



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

**TAVŞAN KULAĞI DOLGU İLE ARTERİYEL OKLÜZYON MODELİNDE  
PERİVASKÜLER SİSTEMİK VE KOMBİNE HYALÜRONİDAZ TEDAVİLERİNİN  
ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sinan Murat BOZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2021**



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

**TAVŞAN KULAĞI DOLGU İLE ARTERİYEL OKLÜZYON  
MODELİNDE PERİVASKÜLER SİSTEMİK VE KOMBİNE HYALÜRONİDAZ  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sinan Murat BOZ**

**Danışman: Prof. Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2021**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iii
Giriş .....	1
Dolgu Materyalleri .....	3
Biyolojik Dolgular .....	3
Sentetik Dolgular .....	5
Dolgu Komplikasyonları .....	7
Akut ve Erken Başlangıçlı Dolgu Komplikasyonları .....	7
Geç/Gecikmiş Başlangıçlı Dolgu Komplikasyonları.....	10
Hyalüronidaz .....	13
Trombolitik Ajanlar .....	16
Gereç ve Yöntem.....	19
Deney Gruplarının Oluşturulması .....	19
Cerrahi İşlem.....	20
Sonuçların Değerlendirilmesi.....	23
Makroskopik Değerlendirme .....	23
Histopatolojik Değerlendirme .....	23
İstatistiksel Değerlendirme.....	23
Bulgular .....	24
Makroskopik Bulgular.....	24
Histopatolojik Bulgular .....	27
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar .....	39
Teşekkür .....	46
Özgeçmiş .....	47

## ÖZET

Hyalüronik asit dolgu enjeksiyonu en sık uygulanan estetik prosedürlerden biri haline gelmiştir. Nispeten güvenilir işlemler olarak kabul edilmesine rağmen uygulanmasının artışı ile en korkulan komplikasyon olan arteriyel emboli daha sık karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda tedavinin temelini oluşturan hyalüronidazın farklı kullanımları ve trombolitik ajanlar ile kombinasyonları ile etkin tedavi arayışına katkıda bulunmak amaçlandı.

Tavşanların sağ kulağında hazırlanan vasküler ada flebi arterlerine 0,1 ml dolgu enjeksiyonu yapılarak hyalüronik asit embolisi modeli oluşturuldu. 16 tavşan rastgele 4 gruba dağıtıldı. Birinci gruba (kontrol) tedavi uygulanmadı. İkinci gruba (lokal tedavi) subkutan hyalüronidaz enjeksiyonu, üçüncü gruba (sistemik tedavi) intravasküler hyalüronidaz ve alteplaz uygulandı. Dördüncü gruba lokal ve sistemik tedavi beraber uygulandı. Flepler postoperatif 0.,1.,3. ve 7. günlerde fotoğraflandıktan sonra histopatolojik inceleme yapıldı. Grupların nekroz ortalamaları ve nekroza gitme oranları karşılaştırıldı. Tüm tedavi gruplarında kontrol grubuna göre flepler istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi prognoz gösterdi ( $p=0,01$ ). Ayrıca sistemik ve lokal tedavi uygulanan 4. grupta nekroz oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bu tedavilerin ayrı ayrı uygulandığı gruplara kıyasla düşük olduğu görüldü ( $p=0,01$ ).

Bu deneysel çalışma ile hyalüronik asit arteriyel embolisi tedavisinde subkutan hyalüronidaz ve intravasküler hyalüronidaz ile alteplaz tedavilerinin kombine kullanımının nekroz gelişimini etkin bir şekilde engellediği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Hyalüronik asit, hyalüronidaz, dolgu komplikasyonları, alteplaz

## SUMMARY

### **EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF PERIVASCULAR, SYSTEMIC, COMBINED HYALURONIDASE TREATMENTS IN RABBIT EAR FILLER INDUCED VASCULAR OCCLUSION MODEL**

Hyaluronic acid filler injection has become one of the most performed cosmetic procedures. It is considered safe but as the applications widen most dreaded complication arterial embolism is encountered more. Our study, aims to contribute effective treatment search by using hyaluronidase which is the main drug in the treatment, in different ways and combining with alteplase.

Hyaluronic acid embolism model was formed by injecting 0,1 ml filler into artery of rabbit ear vascular island flap. 16 rabbits were randomly divided into four groups. First group (control) was received no treatment. Second group (local treatment) was applied subcutan hyaluronidase, third group was administered intravascular hyaluronidase and alteplase. Fourth group was given both local and systemic treatment. Flaps were photographed on postoperative day 0,1,3,7 then histopathological analysis was performed. Differences in flap necrosis occurrence rate and mean percentage flap necrosis area of each group were compared. All treatment groups were showed statistically significant better prognosis compared to the control group ( $p=0,01$ ). Besides group 4 has significantly lower necrosis rates compared to group 2 and 3 ( $p=0,01$ ).

The combined use of subcutaneous hyaluronidase and intravascular hyaluronidase plus alteplase effectively treated hyaluronic acid arterial embolism on this experimental study.

Keywords: Hyaluronic acid, hyaluronidase, filler complications, alteplase

## GİRİŞ

Yüz gençleştirme, kırışıklıkların azaltılması, yumuşak doku augmentasyonu amaçları ile yapılan dolgu enjeksiyonu en sık uygulanan estetik girişimlerden biridir. Hyalüronik asit en sık kullanılan dolgu materyalidir. Uluslararası Estetik Plastik Cerrahi Derneği (ISAPS)'nin 2019 istatistiklerine göre 4,3 milyon hyalüronik asit enjeksiyonu yapılmış olup bir önceki yıla kıyasla %15,7'lik artış göstermiştir. Hyalüronik asit enjeksiyonu, botulinum toksin enjeksiyonundan sonra kozmetik işlemler arasında ikinci sıradadır (1).

Yumuşak doku dolgusu olarak ilk otolog yağ dokusu kullanılmıştır (2). 1940'lı yıllarda sıvı silikon kullanılmış ancak ölüme varan birçok komplikasyona sebep olduğu görülmüştür (3,4). 1980'lerde sığır kolajeni kırışıklıklık ve skar tedavisinde kullanılmış, 2000'lerde ise insan kaynaklı hyalüronik asit ve kolajen dolgularını takiben poli-l-laktik asit, kalsiyum hidroksiapatit, polimetilmetilakrilat gibi birçok dolgu materyali piyasaya sunulmuştur. Hyalüronik asit kalıcı hacim etkisi, biyouyumluluk, immun reaksiyon oluşturmama, vücut tarafından yıkılabilmesi, viskoelastisite, kolay düzeltilebilmesi gibi özellikleri ile diğer dolgu materyallerinin önüne geçmektedir (5,6). Hyalüronik asit enjeksiyonlarının güvenilir kabul edilmesi, görece kolay uygulanması, anında sonuç alınması ve kolay ulaşılabilir olması gibi sebeplerle kullanımının hızla artmasıyla özellikle illegal uygulamalara bağlı komplikasyonların insidansı da artmaktadır (7). Hyalüronik asit dolgularına bağlı komplikasyonlar genelde ekimoz, şişlik, eritem, gibi hafif enjeksiyon yeri komplikasyonları ya da düzensizlik, aşırı düzeltme, yüzeysel yerleşim gibi kendini sınırlayan dolgunun erimesiyle düzelen minör komplikasyonlardır (8). Daha nadir olarak arteriyel oklüzyona bağlı gelişen doku nekrozu, körlük, inme hatta ölüme varan komplikasyonlar görülebilir (9–13).

Dolgu enjeksiyonuna bağlı cilt nekrozu en sık glabella, alar bölge ve nasolabial olukta görülmektedir (14,15). Sıklığının yaklaşık 1-9:1000 olduğu tahmin edilmektedir ancak daha yüksek hacimlerde, daha sık ve tecrübesiz ellerde uygulanması sebebiyle bu oranda artış söz konusudur (16). Kütanöz

iskeminin dolgunun yaptığı kompresyona bağlı olduğu rapor edilmiştir ancak bu konu tartışmalı olup bu kompresyonun vasküler oklüzyona sebep olamayacağını gösteren güncel yayınlar mevcuttur. Arteriyel oklüzyonun temel nedeninin intravasküler enjeksiyon olduğu düşünülmektedir ve dolguya bağlı arteriyel oklüzyon durumunda cilt nekrozu gelişeceği açıktır (17). İğne yerine kanül kullanımı, enjeksiyon öncesinde negatif aspirasyon, retrograd enjeksiyon, detaylı vasküler anatomi bilgisine sahip olmak gibi önlemlerle lümen içerisine enjeksiyondan kaçınılmaya çalışılmaktadır ancak tüm bu çabalara rağmen kütanöz iskemi ve cilt nekrozu gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır (14).

Hyalüronik asidin vasküler komplikasyonları için standart bir tedavi protokolü mevcut değildir ancak etkilenen bölgeye masaj uygulanması, sıcak uygulama, nitrogliserinli kremler, prostaglandin E1, hyalüronidaz enjeksiyonu gibi öneriler ileri sürülmüştür (18). Oluşması beklenen cilt ve yumuşak doku nekrozunun engellenmesinde subkutan, perivasküler hyalüronidaz enjeksiyonunun tedavide kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (19). Hyalüronidazın dolgu enjeksiyonuna bağlı arteriyel oklüzyonu engelleme ya da tedavisinde nasıl kullanılacağı uzman görüşleri, konsensüs raporlarına dayanmaktadır ve kanıta dayalı bir protokol belirlenememiştir (14).

Yüz bölgesindeki arterlerin çok sayıda daldan kollateral dolaşımının olması ve arteriyel yapılarda birçok varyasyonun görülmesi sebebiyle embolizasyonun tam olarak nereye olduğunu lokalize etmek güçtür. Bu sebeple dolgu yapılan bölgeye lokal hyalüronidaz uygulanmasının yetersiz kalabileceği ve etkisi uygulandığı bölgeye sınırlı kalmayan sistemik tedavi yönteminin daha kullanışlı olabileceği düşünülmüştür. İntraarteriyel hyalüronik asit embolisi incelendiğinde sadece hyalüronik asitten oluşmadığı ve kırmızı trombüsün de eşlik ettiği görülmüştür (20). Chiang ve ark. (20) tarafından sistemik hyalüronidazın kırmızı trombüsü aşım hyalüronik asit embolisini yıkabilmesini için trombolitik bir ajanla kombine kullanımı planlanmış, hyalüronik asit embolisi modelinde sistemik hyalüronidaz ve ürokinaz uygulanmasının flep sağkalımını arttırdığı göstermişlerdir.

Çalışmamızda hyalüronik aside bağlı nekrozun engellenmesinde sistemik hyalüronidaz-trombolitik kombinasyonun, tedavide en sık kullanılan lokal hyalüronidaz uygulanması ile beraber ve ayrı ayrı kullanımlarının etkinliklerinin kıyaslanması planlanmış olup klinikte olası tedavi protokolleri için deneysel bir temel oluşturulması amaçlanmıştır.

## **I.Dolgu Materyalleri**

Kendine göre avantaj ve dezavantajları olan çok sayıda kolayca ulaşılabilir durumda yumuşak doku dolgusu mevcut olup gün geçtikçe sayıları artmaktadır. Kabaca biyolojik ve sentetik dolgular olarak gruplandırılabilir.

### **I.A Biyolojik Dolgular**

#### **I.A.a. Otolog Biyolojik Dolgular**

Yağ, dermis, fasya gibi otolog dokular yüz ve vücudun diğer bölgelerinde yumuşak doku augmentasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Otolog yağ dokusu ilk tanımlanan yumuşak doku dolgusu olmasına rağmen günümüzde hala popülerliğini korumaktadır. Yüzde derin kırışıklıkların doldurulması, yumuşak doku depresyonlarını ve katlantıları minimize etme ve bölgesel yağ atrofilerini düzeltmek amaçları ile kullanılmaktadır (21). Alerjik reaksiyon ya da yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmaması en önemli avantajıdır.

Dermis ve fasya yumuşak doku augmentasyonu için kullanılan alternatif otolog dokulardır yağ dokusu ile benzer tutma oranları ve kalıcılık sürelerine sahiplerdir (22,23). Lipofiling tekniklerindeki ve otolog olmayan dolgu materyallerindeki gelişmeler sebebiyle ayrıca greft hazırlığı aşamasında eksizyon gerektirdikleri için dermal ve fasya greftlerinin kullanımı azalmıştır (24).

#### **I.A.b. Otolog Olmayan Biyolojik Dolgular**

##### **I.A.b.1. Kolajen**

Sığır kolajen dolgusu Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay verilen ilk otolog olmayan dolgu materyalidir. Yüksek immün reaksiyon gösterme riski nedeniyle uygulanmadan önce iki defa cilt yapılması



gerekmektedir. İnsan ve domuz kaynaklı kolajen dolgular ise düşük alerji riskleri nedeniyle uygulama öncesinde cilt testi gerekmemektedir. Kırıxıklıkların ve nazolabial katlantının giderilmesinde kolajen dolguların etkinliği hyalüronik asit dolgular ile kıyaslandığında hyalüronik asidin eşit ya da daha üstün etkinlikte olduğu görülmüş etkisinin daha uzun süreli olduğu gözlemlenmiştir (25). Bu sebeplerle kolajen dolguların kullanımını azalmıştır.

### **I.A.b.2. Hyalüronik Asit**

Hyalüronik asitler konnektif dokunun bir komponentini oluşturan glikozaminoglikanlardır. Hyalüronik asitler tüm türlerde aynı kimyasal yapıda oldukları için kullanım öncesinde alerji testi gerektirmezler. Hidrofilik özellikleri sayesinde su tutarak yumuşak doku eksikliği olan yerlerde doldurma ve kaldırma etkilerini gösterirler. Hayvan kaynaklı üretilen hyalüronik asit dolguları horoz ibiğinden elde edilmekte olup hayvan kaynaklı olmayanlar ise Streptococcus Equi' nin fermentasyonundan elde edilmektedir. Hyalüronik asit dolgularının çapraz bağ içeriği, viskozite, elastisite modülü(G') değerleri fizyolojik davranışlarını belirler. Çapraz bağların derecesinin yüksekliği dolguların kalıcılığını arttırmaktadır. Çapraz bağların stabilitesini arttıran epoksitler eklenerek ya da bir üründe farklı derecelerde çapraz bağların kullanılması ile dolgunun etki süresi uzatılabilir (26). Viskozite jelin kayma kuvvetlerine karşı direncini, akışkanlığın belirtecidir. Elastisite modülü ise jelin deformasyona direnç kabiliyetini gösterir. Hyalüronik asit partiküllerinin boyut ve moleküler ağırlıkları viskoziteyi etkiler. Elastisite modülü ise partiküller arasındaki bağların kuvveti tarafından belirlenmektedir. Klinik uygulamalarda G' değerindeki değişiklikler dolgu materyalinin dokudaki kaldırma etkisinin gücünü gösterir. G' değeri yüksek ürünler daha derin plana uygulama yapılan malar bölgeler, çene ucu, şakak gibi bölgelerde tercih edilir. Düşük G' değerli ürünler ise yüzeysel kırıxıklıkları düzeltmede yeterli olmaktadır. Viskozitesi yüksek ürünler dokuların arasında daha az yayılır ancak enjekte edilmesi daha zordur.

Hyalüronik asit dolguları yüzdeki kırıxıklıkların düzeltilmesi için 2003'te FDA onayı almasıyla en çok kullanılan dolgu materyali haline gelmiştir. En sık nazolabial katlantı ve dudaklar olmak üzere glabellar çizgiler, yanaklar, çene,

üst ekstremitte bölgelerinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Hyalüronik asit dolguların nazolabial katlantı düzeltilmesinde, el dorsumunu da içeren hacim kaybı olan yerlerde kullanımında insan, sığır, domuz kaynaklı kolajen dolgulara eşit ya da üstün olabileceği gösterilmiştir (27). Başka bir çalışmada hyalüronik asit dolgusunun yaşlanmanın dudak bölgesindeki etkilerine bağlı şikayetlerin düzeltilmesinde 6 aya kadar etkin olduğu ve kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir (28). Yanak ve çene bölgesinde kullanımı ile etkinliğinin 6-12 ay sürdüğü kozmetik iyileşme sağlanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (29).

### **I.A.b.3. Asellüler Dermal Matriks**

Asellüler dermal matriks (ADM) subdermal olarak yerleştirilerek yumuşak doku augmentasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Scafolani ve ark. mikronize ADM ile sığır kaynaklı kolajen dolgu materyalini erişkin hastaların postauriküler bölgelerine enjekte ederek karşılaştırmıştır. Bu bölgedeki kalıcılığının sığır kolajenine kıyasla uzun olduğu gözlenmiş ve alerji testi gerektirmeyen alternatif bir dolgu materyali olabileceği düşünülmüştür (30,31). Sonrasında enjekte edilebilir ADM üretilmiş olup lokal veya sistemik komplikasyonlara yol açmadan üst dudak hacminin ve alt dudak projeksiyonunun artırılmasında etkili olduğu görülmüştür (32).

### **I.B. Sentetik Dolgular**

#### **I.B.a. Poli-L-Laktik Asit (PLLA)**

Biyolojik olarak parçalanılabilen, toksik olmayan, uzun süredir cerrahi dikiş ve meş yapımında kullanılan bir materyaldir. 2004'te FDA tarafından HIV tedavisine bağlı yüz lipoatrofinin düzeltilmesi amacıyla dolgu materyali olarak kullanımına onay verilmiştir. Hidrofobik yapısı gereği uygulamadan birkaç saat önce steril su ile sulandırılması gerekmektedir. Vücutta karbondioksit, glukoz ve suya metabolize olur. Esas etkisini fibroblast stimülasyonu ve tip 1 kolajen sentezini uyararak oluşturduğu için kazandırdığı hacim 18-24 ay süreyle korunmaktadır.

Antiretroviral tedaviye bağlı lipoatrofinin düzeltilmesindeki etkinliği randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir(33). Yüz bölgesindeki yumuşak doku hacmi kayıplarına bağlı kozmetik şikayetlerin düzeltilmesinde

24 aya varan kalıcı etki sağladığı gösterilmiştir ancak perioral, periorbital bölgelerde papül ve subkutan nodül oluşturma riskinin yüksek olduğu görülmüş bu bölgelerin tedavisinde dikkatli olunması önerilmiştir (34).

#### **I.B.b. Kalsiyum Hidroksilapatit (CaHA)**

İnsan vücudunda kemiğin mineral kısmında doğal olarak bulunan, biyolojik olarak yıkılabilen bir materyaldir. 2006 yılında antiretroviral tedaviye bağlı lipoatrofinin düzeltilmesi ve ciltteki kırışıklık, katlantıların kozmetik olarak düzeltilmesi için FDA onayı almıştır. Karboksimetilselülöz ile jel form haline getirilen ürünler yüksek viskoziteye sahip olmaları sebebiyle derin plana enjeksiyonları önerilmektedir. Malar bölge, şakaklar ve el dorsumunda sık kullanılmaktadır. Enjeksiyon sonrasında hızlıca yıkılan jel yapının ardından kalan CaHA mikroküreciklerinin yeni kolajen sentezi için bir platform oluşturduğu gözlenmiştir (35).

CaHA dolgu materyali olarak hyalüronik asit ve kolajen ile enjeksiyondan 8 ay sonra nazolabial bölgedeki etkileri kıyaslandığında daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilen çalışmalar mevcuttur (36,37).

#### **I.B.c. Polimetil Metakrilat (PMMA)**

Uzun yıllardır sağlık alanında kullanılan kalıcı bir materyaldir. Sığır kolajeni içerisinde süspansiyon haline getirilen PMMA mikrokürecikleri şeklinde dolgu materyali olarak kullanılmaktadır. 2007'den itibaren nazolabial bölgelerde kozmetik amaçlı kullanımı için onay almıştır. Enjeksiyondan sonra ilk 3 ay hacim sağlayan kolajenin yıkılmasının akabinde geriye kalan mikrokürecikler etrafında oluşan bağ dokusu ile etkinliğini devam ettirir. Sığır kolajeni içermesi sebebiyle kullanım öncesinde alerji testi gerektirmektedir (38,39).

#### **I.B.d. Silikon**

Enjekte edilebilir silikon silikadan üretilen kalıcı bir materyaldir. Kozmetik amaçlı dolgu olarak kullanımı ruhsatsızdır. Yumuşak doku augmentasyonu amacıyla kullanılmıştır ancak granülom, enfeksiyon, açığa çıkma gibi komplikasyonlar sebebiyle kullanımı uygunsuz bulunmaktadır.

## **II.Dolgu Komplikasyonları**

### **II.A. Akut ve Erken Başlangıçlı Dolgu Komplikasyonları**

#### **II.A.a. Morarma/Ekimoz**

Kabul edilebilir ve sık bir komplikasyon olmasında rağmen hastalar tarafından hoş karşılanmaz. Dermal ve hemen subdermal plana yapılan uygulamalarda ve yelpaze, lineer geri çekme teknikleriyle uygulama yapıldığında daha sık izlendiği görülmüştür (40). Tedavisinde soğuk uygulama, arnica, aloe vera, K vitamini kremleri kullanılabilir. Daha yavaş enjeksiyon yapılarak morarma riski azaltılabilir ve eğer oluşursa baskı uygulanması morarmayı azaltabilir (41). Pıhtılaşma bozukluğu yapabilecek nonsteroid antienflamatuar, antiagregan ilaçlar ve bitkisel vitamin takviyelerinin tedaviyi başlatan hekime konsülte edilerek uygulamadan 7-10 gün önce kesilmesi önerilmektedir.

#### **II.A.b. Şişlik ve Ödem**

İşlemden hemen sonra geçici şişlik olması normaldir. Bu şişliğin miktarı yapılan dolgu hacmi, teknik, hastaya bağlı faktörlere göre değişmektedir. Özellikle dudak ve periorbital bölgelerde yapılan işlemlerde daha sık görülür. Oldukça nadir olan hyalüronik asit dolgusuna karşı gelişen anjiyoödem ile karıştırılmamalıdır (42). Tedavide nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, antienflamatuar enzim tedavileri ve steroidler kullanılabilir. Nadir de olsa anjiyoödem gelişirse tedavide antihistaminikler ve steroid ön plana çıkar. Endurasyon, eritem ve ödem ile seyreden gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları da görülmüş olup tedavide hyalüronidazın kullanılabileceği önerilmiştir (43).

#### **II.A.c. Eritem**

İşlemden hemen sonra biraz kızarıklık olması normal ve beklenen bir durumdur. Kalıcı eritem olması durumunda uzun süre kullanılmaması şartıyla orta güçte topikal steroid kremler ve K vitamini kremleri önerilebilir.

#### **II.A.d. Enfeksiyon**

Her enjeksiyon gibi dolgu enjeksiyonu sonrasında enfeksiyon gelişebilir. Akut inflamasyon bulguları ve abseler görülür. Ciltte bulunan en sık

patojenler olan Stafilokokkus aureus, Streptokokkus pyogenes etiolojide rol oynar. Hafif formlarında oral antibiyotik yeterli olup ağır olgularda intravenöz antibiyotik ve yatış gerekmektedir (44).

#### **II.A.e. Herpes Virus Enfeksiyonu**

Dolgu enjeksiyonu ile herpes rekürrensi olabilir. En sık perioral bölge, nasal mukoza, sert damak mukozasında görülür (14). Uçuk çıkarma öyküsü olan hastalarda özellikle 3'ten fazla atak geçirmişse ilgili bölgelere dolgu yapılmadan önce profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Aktif herpes enfeksiyonu olan olgularda ise tamamen iyileşene kadar işlemin ertelenmesi önerilmektedir (6).

#### **II.A.f. Dizestezi, Parestezi ve Anestezi**

Direkt travma, sinirin içine enjeksiyon, dolgu materyalinin sinire bası yapması gibi sebeplerle nadirde olsa sinir hasarı gelişebilir. En sık infraorbital bölgede olmakla beraber çoğunlukla geçici ve geri dönüşümlüdür. Daha nadir olarak geçici Bell paralizisi ve marjinal mandibular sinir disfonksiyonu görülebilir genelde birkaç hafta sürer (14,45). Bu tarz komplikasyonlardan kaçınmak için detaylı anatomi bilgisi elzemdir.

#### **II.A.g. Yüzey Düzensizlikleri**

Şişlik, yumru ve çıkıntıların oluşması en sık dolgu komplikasyonlarından. Etiyolojilerine göre non-inflamatuvar, inflamatuvar, enfeksiyöz zamanlamalarına göre erken, geç, gecikmiş şeklinde sınıflandırılabilirler. Genelde birkaç gün veya hafta içerisinde gelişen erken nodüller ağrısız olup aşırı miktarda, yüzeysel yerleşim, yanlış ürün seçimi gibi teknik hatalardan kaynaklanmaktadır (45,46). Erken dönemde masaj uygulanmasına cevap verebilir. İnflamasyon bulguları yok ise aspirasyon, hyalüronidaz uygulanması, stab insizyon ile drenaj yapılabilir.

#### **II.A.h. Vasküler Komplikasyon**

Vasküler yapıların oklüzyonuna dolgu materyalinin yaptığı bası ya da dolgunun direkt olarak intravasküler enjeksiyonunun sebep olduğu düşünülmektedir. İntravasküler enjeksiyonun varsayılandan daha sık yaşandığı düşünülmektedir. Yapılan bir ankette dolgu enjeksiyonu yapan 53 tecrübeli uygulayıcının %62'sinin bir veya daha fazla kez intravasküler

enjeksiyon tecrübe ettiğini belirtmişlerdir (46). Damar içi enjeksiyondan kaçınmak için enjeksiyon öncesinde aspirasyon, riskli bölgelerde küçük hacimlerle yavaş birçok enjeksiyon yapılması, cildin tutulması ve arterlerin üzerinde yeterli boşluk elde edilmesi amacıyla çadır haline getirilerek enjeksiyon yapılması, enjeksiyon bölgesindeki bilinen arteriyel yapıların dominant olmayan parmaklar ile bası yapılarak enjeksiyon esnasında oklüde edilmeleri, künt kanül kullanılması gibi öneriler mevcuttur (6). Vasküler oklüzyonun en önemli iki semptomu ağrı ve ciltte renk değişiklikleridir. Arteriyel oklüzyonda ani, aşırı, orantısız bir ağrı ve daha çok beyaz noktalar şeklinde renk değişiklikleri görülürken venöz oklüzyon durumunda daha künt ve geç başlayan ağrı görülmektedir (46). Vasküler olay şüphesi olduğunda komplikasyonlardan kaçınmak adına hızlı ve agresif tedavi önerilmektedir. Tedavide hyalüronidaz, sıcak uygulama, masaj, nitrogliserin kremler önerilmektedir (46). Vasküler infarkt durumunda hyalüronidazın yüksek dozlarda (200-300 ünite) sadece hyalüronik asit enjekte edilen bölgeye değil tüm iskemik alana gereklilik halinde tekrarlayan uygulamalar yapılarak 1500 ünite (U)'ye varan dozların uygulanması uzmanlar, konsensüs raporları tarafından önerilmektedir (14,45,47). Tedaviye intraarteriyel hyalüronidaz, hiperbarik oksijen, prostaglandin E1 gibi vazodilatatör ajanlarında eklenebileceği önerilmektedir (9).

### **II.A.g. Görme Kaybı**

Santral retinal arter ya da dallarının oklüzyonu sebebiyle geliştiği düşünülmektedir. Yumuşak doku dolgusu enjeksiyonu gibi estetik bir işlemde nadirde olsa görülebilen yıkıcı etkileri olan, en korkulan komplikasyonlardan biridir. Dolgu enjeksiyonu sonrasında görme kayıpları ile ilgili yapılan bir derlemede riskli enjeksiyon bölgeleri yüksek riske göre sırasıyla glabella, nasal bölge, nazolabial bölge, alın olarak sıralanmıştır. Dolgu materyaline göre incelendiğinde literatürdeki vakaların en sık otolog yağ dokusu ile ikinci sıklıkla hyalüronik asit ile olduğu görülmüştür (48). Görme kaybının altında yatan mekanizmanın retrograd akım olduğu kabul edilir. İğnenin ucunun oftalmik arterin terminal dallarının birinin duvarını delmesinin ardından basınçla enjekte edilen dolgunun retrograd akım ile ana dallara ulaştığı tekrar antegrad akım ile

santral retinal artere embolize olduğu düşünölmektedir (48,49). Yeterince fazla ve uzun süreli basınç uygulanırsa retrograd akım ile internal karotid artere kadar ulaşıp tekrar kan basıncının etkisiyle antegrad akım yoluyla inmeye sebep olması bile mümkündür (50).

Ana semptom enjeksiyondan saniyeler sonra oluşabilecek etkilenen gözde gelişen ani görme kaybıdır. Buna baş ağrısı, enjeksiyon yerinde ve veya etkilenen gözde ağrı, pitoz, oftalmopleji gibi semptomlar eşlik edebilir (48–51). Görme kaybı gelişir gelişmez terapötik önlemler hızlıca alınmalıdır çünkü 60-90 dakikaya ulaşan santral retinal arter tıkanıklığı kalıcı körlüğe sebep olur (51). Hızlıca oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir. Tedavide timolol damla, asetazolamid, aspirin, nitrogliserin, mannitol infüzyonu önerilmektedir. Hastanın hemen supin pozisyona alınması ve oküler masaj uygulanmaya başlanması önerilmektedir (49). Hastanın en kısa sürede oftalmoloğa transferi sağlanmalı, göz içi basıncın azaltılması için ön kamara parasentezi yapılması düşünölmelidir (49). Fibrinolitik ya da hyalüronidaz infiltrasyonlarının net etkinliğı gösterilmediğı için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Mevcut tedavilerin çoğı destekleyici olup ne yazık ki körlüğün önlenmesinde yeterince etkin değildir (50). Estetik bir işlem sonucu körlük gelişmesi gibi hasta ve hekim üzerinde yıkıcı etkileri olan bir komplikasyon olması sebebiyle tedavideki etkinlikleri tartışmalı hatta bazıları denenmemiş olsa da işlem bölgesine hyalüronidaz enjeksiyonu, retrobulbar hyalüronidaz enjeksiyonu, girişimsel radyoloji tarafından oftalmik arter içerisine hyalüronidaz enjeksiyonu, sistemik yüksek hyalüronidaz enjeksiyonu gibi seçenekler de düşünölmektedir (50).

Komplikasyonun ciddiliğı ve tedavinin yetersizliğı sebebiyle vasküler anatomi ve enjeksiyon tekniklerine hakim olunması gibi önlemler aşırı derecede önem kazanmaktadır.

## **II.B. Geç/ Gecikmiş Başlangıçlı Dolgu Komplikasyonları**

### **II.B.a. Morarma**

Morarma bir erken komplikasyon olsa da kalıcı hale gelmesi olasıdır. Geniş ve kozmetik olarak rahatsız edici purpura olması halinde tedavide vasküler lazerler kullanılabilir ve iyileşme sürecini hızlandırabilirler (45).

### **II.B.b. Ödem**

Anjiyoödem erken başlangıçlıdır ancak 6 haftadan uzun süren atakların görülmesi mümkündür. Tedaviye cevabı değişken olmakla beraber düşük doz oral steroidler, topikal ya da intralezyonal steroidler tedavide düşünülebilir (41).

Endurasyon, eritem ve ödemle karakterize gecikmiş tip hipersensitivite sendromu genelde bir gün sonra başlasa da enjeksiyondan haftalar sonra başlayıp aylarca kalıcı olabilir (52). Bu tarz reaksiyonlarda antihistaminikler yeterli olmayıp hyalüronidaz ile dolgunun yıkılması gerekmektedir. Farklı bir materyal kullanılması durumunda dolgu emilene kadar steroid, lazer tedavileri son çare olarak dolgunun eksizyonu önerilmektedir (6).

Malar ödem göz yaşı oluşu, infraorbital çukura yapılan tüm dolgu çeşitleri ile görülebilen sık bir komplikasyondur. Dolgu materyalleri malar septumu augmented ederek ya da yüksek hacimler kullanıldığında direkt bası ile lenfatik drenajı bozarak ödem gelişmesine sebep olur. Malar ödem uzun sürer ve genelde tedaviye dirençlidir. Baş elevasyonu, soğuk kompres, manuel kompresyon uygulanması ve metilprednizolon tedavide kullanılabilir. Dolgu materyali hyalüronik asit ise hyalüronidaz tedavide kullanılmalıdır. Uygun dolgu materyali ve hasta seçimi, yüksek hacimlerin uygulanmaması, dolgunun malar septumdan daha derin bir plan olan periost üzerine uygulanması gibi önlemlerle bu komplikasyonun gelişmesinden kaçınmak en iyi yaklaşım olacaktır (53).

### **II.B.c. Ciltte Renk Değişiklikleri**

Dolgu materyalinin yaptığı doku ekspansiyonuna, uygulama esnasında aşırı şekil verme ya da masaj uygulanmasına bağlı olarak yeni kapillerler gelişebilir. Neovaskülarizasyon uygulamadan günler, haftalar sonra ortaya çıkabilir ancak 3-12 ayda geçmesi beklenmektedir. Tedavide lazer kullanılabilir (6).

Dolgu enjeksiyonları sonrasında özellikle Fitzpatrick 4-6 cilt tiplerinde olmak üzere tüm cilt tiplerinde hiperpigmentasyon görülebilir (54). Topikal hidrokinon, tretinonin gibi renk açıcı ajanlar güneş koruyucu kremler ile beraber hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılabilir. Dirençli postinflatuar



hiperpigmentasyon olgularında kimyasal peeling ajanları ve lazer tedavileri denenebilir (55).

Dolgu materyalleri özellikle hyalüronik asit yüzeyel dermiş, epidermis gibi olması gerekenden yüzeyel bir plana enjekte edilirse ciltte mavimsi bir renk değişikliğine sebep olur buna Tyndall etkisi denir (7). Tedavi edilmezse bu etki uzun süreler boyunca kalır hatta düzelmesi yılları bulabilir (45). Tedavide hyalüronidaz kullanılır ve yanıt alınamazsa küçük insizyon ya da iğne yardımı ile açılan delik ile dolgu materyali boşaltılabilir (56).

#### **II.B.d. Enfeksiyon**

Geç başlangıçlı kronik enfeksiyonlar genelde ikinci haftadan sonra ortaya çıkar. Genelde daha geniş bölgeleri etkiler ve atipik etkenlerden kaynaklanır. Bu durum tanı ve tedavisini güçleştirmektedir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi düzenlenir ayırıcı tanıda tedavisinde steroidlerin kullanıldığı hipersensitivite reaksiyonlarına dikkat etmek gerekir (6). Yabancı cisim granülomları gibi geç komplikasyonlara biyofilm oluşmasında sebep olan düşük dereceli enfeksiyonların sebep olduğu düşünülmektedir (57).

#### **II.B.e. Nodül Oluşumu**

Dolgu enjeksiyonu akabinde 4 hafta-1 yıl içerisinde bazen daha uzun süre sonra gelişen geç başlangıçlı nodüllerin altında inflamatuvar ve veya enfeksiyöz patolojiler rol oynamaktadır (57,58). Biyofilm birbirine ve buldukları yüzeye salgıladıkları polimerler ile sıkıca yapışan mikroorganizma kümelerinden oluşur. Dolgulara bağlı geç komplikasyonlarda kültür sonuçları negatif çıkmasına rağmen biyopsilerde bakterilerin saptanmasıyla biyofilmin önemi artmıştır (58). Bu sebeble geç başlangıçlı nodül komplikasyonlarında biyofilmin tespiti açısından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresan in situ hibridizasyon gibi moleküler testlerin önemi artmıştır (57). Biyofilmler ilerledikçe antibiyotiğe dirençli hale gelirler bu da dolgunun alınmasını gerektirir ancak kullanılan materyal hyalüronik asit ise hyalüronidaz tedavi için kullanılabilir. Aktif enfeksiyon, selülit varlığı durumlarında çevre dokulara yayılma riski açısından hyalüronidazın kullanılmaması önerilmektedir (58). Biyofilm tedavisinde diğer seçenekler

arasında triamsinolon, 5-florourosil karışımı da vardır (45). Aynı şekilde trombosit zengin plazmanın da biyofilme karşı etkin olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (59). Konsensüs raporlarında ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması da önerilmektedir (14).

### **II.B.f. Yabancı Cisim Granülomları**

İmmün sistemin vücutta normal yollar ile yıkılamayan bir yabancı cisime karşı verdiği reaksiyona bağlı olarak granülomlar oluşur. Tüm dolgu tipleriyle beraber oluşabilmesine rağmen oldukça nadirdir ve latent periyoda ihtiyacı vardır, enjeksiyondan birkaç ay hatta yıl sonra oluşabilir (60,61). Hyalüronik asit dolgularına bağlı gelişen granülomların tedavisinde hyalüronidaz kullanılabilir. Enfeksiyonun ekarte edilmesi durumunda oral ya da intralezyonel steroid de önerilmektedir. Cevap alınamaması durumunda steroide 5-florourosilin eklenmesi önerilmektedir. Tüm bu çabalara rağmen sebat eden granülomların varlığında cerrahi eksizyon gündeme gelir (14,41,45).

### **III. Hyalüronidaz**

Hyalüronik asidi yıkan enzim olan hyalüronidaz uzun sürelerdir tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Subkütan sıvı replasmanı, ilaçlar ile beraber cilt altı dokuda emilim ve dağılımlarını arttırmak için veya ekstravazasyon tedavisinde, subkutan ürografide emiliminin artması için kontrast madde ile beraber kullanımları FDA tarafından onay verilen endikasyonlardır (62). Hyalüronidaz onaylanmış endikasyonları dışında birçok alanda kullanılmaktadır. Hyalüronik asit dolguların yıkılması, sebep oldukları yabancı cisim reaksiyonu kaynaklı granülomların tedavisi, vasküler oklüzyona bağlı gelişecek doku nekrozunun önlenmeleri en yaygın endikasyon dışı kullanımlarından bazılarıdır.

Hyalüronik asit ekstraselüler matriksin önemli bir komponentini oluşturan bir glikozaminoglikandır.  $\beta$ 1-4,  $\beta$ 1-3 glikozidik bağları ile bağlanan D-glukuronik asit ve N-asetilglukozamin birimlerin tekrarı ile oluşan polimerlerdir. Hyalüronik asit dolguları 1,4-butanediol diglisid eter gibi

plastikleştirici ajanlar ile hyalüronik asit polimerleri arasında stabilite ve kalıcılığı arttıran çapraz bağların oluşturulmasıyla elde edilir (19). Hyalüronidaz glikozidik bağları yıkarak hyalüronik asidi monosakkaritlere yıkan bir endoglikozidazdır aynı zamanda bağ dokudaki bazı diğer asit mukopolisakkaritleri de yıkar (63).

İnsan hyalüronidazı hem testis, dalak, cilt, karaciğer, uterus, plasenta, böbrekler gibi organlarda hem de gözyaşı, kan, semen gibi vücut sıvılarında bulunur (64). Hyalüronidaz 1-4, PH-20 ve HYALP1 olmak üzere bilinen 6 tipi vardır. Hyalüronidaz 1 kalp, dalak, karaciğer, böbrek gibi majör organlarda ve serum ile idrarda bulunan tip olup HYAL1 geni tarafından kodlanır. Asidik pH ile aktive olur ve plazmadaki esas hyalüronidazdır. Hyalüronidaz 2 daha zayıf enzimatik aktiviteye sahiptir ve sadece yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronik asidi yıkar. Hyalüronidaz 3 sadece testis ve kemik iliğinde bulunur. Testiküler PH20 hyalüronidaz sperm yüzeyinde ve akrozom iç zarında bulunur. Fertilizasyon esnasında yumurtadaki hyalüronik asidin yıkılmasını sağlar (65). Aksiyon metabolizmalarına göre hyalüronidazlar üçe ayrılır. Birincisi  $\beta$ -1,4 glikozidik bağları yıkarak tetrasakkaritler oluşturan, endo- $\beta$ -N-asetilhegzozaminidaz olan memeli hyalüronidazıdır. İkincisi sülük ve bazı parazitlerde bulunan  $\beta$ -1,3 glikozidik bağları yıkarak pentasakkarit, hegzasakkaritleri oluşturan endo- $\beta$ -D-glukuronidazlardır. Sonuncusu ise hyalüronate liyaz olarak adlandırılan mikrobiyal hyalüronidazlardır. Diğer hyalüronidazlar gibi hidroliz reaksiyonu yapmak yerine  $\beta$ -1,4 glikozidik bağlarda  $\beta$  eliminasyonu yaparak doymamış disakkaritler oluşturarak etki gösterir (66). Hyalüronidazlar aktif oldukları pH'ya göre pH 3-4 aralığında çalışan asit-aktif, pH 5-8 aralığında çalışan nötral aktif hyalüronidazlar şeklinde sınıflandırılabilir. Arı ve yılan zehirinde bulunan hyalüronidazlar nötral-aktif hyalüronidazlara örnek olarak verilebilir (66). Medikal hyalüronidaz başlangıçta sadece sığır ve koyun testiküler dokusundan elde edilmekte ve saflaştırılmadan kullanılmaktaydı. Bu şekilde hazırlanan hyalüronidazlar içerdiği diğer komponentler sebebiyle immün reaksiyonlara sebep olmaktadır. Alerjik yan etkilerin önüne geçmek amacıyla memeli hyalüronidazı üretilirken saflaştırma basamağı eklenmiş, Streptococcus agalactia bakterisinden

mikrobiyal hyalüronidaz elde edilmiş son olarak da rekombinant insan hyalüronidazı kullanılmaya başlanmıştır (67).

Hyalüronidaz vücuda enjekte edilince aktivitesi zamanla giderek azalır. Deaktivasyonuna sebep olan anti-hyalüronidaz aktivite subkutan doku ve plazmada farklı etkinliktedir. Bazı hayvan deneyi çalışmalarında hyalüronidazın subkutan dokuda yarılanma ömrünün yarım saatten kısa olduğu, aktivitesinin ise bir saate kadar devam ettiği gözlenmiştir (68–70). Hyalüronidazın insanda intravenöz verilmesinin ardından yarılanma ömrünün 2-3 dakika olduğu gözlenmiştir (64,66,68). Hyalüronidazın plazmadaki kısa ömründen karaciğer ve böbrekte metabolize olması ve plazmada mevcut olan çok sayıda hyalüronidaz inhibitörüne bağlı olduğu düşünülmektedir (66). Hyalüronidaz vücutta birçok ilaçtan etkilenmektedir. Antienflamatuar ilaçlar, flavanoid ve antioksidanlar, heparin, antihistaminler, vitamin C, radyolojik kontrast maddeler gibi çok sayıda ajan hyalüronidaz antagonisti olarak davranmaktadır (64,66). Yanık, sepsis, şok gibi durumlarda akut faz reaktanı olan hyalüronidaz inhibitörleri artar, hyalüronik asidin turnover zamanı uzar (71).

Hyalüronik asit dolgusunu yıkabilmesi için hyalüronidazın molekül içi bağlara ulaşabilmesi gerekmektedir, bu da hyalüronik asit konsantrasyonundan ve hyalüronik asit molekülleri arasındaki çapraz bağların sayısından etkilenmektedir. Daha fazla çapraz bağlanma olan dolgularda hyalüronidazın bağlantı yerlerine ulaşması güçleşeceği için bu dolguların yıkılmaları için daha uzun süre gerekmektedir. Yüksek hyalüronik asit konsantrasyonuna sahip dolguların yıkılmasının daha yavaş olduğu görülmüştür (72). Polifazik dolgulara göre hyalüronidaza daha az ekspozite oldukları için monofazik dolguların hyalüronidazla daha az çözünebilir oldukları belirtilmektedir (19).

Hyalüronidazın dolgu komplikasyonlarında kullanımı ilk olarak enjeksiyon esnasında gelişen aşırı düzeltme, şişlik, düzensizliklerin giderilmesi amaçlı olmuştur. Bu amaçlarda kullanımda nispeten düşük dozlar yeterli olmakta 3-70 ünite arasında değişmektedir (66). Hyalüronik asit dolgu enjeksiyonunun korkulan komplikasyonu olan damar içi enjeksiyon ya da aşırı

enjeksiyona bağlı damarın maruz kaldığı kompresyona bağlı gelişebilecek vasküler oklüzyon ve devamındaki doku nekrozunun önlenmesinde birçok girişimde bulunulmuştur. Delorenzi (19) hyalüronidazın damar duvarını aşarak hyalüronik asit embolisine ulaşabileceğini göstererek hyalüronidazın vasküler oklüzyon tedavisinde subkutan olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Damar içi dolgunun eritilmesi amaçlı damar yakınına yapılan subkutan hyalüronidazın miktarının önemli olduğu düşünülerek yapılan bir hayvan çalışmasında bir noktaya en az 30-50 ünite, net sonuç alınması için ise en az 100 ünite hyalüronidaz enjeksiyonu yapılması önerilmiştir (73).

Lokal hyalüronidaz enjeksiyonu sonrasında enjeksiyon yerinde kaşıntı ve alerjik reaksiyonlar görülebilir. Alerjik reaksiyonların insidansının %0,05 ile %0,69 arasında değiştiği, ürtiker ve anjiyoödem ise daha az sıklıkta geliştiği belirtilmiştir (66,74). Alerjik reaksiyon gelişme riskinin 100000 IU'den fazla dozlarda ve intravenöz yolla uygulandığında arttığı görülmüş ve 200000 IU'ye ulaşan dozlarda riskin %31'lere vardığı belirtilmiştir (66). Akut hipersensitivite reaksiyonu 1-2 saat içerisinde gelişen eritematöz ödem ile kendini gösterir tedavisinde lokal ve sistemik steroid, antihistaminikler kullanılabilir (74). Klinik pratikte uygulanması zor olsa hyalüronidaz enjeksiyonu öncesinde cilt testi yapılması önerilmektedir. Cilt testi 3 IU hyalüronidaz enjeksiyonu ile yapılır (74). Hyalüronidaza bağlı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları 24 saatten sonra bile bulgu verebilir. Bu da nadir de olsa 20 dakika içerisinde sonucu beklenen cilt testinin negatif gelmesine rağmen alerjik reaksiyon gelişebileceğini göstermektedir (75).

#### **IV. Trombolitik Ajanlar:**

Mikroskopik ya da makroskopik düzeyde damar hasarına bağlı kanamayı önlemek için normal hemostatik cevaba bağlı olarak tromboz gelişir. Trombositler, fibrin ve trombin trombüsü oluşturan en önemli komponentlerdir. Trombolitik ilaçlar taze trombüs içerisindeki polimerize olmamış fibrin içerisinde bulunan plazminojeni plazmine çevirir. Fibrin pıhtısının parçalanmasına fibrinoliz denir (76). Fibrin ağını parçalayan esas enzim

plazmindir. Plazminojenin sentez yeri karaciğerdir. Plazminojen fibrini parçalayamasa da fibrinojene gösterdiği yüksek afinite sebebiyle pıhtı oluşumu esnasında orda bulunur. Ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinolizi başlatan esas iki enzimdir (77). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve plazminojen aktivatör inhibitör-2, doku plazminojen aktivatör ve ürokinazı inhibe ederek kontrol eder. Alfa-2 antiplazmin, alfa-2 makroglobulin ise plazmini inaktive eder. Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü ise plazmin aktivitesini azaltarak fibrinolizi inhibe eder (76).

Güncel trombolitikler plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlardır. 1933'te pıhtının beta-hemolitik streptokok kültür filtratları tarafından eritilebildiğinin keşfi ile trombolitik tedavinin temelleri atılmıştır (78). Sonrasında ürokinaz, insan idrarının fibrinolitik etki gösterdiğinin fark edilmesiyle bulunur (78). 1958'de streptokinaz ilk defa akut miyokard infarktüsü tedavisinde kullanılır (79). Fibrinolitik ajanlar sistemik olarak verilebilir veya kateter yardımı ile direkt trombus olan bölgeye ulaştırılabilir. Akut masif pulmoner emboli, akut iskemik inme, akut miyokard infarktüsünde sistemik tedavi kullanılır. Derin ven trombusu, periferik arteriyel trombus durumlarında direk trombüse kateter yardımı ile tedavi uygulanmaktadır. Trombolitik tedavilerin en çok korkulan komplikasyonu beyin kanamasıdır ancak vücutta herhangi bir yerde de ciddi kanama oluşturabilir (80).

Alteplaz, reteplaz, tenekteplaz, ürokinaz, proürokinaz, streptokinaz, antistreplaz kullanımında olan trombolitik ajanlardır. Streptokinazın kendisi plazminojen aktivatörü olmayıp plazmin veya plazminojen ile bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks plazminojenin plazmine çevrilmesini kolaylaştırır. Fibrin varlığı streptokinaz aktivitesini arttırmaz. Beta-hemolitik streptokoklardan üretilmesi sebebiyle febril reaksiyon, ateş, doza bağımlı olarak hipotansiyon gibi yan etkilere sebep olabilir. En ucuz fibrinolitik ajan olmasına rağmen yan etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır (79).

Ürokinaz daha çok periferik damar içi trombus ve kateter tıkanmalarını açmak amacıyla girişimsel radyoloji tarafından kullanılmaktadır. Fizyolojik olarak böbrek parankim hücrelerinde üretilmektedir. Üretici ve FDA arasındaki problemlerden kaynaklı piyasadan çekilen, bulunmasında güçlük yaşanan

ürokinaz masif pulmoner emboli tedavisi endikasyonu ile tekrar piyasaya sunulmuştur. İdrardan elde edilebildiği gibi rekombinant DNA teknolojisi ile de üretilebilmektedir. Antijenik yapıda olmadığı için alerjik reaksiyona sebep olması beklenmez (81,82).

Alteplaz doğal doku plazminojen aktivatörü ile aynı yapıda olup ilk üretilen rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür. Fibrin spesifik olan alteplazın teorik olarak sadece trombüsteki fibrine bağlanınca etkin olması beklenir. Antijenik olmayıp neredeyse hiç alerjik reaksiyon geliştirmemiştir. Yaygın olarak kullanılan ve en çok bilinen trombolitik ajandır. Akut miyokard iskemisi, akut iskemik inme, akut pulmoner emboli, santral venöz kateter tıkanıklığında FDA onaylı kullanım endikasyonu mevcuttur (81,83).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 03.11.2020 tarihli, 2020-11/04 numaralı karar ile onay alınarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 2500-3000 gram aralığında olan 16 adet 3-4 aylık erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı. Denekler 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık, %50(+/-5) nem oranında, 21(+/-3) derece sıcaklıkta, tekli gözelerde standart tavşan yemi ve su ile beslenerek takip edildi. Deneye başlanmadan tavşanlar bir hafta izlendi ve sağlıklı olduklarına kanaat getirildi.

### I. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada 16 adet tavşan kullanıldı. Tavşanlar rastgele olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Tavşanların hepsinin sağ kulak dorsal yüzünde uzun aksı santral auriküler arter olan dikdörtgen flepler sadece vasküler pedikülü korunacak şekilde kaldırıldıktan sonra arter içerisine dolgu enjeksiyonu yapılarak hyalüronik asit arteryel oklüzyon modeli oluşturuldu. Sol kulaklarda lateral kulak venlerine damaryolu açıldı.

1.Grup; kontrol grubu olarak belirlendi tedavi verilmedi. Sol kulaktan 10 ml serum fizyolojik infüzyonu yapıldı.

2.Grup; (lokal tedavi grubu) oklüzyonun ardından 45. dakikada damar aksı boyunca artere 4-5 mm uzaklıktaki 5 noktaya eşit dağıtılacak şekilde toplam 1500 U subkutan hyalüronidaz (sığır testiküler hyalüronidazı, Sigma-Aldrich, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Sol kulaktan 10 ml serum fizyolojik infüzyonu yapıldı.

3.Grup; (sistemik tedavi grubu) oklüzyonun 45.dakikasında başlanarak 5000 U/kg hyalüronidaz ve 0,9 mg/kg alteplaz (Actilyse, Boehringer Ingelheim, İstanbul, Türkiye) 10 ml serum fizyolojik içerisinde 1 saat süreyle sabit hızda infüzyon yapıldı.



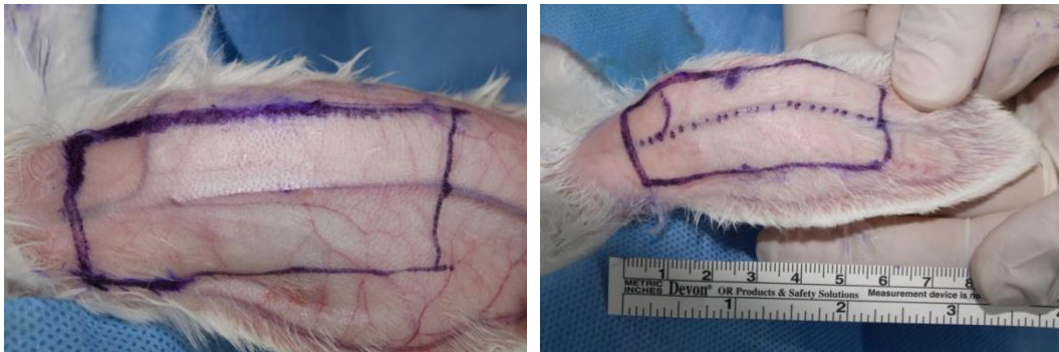
4.Grup; (lokal+sistemik tedavi grubu) oklüzyonun 45.dakikasına başlanarak 5000 U/kg hyalüronidaz ve 0,9 mg/kg alteplaz 10 ml serum fizyolojik içerisinde 1 saat süreyle sabit hızda infüzyon şeklinde verildi ve 45. dakikada damar aksı boyunca artere 4-5 mm uzaklıktaki 5 noktaya eşit dağıtılacak şekilde 1500 U subkutan hyalüronidaz enjeksiyonu yapıldı.

Flepler 0.,1.,3.,7. günlerde fotoğraflandı. 7.günde histolojik inceleme için flepler alınarak nötral formaldehit ile fikse edildi.

## II.Cerrahi İşlem

Anestezi için farklı bölgelere olacak şekilde intramüsküler 20 mg/kg ketamine (Ketalar, Pfizer Türkiye, İstanbul, Türkiye) ve 4 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Gereklik halinde anestezinin sürdürülebilmesi için sadece ketaminin yarım dozu ek yapıldı. Benzer çalışmalarda kullanılan, potansiyel tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi için oluşturulan tavşan kulağında hyalüronik asit embolisine bağlı cilt nekrozu modeli kullanıldı (84).

Sağ kulağın posterior yüzünün tıraş edilmesinin ardından povidon iyot ve alkol ile temizlendi ve örtüldü. Uzun aksı santral auriküler arter olan 6x2,5 cm boyutlarında flep planlandı. Flebin proksimal sınırı santral auriküler venin medial dalı seviyesinden 1 cm proksimal olacak şekilde belirlendi.



**Şekil-1:** Flebin planlanması

Santral auriküler arter ve venin olduğu kısım korunarak flebin tüm sınırlarında perikondriyuma kadar tam kat insizyon yapıldı. Ameliyat

mikroskopu altında arterin distal ucu bağlandı ve flep distalden proksimale doğru kulak kıkırdağı üzerinde supraperikondriyal plandan kaldırıldı. Proksimal 1/3'te ise kas üzerinden flep kaldırıldı.



**Şekil-2:** Flebin kaldırılması

Flep kaldırılarak kollateral dolaşım elimine edildikten sonra flep proksimalinde santral auriküler arter içerisine 30 gauge iğne yardımıyla 0,1 ml hyalüronik asit dolgu (Restylene; Q-Med, Upplasa, İsveç) enjekte edildi (Şekil-3). Dolgunun arter boyunca ilerlediği izlendi. Kullanılan dolgu materyali 1,4-butenediol diglisidil eter ile çapraz bağlar oluşturulmuş, bifazik, 20 mg/ml konsantrasyonundadır.

Cilt 5/0 ipek dikişler ile kapatıldı. Dikiş hattına mupirosinli pomad sürüldü. Tüm tavşanlara 800000 ünite penisilin hemen işlemden sonra ve postoperatif 1.günde intramüsküler olarak yapıldı.

Sol kulak marjinal auriküler venden 24 gauge intraket ile damar yolu açıldı ve splint ile kulağa sabitlendi. İlaç ve serum fizyolojik infüzyonları pompa yardımı ile yapıldı.

Lokal hyalüronidaz, lokal tedavi ve lokal+sistemik tedavi gruplarında 30 gauge iğne yardımı ile subkutan dokuya 5 ayrı noktadan uygulandı.



**Şekil-3:** Santral auriküler arter içerisine hyalüronik asit dolgu enjeksiyonu



**Şekil-4:** Subkutan hyalüronidaz tedavisinin uygulanması



**Şekil-5:** Sol kulaktan açılan damar yolu ve pompa yardımı ile infüzyon yapılması

### **III. Sonuçların Değerlendirilmesi**

#### **III.A. Makroskopik Değerlendirme**

Fleplerin cerrahi sonrasında postoperatif 0.,1.,3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekildi. Photoshop (Versiyon 22.4.1; Adobe, Inc., Kalifornia, ABD) programı yardımı ile tüm fleplerin postoperatif 7. gün fotoğrafları analiz edilerek nekroz oranları ölçüldü. Grupların her birinin nekroz oranları ortalaması hesaplandı.

#### **III.B. Histopatolojik Değerlendirme**

Postoperatif 7. günde fotoğrafların çekilmesinin ardından tavşanlar sakrifiye edildi. Flepler tekrar kaldırılarak eksize edildi ve %10'luk formaldehitte 48 saat tespit edildikten sonra dereceli alkoller ve ksilol serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Mikrotomla 4 mikron kalınlığında enine kesitler alınarak Hematoksilin & Eozin (H&E) ile boyandı. Santral auriküler arter ve çevresindeki değişiklikler incelenmek üzere fleplerin proksimal, orta, distal 1/3 olmak üzere üç farklı bölgesinden örnekler alındı. Histopatolojik olarak kanama, ödem, hücre infiltrasyonu, tromboz ve rekanalizasyon açısından iki farklı araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Değerlendirme kriterleri 0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli, 4:Çok Şiddetli olacak şekilde derecelendirildi.

#### **III.C. İstatistiksel Değerlendirme**

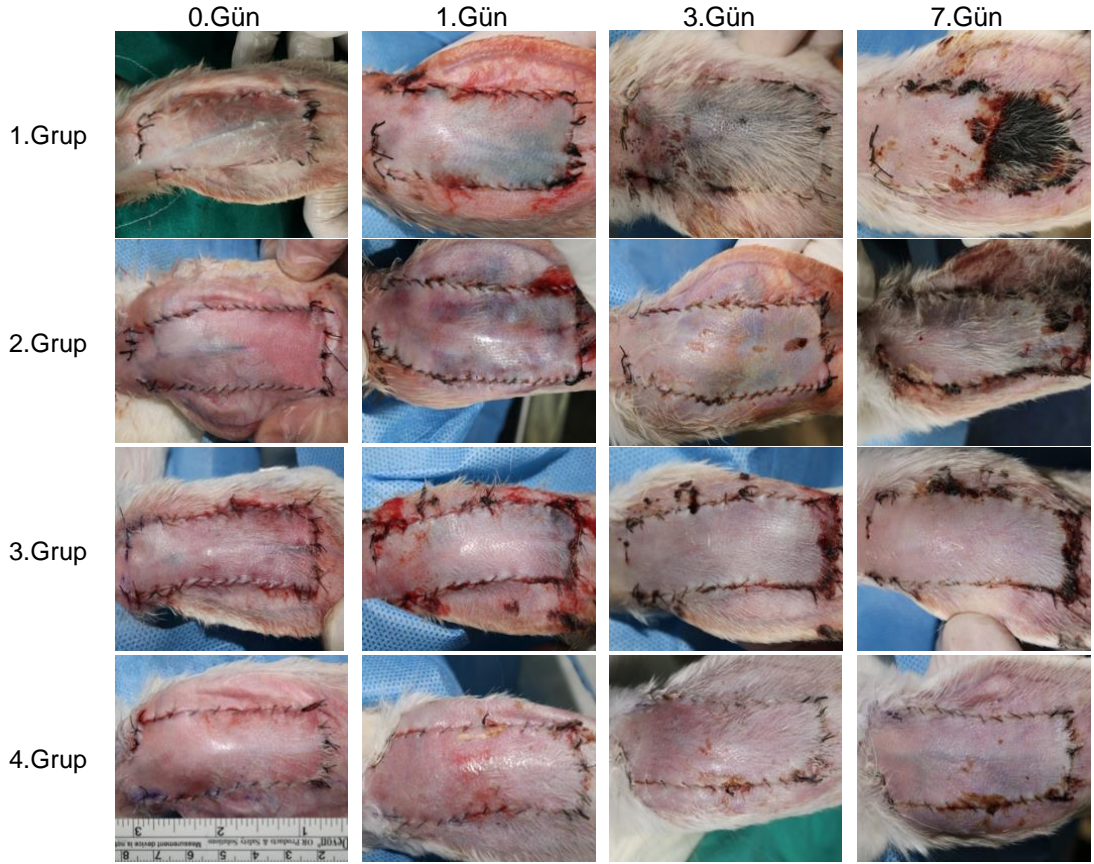
Verilerin analizinde; tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada grupların nekroz yüzdeleri ortalamalarının ve histopatolojik puanların farklılıklarının incelenmesi için bağımsız Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Fark yaratan grupların tespit edilmesi amacı ile all-pairwise yöntemi uygulanmıştır. Grupların nekroz gelişen hayvan sayılarına göre kıyaslanması amacı ile ki-kare testi yapılmıştır. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.



## BULGULAR

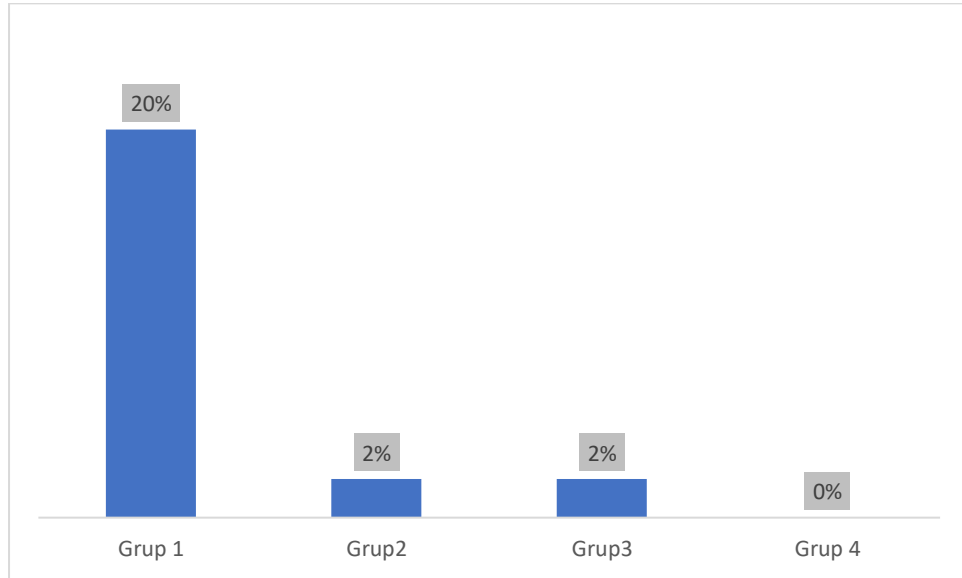
### I.Makroskopik Bulgular

Tüm tavşanlar cerrahiden 2 saat sonra normal aktivite ve diyetlerine devam ettiler ve hepsi postoperatif 7 gün yaşadı. Hiçbirinde flep enfeksiyonu ya da yara ayrışması izlenmedi. Tüm fleplerde santral arterin dolgu enjeksiyonu sonrasında tamamen tıkalı olduğu izlendi. Arter boyunca fleplerin renginin soluk olduğu gözlemlendi. Fleplerin hemen hemen hepsinde ilk günlerde konjesyon, ödem geliştiği gözlemlendi ve bazılarında bu bulguların kısmi nekroza dönüştüğü görüldü. Şekil 6'da takip esnasında çekilen fotoğraflar ile fleplerin postoperatif seyri 1.Grup (Kontrol), 2.Grup (Lokal Tedavi), 3.Grup (Sistemik), 4.Grup (Lokal+Sistemik) örnekleri ile gösterilmiştir.



**Şekil-6:** Flep örnekleri

Postoperatif 7. gün fotoğraflarına göre fleplerdeki nekroz alanlarının yüzdesi hesaplanmıştır. Grup 1(kontrol) ortalama nekrotik alan yüzdesi  $20 \pm 13$ , Grup 2 (lokal tedavi)'de  $2 \pm 3$ , Grup 3 (sistemik tedavi)'de  $2 \pm 4$ , Grup 4 (lokal+sistemik tedavi)'de  $0 \pm 0$  olarak hesaplanmıştır. Şekil 7'de grupların nekrotik alan yüzdesi ortalamaları gösterilmiştir.



**Şekil 7:** Gruplara göre nekrotik alan yüzdeleri

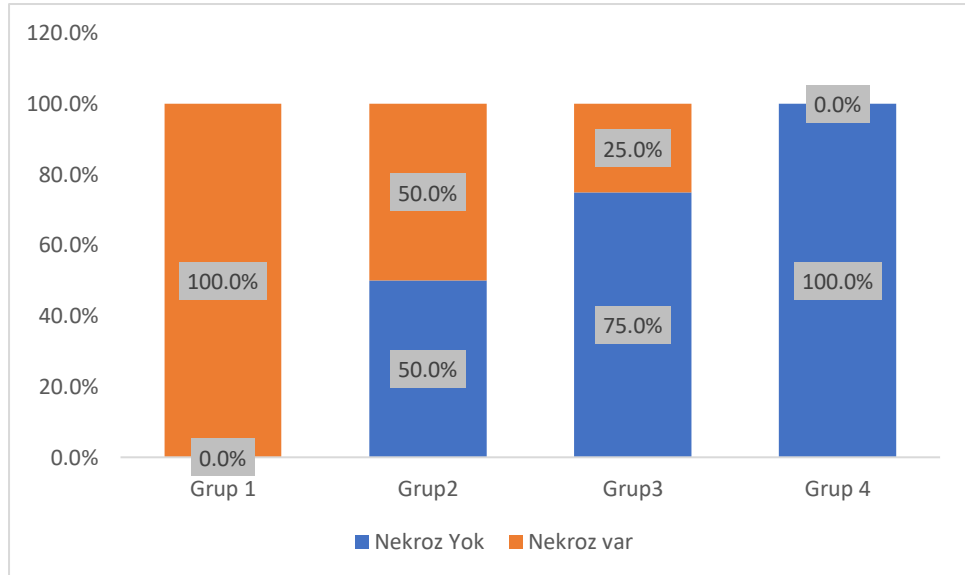
Yapılan analize göre tedavi grupları olan Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 nekrotik alan yüzdelерinin kontrol grubu olan Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Ayrıca lokal ve sistemik tedavinin beraber uygulandığı Grup 4 ortalama nekrotik alan değerlerinin sadece lokal tedavi (Grup 2) ve sadece sistemik tedavi (Grup 3) uygulanan gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük oldukları görülmüştür ( $p=0,01$ ). Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Nekroz alanı hesaplamalarının gruplara göre kıyaslanması

Ölçüm	Grup				p
	Grup 1 (n=4)	Grup 2 (n=4)	Grup 3 (n=4)	Grup 4 (n=4)	
	X ± s.s.	X ± s.s.	X ± s.s.	X ± s.s.	
Total	7967518,25±	4071937,75±	2042409,25±	0,00	0,01*
	1025037,99	4708919,07	4084818,5	±0,00	
Nekroz	1551203,75±	170794,75 ±	149672,5 ±	0,00	0,01*
	941374,56	262346,37	299345	±0,00	
Nekroz Oranı	%20 ± %13	%2 ± %3	%2 ± %4	%0 ± %0	0,01*

\*\*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. \* 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Gruplar nekroz gelişme oranlarına göre incelendiğinde ise; Grup 1’de 4 hayvanın hepsinde, Grup 2’de 4 hayvandan 2’sinde, Grup 3’te 4 hayvandan 1’inde nekroz geliştiği Grup 4’te ise 4 hayvanın hiçbirinde nekroz gelişmediği görülmüştür. Sonuçlar Şekil-8’de gösterilmiştir.



**Şekil-8:** Gruplara göre nekroz gelişme oranları

Nekroz gelişme oranının kontrol grubu olan Grup 1’de diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Lokal ve sistemik tedavinin beraber uygulandığı Grup 4'ün yalnızca lokal (Grup 2) ve yalnızca sistemik (Grup 3) tedavinin uygulandığı gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük nekroz gelişme oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir (p=0,01). Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** Gruplara göre nekroz gelişme oranlarının incelenmesi

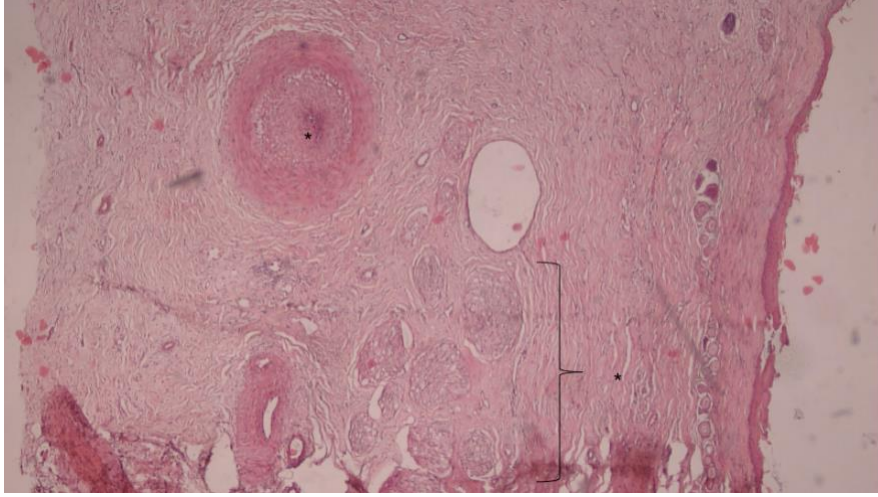
Grup		Nekroz		p
		Nekroz yok	Nekroz var	
Grup 1	n	0	4	0,01*
	%	0,0%	100,0%	
Grup2	n	2	2	
	%	50,0%	50,0%	
Grup3	n	3	1	
	%	75,0%	25,0%	
Grup 4	n	4	0	
	%	100,0%	0,0%	

\*\*Ki-kare testi uygulanmıştır. \* 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

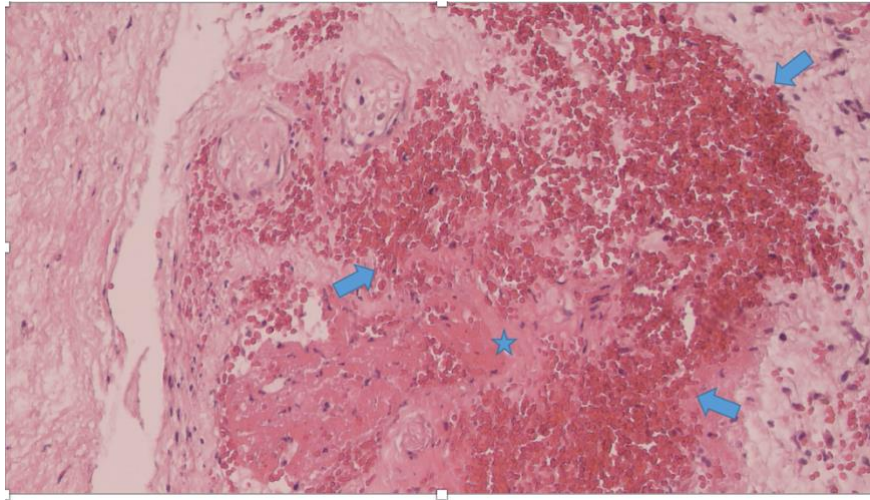
## II. Histopatolojik Bulgular

Yapılan incelemede gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde fleplerde genel olarak kanama, ödem, hücre infiltrasyonu, tromboz bulgularının flep distaline doğru arttığı gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda bu parametrelere şiddetli (3) olarak puan verilmiştir. Tedavi gruplarında ise inflamasyon göstergesi olan bu bulguların birbirlerine benzer ve hafif (1), orta (2) derecede oldukları görülmüştür. Sistemik hyalüronidaz ve alteplaz tedavisinin verildiği gruplar olan Grup 3, Grup 4'te rekanalizasyon bulgusu şiddetli (3) olarak derecelendirilmiştir.

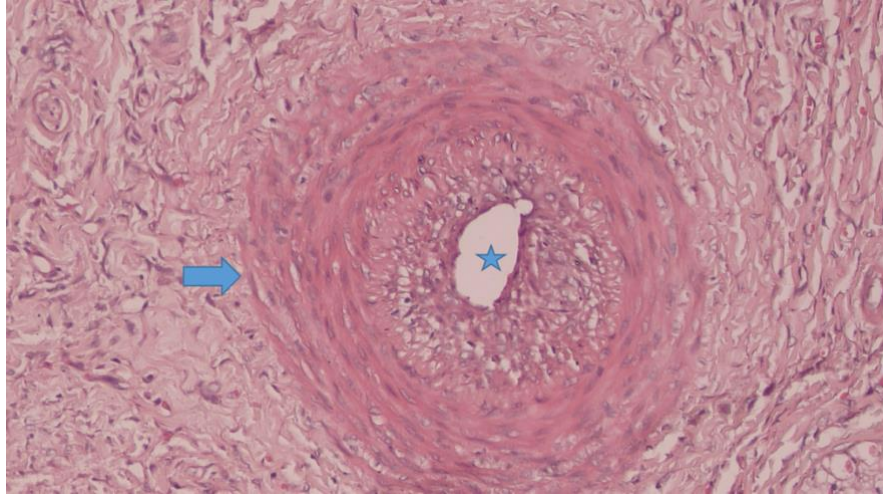




**Şekil-9:** Kontrol grubu 4x büyütme ışık mikroskopisi görüntüsü. Yıldız: Santral auriküler arter ve daha küçük boyutlardaki arteriyollerde lümeni oklüde eden yoğun trombüs



**Şekil-10:** Kontrol grubu 20x büyütme ışık mikroskopisi görüntüsü. Cilt altı dokusunda Yıldız: Ödem, Oklar:Kanama



**Şekil-11:** Sistemik tedavi grubu 20x büyütme ışık mikroskopisi görüntüsü. Ok: Santral auriküler arter, Yıldız: Lümeni daraltan trombüs ve rekanalizasyonu

**Tablo-3:** Histopatolojik bulguların gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup3	Grup 4	p-değeri <sup>a</sup>
<b>Proximal</b>					
Kanama	0,5(0:4)	0(0:2)	0,50(0:1)	0,50(0:1)	0,931
Ödem	2,50(0:3)	1,50(0:4)	2(0:4)	2(0:2)	0,898
Hücre İnfiltrasyonu	1(0:3)	1(0:1)	0(0:1)	0(0:0)	0,090
Tromboz	1(0:3)	1(0:1)	0(0:1)	0(0:0)	0,740
Rekanalizasyon	2(0:3)	0,50(0:2)	0(0:2)	1,50(0:3)	0,465
<b>Medial</b>					
Kanama	2(1:4)	0(0:2)	0(0:1)	1(1:2)	0,055
Ödem	2,50(2:3)	1,50(0:2)	2(0:2)	2(2:3)	0,106
Hücre İnfiltrasyonu	1,50(1:3)	0(0:1)	0(0:3)	0,50(0:1)	0,132
Tromboz	1,50(1:4)	2(0:3)	3(3:3)	3(3:3)	0,285
Rekanalizasyon	2(1:2)	0,50(0:3)	0,50(0:3)	3(2:3)	0,137
<b>Distal</b>					
Kanama	4(3:4)	0(0:3)	1(0:2)	0,50(0:2)	0,064
Ödem	4(2:4)	1(0:2)	2(0:3)	1,50(1:2)	0,142
Hücre İnfiltrasyonu	3(1:3)	0,5(0:3)	0(0:1)	0(0:1)	0,101
Tromboz	2(1:3)	2,50(0:4)	3(0:3)	2,50(1:3)	0,950
Rekanalizasyon	3(2:3)	2,50(0:3)	3(0:3)	2,50(1:3)	0,907

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir

a: Kruskal -Wallis Testi

Tablo-3'te fleplerin 3 bölgesine ait histopatolojik değerlendirme puanlarının deney grupları arasındaki karşılaştırmalarına yer verilmiştir. Proksimal bölge için yapılan analizler değerlendirildiğinde kanama açısından Grup 1'e ait medyan puan 0,50 (minimum:0 – maksimum:4), Grup 2 için 0 (minimum:0 – maksimum:2), grup 3 için 0,50 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 0,50 (minimum:0 – maksimum:1) olarak belirlenmiş olup deney

gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,931).

Ödem puanlarına göre yapılan analizler incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 2,50 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 2 için 1,50 (minimum:0 – maksimum:4), Grup 3 için 2 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 2 (minimum:0 – maksimum:2) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında ödem puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,898).

Hücre infiltrasyonuna göre yapılan değerlendirme incelendiğinde Grup 1'e ait medyan puan 1 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 2 için 1 (minimum:0 – maksimum:1), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 0 (minimum:0 – maksimum:0) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,090).

Tromboza göre yapılan değerlendirme sonucunda Grup 1'e ait medyan puan 1 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 2 için 1 (minimum:0 – maksimum:1), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 0 (minimum:0 – maksimum:0) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,740).

Rekanalizasyon yönünden yapılan değerlendirme incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 2 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 2 için 0,50 (minimum:0 – maksimum:2), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:2) ve Grup 4 için ise 1,50 (minimum:0 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,465).

Orta bölge için yapılan analizler değerlendirildiğinde kanama açısından Grup 1'e ait medyan puan 2 (minimum:1 – maksimum:4), Grup 2 için 0 (minimum:0 – maksimum:2), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 1 (minimum:1 – maksimum:2) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,055).

Ödem puanlarına göre yapılan analizler incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 2,50 (minimum:2 – maksimum:3), grup 2 için 1,50 (minimum:0 – maksimum:2), Grup 3 için 2 (minimum:0 – maksimum:2) ve Grup 4 için ise 2

(minimum:2 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında ödem puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,106$ ).

Hücre infiltrasyonuna göre yapılan değerlendirme incelendiğinde Grup 1'e ait medyan puan 1,50 (minimum:1 – maksimum:3), Grup 2 için 0 (minimum:0 – maksimum:1), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 0,50 (minimum:0 – maksimum:1) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,132$ ).

Tromboza göre yapılan değerlendirme sonucunda Grup 1'e ait medyan puan 1,50 (minimum:1 – maksimum:4), Grup 2 için 1 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 3 için 3 (minimum:3 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 3 (minimum:3 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,285$ ).

Rekanalizasyon yönünden yapılan değerlendirme incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 2 (minimum:1 – maksimum:2), Grup 2 için 0,50 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 3 için 0,50 (minimum:0 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 3 (minimum:2 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,137$ ).

Distal bölge için yapılan analizler değerlendirildiğinde kanama açısından Grup 1'e ait medyan puan 4 (minimum:3 – maksimum:4), Grup 2 için 0 (minimum:0 – maksimum:3), grup 3 için 1 (minimum:0 – maksimum:2) ve Grup 4 için ise 0,50 (minimum:0 – maksimum:2) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,064$ ).

Ödem puanlarına göre yapılan analizler incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 4 (minimum:2 – maksimum:4), Grup 2 için 1 (minimum:0 – maksimum:2), Grup 3 için 2 (minimum:0 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 1,50 (minimum:1 – maksimum:2) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında ödem puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,142$ ).

Hücre infiltrasyonuna göre yapılan değerlendirme incelendiğinde Grup 1'e ait medyan puan 3 (minimum:1 – maksimum:3), Grup 2 için 0,50

(minimum:0 – maksimum:3), Grup 3 için 0 (minimum:0 – maksimum:1) ve Grup 4 için ise 0 (minimum:0 – maksimum:1) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,101$ ).

Tromboza göre yapılan değerlendirme sonucunda Grup 1'e ait medyan puan 2 (minimum:1 – maksimum:3), Grup 2 için 2,50 (minimum:0 – maksimum:4), Grup 3 için 3 (minimum:0 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 2,50 (minimum:1 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,950$ ).

Rekanalizasyon yönünden yapılan değerlendirme incelendiğinde ise Grup 1'e ait medyan puan 3 (minimum:2 – maksimum:3), Grup 2 için 2,50 (minimum:0 – maksimum:3), Grup 3 için 3 (minimum:0 – maksimum:3) ve Grup 4 için ise 2,50 (minimum:1 – maksimum:3) olarak belirlenmiş olup deney gruplar arasında kanama puanına göre fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p=0,907$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hyalüronik asit dolgularının kullanımı; kolay uygulanabilir olması, dolgu materyallerine kolay ulaşım, estetik işlemlere artan ilgi gibi sebeplerle her geçen gün daha da artmaktadır. Enjeksiyonlar sadece plastik cerrah ve dermatologlar tarafından yapılmamakta; aynı zamanda diğer medikal hatta medikal olmayan uygulayıcılar da dolgu enjeksiyonları yapmaktadır. Bu sebeple komplikasyonlar sıklaşmakta ve komplikasyonların çoğunluğu plastik cerrahlar tarafından tedavi edilmektedir (14). Hyalüronik asit dolgu enjeksiyonları güvenilir kabul edilse de nadiren görülen cilt nekrozları, körlük gibi vasküler komplikasyonlar hasta ve hekim için oldukça yıkıcı sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle literatürde dolgu komplikasyonları ile ilgili deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunda vasküler komplikasyonların tedavisi üzerinde odaklanılmıştır (85–96).

Hyalüronik asit embolisinin patogenezinin anlaşılması ve potansiyel tedavi modalitelerinin değerlendirilmesi için oluşturulmuş literatürdeki kısıtlı sayıdaki hayvan modeli incelenmiştir. Kim ve ark. (88) tarafından kullanılan tavşan kulağı modelinde santral auriküler artere dolgu enjeksiyonu eşliğinde ancak posterior dalın bağlanması ile iskemi ve nekroz oluşturulabildiği görülmektedir. Bu modelde kollateral kanlanma ve ventral yüzden kıkırdağı delerek dorsal cildi besleyen perforanların oluşacak nekrozu daha az tahmin edilebilir kıldığı düşünülmektedir. Kilinikte hyalüronik asit enjeksiyonuna bağlı cilt nekrozu daha çok kollateral kanlanmanın kısıtlı olduğu glabellar ve nasal bölgede raporlanmıştır, bu göz önüne alınarak Zhaung ve ark. (85) tarafından flep nekrozu modeli tasarlanmıştır. Bu model aynı zamanda nekroz bölgesinin daha net hesaplanması sağladığı için çalışmamızda kullanılmıştır. Lee ve ark. (91) yaptığı modifikasyona benzer şekilde flep kaldırıldıktan sonra dolgunun santral auriküler arterde boylu boyunca ilerleyişi gözlenerek dolgu enjeksiyonu yapılmıştır.

Çalışmamızda hyalüronik asit dolgusu olarak birinci jenerasyon bifazik dolguların sık kullanılan bir örneği olan ve benzer deneysel çalışmalarda

kullanılmış Restylane (Q-Med, Upsala, İsveç) kullanıldı (87,96). Bifazik olması sebebiyle içerdiği özellikle seçilmiş boyutlara sahip çapraz bağlanmış partiküller taşıyıcı olarak kullanılan çapraz bağlanmamış hyalüronik asit içerisinde çözünmüş haldedir (97). Yapılan çalışmalarda monofazik jellere kıyasla bifazik yapıdaki dolguların farklı partikül boyutları sayesinde enzimin çalışması için daha geniş yüzey sağlayarak hyalüronidaza daha sensitif oldukları gösterilmiştir (98). Kullanılan dolgunun partikül boyutunun 80-1000 mikrometre aralığında değişkenlik gösterdiği ortalamasının 400 mikrometre olduğu bilinmektedir (8). Bu değerlerin subdermal pleksustaki arteriollerin çapları ile uyumlu olması (100-400 mikrometre) arter içerisine yapılan dolgunun ilerleyerek arteriyollerini tıkamasını, iskemi bulgularını en nihayetinde nekroza yol açmasını açıklar (87). Bunlarla uyumlu olarak yaptığımız histopatolojik incelemede sadece dolgunun yapıldığı ana arterde değil daha küçük boyutlardaki distal arteriyollerde de trombüsler gözlemledik.

Arteriyal oklüzyon durumunda kutanöz değişiklikler neredeyse hemen gözlenebilmektedir. Solukluk ve ağrı enjeksiyondan sonrasında birkaç dakika içerisinde ortaya çıkmaktadır (15,99–101). Deney esnasında kliniktekinen benzer şekilde hyalüronik asidin santral auriküler artere enjeksiyonu ile arterin içerisindeki dolguya bağlı olarak transparan hale geçtiği ve enjeksiyon öncesinde pembe renkte, sıcak olan fleplerde dakikalar içerisinde solukluk, soğukluk gibi iskemi bulgularının geliştiği gözlemlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada belirtildiği üzere vasküler komplikasyonların tedavisinde gecikmiş tedavilerinin etkinlikleri düşüktür (86,96). Dolayısıyla çalışmamız dolgu ile oklüzyon akabinde 45 dakika gibi bir süre içerisinde tedavinin başladığı etkin olacağı düşünülen erken müdahaleyi simüle edecek şekilde dizayn edilmiştir.

Hyalüronik asit dolgusuna bağlı gelişen iskemi ve hipoksiye daha önce düşünüldüğü gibi dolgunun sebep olduğu lokal basınç artışı ile damarların kompresyonundan ziyade arteriyel embolizasyonun sebep olduğu savunulan güncel çalışmalar mevcuttur (95). Tedavisinde çeşitli stratejiler uygulansa da klinik sonuçların suboptimal ya da yetersiz oldukları gözlemlenmektedir. Lokal basıncı azaltıp vazodilatasyon ile mikrosirkülasyonu iyileştirmeye yönelik sıcak uygulama, topikal nitratlar, prostaglandin E1, aspirin, steroidler gibi adjuvan

tedaviler uygulansa da tedavi için temel unsur olarak hyalüronidaz enjeksiyonu öne çıkmaktadır. İlk olarak 2007’de gelişmekte olan nekrozun tedavisinde subkutan hyalüronidaz enjeksiyonunun kullanımı rapor edilmiştir (102). İskemik dokuların ancak hyalüronidazın etkilenen arterin içerisine direk enjeksiyonu ile düzeltilebileceği savunulmuştur (9). Ancak arter içerisindeki hyalüronik asidin sebep olduğu direnç sonucunda hyalüronidazın tıkalı damarlara ulaşmasının zorlaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19,87). Bazı araştırmacılar subkutan bölgeye enjekte edilen hyalüronidazın tıkalı damarlara penetre olup hyalüronik asidi yıkabileceğini ve in vitro olarak insan damarlarına penetre olup içerisindeki hyalüronik asidi yıkabileceğini göstermişlerdir (19). Arter içerisine dolgu enjeksiyonuna bağlı oluşmakta olan nekrozun endotel hasarı gelişmeden subkutan hyalüronidaz enjeksiyonu ile kan akımının yeniden sağlanması vasıtasıyla oluşacak nekrozun engellenebileceğini savunan hayvan çalışmaları mevcuttur (88). Güncel tedavi protokollerinde daha önce klinikteki subkutan enjeksiyon için kullanılan hyalüronidaz konsantrasyonlarına (150-300 U) kıyasla hayli yüksek dozlar (400-1500 U) önerilmektedir. Hyaluronidaz enjeksiyonunun sadece dolgu enjeksiyonu bölgesine değil; iskemiden etkilenen tüm alana eşit şekilde dağıtılarak uygulanmasının daha etkin olacağı düşünülmektedir (103). Benzer şekilde yapılan in vitro çalışmalarda hyalüronik asit jelin 1500 U/ml hyalüronidaz konsantrasyonunda daha önceki önerilen konsantrasyonlara kıyasla çok daha hızlı yıkıldığı görülmüştür (86). Dokuların iskemik kaldığı sürenin en aza indirilmesi amacıyla hyalüronik asit embolisinin mümkün olan en kısa sürede yıkılması gerekmektedir. Bu sebeple çalışmamızda lokal tedavi uygulanan gruplarda yüksek dozlarda hyalüronidaz tüm flep alanına arter aksı boyunca eşit dağıtılarak enjekte edilmiştir. Biz de mevcut literatürle benzer şekilde yalnızca lokal hyalüronidaz tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak nekroz oranlarının azaldığını gözlemlemekteyiz.

Lokal hyalüronidaz tedavisinin etkinliğinin yanı sıra birtakım kısıtlılıklarının olduğu görülmektedir. Yüzün vasküler anatomisinin anlaşılması çok önemli olsa da damarların seyrinin hastadan hastaya değişiklikler gösterebilmektedir. Gerçek klinik komplikasyonlar deneylerden farklı olarak



belirli bir damara istenilen miktarda dolgu enjeksiyonu ile gerçekleşmemektedir. Enjeksiyonun hangi damara yapıldığı tespit edilemeyebileceği gibi yüz bölgesinin vasküler yapılarındaki sayısız varyasyon ve aralarındaki bağlantılar sebebiyle embolizasyonun gerçek lokalizasyonunun belirlenmesi oldukça güç olmaktadır. Bazen embolizasyonun yüzeysel damarlar kısıtlı kalmayıp oftalmik, retinal hatta orta serebral arter sahasındaki arteriyollere ulaşabileceği görülmüştür (104). Bu sebeplerle hyalüronik asit embolizasyonunun acil tedavisinde intravenöz ilaçların subkutan uygulamada olduğu gibi uygulandığı bölgeye bağlı kalmayarak benzer olgularda daha etkin bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. Hyalüronidazın plazma yarılanma zamanının kısa olduğu bilirse de sabit hızda infüzyonu ile yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşacağı belirtilmiştir (105). Literatürde beyin tümörü tedavisinde kemoterapi ile birlikte yüksek dozlarda kullanımında alerjik reaksiyonlar dışında hayati organ hasarına sebep olmadığı gözlenmiştir (106). Yine başka bir çalışmada uzun süre hyalüronidaz infüzyonuna rağmen hepatik ya da renal hasar bulgularına rastlanmadığı rapor edilmiştir (107).

Bilinen tromboz mekanizmaları ve deneysel çalışmalardan edinilen bilgiler ışığında hyalüronik asit enjeksiyonuna bağlı vasküler oklüzyonun patofizyolojisi hakkında görüşler ortaya atılmıştır. İntravasküler hyalüronik asit enjeksiyonunun vasküler endotel hücrelerine zarar verdiği bunun endotel aktivasyonu, subendotelyal kollajenin açığa çıkması, trombositler, faktör 12 ve intrinsik koagülasyon yollarının aktivasyonu ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Eş zamanlı olarak endotel hasarına bağlı salınan doku faktörleri ve faktör 8 üzerinden ekstrinsik koagülasyon yolağı aktive olmaktadır. Lümenin dolgu ile oklüzyonu kan akımının yavaşlamasına sebep olur. Bunun sonucunda trombosit agregasyonu artar ve hyalüronik asit ile karışık beyaz trombüs oluşur. Trombüs giderek büyüdükçe eritrositler de yakalanmaya başlar ve damarın trombüs ile tamamen oklüzyonu ile sonuçlanır. Sonrasında ana hyalüronik asit trombüsünün proksimalinde eritrositlerden kırmızı bir trombüs daha oluşarak hyalüronik asit embolisini sarar (96). Bunun sonucunda hyalüronidazın hyalüronik aside ulaşması güçleşerek hidroliz işleminin

engelleneceği düşünülmektedir. Mevcut tedavilerin kırmızı trombüs hedef almaması sebebiyle hyalüronidaz hyalüronik asit trombüsünü başarıyla yıksa bile damarın hala trombositler ve fibrin ile tıkalı kalacağına yola çıkarak trombolitik ajanların tedaviye eklenmesi gündeme gelmiştir.

Chiang ve ark. (20) yaptıkları çalışmada intravenöz sistemik hyalüronidaz ve ürokinazın hyalüronik aside bağlı arteriyel oklüzyonun açılmasında tek başına kullanımlarından daha etkili olduklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda ürokinazın piyasada güç bulunması sebebiyle sistemik tedavi uygulanan gruplarda trombolitik olarak akut koroner sendrom, akut iskemik inme gibi tromboembolik hadiselerin tedavilerinde yaygın olarak, başarıyla kullanılan ve güvenilirliği kanıtlanmış alteplaz kullanılmıştır. Sistemik tedavinin kontrol grubuna göre nekroz oranını azaltmada etkin olduğu görülmüş ama geleneksel tedavi olan lokal hyalüronidaza üstünlüğü saptanmamıştır.

Subkutan hyalüronidaz tedavisini kolay uygulanabilir olması cazip kılmaktadır. Bunun yanı sıra her ne kadar dolgu materyalinin vasküler yapılara dış baskı etkisinin tek başına iskemik değişikliklere sebep olamayacağı düşünülse de eşlik eden intravasküler enjeksiyon durumunda nekroz gelişmesine ne kadar katkı sağladığı belirsizliğini korumaktadır. Lokal hyalüronidaz tedavisi kısıtlılıklarının sistemik tedaviyle giderilerek hyalüronik asit dolguları vasküler komplikasyonlarının etiolojisindeki temel iki hipotezin potansiyel tedavi ihtiyacını karşılayacak şekilde her iki tedaviyi bir deney grubunda beraber kullandık. Lokal ve sistemik tedavinin kombine olarak kullanıldığı grupta nekroz gelişiminin kontrol grubuna kıyasla etkin bir şekilde engellendiğini gözlemlemekteyiz. Bunun yanı sıra her iki tedavinin ayrı ayrı kullanıldığı gruplara kıyasla fleplerin daha iyi bir prognoz gösterdiği görülmektedir.

Çalışmamızda sadece Restylane kullanılmıştır ancak piyasada farklı derecelerde çapraz bağlanmalar içeren, değişik özellikleri olan, farklı konsantrasyonlarda çok sayıda hyalüronik asit dolgu materyali bulunmaktadır (108). Bu dolgu materyallerinin her biri hyalüronidaz ile yıkılmaya farklı derecelerde direnç gösterebilir. Benzer şekilde hyalüronik asit dolgularının farklı oranlarda çözünebilirlik gösterdiği çeşitli hyalüronidaz preparatları

bulunmaktadır (98). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar sadece memeli testisi kaynaklı hyaluronidazın Restylane zerine gosterdiği ozc etkiye dayanmaktadır.

Hyaluronik asit arteriyel embolisi tedavisinde subkutan hyaluronidaz ve intravasküler hyaluronidaz ile alteplaz tedavilerinin kombine kullanımının nekroz gelişimini etkin bir şekilde engellediği bir hayvan modelinde gosterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Internal Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS global statistics. Available at: <https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics/> Accessed June 7, 2021.
2. Neuber, F. Fettransplantation Bericht über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft Chir. Zentralblatt für Chirurgie 1893;22:66
3. Ellenbogen R, Rubin L. Injectable fluid silicone therapy. Human morbidity and mortality. JAMA 1975;234(3):308-9.
4. Achauer BM. A Serious Complication Following Medical-Grade Silicone Injection of the Face. Plastic and Reconstructive Surgery 1983;71(2):251-4.
5. Edsman K, Nord LI, Öhrlund Å, Lärkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. Dermatologic Surgery 2012;38:1170–9.
6. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. Aesthetic Plastic Surgery 2018;42(2):498-510.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, Part I. Aesthetic Surgery Journal 2013;33(4):561-75.
8. Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: Review and technical considerations. Plastic and Reconstructive Surgery 2007;120(6 Suppl):41S-54S.
9. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, Part 2: Vascular complications. Aesthetic Surgery Journal 2014;34:584–600.
10. Ozturk CN, Li Y, Tung R, et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. Aesthetic Surgery Journal 2013;33(6):862-77.
11. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: An overview of adverse events and treatment approaches. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013;6:295–316.
12. Park KH, Kim YK, Woo SJ, et al. Iatrogenic occlusion of the ophthalmic artery after cosmetic facial filler injections: A national survey by the Korean Retina Society. JAMA Ophthalmology 2014;132:714–23.
13. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, et al. Blindness following cosmetic injections of the face. Plastic and Reconstructive Surgery 2012;129:995–1012.
14. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers Evidence and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. Plastic and Reconstructive Surgery 2016;137:961e–71e.
15. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: Protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. Dermatologic Surgery 2006;32:276–81.
16. Dayan SH, Arkins JP, Mathison CC. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. J Drugs Dermatol 2011;10(9):1007-12.
17. Chang SH, Yousefi S, Qin J, et al. External Compression Versus Intravascular Injection: A Mechanistic Animal Model of Filler-Induced Tissue Ischemia. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 2016;32:261–6.

18. Weinberg MJ, Solish N. Complications of hyaluronic acid fillers. *Facial Plastic Surgery* 2009;25:324–8.
19. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatologic Surgery* 2014;40:832–41.
20. Chiang CA, Zhou SB, Liu K. Intravenous hyaluronidase with urokinase as treatment for arterial hyaluronic acid embolism. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;137:114–21.
21. Marten TJ, Elyassnia D. Fat grafting in facial rejuvenation. *Clinics in Plastic Surgery* 2015;42:219–52.
22. Kempf KK, Seyfer AE. Facial defect augmentation with a dermal-fat graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(4):340-343.
23. Erol OO. Facial autologous soft-tissue contouring by adjunction of tissue cocktail injection (micrograft and minigraft mixture of dermis, fascia, and fat). *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(6):1375-1389.
24. Bassetto F, Turra G, Salmaso R, et al. Autologous injectable dermis: A clinical and histological study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2013;131(4):589e-96e.
25. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: A multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatologic Surgery* 2007;33 Suppl 2:S128-35.
26. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):155-63.
27. Man J, Rao J, Goldman M. A double-blind, comparative study of nonanimal-stabilized hyaluronic acid versus human collagen for tissue augmentation of the dorsal hands. *Dermatologic Surgery* 2008;34:1026–31.
28. Carruthers J, Klein AW, Carruthers A, Glogau RG, Canfield D. Safety and efficacy of nonanimal stabilized hyaluronic acid for improvement of mouth corners. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):276-80.
29. DeLorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. The long-term efficacy and safety of a subcutaneously injected large-particle stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin in esthetic facial contouring. *Dermatologic Surgery* 2009;35:313–21.
30. Sclafani AP, Romo T 3rd, Jacono AA, et al. Evaluation of acellular dermal graft in sheet (AlloDerm) and injectable (micronized AlloDerm) forms for soft tissue augmentation. *Clinical observations and histological analysis. Arch Facial Plast Surg.* 2000;2(2):130-6.
31. Sclafani AP, Romo T 3rd, Jacono AA, et al. Evaluation of acellular dermal graft (AlloDerm) sheet for soft tissue augmentation: a 1-year follow-up of clinical observations and histological findings. *Arch Facial Plast Surg.* 2001;3(2):101-3.
32. Sclafani AP, Romo T 3rd, Jacono AA. Rejuvenation of the aging lip with an injectable acellular dermal graft (Cymetra). *Arch Facial Plast Surg.* 2002;4(4):252-7.
33. El-Beyrouly C, Huang V, Darnold CJ, Clay PG. Poly-L-lactic acid for facial lipoatrophy in HIV. *Annals of Pharmacotherapy* 2006;40:1602–6.

34. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Shah A, Patnaik R. Injectable poly-L-lactic acid: 3 Years of aesthetic experience. *Dermatologic Surgery* 2009;35:344–9.
35. Jacovella PF. Calcium Hydroxylapatite Facial Filler (Radiesse™): Indications, Technique, and Results. *Clinics in Plastic Surgery* 2006;33:511–23.
36. Smith S, Busso M, McClaren M, Bass LS. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S112-21.
37. Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S144-51.
38. Cohen SR, Berner CF, Busso M, et al. Five-year safety and efficacy of a novel polymethylmethacrylate aesthetic soft tissue filler for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S222-30.
39. Lemperle G, Knapp TR, Sadick NS, Lemperle SM. ArteFill® permanent injectable for soft tissue augmentation: I. Mechanism of action and injection techniques. *Aesthetic Plastic Surgery* 2010;34:264–72.
40. Gladstone HB, Cohen JL. Adverse Effects When Injecting Facial Fillers. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2007;26:34–9.
41. De Bouille K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:205-14.
42. Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 2005;31(5):577-9.
43. Geisler D., Shumer, S. Elson, M.L. Delayed hypersensitivity reaction to Restylane. *Cosmetic Dermatology* 2007;20:784-6.
44. Christensen LH. Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatologic Surgery* 2009;35:1612–9.
45. Fitzgerald R, Bertucci V, Sykes JM, Duplechain JK. Adverse reactions to injectable fillers. *Facial Plastic Surgery* 2016;32:532–55.
46. Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatologic Surgery* 2009;35:1672–80.
47. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: Consensus recommendations. *Aesthetic Surgery Journal* 2015;35:844–9.
48. Beleznyay K, Carruthers JDA, Humphrey S, Jones D. Avoiding and treating blindness from fillers: A review of the world literature. *Dermatologic Surgery* 2015;41:1097–117.
49. Loh KTD, Chua JJ, Lee HM, et al. Prevention and management of vision loss relating to facial filler injections. *Singapore Medical Journal* 2016;57:438–43.
50. Carruthers JDA, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection: A review of cause and therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2014;134:1197–201.
51. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):376-91.

52. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):167-71.
53. Funt DK. Avoiding malar edema during midface/cheek augmentation with dermal fillers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(12):32-6.
54. Taylor SC, Burgess CM, Callender VD. Safety of nonanimal stabilized hyaluronic acid dermal fillers in patients with skin of color: A randomized, evaluator-blinded comparative trial. *Dermatologic Surgery* 2009;35:1653–60.
55. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: An overview of adverse events and treatment approaches. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2013;6:295–316.
56. Hirsch RJ, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers in Surgery and Medicine* 2006;38:202–4.
57. Dayan SH, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plastic Surgery* 2011;27:23–8.
58. Ledon JA, Savas JA, Yang S, et al. Inflammatory Nodules Following Soft Tissue Filler Use: A Review of Causative Agents, Pathology and Treatment Options. *American Journal of Clinical Dermatology* 2013;14:401–11.
59. Różalski MI, Micota B, Sadowska B, et al. Antimicrobial/anti-biofilm activity of expired blood platelets and their released products. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:321-5.
60. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part 1. Possible causes. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009;123:1842–63.
61. Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part 2. Treatment options. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009;123:1864–73.
62. Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing role of hyaluronidase in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(2):127e-32e.
63. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(4):317-23.
64. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.* 1998;131(1):3-11.
65. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2007;23:435–61.
66. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaianti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthetic Surgery Journal* 2013;33:1167–74.
67. Dunn AL, Heavner JE, Racz G, Day M. Hyaluronidase: A review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2010;10:127–31.
68. Zhu GZ, Sun ZS, Liao WX, et al. Efficacy of Retrobulbar Hyaluronidase Injection for Vision Loss Resulting from Hyaluronic Acid Filler Embolization. *Aesthetic Surgery Journal* 2017;38:12–22.

69. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 2014;6:553–67.
70. Kim HJ, Kwon SB, Whang KU, et al. The duration of hyaluronidase and optimal timing of hyaluronic acid (HA) filler reinjection after hyaluronidase injection. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2018;20:52–7.
71. Mio K, Carrette O, Maibach HI, Stern R. Evidence that the serum inhibitor of hyaluronidase may be a member of the inter- $\alpha$ -inhibitor family. *Journal of Biological Chemistry* 2000;275:32413–21.
72. Jones D, Tezel A, Borrell M. In vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. *Dermatologic Surgery* 2010;36:804–9.
73. Lee W, Oh W, Oh SM, Yang EJ. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2020;145(4):957-64.
74. Kim MS, Youn S, Na CH, Shin BS. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2015;17:283–5.
75. Feighery C, McCoy EP, Johnston PB, Armstrong DK. Delayed hypersensitivity to hyaluronidase (Hyalase) used during cataract surgery. *Contact Dermatitis*. 2007;57(5):343.
76. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British Journal of Haematology* 2005;129:307–21.
77. Walker JB, Nesheim ME. The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:5201–12.
78. Ouriel K. A history of thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther*. 2004;11 Suppl 2:II128-33.
79. Sikri N, Bardia A. A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(3):318-27.
80. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
81. Bayır A, Ak A. Acil olgularda trombolitik tedavi. *Genel Tıp Derg* 2003;13(2):81-88
82. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2013;39:452–8.
83. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1057-63.
84. Zhuang Y, Yang M, Liu C. An Islanded Rabbit Auricular Skin Flap Model of Hyaluronic Acid Injection-Induced Embolism. *Aesthetic Plastic Surgery* 2016;40:421–7.
85. Zhuang Y, Yang M, Liu C. An Islanded Rabbit Auricular Skin Flap Model of Hyaluronic Acid Injection-Induced Embolism. *Aesthetic Plastic Surgery* 2016;40:421–7.



86. Li J, Xu Y, Wang Y, et al. The Role of Hyaluronidase for the Skin Necrosis Caused by Hyaluronic Acid Injection-Induced Embolism: A Rabbit Auricular Model Study. *Aesthetic Plastic Surgery* 2019;43:1362–70.
87. Wang M, Li W, Zhang Y, Tian W, Wang H. Comparison of intra-arterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. *Dermatologic Surgery* 2017;43:246–54.
88. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2011;64:1590–5.
89. Chiang CA, Zhou SB, Liu K. Intravenous hyaluronidase with urokinase as treatment for arterial hyaluronic acid embolism. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;137:114–21.
90. Chiang C, Zhou S, Chen C, et al. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Rabbit Retinal Artery Hyaluronic Acid Embolism. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;138:1221–9.
91. Lee W, Oh W, Oh SM, Yang EJ. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2020:957–64.
92. Lee W, Oh W, Ko HS, et al. Effectiveness of Retrobulbar Hyaluronidase Injection in an Iatrogenic Blindness Rabbit Model Using Hyaluronic Acid Filler Injection. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2019;144:137–43.
93. Hwang CJ, Morgan P v., Pimentel A, et al. Rethinking the role of nitroglycerin ointment in ischemic vascular filler complications: An animal model with ICG Imaging. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;32:118–22.
94. Baley-Spindel I, Villaseñor-Villalpando E, Márquez-Espriella C, Rivera-Salgado MI, Dávila-Díaz R. Perivascular Hyaluronidase With Alteplase as Treatment for Hyaluronic Acid Thrombosis. *Aesthet Surg J.* 2020;40(5):551-9.
95. Chang SH, Yousefi S, Qin J, et al. External Compression Versus Intravascular Injection: A Mechanistic Animal Model of Filler-Induced Tissue Ischemia. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;32:261–6.
96. Chen Y, Zhang YL, Luo SK. Experimentally Induced Arterial Embolism by Hyaluronic Acid Injection: Clinicopathologic Observations and Treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2019;143:1088–97.
97. Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. *Dermatologic Surgery* 2011;37:637–43.
98. Sall I, Férard G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *Polymer Degradation and Stability* 2007;92:915–9.
99. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Dermal Fillers: Types, Indications, and Complications. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2010;101:381–93.
100. Narins RS, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical conference: Management of rare events following dermal fillers - Focal necrosis and angry red bumps. *Dermatologic Surgery* 2006;32:426–34.

101. Chen Q, Liu Y, Fan D. Serious Vascular Complications after Nonsurgical Rhinoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open* 2016;4(4):e683.
102. Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JDA. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatologic Surgery* 2007;33:357–60.
103. DeLorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthetic Surgery Journal* 2017;37:814–25.
104. Coleman SR. Avoidance of arterial occlusion from injection of soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal* 2002;22:555–7.
105. Wolf RA, Chaung LY, O'Hara D, Smith TW, Muller JE. The serum kinetics of bovine testicular hyaluronidase in dogs, rats and humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;222(2):331-7.
106. Szépfalusi Z, Nentwich I, Dobner M, Pillwein K, Urbanek R. IgE-mediated allergic reaction to hyaluronidase in paediatric oncological patients. *Eur J Pediatr.* 1997;156(3):199-203.
107. Meuwese MC, Broekhuizen LN, Kuikhoven M, et al. Endothelial surface layer degradation by chronic hyaluronidase infusion induces proteinuria in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One.* 2010;5(12):e14262.
108. Park KY, Kim HK, Kim BJ. Comparative study of hyaluronic acid fillers by in vitro and in vivo testing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:565–8.

## TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca mesleğimiz ve hayat hakkında ilgi, bilgi ve birikimlerini hoşgörü ve sabırla benimle paylaşan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmamla bizzat ilgilenen hocam Prof. Dr. Güzin Yeşim Özgenel'e, tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT ve ekibine, bu çalışmaya destek sağlayan Bursa UÜ BAP Birimi' ne,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan, hemşire, sekreter ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma,

Yaptıkları sayısız fedakarlıklarla beni bugünlere getiren ve halen yanımda olan canım aileme,

Her konuda olduğu gibi çalışma ve tez yazım süresince de desteğini, sabrını esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim Saide Elif GÜLLÜLÜ BOZ'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

