



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK DERİ ÜLSERLERİNİN TEDAVİSİNDE
MEZOTERAPİNİN ETKİSİ: TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Rıza KANTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK DERİ ÜLSERLERİNİN TEDAVİSİNDE
MEZOTERAPİNİN ETKİSİ: TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Rıza KANTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk AKIN

BURSA - 2010

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| Özet..... | ii |
| İngilizce Özet..... | iv |
| Giriş | 1 |
| I.Yara iyileşmesi | 1 |
| II. Mezoterapi | 5 |
| Gereç ve Yöntem..... | 10 |
| I. Deneyin Oluşturulması..... | 10 |
| I.A. Denekler | 10 |
| I.B. Deney Protokolü | 10 |
| I.C. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi | 10 |
| I.D. Cerrahi İşlem..... | 11 |
| I.E. Yaraların Oluşturulması..... | 12 |
| I.F. Uygulama Tekniği..... | 12 |
| I.G. Yara Örneklerinin Alınması | 12 |
| II. Deney grupları | 15 |
| III. Histopatolojik İnceleme..... | 16 |
| IV. İstatistiksel Analiz..... | 17 |
| Bulgular | 18 |
| I.Makroskopik Bulgular | 18 |
| II.Histopatolojik Bulgular | 18 |
| III. İstatistiksel Bulgular | 25 |
| III.A. Epitelizasyon Ölçümüne Ait Bulgular | 28 |
| III.B. İnflamatuvar Cevap Ölçümüne Ait Bulgular | 29 |
| III.C. Granülasyon Dokusu Ölçümüne Ait Bulgular..... | 31 |
| III.D. Vaskülarizasyon Ölçümüne Ait Bulgular | 32 |
| Tartışma ve Sonuç | 34 |
| Kaynaklar..... | 38 |
| Teşekkür..... | 40 |
| Özgeçmiş..... | 41 |

ÖZET

Kronik yara tanımı üzerinde uzlaşma sağlanamamış bir konu olsa da genellikle kronik yara, beklenen zaman içinde iyileşmeyen yara fikrini aktarmak için kullanılan bir terimdir. Cilt ülseri tanımı da artık kronik yara tanımı içinde değerlendirilir. Araştırmalar iskeminin yara iyileşmesini olumsuz etkilediği ve kronik yara oluşumuna neden olduğunu göstermiştir.

Mezoterapi kelime olarak Yunancadan “mesos”, orta ve “therapia” tedavi etmek sözcüklerinden türemiştir. Mezoterapi enjeksiyonlarının hedefi çeşitli amaçlar doğrultusunda mezodermi uyarmaktır. Mezoterapide kullanılan maddeler hastanın ihtiyaçlarına göre bireysel olarak belirlenir.

Çalışmamızda Revitacare laboratuvarlarının saç mezoterapisi için piyasaya sunduğu “Hair Care” preparatı kullanıldı.

Çalışmada, tavşan kulağı üzerinde iskemik yara modeli oluşturuldu. Deneklerde oluşturulan yaralar, Grup 1: işlem yapılmayan yara grubu, Grup 2: 1 seans serum fizyolojik(SF) ile mezoterpi uygulanan yara grubu, Grup 3: 3 seans serum fizyolojik(SF) ile mezoterapi uygulanan yara grubu, Grup 4: 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan yara grubu, Grup 5: 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan yara grubu, Grup 6: 1 seans mekanik etki uygulanan yara grubu, Grup 7: 3 seans mekanik etki uygulanan yara grubu olacak şekilde 7 gruba ayrıldı.

Gruplar arasında yara iyileşme parametreleri skorlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Gruplar arasında yara iyileşme parametreleri karşılaştırıldığında yara iyileşmesinin en iyi olduğu grup 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan yara grubu (Grup 4) olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, kronik yaraların tedavisinde sistemik ve topikal ilaç uygulama yollarının yanı sıra mezoterapinin de yara iyileşmesinde etkili

olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak, özellikle mezoterapinin optimal seans sayıları ve seans aralıklarını belirlemek için insanlar üzerinde yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik yara, yara iyileşmesi, mezoterapi.

SUMMARY

The Effect of Mesotherapy on Healing of Cutaneous Wounds: An Experimental Study on Rabbits

Although the description of term chronic wound is not clearly defined and consensus on definition is not established, phrase chronic wounds, clearly is intended to convey the idea of wounds that do not heal in a timely fashion. The entire category of skin ulcers is also now included in the term chronic wound. Investigations have shown that ischemia adversely effects wound healing and leads to chronic wounds.

Mesotherapy (from Greek mesos , “middle,” and therapeia, “to treat medically”) is a nonsurgical treatment modality. The aim of mesotherapy injections is to stimulate the mesoderm for variety of purposes. Substance selection for mesotherapy injections is based on patients individual needs.

In this study a mesotherapy solution for global treatment of various hair problems “Revitacare Hair Care” preparation is used.

The study is performed on ischemic wound model, created on rabbit’s ear. The wounds are divided to 7 different groups. Group 1: the wounds are left to heal with no further intervention. Group 2: 1 session of mesotherapy with physiological saline solution is utilised. Group 3: 3 sessions of mesotherapy with physiological saline solution is utilised. Group 4: 1 session of mesotherapy with “Revitacare Hair Care” is utilised. Group 5: 3 sessions of mesotherapy with “Revitacare Hair Care” is utilised. Group 6: 1 session of mechanically insertion of the needle without injection of any substance is performed. Group 7: 3 sessions of mechanically insertion of the needle without injection of any substance is performed.

According to wound healing indicator scores, statistically significant results were obtained among groups. In comparison with wound healing parameters between groups, the Group 4 (1 session of mesotherapy with

“Revitacare Hair Care” utilised group) is found to be most effective in wound healing.

In conclusion, with systemic and topical ways of applications, it is shown that, also mesotherapy might be effective in wound healing. But, to determine the optimal number of sessions and interval time between sessions more clinical studies are need to be performed.

Key words: Chronic wound, wound healing, mesotherapy.

GİRİŞ

Derinin birincil görevi çevreye karşı koruyucu bir bariyer olarak görev yapmaktır. Hastalık ya da yaralanmalar sonucu deri bütünlüğünün kaybı ölüme kadar varan ciddi sonuçlar doğurabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 6.5 milyon insanda, bası, venöz staz ya da diyabete bağlı olarak kronik deri ülseri görülmektedir. Tedavinin amacı mümkün olduğunca fonksiyonel ve estetik olarak kabul edilebilir bir skar bırakarak yaraların bir an önce kapanmasını sağlamaktır(1).

Kronik iskemik yaralar, dünya çapında sağlık sistemi için ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bennet ve ark. (2004) yaptığı çalışmada bası yaralarının yıllık tedavi maliyetinin, Birleşik Krallık total sağlık harcamalarının %4'ünü oluşturduğunu ortaya konmuştur(2). Diyabetik olmayan hastalarda görülen alt ekstremitte ülserlerinin %42'sinde ve diyabetik hastalarda görülen alt ekstremitte ülserlerinin %67'sinde arteriyel kan akımı bozuk olduğu tespit edilmiştir(3).

I.Yara iyileşmesi

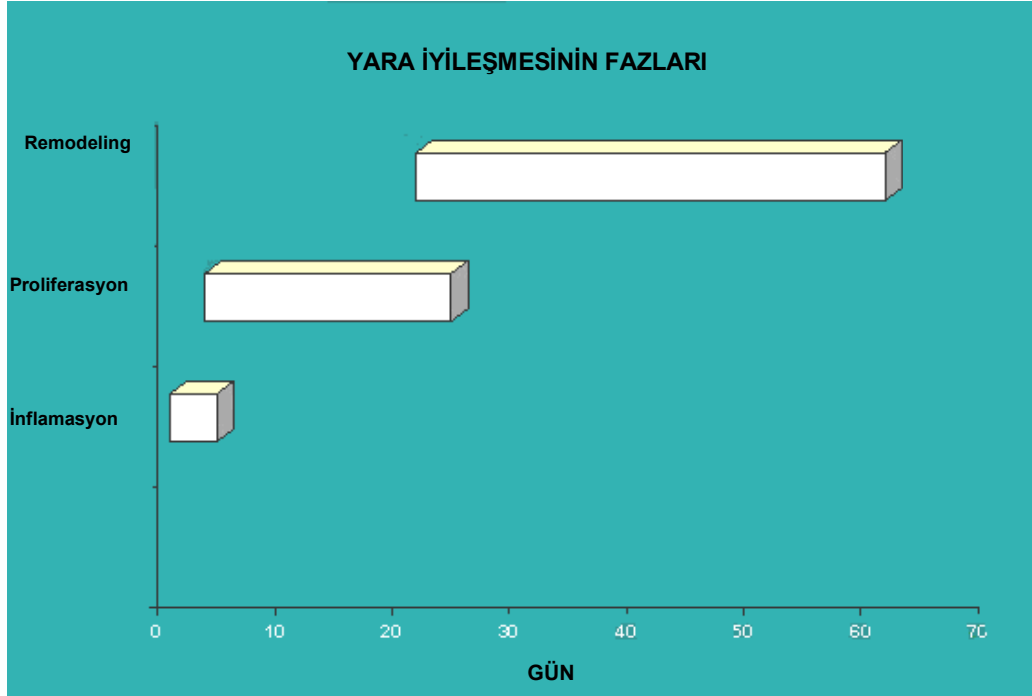
Yara iyileşme süreci kısaca üç safhada incelenebilir. Bunlar enflamatuar faz, proliferasyon fazı ve yeniden yapılanma(remodeling) fazlarıdır.

Enflamatuar faz, hemostaz ve enflamasyon ile karakterizedir. Yaralanma sürecinde açığa çıkan kollajen pıhtılaşma kaskadını aktive ederek enflamatuar fazı başlatmış olur. Doku hasarı sonrası hasarlanmış hücre membranlarından güçlü vazokonstriktör ajanlar olan tromboksan A2 ve prostaglandin 2-alfa salınır. Bu ilk cevap kanamayı sınırlamaya yardımcı olur. Bir süre sonra lokal histamin salınımına sekonder olarak vazodilatasyon meydana gelir ve enflamatuar hücreler yara yatağına göç ederler.

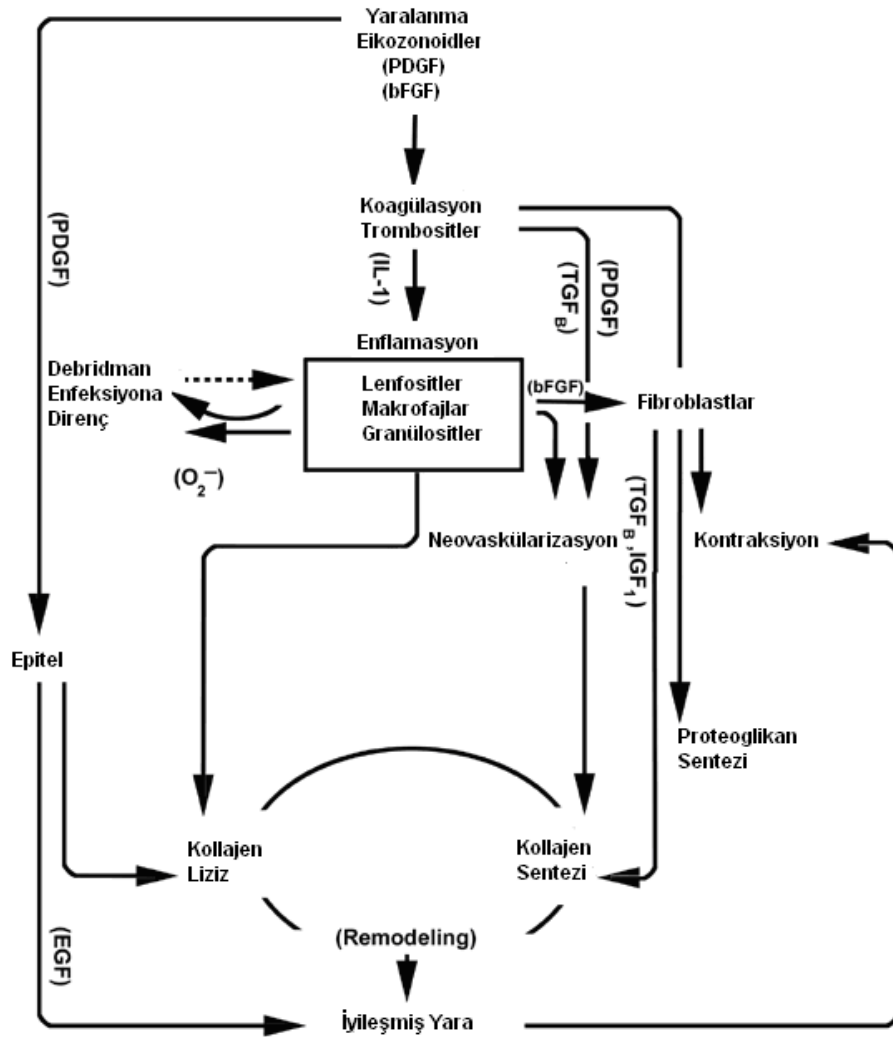
Proliferasyon fazı, yaralanma sonrası 2. veya 3. günde başlar ve 2-4 haftada sona erer. Dokudaki makrofajlar fibroblastlar için kemoatraktan olan

büyüme faktörleri salgırlar. Perivasküler dokuda lokalize fibroblastlar fibrin lif ağları boyunca yaraya doğru göç ederler. Fibroblastlar glikozaminoglikanları salgırlar, kollajen ve elastin üretir.

Remodeling fazı, proliferasyon fazının sonlanmaya başladığı 2. – 4. haftalarda başlar. Bu faz süresince kollajende net artış olmaz. Proliferatif fazda yaygın olan kapiller ağ involusyona uğramaya başlar. Başlangıçta gelişigüzel biçimde dağılmış olan kollajen lifleri daha sonra organize olmaya başlar (4-8). Yara iyileşmesinin fazları ve yara iyileşmesinde gelişen olaylar şekil-1 ve şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-1: Yara iyileşmesinin fazları (7).



Şekil-2: İyileşme sürecinde gelişen olaylar (8).

Kronik yara tanımı üzerinde uzlaşma sağlanamamış bir konu olsa da, genellikle kronik yara beklenen zaman içinde iyileşmeyen yara fikrini aktarmak için kullanılan bir terimdir. Cilt ülseri tanımı da kronik yara tanımı içinde değerlendirilir. Her ne kadar, diyabetik, venöz ve arteriyel cilt ülserleri travma ile ortaya çıksalar da bu akut yaraların oluştuğu dokunun durumu nedeniyle iyileşmeleri uzun zaman alır ve iyileşme süreci zor ilerler (3). Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler tablo-1 de belirtilmiştir.

Tablo-1: Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler (9).

| |
|--|
| Lokal Enfeksiyon Yabancı cisimler İskemi Sigara içimi Radyasyon Travma Kanser Lokal toksinler Arteriyel yetmezlik Venöz yetmezlik Hipertermi |
| Sistemik Kollojen oluşumunu etkileyen kalıtsal bozukluklar Besin maddesi eksiklikleri Yaşlanma Diyabet Karaciğer hastalığı Alkolizm Üremi İlaçlar Kan transfüzyonları Sarılık |

Ekstrasellüler matriksin uygun bir biçimde üretilmesi, anjiyogenez ve epitelizasyon yara iyileşmesi için kritik önem taşır. Bu işlevlerin restorasyonu için inflamatuvar hücreler, keratinositler ve fibroblastların birbirleri ile karşılıklı etkileşimi ve sitokinlerle birtakım büyüme faktörlerinin salınımı gereklidir. Ancak kronik yaralarda yetersiz granülasyon dokusu oluşumu ve yetersiz epitelizasyon gösterilmiştir. Çoğu kronik yara birkaç adet iyi bilinen klinik durum (diyabet, venöz staz ülserleri, periferik arteriyel hastalık, bası yaraları) ile ilişkilidir (10).

İskemik ülser terimi genel bir ifadeyle yetersiz kan akımı olan bölgelerde gelişen yaraları tanımlar. Araştırmalar iskeminin yara iyileşmesini olumsuz etkilediği ve kronik yara oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (Tablo-1). Kan akımı bozukluğu ile birlikte olan hastalıklar tablo-2’de belirtilmiştir. İskemi ve/veya iskemi-reperfüzyon durumunun reaktif oksijen radikallerinin artışına ve oksidatif strese neden oldukları gösterilmiştir. Artmış

oksidatif stres, önemli yara iyileşme basamaklarından olan ekstrasellüler matriksin oluşumu ve yeniden düzenlenmesini olumsuz etkiler. İskemi ayrıca yara mikro çevresinde metalloproteinaslarda artışa neden olarak protein sentezini azaltır ve ekstrasellüler matriks oluşumunu engeller (10, 11).

Tablo-2: Kan akımı bozukluğu ile birlikte olan hastalıklar (9).

| |
|--|
| Tıkayıcı arteriyel hastalıklar Arteriosklerozis obliterans Mikroembolizm Buerger hastalığı |
| Vazospastik hastalıklar Soğuk duyarlılığı Eritromelaji Livedo retikularis |
| Vaskülitler Skleroderma Sistemik lupus eritematozus Periarteritis nodoza |
| Hematolojik bozukluklar Kriyoglobulinemi Polisitemia vera Hipertansif ülserler |

II. Mezoterapi

Mezoterapi dünyada ve ülkemizde hasta ve doktorlar arasında hızla popüler hale gelmiştir. Klinik etkinlik ve güvenilirliğini destekleyen pozitif bilimsel verilerin olmaması ve mezoterapi esnasında kullanılan birçok maddenin subkutan uygulama için FDA (Food and Drug Administration- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayının olmaması, bu yöntemin hızla yayılmasını engelleyememiştir (12).

Mezoterapi kelime olarak Yunancadan “mesos”, orta ve “therapeia” tedavi etmek sözcüklerinden türemiştir (13). Kaynakların çoğu Fransa da 1952’de mezoterapi tekniğini geliştiren kişi olarak Pistor’u işaret etmektedir. Fransa da tekniğin bazı uygulayıcıları mezoterapinin kökenlerini M.Ö 2000’lerde Çin’e kadar dayandırmaktadır. Bazıları bunu daha da eskiye M.Ö

3000'lere kadar götürmektedirler. Ancak modern mezoterapi çağı 1952'de Pistor'un akut astım atağını tedavi etmek için, kısmi sağır bir kişiye intravenöz prokain enjekte etmesi ile başladı. O sıralarda bu akut astım atağının standart tedavisiydi. Sürpriz bir şekilde hasta birkaç saatliğine duymasının iyileştiğini fark etti. Pistor bu durumu fark edince kulağa yakın bölgelerde prokaini yüzeysel dermis içine enjekte etmeye başladı. Yine sürpriz bir şekilde bazı hastalarda boyun ağrılarında rahatlama olduğu görüldü. Bunu takiben Pistor mezoderm tedavisini açıklamak için mezoterapi terimini ortaya attı. Lokal enjeksiyonların mezodermden gelişen dermis, bağ dokusu, kas ve dolaşım sistemi üzerinde etki ettiğine inanıyordu. Kelime algısı olarak mezoterapi özel olarak intradermal enjeksiyonlar için kullanılan bir terim olmuştur ve yayınların çoğu da mezoterapiyi intrakutan enjeksiyonlar olarak tariflemektedirler. Ancak mezoterapi, epidermal ve dermal enjeksiyonları, subkutan ve rejyonel enjeksiyonları içerecek şekilde gelişmiştir. Fransız Tıp Akademisi 1987'de mezoterapiyi uzmanlık dalı olarak kabul etti. Yıllar içinde mezoterapi birçok ülkede kabul gördü. Bununla birlikte günümüzde Fransa'da, mezoterapi, doktorlar ve hastalar tarafından sağlık sisteminin önemli bir parçası olarak görülmektedir (14).

Mezoterapi enjeksiyonlarının hedefi çeşitli amaçlar doğrultusunda mezodermi uyarmaktır. Mezoterapide kullanılan maddeler hastanın ihtiyaçlarına göre bireysel olarak belirlenir. Örnek olarak romatoid artritte inflamasyonu kontrol etmek için bitkisel ve farmakolojik ajanlar kullanılırken, ligaman yırtığı veya tendon dejenerasyonunda silika, biotin ve proteolitik enzimler gibi bağ doku uyarıcıları kullanılmaktadır (12, 14).

Mezoterapi 0,4-1,3 cm uzunluğunda iğnelerle tek tek ya da gruplar halinde cilt, kas, yağ dokusu ve eklem içine enjekte edilir. İşlemden önce topikal anestezi maddeler kullanılabilir. Enjeksiyonların seri ve standart uygulanabilmesi için mezoterapi tabancaları da geliştirilmiştir. Uygulama bölgesinin durumuna ve büyüklüğüne göre 8-300 arasında değişen sayılarda enjeksiyon yapılır (12, 14).

Mezoterapinin etki mekanizmasıyla ilgili birkaç teori ortaya atılmıştır. Pistor'un refleks teorisine göre, mezoterapi dermal seviyedeki inhibitör

mekanizmaları etkileyerek lateral meduller seviyedeki “visseral-meduller-serebral” yoldaki reaksiyonları etkiler. Bu dermal inhibitör stimülüs hem mekanik (iğneler yoluyla) hem de ilaçların farmakolojik etkiler yoluyla oluşmaktadır. Mikrosirkülatur teori; mezoterapi ajanlarının hasarlı dokudaki lokal mikrosirkülasyonu uyardığını ileri sürmektedir. Mezodermik teoriye göre, mezoterapi dermiste bulunan immün sistemle ilgili hücreleri etkiler. Üçüncü dolaşım teorisinde ise, mezoterapi ajanlarının interstisyel doku yardımıyla daha derin dokulara ulaştırılması ve hedef dokularda daha yüksek konsantrasyonda bulunmasının sağlandığı ve böylece tedavi edici etkilerinin arttığı savunulmaktadır (15).

Mezoterapinin en sık yan etkisi, bir hafta içinde genellikle kendiliğinden düzelen morluk ve şişliklerdir. Literatürde mezoterapi sonrası mikobakteri enfeksiyonları da bildirilmiştir. Subkutan nodül oluşumu, likenoid erüpsyonlar, lokalize erüpsyonlar yayınlarda bildirilen diğer yan etkilerdir (14).

Mezoterapinin uygulama alanlarından biri de alopesi tedavisidir. Son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Tek başına veya saç ekimi uygulamaları sonrası ya da öncesinde uygulanmaktadır. Amaç saç kökleri ve saçlı derinin ihtiyaçlarını karşılamak için değişik maddelerin verilmesidir. Ayrıca saçlı derinin kanlanmasını arttırmak da amaçlanmaktadır. Yara iyileşmesinde de benzer bir mantıkla gereksinimlerin lokal olarak karşılanmasının iyileşmeye olumlu etki edeceği öngörülebilir. İskemik bir zeminde bu durumun önemi daha da artmaktadır. Saç mezoterapisinde kişiye özel, yada doktorun kendisinin oluşturduğu formüller vardır. Bununla birlikte değişik laboratuvarların piyasaya sunduğu preparatlar bulunmaktadır. Çalışmamızda Revitacare laboratuvarlarının saç mezoterapisi için piyasaya sunduğu “Revitacare Hair Care” preparatını kullandık.

“Revitacare Hair Care” isimli solusyon 5 ml’lik ampuller halinde bulunup niasinamid, kalsiyum pantetonat, piridoksin, biyotin, folik asit, siyanokobalamin, arjinin, glutamin, glisin, çinkoglukonat, sodyum hidroksit ve su içermektedir. Bu maddeler büyümenin uyarılmasında ve derinin beslenmesi ve hidrasyonuna katkı sağlar (16). Bu solusyonun içeriğindeki maddelerin özellikleri şunlardır:

Arjinin, 1950'lerin başında Rose tarafından iki yarı esansiyel aminoasitten biri olarak sınıflandırılmıştır (17, 18). Seifter ve ark. yaralanmış sıçanların iyileşmesi ve hayatta kalmasında arjininin esansiyel bir aminoasit olduğunu göstermişlerdir (19). Diğer bazı çalışmalar oral arjinin verilmesinin sıçanlarda timik immun fonksiyonu arttırdığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca baş boyun kanserli hastalarda arjininden zengin beslenme formüllerinin postoperatif fistül oranlarını azalttığı gösterilmiştir (18).

Glutamin ise vücutta en fazla bulunan aminoasittir. Çeşitli çalışmalarda glutamin desteğinin ameliyat sonrası hastaların iyileşmesine olan katkısı gösterilmiştir. Glutamin lenfositler için enerji kaynağıdır ve lenfosit proliferasyonu için esansiyeldir. Ayrıca yara iyileşmesinin erken döneminde oluşan inflamatuvar immun cevabın uyarılmasında kritik rol oynar (17, 20).

Çinko, normal hücre büyümesi ve replikasyonunda esansiyel bir kofaktördür ve 100'den fazla enzimatik reaksiyonda rol oynar. Bu reaksiyonlardan özellikle yara iyileşmesi ile ilgili olanlar DNA polimeraz ve süperoksit dismutaz reaksiyonlarıdır. Çinko, epitelizasyon ve fibroblast proliferasyonunu direkt olarak etkiler. Hayvan deneyleri çinko eksikliğinin yara iyileşmesinde gecikmeye neden olduğunu göstermiştir (9, 17).

Demir DNA replikasyonunda esansiyel bir kofaktördür. Ferröz demir ayrıca kollajen sentezinde prolin ve lizinin hidroksilasyonunda kofaktördür (9, 17).

B kompleks vitaminleri suda çözünen grup vitaminlerdendir. Konak direncini arttırarak yara iyileşmesine indirekt katkı sağlayabilir (17).

Yara iyileşmesinde beslenmenin rolü iyi bir şekilde deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Beslenmenin yetersiz olduğu veya bazı besin maddelerinin eksik alınması durumunda yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (5, 9). Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen besin maddesi eksiklikleri ile ilgili durumlar tablo-3 te belirtilmiştir.

Tablo-3: Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen besin maddesi eksiklikleri ile ilgili durumlar (9).

| |
|--|
| Düşük protein seviyeleri |
| Karbonhidrat seviyesinde azalma |
| Düşük amino asit seviyeleri |
| Arjinin |
| Glutamin |
| Vitaminler |
| Azalmış vitamin C |
| Azalmış vitamin A |
| Vitamin E fazlalığı |
| Eser element esiklikleri |
| Çinko |
| Demir |
| Bakır |
| Magnezyum |

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Deneyin Oluşturulması

I.A. Denekler

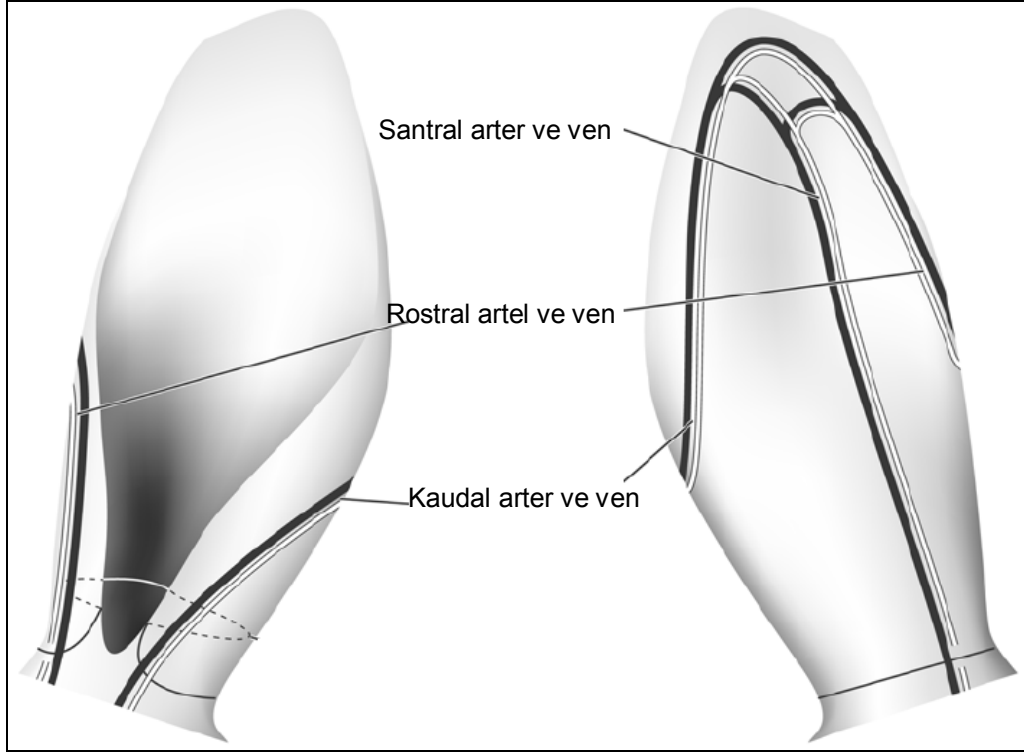
Çalışmada ağırlıkları 3250g ile 3500g arasında değişen 8 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı.

I.B. Deney Protokolü

Çalışma Uludağ Üniversitesi, Hayvan Deneyleri yerel Etik Kurulu'nun 26.01.2010 tarih ve 2010-01/11 no'lu kararı ile Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney, tavşan kulağında iskemik yara modelinde, Sisco ve Mustoe'nin tarif ettiği protokole göre yapıldı (21).

I.C. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi

Deneklerin anestezisi, tüm hayvanlarda 55mg/kg 'Ketamin Hidroklorid' (Ketalar) ve 5mg/kg 'Xylazin Hidroklorid' (Rompun HCl % 2) intramusküler enjeksiyonları ile sağlandı. Anesteziyi takiben deneklerin her iki kulağına depilatör krem uygulanarak tüysüz bir cerrahi alan elde edildi. Her iki kulak povidone iodine solusyonu ile yıkanıp steril örtüm yapıldı.



Şekil-3: Tavşan kulağında vasküler anatomi (21).

I.D. Cerrahi İşlem

Tavşan kulağı rostral, santral ve kaudal olmak üzere üç ana vasküler pedikül tarafından beslenir. Pediküllerin lokalizasyonları preoperatif olarak belirlendi. Kulağın dış kısmında kulak tabanının yaklaşık 1cm distaline dermis dokusuna sirkumferansiyel bir insizyon yapıldı. Her pedikül dermisin altında belirlendi. Beş büyütmeli cerrahi gözlük (loop) ile çalışılarak her pedikül çevre dokulardan disseke edildi. Pedikülleri koruyarak çevresel insizyon kıkırdak dokuya kadar derinleştirildi. Böylelikle subkutan mikrovasküler yapı da bozuldu. Kanama kontrolü için koter kullanıldı. Beş büyütmeli cerrahi gözlük ile çalışılarak rostral ve santral arterler koterize edilip kesildi. Tüm venler ve kaudal arter korundu. Daha sonra insizyon kulağın iç kısmına doğru uzatıldı. Cilt insizyonları 5-0 erimeyen dikiş malzemesi ile kapatıldı.

I.E. Yaraların Oluşturulması

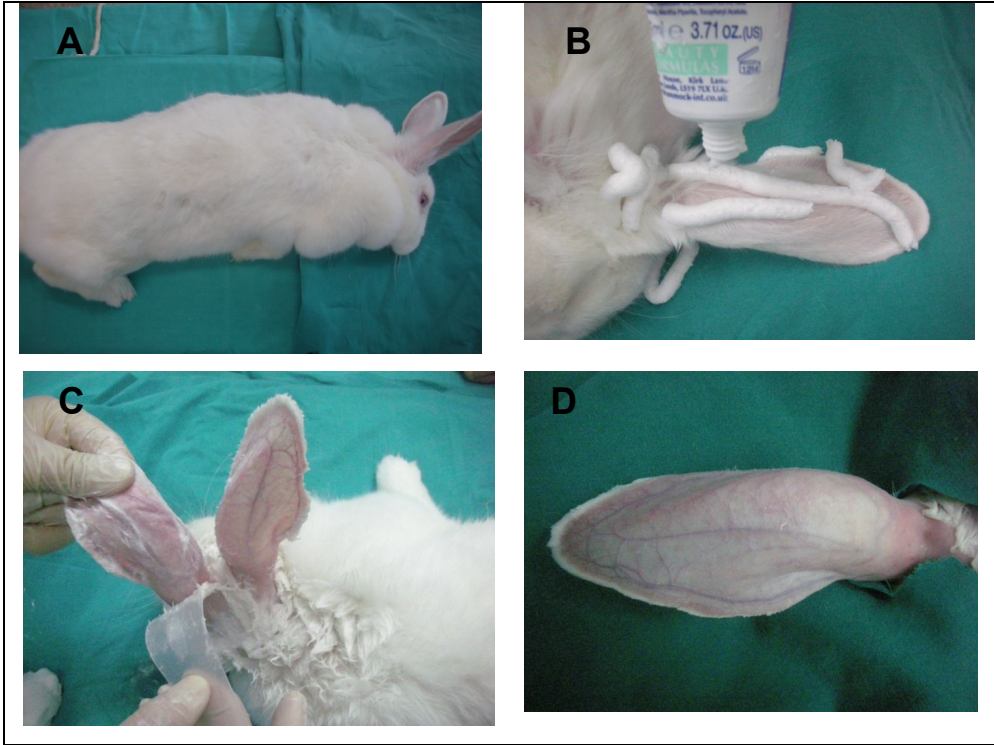
5mm biopsi (punch) aleti kullanılarak, her kulağın ventral yzünde, derinliği deriden kıkırdak seviyesine kadar uzanan 4 adet sirküler yara oluşturuldu. Cilt ve perikondrium yara yzeyinden uzaklaştırıldı. Yaralara topikal Mupirosin pomad (Bactroban) uygulanarak pansuman yapıldı. Bzylelikle tabanı avasküler kıkırdak olan yaralar oluşturulmuş oldu.

I.F. Uygulama Tekniği

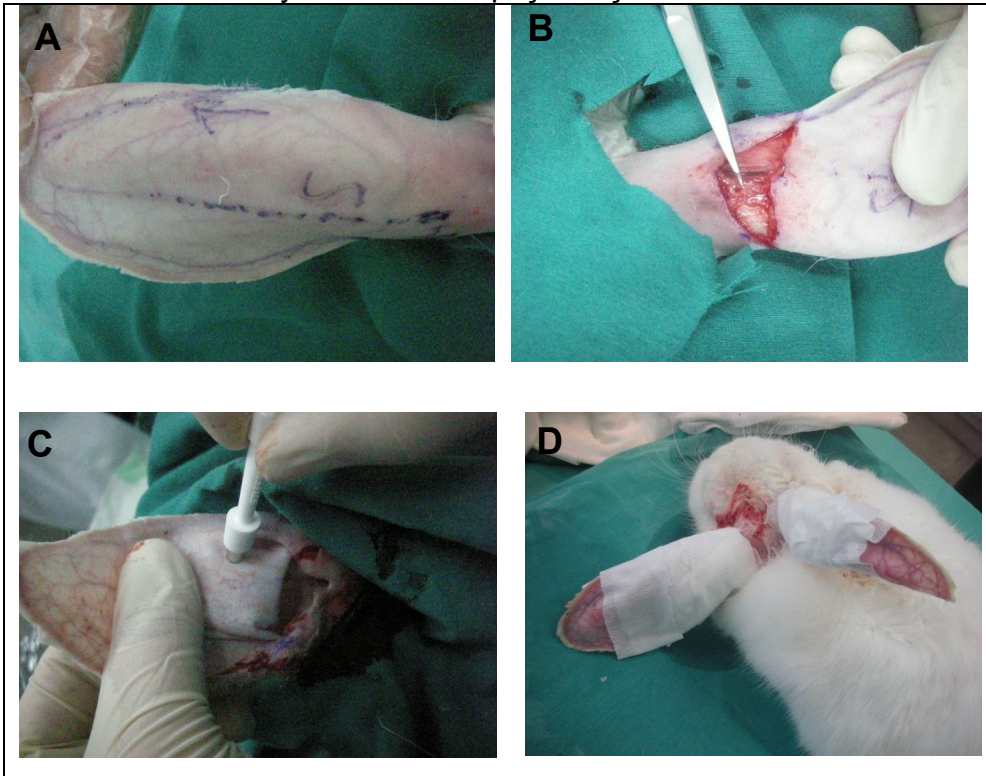
Bir seans, 20 iğne giriş ve çıkışı olarak belirlendi. Mekanik etki uygulanan gruplara yara çevresindeki 5 mm çapındaki alana 0,4mm'lik 32 gauge mezoterapi iğneleri ile 20 kez madde zerki olmaksızın giriş çıkış yapıldı (1 seans). Serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi uygulanan gruplara yara çevresindeki 5mm çapındaki alana 0,4mm'lik 32 gauge mezoterapi iğnesi ve 1ml'lik kilitli enjektzr kullanılarak 20 giriş çıkış ile 1 ml Serum fizyolojik (SF) zerk edildi (1 seans). "Revitacare Hair Care" ile mezoterapi uygulanan gruplara yara çevresindeki 5mm çapındaki alana 0,4 mm'lik 32 gauge mezoterapi iğnesi ve 1ml'lik kilitli enjektzr kullanılarak 20 giriş çıkış ile 1 ml "Revitacare Hair Care" mezoterapi solzsyonu zerk edildi (1 seans). Uygulamalar sırasında anestezi yapılmadı.

I.G. Yara zrneklarinin Alınması

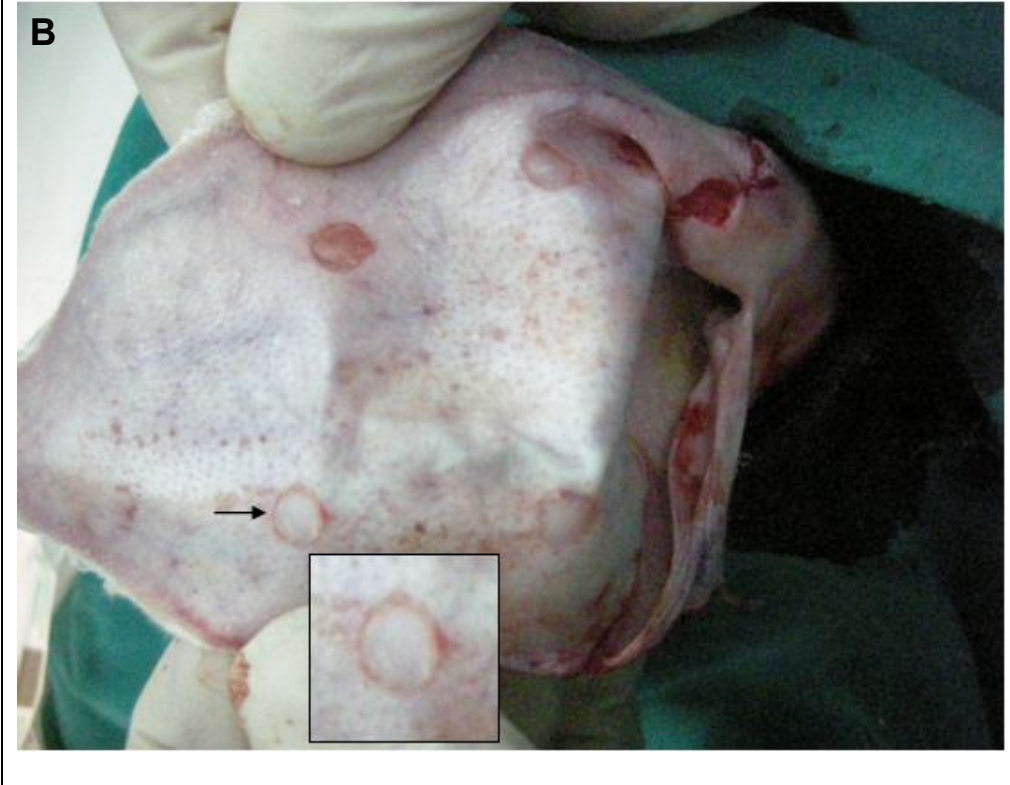
Postoperatif 10. günde anesteziyi takiben yaralar etrafındaki 1cm'lik doku alanı tam kat olarak kare şeklinde alındı.



Şekil-4: (A,B,C,D) Anestezi sonrası deney hayvanının kulaklarının tüy dökücü krem ile tüylerin temizlenip işlem için hazırlanması.



Şekil-5: (A) Kulaktaki pediküllerin işlem öncesi işaretlenmesi; (B) Santral arterin disseksiyonu ve santral venden ayrılması; (C) Punch aleti ile yaraların oluşturulması; (D) İşlem sonrası pansuman.



Şekil-6: (A) Santral arterin koterizasyonu; (B) Tabanda avasküler kıkırdak kalacak şekilde oluşturulmuş yaralar.

II. Deney grupları

Deneklerde oluşturulan yaralar yedi gruba ayrıldı

Grup 1: işlem yapılmayan yara grubu

Grup 2: 1 seans serum fizyoloji(SF) ile mezoterpi uygulanan yara grubu

Grup 3: 3 seans serum fizyoloji(SF) ile mezoterapi uygulanan yara grubu

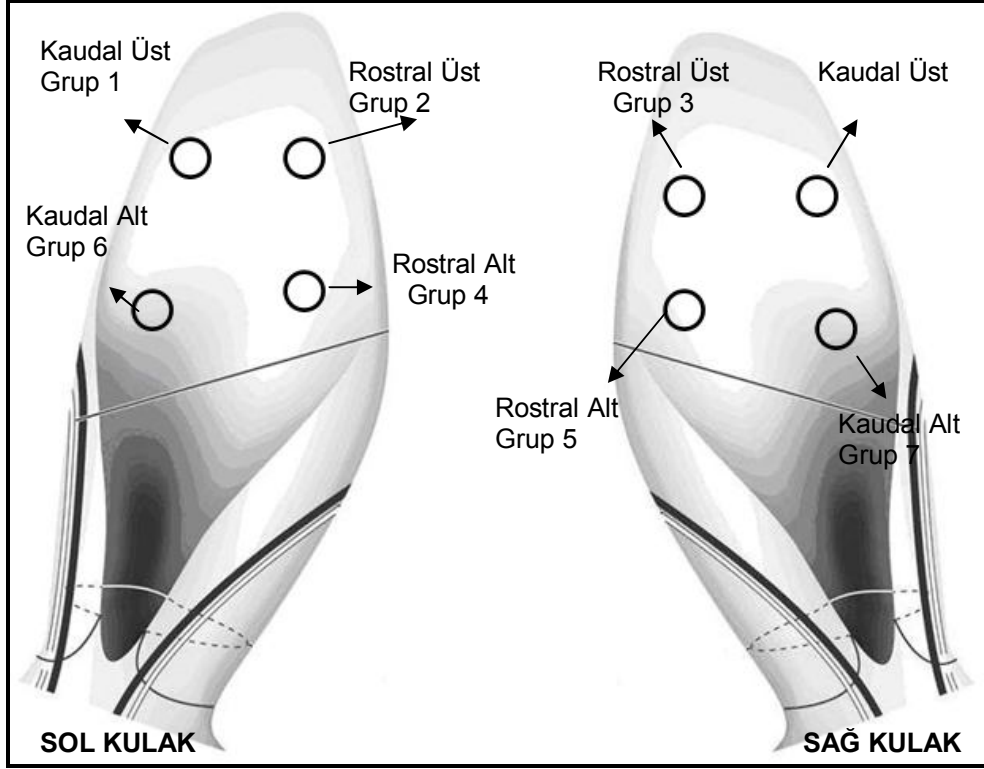
Grup 4: 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan yara grubu

Grup 5: 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan yara grubu

Grup 6: 1 seans mekanik etki uygulanan yara grubu

Grup 7: 3 seans mekanik etki uygulanan yara grubu

Yaralar her kulak için rostral alt, rostral üst, kaudal üst, kaudal alt olacak şekilde gruplara dahil edilerek çalışmaya başlandı. Grup 1'e (Sol kulak kaudal üst yaralar) hiçbir işlem uygulanmadı. Post operatif 3. günde Grup 2 (Sol kulak rostral üst yaralar), Grup 3 (Sağ kulak rostral üst yaralar), Grup 4 (Sol kulak rostral alt yaralar), Grup 5 (Sağ kulak rostral alt yaralar), Grup 6 (Sol kulak kaudal alt yaralar), Grup 7 (Sağ kulak kaudal alt yaralar) yaralara gruplarına göre, serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi,” Revitacare Hair Care” ile mezoterapi ve mekanik etki uygulandı. Grup 3, Grup 5 ve Grup 7 'ye 5. günde 2. seans ve 7. Günde 3. seans olmak üzere aynı uygulamalar tekrarlandı (Şekil-7).



Şekil-7: Yaraların kulaktaki lokalizasyonları.

III. Histopatolojik İnceleme

Alınan doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda fikse edilip, yapılan takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örneklerden mikrotom ile 5- μ m kalınlıkta kesitler alındı ve her örnek Hematoksilen – eozin (H&E) boyası ile boyandı. Hematoksilen - eozin ile boyalı kesitler Olympus BX 51 ışık mikroskobunda histopatolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemede örnekler 4 ayrı parametre dikkate alınarak yorumlandı. Enflamasyon yoğunluğu, granülasyon dokusu oluşumu ve vaskülarizasyon açısından 0-yok, 1-minimal, 2-hafif, 3-belirgin olarak değerlendirildi, epitelizasyon açısından 0-yok, 1-fokal, 2-ince tüm yüzey, 3 kalın tüm yüzey şeklinde skorlandı.

IV. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13,0 (Chicago IL.) programında yapılmıştır. Epitelizasyon, İnflamatuvar cevap, Granülasyon dokusu ve Vaskülarizasyon değişkenlerine ilişkin skor değerleri ortalama, medyan, standart hata ve çeyrek değerlere ait genişlik (interquartile range – IQR) değerleri ile birlikte verilmiştir. Deney gruplar arasında skor değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Alt grup analizlerde grupların ikili karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

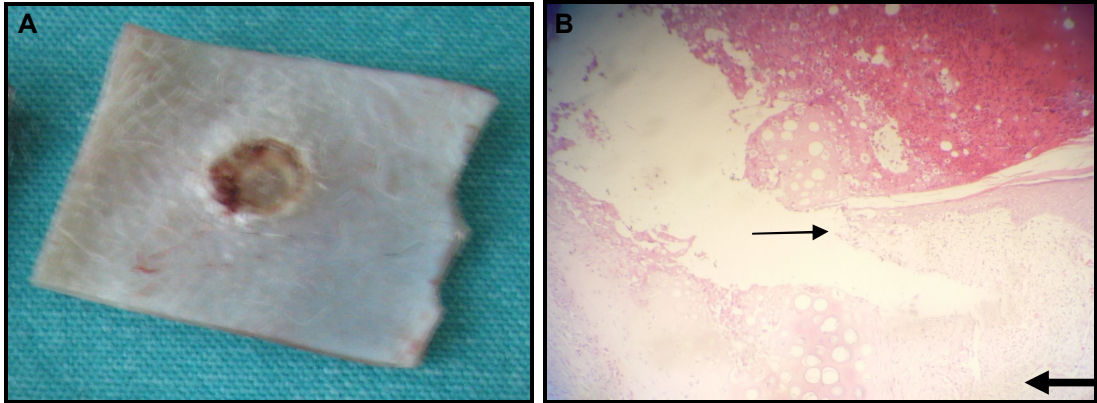
BULGULAR

I. Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak bakıldığında tüm gruplarda, yara çaplarında azalma dikkati çekmekteydi. Ancak yaraların çapı ve tavşan kulağında oluşturulan iskemik yara modelinin yapısı, gruplar arasında makroskopik değerlendirme yapmaya imkan vermemiştir.

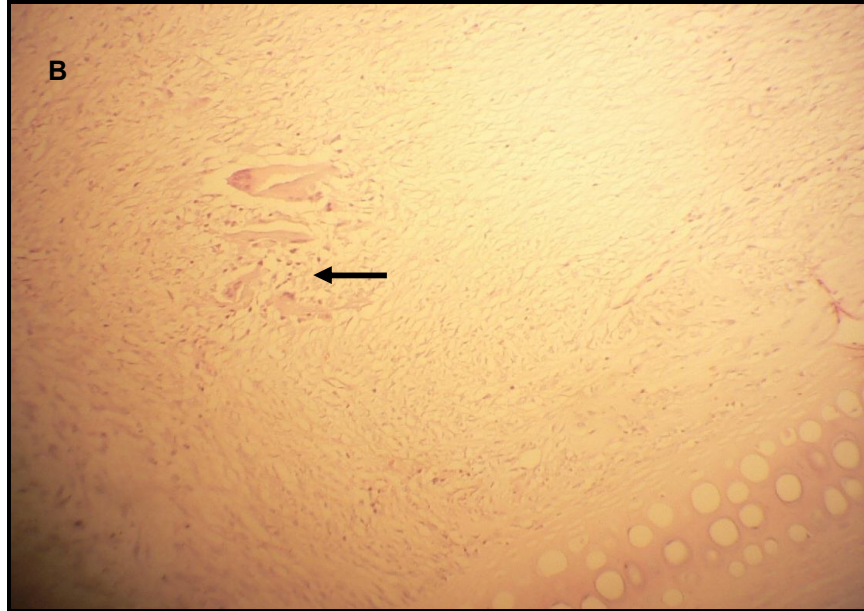
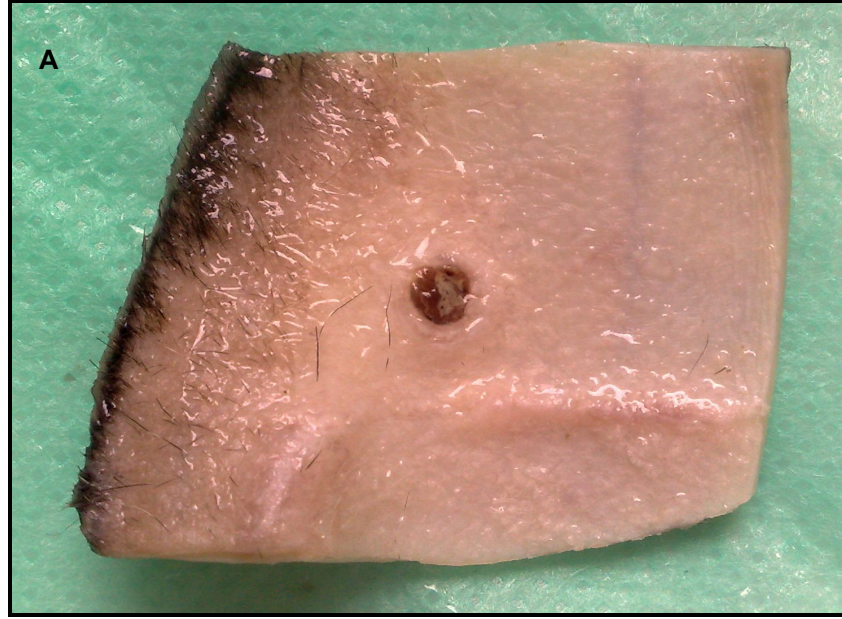
II. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemede Grup 1 de fokal epiteliazasyon, belirgin bir inflamatuvar cevap, yoğun vaskülarizasyon ve yoğun granülasyon dokusu oluşumu gözlenmiştir. Gözlenen epiteliazasyon alanlarının ince bir tabaka halinde olduğu görülmüştür (Şekil-8)



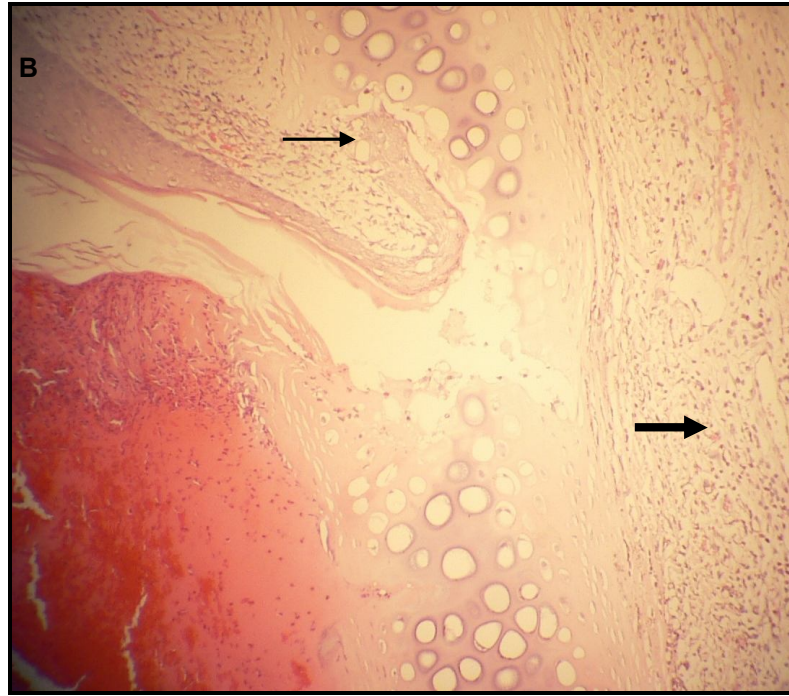
Şekil-8: Grup 1 A: Makroskopik görünüm, **B:** İnce ok; Fokal epiteliazasyon, kalın ok; yoğun vaskülarizasyon ve granülasyon dokusu.

Grup 2'de tam kat epiteliazasyon ve yoğun bir granulasyon dokusu dikkati çekmiştir. Bazı örneklerde yara bölgesi altında dev hücre formasyonu gözlenmiştir (Şekil-9).



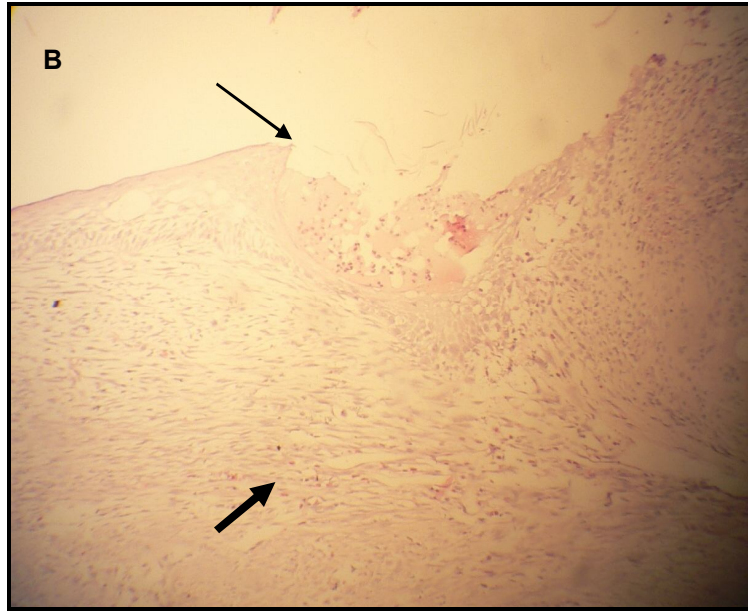
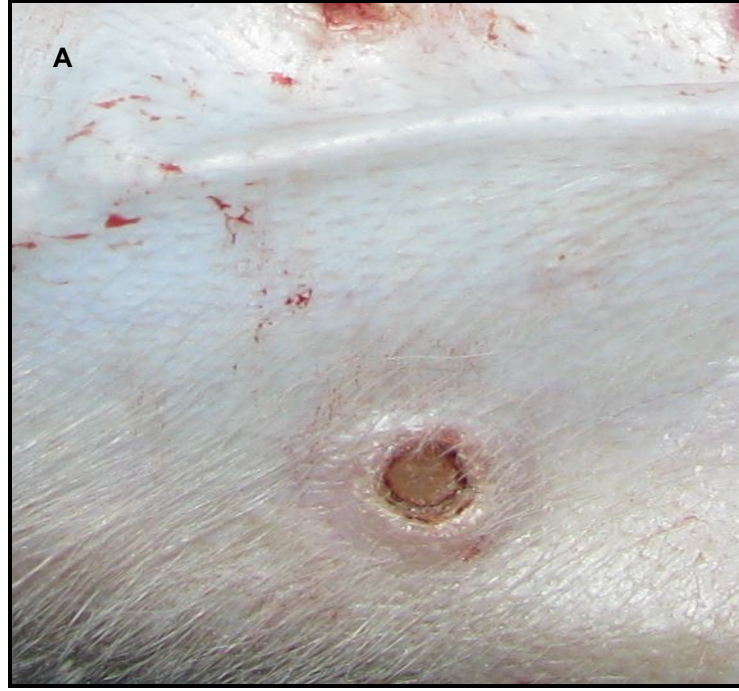
Şekil-9: Grup 2 A: Makroskopik görünüm, B: Ok; Dev hücre formasyonu.

Grup 3'te epitelizasyon fokal ve ince tabaka halinde gözlenirken, yoğun vaskülarizasyon ve yoğun granülasyon dokusu oluşumu izlendi (Şekil-10).



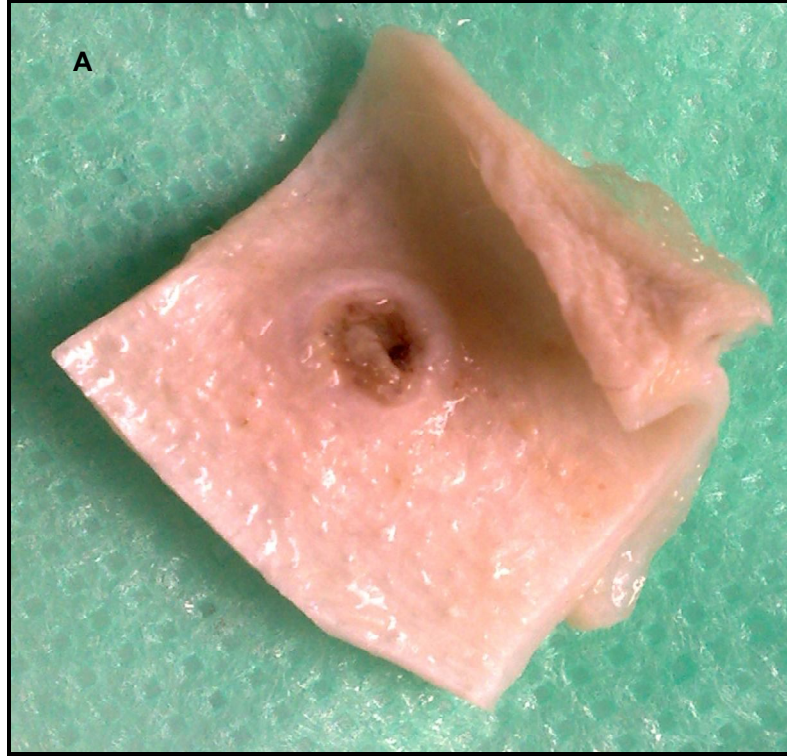
Şekil-10: Grup 3 A: Makroskopik görünüm, **B:** İnce ok; Fokal epitelizasyon, kalın ok; yoğun vaskülarizasyon ve granülasyon dokusu

Grup 4'te tam kat epitelizasyon, yoğun vaskülarizasyon ve yoğun granülasyon dokusu oluşumu gözlemlendi (Şekil-11).



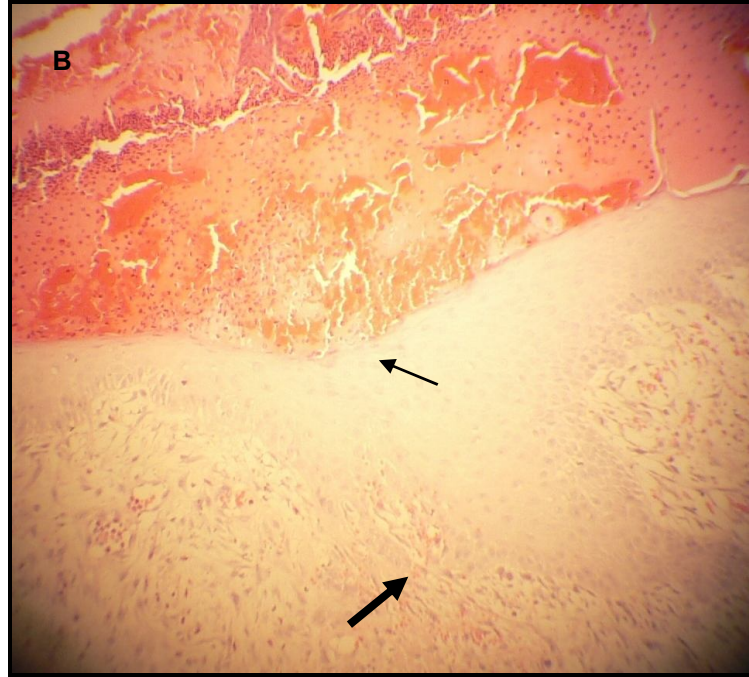
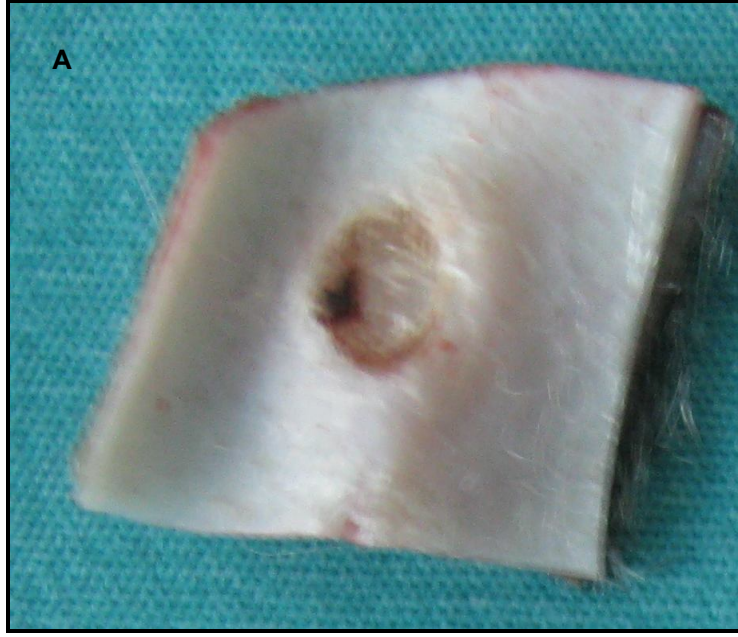
Şekil-11: Grup 4 A: Makroskopik görünüm, **B:** İnce ok; ince tam kat epitelizasyon, kalın ok; yoğun vaskülarizasyon ve granülasyon.

Grup 5'te fokal epitelizasyon, yoğun vaskülarizasyon yoğun granülasyon dokusu oluşumu gözlemlendi (Şekil-12).



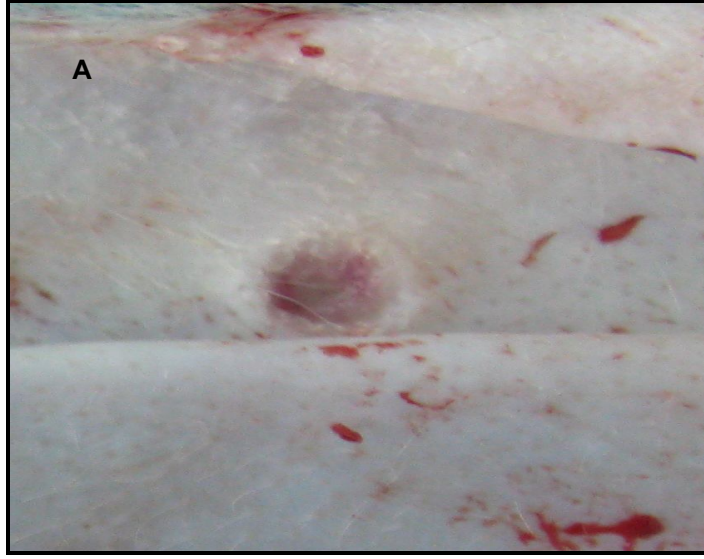
Şekil -12: Grup 5 A: Makroskopik görünüm, B: Ok,tam kat epitelizasyon.

Grup 6'da epitelizasyon fokal ve ince tabaka halinde gözlenirken, yoğun olmayan bir granülasyon dokusu oluşumu ve vaskülarizasyon izlendi (Şekil-13).



Şekil-13: Grup 6 A: Makroskopik görünüm, **B:** İnce ok; tam kat epitelizasyon, kalın ok; yoğun vaskülarizasyon.

Grup 7’de bazı örneklerde tam kat epitelizasyon, bazı örneklerde ise ince tabaka epitelizasyona rastlandı, yoğun vaskülarizasyon, yoğun granülasyon dokusu belirgin olarak gözlemlendi (Şekil-14).



Şekil-14: Grup 7 A: Makroskopik görünüm, **B:** İnce tam kat epitelyumizasyon.

III. İstatistiksel Bulgular

Çalışmada yara iyileşmesine ait değişkenler skor değerleri ile belirtilmiştir. Bu skor değerleri ve açıklamaları Tablo-4'de verilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda elde edilen bulgular alt başlıklar halinde Tablo-5'de verilmiştir.

Tablo-4: Yara iyileşmesine ait değişkenlere ilişkin ölçüm skorlaması.

| DEĞİŞKEN | SKOR DEĞERİ | | | |
|--------------------|--------------------|----------|----------------|-----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| EPİTELİZASYON | YOK | FOKAL | İNCE TÜM YÜZEY | KALIN TÜM YÜZEY |
| İMFLAMATUVAR CEVAP | YOK | MİNİMAL | HAFİF | BELİRGİN |
| GRANÜLASYON DOKUSU | YOK | MİNİMAL | HAFİF | BELİRGİN |
| VASKÜLARİZASYON | YOK | MİNİMAL | HAFİF | BELİRGİN |

Tablo-5A: Gruplara ait yara iyileşmesi değerlendirme parametrelerinin belirtici istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırmalar.

| | | GRUP 1 n=8 | GRUP 2 n=8 | GRUP 3 n=8 | GRUP 4 n=8 | GRUP 5 n=8 | GRUP 6 n=8 | GRUP 7 n=8 | p-değeri |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| EPİTELİZASYON | Ortalama | 0,625 | 1,625 | 0,25 | 2,125 | 1,5 | 1,375 | 0,5 | 0,006 |
| | Standart Hata | 0,263 | 0,328 | 0,164 | 0,398 | 0,327 | 0,42 | 0,189 | |
| | Ortanca | 0,5 | 2 | 0 | 2,5 | 1 | 1 | 0,5 | |
| | Minimum | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | Maksimum | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 | |
| | Çeyrek değerlere ait genişlik (IQR) | 1 | 3 | 0,75 | 1,75 | 1,5 | 2,5 | 1 | |
| INFLAMATUVAR CEVAP | Ortalama | 2,625 | 2,4375 | 1,5 | 2 | 2,125 | 3 | 2 | 0,002 |
| | Standart Hata | 0,263 | 0,128 | 0,189 | 0,267 | 0,295 | 0 | 0,327 | |
| | Ortanca | 3 | 2 | 1,5 | 2 | 2 | 3 | 2 | |
| | Minimum | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | |
| | Maksimum | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| | Çeyrek değerlere ait genişlik (IQR) | 0,75 | 1 | 1 | 1,5 | 1,75 | 0 | 2 | |
| GRANÜLASYON DOKUSU | Ortalama | 2 | 2,625 | 1,375 | 2,625 | 2,625 | 3 | 2,125 | p<0,001 |
| | Standart Hata | 0,267 | 0,125 | 0,183 | 0,183 | 0,183 | 0 | 0,227 | |
| | Ortanca | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | |
| | Minimum | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | |
| | Maksimum | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| | Çeyrek değerlere ait genişlik (IQR) | 1,5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0,75 | |
| VASKÜLARİZASYON | Ortalama | 2,25 | 2,8125 | 1,625 | 3 | 2,625 | 2,625 | 2,25 | p<0,001 |
| | Standart Hata | 0,313 | 0,100 | 0,183 | 0,00 | 0,183 | 0,183 | 0,25 | |
| | Ortanca | 2,5 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | |
| | Minimum | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | |
| | Maksimum | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| | Çeyrek değerlere ait genişlik (IQR) | 1,75 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | |

Tablo-5B: Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

| GRUPLAR ARASINDAKİ İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-------|-----|---------|-----|---------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| (GRUP _i – GRUP _j , p-değeri) | | | | | | | | | | | | |
| EPİTELİZASYON | 1-2 | 0,093 | 2-3 | 0,023 | 3-4 | 0,005 | 4-5 | 0,279 | 5-6 | 0,798 | 6-7 | 0,161 |
| | 1-3 | 0,382 | 2-4 | 0,417 | 3-5 | 0,005 | 4-6 | 0,234 | 5-7 | 0,038 | | |
| | 1-4 | 0,015 | 2-5 | 0,928 | 3-6 | 0,05 | 4-7 | 0,01 | | | | |
| | 1-5 | 0,083 | 2-6 | 0,697 | 3-7 | 0,442 | | | | | | |
| | 1-6 | 0,234 | 2-7 | 0,07 | | | | | | | | |
| | 1-7 | 0,878 | | | | | | | | | | |
| INFLAMATUVAR CEVAP | 1-2 | 0,35 | 2-3 | 0,004 | 3-4 | 0,234 | 4-5 | 0,798 | 5-6 | 0,038 | 6-7 | 0,038 |
| | 1-3 | 0,01 | 2-4 | 0,214 | 3-5 | 0,161 | 4-6 | 0,01 | 5-7 | 0,798 | | |
| | 1-4 | 0,13 | 2-5 | 0,452 | 3-6 | p<0,001 | 4-7 | 1,00 | | | | |
| | 1-5 | 0,234 | 2-6 | 0,027 | 3-7 | 0,328 | | | | | | |
| | 1-6 | 0,442 | 2-7 | 0,291 | | | | | | | | |
| | 1-7 | 0,195 | | | | | | | | | | |
| GRANÜLASYON DOKUSU | 1-2 | 0,07 | 2-3 | p<0,001 | 3-4 | 0,002 | 4-5 | 1 | 5-6 | 0,234 | 6-7 | 0,01 |
| | 1-3 | 0,13 | 2-4 | 0,1 | 3-5 | 0,002 | 4-6 | 0,234 | 5-7 | 0,161 | | |
| | 1-4 | 0,13 | 2-5 | 1 | 3-6 | p<0,001 | 4-7 | 0,161 | | | | |
| | 1-5 | 0,13 | 2-6 | 0,153 | 3-7 | 0,05 | | | | | | |
| | 1-6 | 0,01 | 2-7 | 0,106 | | | | | | | | |
| | 1-7 | 0,798 | | | | | | | | | | |
| VASKÜLARİZASYON | 1-2 | 0,172 | 2-3 | p<0,001 | 3-4 | p<0,001 | 4-5 | 0,234 | 5-6 | 1 | 6-7 | 0,328 |
| | 1-3 | 0,161 | 2-4 | 0,49 | 3-5 | 0,007 | 4-6 | 0,234 | 5-7 | 0,328 | | |
| | 1-4 | 0,105 | 2-5 | 0,49 | 3-6 | 0,007 | 4-7 | 0,038 | | | | |
| | 1-5 | 0,505 | 2-6 | 0,49 | 3-7 | 0,105 | | | | | | |
| | 1-6 | 0,505 | 2-7 | 0,07 | | | | | | | | |
| | 1-7 | 0,959 | | | | | | | | | | |

GRUP 1: YARAYA İŞLEM YOK

GRUP 2: YARAYA 1 SEANS SF İLE MEZOTERPİ

GRUP 3: YARAYA 3 SEANS SF İLE MEZOTERAPİ

GRUP 4: YARAYA 1 SEANS "REVİTACARE HAIR CARE" İLE MEZOTERAPİ

GRUP 5: YARAYA 3 SEANS "REVİTACARE HAIR CARE" İLE MEZOTERAPİ

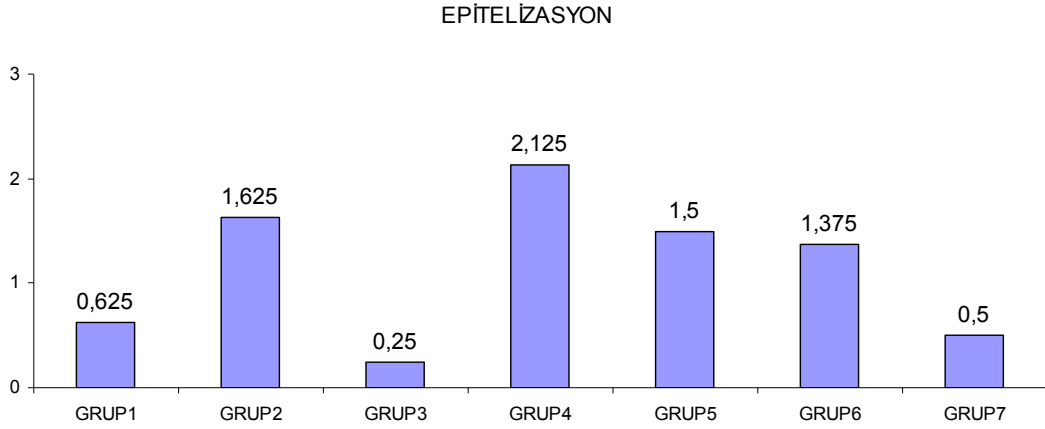
GRUP 6: YARAYA 1 SEANS MEKANİK ETKİ

GRUP 7: YARAYA 3 SEANS MEKANİK ETKİ

III.A. Epitelizasyon Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplar arasında epitelizasyon skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$). Skor değerleri incelendiğinde epitelizasyon düzeyi en yüksek olan grup $2,125 \pm 0,398$ (ortalama \pm standart hata) skor ortalaması ile grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) olurken epitelizasyon düzeyi en düşük olan grup ise $0,25 \pm 0,164$ skor ortalaması ile grup 3 (yaraya 3 seans sf ile mezoterapi) olarak belirlenmiştir (tablo-5). Gruplar arasında bulunan farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla alt grup analizleri yapılmış ve gruplar ikili olarak karşılaştırılıp analiz edilmiştir.

Her bir gruba ait epitelizasyon ölçümleri ise şekil -15 de gösterilmiştir.



Şekil-15: Deney gruplarına ait epitelizasyon ölçümleri.

Epitelizasyon düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bulunan farklılıklar aşağıda belirtilmiştir;

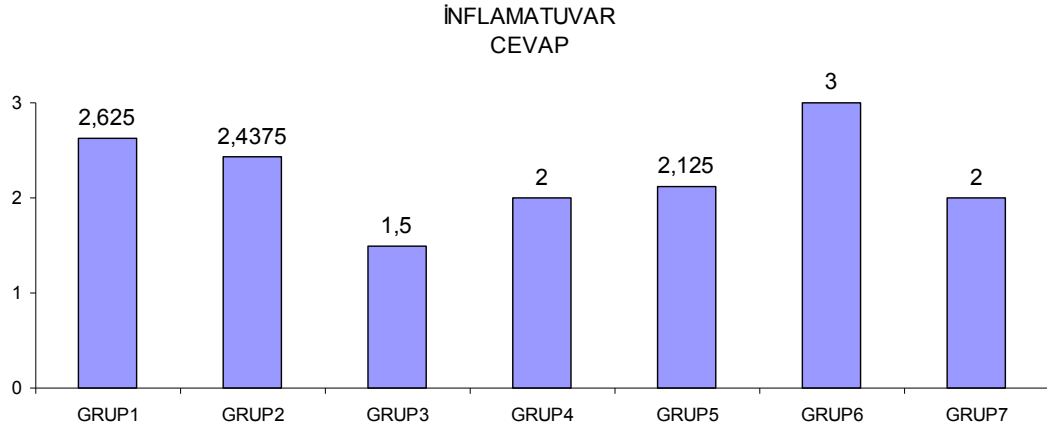
- Grup 1 (yaraya işlem yok) ve grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında farklılık bulunmuştur ($p=0,015$)
- Grup 2 (yaraya 1 seans SF ile mezoterapi) ve grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,023$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,005$),

- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 5 (yaraya 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,005$)
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,05$),
- Grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,01$),
- Grup 5 (yaraya 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,038$),

III.B. İnflamatuvar Cevap Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplar arasında inflamatuvar cevap skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$). Skor değerleri incelendiğinde inflamatuvar cevap düzeyi en yüksek olan grup $3,00 \pm 0,00$ skor ortalaması ile grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) olurken, inflamatuvar düzeyi en düşük olan grup ise $1,5 \pm 0,189$ skor ortalaması ile grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) olarak belirlenmiştir (tablo-5). Gruplar arasında bulunan farkın hangi grup ya da gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla alt grup analizleri yapılmış ve gruplar ikili olarak karşılaştırılıp analiz edilmiştir.

Her bir gruba ait inflamatuvar cevap ölçümleri ise Şekil-16'da gösterilmiştir.



Şekil-16: Deney gruplarına ait inflamatuvar cevap ölçümleri.

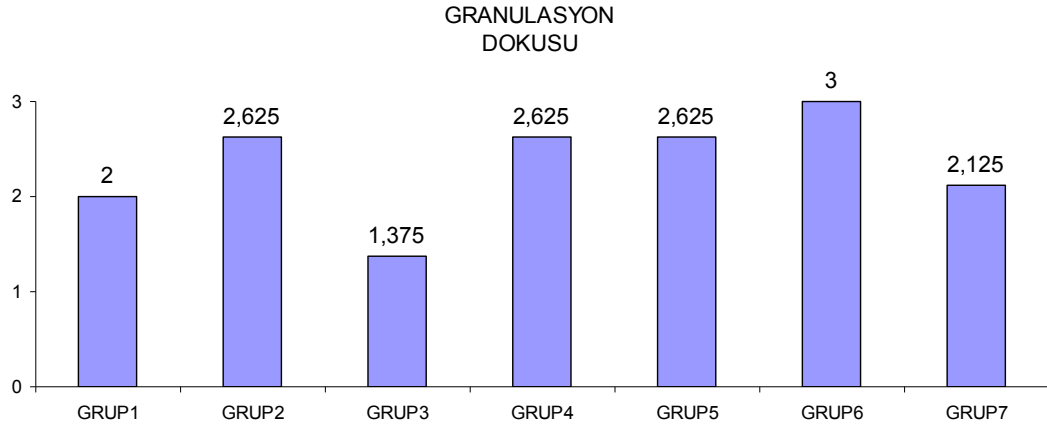
İnflamatuvar cevap düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bulunan farklılıklar aşağıda belirtilmiştir;

- Grup 1 (yaraya işlem yok) ve grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,01$)
- Grup 2 (yaraya 1 seans SF ile mezoterapi) ve grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,004$),
- Grup 2 (yaraya 1 seans SF ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,027$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p<0,001$)
- Grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,01$),
- Grup 5 (yaraya 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,038$),
- Grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,038$),

III.C. Granülasyon Dokusu Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplar arasında granülasyon dokusuna ait skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Skor değerleri incelendiğinde granülasyon düzeyi en yüksek olan grup $3 \pm 0,00$ skor ortalaması ile grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) olurken granülasyon düzeyi en düşük olan grup ise $1,375 \pm 0,088$ skor ortalaması ile grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) olarak belirlenmiştir (tablo-5). Gruplar arasında bulunan farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla alt grup analizleri yapılmış ve gruplar ikili olarak karşılaştırılıp analiz edilmiştir.

Her bir gruba ait granülasyon dokusu ölçümleri ise Şekil-17’de gösterilmiştir.



Şekil-17: Deney gruplarına ait granülasyon ölçümleri.

Granülasyon dokusu düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bulunan farklılıklar aşağıda belirtilmiştir;

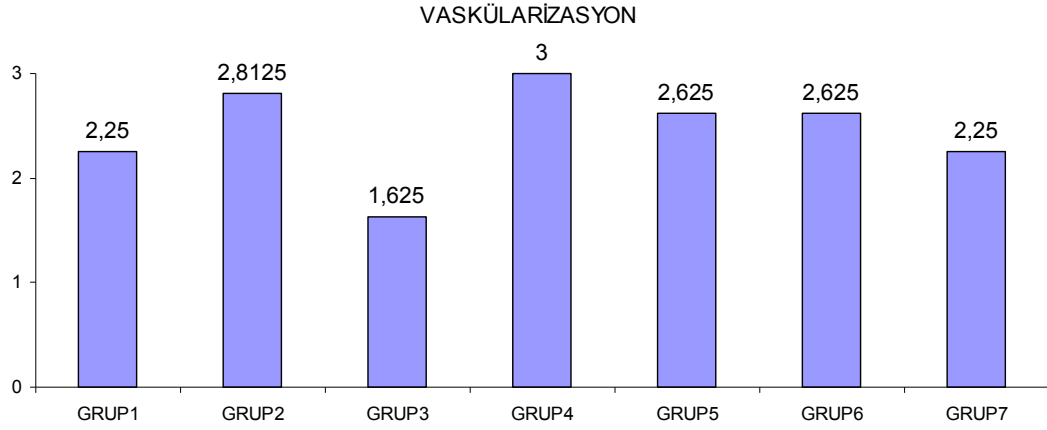
- Grup 1 (yaraya işlem yok) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,01$),
- Grup 2 (yaraya 1 seans SF ile mezoterapi) ve grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$),

- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 5 (yaraya 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,05$).
- Grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,01$),

III.D. Vaskülarizasyon Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplar arasında vaskülarizasyon skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Skor değerleri incelendiğinde vaskülarizasyon düzeyi en yüksek olan grup $3,00 \pm 0,00$ skor ortalaması ile grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) olurken vaskülarizasyon düzeyi en düşük olan grup ise $1,625 \pm 0,083$ skor ortalaması ile grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) olarak belirlenmiştir (tablo-5). Gruplar arasında bulunan farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla alt grup analizleri yapılmış ve gruplar ikili olarak karşılaştırılıp analiz edilmiştir.

Her bir gruba ait vaskülarizasyon ölçümleri ise Şekil-18’de gösterilmiştir.



Şekil-18: Deney gruplarına ait vaskülarizasyon ölçümleri.

Vaskülarizasyon cevap düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bulunan farklılıklar aşağıda belirtilmiştir;

- Grup 2 (yaraya 1 seans SF ile mezoterapi) ve grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p<0,001$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p<0,001$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 5 (yaraya 3 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) arasında fark bulunmuştur ($p=0,007$),
- Grup 3 (yaraya 3 seans SF ile mezoterapi) ve grup 6 (yaraya 1 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,007$),
- Grup 4 (yaraya 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi) ve grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) arasında fark bulunmuştur ($p=0,038$),

TARTIŞMA VE SONUÇ

Doku iskemisi iyileşme sürecini ciddi şekilde etkiler. Klinik olarak, damar cerrahları, alt ekstremitte parsiyel oksijen basıncının 30mmHg'nin altında olduğu durumlarda yaraların iyileşmeyeceğini kabul ederler. Tavşan kulağında yapılan deneysel çalışmalarda, iskemik kulakta parsiyel oksijen basıncının kontrol grubundaki 40- 45 mmHg değerlerinden 28- 30 mmHg değerlerine gerilediği görülmüş ve bu durumun yara iyileşme oranında %80'lik bir azalmayla birlikte olduğu ortaya konmuştur. En çok görülen üç kronik yara tipi göz önüne alındığında, diyabetik ülserlerin, kronik iskemi ile birlikte olan, altta yatan bir aterosklerotik büyük damar hastalığı zemininde geliştiği geniş kabul görmüştür. Her ne kadar venöz ülserler ve bası yaraları için büyük damar hastalığı bir sebep olmasa da pek çok inatçı yaranın zemininde daha önceden oluşmuş bir ülser hikayesi vardır. Subklinik hasar, kendini yara çevresinde fibrozis ve doku perfüzyonunun lokal olarak azalması ile gösterir. Ödem diğer önemli bir faktör olarak, kapiller damarlar arasındaki mesafeyi ve bunun sonucu olarak oksijen difüzyon mesafesini arttırır (22) .

Yukarıdaki paragraftan da anlaşılacağı üzere iskemi, lokal kan akımının azalması normal dokuda hücresel düzeyde besin ihtiyaçlarının karşılanamaması sonucunu doğuracaktır. Yara iyileşme sürecinde bu durum iyileşmenin gecikmesi veya gerçekleşmemesi ile sonuçlanır.

Cantürk ve ark. (19) yaptıkları çalışmada L-arjininin, sıçanlarda intraperitoneal uygulanmasının, yaralarda kollajen miktarını arttırarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Wilmore (20) glutamin desteğinin elektif cerrahi geçiren hastalarda yara iyileşmesini olumlu etkilediğini göstermişlerdir. Shi ve ark. (23) diyetlerine destek olarak arjinin eklenen sıçanlarda yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır. Kopal ve ark. (10) topikal glutatyon tedavisinin etkilerini sıçanlarda iskemik yara modelinde incelemişlerdir. Streit ve ark. (24) bir tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α) antikoru olan infliksimabın kronik yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yine Kim ve ark. (25) 6-hidroksidopaminin sıçanlarda kutanöz

yara iyileşmesini hızlandırdığını ortaya koymuşlardır. Akkus ve ark. (26) sistemik olarak verilen karnitinin immün suprese sıçanlarda kutanöz yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Yine çeşitli bitki ekstratlarından elde edilen karışımların topikal olarak yara iyileşmesinde ki etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (27).

Tondi ve ark. (28) yaptığı çalışmada Alprostadil(prostaglandin E1)'in alt eksteremite iskemik ülserlerinin tedavisinde lokal düşük doz subkutan kullanımı ile intravenöz sistemik kullanımının karşılaştırılması yapılmıştır.Yine Eskitaşçioğlu ve ark. (29) yaptıkları çalışmada topikal prostasiklin ve prostaglandin E1'in sıçanlarda flep yaşayabilirliği üzerine etkilerini incelemişlerdir Yukarıdaki bu çalışmalarda etken maddeler sistemik yoldan uygulanmış, topikal yoldan uygulanmış ya da besin formülleri içine ilave edilmiştir.

Mezoterapi özellikle kozmetik amaçlar doğrultusunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Vücut şekillendirmede, lokalize yağ birikimlerinin tedavisinde, yüz gençleştirmede, alopesi tedavisinde kullanımı oldukça yaygındır (30-34). Çalışmamızda mezoterapinin yara iyileşmesine etkisi tavşanlarda, iskemik yara modelinde araştırılmıştır. Mezoterapinin yara iyileşmesinde kullanımı ile ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Sonuçlara bakıldığında inflamatuvar yanıtın yaraya işlem yapılmayan grup ve bir seans mekanik etki uygulanan grupta diğer gruplara göre belirgin ölçüde arttığı gözlemlendi. Bu durum uzamış bir inflamatuvar cevabın yara iyileşmesini geciktirdiği göz önüne alınırsa, etken maddelerden bağımsız olarak diğer gruplarda yara iyileşmesinin olumlu etkilendiği şeklinde değerlendirilebilir. Yine bir seans serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi uygulanan grup ile 3 seans serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi uygulanan grup arasında inflamatuvar cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olması serum fizyolojik (SF)'in seans sayısı ile doğru orantılı olumlu etki yaparak yara iyileşmesine olumlu etki yaptığı sonucuna varılabilir.

Granülasyon dokusu oluşumu yara iyileşme basamaklarından biridir. Bu parametrede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup 7 (yaraya 3 seans mekanik etki) haricinde diğer gruplarda granülasyon dokusunun artışı

yönünde, yara iyileşmesine olumlu etki gözlemlenmiştir. “Revitacare Hair Care” ile mezoterapinin seanstan bağımsız olarak olumlu etkisi gözlemlenmiştir. Dikkat çekici olarak seanslar arttıkça serum fizyolojik (SF) ile mezoterapinin yara iyileşmesi açısından inflamatuvar cevabı olduğu gibi granülasyon dokusu oluşumunu da olumsuz etkilemesi görülmüştür.

Neovaskülarizasyon yara iyileşmesi için kritik önem taşır. Çalışmada neovaskülarizasyonun en fazla gözlemlendiği grup, 1 seans “Revitacare Hair Care” ile mezoterapi uygulanan grup olarak saptanmıştır. Diğer yandan 3 seans “Revitacare Hair Care” uygulanan grupta vaskülarizasyon cevabı daha az olurken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Mekanik etki ve serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi uygulanan gruplarda seans sayısı ile vaskülarizasyon cevabı arasında ters orantılı bir ilişki gözlemlenmiştir. Yine iyileşmeyi olumsuz etkileyecek biçimde en düşük vaskülarizasyon cevabı 3 seans serum fizyolojik (SF) ile mezoterapi uygulanan grupta görülmüştür.

Açık bir yara epitel ile örtülmediği sürece sürekli olarak inflamatuvar fazda kalmakta ve etkin bir kollajen sentezi olmamaktadır. Çalışmamıza bakıldığında “Revitacare Hair Care” ile 1 seans mezoterapi uygulanan grupta epitelizasyon en yüksek oranda gerçekleşmiştir. Tüm gruplarda seans sayısı arttıkça epitelizasyon miktarının da azaldığı dikkati çekmiştir.

Çalışmamız sistemik ve topikal uygulama yollarının yanı sıra mezoterapinin de yara iyileşmesinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Daha önce yara iyileşmesindeki rolleri araştırılmış ve pek çok çalışmada iyileşme üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiş maddeleri içeren “Revitacare Hair Care” preparatı kullanılarak yapılan mezoterapinin, iğnenin mekanik etkisinden bağımsız olarak yara iyileşmesi üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir.” Revitacare Hair Care” ile yapılan mezoterapinin yara iyileşme parametreleri açısından, serum fizyolojik (SF) ile yapılan mezoterapiden daha iyi sonuç vermesi yöntemden bağımsız olarak kullanılan maddenin sonuca etki ettiği şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte seans sayısının artmasıyla yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesi yada olumlu etkisinin azalması, seans sayısı ve seans aralıklarının sonuçta etkin olduğunu düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında, lipoliz, yüz gençleştirme, saç

mezoterapisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ve klinik pratikte, kullanılan maddelerin dozları ve mezoterapi seanslarının sayısı ve aralıkları ile ilgili olarak bir görüş birliği yoktur.

Park ve ark. (30) vücut şekillendirme için lokalize yağlanma bölgelerine mezoterapinin uygulandığı çalışmalarında seans aralıklarını 3 hafta ve toplam uygulama süresini 3 ay olarak belirlemişlerdir. Matarasso ve Plastik Cerrahi Eğitim Birimi Veri Komitesinin vücut şekillendirmede mezoterapi uygulanması ile ilgili güvenlik ve etkinlik raporunda seans aralıkları 2 hafta olarak verilmiştir (31). Seans aralıkları dünya çapında bu yöntemin uygulayıcıları arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda da seans aralıkları ve sayısı ampirik olarak seçilmiştir.

Diğer yandan hayvan deneylerinde kullanılan iskemik yara modellerinin insanlardaki yaraların özelliklerini tam olarak yansıttığı söylenemez. Yaraların kronikleşmesi bu özelliklerden biridir. Bu nedenle çeşitli preparatların etkinliği araştırılabilse de, uygulanacak seans sayıları ve seanslar arasındaki zaman aralıklarının etkisini araştırmak güvenilir sonuçlar vermeyebilir. Zira çalışmamızda çıkan seans sayısının artmasıyla yara iyileşmesine olan etkinin olumsuzlaşması, beklenilenin aksine çıkmış bir sonuç olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, mezoterapi iskemik yaralarda iyileşmeye olumlu etki yapabilecek bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir. Mezoterapi ile etken maddelerin, lokal olarak yeterli konsantrasyonlara ulaşması sağlanabilir. Bu şekilde sistemik uygulamalardan kaynaklanabilecek yan etkilerden kaçınılmış olunur. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Özellikle mezoterapinin optimal seans sayıları ve seans aralıklarını belirlemek için insanlar üzerinde yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738-46.
2. Morris KA, McGee MF, Jasper JJ, Bogie KM. Evaluation of electrical stimulation for ischemic wound therapy: a feasibility study using the lapine wound model. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 323-7.
3. Carson SN, Overall K. Adjunctive therapy for ischemic wounds using cilostazol. *Wounds* 2003;3:690-6.
4. Broughton G, Janis J, Attinger C. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12-34.
5. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1e-S-32e-S.
6. Lorenz HP, Loncaker MT. Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment. In: Mathes SJ (ed). *Plastic surgery*. Volume 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 209-34.
7. <http://emedicine.medscape.com/article1298196-overview>> (2010, Ağustos, 17)
8. <http://emedicine.medscape.com/article1298452-overview>> (2010, Ağustos, 17)
9. Burns JL, Mancoll JS, Phillips LG. Impairments to wound healing. *Clin Plastic Surg* 2003;30:47-56.
10. Kopal C, Deveci M, Öztürk S, Şengezer M. Effects of topical glutathione treatment in rat ischemic wound model. *Ann Plast Surg* 2007;58:449-55.
11. Volk SW. Mesenchymal stem cells in ischemic wound healing. *Advan Wound Heal* DOI: 10.1089=awc.2009.0020.
12. Tanrıku L. Mezoterapi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:272-5.
13. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic Mesotherapy: Between Scientific Evidence, Science Fiction, and Lucrative Business. *Aesth Plast Surg* 2008;32:842-9.
14. Matarasso A, Pfifer TM. Mesotherapy and injection lipolysis. *Clin Plastic Surg* 2009;36:181-92.
15. Gökdemir G. Mezoterapinin etkileri kanıtlanmış mıdır ? *Türkderm* 2009; 43:12-6.
16. http://www.planmed.cz/ke_stazeni/Mezoterapie/Instrukcion_HairCare.pdf>(2010, Mayıs 23)
17. Arnold M, Barbul A. Nutrition and Wound Healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117 (Suppl.): 42S.
18. Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Aller R. Randomized clinical trial with an enteral arginine enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2000;58:1505-8.
19. Cantürk NZ, Vural B, Cantürk Z, Esen N, Vural S, Solakoğlu S, Kırkal G. The role of L-arginine and neutrophils on incisional wound healing. *Eur J Emerg Med* 2001;8:311-5.

20. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001;131:2543S-9S.
21. DiPietro LA, Burns AL. Animal models of ischemic wound healing toward an approximation of human chronic cutaneous ulcers in rabbit and rat wound healing: Methods and Protocols. *Methods in Molecular Medicine*. Totowa: Humana Pres; Electronic book. 2003. 55-65.
22. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: A unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006;117: 35S–41S.
23. Shi HP, Efron DT, Most D. Supplemental dietary arginine enhances wound healing in normal but not inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery* 2002;128:374–8.
24. Streit M, Beleznav Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J* 2006;3:171-9.
25. Kim LR, Pomeranz B. The sympathomimetic agent, 6-hydroxydopamine, accelerates cutaneous wound healing. *Eur J Pharmacol* 1999; 9;376:257-64.
26. Akkus A, Aydinuraz K, Daphan C, Saygun O, Caglayan O, Edremitlioğlu M, Agalar F. Effect of carnitine on cutaneous wound healing in immunosuppressed rats. *J Surg Res*. 2009;155:301-5.
27. Mohajeri G, Masoudpour H, Heidarpour M, Khademi EF, Ghafghazi S, Adibi S, Akbari M. The effect of dressing with fresh kiwifruit on burn wound healing. doi:10.1016/J Surg.2010.02.013
28. Tondi P, Gerardino L, Santoliquido A, Pola R, Gabrielli M, Papaleo P, Gasbarrini A, Pola P, Flore R. Treatment of ischemic ulcers of the lower limbs with alprostadil (prostaglandin E1). *Dermatol Surg* 2004;30:1113–7.
29. Eskitascioglu T, Gunay GK. The effects of topical prostacyclin and prostaglandin E1 on flap survival after nicotine application in rats. *Ann Plast Surg* 2005;55: 202–6.
30. Park SH, Kim DW, Lee MA, Yoo SC, Rhee SC, Koo SH, Seol GH, Cho EY. Effectiveness of mesotherapy on body contouring. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:179–85.
31. Matarasso A, Pfeifer TM. Mesotherapy for body contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1420-4.
32. Caruso MK, Roberts AT, Bisson L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1321-4.
33. Iorizzo M, De Padova MP, Tosti A. Biorejuvenation: theory and practice. *Clin Dermatol* 2008;26:177-81.
34. Hasengschwandtner F. Injection lipolysis for effective reduction of localized fat in place of minor surgical lipoplasty. *Aesthetic Surg J* 2006;26.125-30.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan tez danışmanım sevgili hocam Prof. Dr. Selçuk Akın'a,

Eğitim sürecinde bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren başta anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ramazan Kahveci olmak üzere değerli hocalarım Doç.Dr.Serhat Özbek ve Doç.Dr.Yeşim Özgenel'e, rotasyonlarım süresince çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, anlayış ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Tez çalışmamda önemli katkılarda bulunan Uzm.Dr. Bülent Eren'e ve Arş.Gör. Gökhan Ocakoğlu'na,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve her zaman ve her koşulda beni destekleyip yüreklendiren sevgili eşim ve meslektaşım Medine'ye teşekkür ederim.

Dr. Rıza Kantürk

Bursa / 2010

ÖZGEÇMİŞ

05.07.1978 Kırcaali, Bulgaristan doğumluyum. Temmuz 1989'da ailemle birlikte Türkiye'ye göç ettik. İlköğrenimimi İstanbul Küçükçekmece Gültepe İlköğretim Okulunda tamamladım (1990- 1994). Lise öğrenimimi Çapa Anadolu Öğretmen Lisesinde tamamladıktan sonra (1994-1997), 1998'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimime başladım. 2004 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası 2004 Eylül TUS döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında Plastik Cerrahi ihtisasına başladım. Evliyim, iyi derecede İngilizce ve orta düzeyde Rusça bilmekteyim.