TC. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ HAFSA SULTAN HASTANESİ

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

SIÇANLARDA MOBİL VE İMMOBİL BÖLGENİN YAĞ GREFT VİABİLİTESİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen ÇAKIR BOZKURT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Levent YOLERİ

MANİSA 2022

ÖNSÖZ

Plastik , Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ihtisas sürecimde bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Levent Yoleri olmak üzere, Prof. Dr. Yavuz Keçeci, Doç.Dr. Mustafa Kürşat Evrenos , Doç. Dr. Zülfükar Ulaş Bali'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygımı sunarm.

Tez hazırlama sürecinde desteklerinden dolayı Prof. Dr. Peyker Temiz hocama teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım benimle bilgilerini paylaşan kıdemlim Uzm.Dr. Merve Özkaya Ünsal'a ,Uzm. Dr. Yavuz Tuluy'a, Uzm. Dr. Aziz Parspancı arkadaşıma ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma , servis ve ameliyathane hemşirelerime ,sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren annem , babama ve ablama emekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık eğitim sürecinde her daim yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Yunus Erol Bozkurt'a, bana her zaman motivasyon kaynağı olan kızım İpek Bozkurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gökçen ÇAKIR BOZKURT

Kasım, 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i

SİMGELER VE KISALTMALAR iii

TABLOLAR DİZİNİ iv

RESİMLER DİZİNİ v

GRAFİKLER DİZİNİ: vii

ÖZET viii

SUMMARY x

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1. Yağ Dokusunun İşlevi ve Yapısı 2

2.2. Yağ Dokusunun Embriyolojisi Ve Histolojisi 2

2.3. Yağ Dokusunun Anatomisi ve Fizyolojisi 4

2.4.Endokrin Organ Olarak Yağ Dokusu: 5

2.5.Adipoz Kökenli Kök Hücre: 6

2.6. Yağ Dokunun Kanlanması: 6

2.7. Yağ grefti: 7

2.7.1. Yağ greftinin Tarihçesi: 7

2.7.2. Yağ Greftlerinde Sağkalım: 10

2.7.3. Yağ greftinin kullanım alanları: 12

2.7.4 Yağ Grefti, Elde Etme, Hazırlama, Uygulama Yöntemleri: 13

2.7.5. Yağ greft uygulamasının komplikasyonları: 13

2.8.Rat anatomisi: (rattus norvegicus) 13

2.8.1.Ratlarda lokomotor sistem: 14

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER **15**

3.1.Deney Grupları: 16

3.2.Cerrahi Yöntem : 18

3.3.Sonuçların Değerlendirilmesi: 25

3.3.1.Makroskobik Değerlendirme: 25

3.3.2.Histolopatolojik Değerlendirme: 25

3.3.3. İstatiksel Değerlendirme: 26

4.BULGULAR: **26**

4.1. Makroskobik Bulgular: 26

4.2. Histopatolojik Bulgular 27

5.TARTIŞMA: **37**

6.SONUÇ VE ÖNERİLER: **42**

KAYNAKLAR **43**

SİMGELER VE KISALTMALAR

TNF- α: Tümör nekroz faktör- α

MCP-1: Monosit kemotaktik protein -1

IL-6 :İnterlökin -6

IL-1β: İnterlökin 1 β

CRP: C Reaktif Protein

PPAR: Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptörler

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

TSH: Tiroit Stimülan Hormon,

GH: Growth Faktör

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

EGF: Endotelyal Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

Gr: Gram

Ml: Mililitre

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Grup 1 ve 2 de kullanılan yağ greftlerinin 0. Gün ve 42. Gündeki ağırlıkları

Tablo 2: Histopatolojik incelemede kist – vakuol ,fibrozis ve inflamasyonun skorlaması ve normal yağ dokunun , nekrozisin , vasküler yoğunluğun değerlendirilmesi.

Tablo 3 : İnflamasyon skorlarının iki gruptaki dağılımı

Tablo 4: Kist-vakuol oluşum skorlamasının iki gruptaki dağılımı

Tablo 5: Fibrozis skorlamasının iki gruptaki dağılımı

Tablo 6: Normal yağ dokunun minimum , maksimum , median değerlerin iki gruptaki yüzdesi

Tablo 7: Nekrozisin minimum , maksimum , median değerlerinin iki gruptaki yüzdesi

Tablo 8: Vasküler yoğunluk için değerlendirmeye alınan lümenli yapı sayısının iki gruptaki minimum ,maksimum ve median değerleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Hemotoksilen eoizin ile boyanmış yağ hücrelerinin mikroskobik görüntüsü

Resim 2: Kahverengi ve beyaz yağ dokunun histolojik olarak karşılaştırılması

Resim 3: Rat iskelet sistemi

Resim 4: a) Grup 1 immobil bölge olarak skalpte her iki kulağın önünde kalacak şekilde koronal planda kalem ile işaretlenmesi b) Grup 2 mobil bölge olarak servikal bölgede her iki kulağın arka kısmında kalacak şekilde koronal planda işaretlemesinin yapılması c) Çizim üzerinde gösterilen mavi ok grup 1'de yağ greftinin yerleştirildiği alıcı sahayı, turuncu ok grup 2'de yağ greftinin yerleştirildiği alıcı sahayı göstermektedir.

Resim 5 : turuncu ok ile gösterilen alan grup 1 alıcı saha , mavi ok ile gösterilen alan grup2 alıcı saha

Resim 6: a ve b resimlerinde turuncu ok ile sıçan boynunun oldukça hareketli olduğunun gösterilmesi

Resim 7: a)Sıçanın sağ inguinal bölgesinin traşlanarak hazırlanması. b) Sıçanın sağ inguinal bölgesinin batikon ile temizlemesinin ardından steril örtü ile örtülüp kesinin yapılması

Resim 8 : a) Sağ inguinal bölgedeki yağ yastıkçığının diseke edilmesi b)Yağ grefinin tek parça halinde elde edilmesi

Resim 9: Elde edilen yağ greftinin hassas tartı ile tartılması

Resim 10 : a) 1 cc serum fizyolojik dolu enjektör. b) Elde edilen yağ greftinin hacminin ölçülmesi

Resim 11: a) Grup 1 immobil bölgede poşun oluşturulması b) Grup 1 immobil bölge poşunun oluşturulmasının ardından yağ greftinin tek parça halinde poşa yerleştilmesi

Resim 12: Grup 2 mobil bölge larak servikal bölgede poş oluştulup yağ greftinin yerleştirilmesi

Resim 13: a) Grup 1 immobil bölgenin 42. Gündeki görüntüsü b) Grup 1 immobil bölgeye yerleştirilen yağ greftinin 42. gündeki görüntüsü

Resim 14: a) Grup 2 mobil bölgenin 42. Gündeki görüntüsü b) Grup 2 mobil bölgenin 42. Gündeki görüntüsü

Resim 15: Fibrozis skor 1 'in ışık mikroskoskobundaki görüntüsü

Resim 16 : Kist-vakuol oluşumu ve inflamasyon skor 1'in ışık mikroskobu görüntüsü

Resim 17: Kist-vakuol oluşumu ve inflamasyon skor 2'nin ışık mikroskobu görüntüsü

Resim 18: Kist-vakuol oluşumu ve fibrozis skor 2'nin ışık mikroskobik görüntüsü

Resim 19: Fibrozis skor 3 'ün ışık mikroskobundaki görüntüsü

Resim 20: Kist-vakuol oluşumunu ve inflamasyon skor 3'ün ışık mikroskobu görüntüsü

GRAFİKLER DİZİNİ:

Grafik 1: Grup 1'de vasküler yoğunluğun (lümenli yapı sayısı) sayısal verilerinin dağılımı

Grafik 2: Grup 2'de vasküler yoğunluğun (lümenli yapı sayısı) sayısal verilerinin dağılımı

ÖZET

Giriş ve amaç: Plastik, estetik ve rekonstrüktif cerrahi pratiğinde yağ greftleri, doku augmentasyonunda, vücut konturlarının şekillendirilmesinde ve yüz gençleştirmede , skar revizyonlarında sıkça kullanılmaktadır. Otolog yağ greftlerinin avantajları kolay elde edilebilir olması, tekrarlanabilir olması, kolay uygulanabilir olmasıdır. Otolog doku olması nedeniyle yabancı cisim reaksiyonları ile karşılaşılmamaktadır(1). Her zaman istenilen hacmin elde edilememesi, öngörülemeyen rezorbsiyonların olması en büyük dezavantajlarıdır. Yapılan araştırmalara göre otolog yağ grefti uygulamaları sonrasında değişen oranlarda rezorbsiyonların olduğu izlenmiştir (2,3). Otolog yağ greftinde adiposit yaşayabilirliğini artırmak için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (2). Fakat plastik, estetik ve rekonstrüktif cerrahide rutine girmiş standart bir uygulama henüz bulunmamaktadır (4). Literatürde vücuttaki mobil (hareketli) ve immobil (hareketsiz) bölgenin yağ greft yaşayabilirliğine etkisi üzerine çalışma yapılmadığı görülmüştür. Bu çalışmada yeni bir sıçan modeli oluşturularak sıçanın hareketli ve hareketsiz bölgelerinin yağ greftiyle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Hareketli ve hareketsiz bölge olarak sıçanda alıcı saha olarak yeni bir model tanımlandı. 1. deney grubunda sıçanın sağ inguinal bölgesinden alınan yağ grefti, ağırlık ve hacimleri ölçülerek, hareketsiz bölge olarak seçilen skalpte cilt altında açılan poşa tek parça halinde yerleştirildi. 2. deney grubunda sıçanın sağ inguinal bölgesinden elde edilen yağ grefti ağırlık ve hacimleri ölçülerek hareketli bölge olarak seçilen servikal bölge dorsal yüzünde cilt altında oluşturulan poşa tek parça halinde yerleştirildi. Her iki gruptaki yağ greftleri 6 haftanın sonunda yerleştirildikleri poşlardan çıkarılıp ağırlık ve hacimleri ölçüldü. Histopatolojik olarak adiposit varlığı, fibrozis, inflamasyon, vasküler yoğunluk, nekroz , kist -vakuol oluşumu incelendi. İstatistiksel olarak hacim ve ağırlık karşılaştırması ,histopatolojik verilerin değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: 1. ve 2. grup arasında yağ greftlerinin ağırlıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi (p> 0,05). Histopatolojik verilerin istatiksel analizinde kist- vakuol oluşumunda , inflamasyonda, normal yağ dokusunda, nekrotik yağ dokusunda ,fibroziste her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Vasküler yoğunluğun grup 1'de daha fazla olduğu görüldü ve istatiksel olarak yapılan değerlendrimede anlamlı bulundu (p<0,05).

Tartışma ve sonuç: Plastik cerrahi pratiğinde yağ grefti yaygın olarak olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda yeni bir sıçan modeli tanımlanarak hareketli ve hareketsiz bölgenin yağ greft yaşayabilirliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hareketli ve hareketsiz bölgede 42 gün beklemenin ardından çıkan yağ greftlerinin ağırlıkları kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Histopatolojik olarak yapılan incelemede hareketsiz bölgedeki yağ greftlerinde vasküler yoğunluğun daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Yağ greft sağ kalımını artırmaya yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir kısmı sağ kalımı artırmak için yağ greftinin vaskülaritesini artırmaya yönelik olmuştur. Vaskülarite artışı bazı çalışmalarda antioksidan madde kullanımı , neovaskülarzasyonunu tetikleyici ajanlar ile sağlanılmaya çalışılmıştır(3). Bu çalışmaların sonucunda vaskülarite artışında anlamlı bulunan araştırmalar mevcuttur. Fakat rutin prosedürde uygulamaya geçmemiştir. Bizim çalışmamızda vaskülarizasyonu artırmak için yardımcı ajanlara gerek kalmadan hareketiz bölgeye yerleştirilen yağ greftlerinde vasküler yoğunluğun arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Vasküler yoğunluk artışı ile birlikte uzun dönem yağ greft sağ kalımlarında artış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda sıçanlarda yağ greft uygulamaları için hareketli ve hareketsiz bölgelerin kıyaslanması açısından yeni bir sıçan modeli tanımlanarak literatüre kazandırılmıştır.

Anahtar kelimeler: yağ doku, yağ grefti , yağ grefti sağkalım, hareketli , hareketsiz

SUMMARY

Introduction and Purpose: In Plastic Surgery practice, fat grafts are frequently used for tissue augmentation, body contouring and face rejuvenation, and scar revisions. Ease of harvest, ease of use, and repeatability are the advantages of fat grafts. Foreign body reactions are not encountered due to its being an autologous tissue(1). Not being able to always acquire the desired volume and unpredictable resorptions are the major disadvantages. According to former studies, after applications of autologous fat graft, resorptions were observed at different rates (2,3) . Many studies have been done to increase the viability of adipocytes in autologous fat grafts(2). Nevertheless, no standard application is present in Plastic Surgery routine(4). No studies have focused on the effects of mobile and immobile areas on the viability of fat grafts. In this study, by creating a new rat model, the relation of fat graft with mobile and immobile areas of rats have been investigated.

Materials and Method: In this study, 24 male Wistar albino rats were used. Rats were divided into two random groups. According to its mobility, a new recipient site model in rats is defined. In the first experiment group, the fat harvested from the right inguinal area, after measuring its weight and volume, is grafted en bloc to the pouch created under the scalp, which is chosen as the immobile area. In the second experiment group, the fat harvested from the same area as the first group, after measuring its weight and volume is grafted en bloc to the pouch created under the skin of the dorsal cervical area, which is chosen as the mobile area. After 6 weeks, all grafts from both groups were collected and their weight and volume were measured. The presence of adipocytes, fibrosis, inflammation, vascular density, necrosis, formation of cyst-vacuole were examined histopathologically. The comparison of weights and volumes, and histopathological data were evaluated statistically.

Results: When the weights of the fat grafts harvested were compared, no significant difference were found between Group 1 and Group 2 ($p > 0,05$). Statistical analysis of the histopathological datas found no significant difference between group 1 and group 2 in terms of cyst-vacuole formation, inflammation, normal fat tissue, necrotic fat tissue and fibrosis ($p>0,05$). Vascular density were seen to be higher in group 1 and this was found to be statistically significant difference ($p<0,05$).

Discussion and Conclusion: Fat grafting is widely used in Plastic Surgery practice. In our study, a new rat model was defined investigating the effect of mobile and immobile areas on fat graft viability. When the weights of the fat grafts obtained from the mobile and immobile areas at day 42 were compared no significant difference was found. Histopathological examination revealed vascular density in fat grafts at immobile regions to be higher. Numerous studies have been conducted investigating ways to increase fat graft survival. Some of these studies aimed to increase fat graft vascularity in order to increase survival. In some studies, antioxidant substances or neovascularization inducing agents have been used to increase vascularity(3). In some of these studies, increases in vascularity have been obtained with significant differences. However, these have not made into our routine practice yet. In our study, the vascular density in fat grafted at immobile areas has been found to be significantly higher. It is believed that with the increase in vascular density, fat graft survival rate can be improved. In our study, a new rat model for fat graft applications at mobile and immobile have defined and made its place in the literature.

Key words: fat tissue, fat graft, fat graft viability, mobile, immobile

1.GİRİŞ

Otolog yağ greftleri, plastik estetik ve rekonstrüktif cerrahi pratiğinde vücudun çeşitli yerlerinde kontur bozukluklarının düzeltilmesi, skarların tedavisi, doku augmentasyonu, yüz gençleştirme ve şekillendirme işlemlerinde hem estetik hem de rekonstrüktif amaçlı olarak sık kullanılmaktadır. Radyoterapi sonrası yara iyileşmesinde, kronik yaralarda ve yanık alanlarına yapılan uygulamalarda faydalı yanıtlar bildirilmiştir. Yapılan bir anket çalışmasında plastik cerrahların %80' i işlemlerinde yağ grefti uygulamaktadır (5).

Otolog yağ greftinin en önemli avantajları kolay elde edilmesi, maliyetinin ucuz olması, yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması, tekrarlanılabilir işlem olmasıdır. Hacim olarak her zaman yeterli elde edilememesi, yağ grefti uygulanan bölgede tahmin edilemeyen rezorbsiyonların olması dezavantajlarıdır (6). Araştırmalara göre yağ grefti uygulanan bölgede yağ greftinin sağ kalım oranları %10-80 arasında bulunmuştur(7). Oldukça değişken sonuçların elde edilmesi üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Yağ greftinin sağ kalımı üzerinde kullanılan donör sahanın, yağ greftinin elde ediliş yöntemlerinin, hazırlanışının, alıcı bölgeye enjeksiyon tekniklerinin önemli etkisi vardır (5). Alıcı bölgedeki kanlanmanın iyi olması, yüksek hacimde yağ grefti enjeksiyonundan kaçınılması dikkat edilmesi gereken unsurlardandır(4). Yağ greft yaşayabilirliğini artırmak için çalışmalarda, EGF , VEGF, FGF, PRP, insülin, eritropoetin, hyalüronik asit ,botilinum toksin gibi maddeler kullanılmıştır (8,9,10,11,12). Fakat sağkalımı artırmada fikir birliği oluşturulamamıştır.

Literatüre bakıldığında yağ grefti uygulamalarında alıcı sahadaki hareketin herhangi bir çalışmada değerlendirilmediği görülmüştür. Bu çalışmanın amacı yağ greft sağ kalımının hareketle olan ilişkisinin yeni bir sıçan modeli üzerinde değerlendirilmesidir. Tanımlamış olduğumuz yeni sıçan modelinin yağ greft çalışmalarında literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Sonuçların klinik pratikte uygulanabilir olacağı öngörülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Yağ Dokusunun İşlevi ve Yapısı

Yağ dokusu enerji depolayan, vücut ısı dengesini sağlayan, travmalara karşı organları koruyan çok fonksiyonlu bir vücut yapısıdır. Hormon, lipid, sitokin salınımının yapıldığı endokrin bir organdır. Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından enerji ihtiyacına göre sürekli hacim değişikliği gösterir(13). Yağ doku iyi vaskülarize olup, yüksek metabolik aktivitesi olan bir dokudur. Yağ hücresi içindeki lipit damlacıkları yağ hücresinin %90 ını kaplar ve %10 luk kısımda diğer hücre organelleri bulunur(14) . Fazla enerjiyi trigliserite dönüştürerek depolar . İhtiyaç halinde depolardaki trgiliseritleri yağ asitlerine çevirip enerji sağlar. İştah düzenlemesine yardımcıdır. Yağda çözünen vitaminleri depolar (15, 16).

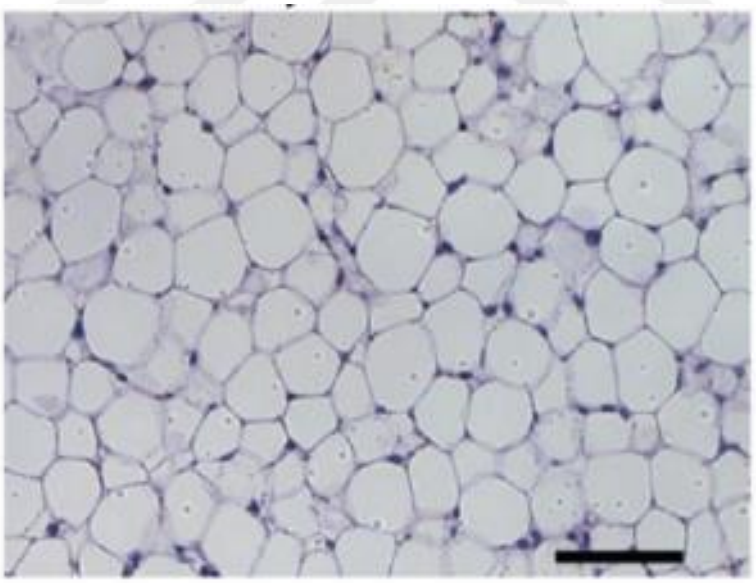
2.2.Yağ Dokusunun Embriyolojisi Ve Histolojisi

Adipogenez yaşam boyunca aktif bir döngü olarak devam eder. Gebeliğin 15. haftasından sonra multipotent mezenkimal kök hücrelerden oluşan lipoblastlar farklılaşarak preadiposite dönüşür. Adipoz doku, embriyolojik dönemde mesodermin lateral plağından ve somitlerden oluşur. Doğumdan sonraki ilk iki yılda preadipositlerden adipositler oluşur. Boyut ve sayı olarak en çok bu süreçte değişime uğrarlar (17,18). Erken postnatal dönemde beslenme ve başka faktörlerle ilişkili olarak adiposit sayısında artış olabileceği düşünülmektedir. Daha sonrasında adiposit sayısında artış olmaz fakat alınan yüksek kaloriler sonrasında yağ hücrelerinde, hipertrofiler olabilir (19).

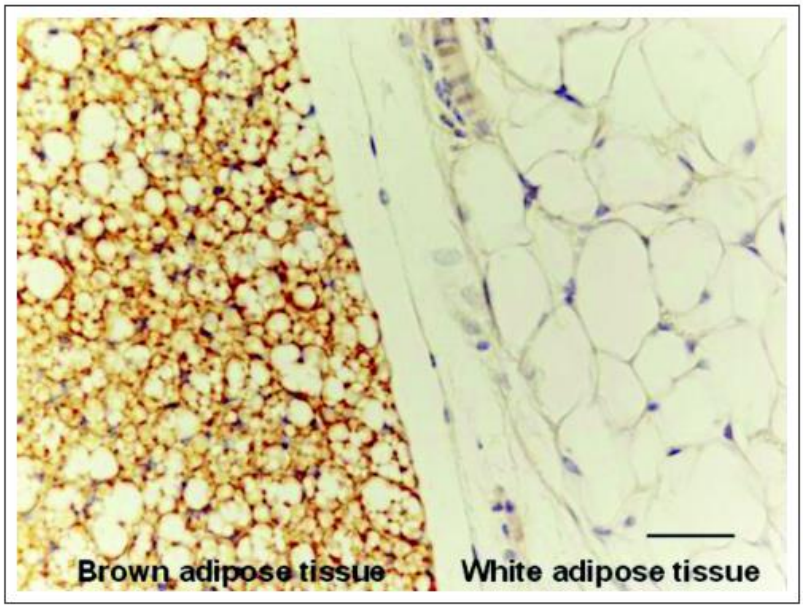
Yağ dokusu yağ hücreleri ve stromal vasküler fraksiyon hücrelerini içeren bir bağ dokusudur. Stromal vasküler hücreler, fibroblast , lökosit, makrofaj, preadipositler, endotel hücreleri ve mezenkimal kök hücreleri içerir (20).

Adipositler retiküler fibriler yapı içerisindedir ve adipositlerde vimantin flamanları bulunur. Bunlar hidrofilik içeriği hücre sitoplazmasına dönecek şekilde yerleşirler. Nükleusun çevresinde golgi cisimciği, granüllü endoplazmik retikulum, serbest ribozomlar, intermediate flamanlar ve mikroflamentler bulunur. Lipit içeriğinin etrafindaki sitoplazmada mitokondri ve endoplazmik retikulum yer alır. Yağ hücrelerinin boyutu 10-200 mikrometre arasında değişim göstermektedir. Hacim olarak hücre bin katına ulaşabilmektedir (18). Ekstraselüler matriks ile adipositler birbirine bağlanır. Yağ lobülleri oluşturulur.

Yağ dokusu, beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak ikiye ayrılır. Beyaz yağ dokusu unokülerdir. Kahverengi yağ dokusu multilokülerdir. Fetal gelişimde kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokusundan daha önce oluşur. Beyaz yağ dokusunda çekirdek bir kenara itilmiş şekilde bulunur. İçeriğinde tek damla şeklinde yağ bulundurduğu için mikroskop altında 'taşlı yüzük' manzarası oluşur(Resim 1). Vücudun genelinde yer alan yağ doku tipidir. Kahverengi yağ dokuda hücre içinde küçük ve çok miktarda yağ damlacıkları ve kahverengi mitokondriler bulunur(Resim 2). Her ikisi de kan dolaşımı bakımından zengindir(18) .



Resim 1: Hemotoksilen eoizin ile boyanmış yağ hücrelerinin mikroskobik görüntüsü (Berry R, Church CD, Gericke MT, Jeffery E, Colman L, Rodeheffer MS. Imaging of adipose tissue. Methods Enzymol. 2014;537:47-73. (22))



Resim 2: Kahverengi ve beyaz yağ dokunun histolojik olarak karşılaştırılması (Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. Circulation. 2012 Jun 5;125(22):2782-91. (23))

2.3.Yağ Dokusunun Anatomisi ve Fizyolojisi

Yağ dokuda yer alan kahverengi yağ hücrelerinin temel görevi termoregülasyonu sağlamaktır. Fetal ve yenidoğan döneminde bulunur . Periton içinde , perikartta ,böbreküstü bezi çevresinde , göğüs kafesi içinde yer alırlar (24). Beyaz yağ dokusunun ana görevi trigliserit üzerinden enerji depolar ve ihtiyaç halinde depo trigiliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana verir(18). Adipokin olarak adlandırılan peptit ve hormonları salgılar (25). Beyaz yağ dokusu cilt altında yer alan yağ dokusu ve visseral bölgede bulunan yağ dokusu (karın boşluğunda iç organların etrafında, omental yağ) olarak iki gruba ayrılır(26). Visseral yağ doku, vücuttaki toplam yağın yaklaşık %10'unu oluşturur. Vücutta visseral yağ doku artışı ateroskleroz, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, karaciğer yağlanması ve mortaliteyle ilişkilidir (27) . Cilt altı yağ doku ve visseral yağ doku hücre boyutu, membran reseptörleri, yağ depolama ve dolaşıma salınan yağ asidi bakımdan birbirinden farklılık gösterir.

Cilt altında bulunan yağ dokusunda 3 tabaka bulunur. (apikal ,manto, derin yağ tabaka) Apikal yağ dokusu, kıl foliküllerinin ve salgı bezlerinin etrafını sarıp dermisin altında yer alır. Biraz derininde damar , sinir ve lenfatiklerin yer alması nedeniyle burada oluşan hasarlanmalarda eritem , seroma ,cilt nekrozu, hiperpigmentasyon oluşabilir. Daha sonra manto tabakası bulunur. Travmaya karşı vücudu korur. Derin yağ tabakası en altta bulunur ve en kalın yağ tabakasıdır (28 , 29).

Adipositlerin içerdiği lipitlerin %95 ini trigliserit, kalan kısmını kolesterol, fosfolipid, yağ asitleri ve nötral yağlar oluşturur. Yağ hücrelerinde reseptör olarak bulunan Yağ doku metabolizması yağların depolanması işlemi olan lipogenez işlemi ve yağların enerjiye dönüştürülmesi anlamına gelen lipolizi içerir. Yağ hücreleri yağı serbest yağ asidi ve trigiliserit olarak depolar. Yağ metabolizmasında insülin ve glikokortikoidler lipogenezi tetikler. Katekolaminler, glukagon, adrenokortikotropik hormon(ACTH), tiroid-stimulating hormon(TSH), büyüme hormonu(GH) ve vazopressin lipolizi tetikler. Seks hormonları vücuttaki yağ dağılımında önemli roldedir (31).

Subkutan yağ dokuda lobulleri ayıran camper fasyası olarak adlandırılan kalın ve düzenli fasya mevcuttur. Derin dokudaki lobülleri çevreleyen gevşek fasya skarpa fasyası olarak adlandırılır. Camper ve Skarpa fasyası arasında histolojik ve radyolojik olarak değerlendirilebilen subkutan fasya mevcuttur. Subkutan fasya ile ayrılan yüzeyel yağ dokunun kalınlığı değişkenlik göstermez. Derin tabakanın kalınlığı değişebilir (32).

2.4.Endokrin Organ Olarak Yağ Dokusu:

Araştırmalar sonucu adipositlerin peptit hormonları ve sitokin ürettiği görülmüş olup bunlar adipokin olarak isimlendirilmiştir. Adipokinler leptin, adiponektin , resitin , visfatin, anjiyotensinojen , Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü(VEGF)'dir. Yağ hücreleri tarafından üretilen ve salınımı yapılan bu hormonal yapıların vücuttaki etkileri arteriyel kan basıncını düzenlemek, anjiyogenezi tetiklemek, insülin etkisini, obeziteyi düzenlemektir (33).

Yağ hücrelerinin salgıladığı proinflamaturar sitokinler TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α,) MCP-1 (Monosit Kemotaktik Protein -1), Interlökin-6 ve Interlökin-1β'dır. Bu sitokinler lipoliz, insülin etkisinin düzenlenmesi ve inflamatuar olaylarda görev almaktadır. Yağ hücrelerinden salgılanan CRP, plazminoljen aktivatör inhibitör-1, serum amolid a, hemostaz ve immun olaylarda görevlidir (33). Yağ hücresinden salınan leptinin merkezi sinir sistemini etkilediği gösterilmiştir. Leptin resöpterlerinin en çok hipotalamusta yer aldığı bildirilmiştir (34).

PPARɣ (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) yağ hücresinin farklılaşmasını ve insülin yanıtını düzenler . PPARɣ, tip 2 diyabetes mellitusta önemli rol oynar (30).

2.5.Adipoz Kökenli Kök Hücre:

Yağ dokunun kök hücre açısından önemli bir kaynak olduğu görülmüştür. Yağ doku diğer dokular ile kıyaslandığında yüzde olarak en yüksek yetişkin kök hücre yüzdesine sahiptir.1 mililitre kemik iliğinde 100-1000 arasında değişen sayıda kök hücre bulunurken, 1 gram yağ dokusunda 5000 civarında kök hücre bulunur. Ve 1 gr yağ dokusunda 350.000 civarında preadiposit olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda adipoz kökenli kök hücrelerin sadece yağ hücresine dönüşmediği, kemik, kıkırdak, iskelet kası, kalp kası, sinir hücrelerine dönüşüm sağlayabildiği görülmüştür. Daha da önemlisi yapılan diğer çalışmalarda olgun ve lipidle dolu adipositlerin kök hücreye dönüşebildiğini ve kemik gibi hücrelere farklılaşabildiğini göstermiştir (1).

2.6.Yağ Dokunun Kanlanması:

Adipositlerin kapiller damarlar ile temas halinde olduğu görülmüştür. Derin ve yüzeyel arterlerden bu kapiller ağ oluşur. Yüzeyel tabaka süperfisial fasyanın üzerinde yer alır ve cilt ve cilt altı dokunun dolaşımını sağlar(32) .Yağ dokusunda bulunan kapiller ağ oldukça geçirgendir ve lipoprotein lipaz açısından zengindir. (18). Yağ dokusu içerisinde iyi gelişmiş kapiller ağ sistemi vardır (18). Yağ depolarının artışı ile yeni kan damarlarına ihtiyaç duyulur. Yağ dokusu tarafından üretilen leptinin anjiyogenezi tetiklediği düşünülmektedir(21).

Yağ doku aktarıldığı bölgede 4.-5. günlerde anjiyogenez oluşuncaya kadar diffüzyon ile çevre dokulardan beslenir (4). Yağ grefti uygulaması ile uyarılan neovaskülarizasyon 3 grupta incelenebilir. Yağ enjeksiyonu sırasında oluşan doku travmasının alıcı bölgede inflamasyonu tetikler. İnflamatuar hücreler alıcı sahada neovaskülarizasyonu destekler. İkinci olarak lipoaspirat İçerisindeki hücrelerde oluşan sitokin patlaması ile neovaskülarizasyon tetiklenir. Üçüncü olarak inflamatuar hücreler ile yağ greftinden ortaya çıkan sitokinler sinerjik etki yaratarak neovaskülarizasyona sebep olur. Yeniden damarlanmanın oluşması yağ greft sağ kalımında oldukça önemlidir (35).

Erken dönemde neovaskülarizasyon yağ greft yaşabilirliğinde önemli rol oynar . Neovaskülarizasyona yardımcı olabilecek mekanizmalar üzerine çalışmalar devam etmektedir (6).

2.7.Yağ grefti:

Yağ grefti kendisini besleyen damar yapıları olmaksızın vücudun bir alanından alınıp başka bir yere aktarılan yağ dokusudur. Yağ greftleri ideal dolgu maddesinin birçok özelliğini taşır. Otolog ve biyouyumlu olması nedeniyle ve birçok hastada yeterli donör alanın olması nedeniyle kullanışlıdır. Bu özelliklerinden dolayı yağ greftleri plastik estetik ve rekonstrüktif cerrahide en sık kullanılan birincil ve ek prosedür olup popüleritesi giderek artmaktadır (1).

Adipositlerin hacmi yağ dokusunun yaklaşık %90' ını kaplar fakat hücre sayısı bakımından yaklaşık olarak %50 si adipositlerdir. Geri kalan kısmında adipoz kökenli kök hücreler, fibroblastlar , perisitler yer alır (36).

Yağ greftinin belirlenemeyen rezorbsiyonları en büyük dezavantajıdır. Diğer dezavantajları cerrahi işlem ile yağ greftinin elde edilmesi, bazı kişilerde yeterince donör alan bulunmaması, yağ nekrozlarının görülebilmesidir (37).

2.7.1.Yağ greftinin Tarihçesi:

Tarihsel olarak 19. Yüzyılda pediküllü cilt fleplerinin vücuttaki başka bir yere aktarılmasıyla birlikte ilerleyen süreçte başka dokuların da aktarımlarıyla yağ greftlerinin temelleri atılmıştır.

Yağ grefti kullanımı ilk olarak 1893 yılında Dr. Neuber tarafından orbital bölgedeki skara yağ greft uygulanmasıdır (38). Neuber bu uygulamasında yağ greftini büyük parçalar halinde uygulamıştır. Sonrasında uygulamanın başarısız olduğunu görmüştür ve küçük parçalar halinde yağ grefti uygulaması yapılması gerektiğini belirtmiştir (39).

1895 yılında Dr.Victor Czerny tek taraflı kısmi mastektomi yapılan hastaya lipom dokusunu transfer etmiştir. 1909 yılında Dr. Hollander kanül ile yağ enjeksiyonunu tanımlamıştır (40). 1916 yılında Kanavel hemostazın uygun sağlanması ve sterilizasyonun düzgün yapılması halinde yağ greft uygulamalarında yabancı cisim reaksiyonun gelişmediğini göstermiştir (41).

1919 yılında Dr. Lexer geniş hacimlerde yağ enjeksiyonu yaptığı seride %66 lık yağ greft sağ kalımının olduğunu söylemiştir (42). 1926 yılında Dr. Miller modern kozmetik cerrahinin temellerini atıp, kitap yazarak yağ greftinin enjektör ile deprese alanlarda cilt altı uygulamayı tariflemiştir. Fakat o dönemde yeterli ilgi görmemiştir (43). 1938 yılında Gaurney fazla miktarda yağ grefti uygulansa da ancak %25 ile %50' sinin yaşayabilir olduğu görülmüştür. Yağ hücrelerinin polimorfonükleer lökositler aracılığı ile fagosite edildiğini ve sağ kalan grefte yağ oranının ilerleyen yıllarda artma eğiliminde olduğunu göstermiştir (44) .

1950'lerde Dr. Peer yağ grefti uygulanan bölgede 1 yıl sonrasında yağ greftinin yarısının kaldığı geri kalanın fibrotik yapıda olduğu bildirilmiştir (45). Peer'in mikroskobik incelemelerinde yağ greftinin en dayanıklı kısmının greftin santralindeki yağ hücreleri olduğu görülmüştür. Alıcı sahadaki kan dolaşımının iyi olması yağ greft yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (46). Peer bu yıllarda yaptığı başka bir çalışmada yağ greftini rektus kasına enjekte etmiş 3. ve 14. aylarda örneklemiş ve greftin kapsülle çevrelendiğini görmüştür. Tek greftlerin %45 , multigreftlerin %75 oranında hacimlerinin azaldığını tespit etmiştir. 1 yıl sonrasında yağ greftlerinin normal yağ dokularından farkının olmadığını göstermiştir (47).

1953 yılında Bames, yağ grefti uygulamasının ardından 4 gün sonrasında uygulanan bölgede oluşan anastomozlar ile dolaşımın sağlandığını bildirmiştir. Travmatik olarak elde edilen yağ greftlerinin daha çok absorbe olduğunu öne sürmüştür (48). 1957 yılında Schorcher tarafından yapılan çalışmada hipoplazik memede uygulan yağ greftlerinde %25 sağ kalım olduğunu söylemiştir (49).

1980'li yıllarda Dr. Fournier ve Dr. İllouz tarafından liposuction işlemi tanımlanmıştır. Illıouz 'karman' kanülünü bulup, yağ doku ile şekil verme yöntemini tanımlayarak (liposculptre) estetik cerrahiye yeni bir yön çizmiştir. Karman kanülünün ucu kapalıdır ve delikleri kenardadır. Yağ dokusunun daha az travmatize edilerek alınmasını sağlar (32) . Fournier enjektör kullanarak alınan yağ greftinin daha çok travmaya uğradığını öne sürmüştür. Benzer dönemde yağ greft rezorbsiyonunu azaltmak için Dr. Abel Chajchir tarafından yağ greftinin serum fizyolojik ile yıkanması gerektiğini bildirmiştir (40). 1985 yılında İllıouz, yağ grefti uygulanan bölgede revaskülarizasyon oluşana kadar , yağ hücrelerinin intraselüler lipoliz ve osmoz ile beslendiğini bildirmiştir. Aktarılan yağ greftinin %30'unun nekroza gittiğini göstermiştir (50). İlerleyen yıllarda Klein tümesan tekniğini bularak daha iyi yağ grefti elde edildiğini öne sürmüştür (51). 1990 yılında Hudson gluteal ve femoral bölgeden alınan yağ hücrelerinin abdominal bölgedeki yağ hücrelerine göre aktivitelerinin ve hücre boyutlarının daha fazla olduğunu göstermiştir. Fasiyal bölgedeki yağ hücrelerinin boyut ve aktivitelerinin daha az olduğunu göstermiştir (52).

1990' lı yıllarda Coleman yağ greftinin alınması ve uygulanmasını sistematize etmiştir. Yağ greftinin düşük basınç altında alınması gerektiğinin , 10 mililitrelik enjektörle 3 milimetrik künt uçlu kanül kullanılarak alınması gerektiğini ve santrüfüj sonrası 18 gauge iğne kanül kullanılarak tünelize edilip yağ greftinin verilmesi gerektiğinin savunmuştur (53). 1994 yılında Carpenea ve Riberio , greft kalınlığının 3 milimetreden büyük olduğu durumlarda yaşayabilirlik oranlarının azaldığını tespit etmiştir (54). 1997 yılında Sattler ve ve Sommer tarafından yapılan çalışmada yağ greftinin 2 yıl boyunca -20 derecede bekletilip sonrasında oda ısında incelenmesi sonucu fibrozisin oluşmadığı ve yağ hücrelerinin görüldüğü gözlemlenmiştir (55).

2000'li yıllarda yağ dokusunda mezenkimal kök hücrelerin bulunduğu görülmüştür. Ayrıca yağ dokusunun stromal vasküler fraksiyon olarak isimlendirilen içeriğinde preadiposit, perisit, endotelyal progenitör hücreler , T lenfosit, B lenfosit , nötrofil, mast hücreler bulunduğu görülmüştür. Yağ dokusu sadece vücudun enerji kaynağı olmayıp, içerdiği kök hücreler sayesinde rejenerasyondan da sorumlu olduğu görülmüştür (40) .

Yağ greftinin bulunmasından bu yana yapılan çalışmaların çoğunluğu yağ greft yaşayabilirliğini artırmak yönündedir. Yaşayabilirliği artırmak yönünde ortak , uygulanabilir net bir çözüm yolu bulunamamış olup çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

2.7.2.Yağ Greftlerinde Sağkalım:

Yağ greftlerinin elde edilme yöntemleri ve uygulama yöntemleri çeşitlilik göstermektedir. Bu yüzden sağ kalım oranları oldukça değişkendir. Yapılan araştırmalarda yağ greftinin üç zonu olduğu görülmüş olup bunlar yaşayan zon , rejenerasyona uğrayan, nekrotik zon olarak adlandırılır. Bu zon periferden santrale doğru uzanım göstermektedir. Yaşayan zonda adipositler, rejenaratif zonda kök hücreler görülmüş olup nekrotik zonda canlı hücre görülmez. Yağ greftlerinin en dışında kalan hücrelerin hipoksiden etkilenmediği görülmüştür. Bu hücrelerin altında yer alan bölgede revaskülarizasyon olması halinde adiposit kökenli kök hücrelerden yeni adipositlerin oluştuğu gözlemlenmiştir (56). Rejeneratif tabakanın alt kısmında yani santral kısımda yağ hücrelerinin nekroza gittiği görülmüştür (57) .Revaskülarizasyon greftin dış kısmından başlayıp santrale doğru ilerler ve greft yaşayabilirliği için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda erken dönemdeki yağ greft kaybının iskemi ile ilişkili olduğu ,geç dönemdeki hacim kayıplarının apoptozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). Alıcı sahaya gereğinden fazla yağ grefti uygulanması yağ nekrozunda artışa neden olabilir. Skougenin yaptığı çalışmaya göre vaskülaritesi az olan bölgeden alınan yağ greftinin aktivitelerinin daha olması nedeniyle sağ kalımları daha fazla olduğunu bildirmiştir (59).

Yağ greft yaşayabilirliğinin artırmak için alıcı sahadaki dolaşımı artırmak , inflamasyonu baskılamak amacıyla birçok ajan(İnsulin, matriks metalloproteinaz 2 inhibitorleri, E vitamini, polimer tedavileri, fibroblast büyüme faktörü, trombositten zengin plazma, eritropoetin, epidermal büyüme faktörü, VEGF, interlökin-8 ,vb.) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (4, 60) . Kullanılan ajanların yağ greft canlılığında olumlu etkileri olduğu bilinse de uygulamaya geçilmemiştir.

1923 yılında Neuhof ve Hirshfeld tarafından yapılan çalışmada yağ greftlerinin mikroskop altında incelenmesinde 2 veya 3 aylık süreçte dejeneratif fenomenlerin ön planda olduğunu gözlemlediler . 2. ayda rejenerasyonun başlayıp 5 .ayda rejenerasyonun tamamlandığı ve olgun yağ hücrelerinin oluştuğu öne sürülmüştür. Yağ grefti uygulanan bölgede yağ greftlerinin tamamın öldüğü ve yerini fibröz bağ dokunun ya da yeniden oluşan yağ hücrelerinin aldığı sonucuna varılmıştır (1) .1950' lerde Dr. Peer tarafından yapılan çalışmada yağ greftindeki tüm adipositlerin ölmediği gözlemlenmiştir. Yağ greftinin boyutları küçültülerek nakledildiğinde yağ greftlerinin yaklaşık %50 nsinin bozulmadan hayatta kaldığı gözlemlenmiştir (1). Hücre sağ kalım teorisi ortaya konulmuştur (45). Peer' in ortaya koyduğu bu teoride in vivo ortamda yağ greftinin nasıl yaşayabilir olduğu değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada yağ grefti uygulanan bölgede vaskülerize alan etrafındaki 2 milimetrelik bölgede yağ dokusunun yaşayabilir olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple yağ grefti uygulaması az miktarlarda , farklı planlara uygulanmalıdır. Bu sayede , yağ greftinin alıcı sahada daha fazla alan ile temas halinde olup yaşayabilirliğin artırılması hedeflenmiştir (61). Yapılan bir çalışmada adipositlerin iskemik koşullarda öldüğü ,adipoz kökenli kök hücrelerin iskemik koşullarda sağ kaldığı ve aktiflendiği ve doku onarımına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Bu durum greft replasman teorisi olarak ortaya konulmuştur (62).

Adipoz kökenli kök hücreler ve preadipositler boyut, metabolik hız , hücre içi lipit içeği açısından olgun adipositlere göre farklılık içerip , travmaya olgun adipositlere göre daha dirençli oldukları bilinmektedir. Lipid dolu olgun adipositler yağ greftini elde edilmesi sırasında preadipositlere göre daha fazla zarar görürler. Eğer bu süreçte hasar görmezlerse aktarıldıkları bölgede 4-8 gün içerisinde beslenmeleri sağlanmalıdır. Yağ greftinin elde edilmesi sırasında preadipositler travmaya daha dayanıklıdır.

Olgun adipositlerden çok daha az oksijen tüketimleri olması nedeniyle hipoksiye daha dayanıklı olup, aktarıldıkları bölgede yaşayabilirlikleri daha fazladır. Preadipositlerin ve adipoz kökenli kök hücrelerin yağ doku içerisinde miktarlarının kişiler arasında farklılık göstermesi nedeniyle de yağ greft sağ kalımlarında değişkenliklere neden olmaktadır (1).

2.7.3.Yağ greftinin kullanım alanları:

Nazolabial bölgedeki göz yaşı oluğunda derinleşme, malar ve dudak augmentasyonu , yüz gençleştirme, derin akne skarları, lipodistrofiler, yüz asimetrileri genel olarak yüz için kullanım alanlarıdır. Ellerin gençleştirilmesi, vücut konturlarının düzeltilmesi, meme augmentasyonun işlemlerinde kullanılabilir (63).

Mastektomi sonrası meme rekontrüksiyonunda kullanılmaktadır. Fakat burada oluşan mikrokalsifikasyonlar, yağ nekrozlarının oluşması nedeniyle postoperatif nüksün tanısında radyolojik olarak kafa karışıklığına sebep olabilmektedir(64). Memede oluşan kapsül kontraktüründe, vokal kord hasarlarında, kronik ülserasyonlarda kullanımında olumlu sonuçlar bildirilmiştir (1).

Radyoterapi sonrası oluşan skarlara yağ greftileri uygulanabilmektedir. Aynı zamanda yanık bölgelerine yağ grefti uygulamaları iyileşmeye yardımcı olduğu görülmüştür (65). Gluteal augmentasyonda sık kullanılmaktadır (66 ,67). Alt ekstermitenin kronik yaralarında yağ grefti uygulamalarının faydalı olduğu gözlemlenmiştir(68). Meme augmatasyonu, tüberöz meme, poland sendromu, nipple rekontrüksiyonu amacıyla yağ greftleri kullanılabilir(69).

Yağ greftleri estetik cerrahinin yanı sıra periferik sinir rejenerasyonunda, peyroni hastalığında, skerodermada, cilt elastikiyetinin artırılmasında, stres tip üriner inkontinansta ve osteoartrit gibi hastalıklarda kullanılmıştır ve başarılı bulunmuştur (70, 71,72, 73,74,75, 76).

2.7.4 Yağ Grefti, Elde Etme, Hazırlama, Uygulama Yöntemleri:

Yağ grefti donör sahaları genellikle batın ön duvar, uyluk, uyluk laterali, kalça, diz mediali, flank bölgeleridir. Femoral ve gluteal bölgeden alınan yağ greftleri karın ön duvarından alınan örneklere göre daha büyük hücre hacmi ve daha çok adipegenik aktivite yapar. Yüz bölgesindeki yağ dokusunda çok fazla adipogenik aktivitenin olmadığı bildirilmiştir (77). Donör alanların birbirine belirgin üstünlüklerinin olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (78) .

Yağ grefti enjektör veya vakumlu asripe etmek ya da yağ dokusunun enblok halde cerrahi olarak eksziyonu sonucu elde edilir (43). Kanül çapı, kanüldeki delik sayısı, deliklerin çapı, kanülün ucunun künt yada kesikin oluşu , uygulanan vakumun şiddetiile yağ grefti sağkalımı faklı şekilde etkilenir. Yapılan bir çalışmada 6 milimetrelik kanül ile elde edilen yağ greftinin, daha küçük çaplı kanüller ile elde edilen yağ greftine göre yaşayabilirlikleri daha fazla izlenmiştir (79).

2.7.5.Yağ greft uygulamasının komplikasyonları:

Uygulma bölgesinde nodüler şekilde elle hissedilmesi, yağ nekrozu, kalsifikasyon ,asimetri ve şekil bozuklukları, lokal ve sistemik enfeksiyon, pnömotoraks , abse oluşumu ,enfeksiyon, emboli ,hematom, seroma yağ migrasyonu iyatrojenik yaralanmalar cilt nekrozu (over augmentasyon) komplikasyonlar arasında sayılabilir (84).

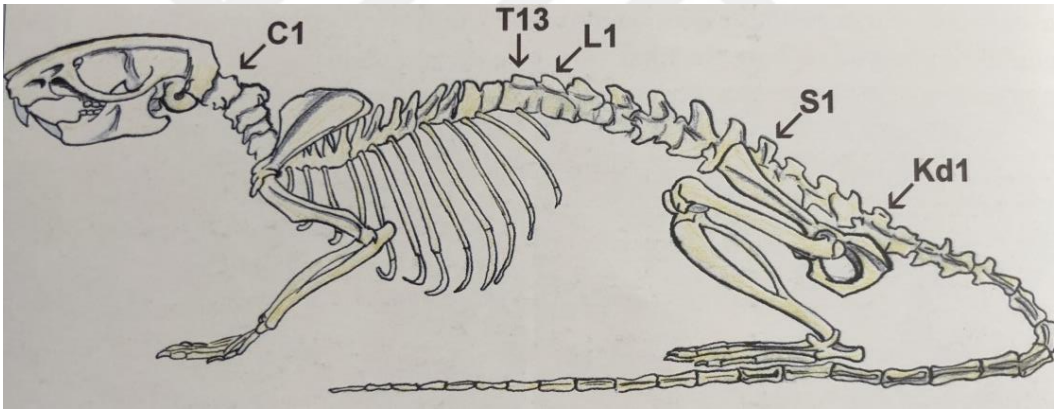
2.8.Rat Anatomisi:

Ratlar günümüzde biyomedikal çalışmalarda en sık kullanılan deney hayvanlarından biridir. Ortalama 2.5-3.5 yıl yaşam ömürleri vardır. Ağırlıkları ortalama 300-800 gr arasındadır.

2.8.1.Ratlarda Lokomotor Sistem:

Farklı organlar bir araya gelerek sistemleri oluşturur. Lokomotor sistem hareket sistemidir. Pasif hareket sisteminde kemik ve eklemler , aktif hareket sisteminde kaslar yer alır. Kemiklerin belli bir düzen içerisinde oluşturduğu yapı iskelet olarak adlandırılır. İskelet sistemi aksiyel ve appendükler sistemden oluşur. Aksiyel iskelette kafatası, omurga, sternum, ve kaburgalardan oluşur. Appendikular sistem pektoral kavşak , üst ektremite pelvis ve alt eksteremiteden oluşmaktadır.

Rat columna vertebralisinde 7 servikal ,13 torokal ,6 lombal , 4 sakral ,27-30 adet kaudal vertebra bulunur. Kranium yassı kemiklerden oluşur. Cavum cranii, cavum nasi, cavum oris olarak üç bölümü çevreler. alt tarafta foremen magnum sayesinde columna vertebrasi ile eklemleşir (Deneysel mikrocerrahi kitabı sayfa 122).



Resim 3: Sıçan İskelet sistemi c1:1. Servikal vertebra , t13:13. Torokal vertebra ,l1:1. Lomber vertebra , s1:1. Sakral vertebra , kd1: 1. Kaudal vertabra.(Resim Deneysel Mikrocerrahi kitabı sayfa 122'den alınmıştır.)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.09.2021 tarih ve 201 numaralı kararı ile onay alınarak çalışmaya başlamıştır.

Çalışmada kullanılan sıçanlar Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanmıştır. Deney hayvanları ile ilgili yapılan uygulamalar burada gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar ayrı kafeslerde barındırılmıştır. %30-70 nem ve 22 derece ortam sıcaklığı olacak şekilde , 12 saat karanlık ,12 saat aydınlık döngü oluşturularak deney hayvanlarının tamamına standart fiziki ortam oluşturulmuştur. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 24 adet Wistar Albino cinsi 1 yaşında erkek sıçanlar kullanılmıştır. Ortalama ağırlıkları 330 gr civarındadır. Her grupta 12 adet olacak şekilde iki grup oluşturulmuştur. Tüm sıçanlardan sağ taraf inguinal yağ yastıkçıklarından yağ grefti elde edildi.

75 mg/kg Ketamin(ketalar® flakon Pfizer,Brooklyn, New York, USA), 10 mg/kg xylazin (Rompun® flakon, Bayer,Leverkusen, Germany) ile sol intraperitoneal bölgeye verilerek genel anestezi sağlandı. Anestezi derinliği kontrol edildi. Profilaktik olarak 15/mg/kg intramuskuler sefazolin sodyum enjeksiyonu yapıldı. Sıçanlarda sırasıyla supin ve prone pozisyonda çalışıldı. 6 hafta beklemenin ardından sıçanlara ketamin 75 mg/kg, xylazin 10 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra oluşturulan poşlara yerleştirilen yağ greftleri alındıktan sonra sıçanlar yüksek doz genel anestezi verilerek sakrifiye edildi.

3.1.Deney Grupları:

Sıçanlar iki gruba ayrıldı.(n=12) Mobil ve immobil bölgeler tanımlanarak yeni deneysel sıçan modeli oluşturuldu.(Resim 4, Resim 5) Bu deney gruplarında yağ greftinin mobiliteyle ve immobiliteyle olan ilişkisi değerlendirildi.

Grup 1(n=12) : Elde edilen yağ greftinin hareketsiz bölge olarak skalpte her iki kulağın önünde kalcak şekilde cilt altında poş oluşturularak yerleştirilen grup

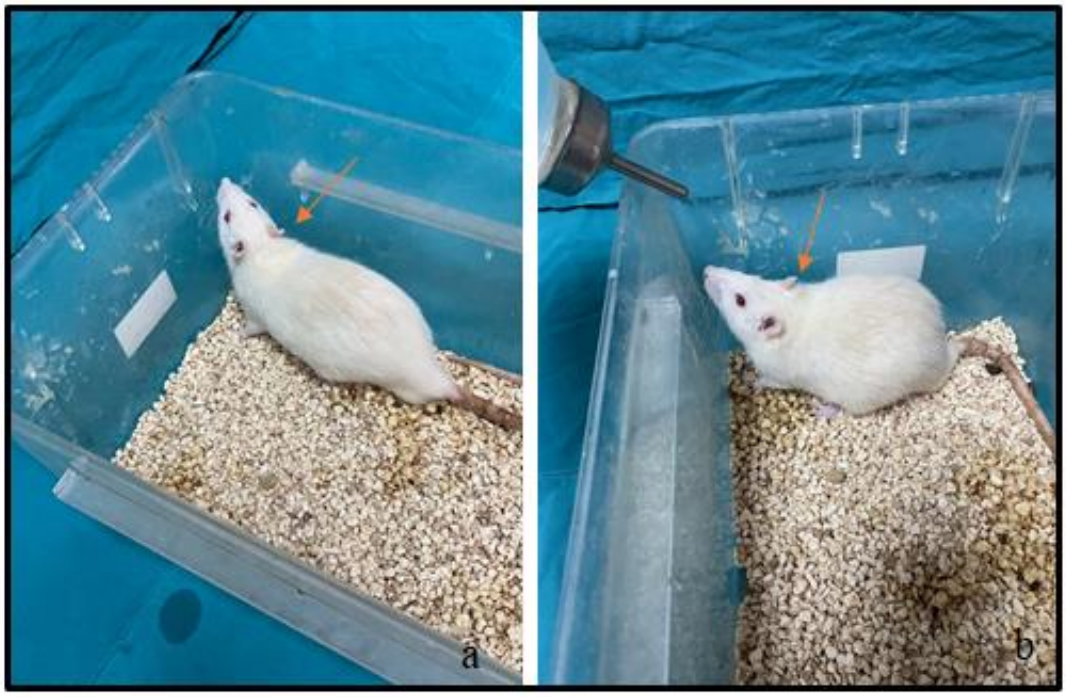
Grup 2(n=12) : Elde edilen yağ grefti hareketli bölge olarak servikal bölge dorsal tarafında hareketli olması nedeniyle (Resim 6) her iki kulak arkasında kalacak şekilde servikal vertebra üzerine denk gelecek şekilde cilt altında oluşturulan poşa yerleştirilen grup



Resim 4: a) Grup 1 hareketsiz bölge olarak skalpte her iki kulağın önünde kalacak şekilde koronal planda kalem ile işaretlenmesi b) Grup 2 hareketli bölge olarak servikal bölgede her iki kulağın arka kısmında kalacak şekilde koronal planda işaretlemesinin yapılması c) Çizim üzerinde gösterilen mavi ok grup 1'de yağ greftinin yerleştirildiği alıcı sahayı, turuncu ok grup 2'de yağ greftinin yerleştirildiği alıcı sahayı göstermektedir.



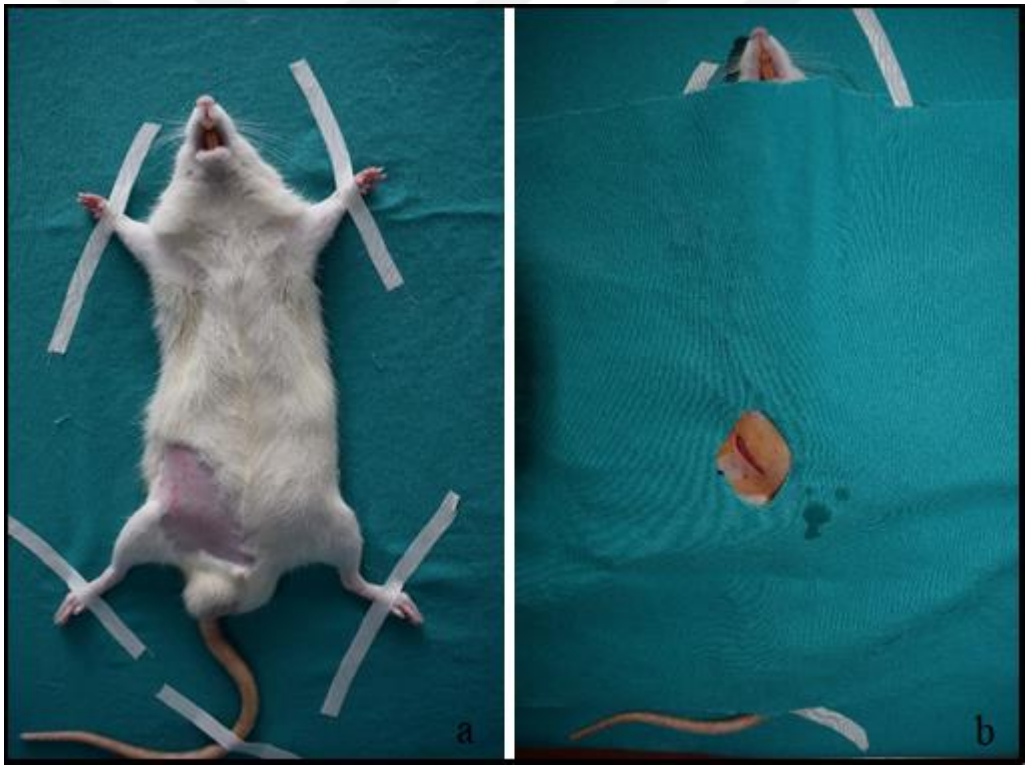
Resim 5 : Turuncu ok ile gösterilen alan grup 1 alıcı saha , mavi ok ile gösterilen alan grup 2 alıcı saha.(resim deneysel mikrocerrahi kitabı sayfa 129 'dan alınıştır.)



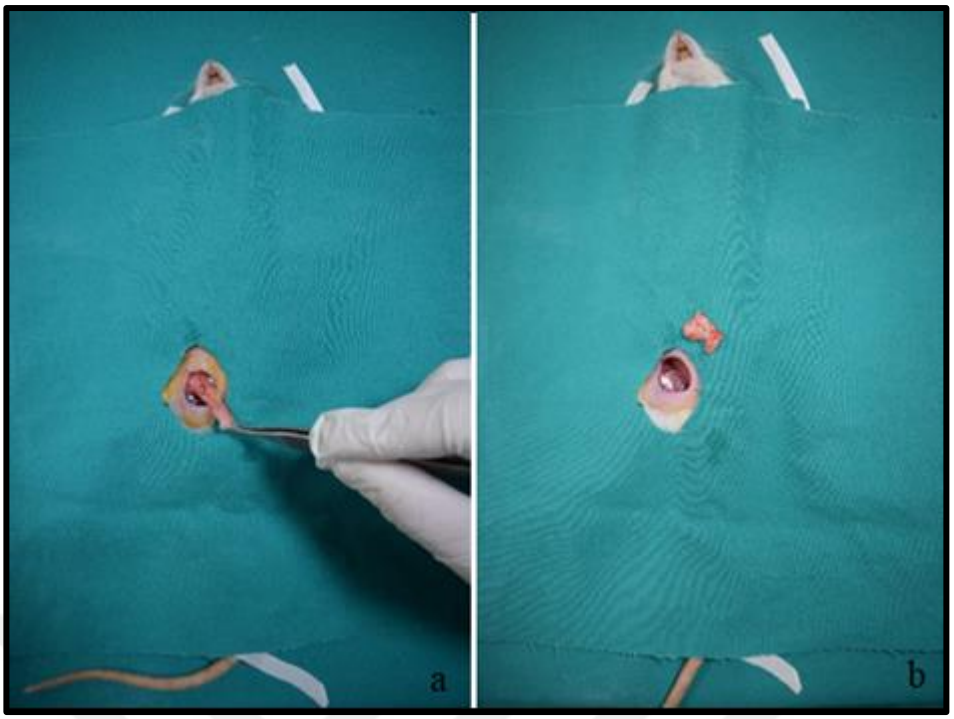
Resim 6: a ve b resimlerinde turuncu ok ile sıçan boynunun oldukça hareketli olduğunun gösterilmesi

3.2.Cerrahi Yöntem :

Sıçanlar supin pozisyonda yatırılarak kollar ve bacaklar tespitlendi. sağ inguinal bölgenin tüyleri traş edildi. Povidon iyodin ile sterilite sağlandı. Steril örtünmeyi takiben sağ inguinal bölgeye inguinal ligaman paralel olacak şekilde 3 santimetre cilt insizyonu yapılarak makas ile diseksiyon sonrasında inguinal yağ yastıkçıklarına ulaşıldı(Resim 7). İngunal yağ yastıkçığına giden epigatrik damarlar, femoral arter ven ve sinir korunarak bağlandı. Yağ grefti çevre dokulardan diseke edilerek tek parça halinde elde edildi (Resim 8). Kanama kontrolünün ardından cilt 4/0 poliprolen (Propilen®,Doğsan) ile primer sütüre edildi. Donör alana povidon iyodin ile pansuman yapıldı.



Resim 7: a)Sıçanın sağ inguinal bölgesinin traşlanarak hazırlanması. b) Sıçanın sağ inguinal bölgesinin batikon ile temizlemesinin ardından steril örtü ile örtülüp kesinin yapılması



Resim 8 : a) Sağ inguinal bölgedeki yağ yastıkçığının diseke edilmesi b)Yağ grefinin tek parça halinde elde edilmesi

Elde edilen yağ greftleri hassas tartı ile tartılarak 0.5 gr olacak şekilde küçültüldü (3) (Resim 9). Herbir yağ greftinin hacmi su taşırma yöntemi kullanılarak ölçülüp kayıt altına alındı (Resim 10). Yağ greftleri alıcı alana yerleştirilinceye kadar serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bezin içinde saklanarak kuruması engellendi. İnguinal yağ grefti elde edilmesinden sonraki iki gruba farklı işlemler uygulanmıştır.



Resim 9: Elde edilen yağ greftinin hassas tartı ile tartılması



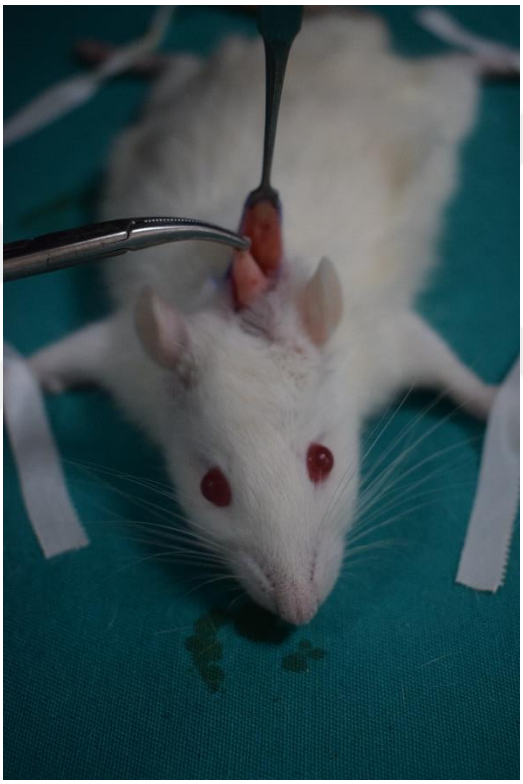
Resim 10 : a) 1 cc serum fizyolojik dolu enjektör. b) Elde edilen yağ greftinin hacminin ölçülmesi

Grup 1 (n=12): Sıçanlar yüzüstü pozisyona getirelerek sabitlendi. İmmobil bölge olarak belirlenen her iki kulağın ön tarafında kalıp, her iki gözün arkasında kalan kranial bölge traş edildi. Uygun saha temizliğinin ardından skalp cildine 1.5 santimetrelik koronal planda kesi yapıldı. Cilt altı planda anteriora doğru cep açıldı. Serum fizyolojik ile yıkanmış yağ grefti tek parça halinde açılan cebe yerleştirildi (Resim 11). İnsizyon hattı 4/0 poliprolen (Propilen®,Doğsan) kullanılarak primer sütüre edildi. Povidon iyodin ile pansuman yapıldı. Sıçanlar tekli kafeslerine alınarak uygun koşullarda bakımları ve beslenmeleri sağlandı. Bu süreçte insizyon yerinde epitelizasyon sağlanana kadar günlük povidon iyodin ile pansumanları yapıldı.



Resim 11: a) Grup 1 hareketsiz bölgede poşun oluşturulması b) Grup 1 hareketsiz bölge poşunun oluşturulmasının ardından yağ greftinin tek parça halinde poşa yerleştilmesi

Grup 2(n=12): Sıçanlar yüzüstü pozisyona getirilip sabitlendi. hareketli bölge olarak belirlenen her iki kulağın arkasında kalacak şekilde servikal bölge dorsal tarafı traş edildi. Koronal planda 1.5 santimetrelik kesi yapılarak cilt altında kaudal yönde poş oluşturuldu. Elde edilen yağ grefti serum fizyolojik ile yıkamanın ardından poş içerisine tek parça halinde yerleştirildi (Resim 12). İnsizyon hattı 4/0 poliprolen (Propilen®, Doğsan) ile primer sütüre edildi. Povidon iyodin ile pansuman yapıldı. Sıçanlar tekli kafeslerine alınarak uygun koşullarda bakımları ve beslenmeleri sağlandı. Bu süreçte insizyon yeri epitelizasyonu sağlanana kadar günlük pansumanları yapıldı.

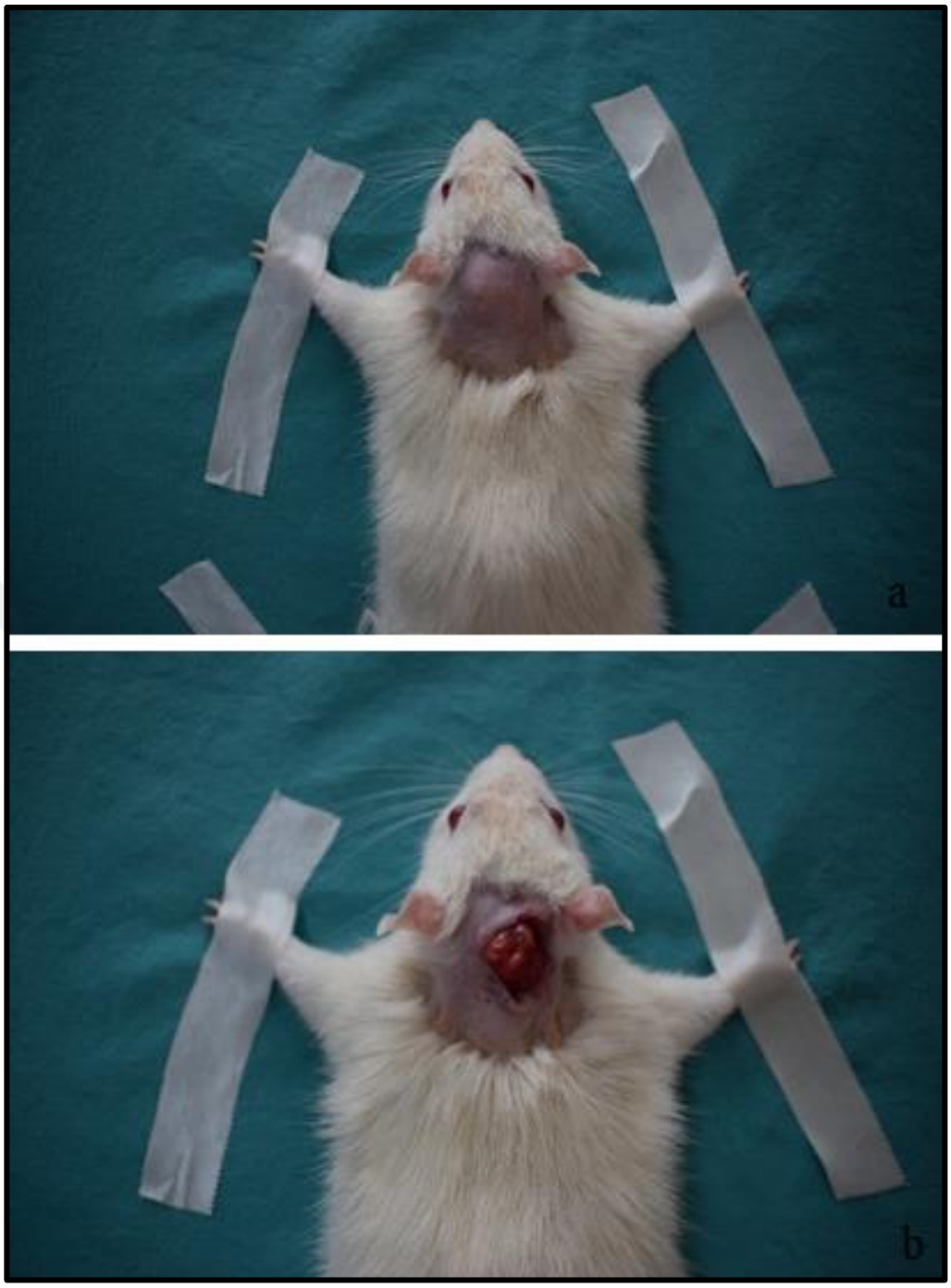


Resim 12: Grup 2 hareketli bölge olarak servikal bölgede poş oluştulup yağ greftinin yerleştirilmesi

6 hafta sonrasında tüm sıçanlardan, alıcı sahadaki yağ greftleri eski skar hatlarından insizyon yapılıp poşlara ulaşılarak çevre dokulardan diseke edilerek elde edildi (Resim 13, Resim 14).Ağırlıkları hassas tartı ile hacimleri su taşırma yöntemi ile ölçülüp kayıt altına alındı.



Resim 13: a) Grup 1 hareketsiz bölgenin 42. gündeki görüntüsü b) Grup hareketsiz bölgeye yerleştirilen yağ greftinin 42. gündeki görüntüsü



Resim 14: a) Grup 2 hareketli bölgenin 42. gündeki görüntüsü b) Grup 2 hareketli bölgenin 42. gündeki görüntüsü

Alınan yağ greftleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümünce histopatolojik olarak değerlendirme yapıldı.

3.3.Sonuçların Değerlendirilmesi:

Alıcı sahada insizyon hattında enfeksiyon, dikişlerde ayrılma gibi durum gözlenmedi. Grup 1 ve 2'de yer alan birer adet sıçanda donör sahada işlem sonrası 2. günde dikişlerin açılması nedeniyle tekrar primer sütüre edildi.

3.3.1.Makroskobik Değerlendirme:

Tüm sıçanlardan alınan yağ greftleri serum fizyolojik ile yıkanmadan önce hassas tartı ve su taşırma yöntemi ile ağırlık ve hacimleri ölçüldü.

6 hafta sonrasında tüm sıçanlardan, alıcı sahadaki yağ greftleri eski skar hatlarından insizyon yapılıp poşlara ulaşılarak çevre dokulardan diseke edilerek elde edildi. Ağırlıkları hassas tartı ile hacimleri su taşırma yöntemi ile ölçülüp kayıt altına alındı.

3.3.2.Histolopatolojik Değerlendirme:

Elde edilen yağ greftleri makroskopik ve mikroskopik olarak tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Ayrı kaplarda %10'luk formaldehit ile fikse edilen örneklerin boyut ve genel görünümü kaydedildikten sonra dokuların tamamı işleme alındı. Rutin doku takibi ve parafine gömme işleminden sonra 5 mikronluk kesitler hazırlandı ve bu kesitler hematoksilen eozin ile boyandı. Kesitler kör bakı ile (hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin) BX53F ışık mikroskobunda değerlendirildi. Semikantitatif yöntemle bu örneklerdeki vakuol/kist oluşumu, inflamasyon, fibrozis için 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak skorlama yapıldı. Tüm dokudaki normal yağ dokusu ve nekroz alanı yüzdesi belirlendi. Vasküler yoğunluk belirlenirken damar yoğunluğunun en fazla olduğu ardışık 10 büyük büyütme alanında (x400) izlenen eritrosit ve/veya endotel içeren lümenli yapılar sayıldı ve en yüksek damar sayısı kaydedildi. Dijital kamerayla kesitler fotoğraflandı.

3.3.3. İstatiksel Değerlendirme:

Değerlendirmeye alınan parametreler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) programıyla istatiksel olarak incelendi. Histopatolojik verilerin minimum, maksimum değerleri, ortanca değerleri bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde Mann Witney U testi kullanıldı. $P<0.05$ ise sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR:

4.1. Makroskobik Bulgular:

Grup 1 ve 2 de toplam 24 sıçanın takibi yapıldı. Grup 1'de 1 sıçan operasyon sonrası 3. günde öldü. Grup 1 ve 2'de işlem sonrası 2. günde birer sıçanda sağ inguinal bölgedeki donör sahada otokannibalizme bağlı dikişlerde açılma oldu. Yara yerleri debride edilip tekrar sütüre edildi. Sağ kalan 23 sıçan uygun koşullarda takibi yapılarak ve biyopsilerinin alınmasının ardından 42. günde sakrifiye edildi. Sıçanların alıcı sahalarında yara yeri enfeksiyonu , sütür hattında dehissens cilt nekrozu , hematom , seroma gibi komplikasyon izlenmedi.

42. günde yağ greftleri alıcı sahaların eski skar hattından insize edilerek çevre dokudan diseksiyon yapılarak çıkarıldı. Sonrasında ağırlıkları hassas tartı ile tartıldı (Tablo 1). Su taşırma yöntemi kullanılarak hacimleri ölçüldü. Aynı yağ greftinde yapılan tüm ölçümlerde ağırlık ve hacimlerin aynı değerlerde olduğu görüldü. hacim ve ağırlığın aynı olması nedeniyle sadece ağırlık değerlerinin istatistiksel analizi yapıldı.

Tablo 1 : Grup 1 ve 2 de kullanılan yağ greftlerinin 0. Gün ve 42. Gündeki ağırlıkları

Grup 1 (hareketsiz)	0.gün Gram	42. gün Gram	Grup 2 (hareketli)	0.gün gram	42. gün Gram
1	0,5	0,17	1	0,5	0,30
2	0,5	0,29	2	0,5	0,37
3	0,5	0,42	3	0,5	0,23
4	0,5	-	4	0,5	0,17
5	0,5	0,45	5	0,5	0,29
6	0,5	0,60	6	0,5	0,31
7	0,5	0,43	7	0,5	0,23
8	0,5	0,16	8	0,5	0,34
9	0,5	0,13	9	0,5	0,29
10	0,5	0,41	10	0,5	0,27
11	0,5	0,58	11	0,5	0,27
12	0,5	0,38	12	0,5	0,39

Yağ grefti ağırlıkları işlem öncesinde grup 1 ve 2'de 0,5 gram olarak ölçüldü. 42 gün beklemenin ardından grup 1'de yağ greft ağırlığının ortalaması 0,36 gram olarak bulundu. Grup 2'de yağ greft ağırlığının ortalaması 0,28 gram olarak bulundu. Grup 1 ve grup 2 istatiksel olarak değerlendirldiğinde sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

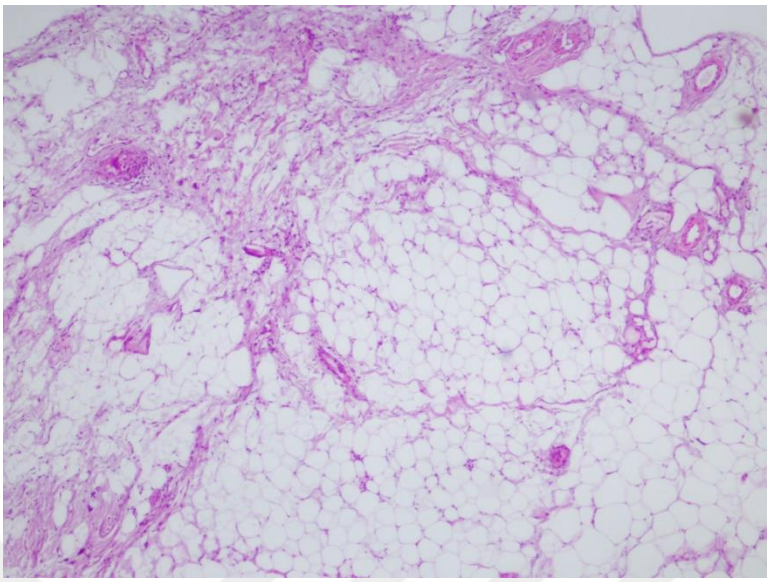
4.2. Histopatolojik Bulgular

Alınan yağ greftleri patoloji labaratuvarında hazırlanmanın ardından tek bir patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelendi. İnflamasyon, fibrozis, kist vakuol oluşumu, normal yağ doku oranları, nekrozis oranları ve vasküler yoğunluk oranları değerlendirmeye alındı. Vakuol kist oluşumu, inflamasyon ve fibrozis, 0: yok,1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olacak şekilde histopatolojik skorlamayla değerlendirildi (Resim 15, Resim 16, Resim 17, Resim 18, Resim 19, Resim 20).

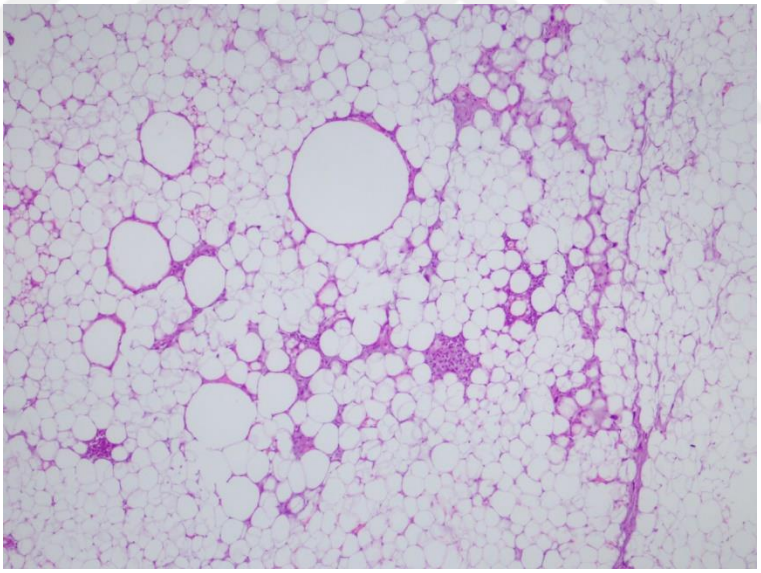
Normal yağ dokusu ve nekroz için kesitte kalan doku içindeki kapladığı alan yüzdelik olarak değerlendirildi. Vasküler yoğunluk için damar yoğunluğunun en fazla olduğu yer seçilerek burada 400 büyütmelik bir alanda izlenen, eritrosit veya endotel içeren lümenli yapı sayısı değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2 : Histopatolojik incelemede kist – vakuol ,fibrozis ve inflamasyonun skorlaması ve normal yağ dokunun , nekrozisin , vasküler yoğunluğun değerlendirilmesi

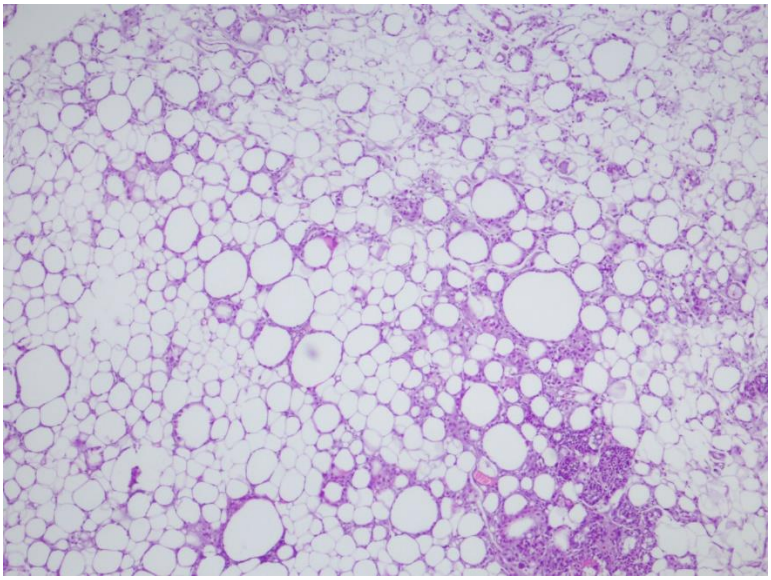
Grup	Normal yağ yüzdesi	Kist-vakuol Skoru	İnfla-masyon skoru	Nekroz yüzdesi	Fibrozis skoru	Vasküler yoğunluk (lümenli yapı sayısı)
1.grup-1	90	3	1	10	1	62
1.grup-2	10	3	3	90	3	38
1.grup-3	90	2	1	10	1	30
1.grup-4	80	3	1	20	0	40
1.grup-5	90	2	1	10	1	30
1.grup-6	90	2	1	10	1	38
1.grup-7	70	3	3	30	0	36
1.grup-8	20	3	3	80	3	54
1.grup-9	90	2	1	10	0	40
1.grup-10	80	2	2	20	1	46
1.grup-11	50	3	2	50	1	30
2.grup-1	80	2	2	20	1	25
2.grup-2	80	2	1	20	1	29
2.grup-3	95	1	1	5	0	25
2.grup-4	20	3	2	80	1	20
2.grup-5	20	3	3	80	1	26
2.grup-6	25	2	2	75	1	52
2.grup-7	20	3	3	80	3	28
2.grup-8	90	1	3	10	2	45
2.grup-9	30	3	2	70	2	30
2.grup-10	40	3	2	60	1	15
2.grup-11	30	3	2	70	1	18
2.grup-12	85	2	1	15	1	38



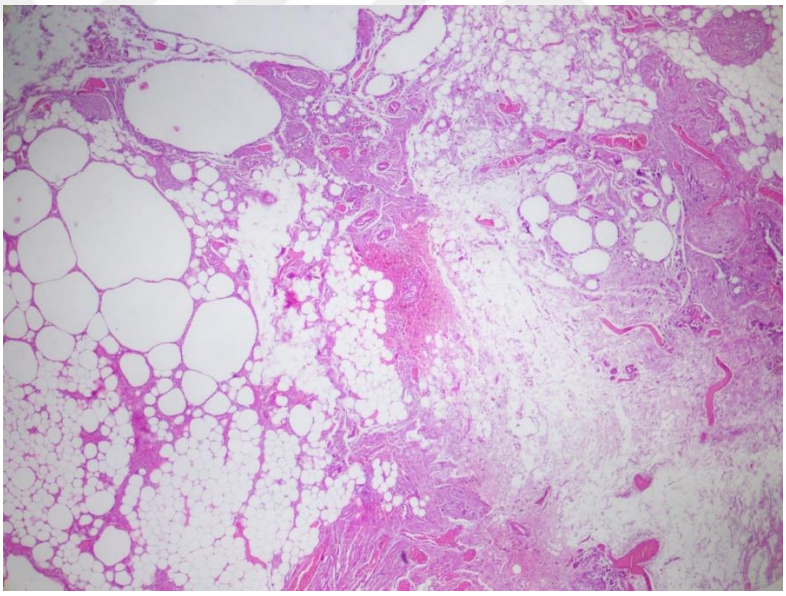
Resim 15: Fibrozis skor 1 'in ışık mikroskoskobundaki görüntüsü



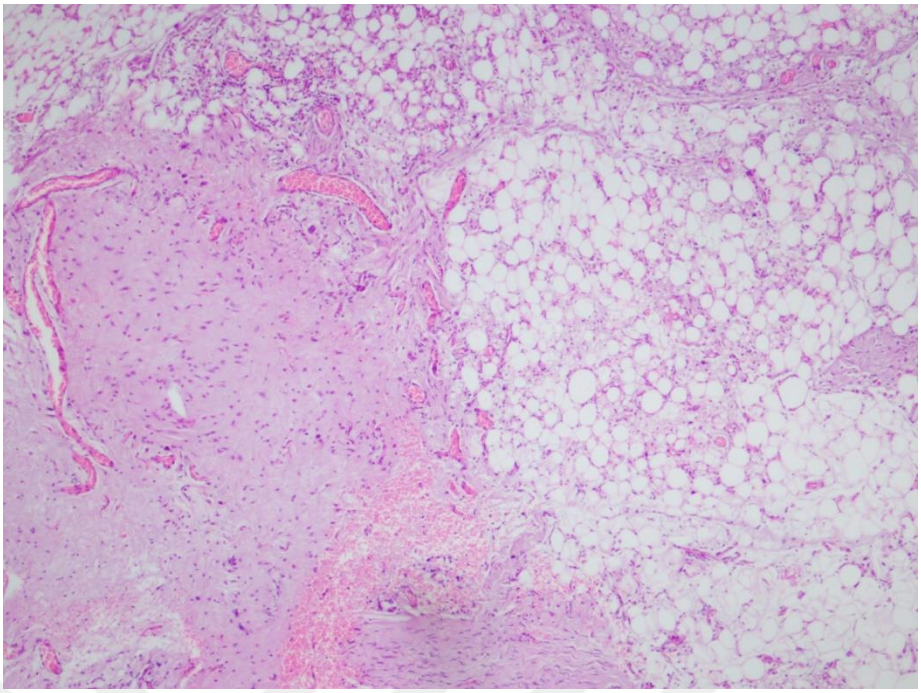
Resim 16 : Kist-vakuol oluşumu ve inflamasyon skor 1'in ışık mikroskobu görüntüsü



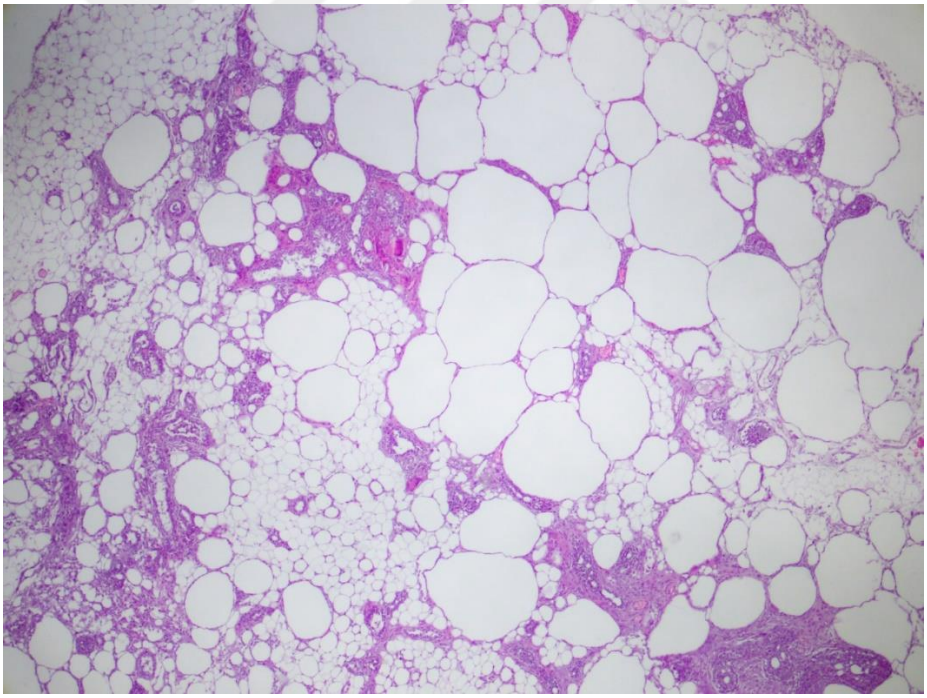
Resim 17: Kist-vakuol oluşumu ve inflamasyon skor 2'nin ışık mikroskobu görüntüsü



Resim 18: Kist-vakuol oluşumu ve fibrozis skor 2'nin ışık mikroskobik görüntüsü



Resim 19: Fibrozis skor 3 'ün ışık mikroskobundaki görüntüsü



Resim 20: Kist-vakuol oluşumunu ve inflamasyon skor 3'ün ışık mikroskobu görüntüsü

Elde edilen histopatolojik veriler istatiksel olarak değerlendirildi. İnflamasyon grup 1 de 6 sıçanda hafif , 2 sıçanda orta ,3 sıçanda şiddetli olduğu görüldü. Grup 2 de 3 sıçanda hafif, 6 sıçanda orta 3 sıçanda şiddetli olduğu görüldü.(Tablo 3) İstatistiksel olarak inflamasyon iki grup arasında anlamlı bulunmadı.(p>0,05)

Tablo 3 : İnflamasyon skorlarının iki gruptaki dağılımı

Değişken		Grup1(immobil bölge)		Grup 2 (mobil bölge)	
		Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
İnflamasyon	Yok(0)	0	0	0	0
	Hafif(1)	6	54,5	3	25,0
	Orta(2)	2	18,2	6	50,0
	Şiddetli (3)	3	27,3	3	25,0

Kist –vakuol oluşum verileri grup 1'de 5 sıçanda orta, 6 sıçanda şiddetli bulundu. Grup 2'de 2 sıçanda hafif, 4 sıçanda orta, 6 sıçanda şiddetli olarak değerlendirildi (Tablo 4). İstatistiksel olarak fibrozis bulgularında iki grup arasında anlamlı sonuç elde edilemedi (p>0,05).

Tablo 4: Kist-vakuol oluşumun skorlamasının iki gruptaki dağılımı

Değişken		Grup1(immobil bölge)		Grup 2 (mobil bölge)	
		Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Kist -vakuol	Yok(0)	0	0	0	0
	Hafif(1)	0	0	2	16,7
	Orta(2)	5	45,5	4	33,3
	Şiddetli (3)	6	54,5	6	50,0

Fibrozis için yapılan histopatolojik skorlamada grup 1'de 3 sıçanda fibrozis izlenmedi. 6 sıçanda sıçanda hafif, 2 sıçanda şiddetli olarak değerlendirildi. Grup 2'de 1 sıçanda fibrozis görülmemiş olup , 8 sıçanda hafif , 2 sıçanda orta ,1 sıçanda şiddetli bulundu (Tablo 5). İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 5: Fibrozis skorlamasının iki gruptaki dağılımı

Değişken		Grup1(immobil bölge)		Grup 2 (mobil bölge)	
		Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Fibrozis	Yok(0)	3	27,3	1	8,3
	Hafif(1)	6	54,5	8	66,7
	Orta(2)	0	0,0	2	16,7
	Şiddetli (3)	2	18,2	1	8,3

Normal yağ doku yüzdesi grup 1'de minimum %10 , maksimum %90 ,median değeri %80 bulundu. Grup 2'de normal yağ doku yüzdesi minimum %20, maksimum %95, median %35 olarak değerlendirildi (Tablo 6). İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı sonuç elde edilemedi (p>0,05).

Tablo 6: Normal yağ dokunun minimum, maksimum , median değerlerinin iki gruptaki yüzdesi

Normal yağ doku %	minimum	Maksimum	median
Grup1 (immobil bölge)	10	90	80
Grup 2(mobil bölge)	20	95	35

Nekrozis yüzdeleri grup 1'de minimum %10, maksimum %90, median değeri %20 olarak değerlendirildi. Grup 2'de minimum değer %5, maksimum değer %80, median değer %65 bulundu (Tablo 7). İstastiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi (p>0,05).

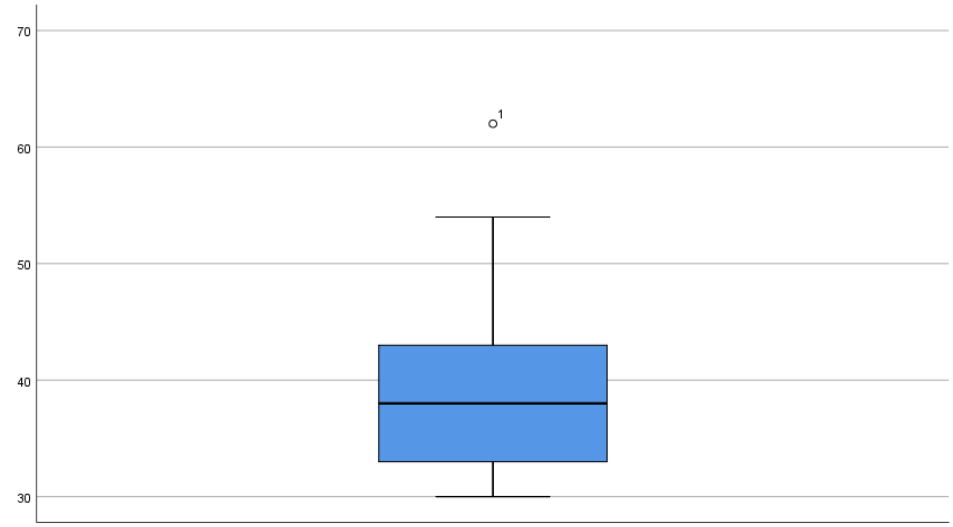
Tablo 7: Nekrozisin minimum , maksimum , median değerlerinin iki gruptaki yüzdesi

Nekrozis %	minimum	maksimum	Median
Grup1 (hareketsiz bölge)	10	90	20
Grup 2(hareketli bölge)	5	80	65

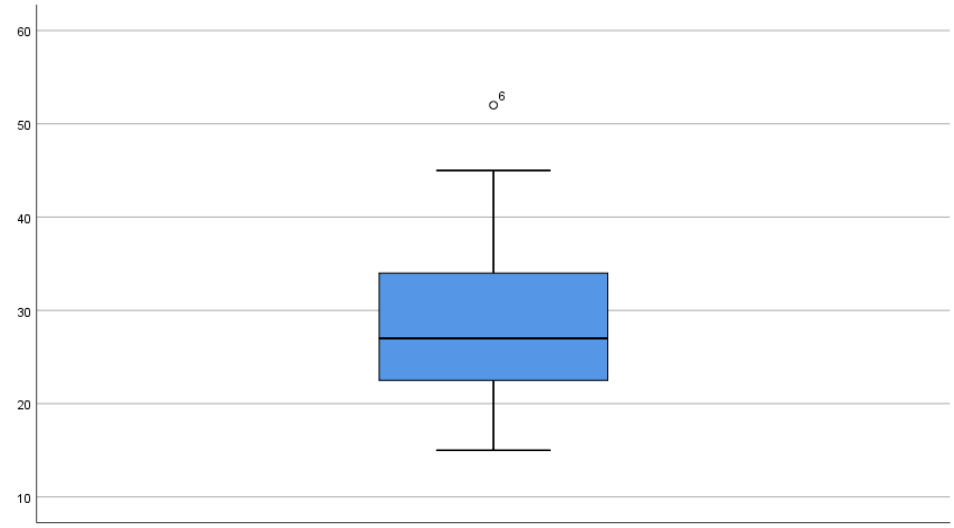
Vasküler yoğunluk için damar yoğunluğunun en fazla olduğu yer seçilerek burada 400 büyütmelik bir alanda izlenen, eritrosit veya endotel içeren lümenli yapı sayısı değerlendirildi. Grup 1'de minimum 30, maksimum 60, median değer 38 bulundu (Grafik 1). Grup 2'de minimum 15, maksimum 52, median değer 27 olarak değerlendirildi (Grafik 2). Veriler değerlendirildiğinde grup'1 de vasküler yoğunluğun daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Vasküler yoğunluk için değerlendirmeye alınan lümenli yapı sayısının iki gruptaki minimum ,maksimum ve median değerleri

Vasküler yoğunluk (lümenli yapı sayısı)	minimum	maksimum	median
Grup1 (immobil bölge)	30	60	38
Grup 2(mobil bölge)	15	52	27



Grafik 1: Grup 1'de vasküler yoğunluğun (lümenli yapı sayısı) sayısal verilerinin dağılımı



Grafik 2: Grup 2'de vasküler yoğunluğun (lümenli yapı sayısı) sayısal verilerinin dağılımı

5.TARTIŞMA:

Otolog yağ greftleri plastik estetik ve rekonstrüktif cerrahi pratiğinde oldukça sık kullanım alanına sahiptir. Kolay elde edilebilir oluşu, alerjik olmayışı , donör alanda morbiditenin az oluşu ve maliyetinin ucuz olması nedeniyle dolgu maddelerinden daha avantajlıdır. Yağ greftinin rezorbsiyonlarının ön görülememesi en önemli dezavantajlarındandır. Bu nedenle literatürde oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Fakat yağ greft sağ kalımını artıran ideal yöntemler konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Otolog yağ greft viabilitesini artırmaya yönelik literatürdeki çalışmalara bakıldığında, yağ greftinin alınması , hazırlanması ,uygulanması ile ilgili çeşitli yöntemlerin araştırıldığı, alıcı sahada yağ greftlerini etkileyen iç ve dış etkenlerin araştırıldığı görülmektedir. Coleman tarafından yapılan bir çalışmada yağ greft sağkalımını artırmak için lipoaspiratın enjektör yarımı ile alınması gerektiği, sonrasında santrifüj yapılması gerektiği ve küçük miktarlarda daha çok plana enjeksiyon yapılması gerektiği vurgulanmıştır (53).

Yağ greft sağ kalımını artırmak için kabul gören iki teori mevcuttur. Birinci teori alıcı bölgede yağ greftinin yaşayamadığı durumda, ölen yağ hücrelerinin yerini histiyositler tarafından yeni yağ hücreleri ile yer değiştiren 'hücre yer değiştirme teorisi'dir. İkinci teori ise alıcı sahadaki yağ greftinin ortamdaki reaksiyona dayanan, hasarlı yağ dokunun histiyositler tarafından uzaklaştırılıp, rezidüel yağ hücrelerinin ortamda kalmasına dayanan 'hücre sağ kalım teorisi'dir. Yapılan güncel çalışmalarda bu iki teorinin birlikte olduğu savunulmaktadır. İncelemelerde alıcı sahadaki yağ greftinde hem olgun adiposit hem de pre-adipositlerin olduğu görülmüştür. Sağ kalan olgun adiposit hücreleri ve alıcı sahada yer alan preadipositlerin adipoz hücrelere yer değiştiği hücrelerden yağ greftinin oluştuğu görülmektedir (45).

Yağ greft sağ kalımını artırmak için, yağ greftinin alıcı sahadaki vaskülarizasyonun artırmaya yönelik çok sayıda literatürde çalışmalar mevcuttur. Yağ greftinin alıcı sahaya aktarıldıkan sonra oluşan neovaskürizasyonun alıcı sahadan kaynaklandığı ya da verilen yağ greftinden kaynaklandığına dair iki görüş ortaya atılmıştır.

C57BL/6 ve C57BL/6-gfp fareleriyle yapılan bir deneysel çalışmada yağ greftinin farenin inguinal bölgesinden alınıp makasla küçük parçalara ayrılıp subkutan dokuya verilmişitr. Nakilden sonra 3. gün, 7. gün, 2. hafta , 4.hafta, 2. ay, 3. ay ve 4. ayda numuneler alınıp immunohistokimyasal olarak incelenmiştir. Vaskülarizasyonun alıcı sahadan kaynaklandığı tespit edilmiştir (80). Yapılan bir diğer çalışmada nude tie2/lacZ farelerin dorsumuna subkutanöz planda insandan elde edilen 2 mililitrelik lipoaspirat verilmiştir. 8 haftalık beklemenin ardından alınan numuneler immunhistokimyasal olarak incelenmiş ve yağ greftlerindeki damarlanmanın insan kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan yağ grefti heterolog olup farklı sonuçların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (81). Yapılan başka bir çalışmada sıçanlara yağ grefti uygulaması yapılmadan 1 hafta önce alıcı sahaya mikro iğneleme yöntemi ile ön koşullandırma yapılıp alıcı sahanın kanlanmasını artırmışlardır. Yağ grefti uygulamasından sonra 15 haftalık beklemenin ardından yağ greftinden numuneler alınıp incelemeler yapılmıştır ve yağ greftlerinde damarlanmanın daha fazla olduğu görülmüştür (4). Guerrero ve arkadaşları yaptıkları sıçan çalışmasında subkutan dokuya ve kas içerisine ince şeritler halinde yağ greft uygulaması yapılmış 3,6,9,12. aylarda örnekler alınarak incelemeler yapılmıştır. Kas dokuya verilen yağ greftlerinin sağ kalımının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durumu da subkutan dokuda kanlanmanın daha az olduğu , kas dokusunda kanlanmanın daha fazla olduğununa bağlamışlardır.kanlamnaın artmış olduğu bölgede yağ greft viabilitesinin artacağını savunmuşlardır (82) . Alıcı bölgenin vaskülaritesini artırmaya yönelik alıcı sahaya büyüme faktörleri ,trombositten zengin plazma ,yağdan türetilmiş kök hücrelerinin verilmesi yada alıcı sahaya çeşitli yöntemlerle ön koşullandırma yapılması gibi çalışmalar mevcuttur (83). Trombositten zengin plazma yada yağdan türetilmiş kök hücreler ile kombine edilerek verilen yağ greftlerinde , sağ kalım ve neovaskülarizasyonun önemli ölçüde artırıldığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (7).

Yağ greft sağ kalımını azaltan nedenler arasında alıcı sahada erken dönemde oluşan inflamasyon, oksidatif stres, geç dönemde apotozise bağlı adipositlerde azalma sayılabilir. Yağ greft sağ kalımını artırmak için alıcı sahanın oksidatif stresini azaltmaya yönelik çeşitli antioksidan ajanların kullanımı ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yağ greftlerinin alıcı sahaya yerleştirilmesiyle ilk aşamada ortaya çıkan hiposi ve iskemi sonucunda dokuda reatif oksijen radikkalerinin miktarını artırır.

Oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuyla hücre zarına zarar verirler. Kemotaktik ajanların salınımına neden olurlar. Kemotaktik ajanların olduğu yere lökositler gelerek inflamasyonun başlamasına neden olurlar. İnflamasyon yağ dokusunun beslenmesini güçleştirir ve erken dönemde adiposit sağ kalımını olumsuz etkiler. Yağ greftinin kanlanmasını artırmak için ve lokal ve sistemik inflamasyonu düzenlemek için çeşitli ajanlar yağ greft uygulamaları ile birlikte kullanılmıştır. Bunlardan ajanlardan bazıları insülin , E vitamini , FGF, EGF,VEGF, eritropoetin ,deferoksamin, curcumindir(3,60). Nishimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yağ greftlerindeki vaskülarizasyonun 2. günde başladığını göstermiştir. VEGF verilerek bu sürenin daha da kısatılableceğini yaptığı çalışmada belirtmiştir (58). Kullanılan maddelerin yağ greft sağ kalımında olumlu etkileri olmasına rağmen pratikte rutin kullanıma geçmiş bir ajan bulunmamaktadır.

Yağ greft yaşayabilirliğini artırmaya yönelik in vitro ve in vivo olmak üzere çeşitli çalışmalar mevcuttur. Litaratür tarandığında yağ greft sağ kalımı ile alıcı sahanın hareketli ve hareketsiz oluşunun ilişkisine yönelik bir çalışma görülmemiştir. Çalışmamızda standart şartlar sağlanarak alıcı sahadaki hareketli ve hareketsiz bölgenin yağ greft sağ kalımına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İn vivo çalışmalarda sıklıkla sıçan , kobay, tavşan ve fareler kullanılmıştır. Çalışmamızda hayvan modeli olarak sıçanların kullanılmasının sebebi, literatürde yağ greft sağ kalımı ile ilgili yapılan araştırmalarda sıçanların sık kullanılması ve maliyetinin düşük olmasıdır. Sıçan çalışmalarında otolog yağ doku olarak inguinal bölgedeki yağ yastıkçıkları kullanılması sebebiyle çalışmamızda greft donör saha olarak bu bölge seçilmiştir.

Yağ grefti sağ kalımı ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık kullanılan alıcı saha dorsum , skalpte subkutanöz oluşturulan poştur (83). İncelenen çalışmalarda skalp bölgesi olarak sıçanın her iki kulak arasınan inguinal bölgeden alınan yağ greftinin yerleştirilip alıcı sahanın tüm sıçanlarda aynı olduğu görülmüştür (85,86). Yapılan başka bir çalışmada alıcı sahada posterior servikal bölge alarak interskapular alana yağ greftinin yerleştirildiği görülmüştür (87). Literatüre bakıldığında sıçan çalışmalarında yağ greft uygulamalarında alıcı saha olarak interskapular alanın da kullanıldığı izlenmiştir (88). Çalışmamızda yağ greft alıcı sahaları için yeni bir model tanımlanmaktadır. Hareketli ve hareketsiz bölge olarak iki alıcı saha belirlenmiştir. Bunlar birbirine komşu olan ve kanlanması birbirine benzer olan hareketsiz ve hareketli bölgeyi içermektedir. Grup 1'de hareketsiz bölge olarak literartürde de sıkça kullanılan skalp bölgesi seçilmiştir. İnsizyon her iki kulağın anteriorunda kalacak şekilde koronal planda yapılmıştır. İnsizyon sonrası poş anteriora doğru oluşturulmuş ve yağ grefti insizyonun anterioruna açılan subkutanöz poşa yerleştirilmiştir. insizyon yağ greftinin posteriorunda kalmıştır. Böylelikle insizyon skarındaki dolaşımın azaldığı düşünülerek yağ greftinin bu bölge ile olan teması en aza indirilmiştir. Grup 2'de hareketli bölge olarak skalp bölgesine komşu olan servikal dorsal bölge seçilmiştir. İnsizyon her iki kulak posteriorunda koronal planda yapılmıştır. Poş insizyonun kaudal tarafına doğru yapılmıştır. Yağ grefti sıçanın omurlarının üzerine gelecek şekilde cilt altı planda açılan poşa yerleştirilmiştir. Yağ grefti İnsizyon skarının posteriorunda kalacak şekilde , insizyon skarı ile olan teması en aza indirilerek yerleştirilmiştir. Gruplar alıcı saha hareketlerine göre iki gupta ayrılmıştır. Oluşturulan yeni deneysel modelde yağ greftinin sağ kalımının hareketle olan ilişkisi de değerlendirilmiştir. Sıçan ve fare çalışmalarında yağ greftinin alıcı sahaya yerleştirildikten sonraki bekleme süresi 1 ve 52 hafta arasında değişiklik göstermektedir (83) . Çalışmamızda 6 haftalık bekleme süresi tercih edilmiştir.

Literatürde yağ greft sağ kalımlarını değerlendirmek için makroskobik ve mikroskobik olarak incelemeler yapılmıştır. Çalışmamızda makroskobik olarak ağırlık ve hacim ölçümü , mikroskobik olarak da histopatolojik inceleme yapılmıştır. Histopatolojik incelemede yağ nekrozu , normal yağ dokusu , fibrozis oluşumu , inflamasyon, kist oluşumu , vasküler yoğunluk miktarına bakılmıştır (3) .

Tüm sıçanlarda sağ inguinal bölgeden alınan 0,5 gram olacak şekilde alıcı sahaya aktarılan yağ greftleri kullanılmıştır. Ölçümlerde ağırlık ve hacimlerin aynı olduğu gözlenmiştir. 6 haftalık bekleme süresinin ardından çıkan yağ greftlerinin ağırlık ve hacimleri ölçülmüştür. Verilerin istatistiği yapıldığında iki grup arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p>0,05$). Histopatolojik verilerin incelenmesinin ardından istatistiksel değerlendirmede kist vakuol oluşumunda ,fibroziste, inflamasyonda ,normal yağ doku oranlarında , nekrozis oranlarında anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$). Grup 1'de vasküler yoğunluğun daha fazla olduğu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmamızda hareketsiz bölgeye verilen yağ greftinin , hareketli bölgeye verilen yağ greftine göre vaskülaritesinde artış saptanmıştır. Literatürde yapılan birçok çalışmada yağ greftinin vaskülaritesinin artırılması hedeflenmiştir. Vaskülarite artışı ile uzun dönem sonuçlarında yağ greft sağ kalımında artış olabileceği öngörülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda yeni bir deneysel sıçan modeli tanımlanmıştır. Yağ grefti uygulamalarında sağ kalım üzerinde hareketli ve hareketsiz bölgelerin sonuça etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz yeni deneysel modelin literatürdeki yağ grefti ile ilgili olarak yapılacak yeni çalışmalara yol gösterebileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Plastik cerrahi pratiğinde yağ grefti uygulamalarının yeri oldukça önemlidir. Yağ grefti yaşayabilirliği ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yağ grefti yaşayabilirliğini artırmak için yağ greftinde vaskülariteyi artırmaya yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda yağ grefti yaşayabilirliğini artırmaya yönelik hareketli ve hareketsiz bölgenin yağ greft sağ kalımınına etkisi araştırılmıştır. Elde edilen yağ greftlerinin ağırlıkları iki grup arasında kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Histopatolojik olarak yapılan incelemede immobil bölgedeki yağ greftlerinde vasküler yoğunluğun daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vaskülarite artışını neovaskülarzasyonunu tetikleyici ajanlar ile sağlamaya çalışan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında kullanılan ajanlarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak rutin prosedürde kullanılan bir uygulama henüz yoktur. Bizim çalışmamızda vaskülarizasyonu artırmak için yardımcı ajanlara gerek kalmadan hareketsiz bölgede vasküler yoğunluğun artırılabildiği görülmüştür. Literatürdeki bilgiler ışığında vaskülarite artışı ile yağ greftinde sağ kalımların artırılabildiği bilinmektedir. Alıcı sahanın hareketli ve hareketsiz olması daha önce literatürde tanımlanmamış olup yağ greft uygulamalarında yeni bir deneysel model olarak kullanılabileceği ve yağ greft sağ kalımları üzerinde hareketli ve hareketsiz bölgenin farklı etkilerinin olduğunu çalışmamızda göstermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. Plast Reconstr Surg. 2006 Sep;118(3 Suppl):108S-120S. doi: 10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7. PMID: 16936550.
2. Kim J, Park M, Jeong W, Lee HW, Lee G, Suk Lee K, Park SW, Choi J. Recipient-Site Preconditioning with Deferoxamine Increases Fat Graft Survival by Inducing VEGF and Neovascularization in a Rat Model. Plast Reconstr Surg. 2019 Oct;144(4):619e-629e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006036. PMID: 31568298.
3. Temiz G, Sirinoglu H, Yesiloglu N, Filinte D, Kaçmaz C. Effects of Deferoxamine on Fat Graft Survival. Facial Plast Surg. 2016 Aug;32(4):438-43. doi: 10.1055/s-0036-1584236. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27494589.
4. Sezgin B, Ozmen S, Bulam H, Omeroglu S, Yuksel S, Cayci B, Peker T. Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 May;67(5):712-20. doi: 10.1016/j.bjps.2014.01.019. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24529693.
5. Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. Plast Reconstr Surg. 2015 Oct;136(4):897-912.
6. Park B, Kong JS, Kang S, Kim YW. The effect of epidermal growth factor on autogenous fat graft. Aesthetic Plast Surg. 2011 Oct;35(5):738-44.
7. Xiong BJ, Tan QW, Chen YJ et al. Theeffects of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells on neovascularization and fat graft survival. Aesthetic Plastic Surgery. 2018 Feb 1;42(1):1-8.
8. Park B, Kong JS, Kang S, Kim YW. The effect of epidermal growth factor on autogenous fat graft. Aesthetic Plast Surg. 2011 Oct;35(5):738-44.
9. Li K, Li F, Li J, Wang H, Zheng X, Long J, Guo W, Tian W. Increased survival of human free fat grafts with varying densities of human adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma. J Tissue Eng Regen Med. 2017 Jan;11(1):209-219.

10. Li, L., Pan, S., Ni, B., & Lin, Y. (2014). Improvement in autologous human fat transplant survival with SVF plus VEGF–PLA nano-sustained release microspheres. Cell biology international, 38(8), 962-970.
11. Baek, R. M., Park, S. O., Jeong, E. C., Oh, H. S., Kim, S. W., Minn, K. W., & Lee, S. Y. (2012). The effect of botulinum toxin A on fat graft survival. Aesthetic plastic surgery, 36(3), 680-686.
12. Hamed S, Egozi D, Kruchevsky D, Teot L, Gilhar A, Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. PLoS One. 2010 Nov 15;5(11):e13986. doi: 10.1371/journal.pone.0013986. PMID: 21085572; PMCID: PMC2981551.
13. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. Am J Physical Endocrine Metal 2001. 280 : E827-E847
14. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. News Physiol Sci. 2002; 17 : 99-104
15. Moseley TA, Zhu M, Hedrick MH. Adipose-derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery. Plast Reconstr Surg 2006 Sep; 118(3 Suppl): 121-8.
16. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. Physiol Rev 1998 Jul; 78(3): 783-809.
17. Billon N, Monteiro MC, Dani C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. Biology of the Cell. 2008 Oct;100(10):563-75
18. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 56(3): 179-88.
19. Junqueira L. C, Carneiro J. , Kelley R. O. Temel histoloji. İç:Aytekin Y,editör. Yağ dokusu. İstanbul:Barış Kitabevi/Appleton&Lange;1998. s. 119
20. Han S, Sun HM, Hwang KC, Kim SW. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells: Update on Clinical Utility and Efficacy. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2015;25(2):145-52. doi: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2015013057. PMID: 26080608.

21. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes Relat Metab Disord 2003 Aug; 27(8): 875-88.
22. Berry R, Church CD, Gericke MT, Jeffery E, Colman L, Rodeheffer MS. Imaging of adipose tissue. Methods Enzymol. 2014;537:47-73. doi: 10.1016/B978-0-12-411619-1.00004-5. PMID: 24480341; PMCID: PMC4272855.
23. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. Circulation. 2012 Jun 5;125(22):2782-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042929. PMID: 22665886.
24. Ergün A, Yağ dokusu ve yağ hücresi: derleme, Turkiye Klinikleri. 2005 25(3):412-20
25. Sorisky, A., & Gagnon, A. (2002). Clinical implications of adipose tissue remodelling: adipogenesis and apoptosis. Canadian Journal of Diabetes, 26(3), 232-240.
26. Thien T. Tran and C. Ronald Kahn. Transplantation of Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells as a Tool to Study Metabolic Physiology and for Treatment of Disease. Nat Rev Endocrinol 2010 6(4):195–213.
27. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: beiging and metabolic adaptations. Diabetes 2015;64(7):2361-8.
28. Shiffman MA, editor. Autologous fat transfer: art, science, and clinical practice. Springer Science & Business Media; 2009 Dec 16
29. Kaminski M, Vaughan R. The Anatomy and Physiology Metabolism/Nutrition of Subcutaneous Fat. İçinde 2006. s. 17-25.
30. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. Int J Mol Sci. 2018 Jul 21;19(7):2124. doi: 10.3390/ijms19072124. PMID: 30037087; PMCID: PMC6073677.
31. Hanke C. V,Sattler G,Sommer B,Textbook of Liposuction,İç: Podda M,Kaufmann R,Bergfeld D,editör, Development, anatomy, and physiology of adipose tissue. Abingdon,Oxon,UK:Informa Healthcare;2007,s. 14-15
32. Oymak O, Liposcuplture, İç: Oymak O, editör, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 199. s. 3-8

33. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci. 2013 Apr 20;9(2):191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181. Epub 2013 Feb 10. PMID: 23671428; PMCID: PMC3648822.
34. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. Nat Rev Endocrinol. 2010 Apr;6(4):195-213. doi: 10.1038/nrendo.2010.20. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20195269; PMCID: PMC4362513.
35. Evans BGA, Gronet EM, Saint-Cyr MH. How Fat Grafting Works. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Jul 14;8(7):e2705. doi: 10.1097/GOX.0000000000002705. PMID: 32802628; PMCID: PMC7413772.
36. Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: grafting of progenitor-enriched fat tissue. InAutologous Fat Transfer 2010 (pp. 261-271). Springer, Berlin, Heidelberg
37. Kim HY, Jung BK, Lew DH, Lee DW. Autologous Fat Graft in the Reconstructed Breast: Fat Absorption Rate and Safety based on Sonographic Identification. Arch Plast Surg. 2014 Nov;41(6):740-7. doi: 10.5999/aps.2014.41.6.740. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25396189; PMCID: PMC4228219.
38. Zielins ER, Brett EA, Longaker MT, Wan DC. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery. Aesthet Surg J. 2016 Apr;36(4):488-96. doi: 10.1093/asj/sjw004. PMID: 26961989; PMCID: PMC5006291.
39. Billings E Jr, May JW Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. Plast Reconstr Surg. 1989 Feb;83(2):368-81. doi: 10.1097/00006534-198902000-00033. PMID: 2643129
40. Pu, L. L., Yoshimura, K., & Coleman, S. R. (2015). Fat Grafting: Current Concept, Clinical Application, and Regenerative Potential, Part 2. Clinics in plastic surgery, 42(3), xiiixiv
41. Kanavel AR. The transplantation of free flaps of fat. Surg Gynecol Obstet. 1916;23:163–176.
42. Lexer E. Ueber freie fettransplantation. Klin Therap Wehnschr. 1911;18:53.

43. Kakagia D, Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. Surg Innov. 2014 Jun;21(3):327-36. doi: 10.1177/1553350613518846. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24480787.
44. Guerney CE. Experimental study of the behavior of free fat transplants. Surgery. 1938;3:679-692.
45. Pu LL. Mechanisms of Fat Graft Survival. Ann Plast Surg. 2016 Feb;77 Suppl 1:S84-6. doi: 10.1097/SAP.0000000000000730. PMID: 26808753.
46. Kaufman MR, Bradley JP, Dickinson B, Heller JB, Wasson K, O'Hara C, Huang C, Gabbay J, Ghadjar K, Miller TA. Autologous Fat Transfer National Consensus Survey: Trends in Techniques for Harvest,Preparation, and Application, and Perception of Short- and Long-Term Results Plast Reconstr Surg. 2007 Jan;119(1):323-31
47. Peer LA. Loss of weight and volume in human fat grafts: With postulation of a "cell survival theory." Plast Reconstr Surg. 1950;5:217–230.
48. Schorcher F. Fettgewebsver pfl anzung bei zu kneiner brust. Munchen Med Wochenschr. 1957;99(14):489.
49. Illouz YG: New applications of liposuction: The Franco-American Experience. Beverly Hills, CA.Medical Aesthetics. 1985. 365–414.
50. Fraga MF, Helene A Jr, Nakamura F, Lellis RF, Kikuchi W, Esteban D. Comparative study of the integration and viability of autonomised and nonautonomised autologous fat tissue grafts e experimental model in rabbits, J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008 Sep;61(9):1044-8
51. Hudson DA, Lambert EV, Block CE. Site selection for fat autotransplantation: Some observations. Aesthetic Plast Surg.1990;14(3):195–197.
52. Coleman, S. R. (1997). Facial recontouring with lipostructure. Clinics in plastic surgery, 24(2), 347-367.
53. Carpaneda CA, Ribeiro MT. Study of the histologic alterations and viability of the adipose graft in humans. Aesthetic Plast Surg. 1993;17(1):43–47.
54. Sattler G, Sommer B. Liporecycling: Immediate and delayed.Am J Cosm Surg. 1997;14:311-316.
55. 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 May 129(5):1081-1092.

56. Kato H, Mineda K, Eto H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Yoshimura K. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. Plastic and Reconstructive Surgery. 2014 Mar 1;133(3):303e-13e.
57. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. The Laryngoscope. 2000 Aug;110(8):1333-8.
58. Kim N,Rose J. G, Fat Processing Techniques in Autologous Fat Transfer,İç: Shiffman M. A, editör, Autologous Fat Transfer: Art, Science, and Clinical Practice, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010:391-95
59. Ozgul M, Karabagli Y, Kocman AE, Kose AA, Cetin C, Donmez DB. The determination of the effect of curcumin on autologous fat graft survival in rats: Experimental study. Turkish Journal of Plastic Surgery. 2018 Oct 1;26(4):144
60. Carpaneda, C. A., & Ribeiro, M. T. (1994). Percentage of graft viability versus injected volüme in adipose autotransplants. Aesthetic plastic surgery, 18(1), 17-19.
61. Suga, H., Eto, H., Aoi, N., Kato, H., Araki, J., Doi, K., . . . Yoshimura, K. (2010). Adipose tissue remodeling under ischemia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor
62. Klein A. W, Tissue Augmentation in Clinical Practice,İç: Narins R. S,editör, Fat Transfer with Fresh and Frozen Fat,Microlipoinjection, and Lipocytic Dermal Augmentation,New York,London:Taylor&Francis Group;2006,s. 9
63. Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: Lessons from stem cell biology,J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Mar;65(3):283-8
64. Phulpin B, Gangloff P, Tran N, Bravetti P, Merlin JL, Dolivet G. Rehabilitation of Irradiated Head and Neck Tissues by Autologous Fat Transplantation,Plast Reconstr Surg. 2009 Apr;123(4):1187-97
65. Perén PA, Gómez JB, Guerrerosantos J, Salazar CA, Gluteus augmentation with fat grafting Aesthetic Plast Surg. 2000 Nov-Dec;24(6):412-7.
66. Abu-Ghname A, Perdanasari AT, Reece EM. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. Semin Plast Surg. 2019 Aug;33(3):147-154. doi: 10.1055/s-0039-1693438. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31384229; PMCID: PMC6680081.

67. Cervelli V,Gentile P, Grimaldi M. Regenerative Surgery: Use of Fat Grafting Combined with Platelet-Rich Plasma for Chronic Lower-Extremity Ulcers, Aesth Plast Surg (2009) 33:340–345
68. Bernard, R. W., & Beran, S. J. (2003). Autologous fat graft in nipple reconstruction. Plastic and reconstructive surgery, 112(4), 964-968
69. Byström J, Alfthan O, Johansson B, Körlof B. Induratio penis plastica (Peyronie's disease). Results after excision and dermo-fat grafting. Scand J Plast Reconstr Surg. 1973;7(2):137-40. doi: 10.3109/02844317309056423. PMID: 4782119.
70. Dehdashtian A, Bratley JV, Svientek SR, Kung TA, Awan TM, Cederna PS, Kemp SW. Autologous fat grafting for nerve regeneration and neuropathic pain: current state from bench-to-bedside. Regen Med. 2020 Oct;15(10):2209-2228. doi: 10.2217/rme-2020-0103. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264053
71. Strong AL, Rubin JP, Kozlow JH, Cederna PS. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma. Plast Reconstr Surg. 2019 Dec;144(6):1498-1507. doi: 10.1097/PRS.0000000000006291. PMID: 31764674.
72. González de Garibay AS, Castillo Jimeno JM, Villanueva Pérez I, Figuerido Garmendía E, Vigata López MJ, Sebastían Borruel JL. Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante la inyección parauretral de grasa autóloga [Treatment of urinary stress incontinence using paraurethral injection of autologous fat]. Arch Esp Urol. 1991 Jun;44(5):595-600. Spanish. PMID: 1759876.
73. Karagergou E, Ligomenou T, Chalidis B, Kitridis D, Papadopoulou S, Givissis P. Evaluation of Adipose Cell-Based Therapies for the Treatment of Thumb Carpometacarpal Joint Osteoarthritis. Biomolecules. 2022 Mar 20;12(3):473. doi: 10.3390/biom12030473. PMID: 35327665; PMCID: PMC8946069.
74. Zhao W, Zhang C, Jin C, Zhang Z, Kong D, Xu W, Xiu Y. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. European Urology. 2011 Jan 1;59(1):155-63.
75. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Takiya CM, Borojevic R, Benati D, Bernardi P, Sbarbati A, Rigotti G. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. Plastic and Reconstructive Surgery. 2015 Apr 1;135(4):999-1009.

76. Hudson, D. A., Lambert, E. V., & Bloch, C. E. (1990). Site selection for fat autotransplantation: some observations. Aesthetic plastic surgery, 14(1), 195-197.
77. Rohrich, R. J., Sorokin, E. S., & Brown, S. A. (2004). In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. Plastic and reconstructive surgery, 113(1), 391-395.
78. Erdim, M., Tezel, E., Numanoglu, A., & Sav, A. (2009). 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, 62(9), 1210-1214
79. Zhao J, Yi C, Li L, Zheng Y, Wu K, Liang L, Xia W, Guo S. Observations on the survival and neovascularization of fat grafts interchanged between C57BL/6-gfp and C57BL/6 mice. Plast Reconstr Surg. 2012 Sep;130(3):398e-406e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31825dbfd3. PMID: 22575853.
80. Thanik VD, Chang CC, Lerman OZ, Allen RJ Jr, Nguyen PD, Saadeh PB, Warren SM, Levine JP, Coleman SR, Hazen A. A murine model for studying diffusely injected human fat. Plast Reconstr Surg. 2009 Jul;124(1):74-81. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a80509. PMID: 19568047.
81. Guerrerosantos J, Gonzalez-Mendoza A, Masmela Y, Gonzalez MA, Deos M, Diaz P. Long-term survival of free fat grafts in muscle: an experimental study in rats. Aesthetic Plast Surg. 1996 Sep-Oct;20(5):403-8. doi: 10.1007/BF02390315. PMID: 8849432.
82. Kim SK, Yang JY, Kim CW, Baek SH, Kim U, Hwang E. The Effect of Hyaluronidase on the Fat Graft. J Craniofac Surg. 2020 May/Jun;31(3):618-621. doi: 10.1097/SCS.0000000000006042. PMID: 31842084.
83. 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 Sep;44(5):361-369. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.361. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28946716; PMCID: PMC5621828.
84. Maione L, Vinci V, Klinger M, Klinger FM, Caviggioli F. Autologous fat graft by needle: analysis of complications after 1000 patients. Ann Plast Surg. 2015 Mar;74(3):277-80. doi: 10.1097/SAP.0000000000000050. PMID: 25003414.

85. Kim SY, Kook KS, Lee YS, Kim BS, Song SY. Oral administration of megestrol acetate can increase fat graft survival in a rat model. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022 Jun;75(6):1878-1885. doi: 10.1016/j.bjps.2022.01.004. Epub 2022 Jan 16. PMID: 35125304.
86. Keskin ER, Çakan D. The Effect of Apocynin on Fat Graft Survival. Aesthetic Plast Surg. 2021 Aug;45(4):1843-1852. doi: 10.1007/s00266-021-02180-z. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649924.
87. Cin B, Ciloglu NS, Omar S, Kaya Terzi N. Effect of Rosmarinic Acid and Alcohol on Fat Graft Survival in Rat Model. Aesthetic Plast Surg. 2020 Feb;44(1):177-185. doi: 10.1007/s00266-019-01519-x. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31637505.
88. Irmak F, Sizmaz M, Sirvan SS, Karsidag S, Ozagari A. The Effects of Vasonatrin Peptide on Fat Graft Viability: An Experimental Study. Facial Plast Surg. 2022 Feb;38(1):81-87. doi: 10.1055/s-0041-1730387. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100270.