



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

TOPIKAL NİFEDİPİN KULLANIMININ YAĞ GREFTİ
SAĞKALIMINA ETKİLERİ

Dr. Ayşenur ŞERİKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



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

TOPIKAL NİFEDİPİN KULLANIMININ YAĞ GREFTİ
SAĞKALIMINA ETKİLERİ

Dr. Ayşenur ŞERİKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| İçindekiler..... | i |
| Özet..... | iii |
| İngilizce Özet..... | iv |
| Giriş | 1 |
| Yağ Dokusunun Yapısı ve Fizyolojisi..... | 3 |
| Yağ Grefti | 8 |
| Yağ Greftinin Tarihçesi | 8 |
| Yağ Greftinin Fizyolojisi ve Tutma Mekanizması | 11 |
| Yağ Greftinin Klinik Kullanım Alanları | 14 |
| Yağ Grefti Yaşayabilirliğini Artırmaya Yönelik Çalışmalar | 17 |
| Nifedipin..... | 20 |
| Gereç ve Yöntem | 23 |
| Kullanılan İlaçlar, Cihazlar ve Araç-Gereçler | 23 |
| Kullanılan İlaçlar..... | 23 |
| Kullanılan Cihazlar | 25 |
| Kullanılan Araç ve Gereçler | 26 |
| Gruplar | 26 |
| Cerrahi Yöntem..... | 27 |
| Operasyon Sonrası Takip ve İlaç Uygulaması..... | 38 |
| Çalışmanın Sonlandırılması..... | 38 |
| Histopatolojik Yöntem..... | 39 |
| Histopatolojik Analiz | 40 |
| İstatiksel Yöntem | 40 |
| Bulgular..... | 41 |
| Makroskobik Bulgular | 41 |
| Makroskobik Bulguların İstatiksel Analizi | 42 |
| Histopatolojik Bulgular | 45 |
| Histopatolojik Bulguların İstatiksel Analizi..... | 46 |
| Yağ Grefti Hacim ve Ağırlık Ölçüm Değerlerinin Morfometrik Ölçümler ile İlişkisinin İstatiksel Analizi | 53 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 54 |
| Kaynaklar | 60 |

| | |
|----------------------|-----------|
| Teşekkür..... | 71 |
| Özgeçmiş..... | 72 |

ÖZET

Otolog yağ grefti, günümüzde birçok estetik ve rekonstrüktif prosedürde tercih edilen başarılı bir uygulamadır. Yağ grefti uygulamasının kullanımını kısıtlayan en büyük dezavantajı sağkalım oranlarının öngörülememesidir. Yağ grefti alanında yapılan çalışmaların çoğu sağkalımı iyileştirmeyi hedeflemiştir. Nifedipin, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Yapılan çalışmalar nifedipinin anjiyogenik, antioksidan, sitoprotektif ve mikrodolaşımı düzenleyici etkilerinin de olduğunu göstermiştir. Nifedipinin bu özellikleri ile yağ grefti alıcı saha koşullarını iyileştirebileceği düşünülerek, çalışmamızda topikal nifedipin kullanımının yağ grefti sağkalımına etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, 16 adet Wistar Albino türü sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar 2 eşit gruba ayrıldı. İnguinal alandan alınan yağ greftleri skalp süperiorunda hazırlanan poşa yerleştirildi. Cerrahi sonrası ilk 7 gün, deney grubunda %3 oranında topikal nifedipin içeren krem, kontrol grubunda ise plasebo krem, yağ grefti alıcı saha üzerine uygulandı. Sıçanlar 6 hafta takip edildi. 6. haftanın sonunda yağ greftleri alıcı sahadan eksize edilerek makroskobik ve histopatolojik olarak incelendi.

Makroskobik incelemede yağ greftlerindeki ağırlık ve hacim kayıpları deney grubunda daha düşük miktarlardaydı. Histolojik incelemede, deney grubuna ait yağ greftlerinde, kist ve vakuol oluşumu, fibrozis oluşumu ve yabancı cisim dev hücre varlığı daha düşük, yağ dokusu bütünlüğü ise daha yüksekti. Bu sonuçların tümü istatistiksel olarak da anlamlı düzeylerdeydi.

Bu çalışmada topikal nifedipin uygulamasının yağ grefti sağkalımı üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk bilimsel çalışmadır. Yapılacak daha ileri çalışmalardan elde edilecek daha iyi sonuçlar neticesinde, topikal nifedipin uygulaması, yağ grefti sağkalımını iyileştirmek için klinik kullanıma girebilecektir.

Anahtar kelimeler: Nifedipin, greft sağkalımı, yağ dokusu, otolog transplantasyon.

SUMMARY

Effects of Topical Nifedipine Use on Fat Graft Survival

Autologous fat grafting is a successful application preferred in many aesthetic and reconstructive procedures today. The biggest disadvantage that limits the use of fat grafting is the unpredictability of survival rates. Most of the studies in the field of fat grafting have aimed to improve fat graft survival. Nifedipine is a dihydropyridine derivative calcium channel blocker. Studies have shown that nifedipine has angiogenic, antioxidant, cytoprotective and microcirculation regulatory effects. Considering that these properties of nifedipine can improve fat graft recipient site conditions, our study aimed to investigate the effects of topical nifedipine use on fat graft survival.

This study was performed on 16 Wistar Albino rats. The rats were divided into 2 equal groups. Fat grafts harvested from the inguinal area were placed in the prepared pocket above the scalp. In the first 7 days after surgery, cream containing 3% topical nifedipine in the experimental group and a placebo cream in the control group were applied on the fat graft recipient site. Rats were observed for 6 weeks. At the end of the 6th week, the fat grafts were excised from the recipient site and examined macroscopically and histopathologically.

In the macroscopic examination, the weight and volume losses in the fat grafts were lower in the experimental group. In the histological examination, cyst and vacuole formation, fibrosis formation and foreign body giant cell presence were lower and adipose tissue integrity was higher in the fat grafts of the experimental group. All of these results were statistically significant.

In this study, it was shown that topical nifedipine application has positive effects on fat graft survival. Our study is the first scientific study in this field. With better results from further studies, topical application of nifedipine may enter clinical use to improve fat graft survival.

Keywords: Nifedipine, graft survival, adipose tissue, autologous transplantation.

GİRİŞ

Otolog yağ grefti, günümüzde birçok klinik alanda, farklı endikasyonlar için uygulanmaktadır. Plastik cerrahların yaklaşık %80'inin otolog yağ grefti uygulamasını estetik ve rekonstrüktif prosedürlerde tercih ettiği bilinmektedir (1).

Otolog yağ grefti, yabancı cisim ve hipersensivite reaksiyonu gibi riskler taşımamaktadır. Prosedür olarak kolay erişilebilir ve uygulanabilir olmasının yanında maliyet olarak da uygun olması alternatif yöntemler ile kıyaslandığında otolog yağ grefti kullanımını daha cezbedici kılmaktadır (2).

Otolog yağ grefti uygulaması, meme rekonstrüksiyonunda, meme ve gluteal augmentasyonda, dolgu maddesi olarak yaşa bağlı kaybedilen hacmin yerine konulması amacıyla sık olarak kullanılmaktadır. Lipoaspiratta bulunan stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerin (adipose-derived stem/stromal cells, ADSC) yüksek rejenerasyon potansiyelinin keşfedilmesi ile rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanlarında otolog yağ grefti kullanımının etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Barındırdığı rejeneratif potansiyel nedeni ile yağ grefti uygulaması; yanıklarda skar kalitesinin artırılmasında, el ve yüz gençleştirme uygulamalarında, sklerodermada elde gelişen vasküler bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Hücre bazlı terapilerde otolog yağ grefti kullanımını konu alan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (3,4).

Otolog yağ greftinin kullanımını kısıtlayan en önemli faktör otolog yağ greftinde meydana gelen ve öngörülemeyen hacim kayıplarıdır. Literatürdeki çalışmalar yağ grefti için %10 ile %90 arasında oldukça değişken aralıkta sağkalım oranı bildirmektedir (5).

Yağ greftini konu alan çoğu çalışma greft sağkalım oranını iyileştirmeyi hedeflemiştir. Yağ greftinin elde edilme şekli, işlenme süreci, alıcı sahaya uygulama tekniği, yağ grefti ile aktarılan canlı hücre sayısı ve büyüme faktörleri yağ grefti sağkalımını etkileyen faktörler arasındadır. Greft yaşayabilirliğini artırmaya yönelik çalışmalarda, bu aşamalara müdahale edilerek ve yağ grefti çeşitli maddelerle zenginleştirilerek sağkalıma olan etkileri araştırılmıştır (6-9).

Yağ grefti sağkalımı üzerinde etkili önemli faktörlerden biri de alıcı saha özellikleridir. Alıcı sahanın vaskülarizasyonu, ortamdaki inflamasyonun tipi ve derecesi greft yaşayabilirliğini doğrudan etkilemektedir (2). Artmış vaskülarizasyona sahip alıcı sahaya yerleştirilen yağ greftlerindeki sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Alıcı sahadaki inflamatuar yanıt sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, adipositlerin apoptozuna neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADHP) oksidaz enziminin inhibitörü aposinin uygulamasının yağ grefti sağkalımına olan etkisi araştırılmış ve aposininin, ortamdaki serbest oksijen radikallerini azaltarak yağ grefti sağkalımını artırdığı bildirilmiştir (11).

Nifedipin, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Damar düz kasları ve miyositlerde voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum iyonlarının girişine engel olur. Hücre içinde kalsiyum iyonlarının azalması sonucu periferik arterlerdeki vasküler direnç düşer ve koroner arterlerde dilatasyon meydana gelir. Netice olarak sistemik kan basıncı azalır ve miyokard hücrelerine oksijen sunumu artar. Nifedipin bu etkileri nedeni ile hipertansiyon, vazospastik anjina ve kronik stabil anjina gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (12).

Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar, topikal nifedipinin yara iyileşmesinde önemli ölçüde artış sağladığını göstermiştir. Nifedipin hücrenel ve moleküler düzeydeki etkileri ile mikrovasküler anjiyogenezi, büyüme faktörlerini ve dokunun iskemiye olan toleransını artırmakta, mikrodolaşımı iyileştirmekte ve ortamdaki oksidatif stresi azaltmaktadır (13,14).

Bu çalışmada nifedipinin, doku mikroçevresini düzenleyen bu özellikleri göz önüne alınarak yağ grefti alıcı saha koşullarını iyileştirebileceği, greftteki yağ hücrelerinin kaybını azaltabileceği düşünülmüştür ve topikal nifedipin uygulamasının yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

I.Yağ Dokusunun Yapısı ve Fizyolojisi

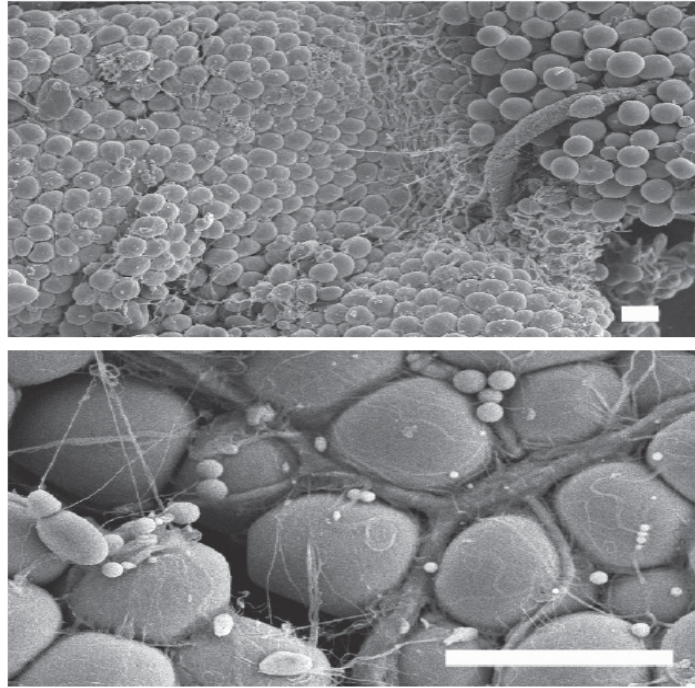
Yağ dokusu, lipid yüklü adipositlerden ve adipositleri çevreleyen stromal vasküler fraksiyon hücrelerinden oluşur. Hücre dışı matriks adipositleri birbirine bağlayarak yağ dokusunun yapısal çerçevesini oluşturur (15).

Yağ dokunun, beyaz ve kahverengi yağ doku olmak üzere iki ana tipi bulunur. İnsanlarda, yenidoğan döneminde baskın olarak bulunan kahverengi yağ dokusunun hücreleri çok sayıda mitokondri içerir ve termogeneze sorumludur. Kahverengi yağ dokusu, erişkinlerde daha az miktarda bulunmaktadır. Beyaz yağ dokusu, hücre morfolojisi, yağ depolama özellikleri ve fizyolojik fonksiyonları göz önüne alındığında cilt altı (subkutan) yağ doku ve visseral yağ doku olmak üzere iki ayrı kısımda incelenebilir. Visseral yağ doku, total vücut yağının %10'luk kısmını oluşturur ve abdomen boşluğunda organların etrafını sarar. Yağ grefti olarak cilt altı yağ doku kullanılmaktadır Yağ doku vücuttaki en büyük enerji deposudur. Yağ dokunun esas hücreleri olan adipositlerin birincil rolü, vücuttaki kalori fazlalığı durumunda triaçilgliserol depolamak ve enerji ihtiyacı durumunda kullanılmak üzere mobilize etmektir. Yağ dokusunun asıl fonksiyonlarından biri de vital yapıları ve organları çevreleyerek korumaktır. Bunun yanında metabolik hemostazın sürdürülmesi, immün sistem regülasyonu, üreme ve anjiyogenez gibi fizyolojik süreçlerde de rol oynamaktadır (16,17).

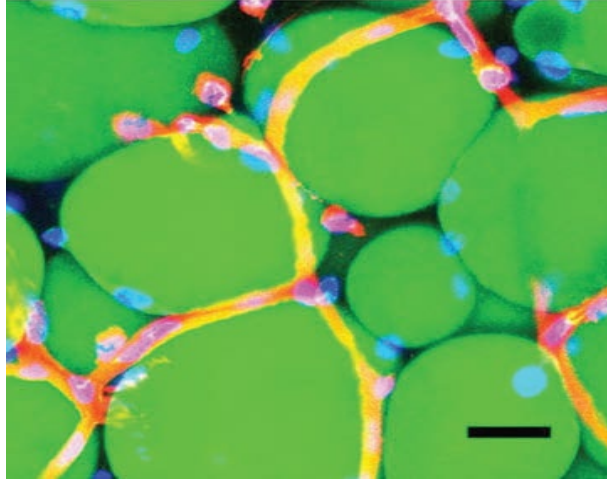
Yağ doku, embriyolojik olarak mezenkimal kökenlidir. Farklılaşma sürecinde, mezenkimal kök hücreler sıra ile adipoblastlara, preadipositlere ve son olarak olgun lipid sentezleyebilen ve depolayabilen adipositlere dönüşür. Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ), adipojenik farklılaşmayı kontrol eden en spesifik faktördür. Reseptör aktivasyonu sonrası spesifik genlerin ekspresyonu sonucu farklılaşma süreci başlamaktadır. İnsulin like growth factor-1 (IGF-1) ve insülin de adiposit farklılaşması için gerekli faktörlerdir. Morfolojik olarak fibroblastlarla büyük oranda benzerlik gösteren preadipositlerde, farklılaşma sürecinde tip 1 ve tip 3 kolajen sentezi azalmakta, tip 4 kolajen, laminin, entaktin ve glikozminoglikan sentezi artmaktadır. Bunun

sonucu olarak morfolojik olarak fibroblasta olan benzerlik azalmakta, matür adipositlerin morfolojik özellikleri ortaya çıkmaktadır (15).

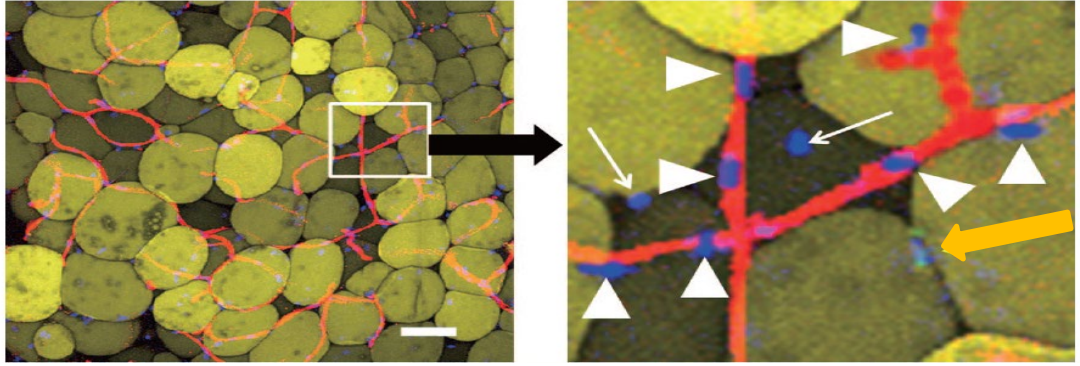
Adipositler sferik şekilde olup, çapları 50-130 µm aralığında değişmektedir (Şekil-1). Lipid depolayabilmek için çaplarını 20 kat ve hacimlerini birkaç bin kat değiştirme yeteneğine sahiptirler. Her bir adiposit, kapiller ağ ile direkt olarak kontak kurmaktadır (Şekil-2). Sayı olarak yağ dokuda bulunan hücrelerin %30'undan daha azını oluşturan adipositler büyük çapları nedeni ile yağ doku hacminin %90'ından daha fazlasını oluşturmaktadır Hücre içi hacmin yaklaşık %90'lık kısmını lipid damlacığı oluşturur bu nedenle sitoplazma ve çekirdek periferite itilmiştir (Şekil-3) (17,18,19).



Şekil-1: Yağ dokusunun elektron mikroskobu ile görünümünde sferik yapıya sahip adipositlerin arasında zengin kapiller ağ izlenmekte (19).



Şekil-2: Yağ dokusunun histolojik incelemesinde her adipositin (yeşil) doğrudan bir kapiller ağı (kırmızı; endotel hücreleri) ile bağlantılı olduğu izlenmektedir (19).



Şekil-3: Sarı ok: adipositlerin periferik yerleşimli çekirdeğini göstermektedir (19).

Adipositlerde enerji depolamadan mobilizasyona geçiş karmaşık bir süreç olup; pankreas, sempatik sinir sistemi, adrenal bezler başta olmak üzere diğer doku ve organlardan gelen hormonal sinyallerle düzenlenmektedir (20).

Yağ dokusunun günümüzde aktif endokrin organ olarak işlev yaptığı kabul görmektedir. Yağ hücrelerindeki reseptörler, metabolizmadaki farklı merkezlerde üretilen mediatörlerden etkilenmekte ve yağ hücreleri çeşitli büyüme faktörlerini, hormonları, sitokinleri, enzimleri salgılayarak endokrin hücreler gibi işlev görmektedir (Tablo-1 ve Tablo- 2). Yağ dokudan salgılanan mediatörler “adipokin” olarak bilinmektedir. Adipokinler; otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar ile tüm metabolizmayı etkilemektedir (15,17,19).

Tablo-1: Adipositlerde bulunan bazı reseptörler ve yağ metabolizmasına olan etkileri (17).

| Reseptör: | Yağ metabolizmasına etkisi: |
|-----------------------|--|
| Leptin | Lipolizin uyarılması Leptin ekspresyonunun düzenlenmesi |
| İnsülin | Lipolizin inhibisyonu Lipogenezin uyarılması Glukoz alımı ve oksidasyonu Leptin ekspresyonunun uyarılması |
| Glukagon | Lipolizin uyarılması |
| Glukokortikoid | Adiposit farklılaşmasının uyarılması |
| Androjen | Adipogenezin inhibisyonu |
| Östrojen | Adipogenezin uyarılması |
| Progesteron | Yağ metabolizması ve dağılımının düzenlenmesi |
| Vitamin D | Adiposit farklılaşmasının inhibisyonu |
| Anjiyotensin-2 | Lipogenezin uyarılması PGI2 üretiminin uyarılması |
| IGF-1, IGF-2 | Lipolizin inhibisyonu Glukoz transportu ve oksidasyonu |
| GH | Lipolizin uyarılması Leptin ve IGF-1 ekspresyonu |
| TSH | Lipolizin ve adiposit farklılaşmasının düzenlenmesi |
| T3 | Lipolizin uyarılması Adiposit farklılaşmasının uyarılması |
| PGE2 | Güçlü antilipolitik etki |
| PGF2a, PGI2 | Preadiposit farklılaşmasının düzenlenmesi |
| TNF-a | Lipolizin uyarılması Leptin sekresyonunun düzenlenmesi İnsülin direnci gelişimi |
| IL-6 | Lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonu Lipolizin uyarılması |
| Adenozin | Lipolizin inhibisyonu |
| GIP | Yağ asidi ve trigliserit sentezinin uyarılması |
| GLP-1 | Glikojen sentezinin düzenlenmesi |
| EGF, FGF, PDGF | Adiposit farklılaşmasının düzenlenmesi |
| TGF-b | Adiposit farklılaşmasının inhibisyonu |
| b1, b2, b3 | Lipolizin uyarılması Termogenezin uyarılması |
| a1 | Protein kinaz C aktivasyonu |
| a2 | Lipolizin inhibisyonu Preadiposit gelişiminin düzenlenmesi |
| PPAR-γ | Adiposit farklılaşmasının uyarılması İnsülin duyarlılığında artma |

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor-1, **IGF-2:** Insulin-Like Growth Factor-2 **GH:** Growth Hormone **TSH:** Thyroid-Stimulating Hormone, **T3:** Triiodothyronine, **PGF2a:** Prostaglandin F2 Alpha, **PGI2:** Prostaglandin I2, Prostacyclin **PGE2:** Prostaglandin E2, **TNF-a:** Tumor Necrosis Factor-Alpha, **IL-6:** Interleukin-6, **GIP:** Gastric Inhibitory Peptide, **GLP-1:** Glucagon-Like Peptide-1, **EGF:** Epidermal Growth Factor, **FGF:** Fibroblast Growth Factor, **PDGF:**Platelet-Derived Growth Factor, **TGF-b:** Transforming Growth Factor-Beta, **PPAR-γ:** Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, **b1, b2, b3:** Beta adrenerjik reseptörler, **a1, a2:** Alfa adrenerjik reseptörler

Tablo-2: Yağ dokudan salgılanan bazı mediatörler ve metabolizmaya olan etkileri (17).

| Molekül: | Metabolizma üzerindeki etki: |
|-------------------------|--|
| Leptin | Vücut yağ depoları hakkında beyne sinyal iletimi İştahın düzenlenmesi ve enerji tüketiminin kontrol edilmesi İmmün sistemin düzenlenmesi Anjiyogenik ve proliferatif etki |
| TNF-a | Obezitede insülin direnci gelişimi |
| IGF-1 | Çeşitli hücrelerin proliferasyonlarının uyarılması Büyüme hormonunun etkilerine aracılık etmek |
| IL-6 | İmmün sistemin, glukoz ve lipid metabolizmalarının düzenlenmesi |
| PAI-1 | Fibrinolitik sistemin inhibisyonu |
| Doku faktörü | Koagülasyon kaskadının başlatılması |
| Anjiyotensinojen | Kan basıncının ve elektrolit metabolizmasının düzenlenmesi |
| PGI2 | İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi süreçlerin düzenlenmesi |
| PGF2a | |
| TGF-b | Proliferasyon, farklılaşma, apoptoz gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesi |
| Adipsin | Alternatif kompleman kaskadının düzenlenmesi |
| MIF | Proinflamatuvar süreçlerin ve immün sistemin düzenlenmesi |
| Adiponektin | Antiaterojenik etki İnsülin duyarlılığında artma |

TNF-a: Tumor Necrosis Factor-Alpha, **IGF-1:** Insulin-Like Growth Factor-1, **IL-6:** Interleukin-6
PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1, **PGI2:** Prostaglandin I2, Prostacyclin, **PGE2:** Prostaglandin E2, **PGF2a:** Prostaglandin F2 Alpha, **TGF-b:** Transforming Growth Factor-Beta, **MIF:** Macrophage Migration Inhibitory Factor

Yağ dokuda, adipositler dışında stromal vasküler fraksiyon (SVF) hücreleri bulunmaktadır. Stromal vasküler fraksiyon; makrofajları, T lenfositleri, fibroblastları, endotel hücrelerini ve bunlara ek olarak progenitör hücreler olan yağ doku kaynaklı kök hücreleri (adipose-derived stem/stromal cells, ADSC), mezenkimal kök hücreleri, preadipositleri, endotel hücre prekürsörlerini de içermektedir (21-23).

Ektoderm, endoderm ve mezoderm hücrelerine dönüşebilen multipotent kök hücreler olan ADSC'ler adipojenik, anjiyogenik, kondrojenik, osteojenik, miyojenik ve nörojenik farklılaşma kapasitesine sahiptir. ADSC'ler çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak parakrin etkiler de göstermektedir. Adipositler, normal koşullarda 5-10 sene yaşamını sürdürebildiğinden yağ dokusu yaşam boyu yenilenir. ADSC'ler, adipojenik farklılaşma göstererek ölen adipositlerin yerini alır ve yağ doku döngüsünde rol oynar (23-25).

Yüksek farklılaşma ve rejenerasyon kapasitesine sahip olan SVF ve ADSC'ler lipoaspirattan farklı yöntemlerle izole edilebilmektedir. Rejeneratif tıp alanında SVF ve ADSC uygulamaları ile yapılan birçok çalışmada başarılı sonuçlar alınmıştır. Klinikte, hücre bazlı terapi olarak çeşitli kullanım alanları mevcuttur. (21-24,26,29).

II. Yağ Grefti

II. A. Yağ Greftinin Tarihçesi

Yağ grefti uygulaması ilk olarak 1893 yılında Gustav Neuber isimli Alman cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Neuber (30), orbita inferiorunda osteomyelitte bağlı gelişen deplase alana koldan elde ettiği yağ greftini uygulamış ve sonucun estetik açıdan tatmin edici olduğunu belirtmiştir. 1895 yılında Vincenz Czerny (31), fibrokistik mastit nedeni ile parsiyel mastektomi uygulanmış bir hastadaki meme deformitesinin rekonstrüksiyonunu hastanın kalçasından eksize ettiği lipomu transfer ederek gerçekleştirmiştir. Czerny yaptığı uygulama sonucu karşı meme ile simetrisinin sağlandığını ve ilk bir yılda sonucun stabil olduğunu bildirmiştir.

Küçük çaplı kanül aracılığı ile yağ enjeksiyonu ilk kez Eugene Hollander (32,33) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak enjekte edilen yağ dokuda önemli miktarda rezorpsiyon meydana gelmiştir. Yüze ve memeye yağ enjeksiyonu da ilk defa Hollander (34) tarafından tanımlanmıştır.

Birinci Dünya Savaşı sırasında yaralanan askerlerde ciddi doku kayıpları ve ileri derecede deformitelerin gelişmesi cerrahların yağ greftinin iyileştirici etkisini fark etmesine neden olmuştur. Yaralanan askerlerdeki yara iyileşme sürecini hızlandırmak, ateşli silah yaralanması sonucu gelişen skarları ve doku kayıplarına bağlı ciddi deformiteleri düzeltmek amacı ile dönemin cerrahları tarafından çok sayıda yağ grefti uygulaması yapılmıştır. Savaş yaralanmasına bağlı gelişen deformitelerin yağ grefti ile rekonstrüksiyonu, askerlerin toplum içerisine daha kısa sürede dönmesini sağlamıştır (36-39).

1919 yılında Erich Lexer (35), "Die freien Transplantationen" isimli kitabını yayımlamıştır. Lexer, kitabında yağ grefti uygulama tekniğini ayrıntılı

bir şekilde anlatmış ve klinik deneyimlerinden bahsetmiştir. Lexer, yağ grefti uygulamasını birçok farklı durumda estetik ve rekonstrüksiyon amaçlı olarak kullandığını ve sonuçlarının da başarılı olduğunu bildirmiştir.

Sadece yağ greftini konu alan ilk monografi, 1920 yılında Alessandro Pennisi tarafından yayımlanmıştır. Pennisi (40), "Trapianti di Tessuto Adiposo a Scopo Chirurgico" isimli bu eserinde, yağ greftinin farklı uygulamalarını kapsamlı şekilde incelemiştir.

Yağ greftinin estetik prosedürlerde kullanımını savunan Charles C. Miller (41), 1926 yılında yüzde gelişen kırışıklıklar ve belirginleşen nazolabial kıvrımların tedavisi amacı ile yağ grefti uygulamasını tanımlamıştır.

Yağ grefti uygulamalarında erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen uzun vadede sonuçların öngörülemez oluşu, yağ grefti uygulamasının popülerliğini kaybetmesine neden olmuştur. Yağ grefti sağkalımı üzerine ilk bilimsel çalışma Lyndon A. Peer (42) tarafından 1950 yılında yapılmıştır. Peer, otolog yağ grefti uygulaması sonrası ilk bir yılda büyük ve küçük greftlerde meydana gelen ağırlık ve hacim kayıplarını değerlendirerek yağ greftlerini makroskobik ve histolojik olarak incelemiştir. Peer, 1 yıl içerisinde yağ hücrelerinin bir kısmının ölümüne bağlı greft ağırlığında ve hacminde %45 oranında kayıp olduğunu ancak transfer sonrasında sağ kalan hücrelerin hayatta kalarak yağ greftini oluşturduğunu bildirmiştir. Peer, yaptığı çalışma sonucunda greft sağkalımının greftin çapı ile ilişkili olduğunu, küçük çaptaki greftlerde temas yüzey alanının daha geniş olması nedeni ile hacim kaybının daha az olduğunu göstermiştir. Yağ hücrelerinin mekanik travmaya çok duyarlı olması nedeni ile yağ grefti uygulama aşamalarında uygun olmayan teknik kullanılması durumunda adipositlerin ölümüne bağlı greft sağkalımının azalacağına da dikkat çekmiştir. Peer (43), yağ greftinde travmaya maruz kalan adipositlerin ölümünden yola çıkarak hücre sağkalım teorisini öne sürmüştür. Ek olarak Peer (44), adipositlerin iskemiye toleransının düşük olması nedeni ile mikroskobik olarak görülen erken revaskülarizasyonun greft sağkalımı açısından zorunlu olduğunu da bildirmiştir.

1980'li yıllarda Pierre Fournier (45) ve Yves-Gerard Illouz (46) tarafından liposakşın tekniği tanımlanmıştır. Ancak alıcı sahaya greft olarak yerleştirilen lipoaspiratta önemli miktarda rezorpsiyon meydana gelmiştir.

1980'lerin sonunda Abel Chajchir (47), atravmatik teknik ile elde ettiği ve iyi vaskülarize alıcı sahaya yerleştirdiği yağ greftlerinin uzun dönemdeki sağkalımlarını inceleyerek %86 oranında başarılı sonuç elde ettiğini bildirmiştir.

Sydney R. Coleman, yağ grefti uygulama prosedürünü sistematize etmiştir. Coleman (48), 1990'lı yıllarda yağ greftinin alınması ve alıcı sahaya nakli esnasında atravmatik teknik kullanımının yağ grefti sağkalımı açısından büyük önem taşıdığını tekrar vurgulamıştır. Coleman (49), başarılı yağ grefti uygulaması için gerekli olan aşamaları standardize ederek yapısal yağ greftleme olarak da bilinen tekniği geliştirmiştir. Coleman'ın uyguladığı teknik; yağ greftinin atravmatik şekilde 17 gauge kanüle bağlı 10cc'lik enjektörler ile alınmasını, elde edilen yağ greftinin santrifüj edilerek saflaştırılmasını, neovaskülarizasyona kadar çevre dokulardan beslenecek olan adipositlerin doku ile temas ettiği yüzey alanını artırmak amacı ile seri ve küçük hacimli yağ enjeksiyonları yapılmasını içermekteydi. Coleman (50), yaklaşık 30 yıl kendi tanımladığı yapısal yağ greftleme tekniğini kullanmış ve uygulanan yağ greftinin dayanıklılığını defalarca belgelemiştir.

Coleman (51), tekniğinin adımlarını resmileştirmek için "LipoStructure" adı altında patent almıştır. Coleman'ın (52), 2004 yılında yayımladığı "Sutrucral Fat Grafting" isimli kitabı yağ greftini konu alan ilk kitap olarak literatüre geçmiştir. Coleman, bu kitabında yapısal yağ greftleme tekniğinin ilkelerini ve farklı anatomik bölgelerdeki uygulamalarını kapsamlı şekilde ele almıştır.

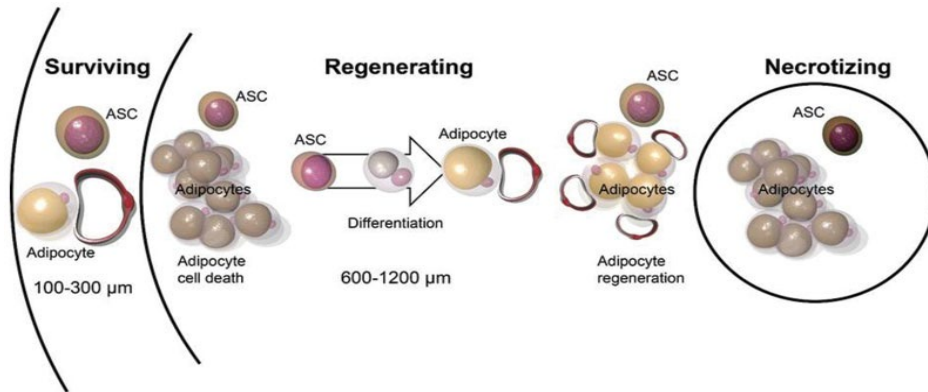
2009 yılında ise Sydney Coleman ve Riccardo Mazzola (19), tarafından "Fat Injection: From Filling to Regeneration" isimli kitap yayımlanmıştır.

II. B. Yağ Greftinin Fizyolojisi ve Tutma Mekanizması

Yağ grefti, donör alandan alıcı sahaya aktarılırken vasküler bağlantıları kesintiye uğrar. Avasküler yağ grefti alıcı sahada ilk 48 saat plazmatik immibisyon ile beslenir. Alıcı sahaya yerleştirilen yağ greftinde revaskülarizasyon, 2 ile 4. günler arasında başlar ve 7. günde maksimum seviyeye ulaşır. Revaskülarizasyon, greftin periferinden başlayarak santrale doğru ilerlediğinden yağ greftinin santralindeki hücreler daha uzun süre iskemiye maruz kalır (53-56).

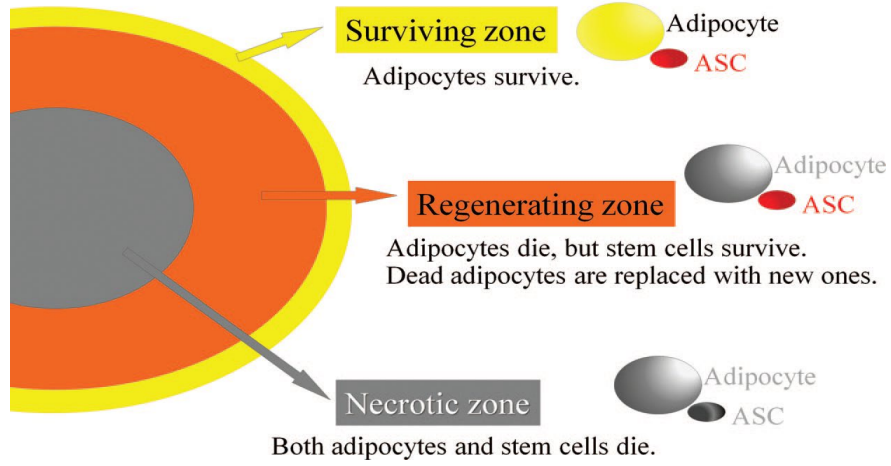
Yağ greftinde hipoksiye en duyarlı hücreler adipositlerdir. Hipoksik koşullarda ilk 24 saat içerisinde adipositlerin sayısında dramatik miktarda azalma izlenir, 24. saat sonunda canlı adipositler sadece greft kenarlarına 300 μm ' den daha yakın alanlarında tespit edilebilmektedir. Bu alan çevre doku ile plazmatik immibisyonun gerçekleştiği bölgedir. Hipoksiye en duyarlı ikinci hücre grubu endotel hücreleridir. Endotel hücrelerinin ölümü 12. saatte başlar. ADSC'ler ise iskemiye en dayanıklı hücrelerdir ve 3. güne kadar canlılığını sürdürebilmektedir (57).

Alıcı sahaya aktarılan yağ grefti, dıştan içe doğru sırayla yaşayan tabaka, yenilenen tabaka ve nekroz tabakası olmak üzere üç zona ayrılır (Şekil-4 ve Şekil-5) Bu zonlar arasındaki demarkasyon hatları yaklaşık 4. haftada tam olarak seçilebilmektedir. Yaşayan tabaka ile yenilenen tabaka arasındaki demarkasyon hattı 1. haftada belirginleşirken, yenilenen tabaka ile nekroz tabakası arasındaki demarkasyon hattı ise 2-4. haftalarda belirgin hale gelmektedir (58).



Şekil-4: Üç zon teorisinin şematik görünümü (53).

“Three zones” from the periphery after grafting



Şekil-5: Yağ greftindeki üç zonda bulunan hücreler ve meydana gelen fizyolojik süreçler (57).

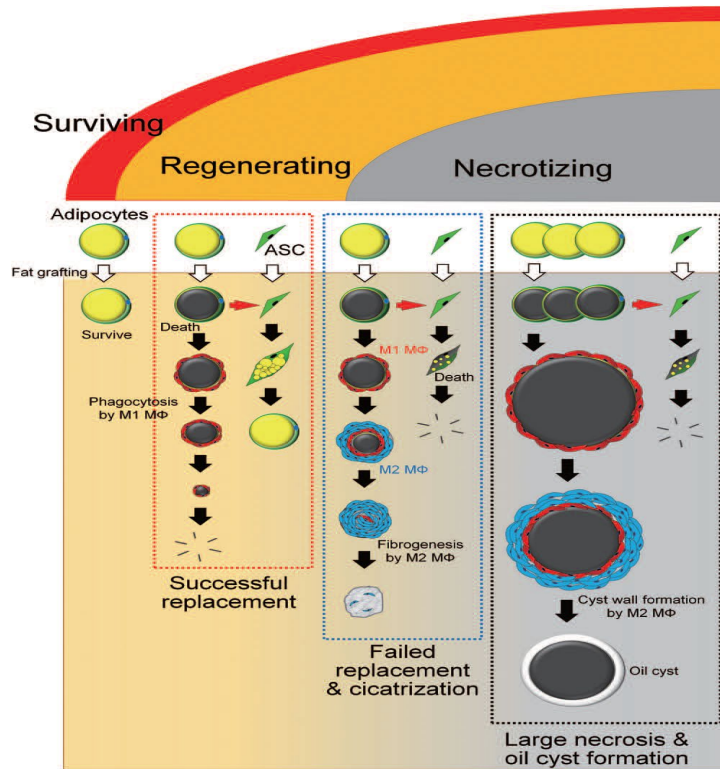
Yaşayan tabaka, yağ greftinin kenarlarına 100-300 µm uzaklıktaki adipositlerden oluşur. Bu tabakanın dışarısında kalan tüm adipositlerin neredeyse tamamı greftleme sonrası ilk 24 saatte ölür. Yaşayan tabakadaki adipositlerin hayatta kalma nedeni çevre sağlıklı dokudan plazmatik immibisyon yolu ile beslenebilmeleridir (57-59).

Yenilenen tabaka, yaşayan tabaka ile nekroz tabakası arasında kalan 600- 1200 µm kalınlığa sahip kısımdır. Bu tabakada ölü adipositler ve yaşayan ADSC'ler bulunur. Revaskülarizasyonun tamamlanma sürecinde hayatta kalan ADSC'ler, ölü adipositler tarafından salgılanan mediatörler ile aktive edilirler. Aktive olan ADSC'ler, anjiyogenik faktörler salgılayarak ve vasküler endotel hücrelerine farklılaşarak, anjiyogenez sürecini, adipositlere farklılaşarak da adipogenez sürecini başlatırlar (53,58,59).

Yenilenen tabakada 7.günde ölü adipositlerin çevresinde ADSC'lerin farklılaşması ile oluşan preadipositler izlenmeye başlar ancak adipogenez belirgin değildir. Preadipositlerin sayısı 2 ve 4. haftalarda artar, 4. Haftada pik yapar ve adipogenez maksimum seviyeye ulaşır. 8. Haftada yenilenen tabakada adipogenez tamamlanır. Bu aşamada preadipositlerin çoğu olgun adipositlere farklılaşmıştır. 12. haftada ise matürasyon sürecini tamamlayan yeni adipositler, ölü adipositlerin yerini alır (58).

Yağ greftinin santralinde bulunan nekroz tabakasında ADSC'ler dahil bütün hücreler ölür. Nekroz tabakasına infiltre olan makrofajlar ölü hücreleri, ölen adipositlerden oluşan yağ damlacıklarını fagosite eder ve bunların yerini makrofajlar tarafından oluşturulan fibröz doku alır (58,59).

8 mm'den daha büyük boyuttaki yağ damlacıkları, tam absorbe olmadan önce kist duvarı oluşturur. Kist duvarı makrofajlar tarafından absorpsiyona izin vermediği için gelişen yağ kistinin boyutu aynı kalır. Kronik inflamasyon ve kalsifikasyonun eşlik ettiği yağ kisti formasyonu oluşumu yağ grefti uygulamasının en kötü sonucu olarak kabul edilmektedir (Şekil-6) (58-61).



Şekil-6: Yağ greftinde ilk 3 ayda görülen değişiklikler (58).

Yağ greftinin yeniden yapılandırılması, doku onarımı ve stabilizasyon fazlarının iç içe gerçekleştiği, yaklaşık 1 yılda tamamlanan dinamik bir süreçtir. Doku onarım dönemi, inflamasyon ile başlar ve adipogenezin tamamlanması ile biter. Stabilizasyon dönemi ise ölü adipositlerin, yağ damlacıklarının fagosite edildiği ve fibröz doku ile yer değiştirdiği dönemdir. Stabilizasyon

dönemi, doku onarım sürecindeki adipogenez ile eş zamanlı başlamakta ve doku onarım süreci bittikten sonra da devam etmektedir (58, 59, 61).

Canlı ADSC'leri barındıran yaşayan ve yenilenen tabakalar ile ölü hücreleri barındıran nekroz tabakası arasındaki oran yağ greftinin nihai hacmini belirlemektedir. Greft revaskülarizasyonuna kadar geçen süreçte alıcı sahanın mikroçevresi ve vaskülaritesi hücrelerin hayatta kalması için kritiktir (59). Bu nedenle alıcı saha özellikleri, yağ grefti sağkalımı üzerinde önemli ölçüde belirleyicidir.

II. C. Yağ Greftinin Klinik Kullanım Alanları

Yağ greftinin ilk olarak dokuya hacim kazandırma özelliği farkedilmiş ve dolgu maddesi olarak kullanıma girmiştir. Yağ dokuda bulunan stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerin keşfedilmesi, fonksiyonlarının ve rejeneratif özelliklerinin tanımlanmasından sonra yağ grefti uygulamasının hücre bazlı terapi olarak, doku rejenerasyon ve onarımı alanlarında kullanımı üzerine yapılan çalışmalar hızla artmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sahip olduğu bu avantajlar günümüzde yağ greftinin hem estetik hem de rekostrüktif amaçlı bir çok prosedürde kullanımını olanaklı kılmaktadır (3,4,22-24).

Yüzde, yaşlanma sürecinde rol oynayan en önemli faktör atrofidir. Başta yağ dokuda olmak üzere, kemik hacminde, doku damarlanmasında meydana gelen azalma, genç yüzde izlenen dolgunluğun kaybına ve yaşlı yüz görünümünün ortaya çıkmasına neden olur. Cilt kalitesinde bozulma, cildin incilmesi, elastikiyetini kaybetmesi ve yumuşak dokularda meydana gelen sarkmalar yüzdeki yaşlanma sürecine eşlik eden faktörlerdir. Augmentasyon ile genç yüz görünümündeki dolgunluğun ve kontürlerin yeniden oluşturulması ayrıca cilt kalitesinin ve elastikiyetinin iyileştirilmesi artık modern yüz gençleştirme prosedürlerinin temel prensibi olarak kabul görmektedir (19).

Yağ grefti uygulamaları, yüz gençleştirmede atrofiye bağlı hacim kayıplarının yerine konulması ve kontürlerin tekrar oluşturulması amacıyla kullanılmaktadır. Yağ grefti, zengin kök hücre içeriği sayesinde uygulandığı alan üzerindeki cilt kalitesinde de iyileşme sağlamaktadır. Kök hücreler

tarafından başlatılan rejeneratif süreçler sonucunda cildin kanlanması artma, ciltte kalınlaşma, elastikiyette artış ve cilt renginde iyileşme sağlanmaktadır. Yağ greftinden izole edilen kök hücrelerin cilt içerisine enjeksiyonu da cilt kalitesini artırmak amacı ile uygulanan oldukça etkili bir yöntemdir. Yüzde belirgin sarkıklığa eşlik eden atrofiye bağlı hacim kayıpları bulunan ve azalmış cilt kalitesine sahip hastalarda, yüz germe ile yağ grefti uygulamasının kombine edilmesi yüz gençleştirme işleminin sonucunun başarısını önemli ölçüde artırmaktadır (19,62-64).

Yağ grefti uygulaması, gençleştirme dışında, yüze daha iyi estetik görünüm kazandırmak için farklı anatomik bölgelerde dolgu maddesi olarak da kullanılmaktadır. Rinoplastilerde, primer olarak augmentasyonda ve rinoplasti sonrası oluşan deformitelerin revizyonunda yağ grefti uygulanmaktadır (65,66).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ilişkili lipodistrofiye bağlı gelişen fasiyal deformiteler, uygun hastalarda otolog yağ grefti ile rekonstrükte edilebilmektedir (67).

Otolog yağ grefti uygulaması, meme augmentasyonunda tek başına kullanılabilirdiği gibi, silikon implantlar ile kombine edilerek de kullanılmaktadır. İmplant ile meme augmentasyonu yapılan hastalarda gelişen kapsül kontraktürlerinin azaltılması ve implant üzerindeki yumuşak doku desteğinin güçlendirilmesi amacıyla yağ grefti uygulanması etkili bir yöntemdir. İmplant çıkarılmasını takiben gelişen şekil bozukluklarının tedavisinde de yağ grefti uygulamalarının sonuçları oldukça başarılıdır (68-71).

Tüberöz meme, poland sendromu, göğüs duvarı anomalileri, meme asimetrisi gibi konjenital ve gelişimsel meme deformiteleri, otolog yağ grefti uygulamaları ile rekonstrükte edilebilmektedir (72-75). Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonuna da otolog yağ grefti kullanımı alternatif yöntemler arasındadır (76,77).

Nipple rekonstrüksiyonu için iki aşamalı yağ grefti uygulanan hastalarda tatmin edici nipple projeksiyonu elde edilmiştir (78).

Mastektomi geçiren hastalarda gelişen “postmastektomi ağrı sendromu” tedavisinde otolog yağ grefti uygulaması sonrası ağrıda anlamlı ölçüde azalma meydana gelmiştir (79).

İlerleyen yaş ile birlikte yüzde olduğu gibi elde de yaşlanma bulguları görülür. Elde izlenen yaşlanma bulguları, yağ doku atrofisi ve cilt değişiklikleri sonucu ortaya çıkar. Ultraviyole ışınlarına maruz kalan el cildinde noktasal hipopigmentasyon, purpura, aktinik keratoz, seboroik keratoz gibi düzensiz pigmentasyon alanları, renk değişimleri ve kırışıklıklar meydana gelir. İleri yaşlarda, dokuda kolajen miktarının ve hidrasyonun azalması sonucu cilt incelik, cilt altı yağ dokuda da atrofi gelişir. Bunların sonucu olarak eklem yapıları belirginleşir, venler ve ekstansör tendonlar dışarıdan görülebilir duruma gelir. Yaşlanmaya bağlı intirinsik kaslarda da atrofi gelişmesi, intermetekarpal aralıklarda derinleşme ile sonuçlanır. Otolog yağ grefti, yumuşak doku kaybı sonucu gelişen hacmin tekrar yerine konulmasının yanında, içerdiği kök hücrelerin rejeneratif özellikleri sayesinde yumuşak doku ve cilt kalitesini iyileştirmek amaçlı el gençleştirmede kullanılmaktadır (80).

Skar tedavisinde otolog yağ grefti uygulamasının başarılı sonuçları bildirilmiştir. Deplase skarlara volüm kazandırarak görünümde iyileşme sağlamanın yanında, doku düzeyinde yaptığı rejeneratif değişiklikler sonucu skar kalınlığında ve sertliğinde azalmaya, skar kontraktürlerinde azalmaya, skar renginde iyileşmeye ve skara bağlı nöropatik ağrılarda azalmaya neden olmaktadır. Skar tedavisinde otolog yağ grefti uygulaması, estetik ve fonksiyonel açıdan iyileşme sağlayarak, hastaların hayat kalitesini arttırmaktadır. (81, 82).

Radyasyona bağlı gelişen dejeneratif, kronik yaralara kök hücre içeren lipoaspirat uygulaması yapılmış ve yara iyileşmesinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (69). Diyabetik ayak ülserleri ve periferik vasküler hastalığa bağlı iyileşmeyen kronik alt ekstremitte ülserlerinde, otolog yağ grefti uygulamasının yara iyileşmesini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (83).

Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin, dupuytren hastalığında kontraktür gelişiminden ve ekstraselüler matriks depolanmasından sorumlu olan miyofibroblast hücrelerini inhibe ettiği bilinmektedir (84).

Dupuytren kontraktürü tedavisinde, perkütan aponevrotomi ve yağ grefti uygulamasının en az sınırlı fasiyektomi kadar etkili olduğu, ek olarak fasiyektomiye kıyasla daha hızlı iyileşme sağladığı ve daha az morbidite ile sonuçlandığı bildirilmiştir. (85).

Skleroderma hastalarında, yüze ve perioral bölgeye yağ enjeksiyonu uygulaması; cilt kalitesinde iyileşme, ağız açıklığı oranında artma ve yüz bölgesindeki ağrılarda azalma ile sonuçlanmıştır. Sklerodermada vasküler fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen ve elde sık izlenen bulgular olan; raynaud fenomeni, dijital ülserler ve ağrıların tedavisinde, lipoaspirattan elde edilen stromal vasküler fraksiyon uygulamasının anlamlı ölçüde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (86).

Otolog yağ grefti, uygun hastalarda gluteal augmentasyonda kullanılmaktadır. Flank bölge, uyluk laterali ve subgluteal alanlardaki fazla yağ dokuya liposakşın uygulaması ve elde edilen yağın greft olarak gluteal bölgeye enjeksiyonu gluteal kontürün iyileştirilmesi üzerinde oldukça etkilidir (87).

Labia major augmentasyonu için en sık tercih edilen yöntemlerden biri yağ grefti uygulamasıdır. Labia major ve minör atrofisinde, estetik görünümü iyileştirmek amacıyla ve labia majora uygulanan ablatif tedaviler sonrası gelişen volüm kaybının yerine konulması için otolog yağ grefti uygulamasının sonuçlarının tatmin edici olduğu bildirilmiştir (88-90).

II. D. Yağ Grefti Yaşayabilirliğini Artırmaya Yönelik Çalışmalar

Otolog yağ grefti uygulaması sahip olduğu birçok avantaj nedeni ile son yıllarda popüler hale gelmiş ve klinik kullanım alanı önemli ölçüde artmıştır. Yağ greftinde meydana gelen ve öngörülemeyen hacim kayıpları, yağ greftinin en önemli dezavantajıdır. Hacim kayıpları, tekrarlı uygulamalara ve istenmeyen kozmetik sonuçlara neden olabildiğinden, yağ greftinin kullanımını kısıtlamaktadır. Yağ grefti sağkalımını iyileştirmeye yönelik çalışmalar yağ greftinin klinik kullanıma girmesi ile başlamış ve günümüzde de yoğun bir şekilde devam etmektedir (5-9).

Donör alan seçiminin greft sağkalımı üzerindeki etkileri araştırılmış, yağ grefti donör alanı ile yağ grefti sağkalımı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (91-94).

Yağ grefti alınmadan önce ağrıyı, kan kaybını azaltmak ve yağ grefti alınmasını kolaylaştırmak amacıyla donör alana lidokain ve epinefrin içeren tümesan solüsyonları uygulanmaktadır. Donör alana tümesan solüsyonu uygulanmasının ve solüsyonların içerdiği maddelerin yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, greft sağkalımı açısından herhangi bir olumsuz etki izlenmemiştir (95-97).

Yağ greftinin alınma aşamasında oluşan mekanik travma, adiposit hasarı ve ölümü ile sonuçlanmaktadır. Greft alımı esnasında uygulanan yüksek miktardaki negatif basıncın sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (98,99). Coleman'ın tanımladığı 10 cc'lik Luer Lock enjektörler, düşük negatif basınç ürettiğinden yağ aspirasyonunda güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (100).

Yağ aspirasyonunda kullanılan kanül çaplarının da greft sağkalımı üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Büyük kanüller ile elde edilen yağ greftleri daha az makaslama kuvvetine maruz kalmakta ve daha az travmatize olmaktadır. Özsoy ve ark. (101), 65 cc'lik enjektörlere bağlı 2 mm, 3 mm ve 4 mm'lik üç farklı çapta kanül kullanarak alınan yağ greftlerini incelemiş ve 4 mm'lik kanül kullanımı ile elde edilen yağın içerisinde 2 mm'lik kanül kullanarak elde edilen yağdan %216 daha fazla canlı adiposit bulunduğunu göstermişlerdir.

Bunun yanında büyük çaplı liposakşın kanülleri kullanılarak elde edilen yağ greftlerinin alıcı saha ile daha iyi histolojik bütünlük sağladığı, inflamasyon ve fibrozis miktarlarında da azalma izlendiği bildirilmiştir (102,103).

Elde edilen yağ greftleri enjeksiyon öncesinde; debris, serbest yağ, solüsyon ve kandan arındırılmak üzere işleme sürecine tabi tutulmaktadır. İşlenen yağ greftlerindeki adipositlerin kalitesi ve yaşayabilirliği artmaktadır. İşlenen yağ greftinde stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerin yüksek konsantrasyonları korunmakta, bu sayede greft sağkalımı iyileşmektedir. Yağ greftinin işleme aşamasında kullanılan teknikler; serum fizyolojik ile yıkama, filtrasyon, çöktürme ve santrifüjdür (104). İdeal yöntemi bulmak adına bu teknikleri karşılaştıran birçok çalışma yapılmış ancak bir tekniğin diğerine üstün olduğuna dair kesin bir kanıya varılamamıştır

(105,106). Santrifüj kuvveti, yağ grefti yaşayabilirliği üzerine etkili faktörlerden biridir. Kurita ve ark. (107), elde ettikleri yağ greftlerini gruplara ayırarak 3 dakika boyunca 400 g (gravitational force), 700 g, 1200 g, 3000 g ve 4200 g olmak üzere farklı kuvvetlerde santrifüje etmişlerdir. Çalışmanın sonunda 3000 g ve üzeri kuvvete maruz kalan greftlerde; adipositlerde ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerde ciddi hasar meydana geldiği belirtilmiş ve yağ greftinin uzun dönem sağkalımı için optimal santrifüj kuvveti 1200 g olarak belirlenmiştir. Coleman (19), kendi tanımladığı tekniğinde 3 dakika boyunca 1300 g kuvvetinde ve 3000 rpm (revolutions per minute) hızda santrifüj önermiştir.

Yağ greftinin alıcı sahaya uygulanma şekli de sağkalım üzerine etkili faktörlerdendir. Yağ enjeksiyonunda kullanılan kanül çaplarının sağkalıma olan etkileri araştırılmış, 2.5 mm çapındaki kanül ile yapılan yağ enjeksiyonlarının 1.6 mm'lik kanül ile yapılan enjeksiyonlara kıyasla %150 oranında daha fazla canlı adiposit içerdiği bildirilmiştir (101).

Enjeksiyon esnasında kanülden geçen yağ, kesme kuvvetine maruz kalmaktadır. Kesme gerilimi; enjeksiyonun hızına, enjektöre uygulanan basınca, kanül çapına ve yağın viskozitesine bağlıdır. Kesme geriliminin yağ grefti sağkalımına etkisini araştırmak için değişkenlerden biri olan enjeksiyon hızı değiştirilmiş, yağ greftleri alıcı sahaya 0.5 -1 cc/sn ve 3-5 cc/sn hızlarda enjekte edilerek 4 hafta sonra sonuçlar karşılaştırılmıştır. Yavaş enjeksiyon yapılan grupta yağ greftlerinin ağırlığı, hızlı enjeksiyon yapılan gruba göre %38 oranında daha fazla bulunmuştur. Histolojik inceleme sonucu yavaş enjeksiyon uygulanan grupta adipositlerin daha sağlıklı olduğu, fibrozis inflamasyon ve vakuol oluşumunun daha az olduğu izlenmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bildirilmiştir (108).

Alıcı sahanın kapasitesi ve uygulanan yağ grefti miktarı arasındaki oran da yağ grefti sağkalımı üzerinde etkili faktörlerden biridir. Alıcı sahaya kapasitesini aşan miktarlarda yağ grefti uygulanması yağ greftinde nekroza ve sağkalımda azalmaya neden olmaktadır (109).

Yağ greftinin alıcı sahada birçok alana, çoklu planlarda ve çoklu kanallar şeklinde uygulanması vasküler yatak ile temas eden maksimum hücre sayısına ulaşılmasını sağlayarak yağ grefti sağkalımını artırmaktadır (110).

Alıcı saha koşullarının, yağ grefti sağkalımında önemli ölçüde belirleyici etkisi bulunmaktadır. Çoğu çalışmada farklı tekniklerle alıcı sahanın vaskülarizasyonu artırılarak yağ grefti sağkalımının iyileştirilmesi hedeflemiştir. Alıcı sahaya mikroporasyon uygulaması, negatif basınç uygulaması, turnike ile aralıklı iskemi oluşturulması ve silikon blok yerleştirilerek kapsül oluşumunun uyarılması gibi ön koşullandırma çalışmaları yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda alıcı sahanın vaskülaritesinde ve greft sağkalımında artış izlenmiştir (111-114).

Yağ grefti uygulamasının erken döneminde, inflamatuvar yanıt ve hipoksik hasara bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin adipositlerde neden olduğu apoptoz, yağ grefti hacminde kayıp ile sonuçlanmaktadır. Oksidatif strese bağlı adiposit apoptozunu önlemek için antioksidan özelliği bulunan lipoik asit (LA) ile yapılan bir çalışmada erken dönemde hücre ölümlerinde azalma, geç dönemde ise yağ grefti sağkalımında artış bildirilmiştir (115).

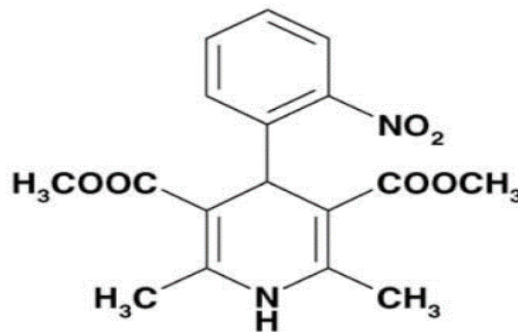
Yağ greftinin, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor (EGF) gibi büyüme faktörleri, platelet rich plasma (PRP), eritropoetin, ADSC ve insülin ile zenginleştirilerek uygulanması ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, sağkalım oranlarında artış olduğu sonucuna varılmıştır (116-122).

Fibrin glue ve botulinium toksini uygulamalarının da yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkileri araştırılmış ve greft sağkalımında artış izlenmiştir (123, 124).

III. Nifedipin

Nifedipin, dihidropiridin türevi vazoselektif kalsiyum kanal blokörüdür (Şekil-7). Dihidropiridin türevi ilaçlar içerisinde kullanıma ilk giren nifedipindir

ve bu grubun prototipi olarak kabul edilir. Düz kaslardaki voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum iyonlarının girişine engel olur. Hücre içinde kalsiyum iyonlarının azalması sonucu düz kaslar gevşer. Damar düz kaslarında gevşeme ile periferik arterlerdeki vasküler direnç düşer ve koroner arterlere dilatasyon meydana gelir. Arteriyoller üzerinde venüllere oranla daha güçlü vazodilatatör etkiye sahiptir. Netice olarak sistemik kan basıncı azalır ve miyokard hücrelerine oksijen sunumu artar. Nifedipinin başlıca klinik endikasyonları, hipertansiyon ve kronik stabil anjina olmakla beraber vazospastik anjina, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, gebelik ilişkili ciddi hipertansiyon, postpartum hipertansiyon, raynoud fenomeni ve periferik vasküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Gastroözefagal sfinkterde, anal sfinkterde ve uterusunda bulunan düz kasları gevşetici etkisinden dolayı; hafif orta derece akalazyaya tedavisinde, kronik anal fissür tedavisinde ve preterm eylemde tokoliz amaçlı nifedipin kullanımı tercih edilmektedir. Nifedipin, oral kullanımda kısa sürede ve tıma yakın (%90 ve üzeri) oranda absorbe edilir. Oral kullanımda sistemik biyoyararlanımı %65 oranındadır. Karaciğerde metabolize edilir ve eliminasyon yarı ömrü 5 saattir. Nifedipinin başlıca yan etkileri; cilt damarlarındaki vazodilatasyon sonucu yüzde ve bacaklarda yanma hissi, yüz ve boyunda kızarıklık, başağrısı, palpasyon ve ayak bileği ödemidir. Nifedipinin uzun süre kullanımı dış eti hiperplazisi yapabilmektedir. Nifedipinin kesin kontrendikasyonu ST elevasyonlu miyokard enfarktüsüdür. Anstabil anjina, hipotansiyon, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan kalp yetmezliği, ciddi aort stenozu ve orta ya da ileri karaciğer yetmezliği durumlarında göreceli kontrendikedir (12, 125-131).



Şekil-7: Nifedipinin kimyasal yapısı (131).

Nifedipin ile yapılan çalışmalar klasik etki mekanizması dışında, pleiotropik etkilere de sahip olduğunu göstermiştir. Nifedipin, bilinen en potent anjiyogenik faktör olan VEGF üretimini uyarmaktadır. Vazodilatasyon etkisi ile hücreler arası mesafeyi, dolayısıyla geçirgenliği artırarak endotel hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Endotel hücrelerinin artmış proliferasyonu ve migrasyonu sonucunda da mikrovasküler anjiyogenezi yani doku vaskülarizasyonunu artırmaktadır (132, 133).

İskemi reperfüzyon hasarı ve inflamasyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri hücrelerde hasara ve apopitoza neden olmaktadır. Nifedipin, endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerini inaktive eden süperoksit dismutaz enziminin (SOD) retimini uyararak oksidatif stresi azaltmaktadır (134). Nifedipin, endotel hücreleri üzerinden nitrik oksit (NO) retimini artırmaktadır. Nitrik oksit de serbest oksijen radikallerini etkisizleştirerek gl antioksidan etki göstermektedir (135, 136). Ayrıca nifedipinin, hipoksiye maruz kalan hücrelerde moleküler düzeydeki etkileri ile hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (137).

Sıçanlarda iskemik cilt fleplerinde sistemik ve topikal nifedipin uygulamasının etkileri araştırılmış ve nekroz oranlarında azalma izlenmiştir. Nekroz oranlarındaki azalma, nifedipinin; mikrodolaşımı düzenlemesi, bölgesel kan akımını ve dokunun iskemiye olan toleransını artırması ile açıklanmıştır (138-140).

Sıçan, domuz ve insanlarda yara iyileşmesinde nifedipinin etkilerini araştıran çalışmalar, topikal uygulanan nifedipinin doku vaskülarizasyonunu, bölgesel kan akımını, ortamdaki büyüme faktörlerini artırarak ve mikrodolaşımı iyileştirerek yara iyileşme oranını artırdığını belirtmiştir (13, 14, 141).

Pernio hastalarında, bozulmuş mikrodolaşım ve inflamatuvar yanıt sonrası ortaya çıkan lezyonların, sistemik nifedipin uygulaması ile gerilediği bildirilmiştir (142).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 05.04.2022 tarih ve 2022-05/07 karar numarası ile onaylanmasını takiben başlatılmıştır.

Araştırmada kullanılan hayvanlar Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilerek hayvanlar üzerinde yapılan tüm işlemler ve hayvanların takibi aynı birimde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ağırlıkları 300+/-20 gram arasında değişen 16 adet Wistar Albino türü dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 8 adet deney grubu, 8 adet kontrol grubu olmak üzere rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Hayvanlar ayrı kafeslerde, optimal nem ve ısı şartlarında tutularak standart sıçan yemi ile beslenmiştir.

I. Kullanılan İlaçlar, Cihazlar ve Araç-Gereçler

I.A. Kullanılan İlaçlar

%3 Nifedipin krem

Nifedipin sıvı formda temin edilerek İstanbul Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda uygun formülasyon ile topikal kullanıma uygun krem formunda hazırlanmıştır (Tablo-3). Nifedipinin ışığa duyarlı olması nedeni ile hazırlanan krem karanlık ortamda koyu renkli ışık geçirmeyen kapta oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

Tablo-3: Nifedipin krem içeriği

| Bileşen: | Yüzde (%) |
|-------------------|-----------|
| Nifedipin | 3 |
| Sıvı parafin | 25 |
| Zeytin yağı | 10 |
| Gliserol | 5 |
| Steril alkol | 1 |
| Setostearil alkol | 0.75 |
| Propilen glikol | 0,4 |
| Distile su | qs 100 |

Plasebo Krem

Kontrol grubuna nifedipin içermeyen plasebo krem uygulanmıştır. Plasebo krem İstanbul Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda uygun formülasyon ile topikal kullanıma uygun krem formunda hazırlanmıştır (Tablo-4). İçerisinde sadece nifedipin bulunmamakta, diğer maddeleri aynı oranda içermektedir.

Tablo-4: Plasebo krem içeriği

| Bileşen | Yüzde (%) |
|-------------------|-----------|
| Sıvı parafin | 25 |
| Zeytin yağı | 10 |
| Gliserol | 5 |
| Steril alkol | 1 |
| Setostearil alkol | 0.75 |
| Propilen glikol | 0,4 |
| Distile su | qs 100 |

Nifedipinin sarı renkli olması nedeniyle, plasebo kreminde tartrazin (farmasötik renklendirici olarak kullanım için onaylanmış azo sarısı boya) eklenmiştir. Plasebo krem de karanlık koşullarda koyu renkli ışık geçirmeyen kapta ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir

Sevofluran:

250 ml likit, inhaler anestezi olarak tek doz kullanılmıştır.

Ürün adı: Sevofluran Liq 1's, **Üretici:** Getz Pharma

I.B. Kullanılan Cihazlar

Hassas terazi: SARTORIUS ED224S
Min:0.001gr, Max:220gr (Şekil-8)



Şekil-8: Hassas terazi

Fotoğraf Makinesi: Canon EOS 600D (Şekil-9)



Şekil-9: Fotoğraf makinesi

I.C. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Steril mavi örtü,
- Steril yeşil örtü,
- Tıraş bıçağı
- Bistüri sapı
- Bistüri
- Makas
- Penset
- Portegü
- Pean
- İnsülin enjektörü
- 2,5 ve 10 cc'lik enjektörler
- Distile su
- Povidon İyot
- Serum fizyolojik ,1000 ml
- 3-0 kesici ipek sütün
- Silikon disk
- Steril pudrasız eldiven, 6.5
- Steril spanç
- Bipolar koter

II. Gruplar

Çalışmada kullanılan 16 adet sıçan rastgele seçim yapılarak 8 adet sıçan deney grubu, 8 adet sıçan kontrol grubu olmak üzere 2 ayrı çalışma grubu oluşturuldu.

Grup 1 (Kontrol Grubu)

Kontrol grubu için 8 adet sıçan rastgele seçildi. Genel anestezi sonrası yağ grefti donör ve alıcı saha tıraşlandı. Yağ grefti alıcı saha üzerindeki cilde bistüri ile insizyonlar uygulandı ve epidermis kısmi olarak uzaklaştırıldı.

Operasyon sonrası günde 1 kez 1 hafta boyunca aynı saatlerde eşit miktarda nifedipin içermeyen plasebo krem alıcı saha üzerine topikal olarak uygulandı. Sıçanlar 6 hafta boyunca ayrı kafeslerde takip edildi. 6. Haftanın sonunda yağ greftleri alıcı sahadan eksizyon ile çıkarıldı ve sıçanlar sakrifiye edildi. Yağ greftleri, ağırlık ve hacim ölçümleri yapıldıktan sonra histopatolojik incelemeye gönderildi.

Grup 2 (Deney Grubu)

Deney grubu için 8 adet sıçan rastgele seçildi. Genel anestezi sonrası yağ grefti donör ve alıcı saha tıraşlandı. Yağ grefti alıcı saha üzerindeki cilde bistüri ile insizyonlar uygulandı ve epidermis kısmi olarak uzaklaştırıldı. Operasyon sonrası günde 1 kez 1 hafta boyunca aynı saatlerde eşit miktarlarda %3 oranında nifedipin içeren krem greft alıcı saha üzerine topikal olarak uygulandı. Sıçanlar 6 hafta boyunca ayrı kafeslerde takip edildi. 6. Haftanın sonunda yağ greftleri alıcı sahadan eksizyon ile çıkarıldı ve sıçanlar sakrifiye edildi. Yağ greftleri, ağırlık ve hacim ölçümleri yapıldıktan sonra histopatolojik incelemeye gönderildi.

III. Cerrahi Yöntem

Cerrahi işlemin tüm basamakları, sıçanlara 250 ml inhaler sevofluran ile uygulanan genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anesteziyi takiben yağ grefti donör alanı olarak belirlenen sağ inguinal bölge, alıcı alan olarak belirlenen skalp bölgesi ve yağ greftinin yerleştirilmesi için insizyon uygulanacak olan ense bölgesi tıraşlanarak kıllardan temizlendi (Şekil-10 ve Şekil-11).

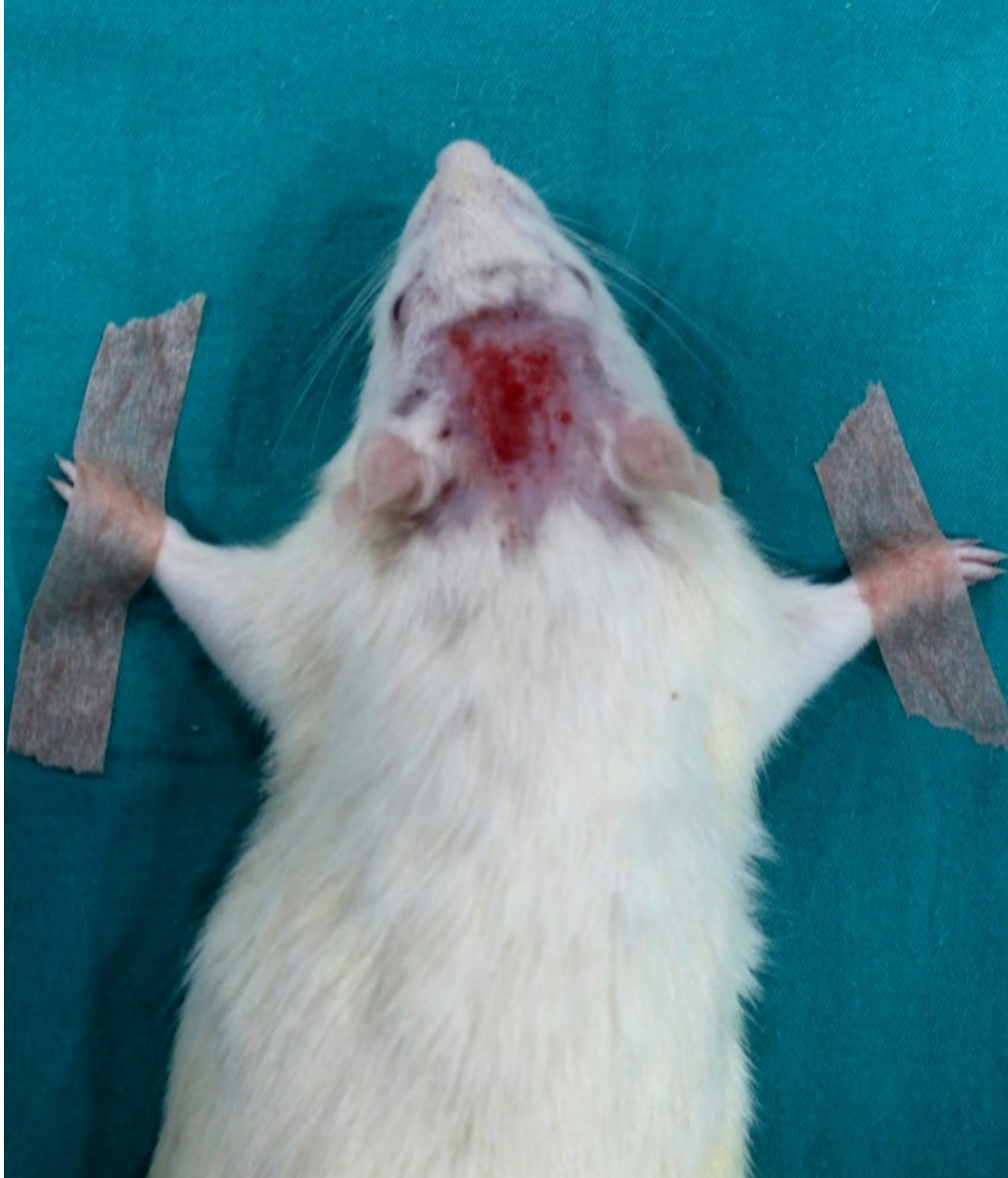


Şekil-10: Alıcı sahanın tıraşlanması.



Şekil-11: Donör alanın tıraşlanması.

Tıraşlama ve temizlik sonrası skalpteki epidermis tabakasına bistüri yardımı ile aralıklı yüzeysel insizyonlar uygulanarak epidermis tabakası kısmi olarak uzaklaştırıldı ve temizlik işlemleri tekrarlandı (Şekil-12).

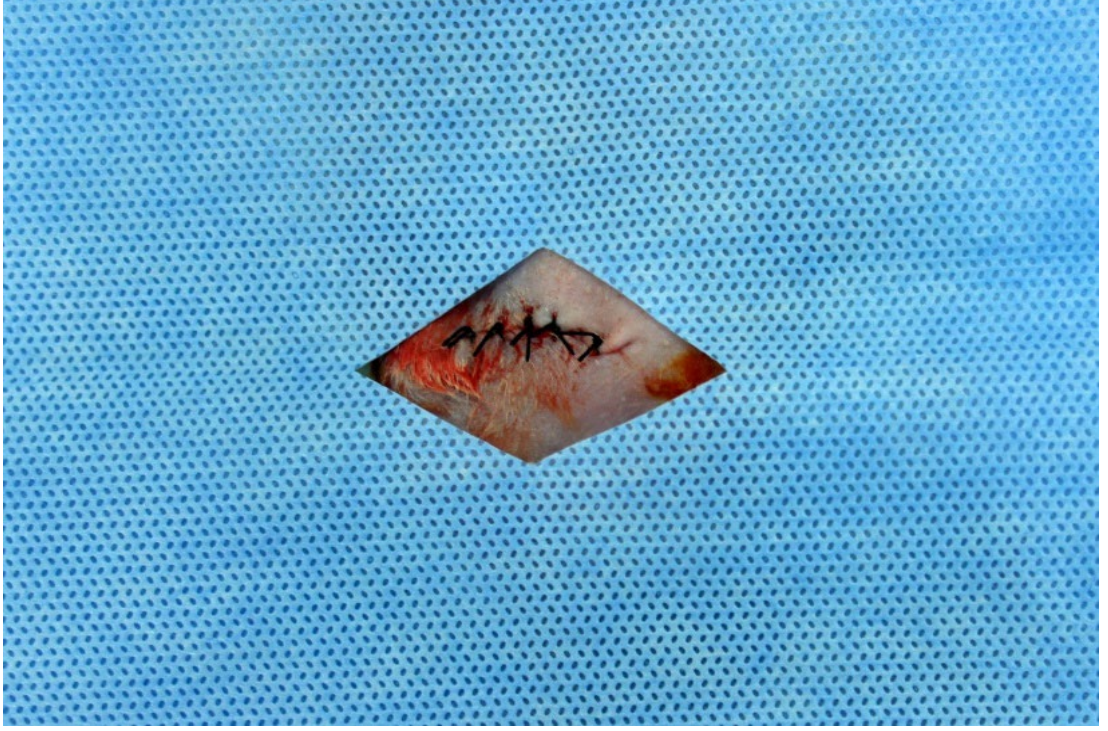


Şekil-12: Alıcı saha olarak belirlenen skalp bölgesindeki epidermal tabakanın kısmi olarak uzaklaştırılması.

Sıçanlar supin pozisyonda 4 ekstremiteden tespit edilerek donör saha olan inguinal alana povidon iyot uygulandı. Povidon iyot kuruduktan sonra serum fizyolojik ile temizlendi. Takiben steril delikli örtü ile örtüldü. İnguinal bölgeye yapılan insizyon sonrası künt diseksiyon ile yağ grefti olarak kullanılacak yağ yastıkçığına ulaşıldı (Şekil-13). Yağ grefti çevredeki nörovasküler yapılara zarar vermeden künt diseksiyonla ve atravmatik teknik ile alındı. Alınan yağ greftleri serum fizyolojik emdirilmiş steril spanç içerisinde muhafaza edildi. Hemostaz sağlandıktan sonra donör alandaki insizyon 3-0 keskin iğneli ipek ile onarıldı (Şekil-14).



Şekil-13: Yağ grefti olarak kullanılan sağ inguinal alandaki yağ yastıkçığı.

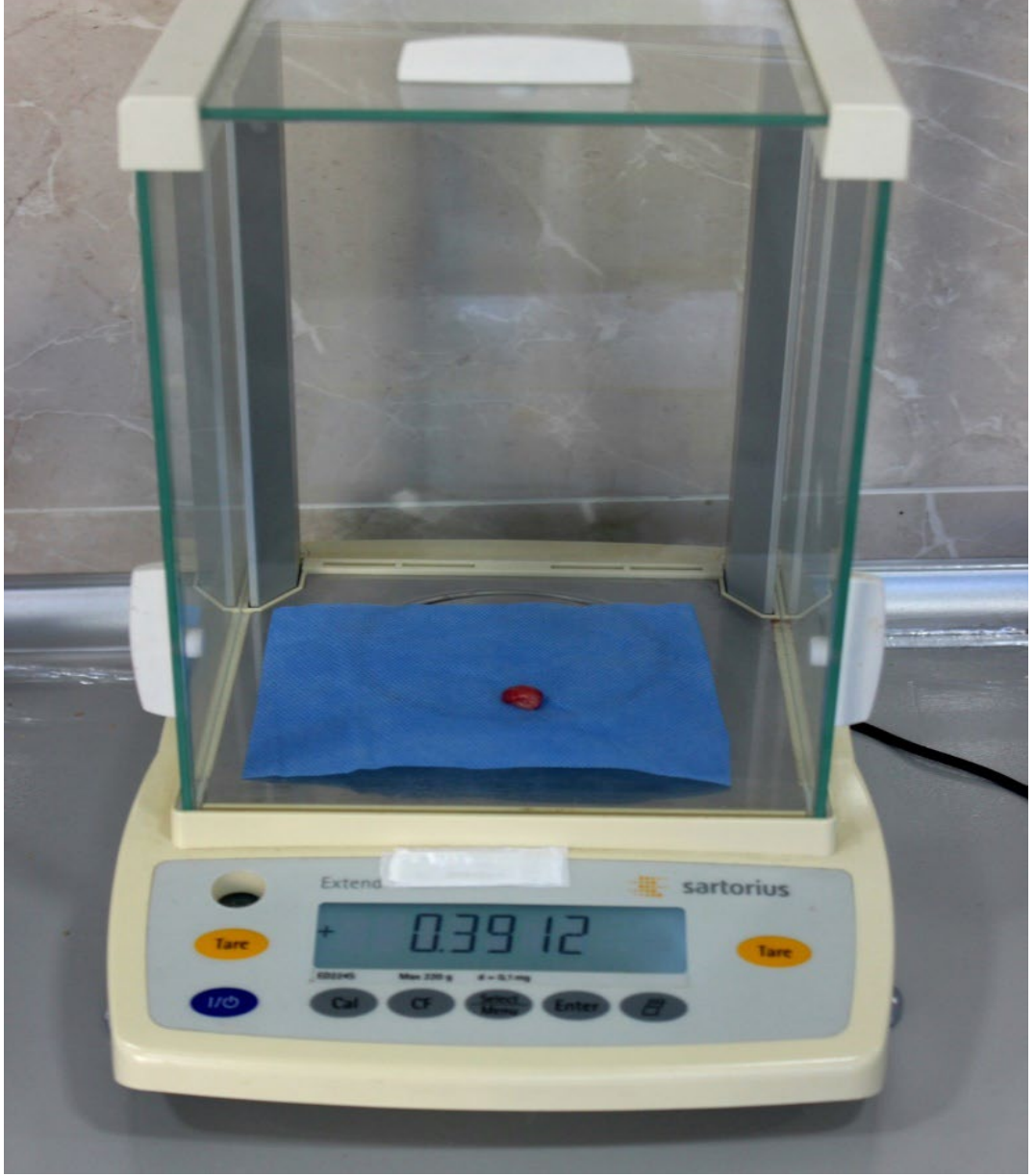


Şekil-14: Sağ inguinal alandaki insizyonun 3-0 keskin iğneli ipek ile onarımı.



Şekil-15: İnguinal alandan eksize edilen yağ greftinin görünümü.

İnguinal alandan alınan yağ greftlerinin ağırlığı hassas terazi ile miligram (mg) biriminde ölçülerek kayıt altına alındı (Şekil-16).



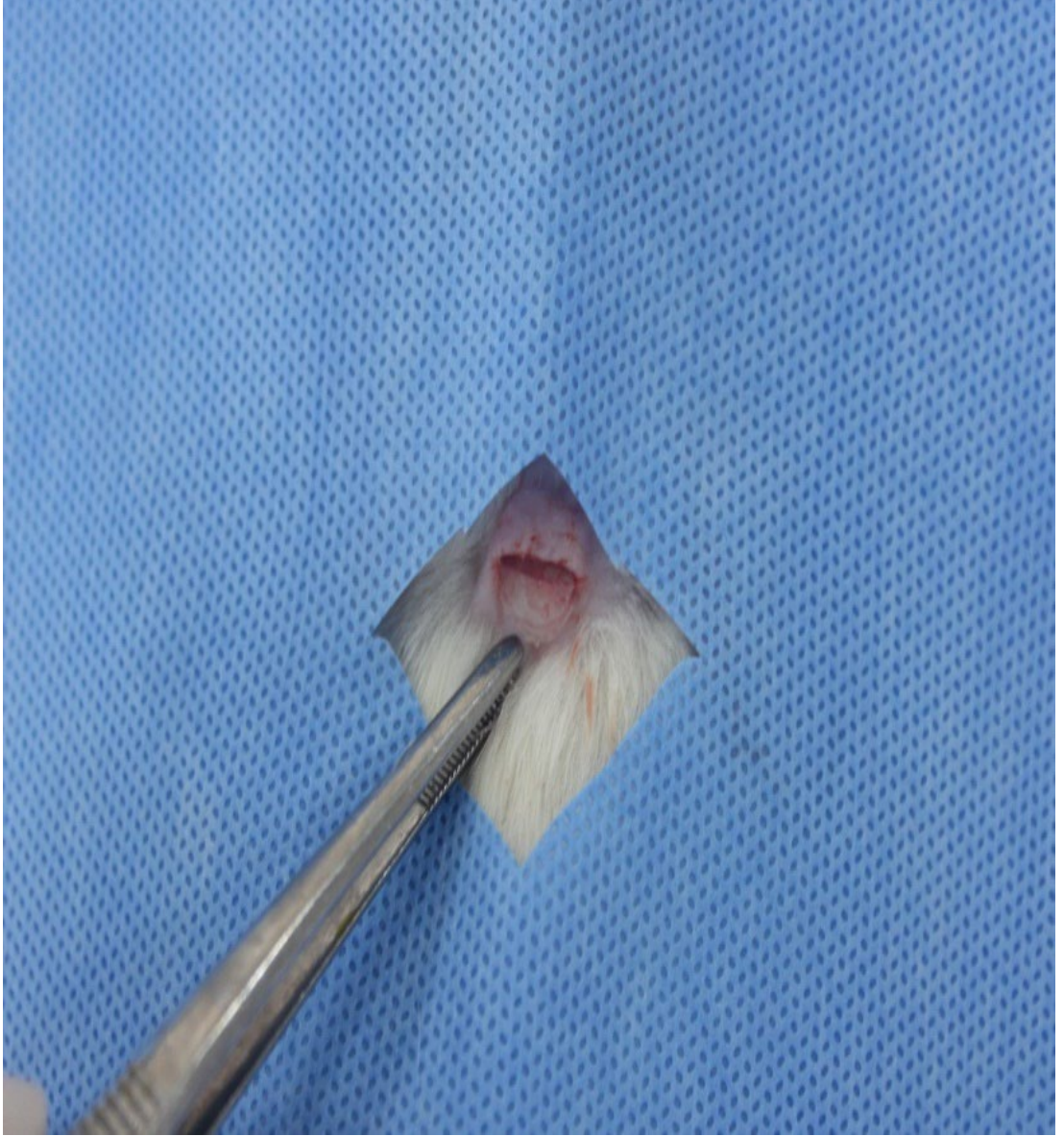
Şekil-16: Yağ greftlerinin hassas terazi ile ağırlık ölçümünün yapılması.

Yağ greftlerinin hacim değerleri, taşıma yöntemi ile mililitre (ml) biriminde ölçülerek kayıt altına alındı. 2,5 ml'lik enjektörlerdeki serum fizyolojik içerisinde yağ greftleri konuldu, sonrasında taşan hacim insülin enjektörlerine aktarılarak hacim ölçümü gerçekleştirildi (Şekil-17).

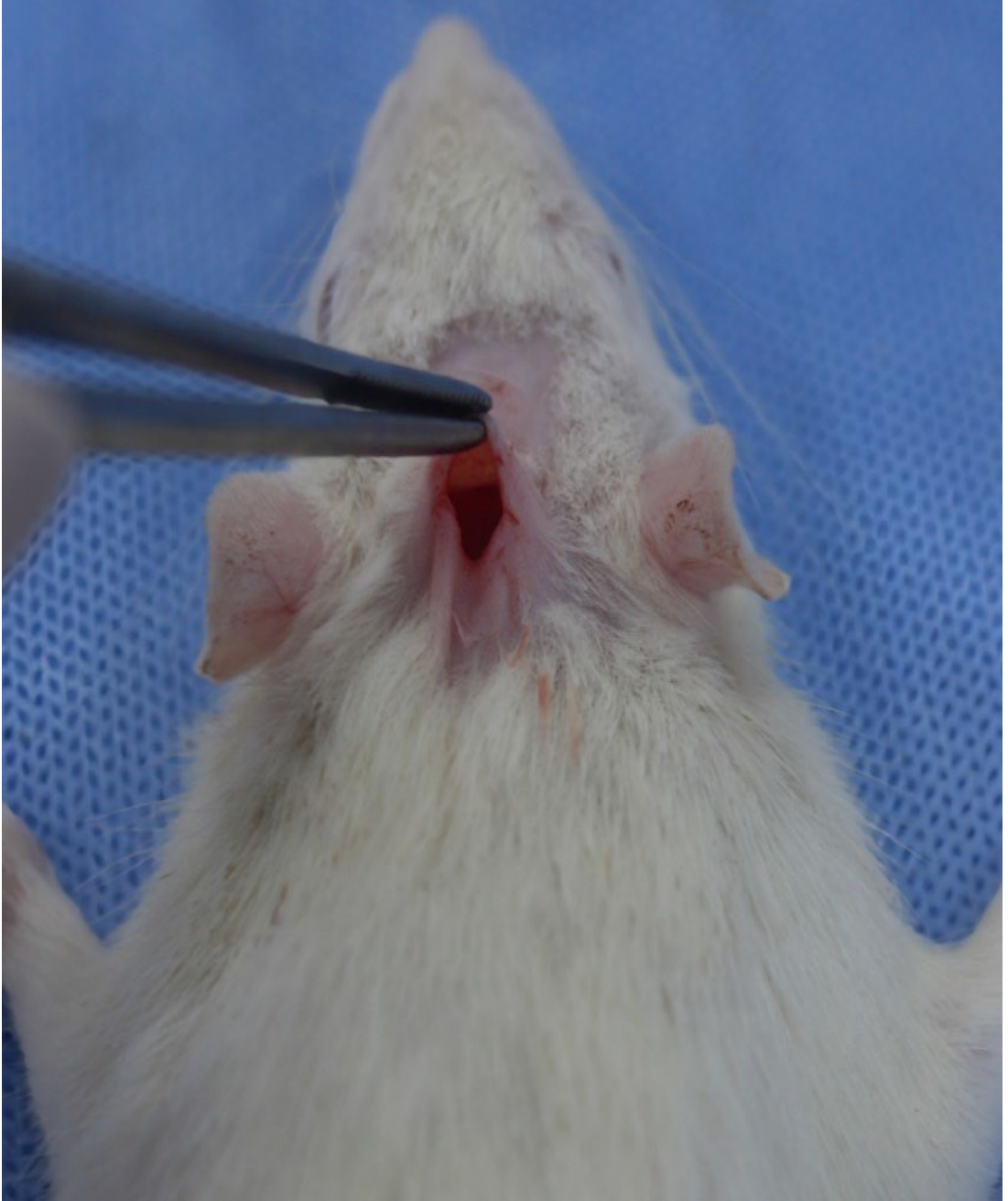


Şekil-17: Yağ grefti hacminin taşıma yöntemi ile ölçümü.

Ağırlık ve hacim ölçümü işlemleri tamamlanan yağ greftleri, alıcı saha hazırlığı yapılırken serum fizyolojik emdirilmiş spanç içerisinde muhafaza edildi. Donör saha sütürasyonu, yağ greftlerinin ağırlık ve hacim ölçümleri tamamlandıktan sonra sıçanlar pron pozisyona alınarak tekrar 4 ekstremiteden sabitlendi. Alıcı saha olarak belirlenen skalp bölgesi ve alıcı sahaya ulaşmak için insizyon yapılacak ense bölgesi povidon iyot ile temizlendi. Povidon iyot kuruduktan sonra serum fizyolojik ile temizlendi. Takiben steril delikli mavi örtü ile örtüldü. Sıçanların ense bölgesinden transvers insizyon yapıldı. Künt diseksiyon ile skalp süperioruna ulaşılarak yağ greftleri için poş hazırlandı. Poşların eşit büyüklükte olması için aynı boyutlara sahip yumuşak silikon diskler kullanıldı (Şekil-18 ve Şekil-19).



Şekil-18: Alıcı sahadaki poşların boyutlarının, eşit ölçülerdeki silikon diskler yardımıyla standardize edilmesi.



Şekil-19: Alıcı sahada yağ greftinin yerleştirileceği poşun görünümü.

Yağ greftleri aynı büyüklükte hazırlanan poşlara atravmatik teknik ile yerleştirildi. Hemostaz sağlandıktan sonra alıcı saha 3-0 kesici ipek ile onarıldı (Şekil-20).



Şekil-20: Yağ greftinin alıcı saha olarak hazırlanan skalpteki poşa yerleştirilmesi ve insizyon hattının 3-0 kesici ipek ile onarımı.

IV. Operasyon Sonrası Takip ve İlaç Uygulaması

Sıçanlar 6 hafta boyunca takip edildi. Takip süreci tamamlanana kadar bütün sıçanlar ayrı kafeslere konularak izlendi. Operasyon sonrası ilk 7 gün boyunca her iki gruptaki sıçanlara ilaç uygulaması yapıldı. Deney grubunda bulunan sıçanlardaki yağ greftinin yerleştirildiği alıcı saha üzerine, %3 oranında nifedipin içeren krem eşit miktarlarda topikal olarak uygulandı. Kontrol grubunda bulunan sıçanlardaki yağ greftinin yerleştirildiği alıcı saha üzerine nifedipin içermeyen plasebo krem eşit miktarda topikal olarak uygulandı. Takip süreci boyunca sıçanların tümü sağlıklıydı, sıçanlarda kayıp olmadı, cerrahi işlem ve ilaç uygulaması ilişkili herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

V. Çalışmanın Sonlandırılması

6. Haftanın sonunda sıçanlara tekrar genel anestezi verilerek yağ greftleri uygulandığı alıcı sahadan eksize edildi. Eksizyon öncesinde yağ greftleri alıcı sahada makroskopik olarak incelendi (Şekil-21). Eksizyon sonrasında sıçanlar genel anestezi altında sakrifiye edildi. Eksize edilen yağ greftlerinin ağırlıkları hassas terazi ile hacim ölçümleri ise aynı taşıma yöntemi ile tekrar yapılarak kayıt altına alındı. Takiben yağ greftleri histopatolojik incelemeye gönderildi.



Şekil-21: 6.Haftanın sonunda henüz eksize edilmemiş yağ greftinin alıcı sahadaki görünümü.

VI. Histopatolojik Yöntem

Eksize edilen yağ greftleri %10'luk formaldehit içerisinde konularak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Örnekler önce rutin doku takibine alındı, sonra usulüne uygun şekilde parafin bloğa gömüldü. Parafin bloklar bir süre dondurulduktan sonra mikrotom (Leica RM2255) ile 3 µm kalınlığında kesitler halinde lamlara alındı. Bu kesitler 60°C sıcaklıkta etüvde bekletilerek deparafinize edildi. Ardından Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı. Boyanmış kesitler artan etanol konsantrasyonlarında kurutularak her biri 2 dakika olmak üzere 3 kez ksilen ile işleme tabi tutuldu ve ksilen bazlı bir ortamla sabitlendi. Ardından lamlar Sakura Tissue-Tek Film cihazına (lam kapama cihazı) kapatılarak mikroskopta incelenmek üzere hazırlandı. Tüm preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Tokyo,

Japonya) x400 oküler büyütmeye incelendi. İnceleme sırasında özellikli izlenen bulgular fotoğraflandı.

VI. A. Histopatolojik Analiz

Histopatolojik analiz için literatürdeki çalışmalar baz alınarak 6 parametre belirlendi (143,144). Kist ve vakuol oluşumu, fibrozis ve diğer bağ dokusu bileşenlerinin varlığı, kronik inflamasyon, yağ dokusu bütünlüğü, yağ nekrozu, yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı değerlendirilen parametreler arasında yer aldı. Değerlendirilen parametreler etkilenme şiddetine göre 0'dan 3'e kadar derecelendirildi. Yağ dokusunun bütünlüğü; 0= bütünlük tam, 1=hafif derecede bozulma, 2= orta derecede bozulma, 3=belirgin derecede bozulma olmak üzere, yağ dokusunun bütünlüğünün bozulma şiddetine göre derecelendirildi. Diğer bütün parametreler için; 0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= yoğun olmak üzere derecelendirme yapıldı.

VII. İstatiksel Yöntem

İstatiksel değerlendirme için çalışma öncesi ve sonrasında tanımlayıcı veriler kaydedildi. Veriler, SPSS 25.0 paket programı (IBM Corp. Released (2017) IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. IBM Corp., Armonk, NY.) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan ve min-max değerleri ile sunuldu. Verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadıklarını tespit etmek amacı ile Shapiro-Wilk testi uygulandı. Çalışmada ölçümlerin çalışma gruplarında farklılığının incelenmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Her iki grupta ön ve son ölçüm düzeylerinin farklılığının belirlenmesi için Wilcoxon İşaret testi karşılaştırma testi kullanıldı. Ağırlık ve hacim ölçümlerinin morfometrik değerlendirmeler üzerindeki etkisinin gösterilmesi için Spearman korelasyonu kullanıldı. Çalışmadaki tüm analizler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

I. Makroskobik Bulgular

Yağ greftlerinin ağırlık ve hacim değerleri, çalışmanın başlangıcında yağ grefti donör sahadan eksize edildiğinde ve 6. Hafta sonunda çalışma sonlandırılırken alıcı sahadan eksize edildiğinde ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol grubundaki yağ greftlerinde ağırlık ve hacim kaybının deney grubuna kıyasla daha yüksek miktarlarda olduğu izlendi (Tablo-5).

Tablo-5: Deney ve kontrol grubundaki yağ greftlerinin çalışma öncesi ve sonrasındaki ağırlık ve hacim ölçüm değerleri

| Gruplar | Greft Ağırlığı Önce (Mg) | Greft Ağırlığı Sonra (Mg) | Greft Hacmi Önce (MI) | Greft Hacmi Sonra (MI) |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Deney Grubu | | | | |
| D1 | 537.9 | 302.4 | 0.61 | 0.4 |
| D2 | 464.0 | 288.3 | 0.45 | 0.29 |
| D3 | 391.2 | 293.9 | 0,38 | 0.3 |
| D4 | 437.0 | 295.7 | 0.44 | 0.32 |
| D5 | 423.3 | 248.3 | 0,39 | 0.25 |
| D6 | 503.3 | 397.7 | 0,54 | 0.42 |
| D7 | 849.3 | 590.5 | 0.76 | 0.69 |
| D8 | 460.0 | 249.6 | 0,44 | 0.26 |
| Kontrol Grubu | | | | |
| K1 | 531.2 | 108.5 | 0,58 | 0,09 |
| K2 | 431.4 | 96.7 | 0,43 | 0.08 |
| K3 | 332.8 | 55.8 | 0,31 | 0.06 |
| K4 | 461.0 | 114.4 | 0.51 | 0,12 |
| K5 | 578.2 | 164.6 | 0,64 | 0,2 |
| K6 | 466.9 | 132.1 | 0,48 | 0,14 |
| K7 | 668.3 | 168.0 | 0,7 | 0,2 |
| K8 | 1709.5 | 480.4 | 1,93 | 0,51 |

Çalışmanın sonunda deney grubundaki sıçanlara uygulanan yağ greftlerinin makroskobik olarak incelenmesi sonucunda greftlerde gözle görülür damarlanma artışı olduğu, greft bütünlüğünün korunduğu ve greftlerin daha immobilize olduğu izlendi (Şekil-22).



Şekil-22: Yağ greftinde makroskopik olarak izlenen damarlanma artışı ve greft bütünlüğü

I.A Makroskopik Bulguların İstatiksel Analizi

Tablo-6: Gruplara göre yağ greftlerinin ağırlık ve hacim değerlerinin dağılımı

| | Grup | | | | | | p |
|----------------------------------|---------------------|-------|-------------|---------------------|--------|--------------|--------------|
| | Deney | | | Kontrol | | | |
| | X \pm s.s. | μ | min-max | X \pm s.s. | μ | min-max | |
| Greft ağırlığı önce (mg) | 508,25 \pm 145,16 | 462 | 391,2-849,3 | 647,41 \pm 440,74 | 499,05 | 332,8-1709,5 | 0,44 |
| Greft ağırlığı sonra (mg) | 333,3 \pm 113,69 | 294,8 | 248,3-590,5 | 165,06 \pm 132,51 | 123,25 | 55,8-480,4 | 0,01* |
| Greft hacmi önce (ml) | 0,50 \pm 0,13 | 0,45 | 0,38-0,76 | 0,7 \pm 0,51 | 0,55 | 0,31-1,93 | 0,46 |
| Greft hacmi sonra (ml) | 0,37 \pm 0,14 | 0,31 | 0,25-0,69 | 0,18 \pm 0,15 | 0,13 | 0,06-0,51 | 0,01* |

Çalışma öncesinde deney ve kontrol gruplarındaki greftlerin ağırlık ve hacim değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma sonrasında deney grubundaki greftlerin ağırlık ve hacim değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.01), (Tablo-6)

Tablo-7: Deney grubundaki greftlerin çalışma öncesi ve sonrası ölçüm değerlerinin incelenmesi

| Grup | Ölçüm | Ölçüm | | | | | | Değişim (Δ) | p |
|--------------|----------------------------|-------------------|------|-------------|------------------|-------|-------------|----------------|--------------|
| | | Önce | | | Sonra | | | | |
| | | X±s.s. | μ | min-max | X±s.s. | μ | min-max | | |
| | Greft ağırlığı (mg) | 508,25 ±145,16 | 462 | 391,2-849,3 | 333,3 ±113,69 | 294,8 | 248,3-590,5 | 66% | 0,01* |
| Deney | Greft hacmi (ml) | 0,50 ±0,13 | 0,45 | 0,38-0,76 | 0,37 ±0,14 | 0,31 | 0,25-0,69 | 74% | 0,01* |

Değişim (Δ)= başlangıç ölçümüne göre son ölçümün olduğu düzey

Deney grubunda, çalışma sonundaki greft ağırlığı düzeyi, çalışma öncesi düzeyin %66'sı olarak tespit edilmiştir. (p=0,01). Çalışma sonundaki greft hacmi düzeyi ise çalışma öncesi düzeyin %74' ü olarak bulunmuştur (p=0,01), (Tablo-7).

Tablo-8: Kontrol grubundaki greftlerin çalışma öncesi ve sonrası ölçüm değerlerinin incelenmesi

| Grup | Ölçüm | Ölçüm | | | | | | Değişim (Δ) | p |
|----------------|----------------------------|-------------------|--------|--------------|-------------------|--------|------------|-------------|--------------|
| | | Önce | | | Sonra | | | | |
| | | X±s.s. | μ | min-max | X±s.s. | μ | min-max | | |
| | Greft ağırlığı (mg) | 647,41 ±440,74 | 499,05 | 332,8-1709,5 | 165,06 ±132,51 | 123,25 | 55,8-480,4 | 19% | 0,01* |
| Kontrol | Greft hacmi (ml) | 0,70 ±0,51 | 0,55 | 0,31-1,93 | 0,18 ±0,15 | 0,13 | 0,06-0,51 | 26% | 0,01* |

Değişim (Δ)= başlangıç ölçümüne göre son ölçümün olduğu düzey

Kontrol grubunda, çalışma sonundaki greft ağırlığı düzeyi çalışma öncesi düzeyin %19'u olarak tespit edilmiştir (p=0,01). Çalışma sonrası greft hacmi düzeyi ise çalışma öncesi düzeyin %26'sı olarak bulunmuştur (p=0,01), (Tablo-8).

Tablo-9: Deney ve kontrol grubundaki greftlerin ağırlık ve hacim değişim düzeylerinin incelenmesi

| Ölçüm | Grup | | p |
|-----------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| | Deney X±s.s. | Kontrol X±s.s. | |
| Greft ağırlığı Değişim (Δ) | 66%±7% | 19%±4% | 0,01* |
| Greft hacmi Değişim (Δ) | 74%±8% | 26%±6% | 0,01* |

Değişim (Δ)= başlangıç ölçümüne göre son ölçümün olduğu düzey

Greft ağırlık ve hacim değerlerinin değişim düzeyleri (başlangıç ölçümüne göre son ölçümün olduğu düzey) deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,01), (Tablo-9).

II. Histopatolojik Bulgular

Yağ greftlerinde histopatolojik olarak kist ve vakuol oluşumu, fibrozis, kronik inflamasyon, yağ dokusu bütünlüğü, yağ nekrozu ve yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı olmak üzere 6 parametre değerlendirilmiştir (Şekil-23-29). Yağ dokusu bütünlüğü; 0= bütünlük tam,1=hafif derecede bozulma, 2=orta derecede bozuma, 3=belirgin derecede bozulma olmak üzere yağ dokusunun bütünlüğünün bozulma şiddetine göre derecelendirilmiştir. Diğer bütün parametreler için; 0=yok,1=hafif,2 orta,3= yoğun olmak üzere derecelendirme yapılmıştır (Tablo-10).

Tablo-10: Deney ve kontrol grubundaki greftlerin histopatolojik özellikleri

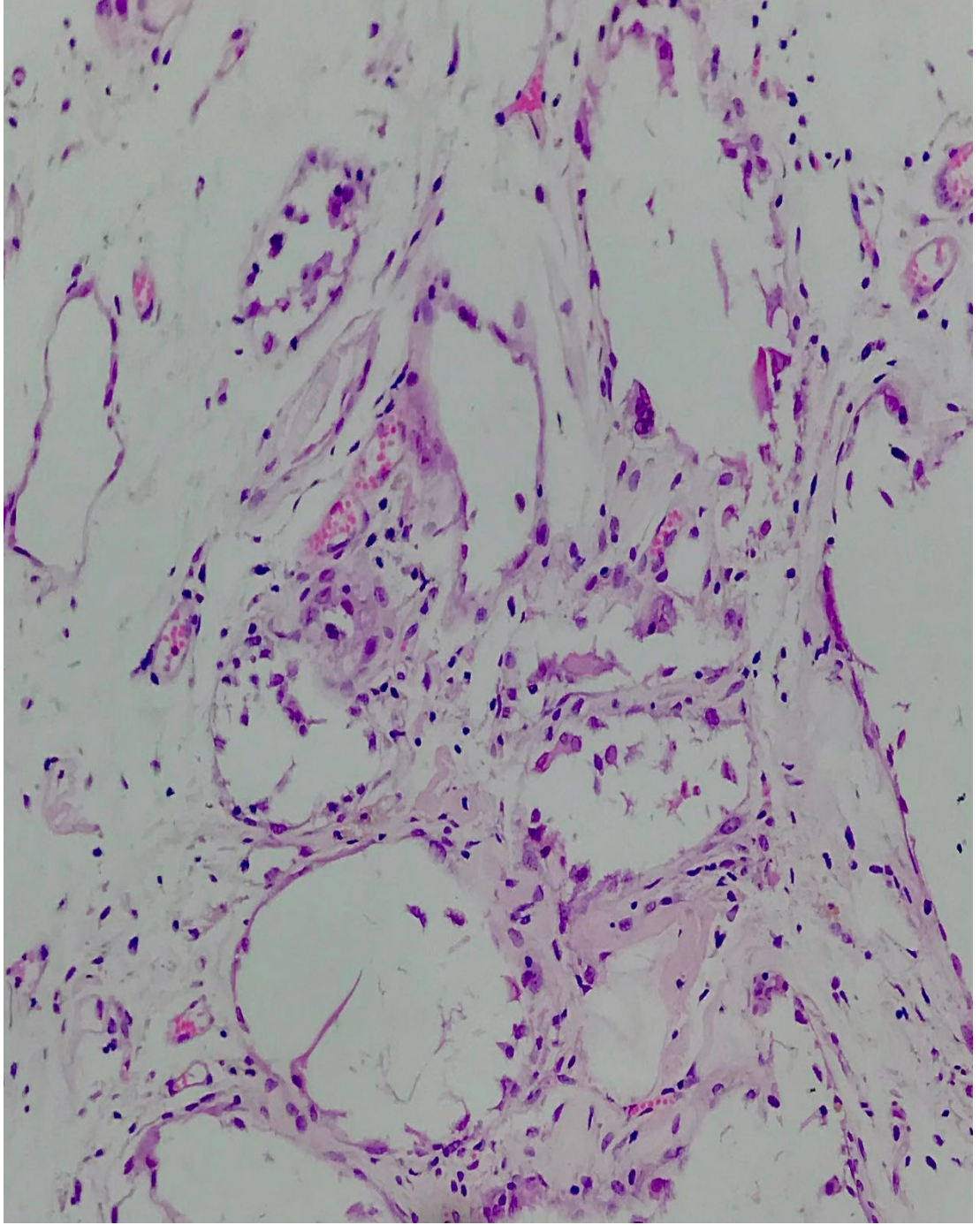
| | Kist/vakuol oluşumu | Fibrozis | Kronik inflamasyon | Yağ dokusu bütünlüğü | Yağ nekrozu | Yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı |
|----|---------------------|----------|--------------------|----------------------|-------------|--|
| D1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| D2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| D3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| D4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| D5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| D6 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| D7 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| D8 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| K1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| K2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 |
| K3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| K4 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| K5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| K6 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| K7 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| K8 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 |

II. A. Histopatolojik Bulguların İstatiksel Analizi

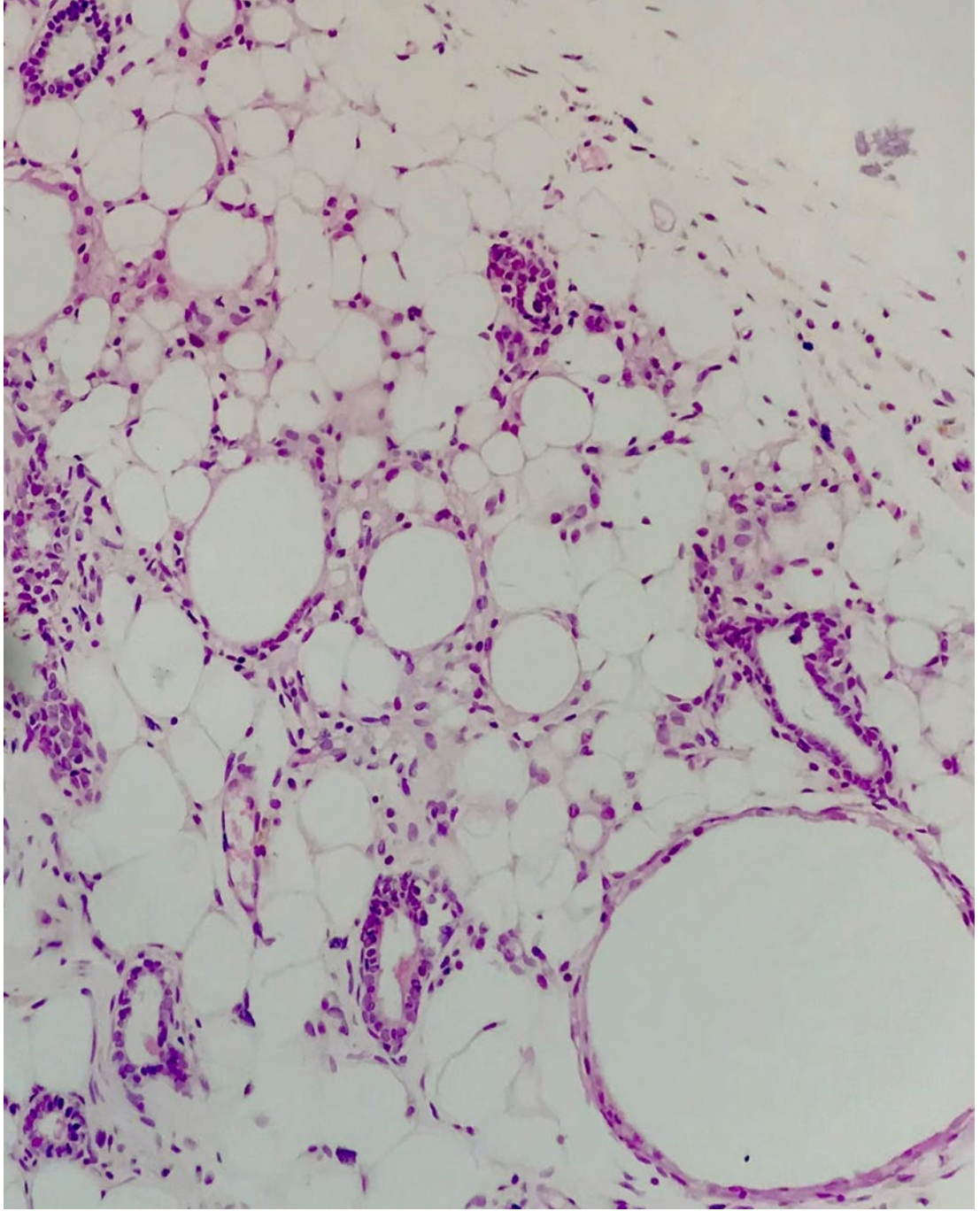
Tablo-11: Gruplara göre histopatolojik özelliklerin dağılımı

| | Grup | | | | | | p |
|---|-----------|-----|---------|-----------|-----|---------|--------------|
| | Deney | | | Kontrol | | | |
| | X±s.s. | μ | min-max | X±s.s. | μ | min-max | |
| Kist ve vakuollerin varlığı | 1,38±0,74 | 1 | 1-3 | 2,38±0,92 | 3 | 1-3 | 0,04* |
| Fibrozis | 1,25±0,46 | 1 | 1-2 | 2,13±0,83 | 2 | 1-3 | 0,03* |
| Kronik inflamasyon | 1,63±0,74 | 1,5 | 1-3 | 2,25±0,71 | 2 | 1-3 | 0,10 |
| Yağ dokusu bütünlüğü | 1,50±0,53 | 1,5 | 1-2 | 2,38±0,74 | 2,5 | 1-3 | 0,02* |
| Yağ nekrozu varlığı | 1,13±0,64 | 1 | 0-2 | 1,88±0,83 | 2 | 1-3 | 0,08 |
| Yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı | 1,13±0,64 | 1 | 0-2 | 1,88±0,64 | 2 | 1-3 | 0,04* |

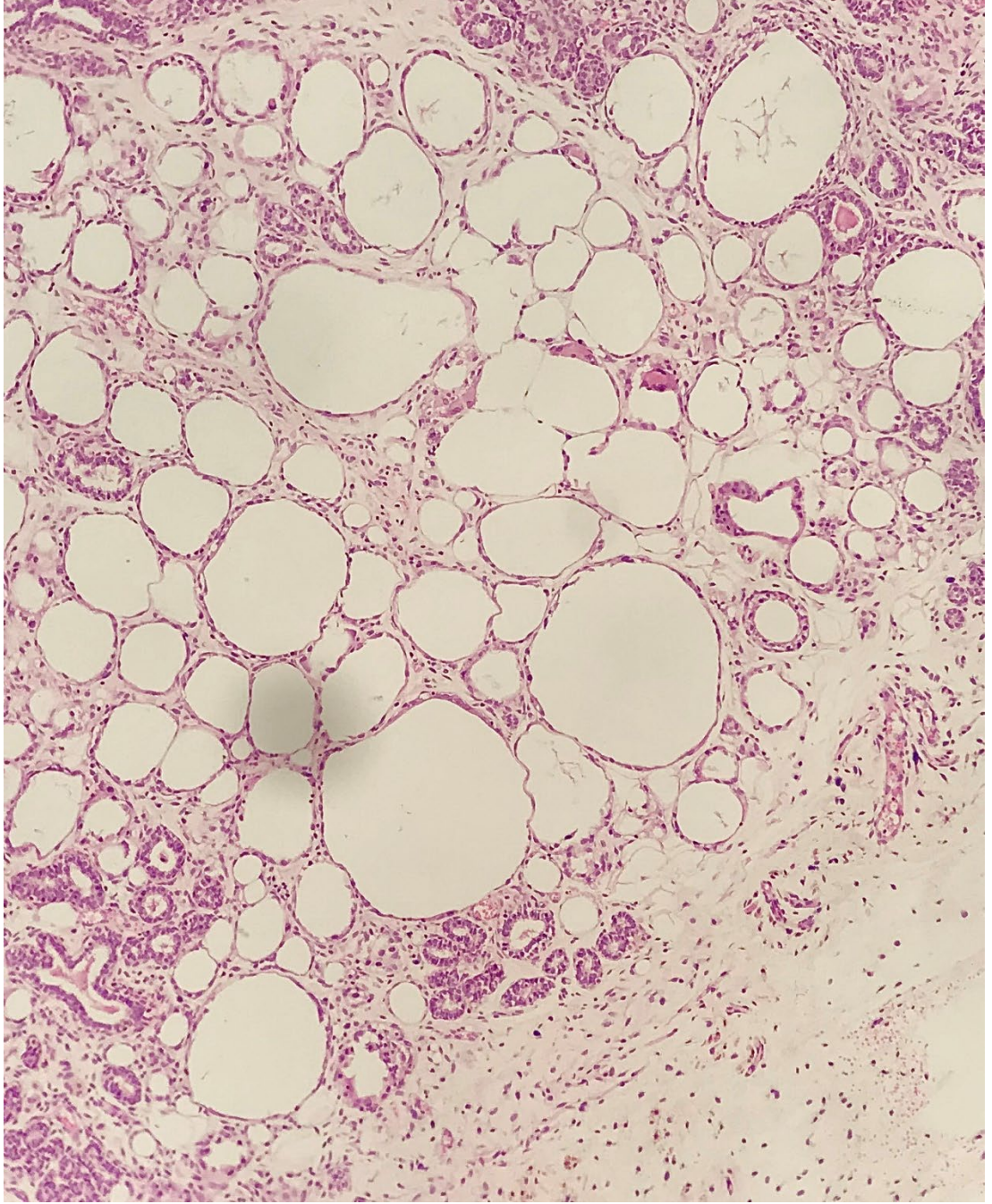
Yapılan istatiksel analiz sonucunda kronik inflamasyon ve yağ nekrozu düzeylerinde deney ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Kist ve vakuol oluşumu (p=0,04), fibrozis (p=0,03), yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı (p=0,04), kontrol grubunda, deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yağ dokusu bütünlüğünün; deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,02), (Tablo-11).



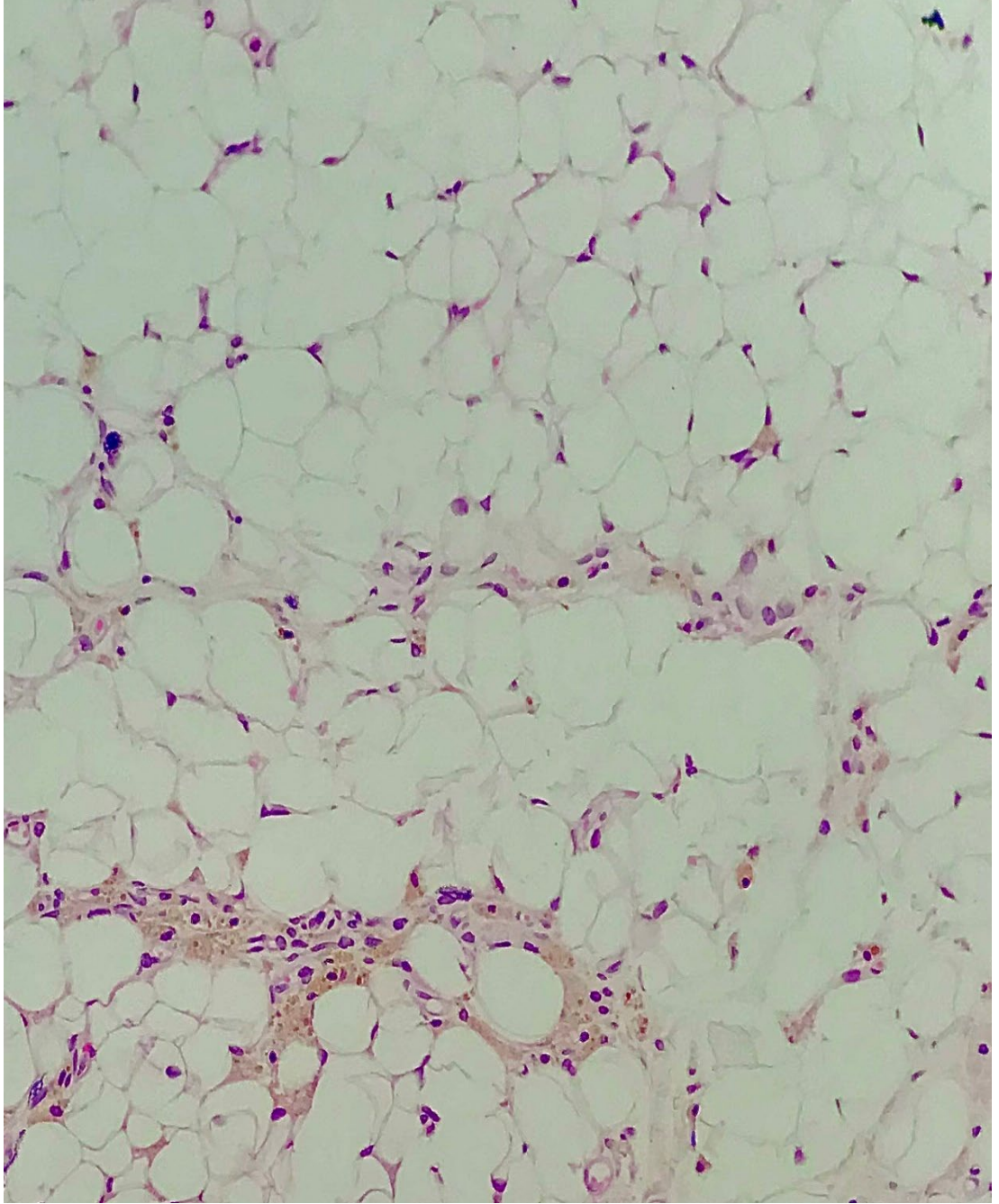
Şekil-23: Kontrol grubuna ait yağ greftinde yağ nekrozu izlenmektedir.



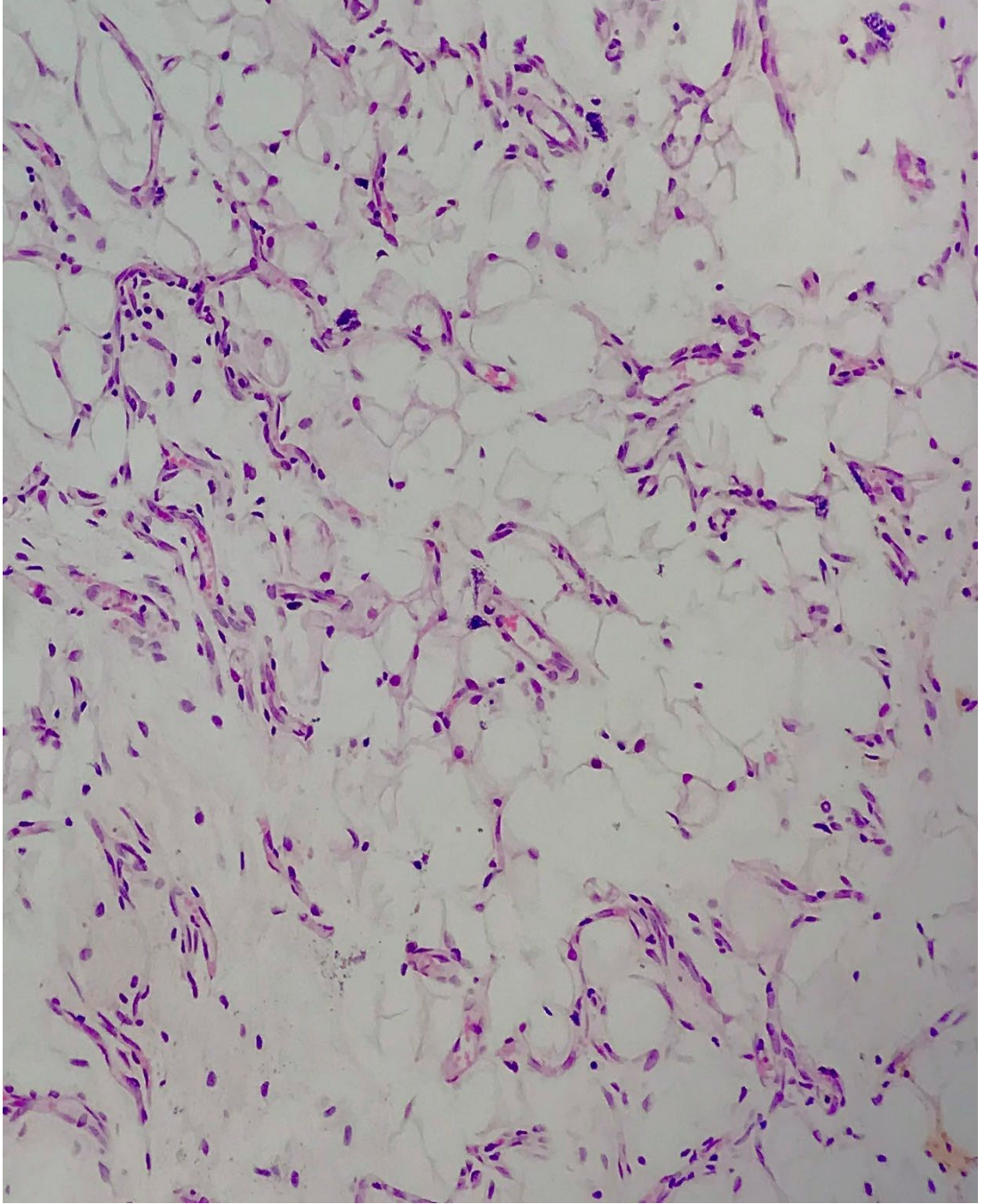
Şekil-24: Kontrol grubuna ait yağ greftinde kist ve vakuol oluşumu izlenmektedir.



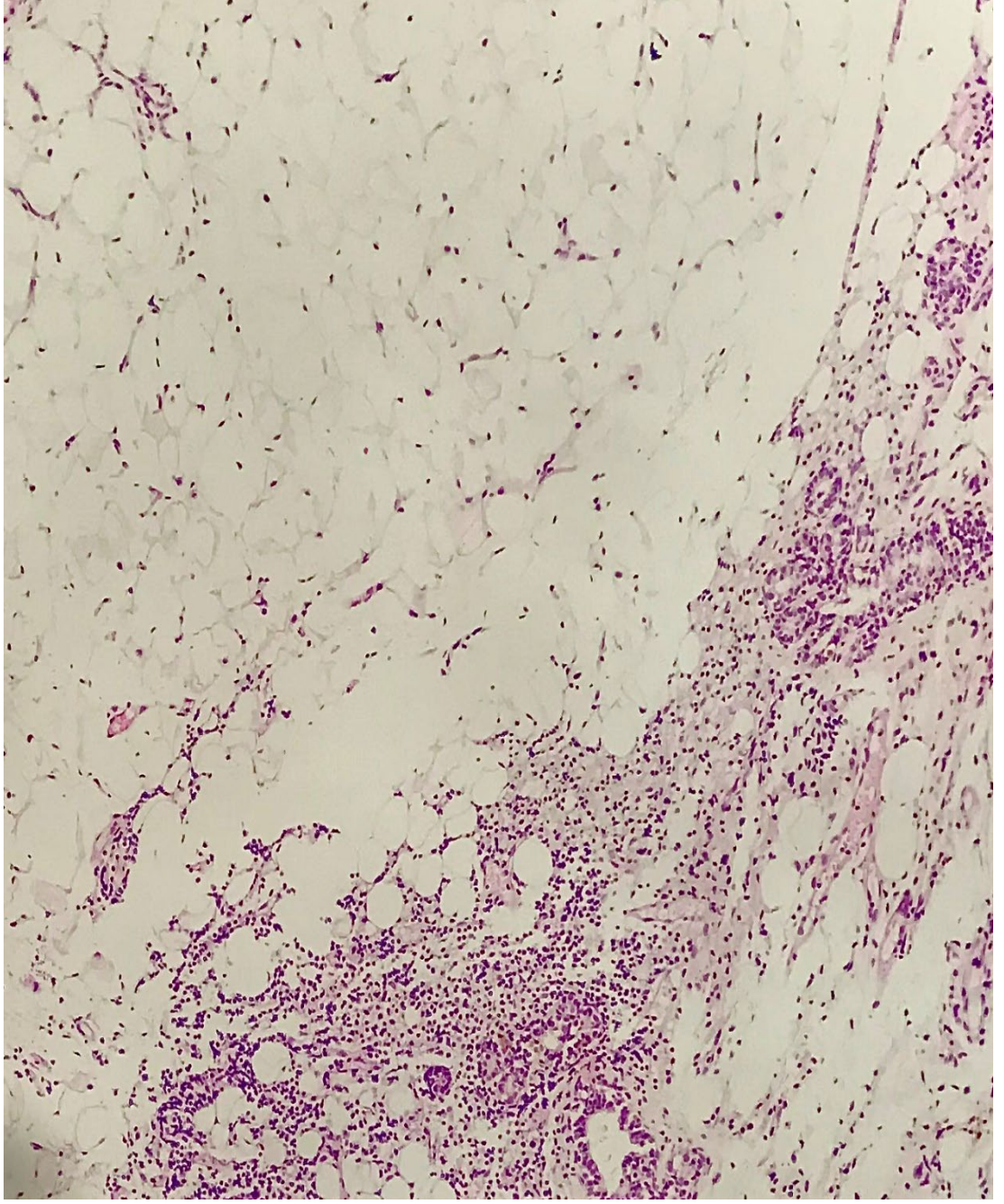
Şekil-25: Kontrol grubuna ait yağ greftinde yoğun kist/vakuol oluşumu ve yoğun kronik inflamasyon izlenmektedir.



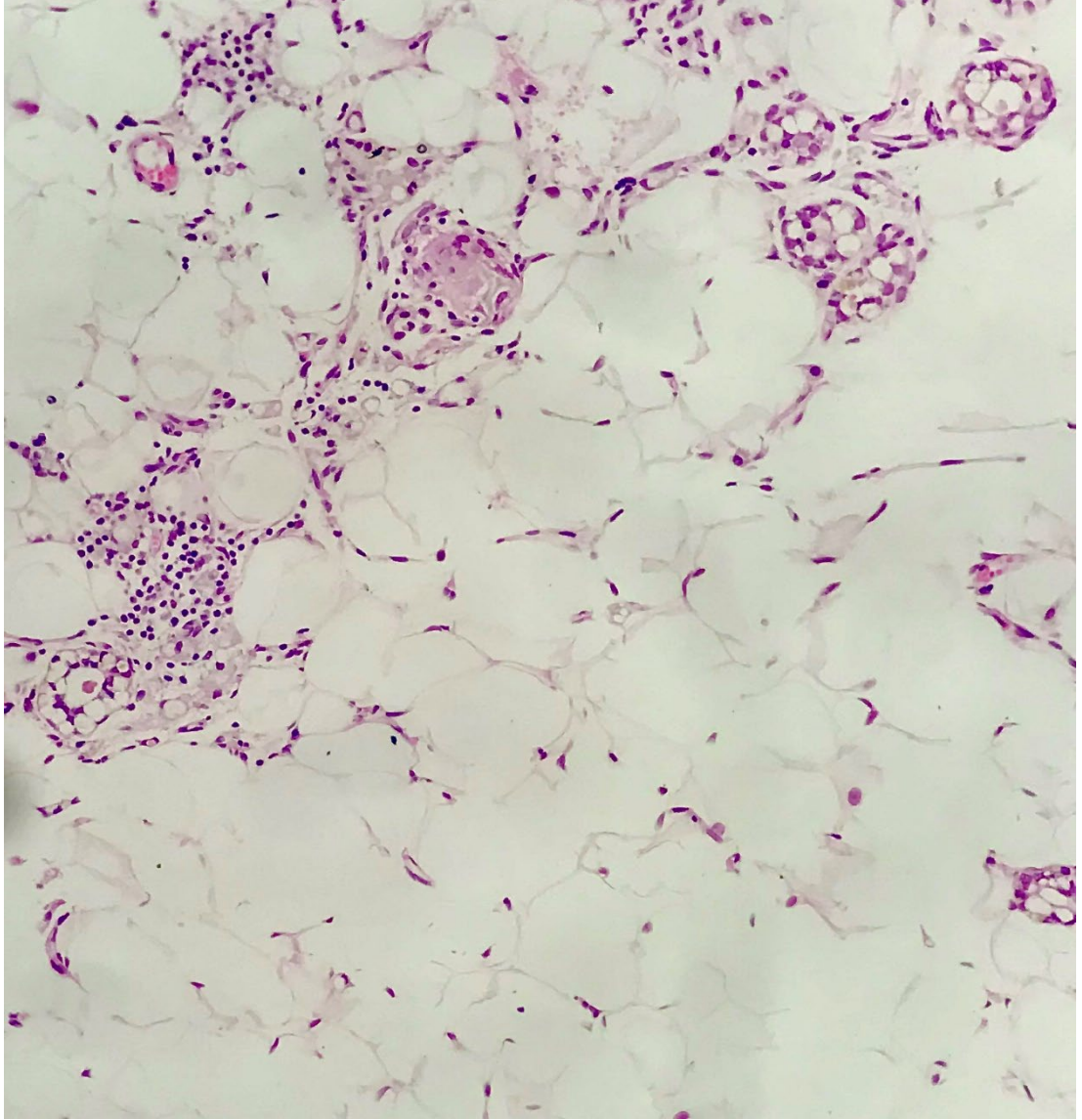
Şekil-26: Deney grubuna ait yağ greftindeki yağ doku bütünlüğünün korunduğu görülmektedir (Bağ dokuda minimal artış izlenmektedir).



Şekil-27: Deney grubuna ait yağ greftinde hafif derecede kronik inflamasyon ve neovaskülarizasyon odakları izlenmektedir.



Şekil-28: Kontrol grubuna ait yağ greftinde yoğun kronik inflamasyon ve bağ dokusunda yoğun artış izlenmektedir.



Şekil-29: Kontrol grubuna ait yağ greftinde yabancı cisim reaksiyonu izlenmektedir.

III. Yağ Grefti Hacim ve Ağırlık Ölçüm Değerlerinin Morfometrik Ölçümler ile İlişkisinin İstatiksel Analizi

Deney grubunda, çalışma sonrasında ağırlık ve hacim değeri daha yüksek bulunan yağ greftlerinde, yağ dokusu bütünlüğü düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Otolog yağ greftinin, ilk olarak dokuya hacim kazandırma özelliği fark edilmiş ve dolgu maddesi amacıyla kullanıma girmiştir. Dokuya iyi entegrasyon sağlaması, biyouyumluluğu ve kolay uygulama tekniği gibi avantajları ile yağ grefti ideal dolgu maddesi olarak kabul edilmiştir. (2,145) Yağ dokuda, yüksek rejenerasyon ve farklılaşma kapasitesine sahip yağ doku kaynaklı kök hücrelerin ve stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin tanımlanması ile rejeneratif tıp alanında, hücre bazlı terapilerde yağ grefti kullanımı üzerine birçok çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (29, 146-150).

İdeal dolgu maddesi özellikleri taşıması ve kök hücre kaynağı olması nedeni ile otolog yağ grefti uygulaması, günümüzde estetik ve rekonstrüktif amaçlı birçok prosedürde tercih edilmektedir (151).

Otolog yağ grefti uygulamasının en büyük dezavantajı greft sağkalımının öngörülememesidir. Literatürde %10 ile %90 arasında geniş bir aralıkta sağkalım oranı belirtilmektedir (5). Öngörülemeyen sağkalım, greftte meydana gelen kayıplar çoğu alanda etkinliği kanıtlanan yağ grefti uygulamasının klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle yağ greftinin sağkalımını iyileştirmeyi hedef alan çalışmalar yağ greftinin keşfi ile başlamış ve günümüzde de yoğun bir şekilde devam etmektedir (6-9).

Literatürde, donör alan seçiminin, yağ grefti alım tekniğinin, yağ greftinin işlenme sürecinin, yağ greftinin alıcı sahaya uygulanma şeklinin yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Yağ greftinin çeşitli maddelerle zenginleştirilmesi ve farmakolojik ajanların kullanılması ile de yağ grefti sağkalımının iyileştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (7-9, 152).

Yağ grefti fizyolojisinin, alıcı sahada geçirdiği süreçlerin anlaşılması ile yağ grefti sağkalımını araştıran çalışmalar, alıcı saha koşullarının ve bu süreçlerin iyileştirilmesinin üzerinde yoğunlaşmıştır (111-115).

Alıcı sahaya yerleştirilen avasküler yağ greftinde revaskülarizasyonun 2. ve 4. günlerde başladığı, periferden santrale doğru ilerlediği bilinmektedir. İlk 2 gün boyunca plazmatik immibisyon yolu ile gerçekleşen beslenme,

sadece greftin en periferindeki hücreler ile sınırlıdır. Hipoksiye maruz kalan adipositlerin tamamı ilk 24 saat içinde ölmektedir. Yağ doku kaynaklı kök hücreler iskemiye en dayanıklı hücreler olmasına rağmen iskemik koşullarda en fazla 3 gün yaşamını sürdürebilmektedir. Bu nedenle alıcı sahanın vaskülarizasyonu, kanlanma durumu ve yağ greftinin revaskülarizasyon süreci yağ grefti sağkalımı üzerinde belirleyici olan kritik faktörlerdir (10, 53-57).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); endotel hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını uyararak anjiyogenezi indüklemektedir. Topçu ve ark. (153) VEGF'nin yağ grefti sağkalımına olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada bir grupta alıcı sahaya 21 gün boyunca VEGF uygulaması ile ön koşullandırma yapılmasını takiben yağ grefti uygulanmış, diğer grupta ise yağ greftlerine alıcı sahaya yerleştirilirken VEGF uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonunda her iki gruptaki yağ greftlerinin vaskülarizasyon oranında artış ve sağkalım oranlarında anlamlı ölçüde iyileşme elde edilmiştir. Yi ve ark. (154) tarafından VEGF gen terapisinin, yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. VEGF ile gen terapisi uygulanan yağ greftlerinin vaskülarizasyon ve sağkalım oranlarında anlamlı ölçüde artma, kist ve fibrozis oluşumu oranlarında ise anlamlı ölçüde azalma izlenmiştir.

Fukumura ve ark. (155) endotel hücrelerinin, VEGF üzerinden parakrin etkileri aracılığıyla preadipositlerin proliferasyonunu yani adipogenezini artırdığını bildirmişlerdir.

Samdal ve ark. (156), yağ grefti alıcı sahaya 1 hafta iğne abrazyonu ile ön koşullandırma uygulamış, çalışmanın sonunda alıcı sahadaki kan akımında artış ve yağ grefti sağkalımında anlamlı ölçüde iyileşme elde edilmiştir.

Revaskülarizasyon sürecinde ölü adipositlerden ve alıcı sahadaki hasarlı hücrelerden salgılanan mediatörler, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyona neden olarak akut inflamasyon yanıtını başlatmaktadır. Mekanik travmaya ve iskemi reperfüzyon hasarına maruz kalan hücreler tarafından ve ortamdaki inflamatuvar hücreler tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri ile sitokinler, hücrelerde ileri hasara ve apoptoza neden olmaktadır (55,157-160).

Gillis ve ark. (158) serbest oksijen radikallerini azaltarak antioksidan etki gösteren N-Asetil Sistein (NAC)'in yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. N-Asetil Sistein, serbest oksijen radikalleri varlığında ortamdaki oksidatif stresi azaltarak, matür adipositlerin ve yağ doku kaynaklı kök hücrelerin canlılığını artırmış, kök hücre proliferasyonunda da artış izlenmiştir. N-Asetil Sistein, yağ greftinde meydana gelen hacim ve ağırlık kaybını, fibrozis oluşumu azaltmış, yağ grefti bütünlüğünde iyileşme sağlamıştır.

Yang ve ark. (160) tarafından yapılan çalışmada anti - tumor necrosis factor-alpha (TNF- a) uygulamasının, yağ grefti hücrelerinde meydana gelen apoptozu azalttığı ve yağ grefti sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir.

Eritropoetin, VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin üretimini artırarak anjiyogenezi uyarmakta aynı zamanda antiinflamatuvar ve antiapoptotik etki göstermektedir. Hamed ve ark. (119) tarafından, eritropoetin yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Eritropoetin uygulanması ile yağ greftindeki hacim ve ağırlık kayıplarının, kist ve fibrozis oluşumunun, hücrelerdeki apoptoz miktarlarının anlamlı ölçüde azaldığı, greft vaskülarizasyonunun, yağ grefti bütünlüğünün ve canlı yağ hücre sayısının anlamlı ölçüde arttığı bildirilmiştir (114).

Nifedipin, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin kullanıma ilk gireni ve en çok denenmiş olanıdır. Başlıca kullanım alanları, kronik stabil anjina ve hipertansiyondur (12).

Nifedipin, asıl etki mekanizması olan kalsiyum kanal blokajı dışında bazı pleiotropik etkiler de göstermektedir (161).

Yapılan deneysel çalışmalarda nifedipinin; mikrodolaşımı düzenlediği, bölgesel kan akımını artırdığı, VEGF üretimini uyararak yeni damar oluşumunu ve doku vaskülarizasyonunu artırdığı, süperoksit dismutaz enziminin üretimini ve nitrik oksit salınımını artırarak oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca nifedipinin, hipoksiye maruz kalan hücrelerde ölümü azalttığı ve iskemiye olan toleransı artırdığı bildirilmiştir (132,133,135-137).

Sıçan, domuz ve insan üzerinde yapılan çalışmalarda, topikal nifedipin uygulaması ile yara iyileşme oranlarında artış izlenmiştir. Sıçanlardaki iskemik

cilt flepleri üzerine topikal nifedipin uygulanması, nekroz oranlarında azalma ile sonuçlanmıştır (13,14,140,141).

Bu bilgiler doğrultusunda nifedipinin; doku vaskülarizasyonunu, ortamdaki büyüme faktörlerini artırarak ve mikrodolasımı düzenleyerek, yağ grefti alıcı sahayı daha elverişli hale getirebileceği, iskemiye ve oksidatif strese bağlı hücre ölümlerini azaltarak, yağ grefti sağkalımını iyileştirebileceği düşünülmüştür ve çalışmamızda alıcı saha üzerine uygulanan topikal nifedipinin yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Literatürde yağ grefti ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında 2. en sık tercih edilen hayvan modelinin %20 oranla sıçan olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yağ grefti ile ilgili yapılan bütün çalışmalarda, en büyük yağ yastıkçığı inguinal alanda bulunduğundan, donör alan olarak inguinal bölge tercih edilmiştir. Sıçanlarda, yağ grefti alıcı saha olarak 2. en sık tercih edilen bölge ise skalptir (162, 163). Çalışmamızda hayvan modeli olarak sıçan tercih edilmiştir. Yağ grefti donör alanı olarak standardizasyon amacıyla sağ inguinal bölge kullanılmıştır. Nispeten hareketsiz olması nedeni ile alıcı saha olarak skalp bölgesi seçilmiştir.

Nifedipinin bölgesel etkilerini araştırmak ve sistemik uygulama sırasında gelişebilecek kardiyovasküler yan etkilerinden kaçınmak için çalışmada topikal uygulama yöntemi tercih edilmiştir. Literatürde topikal nifedipin formülasyonunun standardizasyonu bulunmamaktadır. Çalışmada kullanılmak üzere, Zolfagharnezhad ve ark.'nın (13) topikal nifedipinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmasındaki formülasyonlar kullanılarak %3 oranında nifedipin içeren krem ve nifedipin içermeyen plasebo krem hazırlanmıştır. Epidermis tabakası, topikal nifedipinin penetrasyonunu önemli ölçüde sınırlandırdığından, ilacın uygulanacağı yağ grefti alıcı saha olan skalp süperiorundaki epidermis tabakası sıçanlar genel anestezi altındayken kısmi olarak uzaklaştırılmıştır (164). Nishimura (54) çalışmasında, yağ greftinde anjiyogenezin 7. Günde en yüksek seviyeye ulaştığını ve hücrelerde apoptozun 7. günde görülmeye başladığını bildirmiştir. Buradan yola çıkılarak çalışmamızda, ilaç uygulamasına cerrahi

sonrası 7 gün boyunca devam edilmiştir. Operasyon sonrası ilk 7 gün, yağ grefti alıcı saha üzerine deney grubunda %3 oranında nifedipin içeren krem, kontrol grubunda ise nifedipin içermeyen plasebo krem uygulanmıştır. Nifedipinin, ışığa duyarlı olması nedeni ile her iki ilaç da karanlık ortamda muhafaza edilmiş ve ilaç uygulamaları karanlık ortamda gerçekleştirilmiştir. Sıçanların birbirlerini yalayarak, uygulanan ilaç miktarını azaltması ve oral yolla ilacı istemik olarak alması ihtimalini önlemek amacıyla bütün sıçanlar çalışma boyunca ayrı kafeslerde izlenmiştir.

Yağ grefti sağkalımını inceleyen çalışmalar için standart takip süresi bulunmamaktadır. Literatürde, yağ grefti sağkalımı üzerine yapılan çalışmalarda, belirlenen en sık takip süreleri 4, 6, 8 ve 12. haftalardır. (162). Çalışmamızda, takip süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir. Sıçanlara 6. haftalık takip süreci sonunda tekrar genel anestezi verilerek yağ greftleri alıcı sahadan eksize edilmiştir. Sıçanlar eksizyon işlemi tamamlandıktan sonra genel anestezi altında sakrifiye edilmiştir.

Çalışma sonunda yağ greftleri eksize edilmeden önce alıcı sahada ve eksizyon sonrasında incelenmiştir. Topikal nifedipin uygulanan deney grubundaki yağ greftlerinde gözle görülür damarlanma artışı olduğu, yağ greftinin daha kompakt olduğu, greft bütünlüğünün korunduğu, yağ greftinin alıcı saha zemini üzerinde daha stabil olduğu ve çevre dokuya daha iyi entegrasyon sağladığı izlenmiştir. Histopatolojik inceleme esnasında da deney grubundaki yağ greftlerinde, neovaskülarizasyon odaklarının olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda makroskopik olarak yağ greftlerinin ağırlık ve hacim ölçümleri değerlendirilmiştir. Yağ greftlerinin ağırlık ve hacim değerleri çalışmanın başlangıcında yağ greftleri donör alandan eksize edildiğinde ve 6. hafta sonunda çalışma tamamlandığında alıcı sahadan eksize edildiğinde ölçülerek kaydedilmiştir. Yağ greftlerinin ağırlık ve hacim ölçümlerinin analizinde, deney grubundaki yağ greftlerinde meydana gelen ağırlık ve hacim kayıplarının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az miktarlarda olduğu tespit edilmiştir.

Yağ greftlerindeki histopatolojik bulguların analizinde, kronik inflamasyon ve yağ nekrozu düzeylerinde deney ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Kist ve vakuol oluşumu, fibrozis oluşumu, yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı kontrol grubunda, deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Yağ dokusu bütünlüğünün, deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Deney grubunda, çalışma sonrasında ölçülen ağırlık ve hacim değerleri ile yağ dokusu bütünlüğü arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Buna dayanarak, yağ greftinde meydana gelen hacim ve ağırlık kayıplarının azalmasında, topikal nifedipin uygulamasının yağ doku bütünlüğü üzerindeki koruyucu etkisinin önemli bir faktör olduğu söylenebilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, topikal nifedipin uygulamasının yağ grefti sağkalımı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Literatürde, sistemik ya da lokal nifedipin uygulamasının yağ grefti sağkalımı üzerindeki etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk bilimsel çalışmadır. Daha büyük gruplar üzerinde, daha uzun takip sürelerinde, farklı değişkenler de analiz edilerek yapılacak deneysel ve klinik çalışmalardan anlamlı düzeyde olumlu sonuçlar elde edilmesi durumunda, topikal nifedipin uygulaması, yağ grefti prosedürlerindeki en büyük problem olan greft sağkalımını iyileştirmek üzere etkili bir yöntem olarak klinik kullanıma girebilir.

KAYNAKLAR

1. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013; 132(1): 35–46.
2. Piasecki JH, Gutowski KA, Lahvis GP, Moreno KI. An experimental model for improving fat graft viability and purity. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007; 119(5): 1571–83.
3. Khouri, RK, Khouri RK. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plastic and reconstructive surgery*, 2017; 140(3): 466–86.
4. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of medicine and surgery*, 2012; 20: 49–60.
5. Modarressi A. Platlet Rich Plasma (PRP) Improves Fat Grafting Outcomes. *World journal of plastic surgery*, 2013; 2(1): 6–13.
6. Khater R, Atanassov P. Autologous Fat Grafting- Factors of Influence on the Therapeutic Results. In: Agullo F (ed). *Current Concepts in Plastic Surgery*. 1st edition. Bulgaria: IntechOpen; 2012; 183-210.
7. Shim YH, Zhang RH. Literature Review to Optimize the Autologous Fat Transplantation Procedure and Recent Technologies to Improve Graft Viability and Overall Outcome: A Systematic and Retrospective Analytic Approach. *Aesthetic plastic surgery*, 2017; 41(4): 815–31.
8. Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 136(4): 897–912.
9. Vyas KS, Vasconez HC, Morrison S, et al. Fat Graft Enrichment Strategies: A Systematic Review. *Plastic and reconstructive surgery*, 2020; 145(3): 827–41.
10. Oranges CM, Striebel J, Tremp M, et al. The Preparation of the Recipient Site in Fat Grafting: A Comprehensive Review of the Preclinical Evidence. *Plastic and reconstructive surgery*, 2019; 143(4): 1099–107.
11. Keskin ER, Çakan D. The Effect of Apocynin on Fat Graft Survival. *Aesthetic plastic surgery*, 2021; 45(4): 1843–52.
12. Khan KM, Patel JB, Schaefer TJ. Nifedipine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2022.
13. Zolfagharneshad H, Khalili H, Mohammadi M, Niknam S, Vatanara A. Topical Nifedipine for the Treatment of Pressure Ulcer: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *American journal of therapeutics*, 2021; 28(1): e41–51.
14. Brasileiro ACL, de Oliveira DC, da Silva PB, Rocha JKSL. Impact of topical nifedipine on wound healing in animal model (pig). *Jornal vascular brasileiro*, 2020; 19: e20190092.
15. Sivak W, Rubin J. Reconstructive Fat Grafting. In: Neligan P, Gurtner, G (eds). *Plastic Surgery*. 4th edition. Canada: Elsevier; 2017. Vol.1: 327-39
16. Ergün A. Yağ Hücresi ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2003; 56 (3): 179-88.

17. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2001; 280(6): E827–47.
18. Eto H, Suga H, Matsumoto D, et al. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plastic and reconstructive surgery*, 20019; 124(4): 1087–97.
19. Coleman S, Mazzola R (eds). *Fat injection: from filling to regeneration*. 2nd edition. New York: Thieme; 2018.
20. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 2002; 13(1): 18–23.
21. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem cell research & therapy*, 2017; 8(1): 145.
22. Han S, Sun HM, Hwang KC, Kim SW. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells: Update on Clinical Utility and Efficacy. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 2015; 25(2): 145–52.
23. Wankhade UD, Shen M, Kolhe R, Fulzele S. Advances in Adipose-Derived Stem Cells Isolation, Characterization, and Application in Regenerative Tissue Engineering. *Stem cells international*, 2016; 3206807.
24. Yoshimura K, Suga H, Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regenerative medicine*, 2009; 4(2): 265–73.
25. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 2008; 453(7196): 783–87.
26. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell*, 2002; 13(12): 4279–95.
27. Yoshimura K, Suga H, Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regenerative medicine*, 2009; 4(2): 265–73.
28. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 2008; 453(7196): 783–87.
29. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*, 2001; 7(2): 211–28.
30. Neuber G. Über die Wiederanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl Chir*, 1839; 30:16.
31. Czerny V. Drei plastische Operationen. 3. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch KlinChir*, 1895; 50: 544.
32. Posner C, Kohn H. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1908; Vol. 45, No:3.
33. Hollander E. Über einen Fall von fortschreitenden Schwund des Fettgewebes und seinen kosmetischen Ersatz durch Menschenfett. *Munch Med Wochenschr*. 1910;57:1794.
34. Hollander E. Die kosmetische Chirurgie. In: Joseph M (ed). *Handbuch der Kosmetik*. Leipzig: Von Veit, 1912.

35. Lexer E. Die freien Transplantationen. Vol. 25. Stuttgart: Enke; 1917.
36. Morestin H. Quelques cas de greffes graisseuse appliquees a la chirurgie reparatrice. Bull Mem Soc Chir (Paris).1915; 41:1631.
37. Gillies HD. Plastic Surgery of the Face. London: Frowde, Hodder, Stoughton; 1920.
38. Esser JFS. Biological or Artery Flaps of the Face. Monaco: Institut Esser de Chirurgie Structive; 1935.
39. Sanvenero Rosselli G. Mutilviso. Iconografia del Padiglione Sarfatti per i Mutilati del Viso. Milan: Alfieri e Lacroix; 1935.
40. Pennisi A. Trapianti di Tessuto Adiposo a Scopo Chirurgico. Rome: Tipografia Operaia; 1920.
41. Miller CC. Cannula Implants and Review of Implantation Technics in Esthetic Surgery. Chicago: Oak Press; 1926.
42. Peer LA. Loss of weight and volume in human fat graft, with postulation of a "cell survival theory." PlastReconstr Surg. 1950; 5(3): 217-30.
43. Peer LA. The neglected free fat graft. Plast Reconstr Surg 1956; 18(4): 233-50.
44. Peer LA. Transplantation of Tissues. Baltimore: Williams & Wilkins; 1955.
45. Fournier P. Reduction syringe liposculpturing. Dermatol Clin. 1990; 8: 539–51.
46. Illouz Y-G. The fat cell "graft": a new technique to fill depressions. Plast Reconstr Surg. 1986; 78(1): 122–3.
47. Chajchir A, Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft-tissue augmentation. Plast Reconstr Surg. 1989; 84: 921–34.
48. Coleman SR. The technique of periorbital lipoinfiltration. Oper Tech Plast Reconstr Surg. 1994;1:120–26.
49. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. Aesthetic Plast Surg. 1995;19: 421–5.
50. Coleman S. Lipoinfiltration of the upper lip white roll. Aesthet Surg J. 1994;14: 231–4.
51. Coleman SR. Facial recontouring with LipoStructure. Clin Plast Surg 1997; 24(2): 347-67.
52. Coleman SR. Structural Fat Grafting. St Louis: Quality Medical Publishing; 2004.
53. Shih L, Davis MJ, Winocour SJ. The Science of Fat Grafting. Seminars in plastic surgery, 2020; 34(1): 5–10.
54. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. The Laryngoscope, 2000; 110(8): 1333–8.
55. Rossatti B. Revascularisation and phagocytosis in free fat autografts: an experimental study. British journal of plastic surgery, 1960; 13: 35–41.
56. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. The science behind autologous fat grafting. Annals of medicine and surgery, 2017; 24: 65–73.
57. Eto H, Kato H, Suga H, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. Plastic and reconstructive surgery, 2012; 129(5): 1081–92.

58. Kato H, Mineda K, Eto H, et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014; 133(3): 303e–3e.
59. Mashiko T, Yoshimura K. How does fat survive and remodel after grafting?. *Clinics in plastic surgery*, 2015; 42(2): 181–90.
60. Yoshimura K, Eto H, Kato H, Doi K, Aoi N. In vivo manipulation of stem cells for adipose tissue repair/reconstruction. *Regenerative medicine*, 2011; 6(6 Suppl): 33–41.
61. Mineda K, Kuno S, Kato H, et al. Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014; 133(5): 1064–72.
62. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013; 132(4): 1017–26.
63. Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, et al. Damour O. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plastic and reconstructive surgery*, 2009; 124(3): 765–74.
64. Toplu G, Altinel D. Facial Contouring and Rejuvenation with the Use of Fat Injection. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021; 11 (1): 61-6.
65. Kao WP, Lin YN, Lin TY, et al. Microautologous Fat Transplantation for Primary Augmentation Rhinoplasty: Long-Term Monitoring of 198 Asian Patients. *Aesthetic surgery journal*, 2016; 36(6): 648–56.
66. Erol OO. Microfat Grafting in Nasal Surgery. *Aesthetic surgery journal*, 2014; 34(5): 671–86.
67. Mori A, Lo Russo G, Agostini T, et al. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2006; 59(11): 1209–16.
68. Auclair E, Anavekar N. Combined Use of Implant and Fat Grafting for Breast Augmentation. *Clinics in plastic surgery*, 2015; 42(3): 307–14.
69. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007; 119(3): 775–87.
70. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007; 119(5): 1409–22.
71. Zheng DN, Li QF, Lei H, et al. Autologous fat grafting to the breast for cosmetic enhancement: experience in 66 patients with long-term follow up. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2008; 61(7): 792–98.
72. Delay E, Sinna R, Ho Quoc C. Tuberos breast correction by fat grafting. *Aesthetic surgery journal*, 2013; 33(4): 522–8.
73. Delay E, Sinna R, Chekaroua K, Delaporte T, Garson S, Toussoun G. Lipomodelling of Poland's syndrome: a new treatment of the thoracic deformity. *Aesthetic plastic surgery*, 2010; 34(2): 218–25.

74. Ho Quoc C, Delaporte T, Meruta A, et al. Breast asymmetry and pectus excavatum improvement with fat grafting. *Aesthetic surgery journal*, 2013; 33(6): 822–9.
75. Coudurier J, Ho Quoc C, Ismail M, et al. Évolution de la reconstruction mammaire par lipomodelage dans le syndrome de Poland: à propos d'un cas avec un recul de onze ans [Long-term outcome of lipomodeling in Poland's syndrome: about our first case with an eleven-years' follow-up]. *Annales de chirurgie plastique et esthétique*, 2015; 60(1): 65–9.
76. Simonacci F, Grieco MP, Bertozzi N, Raposio E. Autologous fat transplantation for secondary breast reconstruction: our experience. *Il Giornale di chirurgia*, 2017; 38(3): 117–23.
77. Uda H, Sugawara Y, Sarukawa S, Sunaga A. Brava and autologous fat grafting for breast reconstruction after cancer surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014; 133(2): 203–13.
78. Bernard RW, Beran SJ. Autologous fat graft in nipple reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 2003; 112(4): 964–8.
79. Caviggioli F, Maione L, Forcellini D, Klinger F, Klinger M. Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome. *Plastic and reconstructive surgery*, 2011; 128(2): 349–52.
80. Hoang D, Orgel MI, Kulber DA. Hand Rejuvenation: A Comprehensive Review of Fat Grafting. *The Journal of hand surgery*, 2016; 41(5): 639–44.
81. Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, et al. Autologous fat graft in scar treatment. *The Journal of craniofacial surgery*, 2013; 24(5): 1610–5.
82. Klinger M, Marazzi M, Vigo D, Torre M. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic plastic surgery*, 2008; 32(3): 465–9.
83. Stasch T, Hoehne J, Huynh T, et al. Débridement and Autologous Lipotransfer for Chronic Ulceration of the Diabetic Foot and Lower Limb Improves Wound Healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 136(6): 1357–66.
84. Verhoekx JSN, Mudera V, Walbeehm ET, Hovius SER. Adipose-derived stem cells inhibit the contractile myofibroblast in Dupuytren's disease. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013; 132(5): 1139–48.
85. Khouri RK, Smit JM, Cardoso E, et al. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction?. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013; 132(5): 1280–90.
86. Magalon G, Daumas A, Sautereau N, et al. Regenerative Approach to Scleroderma with Fat Grafting. *Clinics in plastic surgery*, 2015; 42(3): 353–64.
87. Rosique RG, Rosique MJF, De Moraes CG. Gluteoplasty with autologous fat tissue: experience with 106 consecutive cases. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 135(5): 1381–9.
88. Vogt PM, Herold C, Rennekampff HO. Autologous fat transplantation for labia majora reconstruction. *Aesthetic plastic surgery*, 2011; 35(5): 913–5.
89. Felicio YA. Labial surgery. *Aesthetic surgery journal*, 2007; 27(3): 322–8.

90. Salgado CJ, Tang JC, Desrosiers AE. Use of dermal fat graft for augmentation of the labia majora. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2012; 65(2): 267–70.
91. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004; 113(1): 391–7.
92. Li K, Gao J, Zhang Z, et al. Selection of donor site for fat grafting and cell isolation. *Aesthetic plastic surgery*, 2013; 37(1): 153–8.
93. Lim AA, Fan K, Allam KA, et al. Autologous fat transplantation in the craniofacial patient: the UCLA experience. *The Journal of craniofacial surgery*, 2012; 23(4): 1061–6.
94. Small K, Choi M, Petruolo O, Lee C, Karp N. Is there an ideal donor site of fat for secondary breast reconstruction?. *Aesthetic surgery journal*, 2014; 34(4): 545–50.
95. Shoshani O, Berger J, Fodor L, et al. The effect of lidocaine and adrenaline on the viability of injected adipose tissue--an experimental study in nude mice. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2005; 4(3): 311–6.
96. Livaoğlu M, Buruk CK, Uraloğlu M, et al. Effects of lidocaine plus epinephrine and prilocaine on autologous fat graft survival. *The Journal of craniofacial surgery*, 2012; 23(4): 1015–8.
97. Agostini T, Lazzeri D, Pini A, et al. Wet and dry techniques for structural fat graft harvesting: histomorphometric and cell viability assessments of lipoaspirated samples. *Plastic and reconstructive surgery*, 2012; 130(2): 331e–9e.
98. Gonzalez AM, Loboeki C, Kelly CP, Jackson IT. An alternative method for harvest and processing fat grafts: an in vitro study of cell viability and survival. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007; 120(1): 285–94.
99. Shiffman MA, Mirrafati S. Fat transfer techniques: the effect of harvest and transfer methods on adipocyte viability and review of the literature. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 2001; 27(9): 819–26.
100. Pu LLQ, Coleman SR, Cui X, Ferguson REH, Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study. *Plastic and reconstructive surgery*, 2008; 122(3): 932–7.
101. Ozsoy Z, Kul Z, Bilir A. The role of cannula diameter in improved adipocyte viability: a quantitative analysis. *Aesthetic surgery journal*, 2006; 26(3): 287–9.
102. Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2009; 62(9): 1210–4.
103. Kirkham JC, Lee JH, Medina MA, McCormack MC, Randolph MA, Austen WG. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability. *Annals of plastic surgery*, 2012; 69(4): 479–81.
104. Xue EY, Narvaez L, Chu CK, Hanson SE. Fat Processing Techniques. *Seminars in plastic surgery*, 2020; 34(1): 11–6.

105. Condé-Green A, Wu I, Graham I, et al. Comparison of 3 techniques of fat grafting and cell-supplemented lipotransfer in athymic rats: a pilot study. *Aesthetic surgery journal*, 2013; 33(5): 713–21.
106. Botti G, Pascali M, Botti C, Bodog F, Cervelli V. A clinical trial in facial fat grafting: filtered and washed versus centrifuged fat. *Plastic and reconstructive surgery*, 2011; 127(6): 2464–73.
107. Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, et al. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plastic and reconstructive surgery*, 2008; 121(3): 1033–41.
108. Lee JH, Kirkham JC, McCormack MC, et al. The effect of pressure and shear on autologous fat grafting. *Plastic and reconstructive surgery*, 2013; 131(5): 1125–36.
109. Del Vecchio DA, Del Vecchio SJ. The graft-to-capacity ratio: volumetric planning in large-volume fat transplantation. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014; 133(3): 561–69.
110. Xie Y, Zheng DN, Li QF, et al. An integrated fat grafting technique for cosmetic facial contouring. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2010; 63(2): 270–6.
111. Gassman AA, Lewis MS, Bradley JP, Lee JC. Remote Ischemic Preconditioning Improves the Viability of Donor Lipoaspirate during Murine Fat Transfer. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 136(3): 495-502.
112. Baran CN, Celebioğlu S, Sensöz O, ark. The behavior of fat grafts in recipient areas with enhanced vascularity. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(5):1646-52.
113. Sezgin B, Ozmen S, Bulam H, ark. Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2014; 67(5): 712–20.
114. Lee JW, Han YS, Kim SR, et al. A rabbit model of fat graft recipient site preconditioning using external negative pressure. *Archives of plastic surgery*, 2015; 42(2): 150–8.
115. Medina MA, Lee JH, Kirkham JC, et al. Fat grafting, ischemia reperfusion, apoptosis, antioxidants. *Journal of Surgical Research*, 2011; 165(2), 323.
116. Park B, Kong JS, Kang S, Kim YW. The effect of epidermal growth factor on autogenous fat graft. *Aesthetic plastic surgery*, 2011; 35(5): 738–44.
117. Chung, C. W., Marra, K. G., Li, H., Leung, A. S., Ward, D. H., Tan, H., Kelmendi-Doko, A., & Rubin, J. P. (2012). VEGF microsphere technology to enhance vascularization in fat grafting. *Annals of plastic surgery*, 69(2): 213–9.
118. Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, et al. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plastic and reconstructive surgery*, 2000; 105(5): 1712–20.
119. Hamed S, Egozi D, Kruchevsky D, et al. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. *PloS one*, 2010; 5(11): e13986.

120. Sadati KS, Corrado AC, Alexander RW. Platelet-Rich Plasma (PRP) Utilized to Promote Greater Graft Volume Retention in Autologous Fat Grafting. *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 2006; 23(4): 203-11.
121. Li F, Guo W, Li K, et al. Improved fat graft survival by different volume fractions of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells. *Aesthetic surgery journal*, 2015; 35(3): 319–33.
122. Kølle SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2013; 382(9898):1113–20.
123. Baek RM, Park SO, Jeong EC, et al. The effect of botulinum toxin A on fat graft survival. *Aesthetic plastic surgery*, 2012; 36(3): 680–686.
124. Karaçal N, Cobanoğlu U, Ambarcioğlu O, Kutlu N. The effect of fibrin glue on fat graft survival. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2007; 60(3): 300–3.
125. Coccia G, Bortolotti M, Michetti P, Dodero M. Prospective clinical and manometric study comparing pneumatic dilatation and sublingual nifedipine in the treatment of oesophageal achalasia. *Gut*, 1991; 32(6): 604–6.
126. Golfam F, Golfam P, Golfam B, Pahlevani P. Comparison of topical nifedipine with oral nifedipine for treatment of anal fissure: a randomized controlled trial. *Iranian Red Crescent medical journal*, 2014; 16(8): e13592.
127. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M, et al. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Diseases of the colon and rectum*, 1999; 42(8): 1011–5.
128. Golfam F, Golfam P, Khalaj A, Sayed Mortaz SS. The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. *Acta medica Iranica*, 2010; 48(5): 295–9.
129. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011; 204(2): 134.e1–20.
130. Kayaalp SO. *Farmakolojiye Giriş. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012,
131. Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Miri R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug discovery today*, 2009; 14(21-22): 1058–66.
132. Miura S, Fujino M, Matsuo Y, Tanigawa H, Saku K. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2005; 28(2): 147–53.
133. Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(3): 257-62.

134. Fukuo K, Yang J, Yasuda O, et al. Nifedipine indirectly upregulates superoxide dismutase expression in endothelial cells via vascular smooth muscle cell-dependent pathways. *Circulation*, 2002; 106(3): 356–61.
135. Berkels R, Egink G, Marsen TA, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 2001; 37(2): 240–5.
136. Hogg N. Free radicals in disease. *Seminars in reproductive endocrinology*, 1998; 16(4): 241–8.
137. Manohar K, Gupta RK, Gupta P, et al. FDA approved L-type channel blocker Nifedipine reduces cell death in hypoxic A549 cells through modulation of mitochondrial calcium and superoxide generation. *Free radical biology & medicine*, 2021; 177: 189–200.
138. Bailet JW, Hoffman LF, Trachy RE, Weymuller EA. The effect of nifedipine on skin flap survival in rats. *The Laryngoscope*, 1994; 104(3 Pt 1): 253–8.
139. Pal S, Khazanchi RK, Moudgil K. An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats. *British journal of plastic surgery*, 1991; 44(4): 299–301.
140. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Archives of facial plastic surgery*, 1999; 1(1): 27–32.
141. Ebadi A, Cheraghali AM, Qoshoni H, Eimani H. Healing effect of topical nifedipine on skin wounds of diabetic rats. *Daru*. 2003; 11(1): 1-4.
142. Baker JS, Miranpuri S. Perniosis A Case Report with Literature Review. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 2016; 106(2): 138–140.
143. Yi C, Pan Y, Zhen Y, et al. Enhancement of viability of fat grafts in nude mice by endothelial progenitor cells. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 2006; 32(12): 1437–43.
144. Ramon Y, Shoshani O, Peled IJ, et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plastic and reconstructive surgery*, 2005; 115(1): 197–203.
145. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006; 118(3 Suppl): S108–20.
146. Ichim TE, Harman RJ, Min WP, et al. Autologous stromal vascular fraction cells: a tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cellular immunology*, 2010; 264(1): 7–17.
147. Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2004; 32(6): 370–3.
148. Taylor JA. Bilateral orbitozygomatic reconstruction with tissue-engineered bone. *The Journal of craniofacial surgery*, 2010; 21(5): 1612–4.
149. Mohammadi R, Azizi S, Delirez N, Hobbenaghi R, Amini K. Transplantation of uncultured omental adipose-derived stromal vascular

- fraction improves sciatic nerve regeneration and functional recovery through inside-out vein graft in rats. *The journal of trauma and acute care surgery*, 2012; 72(2): 390–6.
150. Gir P, Oni G, Brown SA, Mojallal A, Rohrich RJ. Human adipose stem cells: current clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery*, 2012; 129(6): 1277–90.
 151. Abu-Ghname A, Perdanasari AT, Reece EM. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. *Seminars in plastic surgery*, 2019; 33(3): 147–54.
 152. Ayhan M, Senen D, Adanali G, ark. Use of beta blockers for increasing survival of free fat grafts. *Aesthetic plastic surgery*, 2001; 25(5): 338–42.
 153. Topcu A, Aydin OE, Ünlü M, Barutcu A, Atabey A. Increasing the viability of fat grafts by vascular endothelial growth factor. *Archives of facial plastic surgery*, 2012; 14(4): 270–6.
 154. Yi CG, Xia W, Zhang LX, et al. VEGF gene therapy for the survival of transplanted fat tissue in nude mice. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2007; 60(3): 272–8.
 155. Fukumura D, Ushiyama A, Duda DG, et al. Paracrine regulation of angiogenesis and adipocyte differentiation during in vivo adipogenesis. *Circulation research*, 2003; 93(9): e88–e97.
 156. Samdal F, Skolleborg KC, Berthelsen B. The effect of preoperative needle abrasion of the recipient site on survival of autologous free fat grafts in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 1992; 26(1): 33–6.
 157. Shoshani O, Shupak A, Ullmann Y, et al. The effect of hyperbaric oxygenation on the viability of human fat injected into nude mice. *Plastic and reconstructive surgery*, 2000; 106(6): 1390–8.
 158. Gillis J, Gebremeskel S, Phipps KD, et al. Effect of N-Acetylcysteine on Adipose-Derived Stem Cell and Autologous Fat Graft Survival in a Mouse Model. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 136(2): 179e–88e.
 159. Farber JL. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Environmental health perspectives*, 1994; 102 Suppl 10(Suppl 10):17–24.
 160. Yang M, Zhang F, Sailes FC, et al. Role of anti-TNF- α therapy in fat graft preservation. *Annals of plastic surgery*, 2012; 68(5): 531–5.
 161. Canbolat Ş, Nurullahoğlu Atalık KE. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 2009; 9(2): 125-31.
 162. Lujan-Hernandez J, Appasani R, Sullivan K, Siegel-Reamer L, Lalikos JF. Experimental In-Vivo Models Used in Fat Grafting Research for Volume Augmentation in Soft Tissue Reconstruction. *Arch Plast Surg*. 2017; 44(5): 361-9.
 163. Moscona R, Shoshani O, Lichtig H, Karnieli E. Viability of adipose tissue injected and treated by different methods: an experimental study in the rat. *Annals of plastic surgery*, 1994; 33(5): 500–6.
 164. Santis AK, de Freitas ZM, Ricci-Junior E, et al. Nifedipine in semi-solid formulations for topical use in peripheral vascular disease: preparation,

characterization, and permeation assay. *Drug development and industrial pharmacy*, 2013; 39(7):1098–106.

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca, her konuda bana destek olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Ramazan Kahveci, Prof. Dr. Selçuk Akın, Prof. Dr. Serhat Özbek, Prof. Dr. Güzin YeŐim Özgenel ve Prof. Dr. Mehmet Oğuz Yenidünya olmak üzere,

Asistan olarak görev yaptığım süreçte severek beraber çalıştığım, bütün değerli hemŐirelerimize ve personellerimize,

Tezimin hazırlık sürecinde bana büyük yardımları dokunan; Prof. Dr. Őaduman Balaban Adım'a, Dr. Rabia Dölek'e, Doç. Dr. Zülfiye Gül'e, Veteriner Hekim Faruk Küçükyıldız'a ve çok sevdiğim ablam Laborant AyŐe Uyar'a

Her durumda ve koşulda yanımda olan, her konuda sonuna kadar arkamda duran ve her zaman varlıklarıyla bana güç veren; başta sevgili babam ve sevgili annem olmak üzere tüm aileme teşekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

2010 yılında Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi'nden mezun oldum. Tıp fakültesi eğitimimi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 yılında tamamladım.

Uzmanlık eğitimime, 2017 yılında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümü'nde başladım ve asistanlığımın ilk yılını burada tamamladım. Ocak 2019'dan beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.