.

Canlı adiposit sayımı tripan mavisi kullanılarak yapılmaktadır. Boyamada canlı hücreler mavi boyalı olarak görülürler. Bu boyama öncesinde yağ greft örneğinin enzimle parçalanması gerektiğinden canlı hücrelerin bir kısmının kaybedilmesi dezavantajları arasındadır (102).

Kolorimetrik değerlendirme için tetrazolyum tuzları kullanılır. Canlı hücrelerin mitokondriyal dehidrogenaz enzimi tetrazolyum tuzunu hidroksit formuna indirgerken oluşan renkli formazan maddesi ölçülür (89).

Adiposit spesifik enzim değerlendirmesi için gliserol-3-fosfat dehidrogenaz enzimi (G3PDH) kullanılır. Normalde adiposit sitoplazmasında bulunan enzim hücre hasarında ekstraselüler ortama saçılır. Ekstraselüler ya da intraselüler enzim miktarı spektrofotometrik olarak ölçülebilir (103).

Rutin histoloji primer olarak yağ greftlerinin yapısal bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılır. Viabiliteyi doğrudan göstermez çünkü fonksiyonel olarak suboptimal hücreler de normal anatomik yapıda olabilir. Bu nedenle diğer testlerle kombine şekilde kullanılır. Boyama için hematoksilen, eozin ya da oil red kullanılabilir (104).

Total mount boyamada adipositler bodipy boyası ile yeşil, kapillerler lektin ile kırmızı, nukleuslar da hoechst ile mavi renkli boyanırlar. Bu boyama üç yapısal komponenti net olarak görme fırsatı sunar. Ancak ölü adipositler de yeşile boyandığından değerlendirme dikkatli yapılmalıdır (105).

Perilipin yağ hücre sitoplazmasında yağ damlacığı etrafını saran bir proteindir. Adiposit ölümünden kısa süre sonra kaybolduğu için yağ greft viabilitesinin saptanmasında immünohistokimyasal perilipin boyaması çok anlamlıdır (106).

2.2. Liposakşın

2.2.1. Liposakşın tanımı ve kullanım amacı

Liposakşın, vakum aspirasyon sistemine bağlı olan künt uçlu kanüller yardımıyla küçük insizyonlardan girilerek yapılan cilt altı yağ dokunun eksizyonu işlemidir. Bu işlemle belirli bölgelerde cilt altı yağ dokunun inceltmesi ve vücut şekillendirilmesi amaçlanmaktadır. İşlem kuru teknikle yapılabildiği gibi günümüzde çoğunlukla bölgeye tümesan solüsyon infiltrasyonundan sonra yapılmaktadır. İşlem için farklı kalınlıkta ve farklı uç yapısında kanüller kullanılabilir. Liposakşınla yapılan vücut şekillendirme cerrahilerine talep her geçen gün artmaktadır.

2.2.2. Liposakşın tarihçesi

1900 lü yılların başından itibaren cilt altı yağ dokunun inceltmesi amaçlı çeşitli cerrahiler denenmiştir (107). Ancak künt uçlu kanüller ve buna bağlı aspirasyon sistemi ile yapılan modern liposakşın ilk kez 1975 yılında Giorgio ve Arpad Fischer tarafından tanımlanmıştır (108). Daha sonra Illouz ve Fournier tarafından modifiye ve popülerize edilmiştir. Illouz 1977'de tekniğin tüm vücutta kullanımı için farklı kanüller ve ekipmanlar geliştirmiştir. Illouz ayrıca aspirasyondan önce bölgeye

tümesan sıvı infiltrasyonu yapılan ıslak liposakşın tekniğini de tanımlamıştır (109). Daha sonraki yıllarda infiltrasyon solüsyonunun içeriği ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır.

Teknolojinin gelişimiyle konvansiyonel liposakşın sistemlerinin yanında yeni liposakşın sistemleri de gelişmiştir. Zocchi tarafından 1992'de ultrasonik liposakşın tanıtılmıştır. Bu teknikte liposakşın yapılacak alana uygulanan ultrason enerjisinin termal ve mekanik etkisinden yararlanarak yağ dokunun daha iyi parçalanması ve daha kolay aspire edilmesi amaçlanmıştır (110). Başlarda geniş kabul görmesine karşın cilt yanıkları ve seromalar nedeniyle terk edilmiştir (111). Daha sonraları bu sorunları önlemek amacıyla geliştirilen ikinci ve üçüncü jenerasyon ultrasonik liposakşın cihazları kullanıma girmiştir.

Ayrıca Apfelberg ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda lazer yardımcı liposakşın tariflenmiştir. Burada da lazer enerjisi yardımıyla yağ dokunun parçalanması amaçlanmaktadır (112).

Bizim çalışmamızda ultrason yardımcı liposakşın (UYL) ve vakum yardımcı (konvansiyonel) liposakşın (VYL) kullanılmıştır.

2.2.3.Ultrasonik liposakşın tanımı ve fiziği

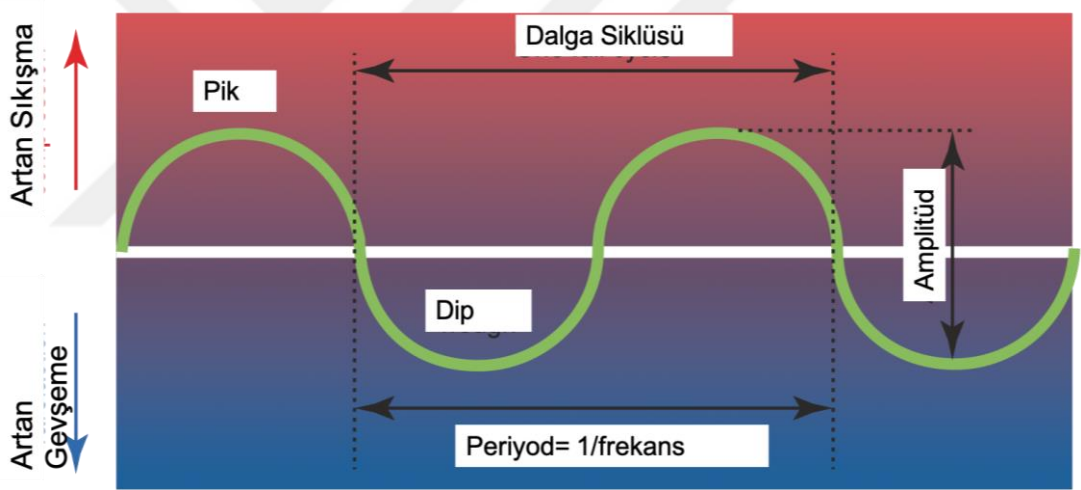
Bir tür mekanik enerji olan ses madde içinde ilerleyen bir basınç dalgasıdır. Ses dalgası ilerlerken yüksek basınç ve alçak basınç bölgeleri oluşturur. Bu basınç farkları madde partiküllerinde sıkışma ve gevşeme etkisi yaratır. Dalga amplitüdü ne

kadar büyükse bu sıkışma ve gevşeme etkisi de o kadar büyük olacaktır (Şekil 4)

Ultrason insan kulağının duyma eşiğinin üzerinde olan frekanslardaki (20000-1000000 Hz) ses dalgalarına verilen addır. İlk olarak 1880 de piezoelektrik etki tanımı yapılmıştır. Piezo Yunanca basınç sözcüğünden gelmektedir. Piezoelektrik terimi maddeye uygulanan basınca karşı bir elektriksel cevap oluşmasını temsil eder. İlerleyen yıllarda quartz kristalleri yardımıyla ultrason dalgaları oluşturabilen ve gelen ultrason dalgalarını algılayabilen cihazlar geliştirilmeye başlanmıştır. Yaklaşık 50 yıldır ultrasonik sistemler medikal alanda kullanılmaktadır (113, 114). Diş operasyonları, katarakt cerrahileri, beyin cerrahi ve genel cerrahi ameliyatları ilk kullanım alanlarıyken; 1992’de Zocchi tarafından tariflenen birinci nesil liposakşın cihazları ile plastik cerrahide de kullanımına başlanmıştır. Zocchi tarafından burada çalışma prensibi şöyle açıklanmıştır: Akustik frekansın hücrelerin moleküller arası kuvvetlerini bozduğu ve kavitasyonu indüklediği; ultrason dalgalarının sıkıştırma ve genişleme döngüleri üreterek, dokuların aynı anda genişlemelerine ve sıkıştırılmalarına neden olduğu, sonuçta çevre dokuların patlamasına neden olduğu ve yağ dokusunun emülsifiye hale gelmesini sağladığı şeklindedir. Bu işlemin esas olarak yağ dokusunda meydana geldiği kas, fasya ve sinir dokularının korunduğu belirtilmiştir (110).

Daha sonraki yayınlarda ultrasonik enerjisinin etkinliğini iki fenomen üzerinden sağladığı bildirilmiştir. Bunlar gaz baloncuklarının yarattığı kavitasyon ve akustik dalga etkisidir. Kavitasyon etkisinde tümesan solüsyon içerisinde denge halinde bulunan çözünmüş gaz partiküllerinin ultrason dalgalarının yarattığı itme-çekme etkisiyle diffüzyon dengesi bozulur. Boyutları artmaya başlar. Buna rektifiye

difüzyon adı verilir. Gaz baloncuklarının 5-10 mikrondan 180 mikrona kadar büyüdüğü daha sonra da bunların küçük bir kısmının kollapsa uğrayarak termal bir enerji açığa çıkardığı diğer kısmının ise bir döngü halinde büyüüp küçülmeye devam ettiği bildirilmiştir. Bu etki yağ hücrelerini birbirlerinden ayırarak kavitasyon oluşturur (Şekil 5). Diğer etki de prob hareketi ile oluşan akustik dalgaların birbirlerine zayıf olarak bağlı olan yağ hücrelerini ayırmasıyla gerçekleşir. Damar, kas gibi doku hücreleri daha sıkı hücrelerarası bağlantılarla bağlı olduğundan ultrason enerjisi bu dokulara zarar vermez (115).

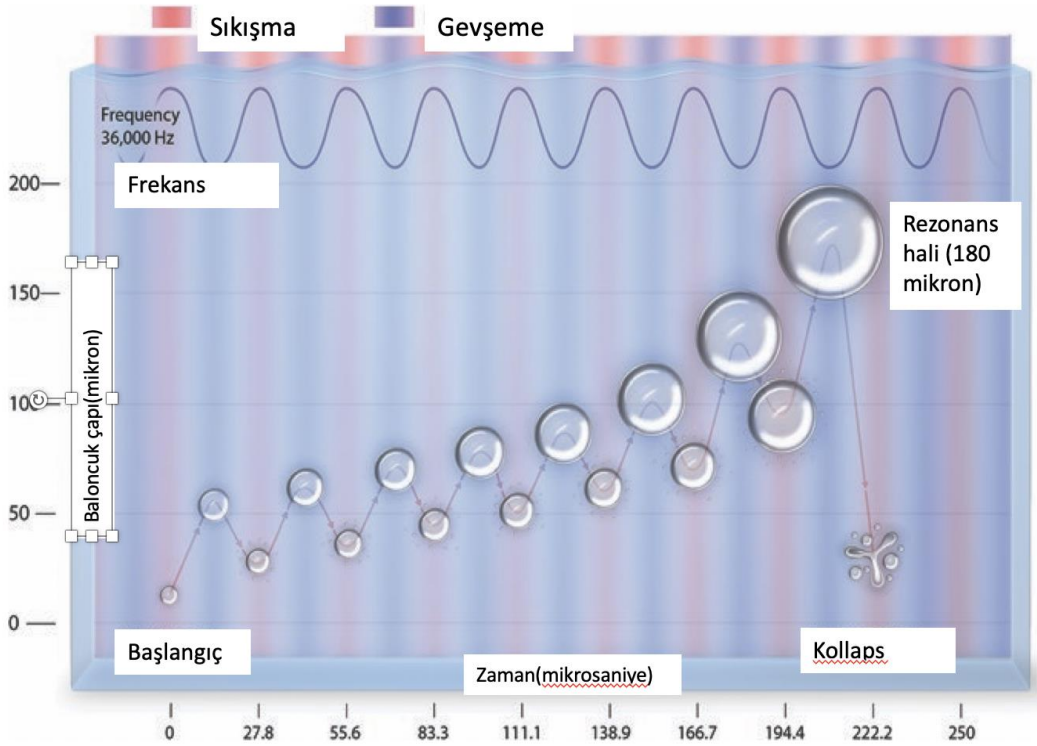


Şekil 4: Ses dalgasının sıkışma ve gevşeme etkisinin periyod, amplitüd ve dalga siklusu ile ilişkisi

Kaynak: Garcia Jr, Onelio. Ultrasound-Assisted Liposuction: Current Concepts and Techniques. Springer Nature, 2019

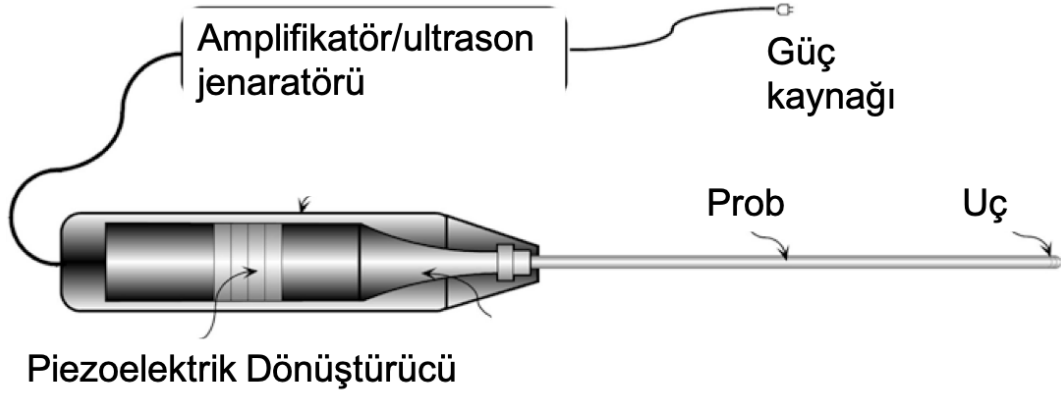
Zamanla bazı özellikleri geliştirilerek günümüzde üçüncü nesil ultrasonik liposakşın cihazları kullanılmaktadır. Tüm ultrasonik cerrahi sistemleri, doku parçalanması, doku kesimi veya doku pıhtılaşması gibi istenen cerrahi etkiyi elde etmek için ultrasonik frekanslı titreşimli metal bir prob veya belirli bir tasarıma sahip kanül kullanır. Liposakşın cerrahilerinde proplar yardımıyla oluşturulan ultrason dalgaları

internal olarak uygulanarak yağ dokunun parçalanması amacıyla kullanılmaktadır (Şekil 6). Verilen toplam güç kullanılan prob çapı, prob üzerindeki oluk sayısı, vibrasyon amplitüdü ya da çalışma modu (devamlı, aralıklı) değiştirilerek ayarlanabilmektedir. Cihaz üzerinde bulunan amplitüd ayarı değiştirildiğinde prob ucunun salınım genişliği değişmektedir. %100 amplitüdde salınım genişliği yaklaşık $75\mu\text{m}$ 'dir (116). Cihaz daha yüksek güçte kullanılarak dirençli, fibröz ya da daha yüzeysel yağ dokuların efektif ve homojen olarak parçalanması ile daha yüksek oranda ve simetrik olarak cilt altı yağ doku incelmeleri ve şekillendirme sağlanabilmektedir (116). Ancak bunun sağlanabilmesi için yağ dokuya daha yüksek enerji uygulamak gerekmektedir. Bu da eksize edilen lipoaspirat greft olarak kullanılmak istenirse “yüksek ultrason enerjisine maruz kalan hücrelerin sağkalımı nasıl olacaktır” sorusunu akla getirmektedir.



Şekil 5: Rektifiye difüzyon resimlemesi

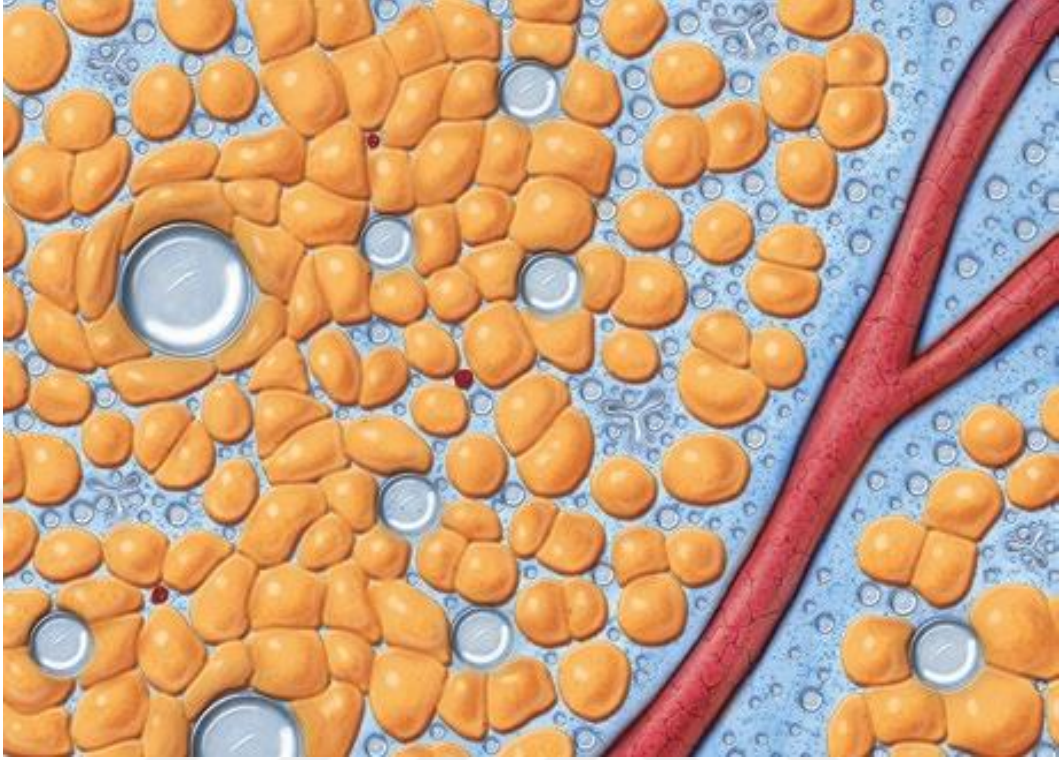
Kaynak: Garcia Jr, Onelio. Ultrasound-Assisted Liposuction: Current Concepts and Techniques. Springer Nature, 2019



Şekil 6: Ultrasonik cerrahi sistemin temel bileşenleri

Kaynak: Garcia Jr, Onelio. Ultrasound-Assisted Liposuction: Current Concepts and Techniques. Springer Nature, 2019

İşlem liposakşın planlanan bölgeye tümesan solüsyon infiltrasyonu ile başlar. Yüzeysel yağ doku tabakasında da çalışılacaksa hem derin hem de yüzeysel katmanlara sıvı infiltrasyonu yapılır. Yapılan bu infiltrasyon sıvısında çözülmüş olarak bulunan 5-10 mikron boyutlu gaz partikülleri yağ hücreleri arasına dağılır. Bölgeye göre seçilen problarla uygun miktarda ultrason enerjisi verildiğinde ultrasonik dalgaların sıkıştırma ve gevşetme etkisi bu gaz partikülleri genişleyip küçülmeye başlar. Bu etki yağ hücrelerinin birbirlerinden ayrılarak emülsifiye olması ile sonuçlanır (115). Yağ hücreleri içerisinde gaz bulunmadığından yağ hücre bütünlüğü korunur (20) (Şekil 7). Daha sonrada vakum yardımcı kanüller ile parçalanmış yağın aspirasyonu yapılır.



Şekil 7: Yağ hücreleri arasında bulunan ultrason enerjisi ile aktive olmuş gaz partikülleri gösteren çizim

Kaynak: Garcia Jr, Onelio. Ultrasound-Assisted Liposuction: Current Concepts and Techniques. Springer Nature, 2019

2.2.4. Ultrasonik liposakşın avantajları ve dezavantajları

Konvansiyonel liposakşında genellikle işlem karın duvarı scarpa fasyası komşuluğundaki derin planda gerçekleştirilir. Daha yüzeysel planlarda yapıldığında kontür düzensizlikleri, fibrozis, seroma, hiperpigmentasyon gibi komplikasyon sıklıkları artmaktadır (117, 118). Ultrason yardımıyla yağ dokuların emülsifiye hale getirilebilmesi daha fibröz yapıda olan yüzeysel yağ dokularında ve sekonder liposakşın olgularının fibrotik dokularında daha simetrik ve kontrollü bir inceltme yapılmasına olanak sağlamıştır. Konvansiyonel liposakşınla kıyaslandığında kontür düzensizliklerinden daha iyi korunarak subdermal liposakşın yapmak mümkün

olmuştur. Ultrason yardımlı sistemler günümüzde “Hi-Def” olarak adlandırılan, ciltaltındaki yağları şekillendirere musküler görünüm yaratmayı amaçlayan teknik için de sıkça tercih edilmektedir (119).

Navy ve Vanek tarafından tek körlü randomize prospektif çalışmada UYL ve VYL kıyaslanmıştır. UYL yapılan hastalarda ciltte %53 daha fazla sıkılaşıma ve lipoaspiratta %26 daha düşük hematokrit saptanmıştır. Postoperatif ağrı, şişlik, hasta ve doktorun tatmini açısından fark saptanmamıştır (120).

Garcia ve Nahan tarafından VYL da UYL’a göre lipoaspiratın hematokriti 7,5 kat yüksek saptanmıştır. Burdan UYL’ın vasküler yapıyı daha iyi koruduğu sonucu çıkarılmıştır (121).

Rocrich ve ark. UYL’ın jinekomasti tedavisinde VYL’dan daha etkili olduğunu savunmuşlardır. UYL ve VYL da sırasıyla revizyon oranları %19 ve %2, açık cerrahi eksizyon ihtiyacı %39 ve %25 bulunmuştur (122).

Bazı çalışmalarda UYL’da seroma oranlarının %29’lara kadar çıktığı ancak VYL’da %1’den az olduğu bildirilmiştir. Bu farkın özellikle yüzeysel planda fazla çalışılan hastalarda yüzeysel lenfatiklerin zarar görmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (123, 124).

Ayrıca VYL’da olmayan UYL’a özgü bir komplikasyon da termal cilt yanıklarıdır. Danila ve ark. çalışmalarında UYL ile “Hi-Def” tekniği uygulanan 417 hasta komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Üç (%0,71) hastada ciltte yanık görülmüştür. Bu çalışmada en sık komplikasyon %66 oranında görülen hiperpigmentasyondur. Ancak kalıcı hiperpigmentasyon %6 hastada görülmüştür.

UYL'nın birçok avantajı olmakla birlikte önemli komplikasyonları da vardır. Kullanımı için uygun hasta seçimi, uygun planlama, cerrahi tecrübe gerekmektedir.

2.3. Ultrasonik liposakşınla elde edilen yağın greft olarak kullanımı

Liposakşın işleminin yaygınlaşmasıyla beri buradan elde edilen lipoaspiratlar da yağ grefti olarak vücudun çeşitli bölgelerinde kullanılmaktadır. UYL'nın popülerize olması ile birlikte elde edilen lipoaspiratlar da yağ grefti olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu nedenle de ultrason enerjisinin adipositler, kök hücreler ve mezenkimal hücreler üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Rohrich ve ark. tarafından 2000 yılında yaptıkları çalışmada ultrason enerjisinin uygulandığı bölgede ısı oluşturarak termal hasar oluşturacağı varsayımı üzerinden VYL ve UYL uygulanan hastaların lipoaspiratlarının içeriğini karşılaştırmışlardır. Histolojik incelemede hücresel bozukluk VYL'da %10 iken UYL'de %80 lerde saptanmıştır. Yine UYL ile elde edilen lipoaspirat örneklerindeki hücrelerde termal hasar saptanmıştır (125).

Schafer ve ark. tarafından 2002 yılında kullanıma giren üçüncü nesil UYL sistemi VASER ile uygulama sonrası akut adiposit sağkalımı değerlendirilmiştir. İn vitro olarak yapılan lipoliz incelemesinde metabolik olarak aktif hücre oranı %85 olarak bulunmuştur. Histolojik incelemede ise UYL ile alınan örneklerde belirgin yapısal bozulma olmadığı belirtilmiştir (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A.Ş. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 23.09.2019 tarihli toplantıda **396** kod numarası ile etik kurul onayı almış olup, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A.Ş.'nde gerçekleştirildi. Çalışmada altı haftalık toplam ağırlıkları 40-50 gram olan CD1 Nude dişi fareler kullanıldı. Deney beş ana grup olacak şekilde planlandı. İnsan abdominoplasti eksizyon materyalinden elde edile lipoaspiratlar in vitro ve in vivo olarak değerlendirildi. İn vitro değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. de gerçekleştirildi. İn vivo çalışma için ise toplam 15 adet deney hayvanı kullanıldı. Hayvanların sırtının sol ve sağ yarısına yağ transferi gerçekleştirildi. Her grup için altı örneklem alanı elde edilmiş oldu.

3.1. Gruplar ve Açıklamaları

Eksize edilecek insan abdominoplasti materyalinde gruplara ait alanlar hazırlandı. Ultrasonik enerji transferi için üçüncü nesil UAL'lerden olan VASER cihazı kullanıldı.

Grup 1 aralıklı ultrasonik mod ve yüzde 50 amplitüdde ultrasonik enerji verilerek elde edilen yağ grefti,

Grup 2 devamlı ultrasonik mod ve yüzde 50 amplitüdde ultrasonik enerji verilerek elde edilen yağ grefti,

Grup 3 aralıklı ultrasonik mod ve yüzde 90 amplitüdde ultrasonik enerji verilerek elde edilen yağ grefti,

Grup 4 devamlı ultrasonik mod ve yüzde 90 amplitüdde ultrasonik enerji verilerek elde edilen yağ grefti

Grup 5 ultrason enerjisi verilmeden konvansiyonel teknikle elde edilen yağ grefti olarak belirlendi.

Enerji uygulamaları literatürdeki çalışmalara benzer şekilde 60 saniye olarak uygulandı.

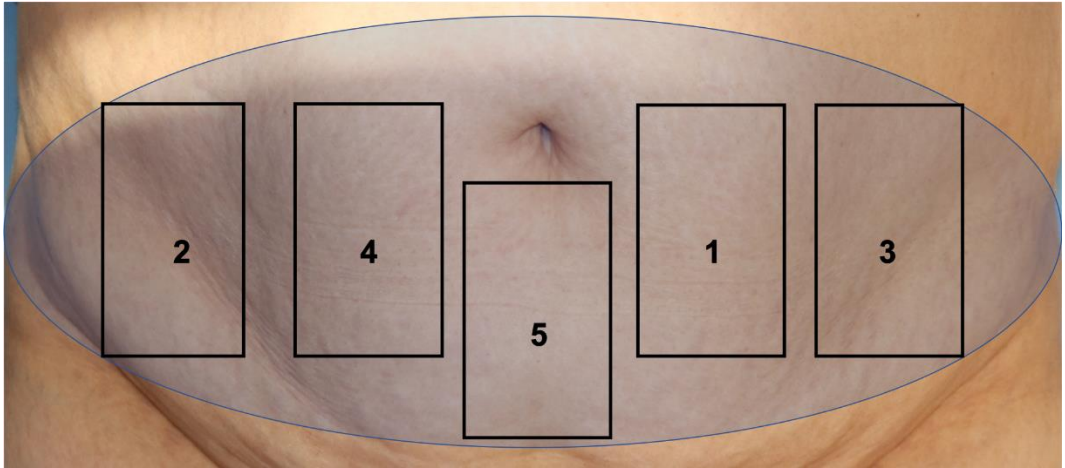
Tablo 1: Deney Grupları

	Teknik	Vibrasyon Amplitüdü	Örneklem sayısı (in vivo)	Güç (joule/s)
Grup 1	VASER aralıklı mod	50	6	8
Grup 2	VASER devamlı mod	50	6	16
Grup 3	VASER aralıklı mod	90	6	13
Grup 4	VASER devamlı mod	90	6	26
Grup 5	Konvansiyonel L/S	-	6	-

Tüm gruplar için in vitro çalışma elde edildikten hemen sonra yapıldı. İn vivo çalışma için CD1 nude fareler yağ transferinden altı hafta sonra intrakardiyak kan alınarak kurban edilerek, sırtın sol ve sağ tarafından çıkarılan yağ örneklerinin morfolojik ve histolojik ve immünohistokimyasal incelemesi yapıldı.

3.2. Yağ greftlerinin elde edilmesi

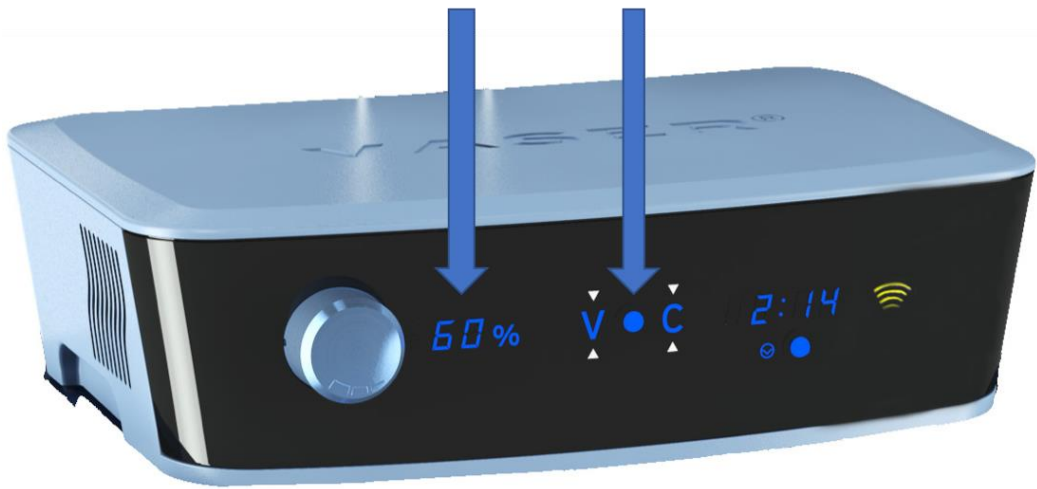
Çalışmada kronik lipodistrofiye sebep olacak hastalığı bulunmayan 45 yaş altında, beden kitle indeksi 30'un altında olan hastanın abdominoplasti operasyonunda eksize edilen cilt ve cilt altı yağ dokuları kullanılmıştır. İşlemler UYL ve VYL ile elde edilen yağın greft olarak kullanımını rutin pratikte uygulanış şekline benzer olarak planlanmıştır. Abdominoplasti flebi üzerinde eşit boyutlu olarak tasarlanan 5 alana gruplar randomize olarak dağıtılmıştır. (şekil 8) Tüm işlemler supraskarpal olarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak işlem uygulanacak alanlara tüm gruplarda 100 cc infiltrasyon sıvısı 14G çok delikli künt uçlu infiltrasyon kanülü ile verilmiştir. İnfiltrasyon sıvısı 1000 ml ringer laktat içerisinde 25 cc %2'lik lidokain ve 1 mg epinefrin konularak hazırlanmıştır. Daha sonra Grup 1,2,3 ve 4 için ultrasonik enerji uygulamaları, Grup 5 için klinik pratikte uygulanan 8-10 dakikalık bekleme süresi tatbik edilmiştir.



Şekil 8: Yağ greftlerinin elde edildiği flepte grupların yerleşimini şematize eden görsel

3.2.1. Ultrasonik enerji düzeylerinin saptanması ve aktarımı

Ultrasonik enerjinin yağ dokuya transferi için üçüncü nesil UYL olan VASER cihazı kullanılmıştır. Enerji transferi için 2,2-4,5 mm çap aralığı ve 1-5 arasında uçtaki oluk sayısı seçeneği bulunan problardan, klinik kullanımda geniş yeri olan literatürde sıkça önerilen 3,7 mm çap ve üç oluklu prob tercih edilmiştir. Cihaz üzerinde aralıklı ve devamlı olmak üzere iki enerji transfer modu bulunmaktadır. Ayrıca yüzde 0-100 arasında onar onar artan vibrasyon amplitüdünü seçimi yapılabilmektedir. Prob çapını artırmak birim zamanda verilen enerji miktarını artırmaktadır. Oluk sayısı artışı ise prob ucundaki enerjiyi dağıtarak tek noktadan yüksek enerji uygulanmasını önlemektedir. Devamlı mod aralıklı moda göre daha yüksek enerji transferi yapmaktadır. Yüksek amplitüd de düşük amplitüde göre daha yüksek enerji transferi yapmaktadır. Aralıklı mod kullanıldığında uygulama yapılan zamanın yarısında ultrasonik enerji transferi yapılmamaktadır. Yani sadece devamlı moddan aralıklı moda geçmek enerjiyi yarı yarıya azaltacaktır (116).



Şekil 9: Ultrasonik Enerji Düzeyi Ayarlanması Vibrasyon amplitüdünü seçimi ve devamlı/aralıklı mod seçimi (soldaki ol amplitüdünü sağdaki ok modu göstermektedir)

VASER aracılığı ile elde edilen yağ greftleri ile yapılan daha önceki viabilite çalışmalarında enerji transfer protokolü olarak aralıklı mod ve yüzde 50-60 vibrasyon amplitüdü seçimi kullanılmıştır. Prob seçimi olarak ise 2,9 mm ve 3,7 mm çaplı iki ya da üç oluklu olanlar tercih edilmiştir (18, 20).



Şekil 10: Ultrasonik enerji aktarımında kullanılan probalar. Çalışmamızda kullanılan 3,7 mm çaplı üç oluklu prob (ortada)

Klinik kullanımda daha etkili liposakşın sonuçları elde etmek için devamlı mod ve daha yüksek amplitüdü tercih edilebilir. Bu nedenlerle çalışmamızda grupları aralıklı mod, devamlı mod, yüzde 50 ve yüzde 90 vibrasyon amplitüdü kombinasyonlarından oluşturarak sağkalımı değerlendirdik. Yüzde 50 amplitüdü seçiminde prob ucundaki vibrasyon amplitüdü yaklaşık 50 mikrometre, yüzde 90 seçiminde ise yaklaşık 70 mikrometredir. Son grubu da kontrol grubu olması amacıyla konvansiyonel liposakşın ile oluşturduk.

Tablo 1’de sağ sütunda gruplara uygulanan prosedürün güç değerleri kantitatif olarak yaklaşık değerleri ile verilmiştir. Değerler Cimino ve ark. tarafından ultrasonic liposakşın cihazlarını ve prob özelliklerini değerlendiren çalışma yardımıyla bulunmuştur (116).

Grup 1,2,3 ve 4’e yukarda belirtilen prosedürlerle ultrason enerjileri 100 cc infiltrasyon sıvısına karşılık önerilen süre olan 60 saniye boyunca uygulanmıştır. Konvansiyonel liposakşın yapılan Grup 5’te ise infiltrasyon sonrası 10 dakika beklenmiştir.

3.2.2. Yağ greftinin aspirasyonu ve hazırlanması

Aspirasyon işlemi 3 mm çaplı 30 cm uzunluğunda  delikli künt kanüller ile maksimum 400 mmHg aspirasyon basıncında yapılmıştır. Her grup için yaklaşık 50 er cc lipoaspirat elde edilmiştir. Elde edilen lipoaspiratlar klinik kullanıma benzer şekilde yoğunluk farkı ve yerçekiminden yararlanarak 30 dakika statik bekletme ile ayrıştırılmıştır. Bu aspiratların bir kısmı hayvan deneyinde, kalan kısmı ise in vitro çalışmada kullanılmıştır.



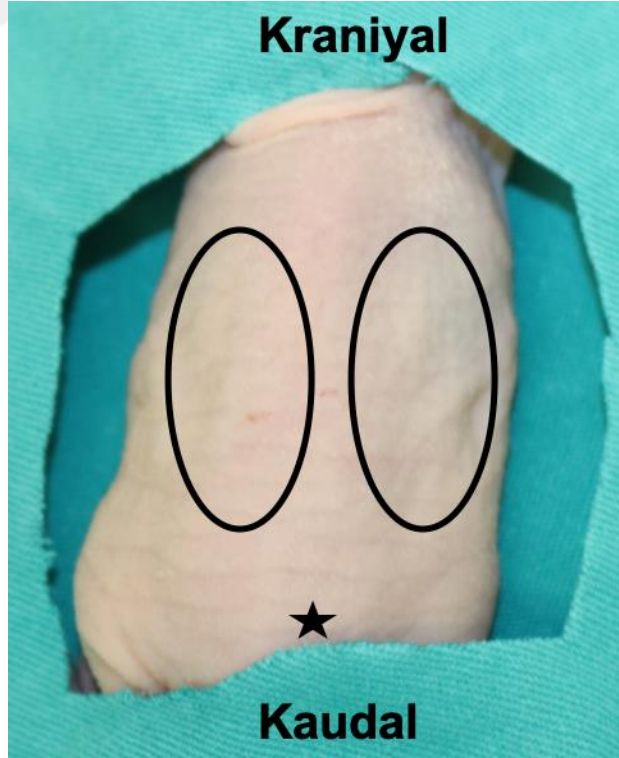
Şekil 11: Aspire edilen yağın yerçekimi etkisinden yararlanılarak sıvı kısmı ayrıldıktan sonraki görünümü

3.3. Cerrahi Prosedür

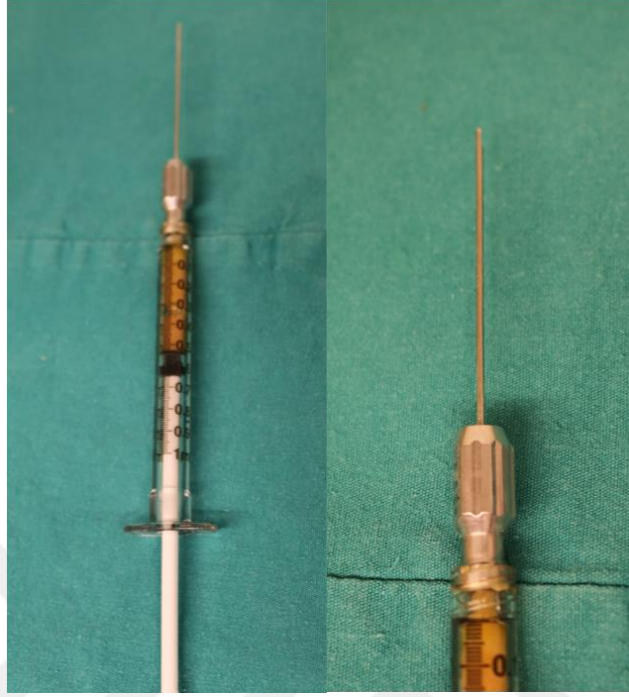
CD1 nude farelere uygulanan anestezi (intraperitoneal 50 mg/kg ketamin + 10 mg/kg xylazin enjeksiyonu) yeterli etkinliğe ulaşıncaya sırt bölgesi çalışma alanı olarak hazırlandı ve Octanisept (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Germany) ile antisepsi uygulandı. Gerekli durumlarda anestetik ilaç ek doz olarak verildi. Prone pozisyon verildi ve cerrahi alana steril örtüler uygulandı (Şekil 12). Sırt orta hat posteriorunda 20G iğne ucuyla delik açıldı (Şekil 12). Daha sonra 1 cc lik enjektörlere çekilmiş olan yağ greftleri her farenin flank bölgesinin sol ve sağ yarısına farklı gruba ait örnek verilecek şekilde 18G küt uçlu yağ enjeksiyon kanülü ile 0,5 cc hacimde yağ grefti subkutan olarak verildi. Kanül giriş deliğine dikiş koyulmasına ihtiyaç duyulmadı. İşlem sonlandırıldı. Fareler 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta olacak şekilde yem ve su verilerek barındırıldı.



Şekil 12: Anestezik enjeksiyonu sonrası CD1 Nude farenin yağ greftlemesi için prone pozisyonda hazırlanması



Şekil 13: CD1 Nude farelerin sırt bölgesinin cerrahi için antiseptik ile temizlenip steril olarak örtülmüş görünümü. Eliptik alanlar yağ enjeksiyonu yapılan bölgeleri, yıldız ise kanül giriş yerini göstermektedir.



Şekil 14: Enjeksiyon için 1 cc lik enjektöre aktarılmış olan yağ grefti ve 18G künt uçlu kanülün görünümü



Şekil 15: Farenin sırtına 0,5 cc sağa, 0,5 cc sola yağ enjeksiyonu yapılması sonrası görünüm

Altıncı haftanın sonunda fareler intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildikten sonra sırttaki yağ greftleri eksize edilerek morfolojik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Literatüre baktığımızda yağ grefti sağkalımı ile ilgili yapılan ksenogreft çalışmalarında transfer edilen yağ greft miktarları 0,1-2 ml arasında deney süreleri ise

2-24 hafta arasında değişmektedir. Kokai ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada immün yetmezlikli farede yağ greft deney modelini optimize ve standardize etmek amacıyla en uygun yağ greft miktarı ve uygun deney süresi bulunmaya çalışılmıştır. Farelerin dorsal flank bölgesine bilateral olarak 0,3 ml ve 1 ml yağ greftleri transfer edilmiştir. Denekler 3,6,12 ve 18. haftalarda fareler sakrifiye edilerek makroskopik ve histolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde 1 ml'lik örneklerde tutulan greft volümünün daha fazla olduğu ancak bunun viabiliteyle korele olmadığı gösterilmiştir. Küçük greftlerle kıyaslandığında büyük greftlerde santral nekrozun ve yağ vakuollerinin daha fazla olduğu, makrofaj aktivitesinin sadece periferde kaldığı rezidüel volümün absorbe olmasının 18. haftaya kadar devam ettiği gözlenmiştir. 6. ve 12. Haftalarda yapılan incelemelerde küçük volümlü greft inviabl dokulardan neredeyse tamamen temizlenmişken 1 ml'lik greftlerde büyük inviabl alanların varlığı saptanmıştır. Çalışma sonucunda greft volümü olarak 0,3 ml deney süresi olarak da 12 haftanın geçilmemesi önerilmiştir (126).

Merrifield ve ark. tarafından yapılan insan yağ ksenogreftlerinin özellikleri araştırılmıştır. Çalışmada atimik nude farelerin flank bölgelerine 0,1 ml (küçük) ve 1 ml (büyük) boyutlu yağ greftleri transfer edilerek 3 ve 12. haftalarda değerlendirmeler yapılmıştır. Histolojik, doku metabolizması (F-FDG) ve immün histokimyasal yöntemlerle greft viabilitesi, hücre orjini ve prodüktif aktivite değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda büyük greftlerde ultrasonla yapılan değerlendirmede volüm retansiyonunun daha iyi olduğu ancak histolojik olarak olarak viabilitenin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca büyük greftlerin viabilitesi 3 ve 12. haftalar arasında

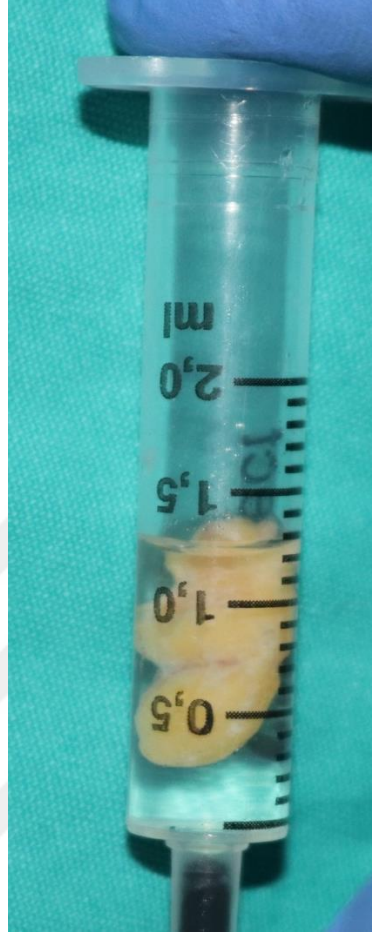
anlamli olarak değişirken, küçük greftlerin viabilitesinde 3 ve 12. haftalar arasında anlamli değişiklik olmamıştır (127).

Sunaga ve ark. tarafından nonvaskülarize yağ greft fizyolojisinin anlaşılması için biyoluminesan ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak yapılan çalışmada, 3-5 günde greft periferindeki adipositlerin sağkaldığı, adiposit kökenli kök hücrelerde proliferasyonun başladığı, 3 hafta içinde de adipositlere farklılaşmanın tamamladığı gösterilmiştir (128).

Özetle yukarıdaki literatür verilerinden de hareketle transfer edilecek greft hacmi olarak 0,5 ml deney süresi olarak da altı hafta belirlenmiştir.

3.4. Makroskobik değerlendirme

Farelerin sırtında enjekte edilmiş olan yağ dokuları diseksiyon ile izole edildi. Yağ dokuların hacim ve ağırlıkları ölçüldü. Hacim ölçümü için su taşıma yöntemi kullanıldı.



Şekil 16: Su taşıma yöntemiyle yağ hacminin ölçülmesi

3.5. Histolojik Değerlendirme

Yağ greftleri, nötral formaldehitle tespit edildi. Akarsuda yıkanan dokular, artan alkol serisiyle dehidratasyon sonrası, ksilolde şeffaflaştırma yapıldı. Parafine gömülen dokulardan 5 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, 60°C 'de iki saat deparafinize edildikten sonra ksilole alındı. Azalan alkol derişimleriyle ve distile suyla rehidrate edildi. Kesitler hematoxilen eozin ve Masson'un üçlü boyaması (Moslab, LOT:14082018) kullanılarak boyandı. Üçlü boyama basamakları kullanıcı talimatlarına göre şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Weigert demirli hematoksilenle 10 dakika boyandı.
2. Distile suyla yıkandıktan sonra Ponceu-asit fuksin ile 15 dakika boyandı.
3. Distile suyla yıkandıktan sonra 10 dakika fosfomolibdik- fosfotungstik asit solüsyonunda bekletildi.
4. Yıkanmadan anilin mavisine aktarılan kesitler 5 dakika boyandı.
5. Distile suyla yıkandı.
6. Alkol serisinde dehidrate edilen kesitler ksilole alındı. Entellan ile kapatıldı.

Kesitler iki histolog tarafından LEICA DM4000 görüntülü analiz sistemleriyle değerlendirildi. İncelemelerde doku bütünlüğü (yağ doku organizasyonunun çalışması ve çekirdekli yağ hücrelerinin kalitesi), kistik yapıların bulunması, inflamasyon, vasküler yapıların yoğunluğu, nekrotik dokuların varlığı ve fibrozis 1'den 5'e kadar puanlandı (1: minimal, 2: minimalden ortaya, 3: orta, 4: ortadan şiddetliye, 5: şiddetli) Fibrozis, kistik yapıların varlığı ve nekrotik dokuların varlığı skorları toplanarak hasar skoru (3-15) oluşturuldu (90, 126).

İmmünohistokimyasal Değerlendirme Yöntemi: Alınan dokular nötral formaldehitte tespit edildi. Akarsuda yıkanan dokular, artan alkol serisiyle dehidrasyon sonrası, ksilolde şeffaflaştırma yapıldı. Parafine gömülen dokulardan 5 mikrometre (μm) kalındığında kesitler alındı. Kesitler, 60°C'de 2 saat deparafinize edildikten sonra ksilole alındı. Azalan alkol derişimleriyle ve distile suyla rehidrate edildi. Antijenlerin açığa çıkarılması için tripsin antijen retrieval çözeltisiyle (TA-125-TF, Lot: ATR31414) 10 dk 37°C inkübe edildi. Fosfat tamponlu çözeltiyle (PBS) reaksiyon durduruldu. Hidrojen peroksit çözeltisiyle (TA-125-HP, Lot:HP46013) 15

dakika oda sıcaklığında bekletilerek endojen peroksidaz aktivitesi engellendi. PBS'le yıkanan kesitler, oda sıcaklığında 5 dakika spesifik olmayan antijen-antikor eşleşmesinin engellenmesi için UV blok solüsyonu (TP-125-HL, Lot: PHL250251) kullanıldı. Anti Perilipin A (1:200, bs-3789R, Lot:9309M3, TA-125-UD,UD45348) antikoruyla bir gece boyunca +4°C'de inkübe edildi. PBS'le yıkanan kesitler sekonder antikorla (TP-125-HL, Lot: PHL250251) 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. PBS'le yıkanarak 10 dakika streptavidin peroksidazla (TP-125-HL, Lot: PHL250251) inkübe edildi. PBS'le yıkanan kesitler 7 dakika AEC (TA125-HA, LOT: HA45338) solüsyonuyla inkübe edildi. Kesitle LEICA DM 4000 görüntülü analiz sistemleri ve ImageJ (NIH) ile birim alandaki (milimetrekaire) Anti Perilipin A ile boyanan adipositlerin sayısı belirlendi. (78)

3.6. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yürütüldü. Verilerin normallik sayısı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının karşılandığı koşullarda gruplar arası karşılaştırmalarda One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Normallik varsayımlarının karşılanmadığı koşullarda örneklem büyüklüğü de göz önüne alınarak gruplar arası karşılaştırmalarda One-Way ANOVA testinin nonparametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi, ikili gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplar için t-testinin nonparametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Makroskobik ve Morfolojik Bulgular

Dış bakıda Grup 3 ve Grup 4'e ait örneklerde yağ greftinin ciltte yarattığı projeksiyonun daha az olduğu görüldü. Yağ dokuların görece daha geniş alana difüze olma eğiliminde olduğu görüldü. Sakrifikasyon sonrası çıkarılan yağ dokuların makroskopik olarak iyi görünümde olduğu görüldü. Hacim ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Bunlara ilişkin ortalama değerler ve standart sapmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Yağ enjeksiyonundan altı hafta sonra hayvanlardan alınan yağ dokuların hacim ve ağırlık ölçümü

Gruplar	Hacim (cc) (Ortalama±ss)	Ağırlık (g) (Ortalama±ss)
Grup1	0,29±0,06	0,22±0,07
Grup2	0,25±0,08	0,19±0,04
Grup3	0,24±0,05	0,17±0,04
Grup4	0,22±0,02	0,16±0,008
Grup5	0,29±0,06	0,22±0,04
<i>p değeri</i>	0,187	0,234

Grup 1 ve 2'nin ve Grup 3 ve 4 ün kendi aralarında yapılan karşılaştırmada aynı hayvanlara verilen örnekler devamlı ve aralıklı modun sağkalım açısından

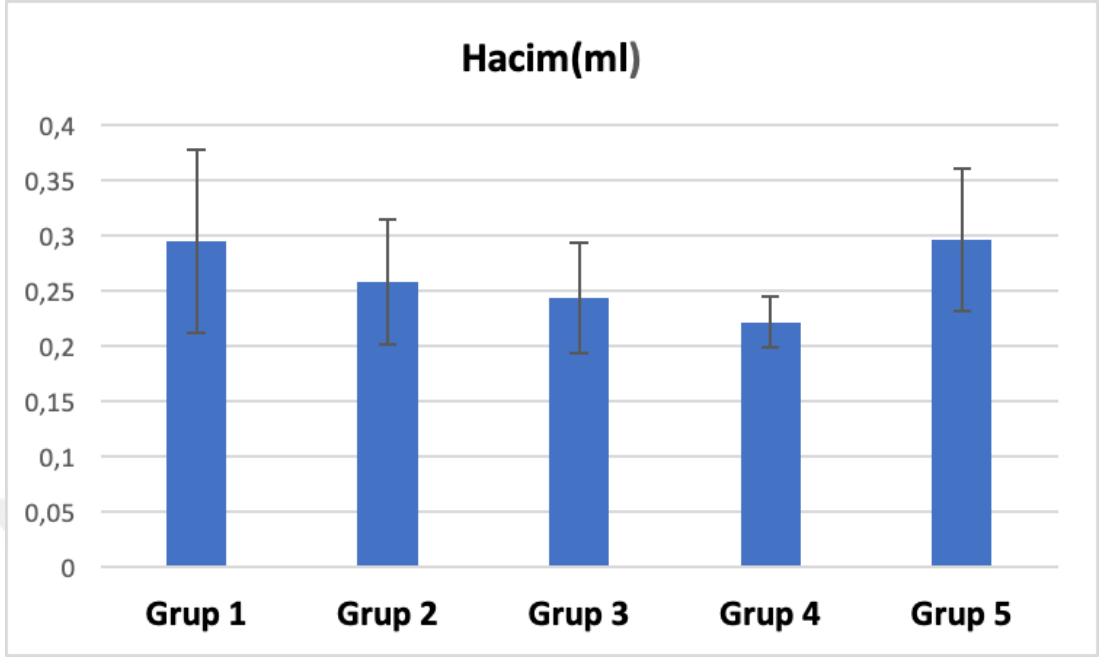
kıyaslanması amacıyla değerlendirildi. Bunlara ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4 ve 5’te verildi. Hacim ve ağırlık ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$)

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 2’ye ait örneklerin hacim ve ağırlık açısından ikili değerlendirmesi

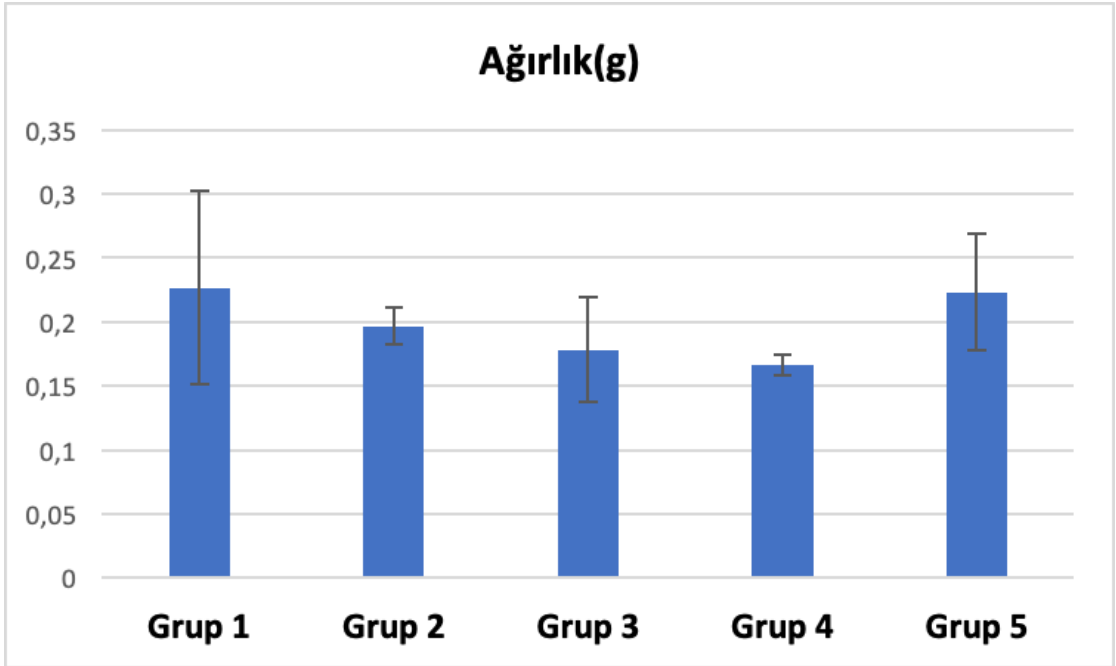
	Grup	N	Ortalama	Std. sapma	p
Hacim (cc)	Grup 1	6	,2950	,08264	0,328
	Grup 2	6	,2583	,05672	
Ağırlık (g)	Grup1	6	,2267	,07581	0,571
	Grup 2	6	,1967	,04590	

Tablo 4: Grup 3 ve Grup 4’e ait örneklerin hacim ve ağırlık açısından ikili değerlendirmesi

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Hacim (cc)	Grup 3	6	,2433	,05007	0,373
	Grup 4	6	,2217	,02317	
Ağırlık (g)	Grup 3	6	,1783	,04070	0,866
	Grup 4	6	,1667	,00816	



Şekil 17: CD1 Nude farelerden 6. hafta sonunda elde edilen yağ dokuların hacim grafiği



Şekil 18: CD1 Nude farelerden 6. hafta sonunda elde edilen yağ dokuların ağırlık grafiği



Şekil 19: Solda Grup1, sağda Grup 2'ye ait yağ greftini barındıran bir deneğin görünümü



Şekil 20: Solda Grup 3, sağda Grup 4'e ait yağ greftini barındıran bir deneğin görünümü



Şekil 21: Grup 5'e ait yağ greft örneği bulunan farenin görünümü

4.2. Histolojik Bulgular

Histolojik bulguların skorlanması sonucunda ortaya çıkan gruplara ait ortalama skorlar ve standart sapma değerleri Tablo 5 ve Tablo 6 'da verilmiştir.

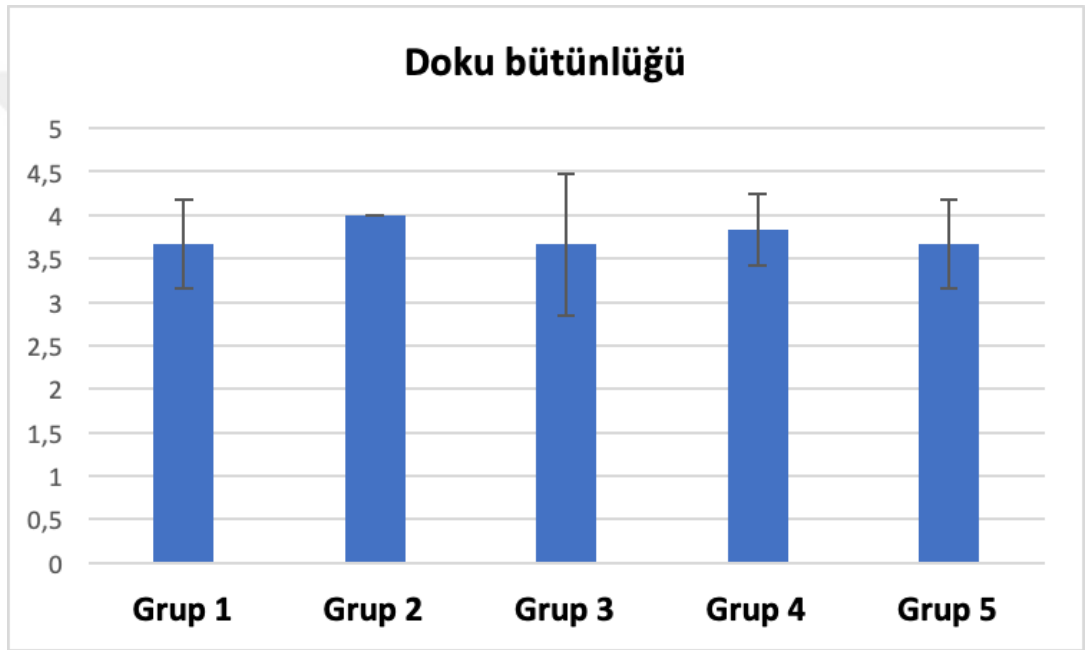
Tablo 5: 6. Hafta sonunda farelerden elde edilen yağ greft örneklerinin histolojik parametrelere göre skorlama sonucu

Gruplar	Doku bütünlüğü (Ortalama±ss)	Kistik yapıların bulunması (Ortalama±ss)	Nekrotik dokuların varlığı (Ortalama±ss)	Vasküler yapıların yoğunluğu (Ortalama±ss)	İnflamasyon (Ortalama±ss)	Fibrozis (Ortalama±ss)
Grup1	3,66±0,51	2,16±0,75	1,00±0,00	1,83±0,40	1,66±0,51	2,33±0,51
Grup2	4,00±0,00	1,50±0,54	1,00±0,00	2,00±0,89	1,16±0,40	2,33±0,51
Grup3	3,66±0,81	2,00±1,09	1,16±0,40	2,50±0,89	1,83±0,75	2,33±1,03
Grup4	3,83±0,51	2,16±0,75	1,16±0,40	1,33±0,51	1,16±0,40	1,50±0,54
Grup5	3,66±0,50	2,00±0,89	1,16±0,40	2,00±1,09	2,16±1,16	1,66±0,81
<i>p değeri</i>	0,632	0,538	0,709	0,206	0,109	0,110

Tablo 6: Yağ greftlerinin Fibrozis, Nekroz bulguları ve Kistik Yapıların bulunması skorlarının toplamından elde edilen hasar skorlarının değerlendirilmesi

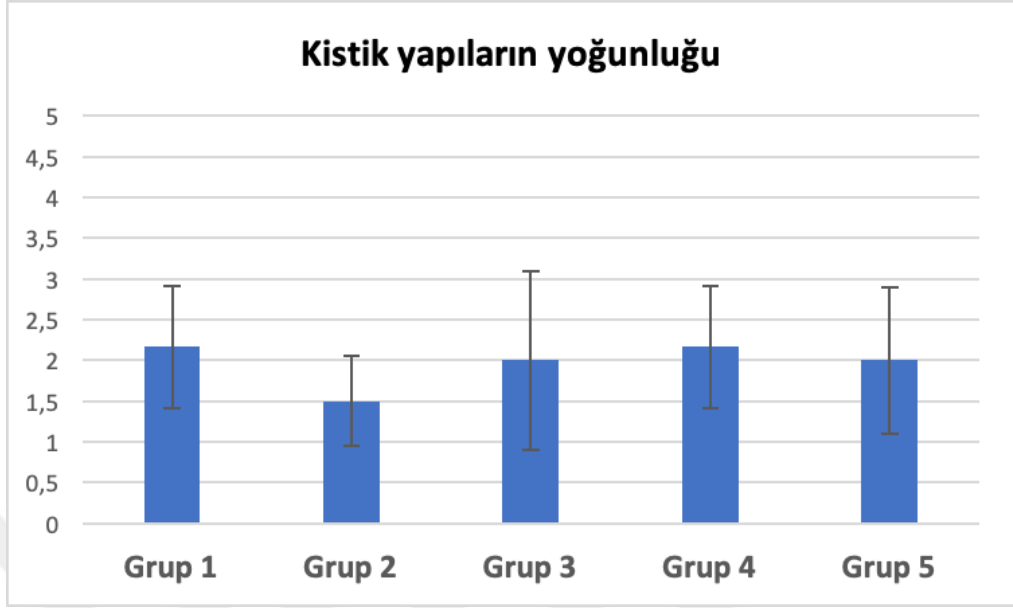
Gruplar	Hasar Skoru (Ortalama±ss)
Grup1	6,16±1,47
Grup2	5,00±0,89
Grup3	6,16±2,13
Grup4	4,83±1,16
Grup5	5,83±1,72
<i>p değeri</i>	0,340

Doku bütünlüğü: Histolojik değerlendirmede tüm gruplarda yağ doku bütünlüğünün orta-yüksek oranlarda birbirlerine benzer şekilde korunduğu izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,632$) Şekil 21’de gruplara ait doku bütünlüğünde korunma skorlaması sonuçları verilmiştir.



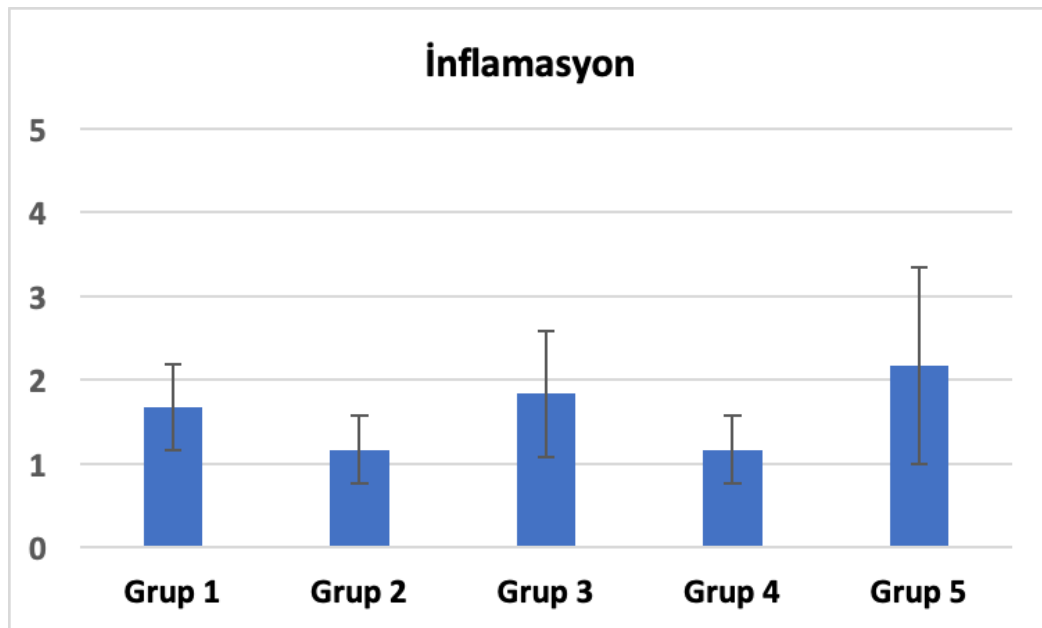
Şekil 22: Doku bütünlüğü skorunu gösteren grafik (Ortalama)

Kistik yapıların varlığı: Bütün gruplarda benzer oranlarda kistik yapı görülmüştür ($p=0,538$). Şekil 22’de kistik yapı yoğunluğu skorlaması sonuçları verilmiştir.



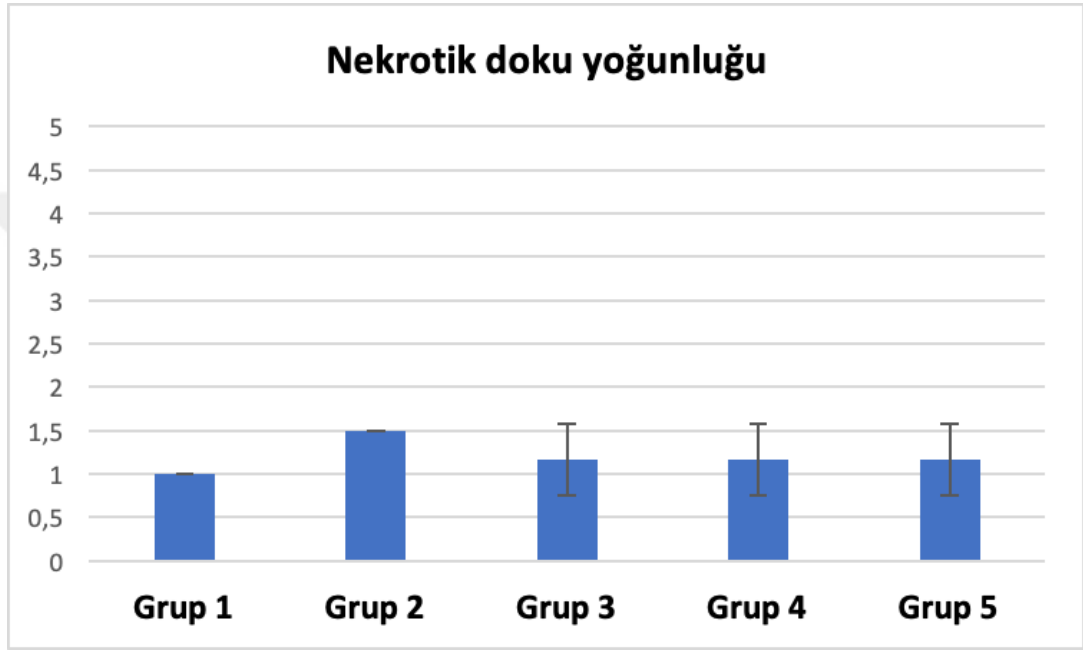
Şekil 23: Kistik yapıların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (Ortalama)

İnflamasyon bulguları skoru en yüksek grup 5'te görülmüş olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,105$). Şekil 23'de gruplara ait inflamasyon skorlaması sonuçları verilmiştir.



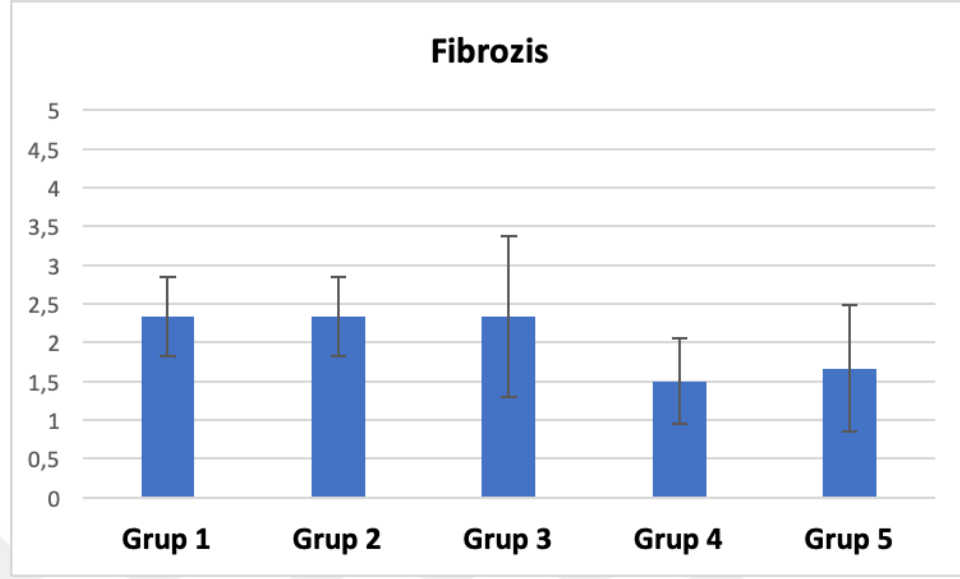
Şekil 24: İnflamasyon skorunu gösteren grafik (Ortalama)

Nekrotik dokuların yoğunluğu Bütün gruplarda benzer oranlarda nekrotik yapı görülmüştür ($p=0,709$). Şekil 24’de nekrotik doku yoğunluğu skorlaması sonuçları verilmiştir.



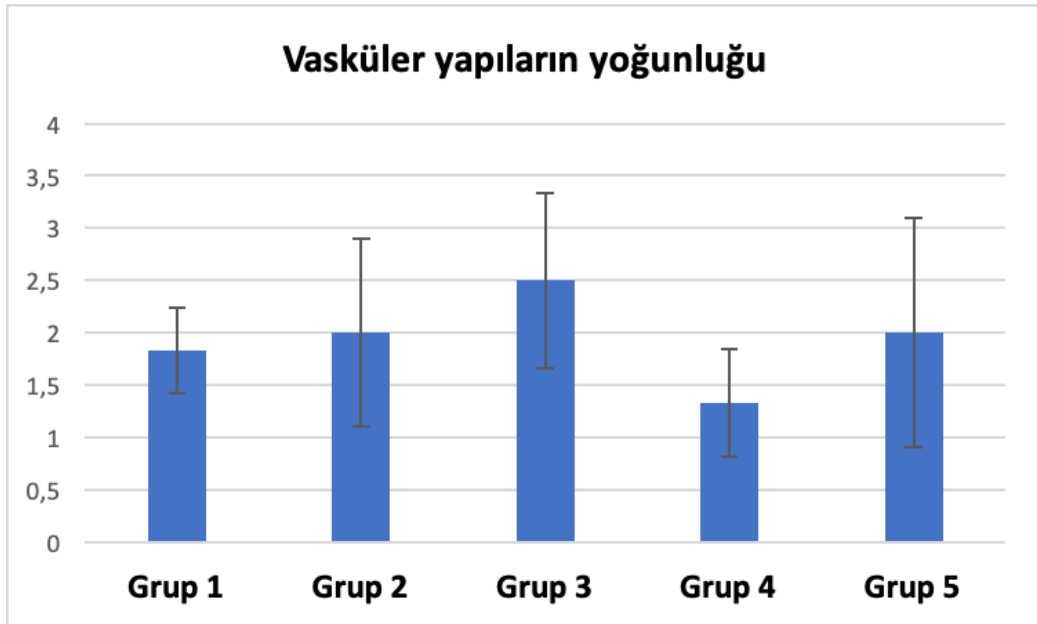
Şekil 25: Nekrotik dokuların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (Ortalama)

Fibrozis Grup 1,2 ve 3’te daha yüksek skorlar görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p =0,101$) Şekil 25’de gruplara ait fibrozis skorlaması sonuçları verilmiştir.



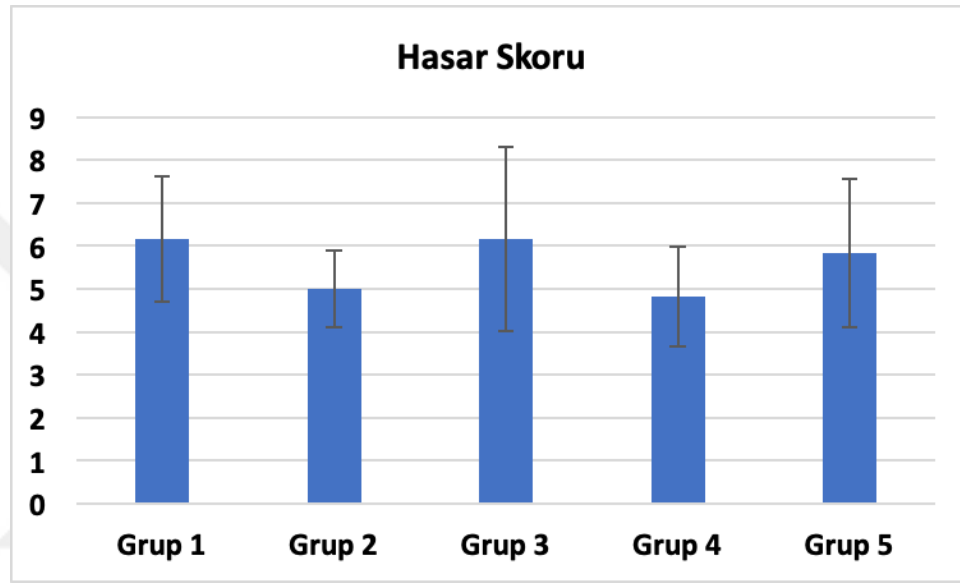
Şekil 26: Fibrozis skorunu gösteren grafik (ortalama)

Vasküler yapıların yoğunluğu En yüksek oran Grup 3'te en düşük oran Grup 4'te görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,206$) Şekil 26'da gruplara ait vasküler yapıların yoğunluğu skorlaması sonuçları verilmiştir.



Şekil 27: Vasküler yapıların yoğunluğu skorunu gösteren grafik (ortalama)

Hasar Skoru Fibrozis, kistik yapı yoğunluğu ve nekrotik doku yoğunluğu skorlarının yoğunluğu skorlarının toplamından elde edilen hasar skorunda gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,340) Şekil 27’de gruplara ait hasar skoru sonuçları verilmiştir.



Şekil 28: Hasar skoruna göre grupların kıyaslamasını gösteren grafik (ortalama)

Anti-Perilipin-1 Antikoru ile İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Tablo 7: İnsandan elde edilen yağ doku örneklerinin in vitro anti-perilipin-1 ile boyanma sonucu (perilipin pozitif hücre/mm²)

Grup1	136,21
Grup2	120,36
Grup3	118,67
Grup4	112,14
Grup5	142,32

İnsandan elde edilen yağ doku örneklerinin in vitro olarak perilipin pozitif hücre/ mm² şeklinde değerlendirmesi sonucu başlangıçta ortalama perilipin pozitif hücre sayılarının benzer olduğu görülmüştür.

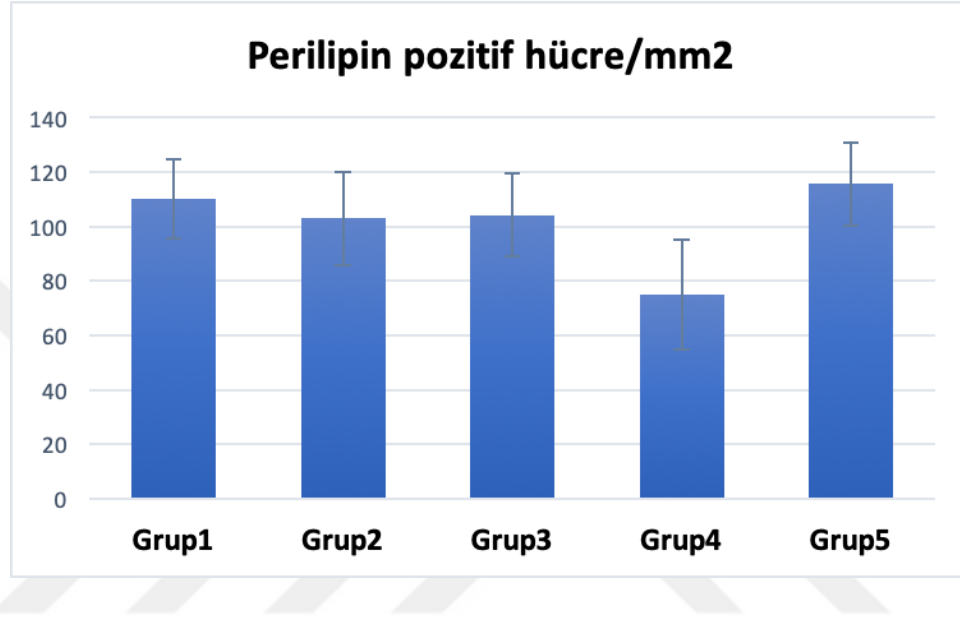
Tablo 8: 6. hafta sonucu farelerden elde edilen yağ dokuların perilipin-1 antikoru ile boyanma sonucu

	N	Ortalama	Std. sapma	Std. hata	Minimum	Maksimum
Grup1	6	110,3333	14,58310	5,95352	87,00	128,00
Grup2	6	103,0000	17,19302	7,01902	76,00	124,00
Grup3	6	104,1667	15,30251	6,24722	81,00	122,00
Grup4	6	75,0000	20,23858	8,26236	53,00	102,00
Grup5	6	115,6667	15,27962	6,23788	89,00	131,00
Total	30	101,6333	21,06555	3,84603	53,00	131,00
p değeri 0,003						

Tablo 9: Perilipinle yapılan boyama sonucunda oluşan farkın kaynağını bulmak amaçlı yapılan Bonferroni test sonucu

(I) grup	(J) grup	Ortalama fark (I-J)	Std. hata	Sig.	95% Güvenlik aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
Grup1	Grup2	7,33333	9,61076	1,000	-22,2505	36,9172
	Grup3	6,16667	9,61076	1,000	-23,4172	35,7505
	Grup4	35,33333*	9,61076	,009	5,7495	64,9172
	Grup5	-5,33333	9,61076	1,000	-34,9172	24,2505
Grup2	Grup1	-7,33333	9,61076	1,000	-36,9172	22,2505
	Grup3	-1,16667	9,61076	1,000	-30,7505	28,4172
	Grup4	28,00000	9,61076	,074	-1,5838	57,5838
	Grup5	-12,66667	9,61076	1,000	-42,2505	16,9172
Grup3	Grup1	-6,16667	9,61076	1,000	-35,7505	23,4172
	Grup2	1,16667	9,61076	1,000	-28,4172	30,7505
	Grup4	29,16667	9,61076	,056	-,4172	58,7505
	Grup5	-11,50000	9,61076	1,000	-41,0838	18,0838
Grup4	Grup1	-35,33333*	9,61076	,011	-64,9172	-5,7495
	Grup2	-28,00000	9,61076	,074	-57,5838	1,5838
	Grup3	-29,16667	9,61076	,056	-58,7505	,4172
	Grup5	-40,66667*	9,61076	,003	-70,2505	-11,0828
Grup5	Grup1	5,33333	9,61076	1,000	-24,2505	34,9172
	Grup2	12,66667	9,61076	1,000	-16,9172	42,2505
	Grup3	11,50000	9,61076	1,000	-18,0838	41,0838
	Grup4	40,66667*	9,61076	,003	11,0828	70,2505

Perilipin pozitif adiposit/ mm² değerleri gruplara göre anlamlı Şekilde değişmektedir (p<0.05). Grup 4'n (75±20,23) Grup 1 (110,3±14,5) ve Grup 5'ten (115,6±15,2) anlamlı Şekilde farklılaŐtıęı tespit edilmiştir (p<0.05).



Şekil 29: 6. hafta sonunda farelerden elde edilen yağ dokuların gruplara göre perilipin-1 pozitifliğini gösteren grafik

Özetle;

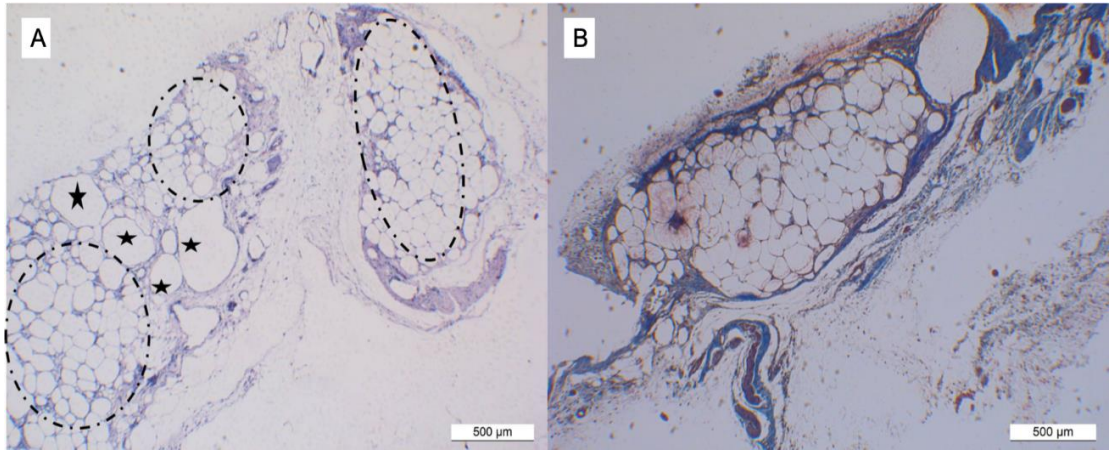
- * En yüksek hacim ve ağırlık değerleri Grup 1 ve 5'te en düşük değerler ise en yüksek enerji uygulaması yapılan grup 4 de görülmüştür. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).
- * Aynı hayvanların sol ve sağ flank bölgelerine transfer edilen grupların kendi içinde karŐılaŐtırılmasında Grup 1 Grup 2'ye göre daha yüksek hacim ve ağırlık değerleri göstermiştir. Grup 3'te grup 4'e göre daha yüksek hacim

ve ağırlık değerleri göstermiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

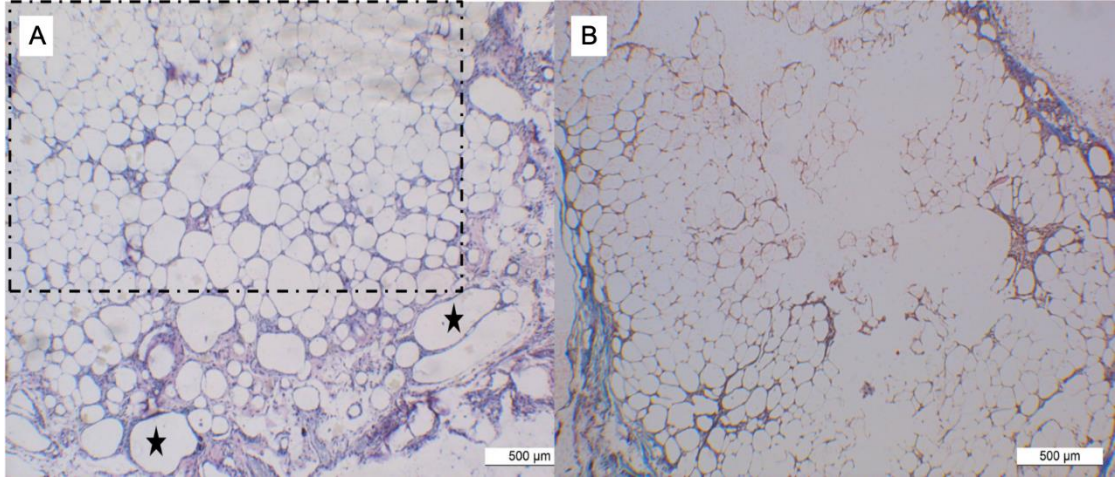
* Histolojik değerlendirme amaçlı toplamda yedi parametre üzerinden yapılan skorum sonucunda tüm gruplar arasında ve ikili incelenen gruplar içinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

* Anti-perilipin-1 antikoru ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede Grup 4'ün perilipin pozitif adiposit/ mm^2 sonucunun Grup 1 ve Grup 5'e göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,01$).

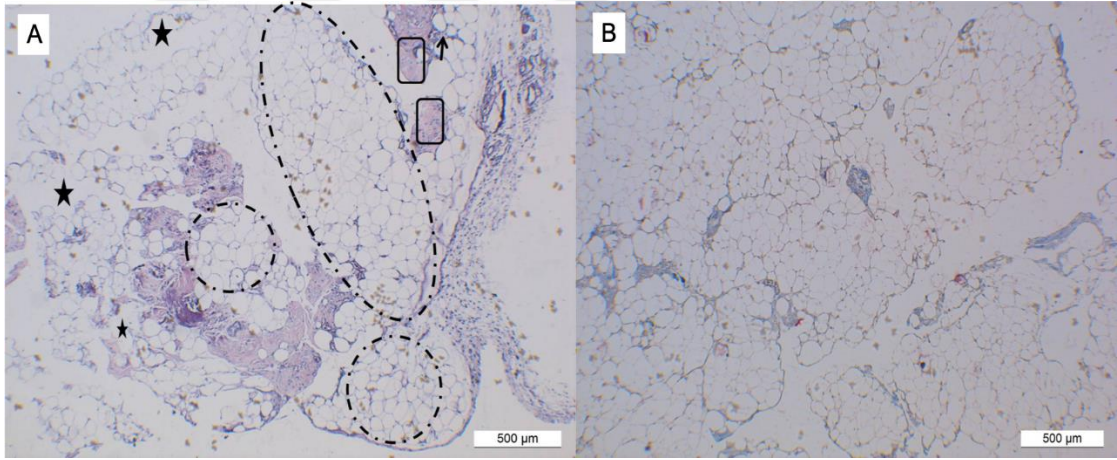
Sırasıyla Grup 1'den Grup 5'e histolojik kesitlerinden örnekler Şekil 29 ile Şekil 34 arasında verilmiştir. Öne çıkan diğer histolojik özelliklerden şekil açıklamalarında bahsedilmiştir.



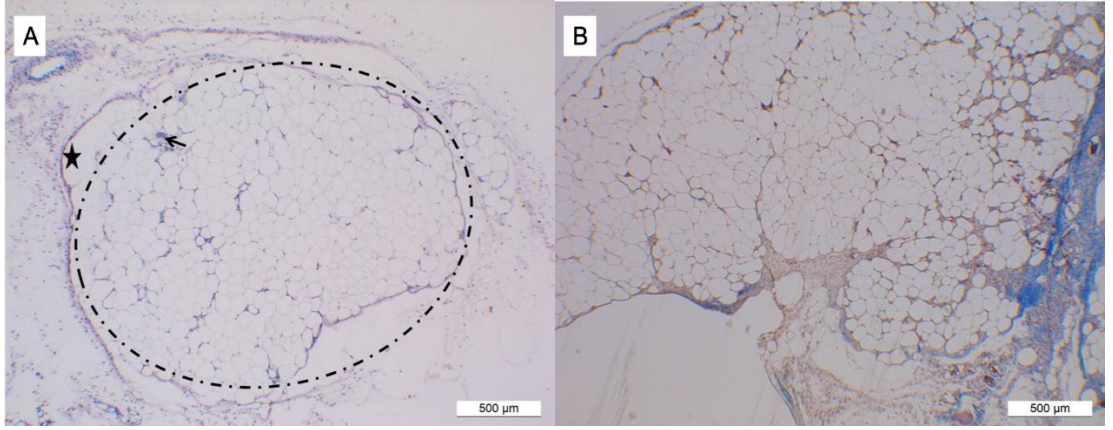
Şekil 30: (A) Grup 1'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) şeklinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve minimalden ortaya değişen şekilde (2) görülmüştür (B) Grup 1'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis orta şiddette değerlendirilmiştir (3).



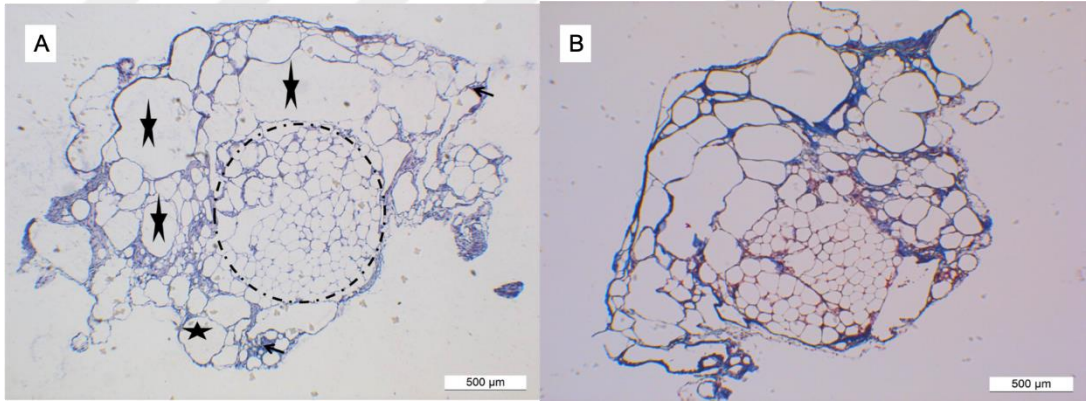
Şekil 31: (A) Grup 2'ye ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) şeklinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve minimalden ortaya değişen şekilde (2) görülmüştür (B) Grup 2'ye ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimaldir (1).



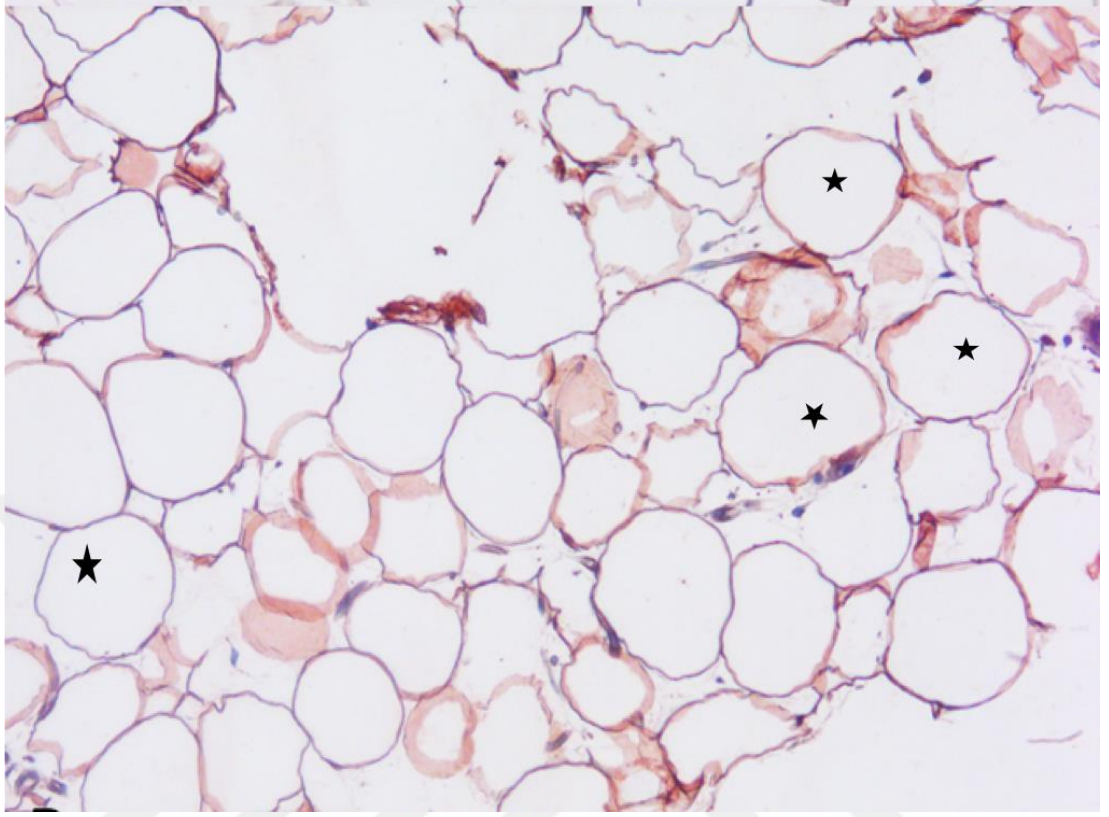
Şekil 32: (A) Grup 3'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, orta (3) şiddetinde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve orta (2) şiddetinde görülmüştür. İnflamasyon bölgeleri okla gösterilmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). Nekrotik alanlar düz çizgiyle çevrelenmiştir ve minimalden ortaya değişen şiddettedir (2) (B) Grup 3'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimalden ortaya değişen şiddettedir (2).



Şekil 33: (A) Grup 4'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, ortadan şiddetliye (4) değişen şekilde değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapı yıldızla işaretlenmiştir ve minimal (1) olarak görülmüştür. İnflamasyon bölgesi okla gösterilmiştir özellikle vasküler yapıların çevrelerinde izlenmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). Vasküler yapıların yoğunluğu ise orta şiddette (3) görülmüştür (B) Grup'4 e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis minimaldir (1).



Şekil 34: (A) Grup 5'e ait örnek (Hematoksilen eozin boyama). Yağ doku bütünlüğü, orta (3) olarak değerlendirilmiş kesik çizgiyle çevrelenmiştir. Kistik yapılar yıldızla işaretlenmiştir ve orta (3) şiddette görülmüştür. İnflamasyon bölgeleri okla gösterilmiştir. Minimalden ortaya değişen şiddettedir (2). (B) Grup 5'e ait örnek (Masson'un üçlü boyaması). Kollajen lifler mavi renkte görülmektedir. Fibrozis orta şiddette değerlendirilmiştir (3).



Şekil 35: Perilipin antikoru ile immunhistokimyasal boyama sonucu Perilipin pozitif boyanan oval şekilli canlı hücreler

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yağ greftinin eldesinden hemen sonra dokular in vitro olarak anti-perilipin-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Perilipin ile immünohistokimyasal boyama canlılığın kaybindan birkaç gün sonra negatifleştiğinden akut canlılık açısından net yorum yapılamamaktadır. Ancak başlangıçta örnekler arası pozitif boyanan hücre sayılarının benzer olduğunu görülmüştür (Tablo 7).

Altıncı hafta sonunda farelerden elde edilen yağ greftlerinin hacim ve ağırlık ölçümlerinde göreceli olarak en yüksek enerji verilen Grup 4 e ait örneklerin en düşük, enerji verilmeyen grup 5 ve en az enerji verilen grup 1 e ait örneklerin en yüksek hacim ve ağırlık değerlerine sahip olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da immünohistokimyasal verilerle birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek enerji uygulamalarının canlı hücre sayısını azaltarak uzun dönem yağ greft sağkalımını etkiliyor olabileceğini düşündürmüştür.

Grupların hematoksilen eosin ve masson trikrom ile yapılan rutin histolojik incelemesinde literatürdeki çalışmalarda da kullanılan skorlama sistemi kullanılmıştır. (90, 128) Doku bütünlüğü, kistik yapıların, nekrotik dokuların ve vasküler yapıların yoğunluğu, inflamasyon, fibrozis ve hasar skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Rohrich ve ark. tarafından internal ultrasonun histolojik etkilerini araştıran çalışmada yüzde 80'in üzerinde hücresel parçalanma ve hücrelerde termal likefaksiyon görülmüştür (125). Çalışmada kullanılan cihaza ve verilen enerjiye ait bilgi verilmemektedir. 2000 yılında yayınlanan bir çalışma olması ilk nesil

ultrasonik liposakşın cihazlarından biri olduğunu düşündürmektedir. Bu dönemde ultrasonik liposakşın yapılan hastalarda termal hasara bağlı yüksek komplikasyon oranları bildirilen çalışmalar mevcuttur (129, 130). Bu nedenle 2000 yılından sonra kullanıma giren üçüncü nesil ultrasonik liposakşın cihazlarında dokuya daha düşük enerji transferi yapılmaktadır (124, 131). Bizim çalışmamızda histolojik parametreler arasında fark olmaması termal hasarın daha az olmasına bağlanabilir.

Literatürde hücresel fonksiyon bozulduğu zaman bile rutin histolojik incelemenin normal olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da rutin histolojik incelemede anlamlı fark bulunmamasının bundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle hücresel canlılığı çok daha güvenilir şekilde gösteren anti-perilipin-1 antikoru ile immünohistokimyasal boyama yapılarak, rutin histoloji incelemesiyle kombine edilmiştir (132).

Anti-perilipin-1 ile yapılan boyamada pozitif boyanan canlı hücre sayıları kıyaslandığında Grup 4'ün Grup 1 ve Grup 5'e göre anlamlı olarak az olduğu görülmüştür. Grup 4'ün en yüksek enerji verilen grup olması bizim hipotezimizi desteklemektedir. Diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Gruplara verilen ultrason enerjilerinin güçlerine baktığımızda en yüksek enerji verilen Grup 4'te perilipin pozitif canlı hücre sayısının anlamlı olarak daha az olması yüksek enerji düzeylerinde artan termal etki ya da artan mekanik etki ile yağ hücrelerinde hasara neden oluyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hacim ve ağırlık değerlendirmesinde Grup 4 anlamlı olarak az olmamasına rağmen immünohistokimyasal değerlendirmede Grup 4'te canlılığın anlamlı olarak azalmış olması; ölü dokuların fagositoz sürecinin tamamlanmamış

olabileceği bu nedenle de makroskopik anlamlı bulgunun ortaya çıkmamış olabileceği düşünülmektedir.

Fisher ve ark. tarafından yapılan çalışmada vakum yardımcı liposakşın ve ultrason yardımcı liposakşın 6 haftalık nude fare modelinde kıyaslanmış greft retansiyonunda anlamlı fark görülmemiştir. Ancak bu çalışmada ultrason enerjisi uygulaması 2,9 mm lik proba aralıklı modda ve yüzde 60 vibrasyon amplitüdünde yapılmıştır. Bu çalışmada VYL ve UYL greft tutulum oranları arasında %2 den az fark bulunmuştur. Histolojik değerlendirmede de teknikler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (20). Makalede verilen enerji miktarı kantitatif olarak belirtilmesinde çalışmamızda Grup 4'e verdiğimiz 26 W değerinden çok daha düşüktür.

Duscher ve ark. tarafından 2017 de yapılan çalışmada VASER ve Lysonix (Mentor Corp., Kaliforniya, ABD) UYL cihazları kullanılmış bunlarla fonksiyonel adipoz kökenli kök hücre eldesinin güvenilir olduğu sonucu çıkarılmıştır (21). Ancak bu çalışmada dokuya uygulanan enerji miktarı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Schafer ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada UYL sonrası elde edilen aspiratta akut adiposit viabilitesi değerlendirilmiştir. Viabilitenin %85 oranında olduğu ve otolog yağ enjeksiyonu için uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada 3,7 mm üç oluklu prob ile aralıklı modda yüzde 60 dalga amplitüdünde uygulama yapılmıştır (18). Bu uygulama bizim çalışmamızda en düşük ultrason enerjisi uyguladığımız Grup 1'in tasarımıyla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamız da UYL'dan elde edilen yağın greft olarak kullanılabilmesi konusunda bu çalışma ile ters düşmemektedir. Schafer ve ark. tarafından yapılan bu çalışmadan

yüksek enerji uygulamalarından sonra elde edilen yağın da greft olarak kullanılabilceğini sonucu çıkarılamamaktadır.

Panetta ve ark. tarafından 2009 da yapılan çalışmada üçüncü nesil ultrason yardımlı liposakşın ile elde edilen yağın incelemesinde adipoz kaynaklı stromal hücrelerin osteojenik potansiyelleri üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Burada da dokuya 5-12W aralığında güçle enerji uygulandığı bildirilmiştir (133). Bu çalışmada bizim hipotezimizi destekler bulgular vermiştir.

Aralıklı moddan devamlı moda geçildiğinde verilen enerji miktarı iki katına çıkmaktadır. Grup 1 ve Grup 2 gibi düşük vibrasyon amplitüdlerinde (yüzde 50) bu geçiş yağ greft sağkalımını çok etkilemezken; Grup 3 ve Grup 4'e baktığımızda aynı vibrasyon amplitüdünde (yüzde 90) uygulama yapılmasına rağmen yağ greft sağkalımını çalışmamızda anlamlı olarak azaltmıştır. Bu durumda liposakşın sonrası otolog yağ greftlemesi planlanıyorsa gereklilik halinde aralıklı moddan devamlı moda geçmek yerine verilen enerji miktarını daha az artırmak için öncelikli olarak vibrasyon amplitüdünün artırılması düşünülebilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda kullanılan yağ grefti miktarları 0,1 ve 2 cc arasında değişmektedir. Çalışmaların çoğunluğunda 1 cc yağ grefti kullanılmıştır. Merrifield ve ark. tarafından 2018'de yapılan çalışmada küçük (0,1cc) ve büyük (1 cc) boyutlu yağ greftleri nude farelerin flanklarına verilmiş, 1, 3 ve 12. haftalarda mikroultrasonla hacim değerlendirmesi, histoloji, immunohistokimyasal analiz ve doku metabolizması değerlendirmesi ile viabilite araştırılmıştır. Çalışma sonucunda büyük greftlerde 3 ve 12. haftalarda tutulan hacim oransal olarak fazla olmasına rağmen viabilitenin düşük olduğu görülmüştür (127). Ayrıca Kokai ve ark tarafından

2017’de yapılan başka bir çalışmada in vivo yağ greft çalışmaları için ideal deney süresi ve greft hacminin saptanması amacıyla bir araştırma yapılmıştır. Araştırma 0,1-2 cc aralığında greft örnekleri 3, 6, 9, 12 ve 18. Haftalarda değerlendirilmiştir. Araştırmada büyük boyutlu greftlerde ölen hücrelerin oluşturduğu büyük vaküollerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesinin 18. haftaya kadar devam ettiği bu nedenle büyük boyutlu greftlerin hacim değerlendirmesinde yanıltıcı sonuçlar verebileceği ortaya konmuştur. Çalışmada 0,3 cc yağ enjeksiyonu yapılan deneklerde 6. hafta ve sonraki değerlendirmelerde canlı olmayan dokuların büyük oranda temizlendiği görülmüştür (126). Bu nedenle bizim çalışmamızda greft hacmi olarak 0,5 cc seçilmiştir.

Yine Kokai ve ark. aynı çalışmada in vivo yağ greft çalışmaları için uygun deney süresini de saptamayı amaçlamışlardır. Çalışmada doku hasarı skorunun 6. hafta ile 12. hafta arasında benzer seyrettikten sonraki haftalarda anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Buna neden olarak hayvan yaşının ilerlemesiyle T ve B lenfositlerin gelişerek grefte karşı immün reaksiyon oluşturuyor olabileceği savunulmuştur. Bu nedenle çalışma süresinin 12 haftayı geçmemesi önerilmiştir. Çalışmamızda greft boyutunu küçük seçmemiz, önceki çalışmalarda küçük boyutlu greftlerde 6. haftada canlı olmayan dokuların eliminasyonunun büyük oranda tamamlanıyor olması ve 6. hafta ile 12. hafta arasında doku hasarı skorunda anlamlı değişiklik olmaması nedeniyle çalışma 6. haftada sonlandırılmıştır.

6. SONUÇ

En yüksek enerji uygulanan grupta (Grup 4) yağ greft sağkalımı immünohistokimyasal değerlendirmede anlamlı olarak azalmıştır (Grup 1 ve 5'e kıyasla).

Yağ grefti sağkalımı aralıklı/devamlı mod ya da amplitüd seçimi ile korelasyon göstermemiştir, yüksek enerji miktarı ile ters korelasyon göstermiştir.

Çalışmamız ultrasonik liposakşın sonrası yağın greft olarak kullanımını için bir sınır enerji değeri tanımlayamamaktadır. Ancak çalışmamıza göre UYL sonrası yağın greft olarak kullanımını planlanıyorsa verilen enerji miktarını arttıran değişkenler olabildiğince az arttırılmalıdır. Liposakşına dirençli vücut bölgelerinde ultrason enerjisinin etkinliğini artırmak amacıyla aralıklı moddan devamlı moda geçmek yerine öncelikli olarak vibrasyon amplitüdünün arttırılmasını öneriyoruz.

7. ÖZET

Farklı Ultrasonik Liposakşın Enerjisi Düzeylerinin Yağ Greft Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi

Yağ greftlerinin hem estetik hem de rekonstrüktif amaçlı kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Son yıllarda ultrasonik liposakşın sonrası elde edilen yağın gluteal bölge, meme ve yüzde kullanımı popülerize olmuştur. Günümüzde kullanılan üçüncü nesil ultrasonik liposakşın cihazlarından elde edilen yağın greft olarak kullanılabilmesini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak klinik pratikte liposakşın yapılacak dokunun ihtiyacı göre çok farklı düzeylerde enerji uygulaması yapıp toplanan yağlar karıştırılarak kullanılmaktadır. Bu farklı düzey enerjilerin yağ doku üzerine etkisi konusunda literatürde bir eksiklik mevcuttur. Çalışmamızda farklı düzey ultrasonik enerji uygulamalarının greft sağkalımını değiştirip değiştirmeyeceği araştırılmıştır.

Çalışmada abdominoplasti operasyonunda eksize edilecek dokuya farklı enerji uygulamaları yapılarak yağ greftleri elde edildi. Ultrasonik enerji aktarımı için VASER kullanıldı. Grup 1'de aralıklı mod %50 vibrasyon amplitüdü, Grup 2'de devamlı mod %50 vibrasyon amplitüdü, Grup 3'te aralıklı mod %90 vibrasyon amplitüdü, Grup 4'te devamlı mod %90 vibrasyon amplitüdü şeklinde enerji uygulandı. Grup 5'te ise ultrason enerjisi uygulanmadan konvansiyonel teknikle yağ elde edildi. Örneklerin bir kısmı in vitro değerlendirme için ayrıldı. İn vivo çalışma için 15 adet altı haftalık CD1 Nude fare kullanıldı. Farelerin sol ve sağ flank

bölgelerine 0,5 er cc enjeksiyon yapılarak her bir grupta altı adet örneklem alanı olacak şekilde planlandı.

Altıncı hafta sonunda fareler sakrifiye edilerek yağ greftleri eksize edildi. Makroskopik değerlendirme için hacim ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Daha sonra histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

İn vitro değerlendirmede başlangıçta anti-perilipin antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısının gruplar arasında benzer olduğu saptandı. Altıncı hafta sonunda farelerden elde edilen yağların makroskopik incelemesinde en yüksek enerji verilen Grup 4'te en düşük hacim ve ağırlık değerleri saptandı, ancak farklar anlamlı değildi ($p>0,05$) Rutin histolojik incelemede yapılan skorlama sonuçlarında gruplar arası fark izlenmezken anti-perilipin antikoru ile immünohistokimyasal boyamada Grup 4 anlamlı olarak en düşük viabl hücre sayısına sahip olarak izlendi ($p<0,05$).

Yüksek düzeyde ultrasonik enerji uygulaması yağ greft sağkalımını etkileyebilmektedir. Ultrason yardımlı liposakşın cerrahilerinde otolog yağ enjeksiyonu da planlanıyorsa yüksek düzey enerji uygulamaktan kaçınılması düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: liposakşın, VASER, yağ grefti

8. SUMMARY

The Effect of Different Ultrasonic Liposuction Energy Levels on Fat Graft

Viability

The use of fat grafts for both aesthetic and reconstructive purposes is increasing day by day. In recent years, the use of fat obtained from ultrasonic liposuction procedures in the gluteal region, breast and face has become popular. There are studies reporting that the fat obtained from 3rd generation ultrasonic liposuction devices can be used as a graft. However, in clinical practice, depending on the characteristic of the tissue, many different levels of energy are applied and the collected fats are mixed and used. In the literature, there is no study regarding the effect of these different levels of energies on adipose tissue. In this study, we investigated whether different levels of ultrasonic energy applications could change graft survival or not.

In the study, fat grafts were obtained from excised excess tissue during abdominoplasty after application of different energy settings to different zones. VASER was used for ultrasonic energy transfer. Group 1 was treated with intermittent mode 50% vibration amplitude, Group 2 was treated with continuous mode 50% vibration amplitude, Group 3 was treated with intermittent mode 90% vibration amplitude, Group 4 was treated with continuous mode 90% vibration amplitude energy applied. Group 5 was treated with no ultrasound energy, fat was obtained by conventional technique. Some of the samples were set aside for in vitro evaluation. For the in vivo study, 15 6-week old CD1 Nude mice were used. It was planned to

have 6 sampling areas in each group by planting 0.5 cc each of the left and right flank areas of the mice.

At the end of the sixth week, the mice were sacrificed and the fat grafts were excised. Volume and weight measurements were made for macroscopic evaluation. Then histological and immunohistochemical evaluations were made.

In the in vitro evaluation, it was determined that the number of cells stained positive with perilipine antibody at the beginning was similar between the groups. In the macroscopic examination of fat obtained from mice at the end of the sixth week, the lowest volume and weight values were found in Group 4 with the highest energy. However, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). While no difference was observed between groups in routine histological examination, Group 4 was found to have the lowest viable cell count significantly in immunohistochemical staining with anti-perilipine antibody ($p < 0.01$)

Application of high levels of ultrasonic energy can affect fat graft survival. If autologous fat injection is also planned in ultrasound-assisted liposuction surgeries, avoiding high-level energy should be considered.

Keywords: fat graft, liposuction, VASER

9. KAYNAKLAR

1. Neuber G. Asepsis und kunstliche Blutleere. Verhandl d deutsch Gesellsch F Chir (Berl). 1910;22:159.
2. Smith P, Adams WP, Jr., Lipschitz AH, Chau B, Sorokin E, Rohrich RJ, et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117 (6):1836-44.
3. Thanik VD, Chang CC, Lerman OZ, Allen RJ, Jr., Nguyen PD, Saadeh PB, et al. A murine model for studying diffusely injected human fat. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124 (1):74-81.
4. Peer LA. Cell survival theory versus replacement theory. *Plast Reconstr Surg* (1946). 1955;16 (3):161-8.
5. Sidman RL. The direct effect of insulin on organ cultures of brown fat. *Anat Rec*. 1956;124 (4):723-39.
6. Hiragun A, Sato M, Mitsui H. Establishment of a clonal cell line that differentiates into adipose cells in vitro. *In Vitro*. 1980;16 (8):685-93.
7. Ullmann Y, Hyams M, Ramon Y, Beach D, Peled IJ, Lindenbaum ES. Enhancing the survival of aspirated human fat injected into nude mice. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101 (7):1940-4.
8. Smith J, Kaminski MV, Jr., Wolosewick J. Use of human serum albumin to improve retention of autologous fat transplant. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109 (2):814-6.
9. Har-Shai Y, Lindenbaum ES, Gamliel-Lazarovich A, Beach D, Hirshowitz B. An integrated approach for increasing the survival of autologous fat grafts in the treatment of contour defects. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104 (4):945-54.
10. Fodor PB. Personal experience with ultrasound-assisted lipoplasty: a pilot study comparing ultrasound-assisted lipoplasty with traditional lipoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113 (6):1852-4.

11. Kenkel JM, Robinson JB, Jr., Beran SJ, Tan J, Howard BK, Zocchi ML, et al. The tissue effects of ultrasound-assisted lipoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102 (1):213-20.
12. Rohrich RJ, Beran SJ, Kenkel JM, Adams WP, Jr., DiSpaltro F. Extending the role of liposuction in body contouring with ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101 (4):1090-102; discussion 117-9.
13. Beran SJ. Ultrasound-assisted lipoplasty. *Aesthet Surg J.* 2004;24 (2):159-60.
14. Illouz YG. Present results of fat injection. *Aesthetic Plast Surg.* 1988;12 (3):175-81.
15. Schafer ME, Hicok KC, Mills DC, Cohen SR, Chao JJ. Acute adipocyte viability after third-generation ultrasound-assisted liposuction. *Aesthet Surg J.* 2013;33 (5):698-704.
16. Duscher D, Maan ZN, Luan A, Aitzetmuller MM, Brett EA, Atashroo D, et al. Ultrasound-assisted liposuction provides a source for functional adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy.* 2017;19 (12):1491-500.
17. Cimino WW. Ultrasonic surgery: power quantification and efficiency optimization. *Aesthet Surg J.* 2001;21 (3):233-41.
18. Schafer ME, Hicok KC, Mills DC, Cohen SR, Chao JJ. Acute adipocyte viability after third-generation ultrasound-assisted liposuction. *Aesthetic surgery journal.* 2013;33 (5):698-704.
19. Duscher D, Luan A, Rennert RC, Atashroo D, Maan ZN, Brett EA, et al. Suction assisted liposuction does not impair the regenerative potential of adipose derived stem cells. *Journal of translational medicine.* 2016;14 (1):126.
20. Fisher C, Grahovac TL, Schafer ME, Shippert RD, Marra KG, Rubin JP. Comparison of harvest and processing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation. *Plastic and reconstructive surgery.* 2013;132 (2):351-61.
21. Duscher D, Maan ZN, Luan A, Aitzetmüller MM, Brett EA, Atashroo D, et al. Ultrasound-assisted liposuction provides a source for functional adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy.* 2017;19 (12):1491-500.

22. Yu NZ, Huang JZ, Zhang H, Wang Y, Wang XJ, Zhao R, et al. A systemic review of autologous fat grafting survival rate and related severe complications. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128 (9):1245-51.
23. Niechajev I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: clinical and histologic studies. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94 (3):496-506.
24. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J*. 2009;29 (5):360-76.
25. Rubin A, Hoefflin SM. Fat purification: survival of the fittest. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109 (4):1463-4.
26. Driskell RR, Jahoda CA, Chuong CM, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol*. 2014;23 (9):629-31.
27. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol*. 2011;174 (1):1-4.
28. Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest*. 2002;25 (10):823-35.
29. Fawcett DW. A comparison of the histological organization and cytochemical reactions of brown and white adipose tissues. *Journal of Morphology*. 1952;90 (2):363-405.
30. Napolitano L. THE DIFFERENTIATION OF WHITE ADIPOSE CELLS. AN ELECTRON MICROSCOPE STUDY. *J Cell Biol*. 1963;18:663-79.
31. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56 (3):472-92.
32. Bartness TJ, Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1998;275 (5):R1399-R411.

33. Poissonnet CM, LaVelle M, Burdi AR. Growth and development of adipose tissue. *The Journal of pediatrics*. 1988;113 (1):1-9.
34. Burdi A, Poissonnet C, Garn S, Lavelle M, Sabet M, Bridges P. Adipose tissue growth patterns during human gestation: a histometric comparison of buccal and gluteal fat depots. *International journal of obesity*. 1985;9 (4):247-56.
35. Hoyos A, Prendergeist P. *High definition body sculpting*: Springer; 2016.
36. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96 (1):88-98.
37. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism*. 1992;41 (11):1242-8.
38. Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S. Two types of brown adipose tissue in humans. *Adipocyte*. 2014;3 (1):63-6.
39. Van Dijk G. The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. *Journal of neuroendocrinology*. 2001;13 (10):913-21.
40. Lieberman M, Marks AD. *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
41. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiological reviews*. 1998;78 (3):783-809.
42. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *The Journal of nutrition*. 2000;130 (12):3110S-5S.
43. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60 (3):329-39.

44. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372 (6505):425-32.
45. Tsikouris JP, Suarez JA, Meyerrose GE. Plasminogen activator inhibitor-1: physiologic role, regulation, and the influence of common pharmacologic agents. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42 (11):1187-99.
46. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13 (12):4279-95.
47. Zhu M, Zhou Z, Chen Y, Schreiber R, Ransom JT, Fraser JK, et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Annals of plastic surgery*. 2010;64 (2):222-8.
48. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, Young VL, Hume KM, Crotty CA, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132 (1):35-46.
49. Choi M, Small K, Levovitz C, Lee C, Fadl A, Karp NS. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131 (2):185-91.
50. Clauser LC, Tieghi R, Galie M, Carinci F. Structural fat grafting: facial volumetric restoration in complex reconstructive surgery. *J Craniofac Surg*. 2011;22 (5):1695-701.
51. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118 (3 Suppl):108s-20s.
52. Gir P, Brown SA, Oni G, Kashefi N, Mojallal A, Rohrich RJ. Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130 (1):249-58.
53. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15 (6):641-8.

54. Philips BJ, Grahovac TL, Valentin JE, Chung CW, Bliley JM, Pfeifer ME, et al. Prevalence of endogenous CD34+ adipose stem cells predicts human fat graft retention in a xenograft model. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132 (4):845-58.
55. Billings Jr E, May Jr JW. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plastic and reconstructive surgery.* 1989;83 (2):368-81.
56. Ellenbogen R. Free autogenous pearl fat grafts in the face--a preliminary report of a rediscovered technique. *Annals of plastic surgery.* 1986;16 (3):179-94.
57. Czerny V. Plastischer ersatz der brustdruse durch ein lipom. *Zentralbl Chir.* 1895;27:72.
58. Schorcher F. Fettgewebsverpflanzung bei zu kleiner Brust. *Munchn Med Wochenschr.* 1957;99:489.
59. Iseke G. Zur Plombierung von Knochenhöhlen mit freitransplantiertem Fett. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1922;173 (1):386-95.
60. Langenskiöld A. An operation for partial closure of an epiphysial plate in children, and its experimental basis. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 1975;57 (3):325-30.
61. Langenskiöld A, Valle M. Epidurally placed free fat grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy. *Spine.* 1985;10 (1):97-8.
62. Traube W, Blaser B, Grunert C. Über Cellulose-Schwefelsäure-ester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series).* 1928;61 (4):754-67.
63. BERINI EG. Fatty tissue graft in total petromastoid removal findings, results & statistics. *Acta oto-rino-laringologica ibero-americana.* 1957;8 (6):620-5.
64. Chaput H. Enorme herme ombilicale, anneau trop large pour etre suture, obturation de lanneau par un enorme greffon adipeux, place dans le peritoine, derriere la paroi abdominale. *Bull et Mem Soc Chir de Par.* 1913;38:231.

65. Kolischer G. Transplantation of fat in genitourinary surgery. *Urol Cutan Rev.* 1915;19:1.
66. Mann FC. The transplantation of fat in the peritoneal cavity. *Surg Clin N Am.* 1921;1:1465-71.
67. Zertuche A. Exenteración del globo ocular con implantación de grasa. *An Soc Mex de Oftal y Otorino-laring.* 1941;16:202.
68. Bright R, Thacker H, Brunner R. Fate of autogenous fat implants in the frontal sinuses of cats. *American journal of veterinary research.* 1983;44 (1):22-7.
69. Illouz Y-G. Surgical remodeling of the silhouette by aspiration lipolysis or selective lipectomy. *Aesthetic plastic surgery.* 1985;9 (1):7-21.
70. Illouz Y-G. Present results of fat injection. *Aesthetic plastic surgery.* 1988;12 (3):175-81.
71. Illouz Y-G. The fat cell "graft": a new technique to fill depressions. *Plastic and reconstructive surgery.* 1986;78 (1):122.
72. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic plastic surgery.* 1995;19 (5):421-5.
73. Arcuri F, Brucoli M, Baragiotta N, Stellin L, Giarda M, Benech A. The role of fat grafting in the treatment of posttraumatic maxillofacial deformities. *Craniofacial trauma & reconstruction.* 2013;6 (02):121-6.
74. Peer LA. Loss of weight and volume in human fat grafts: with postulation of a "cell survival theory". *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1950;5 (3):217-30.
75. Carpaneda CA, Ribeiro MT. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic plastic surgery.* 1994;18 (1):17-9.
76. Zhao J, Yi C, Li L, Zheng Y, Wu K, Liang L, et al. Observations on the survival and neovascularization of fat grafts interchanged between C57BL/6-gfp and C57BL/6 mice. *Plastic and reconstructive surgery.* 2012;130 (3):398e-406e.

77. Suga H, Eto H, Aoi N, Kato H, Araki J, Doi K, et al. Adipose tissue remodeling under ischemia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126 (6):1911-23.
78. Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129 (5):1081-92.
79. Pu LL. Mechanisms of fat graft survival. *Annals of plastic surgery*. 2016;77:S84-S6.
80. Yoshimura K, Eto H, Kato H, Doi K, Aoi N. In vivo manipulation of stem cells for adipose tissue repair/reconstruction. *Regenerative medicine*. 2011;6 (6s):33-41.
81. Klein JA. The tumescent technique for lipo-suction surgery. *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 1987;4 (4):263-7.
82. Klein JA. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume lipoasuction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993;92:1085-.
83. Agostini T, Lazzeri D, Pini A, Marino G, Quattrini AL, Bani D, et al. Wet and dry techniques for structural fat graft harvesting: histomorphometric and cell viability assessments of lipoaspirated samples. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130 (2):331e-9e.
84. Keck M, Zeyda M, Gollinger K, Burjak S, Kamolz L-P, Frey M, et al. Local anesthetics have a major impact on viability of preadipocytes and their differentiation into adipocytes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126 (5):1500-5.
85. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, Young VL, Hume KM, Crotty CA, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the American society of plastic surgeons. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132 (1):35-46.
86. Pfaff M, Wu W, Zellner E, Steinbacher DM. Processing technique for lipofilling influences adipose-derived stem cell concentration and cell viability in lipoaspirate. *Aesthetic plastic surgery*. 2014;38 (1):224-9.
87. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clinics in plastic surgery*. 1997;24 (2):347-67.

88. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118 (3S):108S-20S.
89. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113 (1):391-5.
90. Ullmann Y, Shoshani O, Fodor A, Ramon Y, Carmi N, Eldor L, et al. Searching for the favorable donor site for fat injection: in vivo study using the nude mice model. *Dermatologic surgery*. 2005;31 (10):1304-7.
91. Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, Rezende K, da Rosa Rezende AR, Grechi B, et al. Sources of processed lipoaspirate cells: influence of donor site on cell concentration. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;122 (2):614-8.
92. Shoshani O, Berger J, Fodor L, Ramon Y, Shupak A, Kehat I, et al. The effect of lidocaine and adrenaline on the viability of injected adipose tissue--an experimental study in nude mice. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2005;4 (3):311-6.
93. Kim IH, Yang JD, Lee DG, Chung HY, Cho BC. Evaluation of centrifugation technique and effect of epinephrine on fat cell viability in autologous fat injection. *Aesthetic surgery journal*. 2009;29 (1):35-9.
94. Leong DT, Hutmacher DW, Chew FT, Lim T-C. Viability and adipogenic potential of human adipose tissue processed cell population obtained from pump-assisted and syringe-assisted liposuction. *Journal of dermatological science*. 2005;37 (3):169-76.
95. Shiffman MA, Mirrafati S. Fat transfer techniques: the effect of harvest and transfer methods on adipocyte viability and review of the literature. *Dermatologic surgery*. 2001;27 (9):819-26.
96. Smith P, Adams Jr WP, Lipschitz AH, Chau B, Sorokin E, Rohrich RJ, et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117 (6):1836-44.
97. Minn K-W, Min K-H, Chang H, Kim S, Heo E-J. Effects of fat preparation methods on the viabilities of autologous fat grafts. *Aesthetic plastic surgery*. 2010;34 (5):626-31.

98. Rose Jr JG, Lucarelli MJ, Lemke BN, Dortzbach RK, Boxrud CA, Obagi S, et al. Histologic comparison of autologous fat processing methods. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2006;22 (3):195-200.
99. Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Gonda K, Harii K, et al. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121 (3):1033-41.
100. Xie Y, Zheng DN, Li QF, Gu B, Liu K, Shen GX, et al. An integrated fat grafting technique for cosmetic facial contouring. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2010;63 (2):270-6.
101. Shim YH, Zhang RH. Literature review to optimize the autologous fat transplantation procedure and recent technologies to improve graft viability and overall outcome: a systematic and retrospective analytic approach. *Aesthetic plastic surgery*. 2017;41 (4):815-31.
102. Boschert MT, Beckert BW, Puckett CL, Concannon MJ. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109 (2):761-5; discussion 6-7.
103. Lalikos JF, Li Y-Q, Roth TP, Doyle JW, Matory WE, Lawrence WT. Biochemical assessment of cellular damage after adipocyte harvest. *Journal of Surgical Research*. 1997;70 (1):95-100.
104. Pu LL, Cui X, Fink BF, Cibull ML, Gao D. Long-term preservation of adipose aspirates after conventional lipoplasty. *Aesthetic surgery journal*. 2004;24 (6):536-41.
105. Eto H, Suga H, Matsumoto D, Inoue K, Aoi N, Kato H, et al. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124 (4):1087-97.
106. Suga H, Eto H, Aoi N. Adipose tissue remodeling under ischemia. Death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells. 2010:126.
107. Flynn TC, Coleman III WP, Field LM, Klein JA, Hanke WC. History of liposuction. *Dermatologic surgery*. 2000;26 (6):515-20.

108. Fischer A, Fischer G. First surgical treatment for molding body's cellulite with three 5 mm incisions. *Bull Int Acad Cosmet Surg*. 1976;3:35.
109. Illouz YG. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;72 (5):591-7.
110. Zocchi M. Ultrasonic liposculpturing. *Aesthetic plastic surgery*. 1992;16 (4):287-98.
111. Scheflan M, Tazi H. Ultrasonically assisted body contouring. *Aesthetic Surgery Journal*. 1996;16 (2):117-22.
112. Apfelberg DB, Rosenthal S, Hunstad JP, Achauer B, Fodor PB. Progress report on multicenter study of laser-assisted liposuction. *Aesthetic plastic surgery*. 1994;18 (3):259-64.
113. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. 1974:213-40.
114. Taylor K, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology*. 1990;174 (2):297-307.
115. Garcia Jr O. *Ultrasound-Assisted Liposuction*.
116. Cimino WW. Ultrasonic surgery: power quantification and efficiency optimization. *Aesthetic surgery journal*. 2001;21 (3):233-40.
117. Kim YH, Cha SM, Naidu S, Hwang WJ. Analysis of postoperative complications for superficial liposuction: a review of 2398 cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127 (2):863-71.
118. Avelar J. Regional distribution and behavior of the subcutaneous tissue concerning selection and indication for liposuction. *Aesthetic plastic surgery*. 1989;13 (3):155-65.
119. Hoyos A, Perez ME, Guarin DE, Montenegro A. A Report of 736 High-Definition Lipoabdominoplasties Performed in Conjunction with Circumferential VASER Liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142 (3):662-75.

120. Nagy MW, Vanek PF, Jr. A multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled clinical trial comparing VASER-assisted Lipoplasty and suction-assisted Lipoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129 (4):681e-9e.
121. Garcia Jr O, Nathan N. Comparative analysis of blood loss in suction-assisted lipoplasty and third-generation internal ultrasound-assisted lipoplasty. *Aesthetic surgery journal*. 2008;28 (4):430-5.
122. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111 (2):909-25.
123. Hoyos A, Perez ME, Guarin DE, Montenegro A. A report of 736 high-definition lipoabdominoplasties performed in conjunction with circumferential VASER liposuction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018;142 (3):662-75.
124. Hoyos AE, Millard JA. VASER-assisted high-definition liposculpture. *Aesthetic surgery journal*. 2007;27 (6):594-604.
125. Rohrich RJ, Morales DE, Krueger JE, Ansari M, Ochoa O, Robinson Jr J, et al. Comparative lipoplasty analysis of in vivo-treated adipose tissue. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105 (6):2152-8.
126. Kokai LE, Jones TL, Silowash R, Theisen B, DiBernardo G, Lu A, et al. Optimization and standardization of the immunodeficient mouse model for assessing fat grafting outcomes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;140 (6):1185-94.
127. Merrifield BA, Chang A, Hostetter G, Komorowska-Timek E. Volume Retention, Metabolism, and Cellular Composition of Human Fat Xenografts. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2018;6 (8).
128. Sunaga A, Sugawara Y, Katsuragi-Tomioka Y, Kobayashi E. The fate of nonvascularized fat grafts: Histological and bioluminescent study. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2013;1 (6).
129. Troilius C. Ultrasound-assisted lipoplasty: is it really safe? *Aesthetic plastic surgery*. 1999;23 (5):307-11.

130. Zukowski ML, Ash K. Ultrasound-assisted lipoplasty learning curve. *Aesthetic surgery journal*. 1998;18 (2):104-10.
131. Jewell ML, Fodor PB, de Souza Pinto EB, Al Shammari MA. Clinical application of VASER-assisted lipoplasty: a pilot clinical study. *Aesthetic surgery journal*. 2002;22 (2):131-46.
132. Pu LL, Cui X, Fink BF, Cibull ML, Gao D. The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction: a comprehensive study. *Annals of plastic surgery*. 2005;54 (3):288-92.
133. Panetta NJ, Gupta DM, Kwan MD, Wan DC, Commons GW, Longaker MT. Tissue harvest by means of suction-assisted or third-generation ultrasound-assisted lipoaspiration has no effect on osteogenic potential of human adipose-derived stromal cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124 (1):65-73.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İbrahim Giray GENÇ

Doğum Tarihi : 07/11/1989

Doğum Yeri : Ulukışla

Eğitim:

İlköğretim : Mersin Pirireis İlköğretim Okulu (1995 – 2003)

Lise : Mersin Fen Lisesi (2003 – 2006)

Lisans : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce Tıp) (2006 – 2012)

Tıpta Uzmanlık : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı (2015 – 2020)

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler (aldığı burslar, ödüller, projeler, yayımlar):

1. AOCMF Course principles in craniomaxillofacial fracture management İzmir 2016
2. 37. Ulusal Plastik Cerrahi Kurultayı 4-7 Kasım 2015, Ankara
3. 38. Ulusal Plastik Cerrahi Kurultayı 27-30 Ekim 2016, Antalya
4. 1. Plastik Cerrahi Asistan Okulu (Temel Kurs) 15-17 Ocak 2016, Antalya
5. 30. Temel Mikrocerrahi kursu Ekim 2017 Ankara
6. Avrupa Rinoplasti Derneği Canlı Cerrahi Kursu 8-10 Aralık 2017, İstanbul
7. 4. Asya Pasifik Federasyonları Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Mayıs 2018, Antalya
8. Eurasian 2018 Haziran 2018, İstanbul
9. 40. Ulusal Plastik Cerrahi Kurultayı Ekim 2018, Antalya
10. Preservation Rhinoplasty Kursu Kasım 2018, İstanbul
11. The Aesthetic Meeting 2019, Mayıs 2019 New Orleans, ABD
12. Dünya Mikrocerrahi Kongresi Haziran 2019, Bologna, İtalya