



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ KLİNİğİ

**HYALURONİK ASİT BAZLI DERMAL DOLGULARIN,
SIÇAN MODELİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMA
(PZP) İLE KOMBİNE EDİLEREK DOLGULARIN
DAYANIKLILIK SÜRELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Umut SUADIYE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA, 2018



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

**HYALURONİK ASİT BAZLI DERMAL DOLGULARIN,
SIÇAN MODELİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMA
(PZP) İLE KOMBİNE EDİLEREK DOLGULARIN
DAYANIKLILIK SÜRELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Umut SUADIYE

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Yüksel KANKAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA, 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
TEŞEKKÜR.....	2
KISALTMALAR VE SİMGELER	3
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	4
ÖZET	5
ABSTRACT.....	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Dermal dolgular	11
2.1.1. Dolgu Maddesi	11
2.1.2. Dolgu Uygulaması	12
2.1.3. Dolgu Uygulama Teknik ve Gereçler	13
2.2. Hyaluronik Asit	14
2.2.1. Genel Özellikleri	14
2.2.2. Dolgu Maddesi Olarak Hyaluronik Asit	14
2.2.3. Hyaluronik Asit ve Yara İyileşmesi.....	14
2.3. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. Gruplar	18
3.2. PZP Hazırlanması Ve Uygulaması	22
3.3. Topografik İnceleme:	Error! Bookmark not defined.
3.4. Radyolojik İnceleme:	22
3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	22
3.6. İstatistiksel Analiz.....	22
3. BULGULAR.....	23
4. TARTIŞMA.....	27
5. SONUÇ.....	33
6. KAYNAKLAR	34

TEŞEKKÜR

Girdiğim bu zor ve meşakatli asistanlık yolunda her türlü desteği veren, üzerimde fazlasıyla emeği olduğunu düşündüğüm Prof.Dr.Uğur Koçer'e ,

Tez danışmanım, abim, nikah şahidim, çok değerli fikirleriyle asistanlık sürecini daha anlamlı ve verimli kılan,ne zaman pes etsem elimden tutan Doç.Dr.Yüksel Kankaya'ya,

Klinikte daha önceki yıllarda çalışmış olan veya halen çalışmaya devam eden sevgili hocalarıma abilerime ablalarım,

Birlikte oldukça eğlenceli ve faydalı zaman geçirdiğim hayat bakışımızın oldukça uyduğu değerli abim Op.Dr.Veyssel Murat Işık'a,

Buralara kadar gelmemi ve bu teşekkür yazısını yazmamı sağlayan annem ve babama,

Ve belki de en büyük fedakarlığı gösteren benim bu zorlu sürecimde her daim yanımda olan elimden tutan,kızımın annesi,eşim Gözde Suadiye'ye teşekkürü borç bilirim.

İyi ki varsınız..

Umut SUADİYE

KISALTMALAR VE SİMGELER

CTGF	:Konnektif doku büyüme faktörü
EGF	:Epidermal Growth Factor
FDA	:US. Food and Drug Administration
FGF	:Fibroblast Growth Factor
HA	:Hyalüronik Asit
IGF-1	:Insulin-Like Growth Factor 1
İL 8	:İnterlökin 8
KGF	:Keratinositik Growth Faktörü
NSAİ	:Nonsteroid Antiinflamatuvar
PDGF	:Platelet-Derived Growth Factor
PF 4	:Platelet faktör 4
PZP	:Plateletten Zengin Plazma
TGF- β 1	:Transforming Growth Factor β 1
VEGF	:Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1 PZP içerisindeki büyüme faktörleri ve işlevleri (22).....	16
Tablo 2 Denek grupları ve enjeksiyon yapılan alanlar.....	22
Tablo 3 Enjeksiyon sonrasındaki görüntülemelerinde elde edilen hacim ölçüm verilerinin değerlendirilmesi	23
Tablo 4 Sıçanların 3 ay sonundaki görüntülemelerinde hacim ölçüm verilerinin değerlendirilmesi.....	23
Tablo 5 Sıçanlara yapılan dermal dolgunun 3. ay sonunda hacimlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması	24
Tablo 6 Sham grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskülarizasyon patoloji değerlendirme sonuçları	25
Tablo 7 Sham grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskülarizasyon patoloji değerlendirme sonuçları.....	26
Tablo 8 Deney grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskülarizasyon patoloji değerlendirme sonuçları.....	26



Resim 1 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması	19
Resim 2 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması	19
Resim 3 Sıçanda intraop enjeksiyon uygulaması.....	20
Resim 4 Sıçanda intraop enjeksiyon uygulaması.....	20
Resim 5 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması	21
Resim 6 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması	21
Resim 7 3 ayın sonunda çıkarılan dolguların makroskopik görüntüsü	29
Resim 8 3 ayın sonunda çıkarılan dolguların makroskopik görüntüsü	29
Resim 9 Sham grubu Preop, İntraop ve Postop enjeksiyon deneklerinin histolojik görüntüsü kesiti	30
Resim 10 Plasebo Kontrol Grubu Preop, İntraop ve Postop enjeksiyon deneklerinin histolojik görüntüsü kesiti	31
Resim 11 Deney Grubu Preop, İntraop ve Postop enjeksiyon deneklerinin histolojik görüntüsü kesiti	31

ÖZET

Son birkaç dekatta ciltteki yaşlanmayı ortadan kaldırmak için birçok yöntem ortaya çıkarılmıştır. Dolgu enjeksiyonu yaşlanmayı engellemek için kullanılan plastik cerrahideki en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Hyalüronik asit bu dolgu maddeleri içerisinde en önemli yere sahip olan içeriktir. Birçok özelliği ile ideal dolgu maddesi özelliklerine yakın özelliklere sahiptir. Bu maddenin gerek yıkım etkenlerini ortadan kaldırmak gerekse de kalış süresini uzatmada çeşitli moleküller ile yapılmış çapraz bağlar dolgu işlemleri için önemli bir noktadır. Plateletten zengin plazma ise içerdiği birçok büyüme faktörü sayesinde plastik cerrahide kozmetik, yara bakımı gibi birçok alanda kendine kullanım alanı bulmuş bir ajandır. Bu çalışmada, bu hücrel etkileri ve moleküler değişiklikleri de yaratabilecek ve günümüzde sık kullanılan bir diğer malzeme olan plateletten zengin plazma ile kombinasyonunun dermal dolgulardaki etkilerini incelemeyi amaçlandı.

Çalışmamız in vivo deneysel hayvan çalışmasıdır. Çalışma 39 tane, 2-4 ay arasında yaş, 200-250g, erkek Sprague-Dawley tipi sıçanlar dahil edildi. Random 3 grup oluşturuldu. Her gruba 10 sıçan eklendi ve kalan 9 sıçan plateletten zengin plazma hazırlamak için kullanıldı. Her gruptaki sıçanların sırtında 3 bölüme aynı marka 200 mikrolitre hyalüronik asit bazlı dolgu maddesi dermis içine yerleştirildi. Bu üç şişlik bölgesinin birine, sham grubu, plasebo kontrol grubu ve deney grubu olmak üzere sırasıyla 1 hafta fark ile PZP enjeksiyonu yapıldı. Diğer dolgu bölgesine serum fizyolojik yapıldı ve kalan 3 bölgeye de hiçbir işlem yapılmadı. Bu işlemlerin 3 ay sonrasında örnekler alınarak radyolojik ve histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Sham grubu, plasebo kontrol grubu ve deney grubu sıçanların enjeksiyonun 3. ayı sonunda yapılan ölçümlerinde; sham ve plasebo kontrol grubunda hyalüronik asit bazlı dolgu boyutunda anlamlı olarak düşme görülmezken, deney grubunda hem preop, hem intraop hem de postop grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede hyalüronik asit bazlı dolgu boyutunda küçülme görüldü ($p < 0,05$). Bu gruplar içinde de en fazla oranda intraop deney grubunda dolgu boyutunda küçülme görüldü. Deneklerin en blok kesitlerinin değerlendirmesinde; deney grubunda preop ve postop gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derece dolgu boyutlarında küçülme görüldü ($p = 0,047$).

Yine bu en blok kesitlerin değerlendirmesinde; kesitlerin vaskularizasyon değerlendirmesinde preop enjeksiyonların intraop ve postop enjeksiyonlara göre vaskularizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (**sırasıyla $p_{intra}=0,002$ ve $p_{post}=0,000$**).

PZP'nin hyalüronik asit bazlı dolgularda küçülmeye neden olduğu, bu konuda benzer çalışmaların olmadığı ve daha fazla yapılacak çalışmaların literatüre daha fazla veri sağlayacağı görüldü.

Anahtar Kelimeler: PZP, Dolgu, Hyalüronik asit



ABSTRACT

In the last few decades, many methods have been introduced to eliminate skin aging. Fill injection is one of the most commonly used methods in plastic surgery. Hyaluronic acid has the most important place among these fillers. It has features close to the ideal filler properties. Although it is necessary to eliminate the destruction factors, cross-linking with various molecules is an important point for filling processes. Platelets-rich plasma is the agent that has found its use in many areas such as cosmetic and wound care thanks to its many growth factors. The aim of this study was to investigate the effects of the combination of platelet-rich plasma and dermal fillers, which can be used to create cellular changes and molecular changes.

Our study is an experimental animal study in vivo. The study included 39 Sprague-Dawley rats aged 200-250 g, aged between 2-4 months. Random 3 groups were created. Ten rats were added to each group and the remaining 9 rats were used to prepare platelet-rich plasma. 200 microliters of the hyaluronic acid-based filler were placed into the dermis in 3 sections on the back of the rats in each group. One of the three swelling regions, sham group, placebo control group and experimental group PZP injection was performed with a difference of 1 week, respectively. Other saline was applied to the rest of the region and no treatment was performed in the remaining 3rd zone. After 3 months, samples were taken and photographic and histopathological evaluation were performed.

Sham group, placebo control group and experimental group of rats at the end of the 3rd round of the injection; There was no significant decrease in hyaluronic acid based filling size in the sham and placebo control groups, but there was statistically significant decrease in hyaluronic acid based filling size in both preop, intraop and postop group ($p < 0.05$). In these groups, the maximum size of the intraop experimental group decreased in the fill size. In the evaluation of the most block sections of the subjects; There was statistically significant decrease in the size of the filling between the preop and postop groups in the experimental group ($p = 0.047$). Again in the evaluation of these block sections; In the evaluation of vascularization of the sections, preop injections were found to be significantly increased in vascularization compared to intraop and postop injections ($p_{intra} = 0.002$ and $p_{post} = 0.000$, respectively).

It was observed that PZP caused shrinkage in hyaluronic acid based fillers, there were no similar studies on this subject and more studies would provide more data to the literature.

Key Words: PZP, Filler, Hyaluronic acid



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son birkaç dekatta cilt yaşlanmalarının etkilerini azaltmak ya da yok etmek amacıyla birçok madde denenmiştir. Bu maddeler içinde çeşitli farmasötik maddeler, kozmetik maddeler ve tıbbi cihazlar bulunmaktadır. Günümüzde cilt yaşlanmalarını azaltmak için insizyon uygulamadan yapılan uygulamalar gittikçe popülerleşmektedir. Botoks, dermal dolgu maddeleri ve plateletten zengin plazma (PZP) minimal invaziv girişimle yüz bölgelerine uygulanan kozmetik maddelerdir (1).

Çok uzun süredir estetik amaçlı kullanılan dolgu uygulamaları, anatomik bilginin artması, yan etkilerin minimum olması ve non-immünolojik olmaları nedeniyle en çok tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır. Dolgu amacıyla birçok farmöstik denenmiştir.

Hyalüronik asit (HA) bu popüler ajanlardan biridir. Skar dokusu önlemedeki başarısı nedeniyle hem klinik hem deneysel çalışmalara konu olmaktadır. HA, bağ dokusunda yer alan,ekstrasellüler matrikste ve bol miktarda eklem sıvılarında olduğu bilinen tek zincirlik glikozaminoglikandır.Lenfosit migrasyonunu ve proliferasyonunu azaltması, granülositlerin fagositozunu ve makrofaj hareketletlerini inhibe edici özellikleri nedeniyle topikal uygulamalarında çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (2).

PZP kolay, ucuz, hızlı, etkili ve güvenli bir ürün olarak tanımlanabilir. Bu özellikleri nedeniyle ise son yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Otolog kandan elde edilen tam kanda bulunan bazal plateletten daha fazla konsantrasyon içeren küçük hacimdeki plazma süspansiyonunu tanımlar. Plateletler, yara iyileşmesinde önemli bir role sahip olan büyüme faktörleri yönünden zengin yapılardır. Özellikle, hücre proliferasyonunda, kemotaksiste, hücre farklılaşmasında ve anjiogenezde kritik bir role sahip olduğu bilinen platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) veya fibroblast growth factor (FGF) gibi büyüme faktörlerinin yoğun seviyelerine sahiptir (3).

Kozmetik amaçlı kullanılan HA bazlı dolguların yapılması sonrası belli süre sonra vücutta metabolizma olması nedeniyle etkisinin azalması beklenen bir sonuçtur. PZP'nin içerdiği büyüme faktörleri nedeniyle doku iyileşmesi yönünden kendisine kullanım alanı bulmuş bir ajandır. Son dönemlerde kozmetik amaçlı kullanıma da girmiştir. Çalışmamızda deneysel ortamda kozmetik amaçlı yapılan hyalüronik asit bazlı dermal dolgular ile kombine PZP uygulamasının dermal dolgu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERMAL DOLGULAR

İnsanlar hayatlarının büyük kısmını toplumla ve toplumsal etkileşim içinde geçirmektedirler. Bu süreçte anatomik olarak bütünlüğünü koruyan ve fonksiyonel yönden düzgün bir yüz, sosyal etkileşimde anahtar görevi görmektedir. Bu yüzden anatomik olarak iyi, çizgi ve gölgelerin olmadığı bir yüze sahip olmak eskiden beri olan bir durumdur. Yaşlanma ile birlikte hem ciltte hem bağ dokuda hem de temel yapıyı oluşturan kemik dokusunda hacim ve renkte değişiklik meydana gelmektedir (4). İnce çizgiden belirgin aktif kırışıklıklara giden bu duruma, azalan cilt tonusu, yağ doku kaybı ve derinde olan kemik dokusu değişiklikleri ek olarak katkıda bulunmaktadır (5).

Yaşlanma, oldukça karmaşık bir durum olmakla birlikte multifaktöriyel etkilerin olduğu bir süreçtir. Yüz bölgesindeki ilk belirtileri deride ortaya çıkmaktadır. Daha sonrasında ise diğer dokularda meydana gelen değişimler nedeniyle de yaşlanma daha da belirginleşmektedir (6,7). Bu değişiklikleri düzeltmek ve yüzü gençleştirmek için çok sayıda cerrahi ve cerrahi dışı yöntem bulunmakta olup; tedavinin tercihi hastadan hastaya ve uygulayan hekimin tercihine bağlı olarak değişmektedir. Cerrahi yöntemler risk içermesi ve hastaların operasyon korkuları nedeniyle cerrahi dışı yöntemleri yöntemlerin kullanımı gittikçe artmıştır.

Son yüzyılda artan anatomik bilgi ve ideal ürünlerin geliştirilmesi ile estetik amaçlı dolgu kullanımı en çok tercih edilen yöntemlerden biri olarak yerini korumaktadır.

2.1.1. Dolgu Maddesi

Dolgu maddeleri gün geçtikçe artması ve kazanılan tecrübeler ve uygulamalar sonucunda elde edilen sonuçlarda olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan dolgu maddesi HA içeren dolgulardır. Bunların yanında kalsiyum hidroksiapatit, poli-l-laktik asit ve polikaprolakton içeren dolgularda kullanılmaktadır (8,9).

İdeal dolgu maddesinin nonimmünolojik olması, biyolojik olarak uyumlu, ucuz, kolay uygulanabilir olması, uygulama sonrasında kalıcılık süresinin fazla, yan etkilerinin az, doğal görünüm vermesi, nonantijenik olması, nontoksik olması ve onaylı olması beklenen önemli özelliklerdendir. Her ne kadar ideal bir dolgu maddesi bulunamamış olsa HA ideale yakın bir dolgu maddesidir (10).

2.1.2. Dolgu Uygulaması

Çoğu dolgu maddesi, enjektör veya kanül ile uygulanır. İğne ucunun kalınlığı, hekimin tecrübesi ve uygulanacak dolgu maddenin viskozitesine bağlı olarak değişebilir. Kanül ya da enjektör seçimi işlemi yapacak hekimin tercihinine ve uygulama yerine göre değişmektedir. Enjeksiyon derinliği, var olan kırışıklığın derinliği ve defektin derinliğine bağlı olarak değişmektedir. Yüzeysel defekt ya da kırışıklıklarda yüzeysel dermise enjeksiyon yapılırken, derin kırışıklıklarda derin dermis ya da subkutan dokuya enjeksiyon yapılabilir. Derin defektlerde daha viskozitesi yüksek maddeler kullanılırken, yüzeysel defektlerde daha düşük viskoziteli maddeler kullanılmaktadır (11). Yine derin defektlere daha büyük partiküllü maddeler enjekte edilirken, yüzeysel defektlere daha küçük partiküllü maddeler enjekte edilmelidir. Dudak ve alt nazolabial bölgeler gibi hareketli olan alanlarda, dolgu maddesinin kalıcılığının fazla olmasına rağmen absorbe olmasının hızlı olması nedeniyle kalıcılığı azalmaktadır. Ayrıca yine dolgu maddesinin kalıcılığı hastadan hastaya değişmektedir. Kalıcılık süresini hastanın beslenme şekli, yaşam biçimi ve yaşı etkileyebilmektedir.

Dolgu uygulamasında bazı konularda hasta uyarılmalı ve dikkat edilmelidir. Hasta dolgudan önceki son 1 haftada nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaç, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanılmasından kaçınılması önerilmektedir. Dolgu yapılırken antisepsiye dikkat edilmelidir (11). Temizlemek amacıyla alkol emdirilmiş ped ya da klorheksidin gibi antiseptikler kullanılabilir.

Dolgu uygulaması sonrasında hastaya dolgu yapılan yerlere masaj yapılmalıdır. Uygulamadan 30 dk önce lokal anestezi uygulaması ya da sonrasında yaklaşık 20-30 dk buz uygulaması hasta konforunu ve ağrısını azaltmaktadır.

2.1.3. Dolgu Uygulama Teknik ve Gereçler

Dolgu uygulamalarında çeşitli enjeksiyon teknikleri mevcuttur. Teknik seçiminde herhangi bir algoritma yoktur. Teknik defektin büyüklüğüne, hekimin seçimine ve dolgu maddesinin türüne göre değişmektedir (12).

Enjeksiyon yapılırken birkaç teknik bulunmaktadır. Seri ponksiyon tekniği, iğne ile gerçekleştirilmektedir. İğne yüzeysel ve küçük boluslar şeklinde yapılır. Enjeksiyon sonrasında masaj yapılarak dolgu maddesinin yayılması sağlanır. Enjeksiyon seri şekillerde yapılır. Enjeksiyon sırasında deri sıkılıp enjeksiyon sonrasında gevşetilir. Bu enjeksiyon tekniği özellikle dudak ve ince çizgilenmelerde yapılan enjeksiyonlarda tercih edilir.

Depo tekniğinde enjeksiyon yapılacak yere dolgu maddesi bolus olarak verilir ve ardından masaj ile yayılması sağlanır. Derin enjeksiyon sıklıkla kalsiyum hidroksiapatit, poli-l-laktik asit dolgularında önerilen bir yöntemdir.

Işınsal uygulamalar tekniğinde lineer geri çekme ya da yelpaze tekniği ile uygulanabilmektedir. Dolgu yapılacak bölgeye açılan tünelden geri çekerek yavaş ve devamlı olacak şekilde enjeksiyon yapılmaktadır. Bu teknik ile nazolabial ve dudak dolgularında yapılan uygulama tekniğidir. Yelpaze tekniğinde ise ışınsal olarak tek noktadan girerek farklı açılarda tüneller açılarak yapılan uygulamadır. Derin malar enjeksiyon için en uygundur (13).

Çapraz tarama tekniği, birden fazla noktadan yapılan yelpaze tekniği şeklindeki enjeksiyondur. Çapraz tarama tekniği daha geniş defekt ya da uygulama alanının geniş olduğu bölgelere yapılan uygulamadır. Sıklıkla yanak, malar bölge ve çene de kullanılmaktadır.

Uygulama derinliği bu tekniklerde önemli bir noktadır. Enjeksiyon eğer uygun derinlikte yapılmazsa deri renginde değişiklik, aşırı yumrulanmalar, yapılan maddenin yer değiştirmesi ve kayması, uygun hacimle yapılmazsa palpabl yumrular ve kontür deformitelerine neden olmaktadır. Ayrıca uygulama sırasında hastada oluşan şiddetli ağrı ve uygulama bölgesinde beyazlama oluşursa enjeksiyon ivedilikle durdurulmalıdır. Bu tür intravasküler enjeksiyon fark edilmesi durumunda hasta yakın takibe alınmalı ve medikal tedavi düzenlenmelidir. Sıcak kompresyon ve topikal nitrogliserin uygulaması bu durumda faydalı bulunmuştur (13).

2.2. HYALURONİK ASİT

2.2.1. Genel Özellikleri

HA, glukuronik asitin n-asetilglukozamin disakkaritlerinin lineer polimeridir. İlk olarak gözün vitröz sıvısında keşfedilmiş, daha sonrasında eklemlerde, deride ve vücut birçok bölgesinde olduğu bulunmuştur. Vücutta hücrelerin hepsi yaşam sikluslarının bir noktasında HA sentezleyebilme yeteneğine sahiptir. HA, doku onarımında görev alan polisakkaritlerden biridir. Kendisine özgü viskoelastik yapısı ve hidroskopik özellikleri nedeniyle HA, ekstrasellüler matris komponentleri ile etkileşerek mikro va makro değişimlere neden olurlar. Saf formu nedeniyle immünojenitesinin olmadığı, bu sayede yıllardır göz ve eklem cerrahisinde kullanıldığı bilinmektedir. Yara iyileşimi için eksojen kullanımı mevcuttur. Günümüzde HA'nın biyomaterayalleri de ortaya çıkmıştır (11).

2.2.2. Dolgu Maddesi Olarak Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit dolgu maddesi olarak ilk defa 1996'da kuşlardan elde edilmiştir. 2006 yılında FDA onayı almıştır. Yapay HA'nın dolgu maddesi için birçok kimyasal işlem görmesi gerekirken, doğal HA'nın ise kalıcılığı az olmaktadır. Çapraz bağlama yöntemleri kullanılarak doğal HA'nın kalıcılığı artırılır. Çapraz bağlama ile HA bir solüsyon halinden jel haline dönüşmektedir. Dolgunun kalıcılığı çapraz bağlamaların sayısına göre değişiklik göstermektedir. Bunun yanı sıra HA'nın kalıcılık süresi, HA'nın konsantrasyon, partikül sayısı, çapraz bağlama tipi ve lokal anestezi içerip içermemesine göre değişiklik göstermektedir (15).

HA'nın kalıcılığını artırmak için çapraz bağ ve konsantrasyonu artırılmaktadır. Fakat bu durum nedeniyle HA'nın uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır.

2.2.3. Hyaluronik Asit ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi birbiriyle iç içe olan inflamasyon, proliferasyonu ve remodeling fazlarından oluşmaktadır. Sitokinlerin uyarımıyla hücresel süreç, yapısal proteinler ve polimerler yara iyileşmesinin her basamağında rol oynamaktadır. Bu glikozaminoglikanın yara iyileşmesindeki rolü boyutuna göre değişmektedir (16,17).

HA'nın yara iyileşmedeki rolü:

İnflamatuar fazda: Pıhtılaşma sürecini başlatmak için fibrinojene bağlanır. İnflamatuar hücre göçüne izin verir. Hücresel infiltrasyon için ödematöz alan oluşturulur. İnflamatuar cevap oluşmasını diyet nötrofil migrasyonunu inhibe eder.

Proliferatif faz: Fibroblastların yara alanına göçü olur. Ekstrasellüler matriksi yeniden şekillendirir. Ekstrasellüler alanda yapısal organizasyon sağlar. Anjiogenez için matriksmetalloproteinazları stimüle eder. Keratinosit migrasyonu ve proliferasyonu aktive eder.

Remodeling faz: Normal ve patolojik skar dengesini kurar (18).

HA vücutta birçok yerde ve birçok formda bulunmaktadır. Çok büyük oranlarda HA ekstrasellüler alanda bulunur ve boşluk doldurucu ve yapısal düzenleyici özellikleri vardır. Anjiogenik, inflammatuar ve immünstimülatör özellikleri vardır. Bu sayede vücudun ikaz sistemi olduğu tariflenmiştir.

Fetal yaralarda, fetusta yüksek HA olması nedeniyle yaralar skarsız iyileşmektedir (19). Deneysel modellerde egzogen HA uygulamasının fibrozisi ve fibrozise bağlı oluşan yapışıklıkları engellediği görüldü (20). Balasız ve Denlinger'in (20) yaptıkları çalışmada HA'dan zengin çevrede fibröz skarın azaldığı görüldü. İnsan yara modelleri oluşturulup yüksek HA içeren amniyon sıvısının eklenmesinin iyileşmeyi hızlandırdığını ve epitelizasyonu arttırdığı görüldü. Bu amniyon sıvısı içine hyaluronidaz eklenen gruplarda iyileşmenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu duruma bakıldığında, yüksek molekül ağırlıklı HA'nın anjiogenezini inhibe ederken, düşük molekül ağırlıklı HA anjiogenezini arttırdığı deneysel modellerde gösterilmiştir (21).

2.3. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (TZP)

TZP otolog trombositlerin konsantre halde, sıklıkla bazal trombosit sayısının yaklaşık 5 katının bulunduğu ve trombositlerin aktive olup degranüle olunca büyüme faktörlerinin salgılandığı düşük hacimlerde bir plazmadır. Bu faktörler içinde bilinen platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) veya fibroblast growth factor (FGF) olmak üzere yedi büyüme faktörünü içermektedir (3). Bu büyüme faktörleri ile iyileşme süreci başlatılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1 PZP içerisindeki büyüme faktörleri ve işlevleri (22)

Büyüme faktörü	Fonksiyonu
Transforming büyüme faktörü β (TGF- β)	Farklılaşmamış mezenkimal hücre proliferasyonunu uyarır.
	Endotelial, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi regüle eder
	Kollojen sentezini ve kollagenaz sekresyonunu regüle eder.
	Diğer büyüme faktörlerinin mitojenik etkisini regüle eder.
	Endotelial kemotaksisi ve anjiogenezi stimüle eder.
	Makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder.
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Kondrositlerin ve osteoblastların farklılaşmasını ve büyümesini destekler
	Mezenkimal hücreler, kondrositler ve osteoblastlar için mitojeniktir.
Platelet kaynaklı büyüme faktörü a ve b (PDGF)	Mezenkimal hücreler ve osteoblastlar için mitojeniktir.
	Düz kas, glial ve fibroblast hücrelerinde mitogenezi ve kemotaksisi stimüle eder.
	Kollojen sentezini ve kollagenaz sekresyonunu regüle eder.
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Makrofaj ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder.
	Endotelial kemotaksisi veya anjiogenezi stimüle eder.
	Kollojenaz sentezini regüle eder.
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Epitelial veya mezenkimal mitogenezi stimüle eder.
	Anjiogenezi ve damar permabilitesini artırır
Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF)	Endotel hücreleri için mitogenezi stimüle eder.
	Anjiogenezi destekler
	Kartilaj rejenerasyonu
İnsülin benzeri	Fibrozis ve platelet adezyonu
	Fibroblastlar için kemotaktiktir ve protein sentezini stimüle eder.

büyüme faktörü (ILGF 1 ve 2)	Kemik formasyonunu artırır.
Platelet faktör 4 (PF-4)	Nötrofillerin yaradaki başlangıç etkilerini stimüle eder
	Fibroblastlar için kemozis artırıcı
İnterlökin 8 (IL-8)	Proinflamatuvar mediatör
	İnflamatuvar hücreleri güçlendirici
Keratinositik growth faktörü (KGF)	Endotelial hücrelerin büyümesini, migrasyonunu, adezyonunu ve sağ kalımını destekler.
	Anjiogenezis

Bu faktörler sayesinde, neoanjiogenez ve doku rejenerasyonu için: hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu uyarıcı etkiye sahiptirler (23,24). TZP; bu büyüme faktörlerinin yanında fibronektin, fibrinojen, okteokalsin ve osteonektin gibi birçok adhezyon moleküllerini ve matriks proteinlerini içermektedir. Normalde pıhtılaşma süreci ile birlikte bu büyüme faktörleri aktif olarak salınır. Bu doğal süreç kalsiyum klorid veya trombin büyüme faktörlerinin salınımı için aktivatör olarak kullanılır. Trombin olarak sığır trombini ve rekombinant insan trombini ya da otolog trombin kullanılabilir. Sığır trombini kullanımında oluşabilecek antijen antikor reaksiyonu nedeniyle faktör V ve XI'e karşı gelişen antikorlar nedeniyle hayatı tehdit edici koagülopati durumu gelişebilmektedir. İnsan rekombinant trombini ve otolog trombin ile TZP aktivasyonu yapmak daha güvenlidir. Pıhtılaşma sonrasında 10 dk içerisinde daha önceden sentezlenmiş olan ve trombositlerin alfa granülleri içerisinde depolanan büyüme faktörleri salgılanmaya başlar ve %95'i 1 saat içinde salınmaktadır (25).

PZP içinde bulunan büyüme faktörleri iyileşmeyi uyarır ve düzenler. Hücresel düzeyde mitogenez, kemotaksi, farklılaşma ve metabolizmayı düzenler. PZP'nin etkinliği tam olarak anlaşılmeden kullanıma sokulmuştur. Yeterli çalışma ve kontrol grupları olmadan kullanıma girmesi, deneysel çalışmalarını da beraberinde yanına getirmiştir. Sıklıkla TZP uygulaması yapılan çalışmalarda amaç, yara iyişmesinin başlatıcıları olan büyüme faktörlerinin konsantre şekilde yara bölgesine verilerek iyileşme üzerindeki etkisini hızlandırmak olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun izni (Ek-1) alındıktan sonra ile Helsinki bildirgesindeki kararlar ışığında Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya 39 adet, yaşları 2 ile 4 ay arasında değişen ortalama 200-250 g ağırlığındaki erkek, Sprague-Dawley tipi sıçanlar dahil edildi. Random olarak 3 grup oluşturuldu ve her grupta n=10 olacak şekilde gruplara ayrıldı. Geriye kalan 9 sıçan ise PZP hazırlamak için kullanıldı ve ortalama 6-8 ml kan intrakardiyak arteriyel kan alınmak üzere kullanılarak sakrifiye edildi. Çalışma süresinde standart koşullar temin edildi.

3.1. Gruplar

Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra sıçan sırtlarına 3 adet 200 mikrolitre aynı marka hyaluronik asit bazlı dolgu materyali dermis içine yerleştirilerek şişirildi. Bu üç şişlik bölgesinden ilki hiçbir işleme tabii tutulmadan tedavisiz “sham kontrol grubu”nu oluşturuldu; ikincisine 100 mikrolitre fizyolojik serum enjekte edilerek “plasebo kontrol grubu”nu oluşturuldu; üçüncüsüne ise steril olarak hazırlanan 100 mikrolitre PZP enjekte edilerek “çalışma grubu”nu oluşturdu.

- **Preop grup:** 10 sıçan preop grup olarak seçildi ve enjekte edilecek PZP ile dolgu arasında 1 haftalık süre bırakıldı. Dolgu eklenmesinden 1 hafta önce sıçanların sırtları işaretlenerek PZP ve fizyolojik serum enjeksiyonları yapıldı, 1 hafta sonrasında aynı bölgelere dolgu enjeksiyonu yapıldı (Şekil 1 ve 2).
- **İntraop grup:** 10 sıçan intraop grup olarak seçildi ve enjekte edilecek PZP ile dolgu eşzamanlı uygulandı. Dolgu eklenmesi ile birlikte aynı bölgelere eşzamanlı sıçanların sırtları işaretlenerek PZP ve fizyolojik serum enjeksiyonları yapıldı (Şekil 3 ve 4).
- **Postop grup:** 10 sıçan postop grup olarak seçildi ve enjekte edilecek PZP ile dolgu arasında 1 haftalık süre bırakıldı. Dolgu eklenmesinden 1 hafta sonra sıçanların sırtları işaretlenerek PZP ve fizyolojik serum enjeksiyonları yapıldı (Şekil 5 ve 6) (Tablo 2).



Resim 1 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması



Resim 2 Sıçanda preop enjeksiyon uygulaması



Resim 3 Sıçanda intraop enjeksiyon uygulaması



Resim 4 Sıçanda intraop enjeksiyon uygulaması



Resim 5 Sıçanda postop enjeksiyon uygulaması



Resim 6 Sıçanda postop enjeksiyon uygulaması

Tablo 2 Denek grupları ve enjeksiyon yapılan alanlar

Gruplar	Sham grubu	Plesebo grubu	PZP grubu
Preop grup	10 bölge	10 bölge	10 bölge
İntraop grup	10 bölge	10 bölge	10 bölge
Postop grup	10bölge	10 bölge	10 bölge

3.2.PZP Hazırlanması Ve Uygulaması

PZP, sıçanlar izojenik kabul edildiğinden çalışmaya dahil edilmeyecek sıçanlardan hazırlanacaktır. Preop, intraop ve postop grupların her zamanında 3 adet sıçanın intrakardiyak olarak tüm kanı alınarak (ort. 8-10 ml/sıçan) 0.6 ml asit sitrat dekstroz (ACD-A) içeren 6 ml.lik tüplere konularak (Asit sitrat dekstroz/tam kan oranı 1/9 olacak şekilde) 1650 RCF değerinde 5 dk santrifüj edilip buffy coat bölgesi ile plazmanın alt 1/3 kısmı alınarak PZP eldesi sağlanacaktır.

3.3.Radyolojik İnceleme:

Her şişlik bölgesinin yükseklik, genişlik ve uzunluğu ve hacimleri 0. hafta, ve 12.haftalarda mikro BT görüntüleme ile ölçülecek ve karşılaştırmalar yapıldı.

3.4.Histopatolojik Değerlendirme

Postoperatif 12. haftada dijital fotograflama ve radyolojik görüntülemeleri ile alan hesaplamalarından sonra, sırt bölgesi en-blok şeklinde ayrılarak %10 formalin içine konulacaktır. İnceleme için, parafine gömmeden sonra üç bölgeden örnekler alınacaktır. Hematoksilen-Eozin boyama sonrasında, neovaskülarizasyon miktarı ve doğası tespit edilerek, papiller dermal tabakada bulunan vasküler yapıların sayısı bulunacaktır.

3.5.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin analizinde Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Post Hoc Testi kullanıldı.

İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon yapıldıktan sonra mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro BT) ile görüntülemeleri yapıldı. Sonrasında 3 ayın sonunda sıçanların tekrar Mikro BT ile görüntülemeleri yapıldı. Elde edilen görüntülerden dolgu hacimleri ölçülerek yaklaşık olarak ölçüldü.

Enjeksiyon sonrasında ve 3 ay sonrasındaki görüntülemelerle yapılan dolgu ölçümlerinde elde edilen hacimler Tablo 3'te verildi. Sıçanların 3 ay sonraki görüntülemelerinden elde edilen sonuçlar Tablo 4'te verildi.

Tablo 3 Enjeksiyon sonrasındaki görüntülemelerinde elde edilen hacim ölçüm verilerinin değerlendirilmesi

Gruplar		n	Ortalama ± standart sapma	Minimum	Maksimum
Sham grubu	Preop	10	49,63 ± 0,44 mm ³	49,10 mm ³	50,46 mm ³
	İntraop	10	49,64 ± 0,65 mm ³	48,80 mm ³	50,69 mm ³
	Postop	10	49,99 ± 0,61 mm ³	49,15 mm ³	50,75 mm ³
Plasebo Kontrol grubu	Preop	10	49,76 ± 0,75 mm ³	48,69 mm ³	50,97 mm ³
	İntraop	10	50,58 ± 0,88 mm ³	48,71 mm ³	51,93 mm ³
	Postop	10	49,60 ± 1,17 mm ³	47,84 mm ³	51,12 mm ³
Deney grubu	Preop	10	50,24 ± 1,02 mm ³	48,53 mm ³	51,52 mm ³
	İntraop	10	49,83 ± 0,95 mm ³	48,53 mm ³	51,37 mm ³
	Postop	10	50,01 ± 0,92 mm ³	48,23 mm ³	51,52 mm ³

Tablo 4 Sıçanların 3 ay sonundaki görüntülemelerinde hacim ölçüm verilerinin değerlendirilmesi

Gruplar		n	Ortalama ± standart sapma	Minimum	Maksimum
Sham grubu 3. ay	Preop	10	22,73 ± 0,57 mm ³	21,82 mm ³	26,56 mm ³
	İntraop	10	22,86 ± 0,57 mm ³	22,12 mm ³	24,61 mm ³
	Postop	10	24,13 ± 0,54 mm ³	23,21 mm ³	24,91 mm ³
Plasebo Kontrol grubu 3.ay	Preop	10	26,59 ± 0,64 mm ³	25,39 mm ³	27,52 mm ³
	İntraop	10	26,41 ± 0,50 mm ³	25,60 mm ³	27,23 mm ³
	Postop	10	25,95 ± 0,58 mm ³	24,02 mm ³	26,27 mm ³
Deney grubu 3. ay	Preop	10	13,73 ± 0,31 mm ³	13,20 mm ³	14,19 mm ³
	İntraop	10	11,53 ± 0,35 mm ³	11,07 mm ³	12,14 mm ³
	Postop	10	12,38 ± 1,36 mm ³	8,83 mm ³	13,76 mm ³

Enjeksiyon sonrasında ve 3. ay sonunda elde edilen hacim verileri karşılaştırıldığında; Sham ve plasebo kontrol grubunda 3. ayın sonunda preop, intraop ve postop hacimlerde herhangi bir farklılık görülmedi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Deney grubunda ise 3. ayın sonunda elde edilen hacim verilerinde preop, intraop ve postop dolgu hacimlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca intraop dolgu hacimleri anlamlı olarak hem preop hem de postop hacimlerden düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5 Sıçanlara yapılan dermal dolgunun 3. ay sonunda hacimlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması

Gruplar		Ortalama \pm standart sapma		p*
Sham grubu 3. ay	Preop	İntraop	22,86 \pm 0,57 mm ³	0,594
		Postop	24,13 \pm 0,54 mm ³	0,841
	İntraop	Preop	22,73 \pm 0,57 mm ³	0,594
		Postop	24,13 \pm 0,54 mm ³	0,855
	Postop	Preop	22,73 \pm 0,57 mm ³	0,841
		İntraop	22,86 \pm 0,57 mm ³	0,855
Kontrol grubu 3.ay	Preop	İntraop	26,41 \pm 0,50 mm ³	1,000
		Postop	25,95 \pm 0,58 mm ³	0,883
	İntraop	Preop	26,59 \pm 0,64 mm ³	1,000
		Postop	25,95 \pm 0,58 mm ³	0,611
	Postop	Preop	26,59 \pm 0,64 mm ³	0,883
		İntraop	26,41 \pm 0,50 mm ³	0,611
Deney grubu 3. ay	Preop	İntraop	11,53 \pm 0,35 mm ³	0,000
		Postop	12,38 \pm 1,36 mm ³	0,004
	İntraop	Preop	13,73 \pm 0,31 mm ³	0,000
		Postop	12,38 \pm 1,36 mm ³	0,039
	Postop	Preop	13,73 \pm 0,31 mm ³	0,004
		İntraop	11,53 \pm 0,35 mm ³	0,039

*:Post Hoc Testi

Sıçanların histolojik incelemeleri yapıldığında dolgu materyalinin kalınlığı, kesit alanına girişine göre 3 katogoriye göre değerlendirildi. Eğer dolgu mataryeli kesitin 2/3'ü ve üzerinde kesiti kaplıyorsa 3, kesitin 1/3'ü ile 2/3'ü arasında ise 2, kesitin 1/3'ünden az ise 1 ve hiç kesite dolgu mataryeli girmiyorsa 0 olarak değerlendirildi. Histolojik incelemede inflamasyon ise kesit alanına giren lökosit miktarına göre değerlendirildi. Eğer kesit alanının tamamında lökosit görüldüyse 3, kesit alanında orta miktarda lökosit görüldüyse 2, az miktarda lökosit görüldüyse 1 ve nadir lökosit görüldüyse 0 olarak değerlendirildi. Histolojik incelemede vaskülarizasyon ise papiller dermal tabakada vasküler yapı sayılarına göre puanlama yapıldı.

Eğer çok sayıda vasküler yapı incelemede görüldüyse 3, orta düzeyde vasküler yapı görüldüyse 2, az sayıda vasküler yapı görüldüyse 1 verildi. Hiç vasküler yapı kesitte görülmediyse 0 olarak değerlendirildi.

Sıçanlardan 3 bölgeden alınan en-blok kesitlerin Hematoksilen-Eozin boyama sonrasında yapılan histolojik inceleme ile yapılan değerlendirmeleri karşılaştırıldığında; Sham ve plasebo kontrol grubunda dolgu, inflamasyon ve vaskülerizasyonda preop, intraop ve postop enjeksiyonların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). Deney grubunda yapılan değerlendirmeye bakıldığında; en-blok kesitlerin değerlendirmesinde dolgu boyutları preop enjeksiyon yapılan sıçanlarda postop enjeksiyon yapılanlara göre daha küçük olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$). Yapılan en-blok kesitlerde inflamasyon değerlendirmesinde anlamlı istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Yine bu kesitlerde vaskülarizasyon değerlendirmesinde preop enjeksiyonların intraop ve postop enjeksiyonlara göre vaskülarizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (sırasıyla $p_{intra}=0,002$ ve $p_{post}=0,000$) (Tablo 6,7 ve 8).

Tablo 6 Sham grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskülarizasyon patoloji değerlendirme sonuçları

Gruplar		Ortalama \pm Ss		p*
Sham grubu Patoloji Dolgu	Preop	İntraop	2,40 \pm 0,51	1,000
		Postop	2,70 \pm 0,48	1,000
	İntraop	Preop	2,60 \pm 0,51	1,000
		Postop	2,70 \pm 0,48	0,587
	Postop	Preop	2,60 \pm 0,51	1,000
		İntraop	2,40 \pm 0,51	0,587
Sham grubu Patoloji İnflamasyon	Preop	İntraop	0,50 \pm 0,52	1,000
		Postop	0,50 \pm 0,52	1,000
	İntraop	Preop	0,60 \pm 0,51	1,000
		Postop	0,50 \pm 0,52	1,000
	Postop	Preop	0,60 \pm 0,51	1,000
		İntraop	0,50 \pm 0,52	1,000
Sham grubu Patoloji Vaskülarizasyon	Preop	İntraop	0,70 \pm 0,48	1,000
		Postop	0,40 \pm 0,51	0,212
	İntraop	Preop	0,80 \pm 0,42	1,000
		Postop	0,40 \pm 0,51	0,509
	Postop	Preop	0,80 \pm 0,42	0,212
		İntraop	0,70 \pm 0,48	0,509

*:Post Hoc Testi

Tablo 7 Sham grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskularizasyon patoloji değerlendirme sonuçları

Gruplar			Ortalama ± Ss	p*
Plasebo Kontrol grubu Patoloji Dolgu	Preop	İntraop	1,10 ± 0,56	1,000
		Postop	1,30 ± 0,67	1,000
	İntraop	Preop	1,40 ± 0,84	1,000
		Postop	1,30 ± 0,67	1,000
	Postop	Preop	1,40 ± 0,84	1,000
		İntraop	1,10 ± 0,56	1,000
Plasebo Kontrol grubu Patoloji İnflamasyon	Preop	İntraop	1,20 ± 0,62	1,000
		Postop	1,60 ± 0,84	0,833
	İntraop	Preop	1,20 ± 0,91	1,000
		Postop	1,60 ± 0,84	0,833
	Postop	Preop	1,20 ± 0,91	0,833
		İntraop	1,20 ± 0,62	0,833
Plasebo Kontrol grubu Patoloji Vaskularizasyon	Preop	İntraop	1,80 ± 0,63	1,000
		Postop	2,30 ± 0,82	0,447
	İntraop	Preop	1,80 ± 0,78	1,000
		Postop	2,30 ± 0,82	0,447
	Postop	Preop	1,80 ± 0,78	0,447
		İntraop	1,80 ± 0,63	0,447

*:Post Hoc Testi

Tablo 8 Deney grubunun dolgu, inflamasyon ve vaskularizasyon patoloji değerlendirme sonuçları

Gruplar			Ortalama ± Ss	p*
Deney grubu Patoloji Dolgu	Preop	İntraop	2,40 ± 0,69	0,805
		Postop	2,70 ± 0,70	0,047
	İntraop	Preop	2,00 ± 0,94	0,805
		Postop	2,70 ± 0,70	1,000
	Postop	Preop	2,00 ± 0,94	0,047
		İntraop	2,40 ± 0,69	1,000
Deney grubu Patoloji İnflamasyon	Preop	İntraop	0,40 ± 0,51	0,310
		Postop	0,20 ± 0,42	0,053
	İntraop	Preop	0,80 ± 0,62	0,310
		Postop	0,20 ± 0,42	1,000
	Postop	Preop	0,80 ± 0,62	0,053
		İntraop	0,40 ± 0,51	1,000
Deney grubu Patoloji Vaskularizasyon	Preop	İntraop	0,70 ± 0,67	0,002
		Postop	0,40 ± 0,51	0,000
	İntraop	Preop	1,90 ± 0,87	0,002
		Postop	0,40 ± 0,51	1,000
	Postop	Preop	1,90 ± 0,87	0,000
		İntraop	0,70 ± 0,67	1,000

*:Post Hoc Testi

4. TARTIŞMA

İdeal dolgu malzemesi, gelişen teknolojilere göre aranmaya devam edilmektedir. Fakat günümüzde ideal dolgu maddesi hala bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda dolgu malzemesi olarak kullanılan HA'nın ideale yakın özellikte olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde HA dermal dolgu olarak en sık kullanılan dolgu malzemelerinden biridir (10).

HA'nın dermal dolgularında kullanılmasında en önemli özelliklerden bazıları antialerjenik olması, uygulanabilirliğinin kolay olması, inflamatuvar yanıtın az olması ve kalıcılık süresinin fazla olmasıdır. HA'nın dolgu olarak kullanılmasında ve kalıcılıkta en önemli nokta çapraz bağlanma sayısıdır. HA bazlı dolgularında kalıcılık süresini etkileyen faktörlerin bu çapraz bağlar üstünde etkisi olduğu düşünülmektedir (26).

PZP ise içinde bulunan büyüme faktörleri ile iyileşmeyi uyarır ve düzenler. TZP uygulamasında amaç sıklıkla yara iyışmesinin başlatıcıları olan büyüme faktörlerinin konsantre şekilde yara bölgesine verilerek iyileşme üzerindeki etkisini hızlandırmaktır.

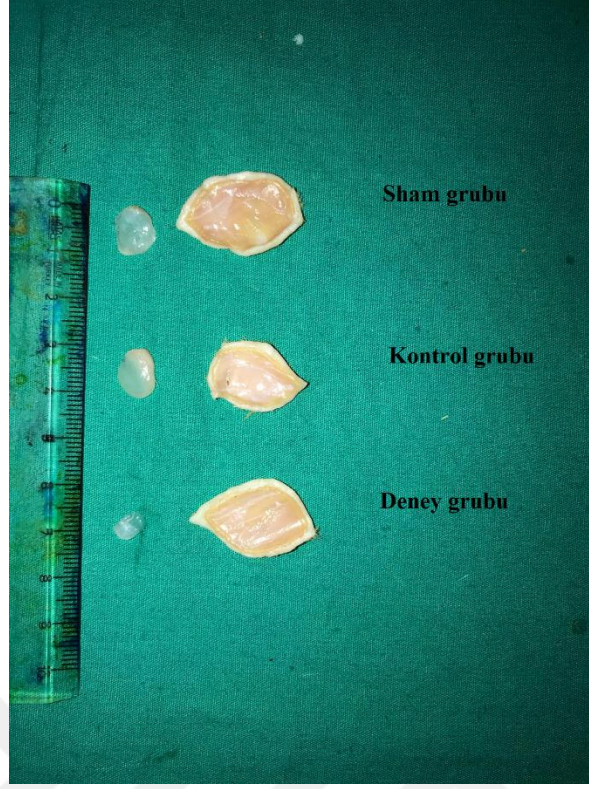
TZP, Smart PReP (Harvest Technologies, Norwell MA), GLO PRP(GLOFINN), Plasma Seal (Plasma Seal, San Francisco, CA), Platelet Concentrator(Implant Innovations, Inc. 3i, West Palm Beach, FL) gibi ticari firmaların geliştirdiği cihazlar sayesinde daha kolay ve ucuz elde edilebilir hale gelmiştir. Bu hızlı gelişme, beklentinin yüksek olması, uygulamanın kolaylığı ve otolog hazırlanması nedeniyle otolog olmayan kan ürünlerinin yan etkilerini taşımaması ürünün klinik uygulamalara hızla girmesini sağlamıştır.

Bizim çalışmamızda PZP, sıçanlar izojenik kabul edildiğinden çalışmaya dahil edilmeyecek sıçanlardan hazırlandı. Preop, intraop ve postop grupların her zamanında 3 adet sıçanın intrakardiyak olarak tüm kanı alınarak (ort. 8-10 ml/sıçan) 0.6 ml asit sitrat dekstroz (ACD-A) içeren 6 ml.lik tüplere konularak (Asit sitrat dekstroz/tam kan oranı 1/9 olacak şekilde) 1650 RCF değerinde 5 dk santrifüj edilip buffy coat bölgesi ile plazmanın alt 1/3 kısmı alınarak PZP eldesi sağlandı.

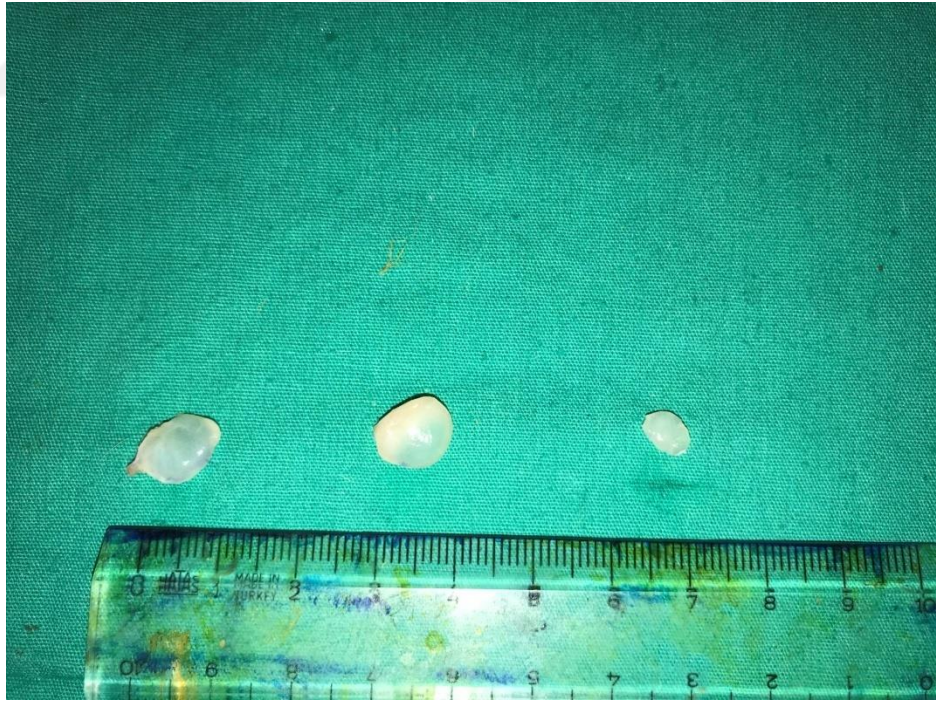
Platelet sayısı ve fonksiyonlar kişiden kişiye göre değişmektedir. PZP kullanımında bu durum temel kısıtlayıcı durumdur. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, yıllarda yapılan bir takım çalışmalarda genç ve sağlıklı bireylerin kanlarından hazırlanan homolog PZP'nin birçok patoloji üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İnce ve ark (27)PZP'yi androjenik alopesi üzerindeki etkisini araştırmış ve saç yoğunluğunda artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Oliveria ve ark'nın (28) yaptıkları çalışmada PZP'nin venöz ülser üzeriinde olumlu etki gösterildiği görülmüştür. Bottogoni ve ark'nın (29) yaptığı çalışmada PZP'nin eklem bozukluklarında olumlu etki yaptığı tespit edilmiştir. Yine Bottogoni ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada Sjögren sendromunda iyileşmeyen yaralar üzerindeki etkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar bulunmuştur. Bu patolojiler üzerinden homolog PZP'nin olumlu yönde etkisi gözlenmiştir. Yine deney hayvanlarında, deney için PRP hazırlanması için alınan kanın deney hayvanını strese sokma riskinden dolayı homolog olarak kullanılmaktadır.

Lane ve ark'nın (31) yaptığı çalışmada PZP ve HA tek tek ve birlikte dize enjekte edilmiş, HA ve PZP'nin kombine halinin hem PZP'nin hem de HA'nın tek enjeksiyonu durumu ile karşılaştırıldığında 30 günlük süreçte daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda dermal dolgu olarak sıklıkla kullanılan HA bazlı dermal dolguların PZP ile kombinasyonunda PZP'nin dolgu malzemeleri üstüne etkisi araştırıldı. Yaptığımız klinik uygulamada sıçanlardaki dolgu malzemelerinin mikro BT görüntülerinde elde edilen verilerle hesaplanan hacim ölçümleri karşılaştırmasında sham grubunda ve plasebo kontrol grubunda preop,intraop ve postop enjeksiyonlar sonrası dolguların 3. ay sonundaki kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Fakat deney grubunda preop, intraop ve postop enjeksiyon yapılan hastalarda dolgu boyutunun 3. ayda anlamlı derecede azaldığı görüldü($p<0,001$). Ayrıca bu enjeksiyonlar arasında HA bazlı dolgunun ve PZP'nin birlikte yapıldığı intraop enjeksiyon uygulamasında dolgunun en fazla miktarda azaldığı görüldü. Bu nedenle HA bazlı dermal dolgu ile PZP'nin birlikte yapılmasının dolgu kalıcılık süresini en fazla oranda düşürdüğü, bu nedenle bu şekilde uygulanmamasının dolgu kalıcılık süresinde daha iyi sonuçlar elde ettireceğini düşündük (Resim 7 ve 8).

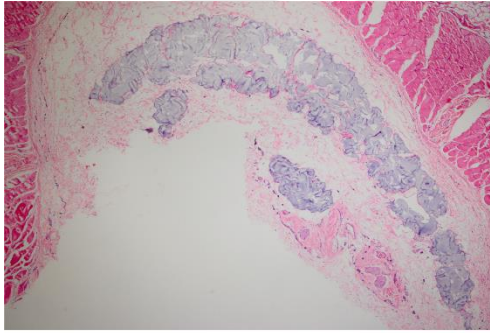


Resim 7 3 ayın sonunda çıkarılan dolguların makroskopik görüntüsü

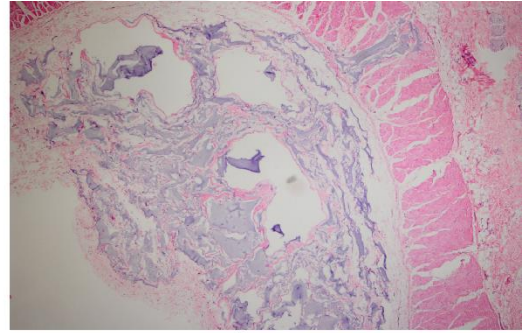


Resim 8 3 ayın sonunda çıkarılan dolguların makroskopik görüntüsü

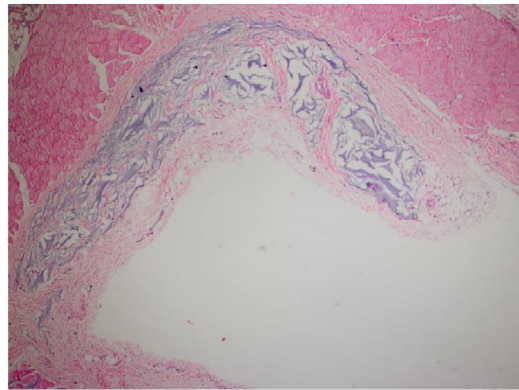
Sham grubunda preop, intraop ve postop (Resim 9), plasebo grubunda preop, intraop ve postop (Resim 10) ve deney grubunda preop, intraop ve postop (Resim 11) deneklerin en blok kesit histolojik değerlendirmesinde dolgu boyutlarının sham ve plasebo kontrol grubunda anlamlı değişiklik göstermezken; deney grubunda preop enjeksiyon uygulananlarda postop enjeksiyon uygulananlara göre anlamlı derecede daha düşük olarak değerlendirildiği görüldü ($p=0,047$). Yine bu en blok kesit incelemelerindevaskülarizasyonun preop, intraop ve postop enjeksiyon uygulananlarda anlamlı derecede artmış olarak değerlendirildiği görüldü (Resim 11). Bu artış en fazla oranda preop enjeksiyon yapılanlarda olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu durumun PZP'nin neoanjiogenezis etkisinden dolayı olduğu, preop enjeksiyonlarda dokunun PZP içindeki büyüme faktörlerine ve anjiogenez aktivetörlerinin etkisiyledaha fazla miktarda uyarıldığından dolayı bu farklılığın görüldüğü düşünöldü.



**Sham Grubu Preop enjeksiyon
50 x görüntü**

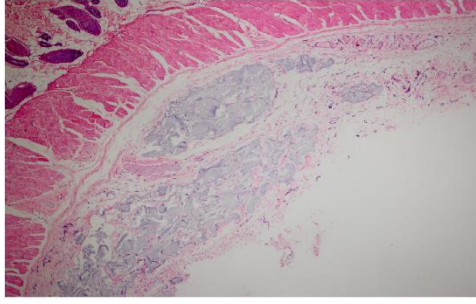


**Sham Grubu İntroop enjeksiyon
50 x görüntü**

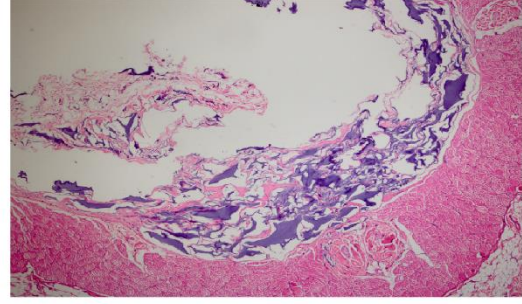


**Sham Grubu Postop enjeksiyon
200x görüntü**

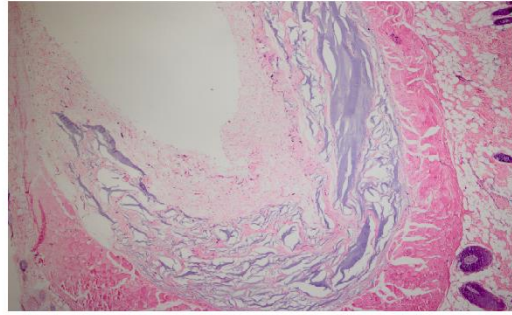
Resim 9 Sham grubu Preop, İntroop ve Postop enjeksiyon deneklerinin histolojik görüntüsü kesiti



**Plasebo Kontrol Grubu Preop enjeksiyon
50x görüntü**

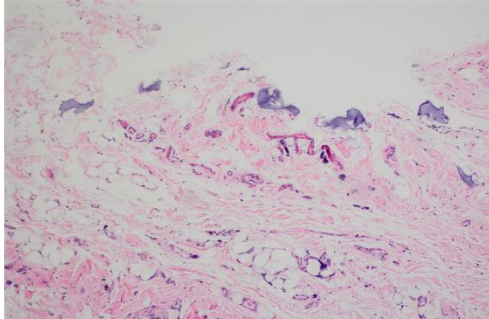


**Plasebo Kontrol Grubu İntroop enjeksiyon
50x görüntü**

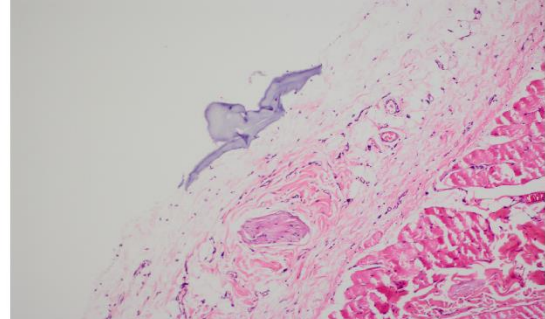


**Plasebo Kontrol Grubu Postop enjeksiyon
50x görüntü**

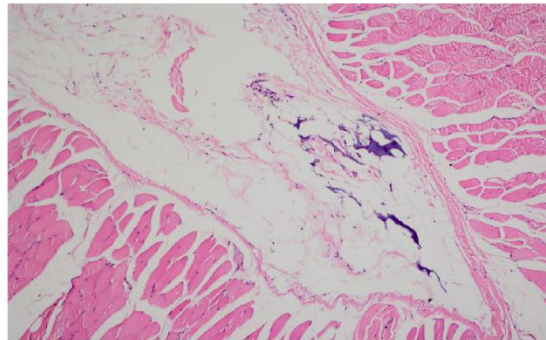
Resim 10 Plasebo Kontrol Grubu Preop, İntroop ve Postop enjeksiyondeneklerinin histolojik görüntüsü kesiti



**Deney Grubunda Preop enjeksiyon
100x görüntü**



**Deney Grubunda İntroop enjeksiyon
100x görüntü**



**Deney Grubunda Postop enjeksiyon
100x görüntü**

Resim 11 Deney Grubu Preop, İntroop ve Postop enjeksiyon deneklerinin histolojik görüntüsü kesiti

Hyaluronik asit içeren dolgu uygulamalarında ödem, lokal inflamasyon, eritem fibrozis, skar dokusu ve retinal arter embolisi gibi riskler mevcuttur. Birçok cerrah özellikle lokal inflamasyon ve ödemin baskılanması konusunda hastaya uygulama öncesinde veya sonrasında antihistaminik ajanlar kullanılmasını tavsiye etmektedir. Anergik olarak bilinen hyaluronik asidin bu komplikasyonları yaratmasındaki patofizyolojik yolak tam olarak açıklanamamıştır. PZP nin bu hyaluronik asit içeren dolgu materyalleri kullanımında ödem, eritem, inflamasyon fibrozis ve skar dokusu oluşması gibi komplikasyonlar üzerine etkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. PZP nin hyaluronik asitle kombine edilmesinin bu tip komplikasyonların insidansında değişiklik oluşturup oluşturmayacağını anlamak için çeşitli klinik veya deneysel çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamıza benzer literatürde başka bir çalışma bulunmaması nedeniyle elde ettiğimiz veriler karşılaştırılamamıştır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların hem yeni bir ürün olup deneysel süreci tamamlanmamış PZP'e ışık tutacağı ve hem de çalışmamıza benzer çalışmaların yapılması literatüre ve hastalara fayda sağlayacağını düşündük.

5. SONUÇ

HA bazlı dermal dolgu uygulaması yapılanlarda PZP'nin tüm deney gruplarında dolgu kalıcılık süresinde azalma yaptığı gösterildi..Bu etkinin en fazla intraop olarak kombine şekilde olduğunda daha fazla olduğunu tespit ettik. Ayrıca PZP'nin neoanjiogenezis etkisinin 3 aylık kısa sürede bile anlamlı derecede olduğunu gördük. Fakat bu konularda yapılacak daha kapsamlı hayvan ve insan çalışmalarının daha kesin ve anlamlı sonuçlar elde edilmesine ve literatüre katkı sağlayacağını düşündük.



6. KAYNAKLAR

1. Özdoğan HA, Yener HM, Yılmaz M. Botox, Dolgu ve Plateletten Zengin Plazma Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2014;7(2):95-108.
2. Burd DA, Greco RM, Regauer S, Longaker MT, Siebert JW, Garg HG. Hyaluronan and wound healing: a new perspective. *Br J Plast Surg.* 1991;44(8):579-84.
3. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy.* 2014 May;30(5):629-38.
4. Evans JG. Ageing and medicine. *J Intern Med* 2000;247:159-67.
5. Gosain AK, Klein MH, Sudhakar PV. A volumetric analysis of soft-tissue changes in the aging midface using high resolution MRI: implications for facial rejuvenation. *Plast reconstr Surg* 2005;115:1143-52.
6. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* 2016; 14:28.
7. Karimi K, Adamson P. Patient analysis and selection in aging face surgery. *Facial Plastic Surgery* 2011;27(1):5-15.
8. Monheit GD. Commentary: rheological evaluation of the physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *J Drugs Dermatol* 2011;10(9): 964.
9. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg* 2009;25(2): 95-9.
10. Buck II DW, Alam M, Kim JY. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62 (1):11-8.
11. Eppley BL, Dadvand B. Injectable soft-tissue fillers: clinical review. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:95-106.
12. Murray CA, Zloty D, Warshawski L. The evolution of soft tissue fillers in clinical practice. *Dermatol Clin* 2005;23:343-63.
13. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, Lambros VS, Nestor MS, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-Induced Impending Necrosis With Hyaluronidase: Consensus Recommendations. *Aesthet Surg J* 2015;35 (7):844-9.
14. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7:79-89.

15. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2008;10:35–42.
16. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumedene K, Pujol JP. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:274–87.
17. Joseph S Frenkel The role of hyaluronan in wound healing *Int Wound J* 2014; 11:159–163
18. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991;213:292-6.
19. Lovvorn HN, Cass DL, Sylvester KG, et al. Hyaluronan receptor expression increases in fetal excisional skin wounds and correlates with fibroplasia. *J Pediatr Surg* 1998;33:1062-9.
20. Balasz EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. In: Evered D, Whelan J, editors. *The biology of hyaluronan*. Chichester: J. Wiley and Sons, 1989:265-80.
21. Paul W. Noble Mini-review Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair *Matrix Biology* 2002;21:25-9.
22. Dhillon Rs, Schwarz Em, Maloney Md (2012) Platelet-Rich Plasma Therapy - Future Or Trend ? 1–10.
23. Hausman GJ, Richardson RL. Adipose tissue angiogenesis. *J Anim Sci* 2004;82:925-34.
24. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: A review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:147– 59.
25. Marx, R. E. (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62, 489–496.
26. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2008; 10: 35–42.
27. Ince B, Emin M, Yildirim C, Dadaci M. Comparison Of The Efficacy Of Homologous And Autologous Platelet-Rich Plasma (Prp) For Treating Androgenic Alopecia. *Aesthetic Plast Surg*, 2017;3: 146-8.

28. Oliveira Mg De, Abbade Lpf, Miot Ha, Et Al. Pilot Study Of Homologous Platelet Gel In Venous Ulcers. *An Bras Dermatol*,2017;92:499–504.
29. Bottegoni C, Dei Giudici L, Salvemini S Ce Et Al. Homologous Platelet-Rich Plasma For The Treatment Of Knee Osteoarthritis In Selected Elderly Patients: An Open-Label, Uncontrolled, Pilot Study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016;8:35–41.
30. Bottegoni C, Farinelli L, Aquili A, Et Al. Homologous Platelet-Rich Plasma For The Treatment Of Knee Involvement In Primary Sjogrens Syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:63–67.
31. Iesari S, Lai Q, Rughetti A, Et Al. Infected Nonhealing Wound In A Kidney Transplant Recipient: Successful Treatment With Topical Homologous Platelet-Rich Gel. *Exp Clin Transplant*, 2017;15:222–5.
32. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med*. 2016 Nov 29;12(2):69-78.

7. EKLER

7.1.EK-1:



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0042

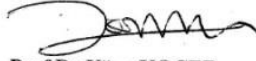
22.09.2017

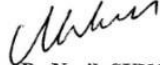
PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Hyaluronik asit bazlı dermal dolguların, sıçan modelinde platelletten zengin plazma (PZP) ile kombine edilerek dolguların dayanıklılık sürelerinin incelenmesi.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Dr.Yüksel KANKAYA. Tıpta Uzmanlık Tezi
T.C.S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği
(Dr.Umut Suadiye, Dr.Yüksel Kankaya, Dr.Kadri Özer, Dr.Veysel Murat Işık, Dr.Orhan Tuğrul,
Dr.Elif Özer, Doç.Dr.Pınar Nercis Koşar, Prof.Dr.Uğur Koçer)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):
KARAR:

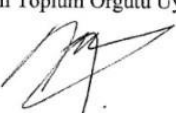
484.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.



Prof.Dr.Uğur KOÇER


Doç.Dr.Nezih SUNGUR


Doç.Dr.Kemal KİSMET
(Raportör)


Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Kurul Seretery)


Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)


Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

Özgeçmiş

UMUT SUADIYE

İşinlar mahallesi levent sokak 41/6 Yenimahalle-Ankara

+90 5323684191

umutsuadiye@hotmail.com

EĞİTİM

1995-2000

İlkokul Eğitimi

Mehmet akif ersoy ilkokulu

2000-2003

Ortaokul Eğitimi

Samandağ ilköğretim okulu(hatay)

2003-2006

Lise Eğitimi

Mersin fen lisesi (mersin)

2006-2013

Üniversite Eğitimi

Hacettepe üniversitesi. Tıp Fakültesi tıp(ing),

Ankara

2014-devam ediyor

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi İhtisası

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara (Türkiye)

İŞ DENEYİMİ

9.2013-12.2013

Pratisyen Hekim

Aksaray devlet hastanesi acil servis

02.01.2014 – Devam ediyor

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi İhtisası

**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Plastik,
Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara
(Türkiye)**

ROTASYONLAR

Acil Tıp, 1 ay
Anatomi 1 ay
Genel cerrahi 5 ay
Beyin cerrahisi 1 ay

AMELİYATLAR

Ayrıntılı olarak dosyada mevcuttur.

KURSLAR

3-4 Nisan 2015

El kırık çıkıkları,elin tendon ve bağ yaralanmaları kursu

Türk el ve üst eksteremite cerrahisi derneği GATA

Ankara

4 – 7 Kasım 2015

Estetik Meme Cerrahi Kursu

**Türk Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi
Derneği, Sheraton Kongre Merkezi , Ankara
(Türkiye)**

4 – 7 Kasım 2015

Meme Onarımı Kursu

**Türk Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi
Derneği, Sheraton Kongre Merkezi , Ankara
(Türkiye)**

KONGRE VE SEMPOZYUMLAR

17 Eylül – 20 Eylül 2015

9th Congress of the Balkan Association of Plastic,
Reconstructive and Aesthetic Surgery

Selanik (Yunanistan)

4 – 7 Kasım 2015

37. Türk Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi
Derneği Ulusal Kurultayı

Sheraton Kongre Merkezi , Ankara (Türkiye)

ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

A1. Kocer U, Turan A, Ozer K, **Suadiye U**, Akdeniz H, Oruc M, Aslan G. Hand injuries epidemiology consulted from emergency department. . Eur J Plast Surg. [].

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA (PROCEEDINGS) BASILAN BİLDİRİLER

B1 **Suadiye U**, Tugrul O, Atan O, Ozer K, Dikmen A, Kocer U. Is intraoperative frozen section reliable for a plastic surgeon?. 9th Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Thessaloniki (Greece)

B2. U. Kocer , A. Dikmen , K. Ozer , H. Akdeniz , **U. Suadiye1** , M. Oruc , G. Aslan
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HAND INJURY PATIENTS THAT PLASTIC SURGERY
CONSULTATIONS WERE REQUESTED IN AN ACADEMIC TERTIARY HOSPITAL

B3. **U. Suadiye**, O. Tugrul , O. Atan , K. Ozer , A. Dikmen , U. Kocer
IS INTRAOPERATIVE FROZEN SECTION RELIABLE FOR A PLASTIC SURGEON?

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER

E1. Suadiye U, Tuğrul O, Atan O, Özer K, **Dikmen A**, Koçer U. Bir plastik cerrah için “Frozen Section” histopatolojik incelemesi güvenilir mi?. 37. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kurultayı. 4-7 Kasım 2015, Ankara.

E2. Septorinoplastide Bitkisel Kaynaklı Takviyelerin Kullanımının Kanama ve Morluğa Etkisi **Umut Suadiye**, Yüksel Kankaya, Kadri Özer, Melike Oruç, Gürcan Aslan, Ahmet Terzioğlu, Uğur Koçer

