



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YARI KALICI DOLGUNUN VE DOLGULARA EKLENEN
LİDOKAİNİN NEOKOLLAJENİZASYONA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Suat SEZER

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar SARAÇ**

Malatya 2020



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YARI KALICI DOLGUNUN VE DOLGULARA EKLENEN
LİDOKAİNİN NEOKOLLAJENİZASYONA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Suat SEZER

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar SARAÇ**

Malatya 2020

KABUL VE ONAY SAYFASI



İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Deri Yaşlanması.....	3
2.1.1. İntrensek Yaşlanma	3
2.1.2. Ekstresek Yaşlanma.....	4
2.1.3. Deri Yaşlanmasında Kutanöz Değişiklikler	6
2.1.3.1. Epidermal Değişiklikler.....	6
2.1.3.2. Dermal Değişiklikler.....	6
2.1.4. Deri Yaşlanmasını Önleyici Ajanlar	8
2.1.4.1. Güneşten Koruyucular	8
2.1.4.2. Antioksidanlar.....	9
2.1.5. Deri Yaşlanmasında Tedavi Yöntemleri	10
2.1.5.1. Retinoidler	10
2.1.5.2. Kimyasal Peeling	11
2.1.5.3. Mikroıgneleme.....	12
2.1.5.4. Trombositten Zengin Plazma.....	13
2.1.5.5. Lazer	13
2.1.5.6. Radyofrekans ve Yüksek Yoğunluklu Fokus Ultrason.....	14
2.1.5.7. Botulinum Toksin	15
2.1.5.8. Dolgu Uygulamaları	16
2.2. Polikaprolakton Dolgu	21
2.3. Lidokain	22
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul.....	24
3.2. Deney Planı	24
3.3. Işık Mikroskopik İnceleme	28

3.4. Transmisyon Elektron Mikroskopik İnceleme.....	28
3.5. İstatistiksel İncelemeler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Işık Mikroskop Bulguları	30
4.2. Elektron Mikroskop Bulguları	38
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	66
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	66



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekim-hasta ilişkisinde örnek aldığım, akademik anlamda yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen, tez sürecimin tüm aşamalarında destek olan değerli tez danışmanım ve hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar Saraç'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak yetiştiren, fikirlerimize önem veren ve her türlü sıkıntımızda bizleri destekleyen değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serpil Şener ve değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nihal Altunışık ve Dr. Öğr. Üyesi Dursun Türkmen'e;

Klinikte kısıtlı zaman geçirmemize rağmen bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, doğru bilgiye ulaşma konusunda yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu'na;

Tezimde histolojik incelemeleri yapan, düzenleyen ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Gül'e;

Tezimi hazırlamamda TTU-2019-1584 proje numarasıyla maddi yönden destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve güzel anılar paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Didem Kısacık, Dr. Kübra Nur Özcan, Dr. İrem Mantar, Dr. Selami Arslan, Dr. İmge Durmaz, Dr. Mücahit Marsak, Dr. Ayşegül Özgül, Dr. Yağmur Polat, Dr. Hacer Karatoprak ve Dr. Bengisu Ketenci'ye;

Kliniğimizde her zaman desteklerini hissettiğim, beraber çalışmaktan keyif aldığım Sevim Şeker, Meryem Dikenli, İbrahim Bahçalı, Gülay Yaman, Salim Kazancı ve servis hemşire, sekreter ve personellerine;

Asistanlığımın ilk 2 yılını geçirdiğim ve dermatolojide temelleri atmamı sağlayan Fırat Üniversitesi Dermatoloji Kliniğindeki değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Kökçam, Prof. Dr. Demet Çiçek, Doç. Dr. Betül Demir, Doç. Dr. Selma Bakar Dertlioğlu'na ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım ve hemşire, sekreter ve personellerine;

Beni en iyi şekilde yetiştiren, sevgilerini her zaman hissettiğim, koruyup kollayan, yanımda olan ve bana varlıklarıyla güç veren canım annem, çok özlediğim babam ve kıymetli abilerime;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Dr. Suat SEZER

Malatya, 2020

ÖZET

Yarı Kalıcı Dolgunun ve Dolgulara Eklenen Lidokainin Neokollajenizasyona Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Anti-aging tedavide dolgu enjeksiyonları sık tercih edilmektedir. Dolgu enjeksiyonları sırasında hastaların önemli şikayetlerinden biri ağrıdır. Polikaprolakton dolgu neokollajenezi uyararak etki göstermektedir. Hyaluronik asit ve kalsiyum hidroksiapatit dolgularla birlikte lidokain kullanımı ve etkinliği açısından çok sayıda literatür bulunurken polikaprolakton dolguyla ilgili ayrıntılı bir çalışma yoktur. Çalışmamızda lidokainli ve lidokainsiz polikaprolakton dolgunun dokuda oluşturduğu histolojik ve elektron mikroskopik değişikliklerin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve Metot: Denejde wistar albino cinsi 1 yaşında, 280-300 gram ağırlığındaki 30 dişi sıçan kullanıldı. Her grupta 10'ar denek kullanıldı. Gruplar; grup A: Kontrol, grup B: Polikaprolakton ve grup C: Polikaprolakton+Lidokain olarak belirlendi. Deneklerin sırt bölgesi tıraşlanarak sağ ve sol tarafında belirlenen noktalara 0.2 cc polikaprolakton ve polikaprolakton+lidokain uygulaması yapıldı. Sağdaki işaretli alandan 2. ayda, soldaki işaretli alandan 4. ayda 4 mm punch biyopsi alındı. Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde x4 büyütmede üç farklı noktadan dermis kalınlığı ortalamaları belirlendi ve x40 büyütmede kıl folikülü ve vasküler yapı içermeyen (kapiller hariç) üç farklı dermis alanında fibroblast/fibrosit nukleus sayısı sayılarak ortalaması hesaplandı. Elektron mikroskopta x25000 büyütmedeki üç farklı alanda transvers kesitli kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapı ortalamaları belirlendi.

Bulgular: Çalışmanın 4. ayında fibroblast sayısı, kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapı polikaprolakton ve polikaprolakton+lidokain arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$) dermis kalınlığı polikaprolakton grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunun dermis kalınlığı, fibroblast sayısı, kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapı polikaprolakton ve polikaprolakton+lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesinin dolgunun etkinliğini değiştirmediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: deri yaşlanması, dermal dolgu maddeleri, lidokain, polikaprolakton

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Semi Permanent Filler and Lidocaine Added to Fillers on Neocollagenization

Aim: Dermal filler injections are frequently preferred in anti-aging treatment. One of the major complaints of patients during filler injections is pain. Polycaprolactone filler acts by stimulating neocollagenesis. While there is a great deal of literature on the use and efficacy of lidocaine with hyaluronic acid and calcium hydroxyapatite fillers, there is no detailed study on polycaprolactone filler. In our study, it was planned to compare histological and electron microscopic changes in tissue with lidocaine and non-lidocaine polycaprolactone filler with each other and with the control group.

Material and Method: In the experiment, 30 female rats of the genus Wistar albino 1 year old, weighing 280-300 grams were used. 10 subjects were used in each group. Groups; Group A: Control, group B: Polycaprolactone and group C: Polycaprolactone + Lidocaine. The back region of the subjects was shaved and 0.2 cc polycaprolactone and polycaprolactone + lidocaine were applied to the points determined on the right and left sides. A 4 mm punch biopsy was taken from the marked area on the right at 2 months and from the marked area on the left at 4 months. In hematoxylin-eosin stained sections, dermis thickness averages were determined from three different points at x4 magnification, and the number of fibroblast / fibrocyte nuclei was counted in three different dermis areas (excluding capillary) at x40 magnification. In electron microscope, transverse sectioned collagen fiber count and collagen fiber diameter averages were determined in three different areas at x25000 magnification.

Results: In the 4th month of the study, there was no statistically significant difference between fibroblasts count, collagen fibers count and the diameter of collagen fiber polycaprolactone and polycaprolactone + lidocaine ($p > 0.05$), and the dermis thickness was statistically significantly higher in the polycaprolactone group ($p < 0.05$). The dermis thickness, fibroblast count, collagen fiber count and collagen fiber diameter of the control group were statistically significantly lower than the polycaprolactone and polycaprolactone + lidocaine groups ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was shown that adding lidocaine to polycaprolactone filler does not change the effectiveness of the filler.

Key Words: dermal fillers, lidocaine, polycaprolactone, skin aging

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP-1	: Aktivatör protein-1
Ark	: Arkadaşları
CE	: Conformie Europeene
CO2	: Karbondioksit
FDA	: Food and Drug Administration
H-E	: Hematoksilen-Eozin
HIFU	: Yüksek yoğunluklu fokus ultrason
M	: Molar
MED	: Minimal eritem dozu
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Ort	: Ortalama
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PRP	: Trombositten zengin plazma
RF	: Radyofrekans
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SPF	: Güneş koruma faktörü (Sun protection factor)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TCA	: Triklor asetik asit
TEM	: Transmisyon elektron mikroskop
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
UV	: Ultraviyole
VAS	: Görsel analog ölçeği (Visual analog scale)
WSRS	: Kırışıklık şiddeti derecelendirme ölçeği (Wrinkle severity rating scale)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Polikaprolakton dolgu (Ellanse) ve lidokainin karıştırılması.....	25
Şekil 3.2. Biyopsi yerlerinin belirlenmesi	26
Şekil 3.3. Polikaprolakton (E) ve polikaprolakton + lidokain (E+L) uygulamaları	26
Şekil 3.4. 1. Biyopsilerin alınması (2. Ay)	27
Şekil 3.5. 2. Biyopsilerin alınması (4. Ay)	27
Şekil 4.1. Dermis kalınlığının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı	31
Şekil 4.2. Hücre sayısının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı	32
Şekil 4.3. Çalışmanın 2. ayındaki hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlar (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: H-E, x4] [2. Şekillerde: Kollajen lif (yıldız), fibroblast/fibrosit nukleusu (ok). H-E, x40].....	34
Şekil 4.4. Çalışmanın 2. ayındaki trikrom ile boyanmış preparatlarla kollajen ağ yapısı (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse)	35
Şekil 4.5. Çalışmanın 4. ayındaki hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlar (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: H-E, x4] [2. Şekillerde: Kollajen lif (yıldız), fibroblast/fibrosit nukleusu (ok). H-E, x40].....	36
Şekil 4.6. Çalışmanın 4. ayındaki trikrom ile boyanmış preparatlarla kollajen ağ yapısı (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse)	37
Şekil 4.7. Kollajen lif sayısının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı	39
Şekil 4.8. Kollajen lif çapının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı	40
Şekil 4.9. Çalışmanın 2. ayındaki elektron mikroskopik görüntü (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: Kollajen fibril transvers kesiti (5 nokta yıldız), kollajen fibril Longitudinal kesiti (4 nokta yıldız). TEM, x16000] [2. Şekillerde: Kollajen fibril (ok). TEM, x25000].....	42
Şekil 4.10. Çalışmanın 4. ayındaki elektron mikroskopik görüntü (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: Kollajen fibril transvers kesiti (5 nokta yıldız), kollajen fibril Longitudinal kesiti (4 nokta yıldız), dejenere kollajen fibril (ok). TEM, x16000] [2. Şekillerde: Kollajen fibril (ok), kollajen fibriller arasında boşluklar (yıldız). TEM, x25000].....	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Deri yaşlanmasına yaklaşım.	7
Tablo 4.1. Kesimlerde ayrı ayrı gruplar arasında dermis ve hücre sayısının değerlendirilmesi	30
Tablo 4.2. Gruplarda ayrı ayrı kesimler arasında dermis ve hücre sayısının değerlendirilmesi	32
Tablo 4.3. Kesimlerde ayrı ayrı gruplar arasında kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapının değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.4. Gruplarda ayrı ayrı kesimler arasında kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapının değerlendirilmesi.....	40

1. GİRİŞ

Deri, vücudu dış ortamdan ayıran bariyerdir. Vücudu su kaybı ve mikroorganizmalara bağlı oluşan enfeksiyonlardan korumanın yanı sıra önemli bir kozmetik role sahiptir. Genç ve güzel görünüm insanların sosyal davranışları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte organların yaşlanması, kişinin doğmasıyla başlar ve deri için de bir istisnası yoktur. Vücudun en büyük organı deri yaşlandığında, belirgin ve gözle görülür yaşlanma belirtisi gösterir (1).

Deri yaşlanması intrinsek yaşlanma ve ekstrinsek yaşlanma olmak üzere iki sınıfa ayrılır. İntrinsek yaşlanma kronolojik yaşla güçlü bir şekilde ilişkili tüm dokuların normal yaşlanma sürecini yansıtır. İntrinsek yaşlanma ince, kuru cilt, cilt yüzey pürüzlenmesinde artış, ince kırışıklıklar ve subepidermal atrofi ile sonuçlanır. Ekstrinsek yaşlanma Ultraviyole (UV) ışın maruziyeti, hava kirliliği, sigara ve yetersiz beslenme gibi çevresel faktörler tarafından ortaya çıkar. İntrinsek yaşlanmanın üstüne eklenerek kaba kırışıklıklara, elastikiyet kaybına, deri gevşekliğine, kaba görünüme ve pigmentasyon değişikliklerine neden olur (1, 2).

Ekstrinsek yaşlanmada fibrillin pozitif yapı elemanlarıyla tip VII kollajenin azalması, epidermis ve dermiş arasındaki bağlantıyı zayıflatarak kırışıklıklara katkıda bulunur. Fotoyaşlanma olan deride seyrek dağılım ve kollajen içeriğindeki azalma, kollajen üretimine bakılmaksızın çeşitli matriks metalloproteinazlar (MMP), serin ve diğer proteinazlar tarafından kollajen bozulmasına bağlı olabilir. Yaşla birlikte kollajen düzensiz ve kötü organize hale gelir ve çoğunlukla tip I kollajenin azalmasına bağlı olarak tip III kollajen/tip I kollajen oranı artar. Tüm yüzün yaşlanması yerçekimi etkisi, kasların hareketi, hacim kaybı, yüzeysel ve derin yağın azalması ve yeniden dağılımı ve kemik iskelet desteğinin kaybı ile ilişkilidir. Bunlar birlikte yüz sarkmasına ve şekil ve konturunda değişikliklere neden olur (3).

Deri yaşlanmasının korunmasında ve tedavisinde birçok seçenek bulunmaktadır. Sigara gibi tetikleyici faktörlerden kaçınma ve güneş koruyucuların kullanımı ekstrinsek faktörlerin azaltılmasında etkilidir. Tedavi seçenekleri arasında topikal retinoidler, kimyasal peeling, lazer, radyofrekans, trombositten zengin plazma (PRP), botulinum toksin ve dolgu uygulamaları gibi çok sayıda yöntem bulunmaktadır (4).

Enjekte edilebilir dolgu uygulamaları yüz kırışıklıklarının tedavisinde giderek daha popüler hale gelmektedir. Başarıları, enjekte edilebilen dolgu maddeleri ile yapılan tedavinin hızlı ve nispeten kolay olmasına bağlanmıştır (5). Etki sürelerine göre dolgular sınıflandırılırlar. Geçici dolgu maddeleri hyaluronik asit, yarı kalıcı dolgu maddeleri kalsiyum hidroksiapatit ve poli-L-laktik asit ve kalıcı dolgu maddeleri ise polimetil metakrilat ve yüksek saflaştırılmış silikondan oluşur (6).

Son zamanlarda polikaprolakton mikrokürelerini içeren biyostimulator dolgu maddesi eklenmiştir. Polikaprolakton biyolojik olarak tamamen emilebilen bir polimerdir (7). Polikaprolakton mikroküreleri insan derisinin doğal yanıtını tetikler ve neokollajenez yoluyla doğal bir yara iyileşmesini tetikler (8). 9 aydan 4 yıla kadar süren 4 ticari polikaprolakton dermal dolgu maddesi vardır. Yumuşak doku arttırımında ve el rejuvenasyonunda kullanılmaktadır (7).

Dolgu uygulamalarında ağrı hastanın konforunu bozan bir sorundur ve ağrıyı azaltmak için lidokainin dolgu maddesine eklenmesi yapılan uygulamalardan biridir (9). Lokal anesteziğin kollajen sentezini geciktirerek yara iyileşmesini geciktirdiği önme sürülmüş (10) ve lidokainin kollajen sentezinde görevli olan prolil hidroksilaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada neokollajenezi uyaran polikaprolakton bazlı dolgu ile ağrının azaltılması için dolgulara eklenen ve kollajen üzerinde olumsuz etkisi olabilen lidokainin, oluşturulan hayvan deney modelinde kollajen üzerine etkilerinin histolojik ve elektron mikroskopik olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri Yaşlanması

Yaşlanma birçok komponenti olan ve patogenezi net olarak anlaşılamamış multifaktöryel bir süreçtir (12). Deri yaşlanmaya bağlı değişiklikleri belirgin olarak gösteren bir organdır. 65 yaş üzeri yaşlılık olarak tanımlanmakla beraber deri yaşlanması doğumla başlar ve yirmili yaşlardan itibaren deride yaşlanma bulguları ortaya çıkar (13). Yaşlanma, tek tek hücrelerde ve kemik, kas ve bağların yapısal bileşenlerinde ilerleyici bir bozulmaya neden olmakta ve bu değişikliklerde özellikle sosyal etkileşimde rol oynayan yüzde belirgin olarak görülmektedir (14). Yaşlanma intrinsek (kronolojik yaşlanma) ve ekstrinsek (fotoyaşlanma) olmak üzere iki temel süreç nedeniyle oluşmaktadır. İntrensek yaşlanma hücresel düzeyde gerçekleşir. Genetik faktörler intrinsek yaşlanma sürecinde büyük rol oynamaktadır (15, 16). Ekstrinsek yaşlanma süreci ise güneş maruziyeti, yer çekimi, jest ve mimik kullanımı, sigara, beslenme alışkanlıkları, iyonize radyasyon, hava kirliliği ve diğer çevresel faktörler gibi dış etkenlerden kaynaklanmaktadır (15, 17). Ekstrinsek yaşlanmada UV ışınlar en önemli katkıda bulunmaktadır (18).

2.1.1. İntrensek Yaşlanma

İntrensek yaşlanma derinin tüm kısımlarını etkiler. Yaşlanan cilt ince, şeffaf ve kurudur, ince kırışıklıklar ve düzensiz saç büyümesi görülür. Terlemede azalmaya ve tırnak plaklarının incelmeye neden olur (19). Bu bulgular vücudun çeşitli kısımlarında farklılık gösterebilir. İntrensek yaşlanma etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (20).

Hormon seviyelerinde azalma, hücresel atık ürünlerinin birikimi, serbest radikal hasarı, mitokondriyal yaşlanma, telomerlerin kısalması ve birikmiş gen mutasyonları intrinsek yaşlanmadan sorumlu olan faktörlerdir (15). Reaktif oksijen türleri (ROS) cilt yaşlanmasında önemli bir rol oynar. Deride intrinsek süreçlerle kullanılan oksijenin %1.5–5'i ROS'a dönüştürülür (21). Keratinositler ve fibroblastlar derideki mitokondri yoluyla üretilen ROS'un ana kaynaklarıdır ve ROS intrinsek yaşlanmanın ana nedeni olarak kabul edilir (22). Hücresel düzeyde metabolik süreçler sonucunda ilerleyici ve birikici şekilde oluşan ROS ve diğer serbest radikaller, lipid peroksidasyonu, DNA

proteininde çapraz bağların oluşumu, antioksidan enzimlerin inaktivasyonu ve kollajenaz, elastaz, proteaz salınımına neden olarak deri yaşlanmasını hızlandırır (23).

İntrensek yaşlanma ile ilişkili diğer iki ana etken, hücrelerin replikasyon kabiliyetlerinde azalma ve hücre dışı matrikste yıkılmasının artmasıdır. Tüm bölünen hücrelerin zamanla replikasyon kabiliyetleri azalır. Deride özellikle keratinositleri, fibroblastları ve melanositleri etkiler. Bu sürece hücrel yaşlanma denir ve yaşlanmış, bölünmeyen hücreler yaşlı deride daha yüksek oranda bulunur (24).

Deri yaşlanmasında rol oynayan diğer bir faktör yaşlanmayla birlikte dermişin hücre dışı matriksini yıkan enzimlerin artmış ekspresyonudur. MMP düzeyleri artarken yaşlanan fibroblastlarda MMP inhibitörlerinin düzeyleri azalmaktadır (25). Bu olaylar ROS tarafından tetiklenebilir ve *quercetin* gibi antioksidanlar tarafından azaltılabilir (26).

İntrensek yaşlanmada etkili olan faktörlerden biri de hormonal değişikliklerdir. Yapılan birçok araştırmada kadınlarda menapozla süreciyle birlikte gelişen hiperöstrojenizm ile derideki tip I kollajen ve tip III kollajen miktarında bariz azalma olduğu sonucuna varılmıştır (27, 28). Kollajen miktarındaki bu azalma menapozla geçen her bir yılda deri kollajeninde %2.1 ve buna bağlı olarak deri inceliğinde %1.13 azalma olmakta ve deride şeffaf bir görünüm oluşmasına neden olmaktadır (27, 29).

İntrensek yaşlanma sonucunda yüz ifadesini oluşturan kas yapısı bozulur, deri altı yağ dokusu, kemik yapısı ve kıkırdak doku azalır. Kas yapısının bozulmasıyla birlikte göz çevresi ve nazolabial sulkuslar derinleşir ve belirginleşir. Özellikle alt ve üst göz kapaklarında sarkma ve torbalanmanın yanında yanaklarda ve ensede kırışıklıklar görülür. Ayrıca deride seboreik keratozlar, kiraz anjiyomlar ve benign neoplaziler gelişir (30).

2.1.2. Ekstresek Yaşlanma

Ekstresek yaşlanma güneş maruziyeti, sigara ve diğer kirlilik faktörlerinin neden olduğu çevresel oksidatif faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler intrensek yaşlanma sürecine katkıda bulunmaktadır (22). UV ışınları fotoyaşlanma da denilen ekstresek yaşlanmaya neden olan temel faktördür. Derinin UV ışınları ile dejenerasyonu kümülatif bir süreçtir. Dejenerasyon güneşe maruz kalma sıklığına, süresine, yoğunluğuna ve derinin pigmentasyonu ile doğal korunmasına bağlıdır (31). Açık tenli bireylerde (deri tipi I ve I I) fotoyaşlanma daha belirgindir ve koyu tenli bireylerde

(deri tipi III veya daha üstü) daha az fark edilir (20, 32). Fotoyaşlanma yüz yaşlanmasının %80'inden sorumludur (33).

UV ışınları dalga boyuna göre üç kategoriye ayrılır: Ultraviyole A (UVA) (320-400 nm), Ultraviyole B (UVB) (290-320 nm) ve Ultraviyole C (UVC) (200-290 nm). Dünya yüzeyine UVA ve UVB ışınları ulaşır, UVC'nin geçişi ozon tabakası tarafından engellenir (34, 35). UVB sadece epidermise penetre olur ve güneş yanığı ile ilişkili eritemden sorumludur (36). UVA hem epidermise hem dermişe penetre olur, hücre dışı matrikse zarar verebilir ve yoğunluğu UVB 'ye göre daha fazladır (31). Bu nedenlerle UVA'nın fotoyaşlanma ile ilişkili kronik deri hasarının çoğundan sorumlu olabileceği bilinmektedir (36).

Fotoyaşlanmaya bağlı oluşan bağ dokusu hasarını yapan mekanizmalar ROS, hücre yüzeyi reseptörünün başlattığı sinyalleşme, protein oksidasyonu ve mitokondriyal hasarın oluşumunu içermektedir (37, 38). ROS, hücre yüzey reseptörlerini, interlokin-1 ve tümör nekroz faktör alfa'yı, transkripsiyon faktörü olan aktivatör protein-1(AP-1)'i ve nükleer transkripsiyon faktör kappa-B'yi indükler. AP-1 kollajenaz (MMP-1), stromelisin-1 (MMP-3) ve jelatinaz (MMP-9) gibi MMP'leri upregüle eder (38, 39). MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 'un birlikte aktivasyonları dermal tip I ve tip III kollajenin çoğunu bozar. Tekrarlayan güneş maruziyeti ile bozulmuş kollajen birikir ve fotoyaşlanmanın klinik ve histolojik özelliklerinin oluşmasıyla sonuçlanır (40-42). AP-1 ayrıca prokollajen transkripsiyonundan sorumlu transkripsiyonel komplekse bağlanarak veya transforme edici büyüme faktörü beta'nın aktivitesini bloke ederek dermişte tip I ve tip III prokollajen gen ekspresyonunu inhibe eder (43, 44).

Fotoyaşlanmanın klinik bulguları UV ışın maruziyeti sonucunda oluşan hasarın şiddetine göre değişmektedir.

- Hafif derecedeki hasarda kuruluk, düzensiz pigmentasyon, solar lentigolar ve ince kırışıklıklar görülür.
- Orta dereceli hasarda derin kırışıklıklar, sarımsı renk değişiklikleri, telenjektaziler, deri kalınlaşması veya atrofisi görülür.
- Şiddetli hasarda ise aktinik keratozlar ve deri maligniteleri oluşur (45).

2.1.3. Deri Yaşlanmasında Kutanöz Değişiklikler

2.1.3.1. Epidermal Değişiklikler

Epidermis cansız olan stratum korneum ve bunun altında yer alan temel olarak keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücrelerinden oluşan canlı kısımdan oluşmuştur (46). Yaşla birlikte epidermin kalınlığında azalma olur. Stratum korneum ve stratum granulozum tabakalarının kalınlığında önemli bir değişiklik olmazken, stratum spinosum tabakasında incelme görülür (16). Stratum korneumdaki lipid yapısında total bir azalma görülür. Bunun sonucunda keranositlerin birbirine tutunmasında azalma, epidermal bariyer fonksiyonunda bozulma olur ve su oranları azalır. Deri kuruluğu, kimyasal maddelerin deriye penetrasyonunda artış ve bunun sonucunda kontakt dermatit sıklığında artış görülmektedir (46).

Dermo-epidermal bileşkede yaşlanma ile çeşitli değişiklikler görülmektedir. Dermal papillalarda ve epidermal retelerde düzleşme görülür. Bu düzleşmenin sonucunda dermo-epidermal bağlantı aralığının azalması ve bu azalmaya bağlı olarak da epidermise besin ve oksijen geçişinde azalma gözlenmektedir. Özellikle solar elastotik değişikliklerin bu alanı etkilediği düşünülmektedir (47). Yaşla birlikte minör travma sonucunda kolayca sıyrık, vezikül ve bül görülmesi bu nedenledir (16). Bazal tabakada yaşla birlikte melanosit sayısında her on yılda bir %20 azalma görülmesiyle birlikte paradoksal bir şekilde fotoyaşlanmanın olduğu alanlarda melanosit sayısı artmıştır. Melanosit sayısının azalmasıyla melanin üretimi de azalmaktadır. Böylece deri UV ışınlarının zararlı etkilerine karşı daha korunmasız hale gelir ve malignite riski artmıştır (48). Hem intrinsek yaşlanma hem de fotoyaşlanma ile langerhans hücrelerinin dendritik yapılarında ve antijen sunma kapasitelerinde azalma olur. Bunun sonucu olarak deri malignitelerinde artış olurken allerjik kontakt dermatit sıklığı azalır (16).

2.1.3.2. Dermal Değişiklikler

Dermal konnektif dokunun üç ana elemanı vardır. Esas komponentini kollajen, daha az oranda elastin ve glikozaminoglikan/proteoglikanlar oluşturur. Kollajen lifler derinin gerginliğini sağlarken elastik lifler derinin esnekliğine katkıda bulunur. Proteoglikanlar ise derinin nemlenmesinde ve sinyalizasyonunda görev alırlar. Yaşla birlikte dermis kalınlığında azalma izlenir (49). Dermal kollajen yaşla birlikte artmıştır. Ancak genç derideki gibi iyi organize olmuş bir kollajenin aksine, daha yoğun, daha kalın, daha az çözünür, parçalanmış, halat benzeri demetler halinde kötü organize olmuş bir

kollajen izlenir. Hem fotoyaşlanma hem de kronolojik yaşlanmayla artan serbest oksijen radikallerinin etkisiyle MMP'ler ile kollajen yıkımı artmaktadır. Genç bir deride en fazla tip I kollajen (%80) ve tip III kollajen (%15) bulunur. Yaşla birlikte tip I kollajenin azalmasıyla tip I /tip III kollajen oranı değişir (50). Ayrıca bazal membranın yapısını oluşturan ve diğer kollajenlerin bağlandığı çatı görevini gören tip IV kollajen miktarının azalması deride kırışıklıklara neden olur (46).

Yaşlanmayla birlikte ciltte görülen sarkma, kırışıklık, elastikiyet kaybından esas sorumlu tutulan elastik liflerdir. Kronolojik yaşlanma ve özellikle de fotoyaşlanma sonucunda dermisin üst kısmında kötü organize olmuş elastik lifler izlenir (46, 51).

Yaşla birlikte derideki glikozaminoglikan seviyesinde artma olmakla birlikte genç bir derideki gibi su tutma kapasitesi yoktur. Derideki azalmış hidrasyon azalmış bir turgor kapasiteye bu da derinin daha kuru görünmesine yol açar (52). Ekrin ve apokrin bezlerin üretiminde azalma, kıl foliküllerinin sayısında ve yoğunluğunda azalma görülür. Pilosebase ünitede sebese bezler daha hiperplastik ve büyük olduğu halde sebum üretimi azalmıştır (46).

Tablo 2.1. Deri yaşlanmasına yaklaşım (3).

Kozmetik bakım	Günlük cilt bakımı, güneşten korunma
Topikal medikal ajanlar	Antioksidanlar, hücre regülatörleri
İnvaziv prosedürler	Kimyasal peeling, görünür ışık cihazları, intense pulsed light, ablatif ve non-ablatif lazer foto rejuvenasyon, radyofrekans, enjekte edilebilir deri biyostimülasyonu ve rejuvenasyonu, dinamik kırışıklıkların önlenmesi, statik, anatomik kırışıklıkların düzeltilmesi, yağ doku ve volüm kaybının restorasyonu, deri hacim arttırımı ve kontur verilmesi
Sistemik ajanlar	Hormon replasman tedavisi, antioksidanlar
Koruyucu sağlık	Sigara, kirlilik, UV ışınlar ve stresten kaçınma, beslenme, diyet düzenlenmesi ve besin takviyeleri, fiziksel aktivitede bulunulması ve genel sağlık kontrolleri

2.1.4. Deri Yaşlanmasını Önleyici Ajanlar

2.1.4.1. Güneşten Koruyucular

Ekstresek deri değişiklikleri fiziksel bariyerler (şapka veya UV koruyucu giysiler gibi) veya güneş koruyucu kremler yoluyla UV ışın maruziyeti azaltılarak en aza indirgenebilir (53).

En iyi mekanik koruma giysilerle sağlanabilir. Giysiler için dokumanın tipi, rengi, ağırlığı, kalınlığı ve gözenek sayısı gibi çeşitli parametreler önemlidir. Polyester ve ağartılmamış pamuk en iyi korumayı sağlar. Koyu renk kıyafetler açık renklilere göre daha iyi koruma sağlarlar. Giysinin yıkanması, ıslanması ve gerilmesi UV ışınlara karşı koruyuculuğunu değiştirir (54).

Güneş koruyucu kremler içerdikleri filtrelele göre organik (kimyasal) ve inorganik (fiziksel) güneş koruyucular olmak üzere ikiye ayrılır (53). Organik güneş koruyucu kremler içerdikleri filtrelerin özelliklerine göre UVA ve UVB olarak iki alt grupta incelenir. Organik koruyucular UV ışınlarını emer ve deriden ısı olarak yayar. İnorganik güneş koruyucu kremlerde çinko oksit ve titanyum dioksit gibi parçacıklar kullanarak UV ışınlarını yansıtarak ve dağıtarak etki gösterir (55).

Güneş koruyucu kremlerin eritem ve güneş yanığı oluşumunu önlemedeki etkinliklerini değerlendirmek için güneş koruma faktörü (SPF) kullanılmaktadır. Minimal eritem dozu (MED), UV ışınlarına maruziyetten 16-22 saat sonra deride eritem oluşturan en küçük UV dozudur. SPF ise, güneş koruyucu krem uygulanmış derinin MED 'inin, güneş koruyucu krem uygulanmamış olan derinin MED 'e oranı olarak tanımlanır (56, 57). SPF değeri, UVB ışınları UVA'dan 1000 kat daha eritematojenik olduğundan başlıca UVB'ye karşı korunmayı gösteren bir ölçüttür.

FDA tarafından UVB'den korunmayı değerlendirmek için SPF değerlerine göre koruma düzeyleri sınıflandırılmıştır. Buna göre düşük: SPF 2-15, orta: SPF: 15-30 yüksek: 30-50, çok yüksek: ≥ 50 'ye karşılık gelmektedir.

FDA, UVA korumasını değerlendirmek için yıldız sisteminden yararlanmıştır ve buna göre düşük:*, orta:**, yüksek:***, çok yüksek:**** şeklinde 4 yıldızlı derecelendirme sistemi önerilmiştir (56).

Güneş koruyucu kremler güneşe çıkmadan 15-20 dakika önce kuru deriye uygulanmalıdır. Fiziksel koruyucular güneşe çıkmadan hemen önce uygulanabilirler.

Uygulama her iki saatte bir tekrarlanmalı, yüzme ve aşırı efor sonrasında yenilenmelidir (54).

2.1.4.2. Antioksidanlar

UV ışınlarına bağlı deri hasarında hem ROS ve serbest radikaller açığa çıkması, hem de antioksidanların derideki seviyelerinin azalması rol oynar (58). Fotoyaşlanmanın önlenmesinde kullanılan bir başka yöntem de oksidatif strese karşı koruyucu özellik gösteren antioksidan kullanımudur (59).

Vitamin C'nin biyolojik olarak aktif formu olan L-askorbik asit, dokuları ve hücreleri serbest radikaller ve oksijen türlerinin oluşturduğu oksidatif hasardan korur (60). L-askorbik asit prolil hidroksilaz ve lizil hidroksilaz gibi kollajen sentezinde rol alan enzimlerin kofaktörüdür (61, 62). Vitamin C'nin kollajen sentezinde artışa neden olduğu ve insan derisi fibroblast kültüründe tip I ve tip III prokollajen mRNA'yı arttırdığı gösterilmiştir (63). Ayrıca elastin sentezini inhibe edebilir ve aşırı elastin üretimi durumundaki fotohasarlı deride yararlı olabilir. Tirozinazı inhibe ederek deride pigmentasyonun açılmasına yol açar (62).

Vitamin E'nin topikal uygulamasının UVA ve UVB etkisi ile gelişen oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı olduğu gösterilmiştir (60). Vitamin E'nin esas biyolojik aktif formu olan alfa tokoferol yağda çözünen bir antioksidan olduğundan topikal uygulandığında deriden emilime uygundur (61, 62, 64). Alfa tokoferol %2 ila %20 arasındaki konsantrasyonlarda antienflamatuar ve antiproliferatif etkiye sahiptir. Stratum korneumun hidrasyonunu sağlayıp cildi nemlendirir, derinin epitelizasyonu hızlandırır (65).

Ubiquinon olarak da bilinen koenzim Q10 serbest radikal üretimini azaltan endojen hücrel bir antioksidandır. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi önler ve vitamin E ile sinerjistik etki gösterir. Topikal kullanımının şimdiye kadar yan etkisi gösterilmediğinden son zamanlarda birçok kozmetik ürüne eklenmektedir (66).

Beta karoten vitamin A prekürsörü olup, yağda eriyen, reaktif tekli serbest oksijen radikallerini bağlayan antioksidanlardır. Beta karotenin topikal kullanımının güneş hasarından koruyucu etkileri gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonunu önleyerek UV ışınlarının deride oluşturduğu eritemi azaltır. Beta karoten çok unstabildir (63). Bu

yüzden ek olarak desteğe ihtiyaç duyulmaktadır. Erişkinlerde 120-180 mg/gün, çocuklarda 30-120 mg/gün dozlarında fotohasardan koruyucu olarak kullanılabilir (67).

Lipoik asitin insan hücrelerinde hem serbest radikal temizleyici hemde ağır metal bağlayıcı özellikleri ile antioksidan oldukları gösterilmiştir. Topikal ve sistemik olarak kullanımı yüksek penetrans ve absorpsiyon gösterir. Özellikle vitamin C gibi antioksidanlarla sinerjistik etkilidir (60).

2.1.5. Deri Yaşlanmasında Tedavi Yöntemleri

2.1.5.1. Retinoidler

Retinoidler, doğal ve sentetik vitamin A türevleridir. Topikal retinoidler, daha önceden güneşe bağlı oluşan hasarlanmayı önlemek ve geriye döndürmek için kullanılmışlardır. Ancak son zamanlarda, hem fotoyaşlanma hem de intrinsek yaşlanma tedavisinde klinik ve histolojik düzelme yaptığını gösteren klinik çalışmalar vardır (68). Vitamin A (retinol) ve türevleri (tretinoin, retinalaldehit) kollajenin biyosentezini indükleyebilir ve MMP 1 (kollajenaz 1) ekspresyonunu azaltabilirler. Retinol şu anda, yaşlanma karşıtı bir bileşik olarak en sık kullanılan maddedir ve tretinoin ile karşılaştırıldığında daha az cilt tahrişine neden olur (69, 70).

Retinoidlerin yararlı etkileri şunlardır: ince kırışıklıkları düzeltmek, deride oluşan pürütülenmeyi azaltmak, aktinik keratozları düzeltmek ve hiperpigmentasyonu azaltmaktır.

Histopatolojik olarak epidermal hiperplazi, stratum korneumda kompaktlaşma, granüler tabakada kalınlaşma, melanosit hipertrofisinde azalma, anjiyogenez artışı, yeni kollajen oluşumunda artış ve elastik doku görünümünün normalizasyonuna yol açar.

Retinoidlerin oluşan fotohasarı düzeltme mekanizmaları şu şekildedir:

- Epidermal kalınlık tedavinin erken döneminde artar, birkaç ay sonra epidermal kalınlıkta normalizasyon görülür. Bu durum klinik düzelmeyi tam olarak açıklamaz.
- Benekli pigmentasyonun açılması epidermal turnoverın artması, melanozom transferinde azalma ve tirozinaz inhibisyonu ile ilgilidir.
- Retinoik asitle tedavi edilen deride tip I kollajen sentezi belirgin derecede artıp fotohasarı azaltır (71).

Tretinoin, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 0.05'lik bir konsantrasyonda yaşlanma karşıtı tedavi olarak onaylanmıştır (4). Klinik değişiklikler doza bağlıdır, 6-12 aylık bir sürede progressif iyileşme görülür ve tedavi kesildikten sonra yavaş gerileme görülür (68).

Hamile ve emziren kadınlar teratojenik etkileri nedeniyle retinoidleri kullanmamalıdır (14). Topikal retinoid kullanırken en sık görülen yan etkiler ise deri irritasyonu, kuruluk ve fotosensitivitede artıştır (68).

2.1.5.2. Kimyasal Peeling

Derinin dış tabakalarının kimyasal ajanlar aracılığıyla kontrollü hasarı kimyasal peeling olarak isimlendirilir. Kimyasal peelingde amaç deri tabakalarında istenilen derinliğe kadar hasar oluşturup deri yenilenmesi sırasında yara iyileşmesinin avantajlarından yararlanarak çeşitli lezyonların tedavisini sağlamaktır. Kimyasal peeling penetrasyon derinliği, oluşturulan hasar ve etkinliğe göre yüzeysel, orta ve derin olmak üzere 3 kategoriye ayrılır (72).

- 1- Yüzeysel peeling [α - β -, lipo-hidroksi asitler, trikloroasetik asit (TCA) % 10-30] bazal tabakayı aşmadan epidermal tabakalarda eksfoliyasyon olur.
- 2- Orta derinlik peelingde (TCA % 30-50 arasındadır) üst retiküler dermise ulaşır.
- 3- Derin peeling (TCA > %50, fenol) alt retiküler dermise penetre olur.

Peelingin derinliği sadece kullanılan maddeye değil, maddenin konsantrasyonuna, çözeltinin PH'ına ve uygulama süresine bağlıdır (73).

Birkaç hafta sonunda deride görülen değişiklikler: epidermal yapının normale döner, melanositler bulunur ve eşit olarak dağılır, bazal hücreler homojen olarak dağıtılmış küçük melanin kümeleri içerir, bazal membran kalınlığı homojendir. Dermiste yeni bir subepidermal kollajen bandı oluşur, elastik lifler sıklıkla kollajene paralel yeni bir ağ oluşturur (74). Yüzeysel peelingler korneosomları hedefler, deskuamasyona neden olur, enzimlerin epidermal aktivitesini arttırır, epidermoliz ve eksfoliyasyona yol açar, orta derinlikli peelingler ise membran proteinlerinin koagülasyonuna neden olur, epidermisin canlı hücrelerini ve konsantrasyonuna bağlı olarak dermisi tahrip eder. Derin peeling proteinleri koagüle eder ve tam epidermoliz, bazal tabakanın yeniden yapılanması ve dermal yapıların restorasyonunu sağlar.

Kimyasal peelingin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Dermiste kollajen lif içeriği, su ve glikozaminoglikanda artış bildirilmiştir. Kimyasal peeling sonrası deri elastikiyetinde ve kırışıklıklardaki iyileşmelerin, tip III kollajen olsun veya olmasın tip I kollajen ve elastik lif artışına ve ayrıca kollajen liflerin yoğun bir şekilde yeniden düzenlenmesinin neden olabileceği düşünülmektedir (4).

Peelingin derinliği ile hiperpigmentasyon, solar lentigolar, özellikle herpesi içeren işlem sonrası enfeksiyonlar gibi görülebilecek yan etkiler korelasyon gösterir (73).

Retinoidler kimyasal peeling işleminin etkilerini hızlandırmak için işlemde 2 hafta önce uygulanmaya başlanır. Kimyasal peeling sonrasında gelişen inflamasyon geriledikten sonra düzenli olarak kullanılmaya devam edilir. Tek başına tretinoin ile %8 glikolik asit ve tretinoinin kombine olarak kullanıldığı çalışmada, kombine uygulamanın tek başına retinoid kullanımına göre hastanın daha iyi tolere ettiği ve kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (75).

2.1.5.3. Mikroğneleme

Perkutan kollajen indüksiyonu tedavisi olarak da bilinen mikroğneleme, dermatolojide son zamanlarda yeni bir tedavi seçeneğidir. Deri yenilenmesi, akne skarları, kırışıklıklar, cerrahi skarlar, melazma, diskromi, gözenek genişlemesi ve transdermal ilaç uygulamasını içeren geniş bir uygulama alanı mevcuttur (76). Mikroğnelemede kullanılan silindir bir gövdeye sahip olan “roller”, ileri geri hareketle papiller dermiste binlerce küçük delik oluşturur. İğne penetrasyonunun hızını ve derinliğini kontrol etmek için ayarlanabilir elektronik kalem şeklinde olan cihazlar da bulunmaktadır (77).

Mikroğnelemenin temeli fiziksel travmaya dayanır. Deride iğne penetrasyonu ile oluşan travma dermisin rejuvenasyonunu indükler (78). Epidermiste minimal hasarla oluşturulan kontrollü deri hasarı dermal yara iyileşme kaskadını tetikler. Bunun sonucunda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) alfa ve beta salınır. Fibroblast proliferasyonu ve göçü sonucunda neovaskülarizasyon ve neokollajenez oluşur. Bir dizi mikroğneleme uygulamasından 1 yıl sonra yapılan histolojik analizlerde retiküler dermiste artmış kollajen birikimi, artmış elastik lif birikimi, epidermiste kalınlaşma ve stratum korneum tabakasının normal olduğu gösterilmiştir (76).

2.1.5.4. Trombositten Zengin Plazma

Otolog PRP deri rejuvenasyonunda dikkat çekmektedir. PRP, yüksek konsantrasyonda trombosit içeren taze tam kandan elde edilir (79). PRP, trombositlerin fizyolojik konsantrasyonunun 4 ila 7 katını içermektedir. PRP kanın santrifüjlenmesi ile hazırlanır (80).

PDGF, TGF, damar endotelyal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi çok sayıdaki büyüme faktörü konsantre haldeki trombositlerden sekrete edilir. Bu faktörlerin hücre göçü, bağlanması, çoğalması ve farklılaşması gibi süreçleri düzenlediği ve spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak hücre dışı matriks birikimini desteklediği bilinmektedir. PRP fibroblast aktivasyonunu uyarak kollajen ve diğer matriks bileşenlerinin sentezini indükleyerek derinin rejuvenasyonunu sağlar (4).

PRP deri rejuvenasyonu için mikroiğneleme tekniği ve intradermal yada subdermal enjeksiyon olmak üzere iki farklı yolla uygulanabilir. PRP enjeksiyonlarının cilt rengini ve dokusunu ve ayrıca ince deri ve kırışıklıkların derinliğini dermal kollajen artışı ile iyileştirdiği gösterilmiştir. Genel olarak, bu tedaviler 4-6 haftalık aralıklarla yapılır ve en az 3 ila 5 kez veya istenen sonuç elde edilene kadar tekrarlanır (80).

2.1.5.5. Lazer

Ablatif ve non-ablatif lazerler cilt tonunu ve kalitesini arttırmak için birinci tedavi seçeneği olarak veya topikal tedaviler, enjekte edilebilirler tedaviler ve cerrahi ile birlikte kullanılabilirler. Cilt laksitesi, kırışıklıklar, cilt dokusu, diskromi ve vasküler değişikliklerin iyileştirilmesi için geniş uygulama alanına sahiptirler. Uygun lazer tipinin seçimi, gerekli tedavi tipine, hastanın tedaviye toleransına ve cilt tipine bağlıdır (14).

Kutanöz lazer yenileme, ciddi derecede hasar görmüş yüz cildi, foto hasarla oluşmuş yüz kırışıklıkları, diskromiler ve atrofik skarların tedavisinde büyük yarar sağlar. Karbondioksit (CO₂) ve Er: YAG lazerleri, ablatif yüzey yenileme için 1990'ların ortalarından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Er: YAG lazerin su içeren dokuda daha yüksek bir absorpsiyon katsayısı vardır; Epidermisin% 90'ı sudan oluştuğundan, erbium lazerin enerjisinin çoğu yüzeysel olarak emilir. Er: YAG lazer fotomekanik doku etkisi ile sonuçlanırken, bir fototermal doku reaksiyonu öncelikle CO₂ tedavisi ile gerçekleştirilir. Bununla birlikte, uzamış iyileşme süresi ve postoperatif hiper- ve hipopigmentasyonlar, skarlar ve diğer komplikasyonlar için önemli risk, non-ablatif ve fraksiyonel yenileme yüzeyinin gelişmesine neden olmuştur.

Non-ablatif lazer sistemleri, epidermisi korurken kollajen üretimini ve yeniden şekillenmesinin uyarılmasını sağlar. Bu, iyileşme süresi çok az olması veya hiç olmaması ve daha az hasta rahatsızlığı ile sonuçlanır. Non-ablatif cilt yenileme için en yaygın kullanılan lazerler pulse dye lazer (585-595 nm), Nd: YAG (1064 nm, 1320 nm), diode (1450 nm) ve Er: glass (1540 nm) lazeri içerir.

Fraksiyonel cilt yenileme, deri yüzeyinin bir kısmı üzerinde düzenli aralıklı dizilerle epidermal ve dermal dokunun mikroskopik sütunlarını termal olarak keser. Normal cildin araya giren bölgelerine dokunulmaz, böylece cildin ablyasyon yapılmış sütunlarını hızla yeniden doldurur. Fraksiyonel yöntem, non-ablatif cilt yenileme ile karşılaştırıldığında etkinliği artırır, ancak ablatif cilt yenileme ile karşılaştırıldığında daha hızlı iyileşme sağlar. Bu nedenlerden dolayı, fraksiyonel cilt yenileme günümüzde lazer gençleştirme için en popüler yöntemdir (81).

2.1.5.6. Radyofrekans ve Yüksek Yoğunluklu Fokus Ultrason

Radyofrekans (RF) cihazları, negatif ve pozitif yüklü elektrotlar kullanarak dokuyu polarize etmek için alternatif elektrik akımları kullanır. Bu alternatif akım, hedef dokuda ısı üreten salınımlara neden olur (82). Cildin gerginliğinin ve yoğunluğunun iyileştirilmesi, “eski” kollajenin kasılmasından ve yeni lifler üretmek için fibroblastların uyarılmasından kaynaklanır (83). RF akımı dokuya dağılmadığı veya melanin tarafından absorbe edilmediğinden, tüm Fitzpatrick cilt tiplerinin hastalarında kullanmak güvenlidir. (82). Dört tip RF cihazı alanı mevcuttur: monopolar, bipolar, multipolar ve fraksiyonel. Her cihaz belirli bir elektrot yapılandırması gerektirir ve farklı bir darbe süresi ve frekansı üretir (84). RF için en yaygın endikasyon cilt laksitesini iyileştirmek ve kırışıklıkları azaltmak için dokunun non-ablatif bir şekilde sıkılaştırılmasıdır. İnsan vücuduna, yüz ve boyuna uygulanabilir (85).

Yüksek yoğunluklu fokus ultrason (HIFU) son zamanlarda cilt sıkılaştırma ve gençleştirme için yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlandı. HIFU'nun mekanizması, epidermise zarar vermeden programlanmış derinlikteki mikrokoagülasyon zonu içinde derin dermise, subdermal bağ dokusuna ve fibromüsküler tabakaya transkütanöz ısı iletilmesidir. Bu mikrokoagülasyonun, kollajen kasılması ve yeniden şekillenmesi yoluyla cildin kademeli olarak sıkılaşmasına neden olduğu düşünülmektedir (86). HIFU yüz gençleştirme, cilt beyazlatma ve lipoliz gibi birçok uygulama için kullanılmaktadır (87).

2.1.5.7. Botulinum Toksin

Yüz kırışıklıklarının tedavisi için botulinum toksin enjeksiyonu, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık uygulanan yüksek hasta memnuniyeti sağlayan ve az yan etkisi olan kozmetik prosedürdür (88). Kırışıklıklar dermal atrofi ve altta yatan yüz kaslarının tekrarlayan kasılması ile oluşur. Az miktarda botulinum toksininin spesifik aşırı aktif kaslara enjeksiyonu, üstteki cildi pürüzsüzleştiren ve kırışıklıkları azaltan lokalize kas gevşemesine neden olur (89). Botulinum toksini, blefarospazm, şaşılık, servikal distoni, migren, hiperhidroz ve kas spastisitesi gibi çeşitli durumları tedavi etmek için 20 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Botulinum toksini ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2002 yılında kaş çatma çizgilerini oluşturan glabellar kompleks kasları tedavi etmek ve 2013 yılında kaz ayağını oluşturan lateral orbikularis okuli kaslarını tedavi etmek için kozmetik kullanım amaçlı onaylanmıştır. Yüzün üst üçte birinde meydana gelen kırışıklıklarda (yani kaş çatma çizgileri, yatay alın çizgileri ve kaz ayakları) tercih edilen tedavi haline gelmiştir. Yüzün alt üçte ikisinde de kullanılır, ancak bu teknik olarak daha zordur ve gelişmiş bir uygulamadır (88).

Clostridium botulinum botulinum toksin proteininin sekiz serotipini (A, B, Ca, Cp, D, E, F ve G) üretir. Botulinum toksin serotip A en güçlü olanıdır ve kozmetik tedaviler için kullanılır (90, 91). Botulinum toksin serotip A, nöromüsküler kavşakta asetilkolinin presinaptik salınımını bloke ederek geçici kimyasal denervasyon sağlar (92). Şu anda kozmetik amaçlı tedavi için FDA tarafından onaylanan üç farklı botulinum toksin serotip A preparatı vardır: onabotulinumtoksinA (Botox®), abobotulinumtoksinA (Dysport®) ve incobotulinumtoxinA (Xeomin®) (90, 91).

Dinamik kırışıklığı olan hastalar botulinum toksin enjeksiyonuna en dramatik yanıtı verir ve tedavi için ideal adaylardır. Dinlenme sırasında görülebilen statik kırışıklıkları olan hastalar da adaydır, ancak sonuçlar daha yavaştır ve hastalara önemli iyileşmeler için iki veya üç ardışık botulinum toksin tedavisi gerektirebilir (93). Yaşlanma, kas kütlesi ve gücünün ilerleyici kaybı ve nöromüsküler kavşakta aktivite kaybı da dahil olmak üzere nörofizyolojik fonksiyonlarda bir azalma ile ilişkilidir. Daha yaşlı cilt daha incedir ve daha az elastiktir ve kırışıklıkların kas kasılmasına göre yerçekimi kaynaklı doku sarkması sonucu oluşması daha olasıdır. Bu yüzden bu grupta botulinum toksini daha düşük etkinlik gösterir (94). Difüzyon ve başlama zamanı kullanılan toksin tipine bağlı olarak değişir, ancak tipik olarak hastalar enjeksiyondan 2-

3 gün sonra etkinin başladığını ve enjeksiyondan 5-10 gün sonra maksimum etkiyi fark ederler (14). Kas fonksiyonunun geri dönüşü genellikle tedaviden 3 ila 6 ay sonra görülür. Birden fazla tedavi seansı uygulanan hastalar, etki süresinin uzadığını ve böylece enjeksiyonlar arasındaki sürenin uzadığını fark edebilir (94).

2.1.5.8. Dolgu Uygulamaları

Yumuşak doku dolguları olarak da bilinen dermal dolgular, kırışıklıkların, kıvrımların ve hastalık veya intrensek yaşlanmaya bağlı yumuşak dokudaki volüm kaybının doldurulması için kullanılır (95). Dermal dolgu uygulamalarının, daha önceleri deri yenilenmesi ve gençleştirilmesinde uygulanan cerrahi prosedürlere göre daha az maliyetli olması ve daha hızlı iyileşme sağlaması nedeniyle son yıllarda popülaritesi hızla artmaktadır. Amerika Estetik Plastik Cerrahi Derneği verilerine göre dolgu uygulamaları ABD 'de cerrahi olmayan kozmetik uygulamalar içinde ikinci en sık kullanılan yöntemdir (96). İlk olarak 1981 yılında sığır kollajeni FDA tarafından dolgu maddesi olarak onay almıştır ve uzun süre kullanılmıştır ancak kollajen dolgu maddeleri 2010 yılından beri ABD'de bulunmamaktadır. 2003 yılında hyaluronik asit onay almıştır. Poli-L-laktik asit 2005 yılında HIV ile ilişkili lipoatrofi tedavisinde, kalsiyum hidroksiapatit 2006 yılında HIV ile ilişkili lipoatrofi tedavisinde ve 2009 yılında yüz kırışıklık ve kıvrımlarının düzeltilmesi için onay almıştır (97).

Dermal dolgu uygulamasının ana endikasyonu yüz rejuvenasyonudur. Sıklıkla botulinum toksin enjeksiyonları ile kombine olarak kullanılırlar. Dermal dolgular volüm eksikliklerinin ve yüz konturunun düzeltilmesi için kullanılırlar. Ayrıca skarlarda, çene şekillendirilmesinde, kulak memesi sarkmaları ve kıvrımlarında ve el rejuvenasyonunda da uygulanabilirler (98).

İdeal bir dolgu maddesi güvenli, biyouyumlu olmalı, uzun süreli (ancak kalıcı olmayan) doğal bir dolgu etkisi sağlarken enflamatuvar yanıt oluşturmamalı ve komplikasyon durumunda dokudan uzaklaştırılması kolay olmalıdır (99).

Dermal dolgular esas olarak biyolojik olarak bozunabilen ve biyolojik olarak bozunamayan olmak üzere iki kategoride incelenir. Biyobozunur dolgu maddeleri vücut tarafından yavaş yavaş emilir, böylece 3 ila 24 ay arasında değişen geçici bir etki sağlanır. Bu nedenle düzenli olarak tekrarlanmaları gerekmektedir. Bu grupta uzun etki süresi olan (15-24 ay) poli-L-laktik asit ve kalsiyum hidroksiapatit ile orta etki süresine sahip (3-12 ay) kollajen ve hyaluronik asit bulunur. Biyobozunmaz dolgu maddeleri vücut tarafından

emilemez, böylece 5 yıldan daha kalıcı bir etki süresi sağlar ve sadece küçük periyodik ayarlamalar gerektirir. Kalıcı etki gösteren bu sınıfta silikon ve poli-metil metakrilat bulunur (100).

Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit, glikuronik asit ve N-asetil glikozamin disakkaritlerinden oluşan doğal bir glikozaminoglikandır. Vücutta dermis, hyalin kıkırdak, sinoviyal sıvı gibi birçok yapının komponenti olarak bulunur. Hyaluronik asitin temel monomerik birimi herhangi bir organ veya tür için özgünlük göstermediğinden immünolojik olarak inert kabul edilir. Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve 1/5000'den daha az olduğu düşünülmektedir (101).

Sudaki ağırlığının 1000 katına kadar su tutma özelliği gösteren son derece hidrofilik bir moleküldür. Bu özellik dokuların hidrasyonuna ve hacmine katkıda bulunmasının yanı sıra yapısal bir destek de sağlar. Doğal oluşan hyaluronik asit çapraz bağlı olmayan veya serbest bir yapıda visköz bir sıvıdır. Deride bulunan serbest radikaller ve hyaluronidaz gibi enzimlerle birkaç gün içinde tamamen metabolize edilir (102). Dolgu maddesi olarak kullanılan hyaluronik asit jel yapıdadır (103). Piyasada bulunan mevcut FDA onaylı ürünler bakteriyeldir, *Streptococcus equi*'nin fermantasyonu ile elde edilir ve uzun ömür sağlamak için çapraz bağlanır. Hyaluronik asitin parçacık boyutu, konsantrasyonu, serbest hyaluronik asit miktarı ve çapraz bağlanma derecesi ve yöntemleri farklı birçok hyaluronik asit dolgu maddesi bulunmaktadır. Bu özellikler jelin yapısını ve ömrünü değiştirerek çeşitli uygulamalara imkan sağlamaktadır (104).

Kalsiyum Hidroksiapatit

Kalsiyum hidroksiapatit dolgu maddesi %70 jel taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmiş %30 kalsiyum hidroksiapatit mikromolekülerinden oluşur. Kalsiyum hidroksiapatit, kemik ve dişlerde bulunan bileşenlerle aynı kimyasal yapıya sahip sentetik, inorganik bir bileşiktir. Bu nedenle kalsiyum hidroksiapatit içeren dolguların immunojenik olmadığı düşünülür ve ürüne karşı herhangi bir reaksiyon riskini en aza indirir (102).

Uzun ömürlü yarı kalıcı dermal bir dolgu maddesi olan kalsiyum hidroksiapatit dermal dolgu, karboksimetilseluloz jel taşıyıcı içinde süspansiyon halinde bulunur (4). Kalsiyum hidroksiapatit partikülleri, ilk 3-4 ay boyunca absorbe edilen jel taşıyıcısının yerine belirgin kollajen üreten enflamatuar aracılı bir mekanizma yoluyla neokollajenezi

uyarır (105). Enjeksiyon, mikropartikülleri çevreleyen yeni kollajenin uzun süreli birikimi ile anında görsel düzelme sağlar ve bu da yaklaşık 15 aylık ortalama bir etki süresine katkıda bulunur (106).

Poli-L-Laktik Asit

Polilaktik asitler uzun yıllardır ortopedi, nöroloji ve kraniyofasyal cerrahide dikiş malzemeleri, emilebilir plakalar ve vidalar olarak güvenle kullanılmıştır. 2004 yılında HIV ile ilişkili lipoatrofide yumuşak doku restorasyonu amacıyla FDA tarafından onay aldıktan sonra 2009 yılında Sculptra® ticari adıyla kozmetik uygulamalarda kullanılmak üzere genişletilmiştir (107). Yüzeyel ve deri nazolabial kıvrımların, yüz kırışıklıklarının tedavisinde ve deriye kontür verilmesinde onaylanmıştır (108).

Poli-L-laktik asit sadece yumuşak doku dolgu malzemesi değildir, aynı zamanda kollajen üretimi ve vaskülarizasyonu uyararak bir biyostimulator olarak işlev görür. Yapılan çalışmalarda enjeksiyondan en erken 6 hafta sonra başlayan ve 96 haftaya kadar devam eden kollajen oluşumu nedeniyle deri kalınlığında bir artış olduğu gösterilmiştir (107). Volumetrik yararları ise yaklaşık olarak 2-3 yıl sürer. Sonuçlar birkaç hafta sonra yeni kollajen oluşumuna dayandığından hemen bir sonuç elde edilmeyecektir. Bu nedenle hyaluronik asit ve kalsiyum hidroksiapatit gibi diğer dolgu maddeleri ile birlikte kullanılabilir (109).

Polimetil Metakrilat

Polimetil metakrilat dolgu %80 sığır dermal kollajeni ile %20 polimetilakrilat mikrokürelerinden oluşur. Kollajen taşıyıcı 1-3 ay içinde bozulur ve mikroküreleri ince bir kapsülle kapsüllenmiş halde bırakır (96). Kollajen taşıyıcı kürelerin birbirine yapışmasını önler ve emilimi sırasında fibrin ve yeni kollajen birikimi yerini alır (109). Polimetil metakrilat hayvansal kökenli bir ürün olduğundan ve genel popülasyonda görülen sığır kollajenine karşı %3 aşırı duyarlılık nedeniyle tedaviden 1 ay önce deri testi gereklidir (100, 109).

Polimetil metakrilat dolgu sadece nazolabial kıvrımlar için kalıcı enjekte edilebilir dolgu maddesi olarak FDA onaylıdır. Derin dermiş uygulama için en uygun alandır ve dudaklar gibi ince cilt bölgeleri rölatif kontraendikedir (109). Enjeksiyonla ilgili ağrıyı en aza indirmek için %0.3 lidokain hidroklorür içerir (100). 2015 yılında akne skarlarının tedavisi için FDA tarafından polimetil metakrilat (Bellafill®) onaylandı. Bu endikasyon için onaylanmış piyasada bulunan tek dermal dolgudur (102).

Dolgu uygulaması için hasta değerlendirilmesinde hastanın kullandığı ilaçlar, alerji ve anafilaksi öyküsü, önceden uygulanan kozmetik prosedürler de dahil olmak üzere tıbbi geçmişi gözden geçirilmelidir (97). Ürün bileşenlerine karşı alerji öyküsü, tedavi bölgesine yakın aktif enfeksiyon, gebelik ve emzirme durumunda kontraendikedir (97, 98). İmmüsuprese hastalarda, otoimmün hastalığı olanlarda veya interferon gibi bazı ilaç kullanımlarında, keloid yatkınlığı olanlarda önerilmemektedir (98).

Dolgu uygulaması yapılmadan önce hastanın kullandığı ilaçlar ve bitkisel takviyeler sorgulanmalıdır. Aspirin ve non steroid antiinflamatuvar gibi ilaçlar morarma riskinin azaltılması için 7-10 gün önceden kesilmelidir. Ancak kalp krizi, inme ve pıhtılaşma öyküsü olan hastalar gibi terapötik olarak antikoagulan kullanımı olanlarda kullanılan ilaçların devamı önerilir. Enjeksiyondan önce 1 hafta boyunca kaçınılması gereken takviyeler sarımsak, ginseng, zencefil, ginkgo biloba ve vitamin E (1000-2000 IU/gün)'dir. İşlemden 48 saat sonra morarma görülürse, hasta işlemden 4-5 gün sonrasına kadar bu takviyelerden kaçınmalıdır. Orta derecede alkol kullanımı trombosit aktivasyonu ve vazodilatasyonla ilişkili olduğundan işlem öncesinde ve sonrasında kaçınılmalıdır (97).

Dermal dolgu maddelerinin enjekte edilmesi için belirli miktarda uygulama ve deneyim gereklidir. Her hasta ve anatomik bölgeye en uygun dolgu maddesini seçmek ve enjekte edilecek uygun dolgu miktarını belirlemek önemlidir. Dermal dolgu maddeleri ile iyi bir sonuç elde etmenin diğer bir önemli yönü, malzemenin implante edildiği derinliktir. Çoğu dermal dolgu maddesi derin dermise veya yağ dokusuna enjekte edilir (98). Dermal dolgular dermis veya subkutan doku içerisine iğne ya da kanül kullanılarak enjekte edilir (102). Bir dizi farklı enjeksiyon tekniği tarif edilmiştir (110). En sık kullanılan altı teknik vertikal suprapariosteal depo, kule tekniği, seri ponksiyon, "linear threading", yelpaze ve çapraz taramadır (97).

Hastaların dolgu enjeksiyonlarıyla ilgili esas endişelerinden biri ağrı ve rahatsızlıktır. Ağrıyı azaltmak için topikal anestezipler, sinir blokları veya lidokainin dolguya dahil edilmesi uygulanmıştır. Topikal anestezipler nazolabial bölge gibi çok hassas olmayan sınırlı bölgelere sınırlı tedavi için bazı hastalarda yeterli anestezi sağlayabilir. Sinir blokları tedavi edilecek bölgeyi deforme edebilir, ayrıca prosedürü uzatabilir ve karmaşıktırabilir (9). Sonuç olarak enjektördeki mevcut dolgu maddesine lidokain eklenmesi veya üretici tarafından %0.3 lidokain ile üretilen hyaluronik asit dolguları kullanma eğilimi vardır (102).

Dolgu Komplikasyonları

Güvenlik önlemlerine ve ürünlerin güvenlik profillerine rağmen komplikasyonlar meydana gelebilir. Komplikasyonlar ortaya çıkış zamanlamasına göre sınıflandırılabilir ve hastayla ilgili, teknikle ilgili veya enjeksiyon maddesi ile ilişkili olabilir (111). Erken komplikasyonlar işlemden sonra birkaç gün içinde oluşurken geç komplikasyonlar ise işlemden haftalar veya yıllar sonra ortaya çıkar (112).

Erken Komplikasyonlar (111):

- 1- Ağrı: Multiple iğneyle delmenin sonucu olarak oluşabilir. Vasküler yol boyunca dolgu enjeksiyonu sırasında veya enjeksiyondan birkaç saat sonra ortaya çıkan çarpıcı yayılım gösteren ağrı vasküler bir komplikasyonu gösterir.
- 2- Eritem: Geçici eritem daha yaygındır ve genellikle herhangi bir tedavi almadan kaybolur. Kalıcı eritem ise farklı bileşiklere karşı aşırı duyarlılık veya enfeksiyonun sonucu olarak daha yaygındır.
- 3- Ödem: İşlem sırasında yapılan manüplasyonlara bağlı olarak hemen ortaya çıkabilen ödem, enjekte edilen maddelere karşı aşırı duyarlılık nedeniyle ürtiker olsun ya da olmasın oluşan anjiyoödem ve günler veya aylar sonra ortaya çıkan tip IV gecikmiş aşırı duyarlılığa bağlı ödem olmak üzere üç farklı şekilde oluşabilir.
- 4- Papulopüstüler lezyonlar
- 5- Morarma, hematoma ve ekimoz
- 6- Aşırı düzeltme: Özellikle malzemenin çok fazla enjekte edilmesi durumunda nodüller ve düzensizlikler oluşabilir. Hyaluronik asit kullanıldığında hyaluronidaz ile kolayca çözülebilir. Deriye yüzeysel olarak aşırı miktarda hyaluronik asit enjekte edildiğinde, *Tyndall etkisi* olarak da bilinen mavimsi bir renk değişikliği oluşabilir.
- 7- Vasküler komplikasyonlar: Kan akışına engel olan majör ve acil bir komplikasyondur. Potansiyel olarak geri döndürülemez olan komplikasyonların oluşmasını önlemek için hızlı tanınması ve agresif tedavi gereklidir. Vasküler oklüzyon arteriyel veya venöz olabilir. Arteriyel oklüzyonda ani, şiddetli ve orantısız ağrı ve beyaz renk değişikliği görülür. Venöz oklüzyon ise daha az şiddetli, mat ve gecikmiş ağrı ile ilişkili olabilir

(bazen hiç ağrı olmayabilir) (113). Oklüzyona bağlı doku nekrozu, görme bozuklukları ve nadiren de inme görülebilir. Görme ile ilgili komplikasyonlar genellikle glabella, burun, alın ve perioküler bölge enjeksiyonlarından sonra ortaya çıkar.

- 8- Enfeksiyonlar: Deride bulunan bakterilerle bağlı olarak akut enfeksiyonlar inflamasyon ve apse oluşturabilir. Dolgu enjeksiyonları herpes virüs reaktivasyonuna neden olabilir (113).

Geç Komplikasyonlar (111):

- 1- Granülomlar
- 2- Hipertrofik skar
- 3- Telenjektazi
- 4- Dolgu maddesinin migrasyonu
- 5- Steril apse

2.2. Polikaprolakton Dolgu

Yeni nesil biyobozunur kollajen stimülatörü olan polikaprolakton içeren dolgu (Ellanse®) hem uzun süreli etki sağlar hem de hemen etki gösterir (114). Polikaprolakton bazlı dolgu maddesi, %70'lik bir sodyum karboksimetilselüloz jel taşıyıcısında süspansiyon edilmiş %30 polikaprolakton mikroküreleri içeren enjekte edilebilir implanttır (115). CE işaretli (Avrupa uygunluğu) olan polikaprolakton bazlı dolgu, 2009 yılında Avrupa pazarına sunuldu ve o tarihten itibaren 80'den fazla ülkede kullanımdadır. Karboksimetilselüloz ve polikaprolakton iyi bilinen bileşiklerdir ve FDA tarafından "Genel olarak güvenli olarak tanımlı (GRAS)" olarak sınıflandırılmıştır. Polikaprolakton mikrokürelerinin boyutları 25-50 µm'dir ve bu nedenle fagositozdan korunurlar. Polikaprolaktonun biyodegradasyonu ve rezorpsiyonu ester bağlarının hidroliziyle olur ve son ürün olarak vücuttan tamamen uzaklaştırılan su ve karbondioksit oluşur (114).

Polikaprolakton bazlı dolgunun önemli bir özelliği neokollajenezi uyarma yeteneğidir. Karboksimetilselüloz jel taşıyıcı 6-8 hafta içinde yavaş yavaş makrofajlar tarafından absorbe edilirken, polikaprolakton mikroküreleri neokollajenezi uyarır (116, 117). Yapılan çalışmalarda tedavi edilen hayvanlardan alınan deri biyopsilerinin incelemelerinde polikaprolakton mikroküreleri etrafında yeni kollajen depozitleri

gösterilmiştir. Burada tip I kollajenin tip III kollajene göre giderek daha baskın olduğu gösterilmiştir. Böylece diğer biyobozunur maddelere göre uzun ömürlü etkisi daha erken ve daha üstün bir özellikte oluşmaktadır (116).

Polikaprolakton bazlı bir dolgu maddesi ile neokollajenez mekanizması kalsiyum hidroksiapatit dolgu maddesine oldukça benzerdir. Her iki parçacık boyutu da neredeyse aynıdır ve her ikisinin de pürüzsüz bir yüzeyi ve tamamen yuvarlak şekilleri vardır. Her iki parçacık da (% 30) karboksimetilselüloz kısmında (% 70) asılıdır. Karboksimetilselüloz ilk ay boyunca emilir ve kalsiyum partikülleri kalır. İkisi arasındaki farklar doku reaksiyonunun şiddeti ve parçacıkların uzun ömürlülüğüdür (115).

Polikaprolakton bazlı dolgunun dört versiyonu mevcuttur:

- Ellanse-S (kısa): Etki süresi ~1 yıl
- Ellanse-M (orta): Etki süresi ~2 yıl
- Ellanse-L (uzun): Etki süresi ~3 yıl
- Ellanse-E (çok uzun): Etki süresi ~4 yıl

Etki süresi başlangıçtaki polimer zincir uzunluğuna ve ürünün toplam rezorbsiyon zamanına bağlıdır (114).

Polikaprolakton bazlı dolgu kırışıklıkların giderilmesi, yüz ve el rejuvenasyonunda kullanılan enjekte edilebilir bir dolgudur. Yüz uygulamalarında subkutan veya daha derin subperiosteal uygulanması, eller için ise subkutan uygulama yapılması önerilir.

2.3. Lidokain

Kutanöz ağrının lokal anesteziyle tedavisi bir çok uzmanlık dalı tarafından kullanılmaktadır. Lokal anestezi için geniş bir tedavi spektrumu vardır; postoperatif ağrının tedavisi için kısa etkili lokal infiltrasyondan kompleks ağrı sendromu için günler süren deri yamaları ve subkutan infüzyona kadar (10). Bir lokal anestezi olan lidokainin etkisi yaklaşık 1.5 dakikada çok hızlı başlar. Analjezi etkisinin uzunluğu yaklaşık 30 dakika ile 3 saat arasındadır (118). Lidokainin kozmetik dermatolojide ağrının azaltılması için dolgu uygulamalarında kullanımları mevcuttur (102).

Lidokain kollajen biyosentezinde esas etkili enzim olan prolil hidroksilaz aktivitesini azaltmaktadır (11). Ayrıca lokal anesteziğin yara iyileşmesinde kollajenin

sentezini geciktirerek ve/veya mezenkimal hücreler üzerinde antiproliferatif bir etkisi ile yara onarımı üzerinde olumsuz etkisi olduğu öne sürülmüştür (10).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul

Yapılan çalışma öncesinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 08.11.2018 tarih ve 2018/A-44 protokol numaralı kararla onay alındı (Ek-1). İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2019-1584 proje kodu ile desteklendi. Çalışma İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde yapıldı.

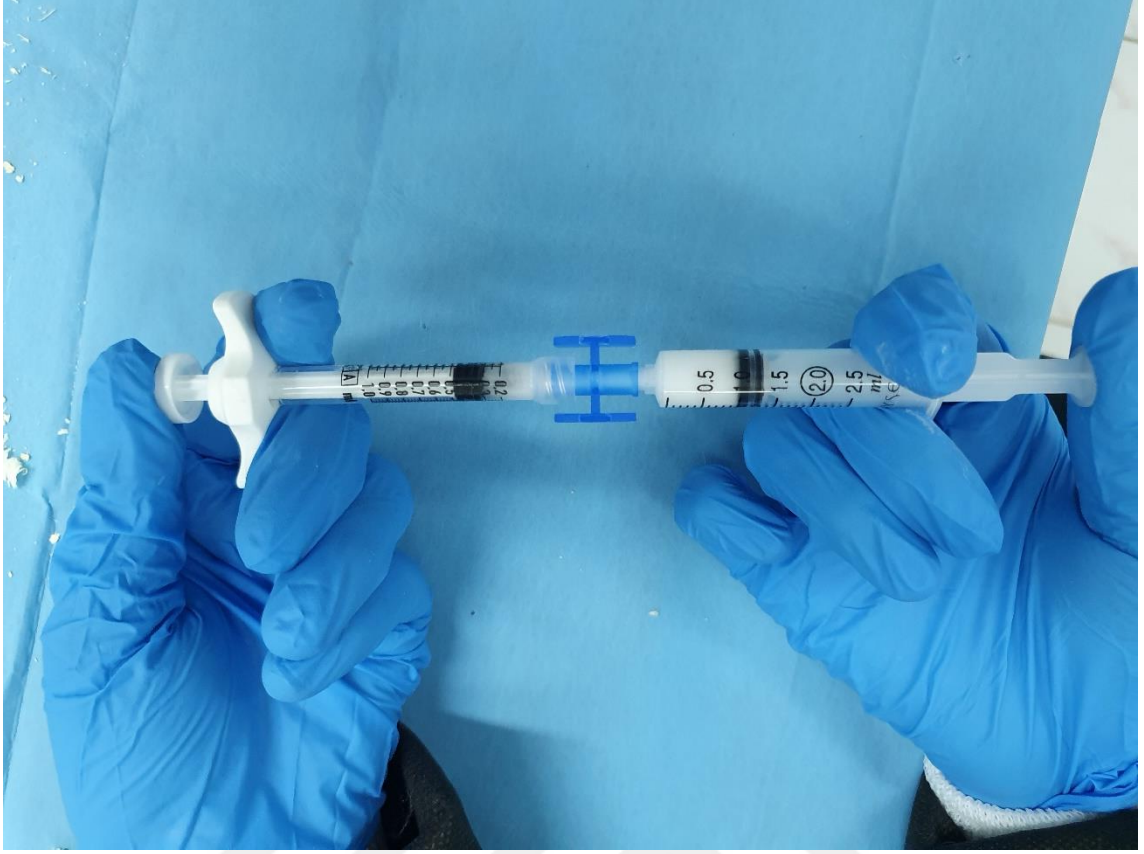
Çalışmada deney hayvanı olarak, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ortalama yaşları 1 yıl olan ve ağırlıkları 280-300 gram arasında değişen 30 adet *wistar albino* cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Denekler paslanmaz çelik kafeslerde ve 20-22 °C sıcaklıkta tutuldu. Saat 07:00'da ışıklandırılmaların açılıp saat 19:00'da kapatılmasıyla 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu sağlandı. Deneklere herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmadan standart rat yemi kullanıldı ve görevli personel tarafından deneklerin günlük bakımları yapıldı.

3.2. Deney Planı

Denekler rastgele dağılmış bir şekilde her grupta 10 adet deney hayvanı olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Gruplar:

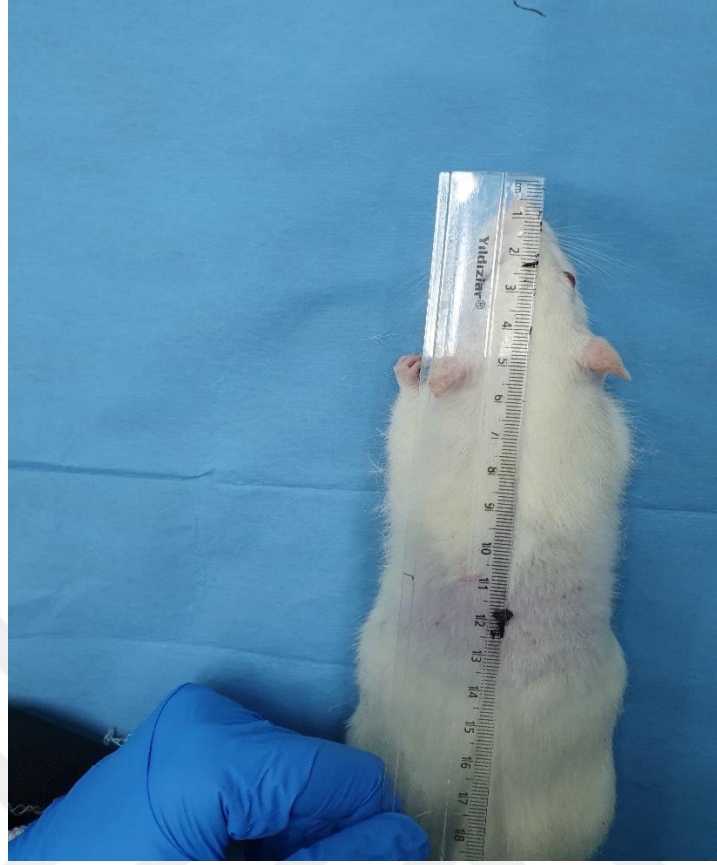
- Grup A: Kontrol grubu (n=10)
- Grup B: Polikaprolakton dolgu grubu (Ellanse) (E) (n=10)
- Grup C: Polikaprolakton dolgu + lidokain grubu (Ellanse+Lidokain) (E+L) (n=10)

Yapılan bu çalışmada her bir enjektörde 1.1 ml polikaprolakton dermal dolgu içeren Ellanse-M® ve 20 mg/ml lidokain hidroklorür içeren %2'lik lidokain (Jetokain Simplex®) kullanıldı. 1.1 ml polikaprolakton dolgu ile 0.19 ml %2 lidokain çözeltisinin karıştırılmasıyla %0.3 lidokain konsantrasyonu elde edildi. Şırıngaya çekilen lidokain çözeltisi, *Luer lock konnektör* kullanılarak dermal dolgu enjektörüne sıkıca bağlanıp pistonların sırasıyla bastırılmasıyla maddelerin karşılıklı olarak karıştırılması sağlandı. Böylece polikaprolakton dolgu + lidokain karışımı elde edildi.



Şekil 3.1. Polikaprolakton dolgu (Ellanse) ve lidokainin karıştırılması

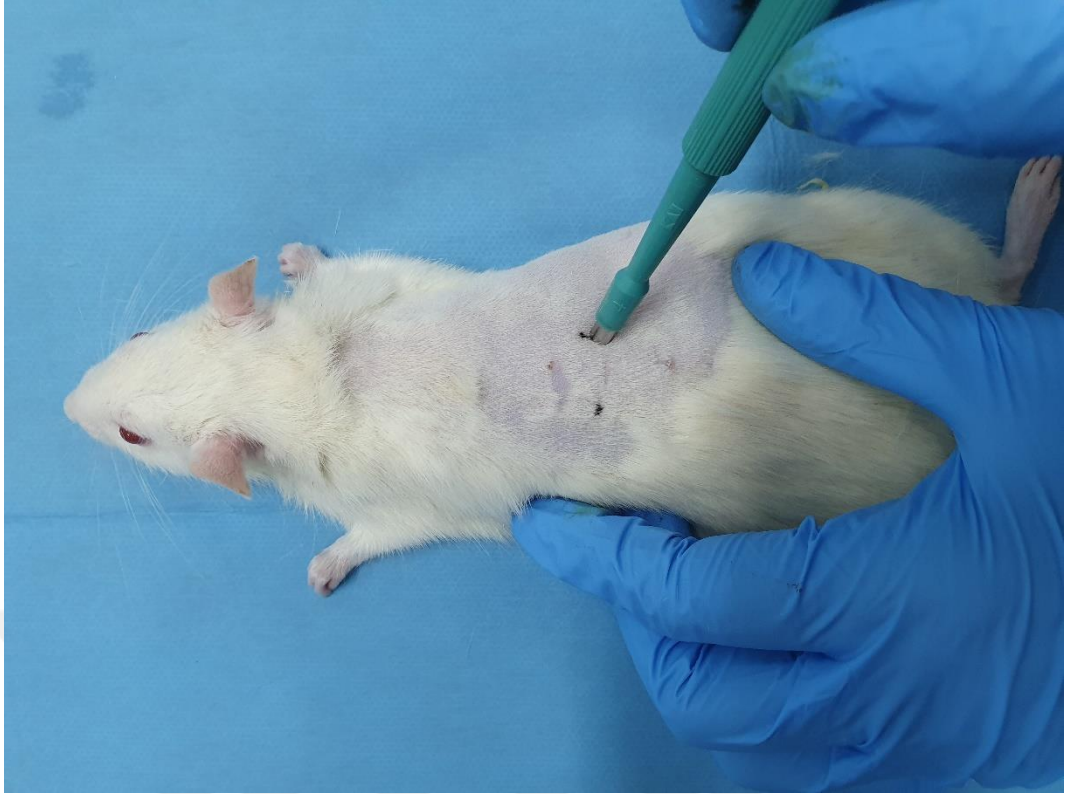
İntraperitoneal olarak uygulanan 60 mg/kg ketamin anestezisini takiben deneklerin sırt bölgesi tıraşlanarak, orta hatta burun ucundan 12 cm uzaklıkta ve spinal kordun sağ ve sol lateralinde 1.5 cm uzaklıkta olacak şekilde ölçüm yapılarak iki adet uygulama noktası belirlendi. Sağ ve sol tarafta belirlenen iki uygulama noktasına, Grup B ve Grup C'deki her bir denek için sırasıyla 0.2 ml polikaprolakton dolgu ve polikaprolakton dolgu + lidokain enjeksiyonu yapıldı. Kontrol grubundaki deneklere hiçbir uygulama yapılmadı. Enjeksiyon yapıldıktan sonra tüm gruplardaki deneklerden 2. ayda sağ tarafta belirlenen uygulama noktasından, 4. ayda ise sol tarafta belirlenen uygulama noktasından 4 mm'lik punch biyopsiler alındı. 2. ayın sonunda kontrol ve ellanse+lidokain grubunda birer rat, 4. ayın sonunda ise her üç grupta iki adet rat öldüğü için onlarla ilgili veriler hesaba katılmadı.



Şekil 3.2. Biyopsi yerlerinin belirlenmesi



Şekil 3.3. Polikaprolakton (E) ve polikaprolakton + lidokain (E+L) uygulamaları



Şekil 3.4. 1. Biyopsilerin alınması (2. Ay)



Şekil 3.5. 2. Biyopsilerin alınması (4. Ay)

3.3. Işık Mikroskopik İnceleme

Punch biyopsi ile alınan deri örnekleri %10 formalin içinde 48 saat süre ile tespit edildi. Daha sonra doku örnekleri artan derecelerdeki etanol serilerinden (%50, %70, %80, %96, %99.9) geçirilerek dehidrate edildi. Ksilen serilerinden geçirilerek şeffaflandırıldıktan sonra erimiş parafin (62 °C) parafin serilerinden geçirildikten sonra parafin bloklar içine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM214) ile alınan 6 µm kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındıktan sonra hematoksilin-eozin (H-E) ve trikrom (Gomori's one step trichrome) boyamaları uygulandı. Hematoksilin-eozin ve trikrom boyamaları uygulanmış olan kesitler, Nikon Eclipse Ni ışık mikroskop, Nikon DS-Fi3 kamera ve Nikon NIS Elements Documentation 5.02 görüntü analiz sistemi (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak incelendi ve fotoğraflar alındı. Hematoksilin-eozin ile boyanan deri kesitler üzerinde x4 objektif büyütme alanında üç farklı noktadan dermis tabakası kalınlıkları ölçülerek her kesit için dermis kalınlığı ortalamaları belirlendi. Aynı kesitler üzerinde x40 objektif büyütme alanında kıl folikülü ve vasküler yapı içermeyen (kapiller hariç) rastgele seçilen üç farklı dermis alanında fibroblast/fibrosit nükleus sayısı belirlenerek her kesit için ortalama sayı belirlendi. Trikrom ile boyanan kesitlerden x40 objektif büyütme alanında kıl folikülü ve vasküler yapı içermeyen (kapiller hariç) rastgele seçilen üç farklı dermis alanından alınan fotoğraflar üzerinde Image-J analiz programında kollajen lif yoğunluğu belirlendi.

3.4. Transmisyon Elektron Mikroskopik İnceleme

Deri örnekleri dermis tabakasından alınan yaklaşık 1x1x1 mm boyutlarındaki doku örnekleri 0.1 M fosfat tamponlu %2.5 glutaraldehit (pH 7.2) ve %1 osmium tetroksit (OsO₄) ile tespit edildikten sonra artan derecelerdeki aseton serilerinden (%30, %50, %70, %80, %90, %100) geçirildi, sonra araldit infiltrasyonu ve polimerizasyonu ile araldit bloklar hazırlandı. Araldit bloklarda ultramikrotom ile bakır gridler üzerine alınan 80 nm kalınlığındaki ultra-ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandıktan sonra Zeiss Libra 120 Transmission Elektron Mikroskop (Carl Zeiss Company, Oberkochen, Germany) (TEM) ile incelenerek fotoğraflar alındı. Elektron mikroskop ile alınan x25000 büyütmedeki resimler üzerinde rastgele seçilen üç farklı alanda (1 µm²) transvers kesitli kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapı (nm) ortalamaları belirlendi.

3.5. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Işık Mikroskop Bulguları

Tablo 4.1. Kesimlerde ayrı ayrı gruplar arasında dermis ve hücre sayısının değerlendirilmesi

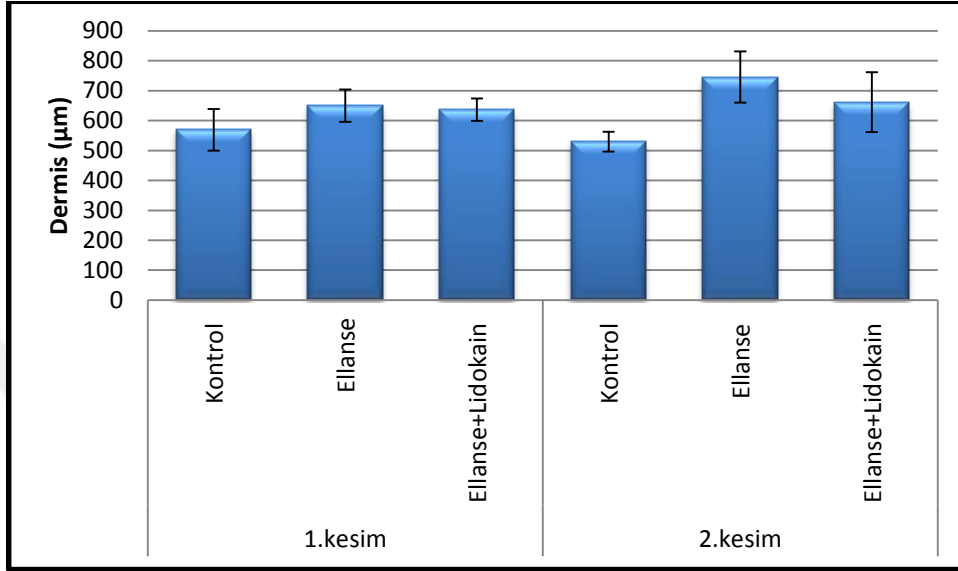
Kesim	Grup	Dermis (μm)		Hücre sayısı	
		Min-Max	Ort \pm SS (medyan)	Min-Max	Ort \pm SS (medyan)
1.kesim	Kontrol grubu (n=9)	486,86-730,01	569,16 \pm 69,47 (554,6)	20,67-26,33	23,63 \pm 1,96 (23,3)
	Ellanse grubu (n=10)	554,44-756,21	650,19 \pm 54,09 (649,2)	23,67-37,33	28 \pm 3,65 (27)
	Ellanse+Lidokain (n=9)	580,14-695,16	636,58 \pm 37,43 (633)	24-56	31,07 \pm 10,19 (28,7)
	Total (n=28)	486,86-756,21	619,77 \pm 64,12 (625,8)	20,67-56	27,58 \pm 6,76 (26,2)
P			0,013*		0,005*
2.kesim	Kontrol grubu (n=8)	478,66-588,12	529,72 \pm 33,02 (529,7)	33,33-40	35,17 \pm 2,16 (35,1)
	Ellanse grubu (n=8)	669,6-940,49	745,86 \pm 85,65 (734,1)	42-44,67	43,5 \pm 0,94 (43,5)
	Ellanse+Lidokain (n=8)	549,03-872,06	661,65 \pm 100,47 (655,9)	39,33-44	41,92 \pm 1,8 (42)
	Total (n=24)	478,66-940,49	645,74 \pm 117,87 (652,1)	33,33-44,67	40,19 \pm 4,04 (41,8)
P			0,000*		0,000*

Kruskal Wallis Test * $p < 0.05$

Gruplar arasında 1.kesim dermis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.013$; $p < 0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 1.kesim dermis değerleri, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.011$; $p_2:0.012$; $p < 0.05$). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 1.kesim dermis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında 2.kesim dermis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p < 0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 2.kesim dermis değerleri, Ellanse ve

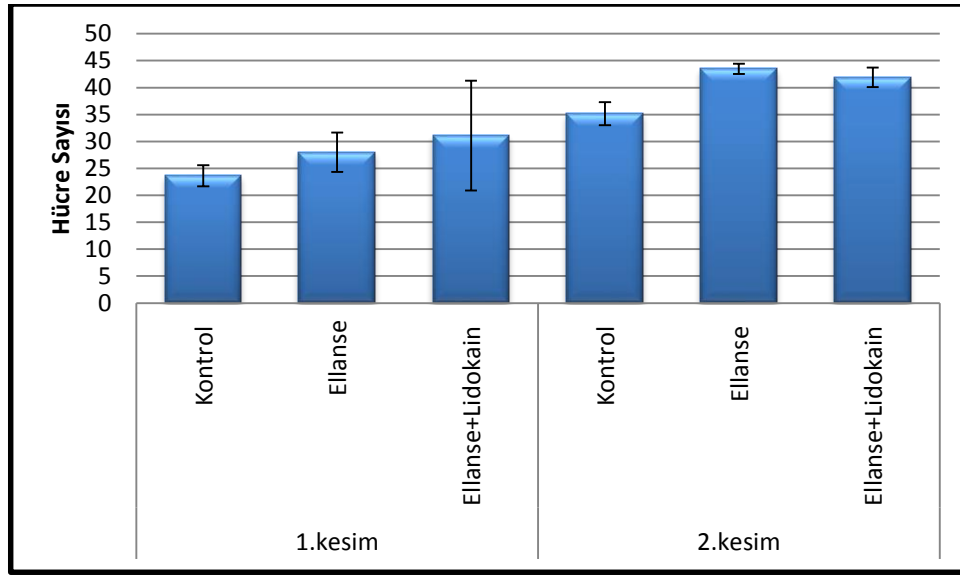
Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.001$; $p_2:0.002$; $p<0.05$). Ellanse+Lidokain grubunun 2.kesim dermis değerleri, Ellanse grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.046$; $p<0.05$).



Şekil 4.1. Dermis kalınlığının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı

Gruplar arasında 1.kesim hücre sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 1.kesim hücre sayısı, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.001$; $p_2:0.019$; $p<0.05$). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 1.kesim hücre sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında 2.kesim hücre sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 2.kesim hücre sayısı, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 2.kesim hücre sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4.2. Hücre sayısının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı

Tablo 4.2. Gruplarda ayrı ayrı kesimler arasında dermis ve hücre sayısının değerlendirilmesi

Grup	Kesim	Dermis (μm)		Hücre sayısı	
		Min-Max	Ort \pm SS (medyan)	Min-Max	Ort \pm SS (medyan)
Kontrol grubu	1.kesim (n=9)	486,86-730,01	569,16 \pm 69,47 (554,6)	20,67-26,33	23,63 \pm 1,96 (23,3)
	2.kesim (n=8)	478,66-588,12	529,72 \pm 33,02 (529,7)	33,33-40	35,17 \pm 2,16 (35,1)
	Total (n=17)	478,66-730,01	550,6 \pm 57,46 (545,1)	20,67-40	29,06 \pm 6,26 (26,3)
	p		0,102		0,001*
Ellanse grubu	1.kesim (n=10)	554,44-756,21	650,19 \pm 54,09 (649,2)	23,67-37,33	28 \pm 3,65 (27)
	2.kesim (n=8)	669,6-940,49	745,86 \pm 85,65 (734,1)	42-44,67	43,5 \pm 0,94 (43,5)
	Total (n=18)	554,44-940,49	692,71 \pm 83,44 (677,5)	23,67-44,67	34,89 \pm 8,38 (33,7)
	p		0,006*		0,000*
Ellanse+Lidokain grubu	1.kesim (n=9)	580,14-695,16	636,58 \pm 37,43 (633)	24-56	31,07 \pm 10,19 (28,7)
	2.kesim (n=8)	549,03-872,06	661,65 \pm 100,47 (655,9)	39,33-44	41,92 \pm 1,8 (42)
	Total (n=17)	549,03-872,06	648,37 \pm 72,68 (634,6)	24-56	36,18 \pm 9,19 (39,3)
	p		0,773		0,007*

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$

Kontrol grubunda;

1.kesim ve 2.kesim arasında dermis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

1.kesim hücre sayısı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$).

Ellanse grubunda;

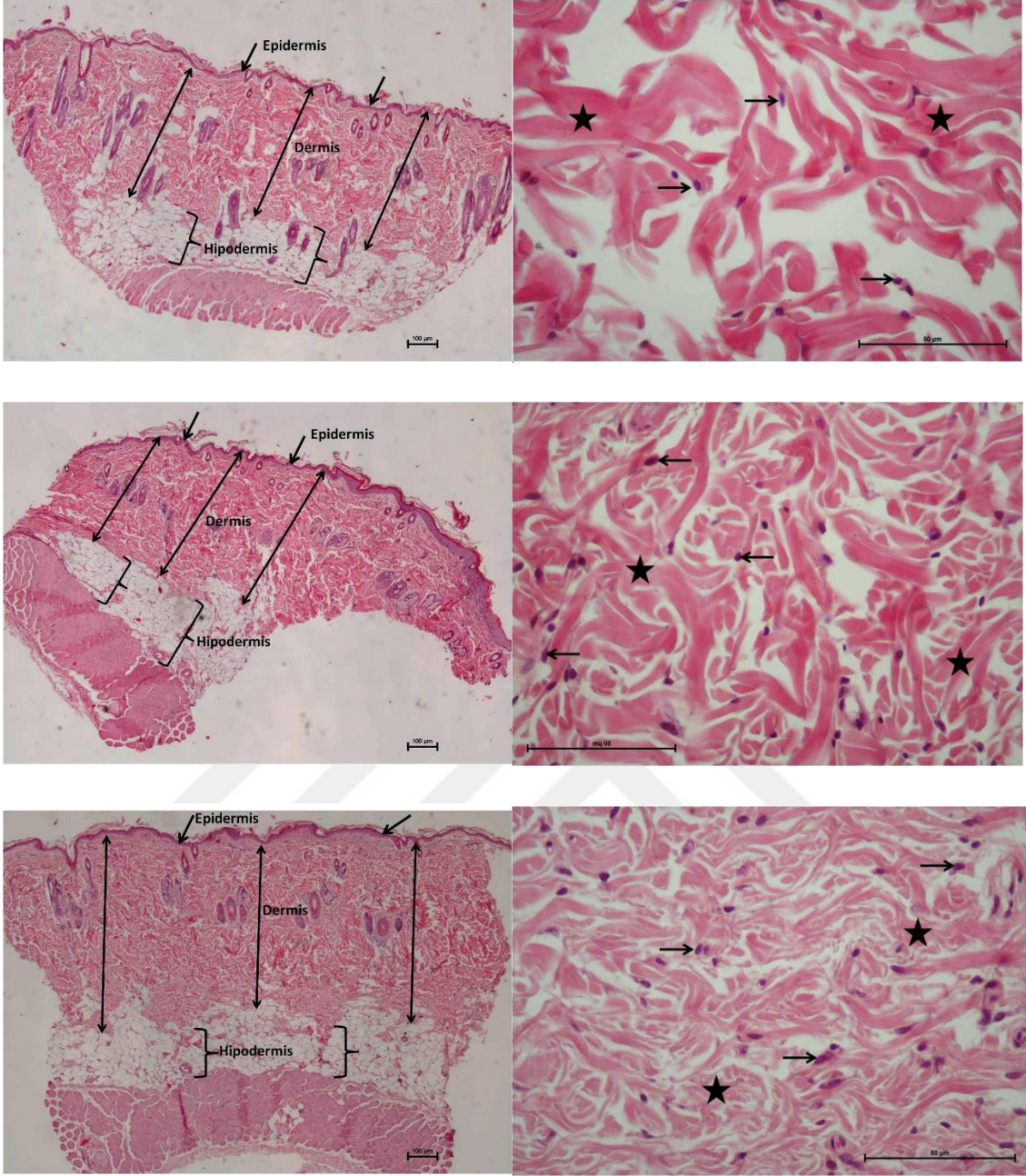
1.kesim dermis değerleri, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.006$; $p<0.05$).

1.kesim hücre sayısı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

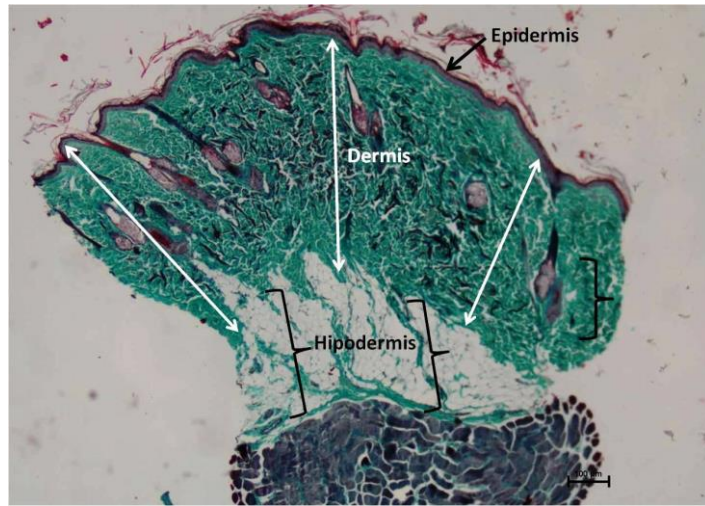
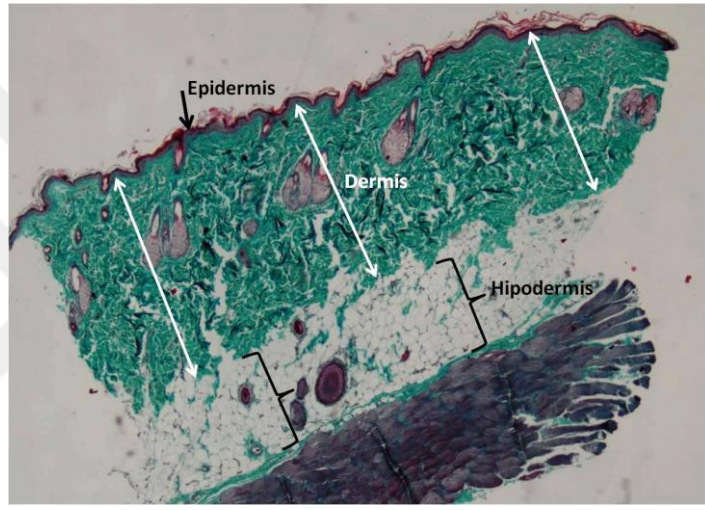
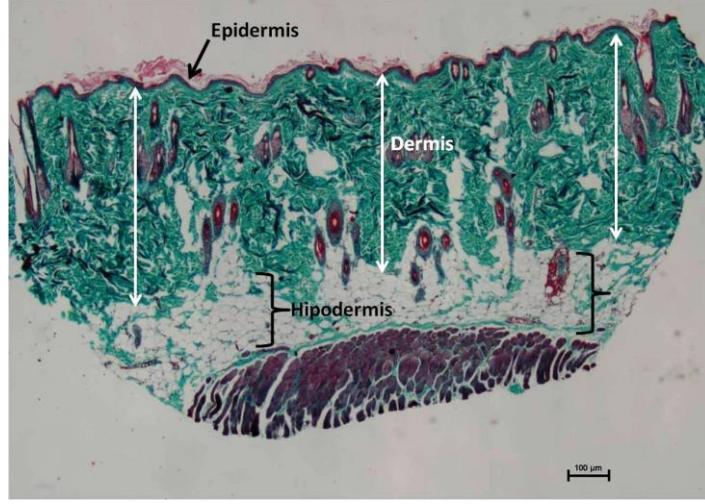
Ellanse+Lidokain grubunda;

1.kesim ve 2.kesim arasında dermis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

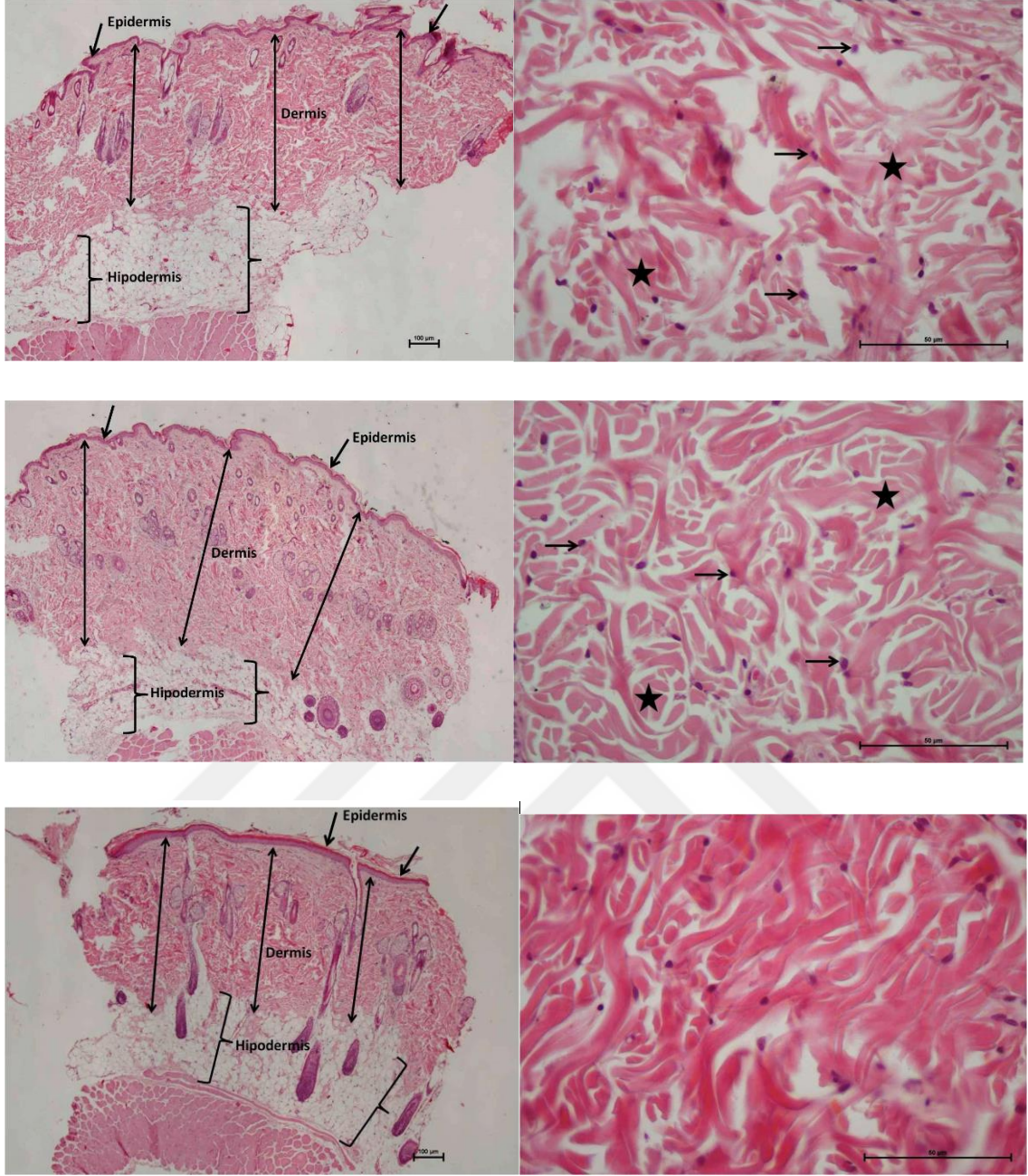
1.kesim hücre sayısı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.007$; $p<0.05$).



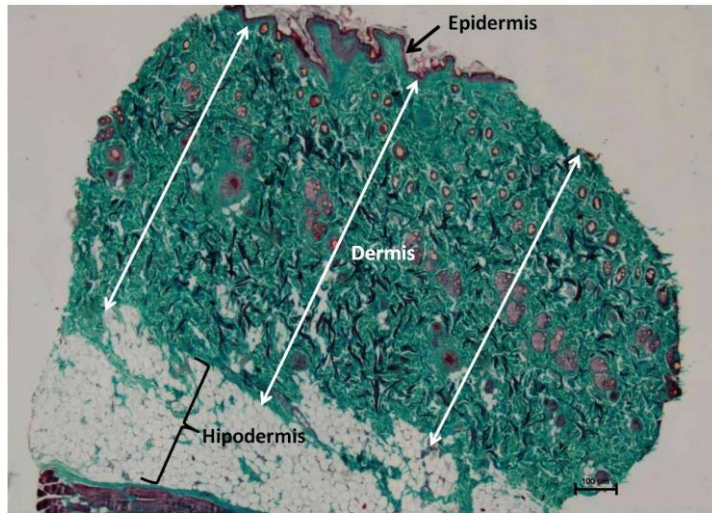
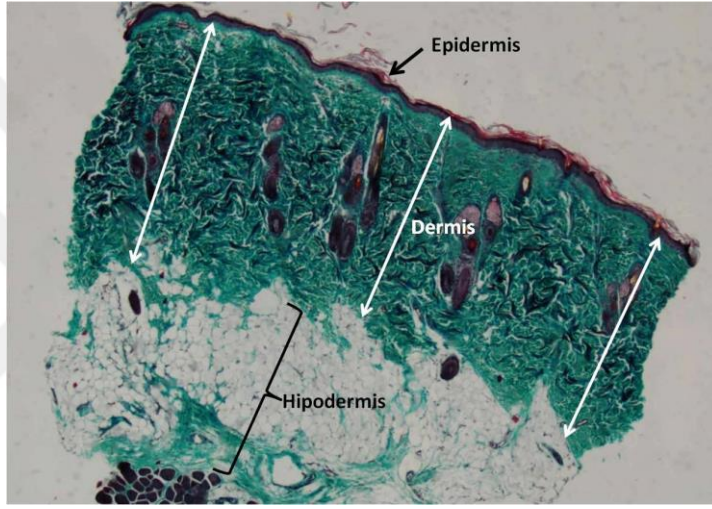
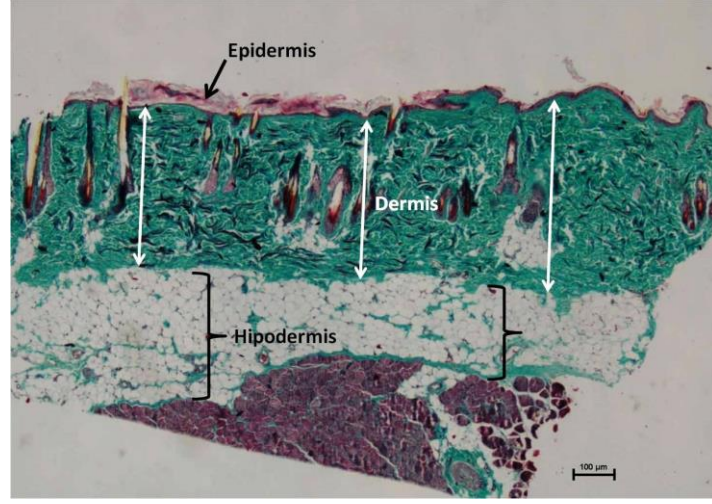
Şekil 4.3. Çalışmanın 2. ayındaki hematoxilen-eozin ile boyanmış preparatlar (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: H-E, x4] [2. Şekillerde: Kollajen lif (yıldız), fibroblast/fibrosit nükleusu (ok). H-E, x40]



Şekil 4.4. Çalışmanın 2. ayındaki trikrom ile boyanmış preparatlarla kollajen ağ yapısı (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse)



Şekil 4.5. Çalışmanın 4. ayındaki hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlar (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: H-E, x4] [2. Şekillerde: Kollajen lif (yıldız), fibroblast/fibrosit nükleusu (ok). H-E, x40]



Şekil 4.6. Çalışmanın 4. ayındaki trikrom ile boyanmış preparatlarla kollajen ağ yapısı
(Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse)

4.2. Elektron Mikroskop Bulguları

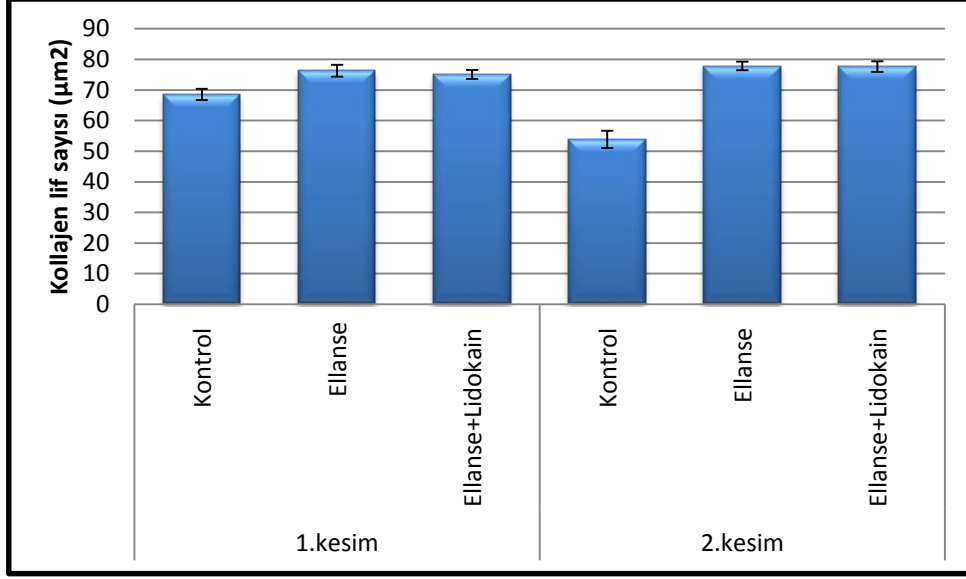
Tablo 4.3. Kesimlerde ayrı ayrı gruplar arasında kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapının değerlendirilmesi

Kesim	Grup	Kollajen lif sayısı (μm^2)		Kollajen lif çapı (nm)	
		Min-Max	Ort \pm SS (medyan)	Min-Max	Ort \pm SS (medyan)
1.kesim	Kontrol grubu (n=5)	66,33-71,33	68,53 \pm 1,85 (68,3)	110-131,33	121,53 \pm 9,28 (123,3)
	Ellanse grubu (n=5)	73,67-78,67	76,27 \pm 1,91 (76,3)	136,67-144	141,33 \pm 2,76 (142)
	Ellanse+Lidokain grubu (n=5)	73,67-77,33	75,07 \pm 1,48 (74,7)	127-140,67	132,8 \pm 5,36 (132,3)
	Total (n=15)	66,33-78,67	73,29\pm3,87 (74)	110-144	131,89\pm10,27 (132,3)
	P		0,007*		0,005*
2.kesim	Kontrol grubu (n=5)	49-56,33	53,87 \pm 2,82 (54,7)	97-103,67	101,53 \pm 2,97 (103,3)
	Ellanse grubu (n=5)	76,33-79,33	77,87 \pm 1,39 (77,3)	121,33-139,67	132,93 \pm 7,57 (136,7)
	Ellanse+Lidokain grubu (n=5)	76-80,33	77,67 \pm 1,72 (77,7)	117-136,33	127,27 \pm 7,61 (125,7)
	Total (n=15)	49-80,33	69,8\pm11,82 (76,3)	97-139,67	120,58\pm15,34 (124,3)
	P		0,009*		0,006*

Kruskal Wallis Test * $p < 0.05$

Gruplar arasında 1.kesim kollajen lif sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.007; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 1.kesim kollajen lif sayısı, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.009; p<0.05). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 1.kesim kollajen lif sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

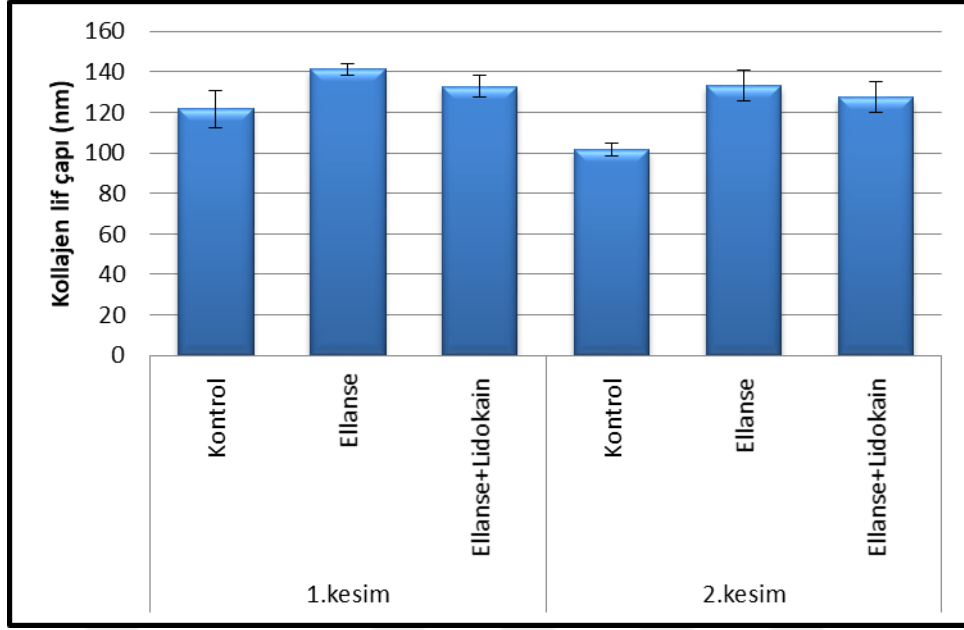
Gruplar arasında 2.kesim kollajen lif sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.009; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 2.kesim kollajen lif sayısı, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.009; p<0.05). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 2.kesim kollajen lif sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4.7. Kollajen lif sayısının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı

Gruplar arasında 1.kesim kollajen lif çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ellanse grubunun 1.kesim kollajen lif çapı değerleri, Kontrol ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.009$; $p_2:0.016$; $p<0.05$). Kontrol ve Ellanse+Lidokain grupları arasında kollajen lif çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında 2.kesim kollajen lif çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.006$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun 2.kesim kollajen lif çapı, Ellanse ve Ellanse+Lidokain gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.009$; $p<0.05$). Ellanse ve Ellanse+Lidokain grupları arasında 2.kesim kollajen lif çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4.8. Kollajen lif çapının 1. ve 2. kesimde gruplar arası dağılımı

Tablo 4.4. Gruplarda ayrı ayrı kesimler arasında kollajen lif sayısı ve kollajen lif çapının değerlendirilmesi

Grup	Kesim	Kollajen lif sayısı (μm^2)		Kollajen lif çapı (nm)	
		Min-Max	Ort \pm SS (medyan)	Min-Max	Ort \pm SS (medyan)
Kontrol grubu	1.kesim (n=5)	66,33-71,33	68,53 \pm 1,85 (68,3)	110-131,33	121,53 \pm 9,28 (123,3)
	2.kesim (n=5)	49-56,33	53,87 \pm 2,82 (54,7)	97-103,67	101,53 \pm 2,97 (103,3)
	Total (n=10)	49-71,33	61,2 \pm 8,05 (61,3)	97-131,33	111,53 \pm 12,38 (106,8)
	p		0,009*		0,009*
Ellanse grubu	1.kesim (n=5)	73,67-78,67	76,27 \pm 1,91 (76,3)	136,67-144	141,33 \pm 2,76 (142)
	2.kesim (n=5)	76,33-79,33	77,87 \pm 1,39 (77,3)	121,33-139,67	132,93 \pm 7,57 (136,7)
	Total (n=10)	73,67-79,33	77,07 \pm 1,78 (77,2)	121,33-144	137,13 \pm 6,96 (138,7)
	p		0,141		0,036*
Ellanse+Lidokain grubu	1.kesim (n=5)	73,67-77,33	75,07 \pm 1,48 (74,7)	127-140,67	132,8 \pm 5,36 (132,3)
	2.kesim (n=5)	76-80,33	77,67 \pm 1,72 (77,7)	117-136,33	127,27 \pm 7,61 (125,7)
	Total (n=10)	73,67-80,33	76,37 \pm 2,04 (76,2)	117-140,67	130,03 \pm 6,86 (130,7)
	p		0,028*		0,251

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$

Kontrol grubunda;

1.kesim kollajen lif sayısı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.009$; $p < 0.05$).

1.kesim kollajen lif çapı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.009; p<0.05).

Ellanse grubunda;

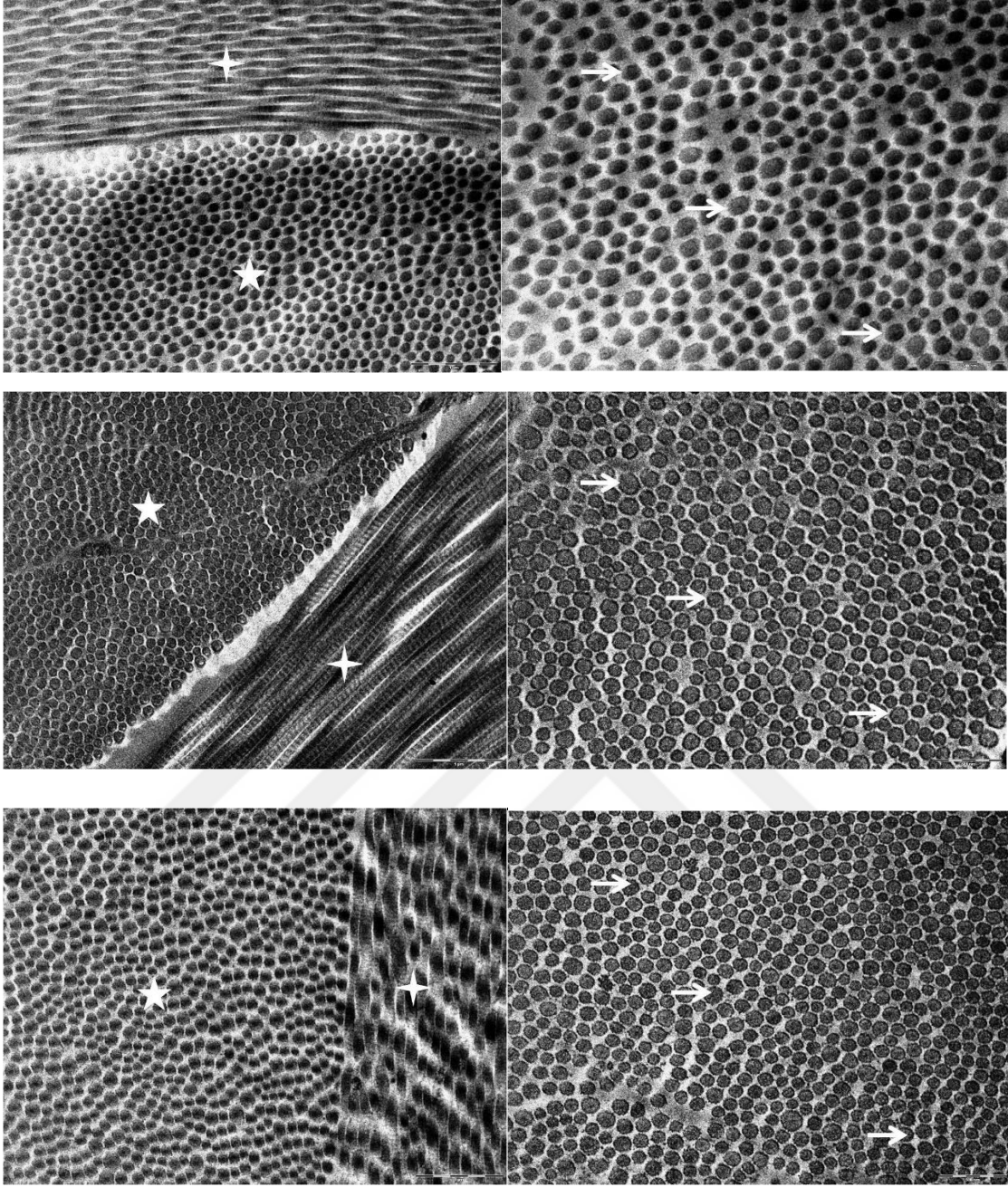
1.kesim ve 2.kesim arasında kollajen lif sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

1.kesim kollajen lif çapı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.036; p<0.05).

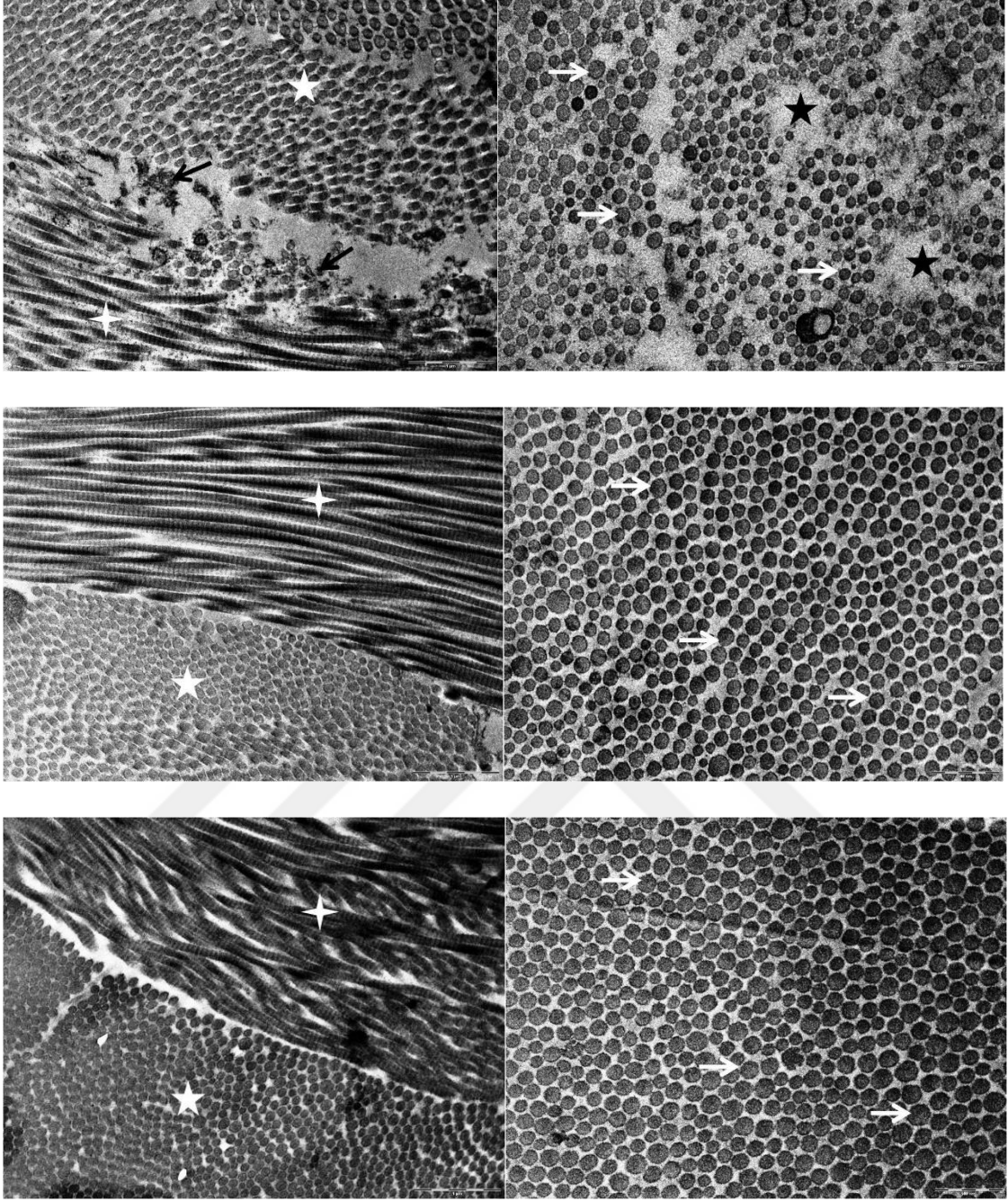
Ellanse+Lidokain grubunda;

1.kesim kollajen lif sayısı, 2.kesimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.028; p<0.05).

1.kesim ve 2.kesim arasında kollajen lif çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4.9. Çalışmanın 2. ayındaki elektron mikroskopik görüntü (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: Kollajen fibril transvers kesiti (5 nokta yıldız), kollajen fibril Longitudinal kesiti (4 nokta yıldız). TEM, x16000] [2. Şekillerde: Kollajen fibril (ok). TEM, x25000]



Şekil 4.10. Çalışmanın 4. ayındaki elektron mikroskopik görüntü (Gruplar sırasıyla; Kontrol, Ellanse+Lidokain ve Ellanse) [1. Şekillerde: Kollajen fibril transvers kesiti (5 nokta yıldız), kollajen fibril Longitudinal kesiti (4 nokta yıldız), dejenere kollajen fibril (ok). TEM, x16000] [2. Şekillerde: Kollajen fibril (ok), kollajen fibriller arasında boşluklar (yıldız). TEM, x25000]

1. Kesim

Hematoksilen-eozin ile boyanan kontrol, E ve E+L gruplarına ait deri kesitleri normal histolojik görünümde değerlendirildi. İncelenen tüm gruplara ait kesitlerde

epidermis tabakası keratinize çok katlı yassı epitel yapısında olup epidermis-dermis bileşke bölgesinde dermal papillalar izlendi. Dermis tabakasında eozinofilik boyanan, farklı çaplarda kollajen lif demetleri, mavi-mor renkte bazofilik boyanan fibroblast/fibrosit nukleusları, kıl folikülleri, sebace bezler ve vasküler yapılar izlendi. Dermis tabakası içinde bu yapılar dışındaki alanlar şeffaf görünümde izlendi. Kontrol grubu kesitlerde E ve E+L gruplarındakine göre kollajen lif ağının daha gevşek ve lifler arasındaki şeffaf alanların daha geniş olduğu dikkati çekti. Dermis tabakası altında hipodermis tabakası yoğun olarak yağ dokusu içermekte olup normal histolojik görünümde izlendi. Trikrom boyanan kesitlerde dermis kollajeni yeşil, hücre nukleusları mor-siyah renkte boyanmış olup olağan yapıda görüldü. Grupların, dermis kollajen yoğunluğu açısından hematoxilen-eozin boyamada gözlenen özellikler ile uyumlu olduğu değerlendirildi.

Elektron mikroskopik incelemede tüm gruplara ait ultra-ince kesitlerde benzer şekilde fibroblastlar ve kollajen fibriller normal ultrastrüktürel yapıda değerlendirildi. Kollajen fibrillerin longitudinal kesitlerinde fibril yoğunluğu ve fibrillerdeki enine bantlaşmalar normal yapıda izlendi. Transvers kesitlerde kollajen fibriller değişik çaplarda, düzgün dairesel şekilli, elektron yoğun yapılar şeklinde izlenmekte olup genel olarak normal ultrastrüktürel yapıda değerlendirildi.

2. Kesim

Kontrol grubuna ait hematoxilen-eozin ile boyanan kesitlerde epidermis, dermis ve hipodermis tabakaları normal histolojik yapıda izlendi. Ancak E ve E+L gruplarına göre kontrol grubunda dermis tabakası kollajen lif ağının daha gevşek, kollajen lifler arasındaki şeffaf alanların daha geniş olduğu dikkati çekti. Dermis kollajen yoğunluğu trikrom boyanan preparatlarda hematoxilen-eozin ile boyanmış preparatlardakine benzer yoğunlukta gözlemlendi.

Kontrol grubuna ait ultra-ince kesitlerin elektron mikroskopik incelemesinde fibroblastlar normal ultrastrüktürel yapıda değerlendirildi. Kollajen lif ağının longitudinal ve transvers kesitli bölgelerinde kollajen fibril hasarı ve dejenerasyonu gözlemlendi. Transvers kesitlerde kollajen fibril çapında heterojenitenin arttığı, fibril çapında genel olarak küçülme olduğu ve fibrillerin çoğunluğunun elektron yoğunluğunda azalma olduğu saptandı. Ayrıca kollajen fibriller arasında farklı genişlikte izlenen boşluklar dejeneratif fibril alanları olarak değerlendirildi.

E ve E+L gruplarına ait ultra-ince kesitlerin elektron mikroskopik incelemesinde benzer şekilde fibroblastlar, kollajen fibrillerin longitudinal ve transvers kesitleri normal ultrastrüktürel yapıda değerlendirildi.



5. TARTIŞMA

Dermal dolgu maddelerinin popülaritesi son yıllarda hızla artmıştır, çünkü daha önce sadece ameliyatla elde edilebilen, ancak daha düşük maliyetle ve sınırsız veya iyileşme süresi olmadan gençleştirici ve güçlendirici estetik iyileştirmeler sunmaktadırlar. Amerikan Estetik Plastik Cerrahi Derneği verilerine göre, 2011 yılında 1,6 milyondan fazla dermal dolgu tedavisi gerçekleştirilmiş ve ABD'de yapılan ikinci en popüler cerrahi olmayan kozmetik prosedür haline gelmiştir (96).

Hastaların dolgu enjeksiyonları ile ilgili ana endişelerinden biri, özellikle ilk kez hasta için ağrı ve rahatsızlıktır (9). Ağrının azaltılması için lokal anestezi maddeler dermatolojide ve birçok branşta sık olarak kullanılmaktadır. En çok kullanılan lokal anestezi madde lidokaindir. Lokal anesteziklerin yara iyileşmesi ve komponentleri üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda araştırma vardır.

Chvapil ve ark. (119) yaptığı çalışmada fibroblastların doku kültürlerinde, yeni doğan rat derisi kestilerinde ve ratlara deri altı implantasyonla indüklenen granülom dokusunda yaptıkları lidokain ve bupivakainin etkileri araştırmış, bunun sonucunda lokal anesteziklerin majör yapısal makromoleküller, kollajen ve glikozaminoglikan sentezini inhibe ederek yara iyileşmesini engellediği saptanmıştır. Ayrıca lokal anesteziklerin, hidroksiprolinin kollajene dahil edilmesinden sorumlu bir enzimi (prolil hidroksilaz) inhibe ettiğini göstermiştir. Drucker ve ark. nın (120) 20 kobayda yaptığı lidokainin etkilerinin incelendiği çalışmada lidokain grubunda kollajen lif sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulunmuş. Başka bir çalışmada (121) 32 *wistar albino* cinsi ratlarda yapılan ve lidokain, tramadol ve bupivakain oluşturulan yara yerlerine uygulanarak 8. günde biyopsi alınmış. Lidokain uygulanan grupta kontrole göre kollajen demet sayısı, kollajen kopma direnci ve kollajenizasyon daha az saptanmış. Lidokain grubunda ödem, inflamatuvar reaksiyon ve vaskülarite ise kontrole göre daha fazla saptanmış.

Vasseur ve ark. (122) tavşan abdomen orta hatta oluşturulan insizyon hattında lidokain ve bupivakainin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada lidokain grubunun kontrol grubuyla kollajen kopma direnci ve histopatolojik görünümünü benzer olarak göstermişlerdir. Kesici ve ark. (123) 50 erkek *sprague dawley* cinsi ratta sırt bölgesinde kesi oluşturarak lokal anesteziklerin etkilerini

inceledikleri araştırmada 8, 15 ve 21. gün sonuçları incelenmiş ve elektron mikroskopi ile yapısal inceleme ve elektromekanik olarak kopma direncine bakılmış. Yapısal inceleme kollajen liflerin sırasına ve matrasyonuna göre değerlendirilmiş ve lidokain grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış.

Bizim alışmamızda elektron mikroskop ile yapılan incelemelerde hem polikaprolakton hem de polikaprolakton-lidokain karışımının uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre hem 2. ayda hem de 4. ayda kollajen lif sayısını arttığı saptandı. 2. ayda kollajen lif çapı polikaprolakton-lidokain grubunda kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ve polikaprolakton uygulanan gruba göre ise istatistiksel olarak daha düşüktü. Ancak 4. ayda alınan biyopsilerin incelenmesinde ise polikaprolakton ve polikaprolakton-lidokain gruplarının kollajen çapları birbiri ile benzer olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Lidokainin kollajen üzerine uzun süreli takiplerde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Lidokainin kollajen üzerine etkileri ile ilgili başka çalışmalar da vardır. Aşırı kollajen birikimi ile seyreden bir hastalık olan sistemik skleroz hastalarında Atra ve ark. (124) IV lidokaini %5 glikoz çözeltisi içerisinde dile edilerek belirli periyotlarda uygulanmış ve etkilerini araştırmışlardır. Deney sonucunda hastaların %75 inde deri kalınlaşmasında düzelme görülmüştür. 2011 yılında Riera ve ark. (11) 24 sistemik skleroz hastasında IV lidokaini serum fizyolojik ile dile edilmiş ve plasebo grubuna serum fizyolojik verilerek kutanöz, özofageal, mikrovasküler gelişim ve yaşam kalitesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Kutanöz bulgular modifiye rodnan deri skoru ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası ve 6. ayda bakılan sonuçlar arasında iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamış. Çalışmamızda da polikaprolakton dolguya lidokain eklendiğinde 4. ayda elde ettiğimiz sonuçlarda lidokainin kollajeni anlamlı bir Şekilde azaltıcı bir etkisi görülmedi ve yalnızca polikaprolakton uygulanan grupla benzer kollajen lif ve çapı saptandı.

Polikaprolakton dolgulardaki karboksimetilselüloz jel taşıyıcı 6-8 hafta içinde yavaş yavaş makrofajlar tarafından absorbe edilirken, polikaprolakton mikroküreleri neokollajenezi uyarır (116, 117). Bizim alışmamızda da literatüre uygun Şekilde 8. haftada polikaprolakton dolgunun neokollajenezi uyardığını saptandı. Polikaprolaktonun lidokain ile karıştırılmasıyla birlikte kollajen lif sayısı ve çapında daha düşük sonuçlar göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve benzer etkinlikte bulundu.

Yaşlanan derinin kollajen yapısı zamanla bozulmaktadır. Deri yaşlandıkça MMP ile deride kollajen yıkımı artmaktadır. Aynı zamanda genç derideki gibi iyi organize olmuş kollajenin aksine yaşlı deride daha yoğun, daha kalın, daha az çözünür, parçalanmış, halat benzeri demetler halinde kötü organize olmuş kollajen izlenir (50). Yaptığımız çalışmada 4. ayda alınan biyopsi sonuçlarının elektron mikroskopik incelemesinde kontrol grubunun kollajen lif ağının longitudinal ve transvers kesitli bölgelerinde kollajen fibril hasarı ve dejenerasyonu gözlemlendi. Transvers kesitlerde kollajen fibril çapında heterojenitenin arttığı, fibril çapında genel olarak küçülme olduğu ve fibrillerin çoğunluğunun elektron yoğunluğunda azalma olduğu saptandı ve bu bulgular yaşlanan derinin kollajen özellikleri ile uyumlu olarak saptandı. Polikaprolakton ve polikaprolakton-lidokain uygulanan örneklerde ise elektron mikroskopik incelemede yeni oluşan kollajenin düzenli ve iyi organize olmuş yapısı dikkat çekmektedir.

Deride birçok hücre tipi olmasına rağmen, fibroblastlar dermisteki hücre dışı matrisin hem çoğalmasından hem de biyosentezinden sorumlu birincil hücredir. Dermal fibroblastlar, yaşlanmada bozulmuş yara iyileşmesi mekanizmalarının çoğunu açıklamak için yaygın olarak kullanılır. Bu hücreler dermal yara iyileşmesi (125) ve özellikle deri yara iyileşmesinde yaşa bağlı değişikliklerle (126) ilgili çalışmalar için kabul görmüş bir modeldir. Fedder ve ark. (127) lidokain, bupivakain ve ropivakainin fibroblastlar üzerinde konsantrasyona bağlı olarak sitotoksik etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Bentov ve ark. nın (10) dört genç ve dört yaşlı insan donörden alıp kültüre ederek lokal anesteziklerin fibroblastlar üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmasında lidokainin yaşlı insan dermal fibroblastlarında proliferasyonu inhibe ettiği ancak genç insan dermal fibroblastlarında inhibe etmediği gösterilmiştir. Yapılan incelemelerde genç ve yaşlı fibroblastlarda tip III kollajeni inhibe ettiği, genç fibroblastlarda tip I kollajeni etkilemediği ancak yaşlı fibroblastlarda tip III kollajenin transkripsiyonunda azalma olsa bile ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ışık mikroskopisi ile yapılan histolojik incelemelerde fibroblast hücre sayısı 2. ve 4. aylarda polikaprolakton ve polikaprolakton-lidokain gruplarında kontrole göre daha yüksek saptanmakla birlikte, polikaprolakton ve polikaprolakton-lidokain gruplarının sonuçları birbirine benzerdir. Polikaprolakton dolgu neokollajenezi indüklerken hücre dışı matriksi üreten esas hücreler olan fibroblastlarda artış görülmesi beklenen bir bulgudur.

Rodrigues ve ark. nın (128) 60 *wistar* cinsi ratta yaptıkları lidokain, tamponize lidokain ve epinefrinle karışımının yara iyileşmesi üzerine etkilerine baktıkları çalışmalarında histolojik incelemede erken dönemde lidokainin mast hücrelerini azalttığı gösterilmiş. Bununla ilgili yapılan başka çalışmalarda lidokainin potansiyel olarak mast hücreleri üzerindeki antihistaminerjik etkisinden dolayı (129) kollajen bazlı dermal dolgulara lidokain eklenmesinin daha az şişme ve morarmayla sonuçlandığı gösterilmiştir (130). Çalışmamızda ışık mikroskopik incelemede 2. ayda polikaprolakton ve polikaprolakton-lidokain gruplarının ikisinde de dermis kalınlığı kontrol grubuna göre artmıştı ancak iki grup arasındaki sonuçlar benzerdi. 4. ayda ise polikaprolakton-lidokain grubunun dermis kalınlığı polikaprolaktona göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Bu durum literatürde belirtilen şekilde mast hücrelerinin azalması ve antihistaminerjik etki nedeniyle oluşmuş olabilir ancak biz çalışmamızda mast hücreleriyle ilgili ek inceleme yapmadık. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

Kim ve ark. (117) iki hastanın temporal bölgesine polikaprolakton dolgu intradermal olarak uygulanmış ve 13 ay sonra biyopsi alınmış. Yapılan histopatolojik incelemede polikaprolaktonun intradermal uygulaması sonrasında neokollajenezin uyarıldığı saptanmış. 2019 yılında Kwon ve ark. (131) polidioksanon, poli-L-laktik asit ve polikaprolakton dolgu 24 fareye uygulanmış ve enjeksiyondan sonraki 1, 4, 8 ve 12. haftalarda histolojik inceleme yapılmış. Aynı çalışmada 32 tüysüz farenin sırt bölgesine önce UV ışın verilip daha sonra aynı dolgu maddelerinin enjeksiyonları yapıldıktan sonra 5, 8 ve 12. haftalarda epidermal kalınlık, dermal kollajen ve kollajen tip I için immunhistokimyasal inceleme yapılmış. Polikaprolakton dolgunun neokollajenezi uyardığı ve kollajen tip I birikimi yaptığı gösterilmiş. Çalışmamızda polikaprolakton dolgunun literatürdeki çalışmalara benzer şekilde neokollajenezi uyardığını gösterdik. Ancak çalışmamızda kollajen alt tiplerini gösterecek immunhistokimyasal analiz yapılmamış olması çalışmamızın bir eksikliğidir.

En çok kullanılan dolgu maddesi hyaluronik asittir (132). Glikuronik asit ve N-asetil glikozamin disakkaritlerinden oluşan doğal bir glikozaminoglikandır (101) ve sudaki ağırlığının 1000 katına kadar su tutma özelliği gösteren son derece hidrofilik bir moleküldür (102). Dolgu uygulamaları sırasında ağrıyı azaltmak için topikal anestezipler, sinir blokları veya lidokainin dolguya dahil edilmesi gibi yöntemler uygulanmıştır (9k). Hyaluronik asit ile %0.3 lidokainin hazır karışım şeklinde (Juvederm Ultra Plus®, Restylane-l® gibi) FDA onaylı olarak 2010 yılından itibaren kullanılan preparatları

bulunmaktadır (133). Wang ve ark. nın (134) yaptığı 12 çalışmadan derlenen geniş metaanalizde nazolabial kıvrıma yapılan hyaluronik asit ve hyaluronik asit-lidokain uygulamaları ağrı ve etkinlik açısından sırasıyla görsel analog ölçeği (VAS) ve kırışıklık şiddeti derecelendirme ölçeği (WSRS) ile değerlendirilmiş olup etkinlik olarak benzer etkinlik görülüp, lidokain eklenen grupta ağrının anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiş. Lee ve ark. (135) 62 kadın hastada yaptıkları randomize kör kontrollü çalışmada nazolabial kıvrımlardan birine hyaluronik asit diğerine hyaluronik asit ile %0.3 lidokain karışımı enjekte edilip 2. Ve 26. haftalarda ağrı VAS ile etkinlik değerlendirilmesi ise WSRS ve global estetik gelişim ölçeği ile değerlendirilmiş. Sonuçta lidokain ekli olan grupta ağrı daha az olmakla birlikte nazolabial kıvrım düzeltilmesinde hyaluronik asit kadar etkili bulunmuştur. Çalışmamızda da literatüre uygun şekilde ağrıyı azaltmada etkisi gösterilmiş olan %0.3 lidokain konsantrasyonu kullanıldı ve ayrıntılı yapılan histolojik ve elektron mikroskopik incelemelerde saf polikaprolakton dolgu ile benzer etkinlikte olduğu saptandı.

Kalsiyum hidroksiapatit dolgu maddesi %70 jel taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmiş %30 kalsiyum hidroksiapatit mikromolekülerinden oluşur (102) ve kalsiyum hidroksiapatit partikülleri, ilk 3-4 ay boyunca absorbe edilen jel taşıyıcısının yerine belirgin kollajen üreten enflamatuar aracılı bir mekanizma yoluyla neokollajenezi uyarır (105). Polikaprolakton bazlı dolgu maddesi, %70'lik bir sodyum karboksimetilselüloz jel taşıyıcısında süspansiyon edilmiş %30 polikaprolakton mikroküreleri içeren enjekte edilebilir implanttır (115). Her iki dolgu maddesinin taşıyıcı jelleri ve dolgu maddesine göre oranları birbirini ile aynıdır ve her iki dolgu maddesi de neokollajenezi uyararak etkinlik gösterir.

2008 yılında Busso ve ark. (136) kalsiyum hidroksiapatit dolguya dört farklı konsantrasyonda lidokain ± epinefrin ekleyerek fiziksel özelliklerini karşılaştırmışlardır. Viskozite, ekstrüzyon kuvveti, iğne sıkıştırma oranları, homojenite ve pH gibi özellikler açısından incelenmiştir. Konnektör ile yapılan 10 ileri geri karıştırma sıklığının homojenite için yeterli olduğu saptanmış. Lidokain konsantrasyonu arttıkça viskozite ve ekstrüzyon kuvveti azalmış, pH ise aynı kalmıştır. Lidokain ile karıştırılmasıyla kalsiyum hidroksiapatit dolgu maddesinin fiziksel özelliklerinde zararlı değişiklikler olmadan güvenli bir şekilde eklenebileceği gösterilmiş. Lidokainle entegre kalsiyum hidroksiapatit dolgu 2015 yılında FDA tarafından, 2016 yılında ise CE tarafından onaylandı (137). 2016 yılında Schachter ve ark. (138) 102 hastada bir nazolabial kıvrıma kalsiyum hidroksiapatit

dolgu diğer nazolabial kıvrıma ise lidokainle entegre kalsiyum hidroksiapatit dolgu ekleyerek hastalar ağrı ve estetik açıdan değerlendirilmiş, ağrının lidokain ekli tarafta daha az olduğu saptanmış ve etkinlik benzer bulunmuş. 2019 yılında Muti (139) tarafından yapılan çalışmada 25 kadında yüzün çeşitli bölgelerine lidokainle entegre kalsiyum hidroksiapatit dolgu uygulaması yapılmış ve 14. ila 120. günlerde kontrol edilmiş ve dolgu performansı, hasta memnuniyeti ve dolgunun özellikleri ve estetik açıdan doktor memnuniyeti ölçeklerle değerlendirilmiş. Kalsiyum hidroksiapatitin iyi belirlenmiş etkinliği ve güvenlik profili, entegre lidokain ilavesiyle değişmemiş gibi görünmektedir.

2012 yılında de Melo ve ark. (8) tarafından polikaprolakton dolguya dört farklı konsantrasyonda lidokain ± epinefrin ekleyerek fiziksel özellikleri karşılaştırılmış. Optimal homojenliğin sağlanması için konnektör ile 15 ileri geri geçişin yeterli olduğu değerlendirilmiş. Lidokain hacminin artmasıyla viskozite, elastikiyet ve ekstrüzyon kuvvetinin azaldığı, ph'ın aynı kaldığı saptanmış. Polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesinin dolgunun fiziksel özelliklerinde zararlı bir değişikliğe yol açmadan güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceği sonucuna varılmış.

Yaptığımız detaylı literatür çalışmasında polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesi ile yapılan çok az sayıda çalışmaya rastladık. 2017 yılında Kim (140) tarafından 30 kadın hastada yapılan çalışmada yüzde çeşitli bölgelere hastanın bir yüz yarısına polikaprolakton dolgu ile lidokain karışımı, diğer yüz yarısına ise tümesan anestezi yapıldıktan sonra aynı hacimde polikaprolakton dolgu uygulanmış ve hastalar 4 yıl süre ile takip edilmiş. Ağrı, şişlik ve morarma işlemden sonraki gün tümesan anestezi yapılan kısımda diğer tarafa göre daha az saptanmış ancak uzun süreli değerlendirmede anlamlı fark bulunmamış. Yapılan işlem sonrasında kırışıklık azalması ve augmentasyon her iki grupta benzer olarak değerlendirilmiş. Bir hastadan skar revizyonu için biyopsi alınmış ve histiyosit ve diğer inflamatuvar hücreler açısından incelenmiş. Yazar tümesan anestezinin hastanın konforunu daha çok arttırdığını ve lidokainle karıştırma işleminin yapılmasının ürünü kontamine edebileceğini ve potansiyel olarak polikaprolakton partiküllerinin düzensiz dağılımı ve karboksimetilselüloz jelin orijinal özelliklerinin değişebileceği, bunun da neokollajenezi potansiyel olarak bozabileceği söylenmiş. Çalışmamızda ise ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisi ile yapılan detaylı analizlerde bu öngörülerin aksine polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesinin

kollajen lif çapı, lif sayısı ve fibroblast hücre sayısında olumsuz bir değişiklik yapmadığını, ayrıca neokollajenezin bozulmadığını gösterdik.

2019 yılında Kim (115) tarafından 13 hastada polikaprolakton dolgu lidokain ve serum fizyolojik ile karıştırılıp yüzde çeşitli bölgelere derin dermal olarak uygulanmış. 2. hafta, 1. ve 4. yılda histolojik ve immunohistokimyasal incelemeleri ile 1. ve 4. yılda yeni kollajen lifleri saptanmış ve fibroblast sayısının arttığı gösterilmiş. Polikaprolakton dolgunun dermal uygulamasının beklenenden daha uzun süreli etkinliğinin olduğunu ve neokollajenez, neoelastinojeniz ve neovaskularizasyonu uyardığını gösterilmiş. Çalışmamızda literatüre uygun şekilde polikaprolakton dolgu uygulamalarının neokollajenezi uyardığını ve fibroblast sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artış olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda polikaprolakton dolgunun rejuvenasyonda etkili olup biyopsi örneklerinde hem dermis kalınlığını ve fibroblast hücre sayısını arttırdığını hem de neokollajenezi uyardığını tespit ettik. Elektron mikroskopik incelemelerde oluşan yeni kollajenin düzenli, iyi organize olan kollajen olduğunu tespit ettik. Polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesi ile benzer bir etkinlik saptayarak uzun süreli sonuçlarda polikaprolakton dolgunun neokollajenezi uyarıcı etkisinde değişme olmadığını gösterdik. Yaptığımız literatür taramasında polikaprolakton dolgu ve polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesiyle bunların histolojik ve elektron mikroskopik olarak etkilerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Hem bu yönün incelenmesi hem de uzun süreli sonuçların incelenmesi çalışmamızın güçlü yönleri olarak gösterilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda polikaprolakton dolgunun histolojik ve elektron mikroskopik incelemelerinde dermis kalınlığını, fibroblast sayısını arttırdığı ve neokollajenezi uyardığını saptandı. Oluşan yeni kollajenin iyi organize, düzenli kollajen olduğu gösterildi.
- Çalışmamızda polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesinin uzun süreli yapılan takiplerde polikaprolakton uygulamasına benzer şekilde fibroblast sayısını ve neokollajenezi etkilediği gösterildi.
- Çalışmamızda polikaprolakton dolguya lidokain eklenen grupta dermis kalınlığı lidokainsiz polikaprolakton dolgu uygulamasına göre daha az olduğu saptandı.
- Çalışmamız polikaprolakton dolgu ile polikaprolakton dolgu-lidokain karışımını histolojik ve elektron mikroskopik olarak birbirleriyle ayrıntılı olarak karşılaştırmış olup bu konuyla ilgili literatürde benzer bir çalışma olmaması nedeniyle önemlidir.
- Çalışmamız polikaprolakton dolguya lidokain eklenmesinin, dolgunun etkinliğini değiştirmedini göstermiş olup hasta memnuniyetini arttırmak için lidokain eklenmiş polikaprolakton dolgu kullanılmasını önermekteyiz. Bu konuda yapılacak diğer çalışmalar için yol gösterici olacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Zhang S,Duan E, Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*, 2018. 27(5): 729-38.
2. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U,Kottner J, Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int*. 2015: 318586.
3. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R,Makrantonaki E, Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol*, 2019. 37(4): 365-72.
4. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E,Zouboulis CC, Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*, 2012. 4(3): 308-19.
5. de Vries CG,Geertsma RE, Clinical data on injectable tissue fillers: a review. *Expert Rev Med Devices*, 2013. 10(6): 835-53.
6. Liu MH, Beynet DP,Gharavi NM, Overview of Deep Dermal Fillers. *Facial Plast Surg*, 2019. 35(3): 224-9.
7. Bae B, Lee G, Oh S,Hong K, Safety and Long-Term Efficacy of Forehead Contouring With a Polycaprolactone-Based Dermal Filler. *Dermatol Surg*, 2016. 42(11): 1256-60.
8. de Melo F,Marijnissen-Hofste J, Investigation of physical properties of a polycaprolactone dermal filler when mixed with lidocaine and lidocaine/epinephrine. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2012. 2(1): 13.
9. Ballin AC, Cazzaniga A,Brandt FS, Long-term efficacy, safety and durability of Juvederm(R) XC. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013. 6: 183-9.
10. Bentov I, Damodarasamy M, Spiekerman C,Reed MJ, Lidocaine Impairs Proliferative and Biosynthetic Functions of Aged Human Dermal Fibroblasts. *Anesth Analg*, 2016. 123(3): 616-23.
11. Riera R, Andrade LE, Souza AW, Kayser C, Yanagita ET,Trevisani VF, Lidocaine for systemic sclerosis: a double-blind randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis*, 2011. 6: 5.

12. Grimley JE, 21st Century: Review: Ageing and medicine. *Journal of internal medicine*, 2000. 247(2): 159-67.
13. Oguz O, Yaşlılık ve deri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*, 2002. 12: 225-8.
14. Ko AC, Korn BS, Kikkawa DO, The aging face. *Surv Ophthalmol*, 2017. 62(2): 190-202.
15. Kim BJ, Choi JH, Lee Y, Development of Facial Rejuvenation Procedures: Thirty Years of Clinical Experience with Face Lifts. *Arch Plast Surg*, 2015. 42(5): 521-31.
16. Yetkin H, Ceyhan A, Yıldırım M, Deri yaşlanması ve tedavisi. *S.D.U. Tıp Fak. Derg.*, 2009. 16(2): 32-8.
17. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T, The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*, 2017. 85(3): 152-61.
18. Tunalı Ş, Derinin yaşlanması ve menapozla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007. 3(52): 1-3.
19. Sjerobabski-Masnec I, Situm M, Skin aging. *Acta Clin Croat*, 2010. 49(4): 515-8.
20. Davis EC, Callender VD, Aesthetic dermatology for aging ethnic skin. *Dermatol Surg*, 2011. 37(7): 901-17.
21. Poljsak B, Dahmane RG, Godic A, Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2012. 21(2): 33-6.
22. Kammeyer A, Luiten RM, Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*, 2015. 21: 16-29.
23. Karaduman A, Serbest radikaller ve yaşlanma. *Turkiye Klinikleri J Cosmetol*, 1998. 1(1): 21-6.
24. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, et al., A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92(20): 9363-7.
25. Millis AJ, Hoyle M, McCue HM, Martini H, Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res*, 1992. 201(2): 373-9.

26. Lee DE, Chung MY, Lim TG, Huh WB, Lee HJ, Lee KW, Quercetin suppresses intracellular ROS formation, MMP activation, and cell motility in human fibrosarcoma cells. *J Food Sci*, 2013. 78(9): 1464-9.
27. Verdier-Sevrain S, Bonte F, Gilchrist B, Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol*, 2006. 15(2): 83-94.
28. Youn CS, Kwon OS, Won CH, Hwang EJ, Park BJ, Eun HC, Chung JH, Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women. *Acta Derm Venereol*, 2003. 83(6): 419-24.
29. Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA, The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 68(1): 35-41.
30. Yaar M, *Clinical and histological features of intrinsic versus extrinsic skin aging*, in Skin aging. 2006, Springer. 9-21.
31. Ortonne JP, Photoprotective properties of skin melanin. *Br J Dermatol*, 2002. 146 Suppl 61: 7-10.
32. Situm M, Buljan M, Cavka V, Bulat V, Krolo I, Mihic LL, Skin changes in the elderly people--how strong is the influence of the UV radiation on skin aging? *Coll Antropol*, 2010. 34 Suppl 2: 9-13.
33. Friedman O, Changes associated with the aging face. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2005. 13(3): 371-80.
34. Parisi AV, Turner J, Variations in the short wavelength cut-off of the solar UV spectra. *Photochem Photobiol Sci*, 2006. 5(3): 331-5.
35. van der Leun JC, The ozone layer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2004. 20(4): 159-62.
36. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI, Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*, 2008. 30(2): 87-95.
37. Yaar M, Gilchrist BA, Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*, 2007. 157(5): 874-87.

38. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, Voorhees JJ, Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*, 2002. 138(11): 1462-70.
39. Quan T, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ, Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-beta by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *J Biol Chem*, 2001. 276(28): 26349-56.
40. Fisher GJ, Voorhees JJ, Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1998. 3(1): 61-8.
41. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, Kang S, Voorhees JJ, c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest*, 2000. 106(5): 663-70.
42. Sternlicht MD, Werb Z, How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001. 17: 463-516.
43. Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M, Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene*, 2001. 20(19): 2413-23.
44. Massague J, How cells read TGF-beta signals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000. 1(3): 169-78.
45. Peşkirçioğlu S, Bostancı S, Fotoyaşlanma. *T Klin Dermatoloji*, 1994. 4: 196-200.
46. Tobin DJ, Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*, 2017. 26(1): 37-46.
47. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H, Tuan R, Mauviel A, Uitto J, Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol*, 1994. 103(2): 182-6.
48. Baumann L, Skin ageing and its treatment. *J Pathol*, 2007. 211(2): 241-51.
49. Jenkins G, Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev*, 2002. 123(7): 801-10.
50. Saraç G, Kapıcıoğlu Y, Yaşlanan yüz: kutanöz, yumuşak doku, kas ve iskelet değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*, 2017. 10(3): 165-72.

51. West MD, The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol*, 1994. 130(1): 87-95.
52. Waller JM, Maibach HI, Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol*, 2005. 11(4): 221-35.
53. Clark A, Hessler JL, Skin Care. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2015. 23(3): 285-95.
54. Seyhan M, Fotokorunma. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007. 3(52): 18-25.
55. Fourtanier A, Moyal D, Seite S, UVA filters in sun-protection products: regulatory and biological aspects. *Photochem Photobiol Sci*, 2012. 11(1): 81-9.
56. Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW, Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 59(2): 316-23.
57. Pelizzo M, Zattra E, Nicolosi P, Peserico A, Garoli D, Alaibac M, In vitro evaluation of sunscreens: an update for the clinicians. *ISRN Dermatol*, 2012. 2012: 352135.
58. Eberlein-Konig B, Ring J, Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. *J Cosmet Dermatol*, 2005. 4(1): 4-9.
59. Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J, Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2000. 16(6): 239-44.
60. Rona C, Vailati F, Berardesca E, The cosmetic treatment of wrinkles. *J Cosmet Dermatol*, 2004. 3(1): 26-34.
61. Chiu A, Kimball AB, Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol*, 2003. 149(4): 681-91.
62. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR, UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 48(6): 866-74.
63. Lupo MP, Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol*, 2001. 19(4): 467-73.

64. Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda M, Packer L, The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr Probl Dermatol*, 2001. 29: 26-42.
65. Zhai H, Behnam S, Villarama CD, Arens-Corell M, Choi MJ, Maibach HI, Evaluation of the antioxidant capacity and preventive effects of a topical emulsion and its vehicle control on the skin response to UV exposure. *Skin Pharmacol Physiol*, 2005. 18(6): 288-93.
66. Lazarus MC, Baumann LS, The use of cosmeceutical moisturizers. *Derm Ther*, 2001. 14: 200-7.
67. Sies H, Stahl W, Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr*, 2004. 24: 173-200.
68. McCullough JL, Kelly KM, Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1067: 323-31.
69. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, King AL, Neal JD, Varani J, Fisher GJ, Voorhees JJ, Kang S, Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*, 2007. 143(5): 606-12.
70. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH, Wang ZQ, Datta SC, Fisher GJ, Voorhees JJ, Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol*, 2000. 114(3): 480-6.
71. Stefanaki C, Stratigos A, Katsambas A, Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol*, 2005. 4(2): 130-4.
72. Koç E, Tunca M, Kurumlu Z, Derin peeling. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 207. 3(52): 30-3.
73. Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B, Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010. 24(3): 281-92.
74. Brown AM, Kaplan LM, Brown ME, Phenol-induced histological skin changes: hazards, technique, and uses. *Br J Plast Surg*, 1960. 13: 158-69.
75. Unlu E, Erdem C, Deri yaşlanmasında korunma ve tedavi yöntemleri. *Dermatoz*, 2010. 1(1): 23-31.

76. Alster TS, Graham PM, Microneedling: A Review and Practical Guide. *Dermatol Surg*, 2018. 44(3): 397-404.
77. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S, Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2018. 71(1): 1-14.
78. Iriarte C, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A, Review of applications of microneedling in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017. 10: 289-98.
79. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R, Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion*, 2001. 41(10): 1217-24.
80. Peng GL, Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2019. 27(3): 405-11.
81. Lipozenčić J, Bukvić Mokoš Z, Dermatologic lasers in the treatment of aging skin. *Acta dermatovenerologica Croatica*, 2010. 18(3): 176-80.
82. Sadick N, Tissue tightening technologies: fact or fiction. *Aesthet Surg J*, 2008. 28(2): 180-8.
83. Elsaie ML, Choudhary S, Leiva A, Nouri K, Nonablative radiofrequency for skin rejuvenation. *Dermatol Surg*, 2010. 36(5): 577-89.
84. Weinkle AP, Sofen B, Emer J, Synergistic Approaches to Neck Rejuvenation and Lifting. *J Drugs Dermatol*, 2015. 14(11): 1215-28.
85. Augustyniak A, Rotsztejn H, Nonablative radiofrequency treatment for the skin in the eye area - clinical and cutometrical analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2016. 15(4): 427-33.
86. Minkis K, Alam M, Ultrasound skin tightening. *Dermatol Clin*, 2014. 32(1): 71-7.
87. Ko EJ, Hong JY, Kwon TR, Choi EJ, Jang YJ, Choi SY, Yoo KH, Kim SY, Kim BJ, Efficacy and safety of non-invasive body tightening with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Skin Res Technol*, 2017. 23(4): 558-62.
88. Small R, Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*, 2014. 90(3): 168-75.

89. Dressler D, Benecke R, Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*, 2007. 29(23): 1761-8.
90. Dessy LA, Fallico N, Mazzocchi M, Scuderi N, Botulinum toxin for glabellar lines: a review of the efficacy and safety of currently available products. *Am J Clin Dermatol*, 2011. 12(6): 377-88.
91. Bakshi E, Hartstein ME, Compositional differences among commercially available botulinum toxin type A. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011. 22(5): 407-12.
92. Aoki K, *Immunologic and other properties of therapeutic botulinum toxin serotypes*. 2002, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA. 103-13.
93. Small R, Hoang D, *A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures*. 2012, Lippincott Williams & Wilkins.
94. Nestor M, Ablon G, Pickett A, Key Parameters for the Use of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics: Onset and Duration. *Aesthet Surg J*, 2017. 37(suppl_1): 20-31.
95. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F, Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017. 31(3): 405-13.
96. Funt D, Pavicic T, Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013. 6: 295-316.
97. Cox SE, Regula C, *Soft Tissue Augmentation (Temporary Injectable Fillers) of the Upper Face (Cheeks, Brow, Forehead, Ear)*, in Evidence-Based Procedural Dermatology. 2019, Springer. 637-57.
98. Sanchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodriguez R, [Dermal fillers: types, indications, and complications]. *Actas Dermosifiliogr*, 2010. 101(5): 381-93.
99. Skrzypek E, Gornicka B, Skrzypek DM, Krzysztof MR, Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. *J Cosmet Laser Ther*, 2019. 21(2): 65-8.
100. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S, Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plast Surg*, 2017. 33(1): 87-96.
101. Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, Schulman JM, Grekin RC, Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. *Dermatol Surg*, 2018. 44 Suppl 1: 19-31.

102. Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A, Dermal fillers: an update. *Am J Clin Dermatol*, 2015. 16(4): 271-83.
103. Sundaram H, Voigts B, Beer K, Meland M, Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg*, 2010. 36 Suppl 3: 1859-65.
104. Brandt FS, Kaufman J, Green JB, Ballin AC, Cazzaniga A, *Hyaluronic acid Fillers*, in *Dermatologic surgery: step by step*, K. Nouri, Editor. 2012, Wiley-Blackwell: Oxford. 259-85.
105. Bass LS, Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2015. 23(4): 479-88.
106. Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M, Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: long-term safety and efficacy results. *Aesthet Surg J*, 2010. 30(2): 235-8.
107. Attenello NH, Maas CS, Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg*, 2015. 31(1): 29-34.
108. Kontis TC, Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg*, 2013. 15(1): 58-64.
109. Greco TM, Antunes MB, Yellin SA, Injectable fillers for volume replacement in the aging face. *Facial Plast Surg*, 2012. 28(1): 8-20.
110. Hilinski JM, Cohen SR, *Volumetric use of injectable fillers in the face*, in *Facial rejuvenation with fillers*. , M.A. Codner, Editor. 2009, Saunders Elsevier: Spain. 77-92.
111. Vedamurthy M, Beware What You Inject: Complications of Injectables-Dermal Fillers. *J Cutan Aesthet Surg*, 2018. 11(2): 60-6.
112. Funt D, Pavicic T, Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs*, 2015. 35(1): 13-32.
113. Urdiales-Galvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, Ortiz-Marti F, Del Rio-Reyes R, Romero-Alvarez N, Del Cueto SR, Segurado MA, Rebenaque CV, Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg*, 2018. 42(2): 498-510.

114. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, Camporese A, Hong K, Khattar MM, Christen MO, Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellanse(R)). *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017. 10: 431-40.
115. Kim JS, Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthet Surg J*, 2019. 39(12): 484-94.
116. Nicolau P, Marijnissen-Hofsté J, Neocollagenesis after injection of a polycaprolactone based dermal filler in a rabbit. *Eur J Aesth Med Dermatol*, 2013. 3(1): 19-26.
117. Kim JA, Van Abel D, Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*, 2015. 17(2): 99-101.
118. Nitecka-Buchta A, Walczynska-Dragon K, Batko-Kapustecka J, Wieckiewicz M, Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: a randomized, single-blind controlled trial. *Pain Research and Management*, 2018: 1-10.
119. Chvapil M, Hameroff SR, O'Dea K, Peacock EE, Jr., Local anesthetics and wound healing. *J Surg Res*, 1979. 27(6): 367-71.
120. Drucker M, Cardenas E, Arizti P, Valenzuela A, Gamboa A, Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World J Surg*, 1998. 22(4): 394-7; discussion 397-8.
121. Hanci V, Hakimoglu S, Ozacmak H, Bektas S, Ozacmak HS, Ozdamar SO, Yurtlu S, Turan IO, Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012. 62(6): 799-810.
122. Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, Crumley L, Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *Am J Vet Res*, 1984. 45(11): 2385-8.
123. Kesici S, Kesici U, Ulusoy H, Erturkuner P, Turkmen A, Arda O, [Effects of local anesthetics on wound healing]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2018. 68(4): 375-82.

124. Atra E, Goldenberg J, Sasso W, Proposição de um novo tratamento para a esclerodermia, utilizando o cloridrato de dietilamino 2, 6 dimetilacetanilida. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 1977. 3: 75-95.
125. Carlson MA, Longaker MT, The fibroblast-populated collagen matrix as a model of wound healing: a review of the evidence. *Wound Repair Regen*, 2004. 12(2): 134-47.
126. Wall IB, Moseley R, Baird DM, Kipling D, Giles P, Laffafian I, Price PE, Thomas DW, Stephens P, Fibroblast dysfunction is a key factor in the non-healing of chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol*, 2008. 128(10): 2526-40.
127. Fedder C, Beck-Schimmer B, Aguirre J, Hasler M, Roth-Z'graggen B, Urner M, Kalberer S, Schlicker A, Votta-Velis G, Bonvini JM, Graetz K, Borgeat A, In vitro exposure of human fibroblasts to local anaesthetics impairs cell growth. *Clin Exp Immunol*, 2010. 162(2): 280-8.
128. Rodrigues FV, Hochman B, Wood VT, Simoes MJ, Juliano Y, Ferreira LM, Effects of lidocaine with epinephrine or with buffer on wound healing in rat skin. *Wound Repair Regen*, 2011. 19(2): 223-8.
129. Librowski T, Pytka K, Szaleniec M, Antihistaminic activity of carane derivatives in isolated guinea pig ileum. *Pharmacol Rep*, 2009. 61(6): 1211-5.
130. Baumann L, Dermal fillers. *J Cosmet Dermatol*, 2004. 3(4): 249-50.
131. Kwon TR, Han SW, Yeo IK, Kim JH, Kim JM, Hong JY, Lee BC, Lee SE, Moon HS, Kwon HJ, Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. *Journal of cosmetic dermatology*, 2019. 18(4): 1002-8.
132. Lage R, Sasseron MdGS, Moraes E, Botero EB, De Matos LS, Costa A, *Cosmetic Procedures in Menopause*, in Skin, Mucosa and Menopause. 2015, Springer. 479-91.
133. Smith L, Cockerham K, Hyaluronic acid dermal fillers: can adjunctive lidocaine improve patient satisfaction without decreasing efficacy or duration? *Patient Preference Adherence*, 2011. 5: 133-9.
134. Wang C, Luan S, Panayi AC, Xin M, Mi B, Luan J, Effectiveness and Safety of Hyaluronic Acid Gel with Lidocaine for the Treatment of Nasolabial Folds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*, 2018. 42(4): 1104-10.

135. Lee JH, Kim SH, Park ES, The Efficacy and Safety of HA IDF Plus (with Lidocaine) Versus HA IDF (Without Lidocaine) in Nasolabial Folds Injection: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Split-Face Study. *Aesthetic Plast Surg*, 2017. 41(2): 422-8.
136. Busso M, Voigts R, An investigation of changes in physical properties of injectable calcium hydroxylapatite in a carrier gel when mixed with lidocaine and with lidocaine/epinephrine. *Dermatol Surg*, 2008. 34 Suppl 1: 16-24.
137. Meland M, Groppi C, Lorenc ZP, Rheological Properties of Calcium Hydroxylapatite With Integral Lidocaine. *J Drugs Dermatol*, 2016. 15(9): 1107-10.
138. Schachter D, Bertucci V, Solish N, Calcium Hydroxylapatite With Integral Lidocaine Provides Improved Pain Control for the Correction of Nasolabial Folds. *J Drugs Dermatol*, 2016. 15(8): 1005-10.
139. Muti GF, Open-Label, Post-Marketing Study to Evaluate the Performance and Safety of Calcium Hydroxylapatite With Integral Lidocaine to Correct Facial Volume Loss. *J Drugs Dermatol*, 2019. 18(1): 86-91.
140. Kim J, Tumescence anesthesia for reducing pain, swelling, and ecchymosis during polycaprolactone filler injections in the face. *J Cosmet Laser Ther*, 2017. 19(7): 434-8.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 08.11.2018
Toplantı Yeri : Tıp. Fak. Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2018/A-44
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Wistar albino
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 30 adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı: 1 yaş/280-300 gr

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar SARAÇ'ın yürütücüsü olduğu; "Yarı Kalıcı Dolgunun ve Dolgulara Eklenen Lidokainin Neokollajenizasyona Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli 2018/A-44 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmesi şartıyla çalışmanın yapılmasının uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ Başkan	Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR Başkan Yardımcısı KATILMADI	Prof. Dr. Metin ATAMBAŞ Üye
Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN Üye	Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	Doç. Dr. Şengül YÜKSEL Üye
Vet.Hek.Naciye YILMAZ Üye	Akın ÖZ Sivil Üye KATILMADI	Av. M. Umut YALÇIN Sivil Üye KATILMADI