

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEZOTERAPİDE KULLANILAN BAZI AMPİRİK
KARIŞIMLARININ TAVŞAN SERVİKOTORASİK YAĞ
YASTIKÇIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Arif KARAGÖZ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ragıp ÖZDEMİR

ISPARTA 2010

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEZOTERAPİDE KULLANILAN BAZI AMPİRİK
KARIŞIMLARININ TAVŞAN SERVİKOTORASİK YAĞ
YASTIKÇIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Arif KARAGÖZ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ragıp ÖZDEMİR

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1495-TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA 2010

ÖNSÖZ

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi eğitimimde ve tez süresince her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Mustafa Asım Aydın, Dr. Turgut Ortak, Dr Ragıp Özdemir, Dr. Mustafa Tüz, Dr. Tamer Karaaslan'a tezin histopatolojik incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Nilgün Kapucuoğlu' na, Anatomi A.D.' dan Dr. M. Ali Malas ve tezimde yardımlarından dolayı Dr. Cem Öz, Dr. Fuat Uslusoy, Dr. Şevket Doğan, Dr. Yücel Sarıaltın, Dr. Hakan Ölmeztürk' e teşekkürü bir borç bilirim.

Benim bu günlere gelmemde desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Arif Karagöz

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik,

Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Mezoterapide Kullanılan Ajanlar Uygulama Biçimleri ve Yağ Dokusu için Kullanımları ile İlgili Literatürün Gözden Geçirilmesi	3
2.2.	Mezoterapinin Tarihçesi	7
2.3.	Yağ Hücrelerinin Fizyolojisi	9
2.4.	Lipolitik Olarak Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	11
2.4.1.	Fosfotidilkolin ve Safra Tuzları	12
2.4.2.	Aminofilin	12
2.4.3.	Prokain	12
2.4.4.	Tratrikol	13
2.4.5.	Buflomedil	13
2.4.6.	Kafein	13
2.4.7.	L-Karnitin	13
2.4.8.	Yohimbin	14
2.4.9.	Enginar Ekstresi	14
2.4.10.	Hyaluronidaz	14
2.4.11.	Trissilinol (Organik Silisium)	14
2.4.12.	Benzopiran	14
2.4.13.	Sodyum Pirüvat	15
2.4.14.	Mezoglikan	15
2.5.	Mezoterapinin Etki Mekanizması İle İlgili Teoriler	15
2.5.1	Mezoterapi ile Lipoliz	15
2.6.	Vücut Yağlanma Tiplerine Göre Mezoterapi Karışımları:	16
2.7.	Mezoterapinin Etkinliği, Yan Etkileri ve Komplikasyonları	20
3.	MATERYAL METOD	22
3.1.	Çalışma Tasarımı	22
3.2.	Karıışımların Hazırlanması	22
3.3.	Tavşan Servikotorasik Yağ Yastıkçığı Anatomisi	23
3.4.	Enjeksiyonlar	23
3.5.	Numunelerin Alınması ve Hazırlanması	24
3.6.	Ağırlık ve Hacim Ölçümü	24
3.7.	Histopatolojik İnceleme	24
3.8.	İstatistiksel Analiz	24
4.	BULGULAR	25
5.	TARTIŞMA	28
6.	SONUÇLAR	32
7.	ÖZET	33
8.	SUMMARY	34
9.	KAYNAKLAR	35

1. GİRİŞ

Mezoterapi mezodermden köken alan yapıların tedavisini ifade eden bir terimdir. Mezoderm tabakasından bağ dokusu, kıkırdak, kemik ve yağ dokusu gelişmektedir (1). Vitaminlerin, minerallerin, çeşitli ilaçların ve amino asitlerin enjeksiyonlarla, deri altı ve deri içine verilmesi yöntemi olarak tanımlanmaktadır (2). Doğal bitki özleri, farmasötikler, vitaminler ve diğer biyoaktif maddelerin değişik oranlardaki karışımlarının intrakütan veya subkütan enjeksiyonu tarzında yapılan tedavileri içerir. Yapılan bu lokal tedavinin sistemik yan etkilerinin daha az olacağı beklentisi bulunmaktadır (3). Her hangi bir özel sağlık durumunun tedavisini değil sadece ilaç uygulama yöntemini ifade eder. Ancak dolgu amaçlı enjeksiyonlar bunun dışındadır (4).

Önceleri ağrı tedavisi için Spor Hekimliğinde ve Romatoloji’de kabul gören, uygulanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Ayrıca mezoterapi, dental işlemlerin ardından ağrıyı dindirmek için sonra da kanser, nevrojji, artrit, muskuloskeletal durumlarında ağrı tedavisinde kullanılmıştır (3,6).

Mezoterapi günümüzde “selülit gidermek, vücuttaki yağı azaltmak ve biçimlendirmek, kilo kaybını düzenlemek hem yaşlanan deriyi hem de fazlalık (sarkmış) deriyi tedavi etmek, akne yaralarını ve derideki çatlakları azaltmak, el ve boyun dokusunu gençleştirmek” amacıyla kullanılmaktadır (3,6,7). Ancak bu endikasyonlarda mezoterapinin etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır (8,9).

Cerrahi olmayan kozmetik işlemlere olan ilginin artışına paralel olarak mezoterapi uygulamaları da artmaktadır. Özellikle bölgesel kilo kaybı, selülit ve kırışıklık tedavi uygulamaları ön plana çıkmaktadır. Fransa ve İtalya kökenli bu yöntemlerin uygulayıcıları Amerika ve Batı Avrupa’da dernekleşmişler, kurslar düzenleyip, sertifikalar vererek bu tür yöntemler ve beraberindeki sektörleri desteklemişlerdir (10).

Tüm bu gelişmelere rağmen, günümüzde hakemli dergilerde henüz yeterli sayıda araştırma veya karşılaştırmalı sonuçları içeren çalışma mevcut değildir (10,11). Mevcut yayımların çoğunluğunu ise yan etkilerin bildirildiği olgu sunumları oluşturmaktadır (12,13,14).

Ülkemizdeki Plastik Cerrahların bilimsel olmayan bu yöntemi sahiplenmeleri ve uygulamaları çok sınırlıdır. Toplumdan gelen bu talebi karşılamak için tıbbi eğitimi olmayan kişiler devreye girmektedir. Ancak artan iletişim ve internet sayesinde (maalesef bu kaynakların doğruluğu hemen hemen hiç kontrol edilmemektedir) hastalar okudukları veya duydukları bu yöntemler hakkında bilgi edinmeye çalışmaktadırlar. Bu bağlamda, tartışmalı olarak görülen bu uygulamalar konusunda bilimsel verilere ihtiyaç vardır (10).

Çalışmamız ile mezoterapi konusunda eksikliğin olduğu deney hayvan çalışmalarına katkıda bulunmayı amaçladık. Bu deneysel çalışmada; tavşan modelinde servikotorasik yağ yastıkçığına lokal enjeksiyon şeklinde verilen bazı mezoterapi karışımlarının yağ dokusuna etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mezoterapide Kullanılan Ajanlar Uygulama Biçimleri ve Yağ Dokusu için Kullanımları ile İlgili Literatürün Gözden Geçirilmesi

Mezoterapi kullanılan karışımların ve mekanizmaları Rotunda tarafından derlenmiştir. Biz bu derlemeye çeşitli eklemelerle düzenledik (Tablo 1). Endikasyona bağlı olarak farklı deri tabakalarına değişen sayılarda bu bileşenler uygulanabilir (Tablo 2) (4). Bölgesel yağ azaltma endikasyonu ile fosfotidilkolin deoksikolat (Lipostabil) ve diğerlerinin kullanıldığı çalışmalar Tablo 3 ve Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Rotunda’nın mezoterapide kullanılan ajanlar ve muhtemel mekanizmaları ile ilgili tablosunun detaylandırılması (4).

Rolü	Madde	Grubu ve etki şekli
Musküler analjezik	Baklofen	Spazm çözücü, iskelet kası relaksanı.
	Diazepam	
	Prokain, prilokain, lidokain	Lokal anestezik, vazodilatör etki, serum kolinesteraz inhibitörü, enjekte edilen maddenin emilimini geciktirerek bağ dokusunda daha yüksek konsantrasyona ulaşması ile karışımın maksimum etkiyi gösterebilmesini sağlamak amacıyla kullanılmıştır (1,15).
Anti inflamatuvar	Piroksikam, ketorolak	Nonsteroid antiinflamatuvar.
Kalsiyum depolarının boşaltılması	Kalsitonin	Hormonal etki.
	EDTA	Ağır metal ve mineral bağlanması.
Dolaşımın artırılması	Pentoksifilin	Ksantin benzeri (teofilin v.b.) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Vazodilatör etkisi mutad dozlarda verildiğinde belirgin değildir. Periferik dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanın şekilli elemanlarına da etkiler gösterir ve kanın viskozitesini azaltır (16).
	Buflomedil	α 2 bloker ve vazodilatör etkisi var (2).
	Kumarin	Antikoagülan, dolaşımı düzenler, yüksek proteinli ödemde makrofajları uyarır ve proteolizisi artırarak fazla proteini ödem sıvısında azaltır (13).
	Enginar ekstresi, ginko biloba	Bitkisel, dolaşımı düzenler. Enginar yaprak ekstrelerinin in vitro çalışması nitrik oksit (bilinen en potent vazorelaksan madde) sentezini artırdığı gösterilmiştir (2,13).

	Mellilotus (esberiven, tatlı yonca özü)	Venokonstriksiyon yapar, ödemi azaltır. Dolaşımı düzenler. Kumarinlerin doğal kaynağıdır. (2,13).
	Yohimbin	Bitkisel, $\alpha 2$ bloker etkisi mevcuttur (2).
Kollajen yenilenmesi	Tretinoin, organik silisyum (trisilinol)	Mineral, bağ dokusunda kollajen ve elastin üretilmesini uyarır (2,17).
Kollajenin yeniden şekillenmesi	Hyaluronidaz, kollagenaz	Yüzeyde irregülarite oluşturan dermal bağ dokusunu azaltır ve yeni konnektif dokunun oluşmasına yardımcı olur (13).
Saç büyümesi	Finasterid	5α -reduktaz inhibitörü.
	Minoksidil	Vazodilatatör.
İmmün stimülatör	Metranidazol	Antibiyotik.
Lipoliz	Aminofilin, teofilin	Lipolizi ve cAMP artırır. Invitro olarak yağ dokusunda lipolizi artırdığı gösterilmiştir (2,13).
	Kafein	Fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP artırır ve lipolizi artırır. Katekolamin salınımı artırarak sempatik sistemi aktive eder. Kafeinin oral alımından sonra egzersiz ve istirahat sırasında fizyolojik seviyelerdeki kafeinin fosfodiesterazın oksidasyonuna neden olduğu saptanmıştır (2,13).
	Isoproterenol	Selektif B-agonist ve cAMP miktarını artırır, lipolizi artırır (2).
	Efedrin	Sempatomimetik.
	Kalsiyum pirüvat	Kreb's döngüsünün metaboliti.
	Karnitin	Lipid oksidasyonunu sağlar. Karnitin, mitokondri içinde uzun zincirli serbest yağ asidi salınma hızını artırmaktadır. Yağ hücrelerinde serbest yağ asidi birikimini engeller. Oral alınan karnitinin insanlarda, egzersiz performansını artıran ya da kilo kaybına yol açan etkisine dair çalışmalar mevcuttur (2,13,18).
	T3-T4, tiratrikol	Lipolitik (2,18).
	Fosfotidilkolin	Lipaz aktivasyonu, hücre membranına deterjan etki yaparak lipoliz (19).
Metabolik ve antioksidan	Vitaminler (biotin, C, E, A)	Metabolik kofaktör.
	Mineraller (Se, Zn, Cu, Mg)	
	Na piruvat	Serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde yardımcı (20).

	Proklorperazin (benzopiran)	Antiemetik (4). Antikoagülan, dolaşımı düzenler, yüksek proteinli ödemde makrofajları uyarır ve proteolizisi artırarak fazla proteini ödem sıvısında azaltır (13).
Cilt bakımı gençleştirmek	Hyarulanik asid, mezoglikan	Glikozaminoglikan, venöz ülserde kullanılır. Porcenin ekstremsinden elde edilir. Mezoglikan nötrofil adezyonu ve aktivasyonunu azaltır. Kapiller permeabiliteyi azaltıp, fibrinolizisi artırarak venöz ülser oluşmasını engeller. Deneysel plasebo kontrollü çalışmalarda venöz ülser ve yarısında klinik olarak iyileşme yaptığı gösterilmiş (21).
	DMAE (Dimetilaminoetanol)	Asetilkolin analogu.
	Glikolik asid	A-hidroksil asid.

Tablo 2: Geleneksel mezoterapi enjeksiyon teknikleri (4).

Teknik	Derinlik	İğne uzunluğu (mm)	Kullanım örnekleri, tedavi ve yorumlar
İntraepidermik	Epidermis	4	Yüz gençleştirme; hızlı yüzeysel enjeksiyon her iki haftada bir, en az on tedavi
Yüzeysel intradermik	Dermis	4, 6	Sellülit; hızlı enjeksiyon, haftalık olarak on onbeş enjeksiyon
Derin intradermik	Dermis	4	Artrit, tendinit
İntrahipodermik	Subkutan	13	Sırt ağrıları (muskuler sistem)

Tablo 3: Bölgesel yağ azaltmada fosfotidilkolin ve deoksikolat (Lipostabil) ajanlarının kullanıldığı olgu sunuları ve serileri

Fosfotidilkolin kullanılanlar				
Çalışmayı Yapan	Yıl	Kullandığı Madde	Hasta denek sayısı (n)	Kullanım Amacı
Rittes (22)	2001	Fosfotidilkolin	30	Otuz hastada alt göz kapağında herniye olmuş yağ yastığının azaltılması amacıyla
Hexsel (23)	2003	Fosfotidilkolin	213	Lokale lipodistrofi (çenede, göğüste ve ekstremitede) bulunan 213 hastada lokalize yağ birikimlerinin düzeltilmesi amacıyla
Rittes (24)	2003	Fosfotidilkolin	50	Elli hastanın (boyun, göğüste ve ekstremitede) 80 cm ² yüzey alanındaki lokalize yağ birikimlerinin azaltılması amacıyla
Ablon (25)	2004	Fosfotidilkolin	13	Alt göz kapağı herniye olmuş 13 hastaya herniye olan yağ yastığının azaltılması amacıyla

Rotunda (26)	2004	Lipostabil (Fosfotidilkolin + Na Deoksikolat) ve izole Na deoksilat	Hücre kültürü ve 1 deney hayvanı	Lipostabili oluşturan iki komponenti karşılaştırmak için pozitif/negatif kontrollü çalışma
Rose (27)	2005	Fosfotidilkolin	1	Yağ hücresindeki histolojik değişimleri görmek için
Rotunda (28)	2005	Na deoksikolat	6	Lipom tedavisi amacıyla
Treacy (29)	2006	Fosfotidilkolin	21	Alt göz kapağı herniye olmuş 21 hastaya alt göz kapağında herniye olmuş yağ yastığının düzeltilmesi amacıyla
Salles (30)	2006	Fosfotidilkolin	15	Deney hayvanlarının yağ dokusu üzerindeki histolojik etkisini görmek amacıyla
Bechara (31)	2007	Fosfotidilkolin	5	Ailesel benign lipomlu hastaların tedavisi amacıyla
Petroviç (32)	2008	Fosfotidilkolin	21 deney hayvanı ve 1 hasta	Deney hayvanlarında doza ve zamana bağlı etkileri görmek amacıyla
Salti (33)	2008	Lipostabil (Fosfotidilkolin + Na Deoksikolat) ve izole Na deoksilat	35	Vücut şekillendirmesindeki rolünü araştırmak amacıyla
Gupta (34)	2009	Lipostabil (Fosfotidilkolin + Na Deoksikolat) ve izole Na deoksilat	Hücre kültürü ve 5 deney hayvanı	Karşılaştırmalı olarak fosfotidilkolin ve izole Na deoksilatın kültüre farklı hücre tiplerinde ve taze yağ dokusunda histolojik etkisini incelemek amacıyla
Hasegawav (35)	2009	Fosfotidilkolin	1	Ailesel benign lipomlu hastaların tedavisi amacıyla
Rotunda (36)	2009	Fosfotidilkolin + Na Deoksikolat / izole Na deoksilat	42	Randomize çift kör çalışma Submental yağ dokusuna etkisini görmek amacıyla

Tablo 4: Bölgesel yağ azaltmada fosfotidilkolin ve deoksikolat (Lipostabil) ajanlarının dışında kullanılan maddelerin mezoteropi olgu sunumları ve serileri

Diğerleri				
Caruso (37)	2007	Aminofilin + Yohimbin + İsopteranol + Melilotus	Hücre kültürü	Yağ hücreleri üzerine etkileri görmek amacıyla
Hasenschwandtner (38)	2007	Fosfotidilkolin + NaCl + Buflomedil + B vitamin kompleksi	1	Lokalize yağ birikimi olan hastada kan değerleri ve ultrason ölçümlerini görmek amacıyla
Hasenschwandtner (39)	2006	Fosfotidilkolin + NaCl +	441	Klinik çalışmada 441 hastada

		Buflomedil + B vitamin kompleksi		lokale vücut yağ birikimlerinin düzeltilmesi amacıyla
Rittes (40)	2006	Fosfotidilkolin+ lidokain	20	Deney hayvanlarındaki yağ dokuya etkilerinin araştırılması amacıyla

2.2. Mezoterapinin Tarihçesi

İlk olarak kimyacı Albert Niemann (1834-1861) ağrı için lokal kokain enjekte etmiştir. Alfred Einhorn (1904) bağımlılık yapmayan anesteziyi, prokain ve novokaini bulmuştur. Belçikalı Albert Lemaire (1875-1955), lokal prokain enjeksiyonu yaparak trigeminal nevraltideki ağrıyı giderdiğini rapor etmiştir. Fransız Rene Leriche (1879-1955), benzer bir şekilde inflamasyonlu tendonlara ve sempatik stellat gangliona prokain enjekte ederek inflamasyonun ve ağrının azaldığını ifade etmiştir. Mario Lebel 1953’de bu tür uygulamalarda ilacın yüzeysel olarak deri altına verilmesini de sağlayacak 3 mm’lik bir iğne geliştirmiştir (4).

Michel Pistor işitmeyi iyileştirmek amacıyla 1945 yılında hastalarının kulak etrafına çoklu lokal yüzeysel (3-5mm derinliğe) prokain enjeksiyonları uygulamıştır. Bu uygulamayla işitme düzelmemesine rağmen enjeksiyonun uygulandığı bazı hastalarda temporomandibular eklem ağrısı sendromu, egzema ve kulak çınlamasında iyileşme gözlemiş ve tedavi şekli daha sonra mezoterapinin ilk orijinal uygulaması olarak kabul edilmiştir (3,23).

Pistor maddelerin patolojinin bulunduğu yerin yakınına verilmesinin hem tedavi etkinliğini artırdığını, hem de maliyeti düşük alternatif bir yöntem olduğunu bildirmiştir (8). Pistor, erken embriyo döneminde bağ dokusu, kas ve dolaşım sistemini oluşturan üç temel germ tabakasından biri olan mezodermin tedavisi şeklinde tanımlanabilecek olan mezoterapi terimini türetmiştir. Mezoterapi ilk olarak spor yaralanmalarında, kulak çınlaması, kas spazmlarında, cilt enfeksiyon hastalıklarında, romatolojide, eklem ağrılarında, bacak ülserlerinde telenjektazide, vitiligoda, damar hastalıklarında ve dolaşım problemlerinde kullanılmış, estetik amaçlı uygulamalar daha sonra görülmeye başlanmıştır. Estetik kullanım alanları içinde bölgesel zayıflama, selülit tedavisi, saç kaybı, skar revizyonları, akne

problemleri, deri bakımı, deri tonisitesinin sağlanması ve kırışıklıkların giderilmesi sayılmaktadır. Aynı zamanda liposuction sonrası gelişebilen düzensizliklerin giderilmesinde de kullanılmakta olduğu bildirilmektedir (3).

Michael Pistor, 1964 yılında Fransız mezoterapi derneğini kurmuş ve mezoterapinin uygulama alanını genel medikal, veterinerlik ve estetik sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmak üzere genişletmiştir (8). Mezoterapi, Fransa'da popülerlik kazanmış ve bugün Fransız Tıp Okullarının öğretim sistemine dahil edilmiştir (37). Uluslararası Mezoterapi Topluluđu öncülüğünde 1983 yılından bu yana senelik kongreler de düzenlenmektedir. Mezoterapi, Fransız Ulusal Tıp Akademisi tarafından 1987 yılında bir tıbbi uzmanlık alanı olarak tanınmıştır (3). Günümüzde mezoterapi tedavileri Thinenjection, Lipodissolve, Lipotherapy, Mesoplasty olarak da adlandırılmaktadır (41).

Değişik ilaçların farklı konsantrasyonlarda karıştırılması ile oluşan solüsyonların deri altı yağ dokusunun erimesini ve yağ hücrelerinin küçülmesini sağladığı öne sürülmektedir. Mezoterapide solüsyonların enjeksiyonu için 27G veya 30G ve uzunlukları 4 mm, 6 mm veya 13 mm olan iğneler kullanılmaktadır. Uygulama alanına topikal bir anestezi krem uygulandıktan sonra ince ve küçük iğnelerle (Lebel's needle) mezoderm olarak tariflenen deri altı planına ve intradermal alana ağrısız olduğu iddia edilen enjeksiyonlar yapılmaktadır. Son yıllarda eşzamanlı multi-enjeksiyon yapabilen pnömatik ve elektronik cihazlar da kullanılmaktadır ve hastaların sadece anlık çimdiklenme tarzında bir ağrı duydukları ifade edilmektedir. Mezoterapide, tedavi edilmesi planlanan bozukluğa göre özel olarak hazırlanmış seyreltilmiş ilaç (0,05- 0,1 ml) karışımları uygulama yapılacak vücut alanlarında "mezoderm" tabakasına oldukça az dozda uygulanmaktadır. Bu ilaçlar arasında, nonsteroid antiinflatuar ilaç grubu, kas gevşeticiler, vazodilatatörler, aminofilin gibi lipolitikler, vitaminler, mineraller, bitki özleri ve bazen kortikosteroidler yer alabilmektedir (10).

ABD'de mezoterapinin popülaritesinin iki yeni uygulama nedeniyle arttığı düşünülmektedir. Bu uygulamalardan birincisi, bir vitamin, mineral ve hyaluronik asit karışımının deriye enjeksiyonundan ibaret olan mezolift/mezoglow (yüz gençleştirme) işlemidir. İkincisi ise, fosfatidilkolin ve enzimlerin (kollajenaz ve

hiyaluronidaz) vücut şekillendirmek ve yağ birikintilerini tedavi etmek amacıyla enjeksiyonudur (5).

Ülkemizde kullanılan bu ilaçlar ve bitki özleri genellikle ABD'deki yerel ilaç firmalarından temin edilmektedir. Kullanılan ilaçlar tek tek FDA (US Food and Drug Administration) onayı almış ilaçlar olmakla beraber kullanılan karışımlar için bir izinden söz etmek mümkün değildir. Zaten sabit etkin bir karışımdan söz etmek de pek mümkün değildir. Gerek uygulayıcıya gerekse uygulama amacına göre onlarca, hatta yüzlerce karışım söz konusu olabilmektedir. Uygulanan ilaçların lokal veya bölgesel uygulanması, düşük dozlarda verilmesi, aktif biyoyararlanımı ve sistemik yan etki azlığı mezoterapinin avantajları arasında gösterilmektedir (8).

2.3. Yağ Hücrelerinin Fizyolojisi

Yaşamın ilk 2 yılında pre-yağ hücrelerinden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sabit kalır, sadece hücre büyüklüğü değişir (42). Yağ hücresi hacminin %90'ından fazlası trigliseridlerden oluştuğu için; yağ hücresi hacim değişiklikleri, trigliseridlerin sentezi (lipogenez) ile yıkım (lipoliz) arasındaki dengeye dayanır (43).

Yenidoğanlarda; yağ dokusu, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %11'ini oluşturur. Vücut ağırlığının %26'sı 4. aya kadar yağ olarak şekillenir. Bu nedenle bu zaman periyodunda yağ dokusunun ağırlığı 4 kat artmaktadır. Bu değişiklik hem yağ hücresinin boyutunda hem de sayısındaki artışa bağlıdır. Bir - sekiz yaş arasında, toplam yağ hücresi sayısı göreceli olarak artar ve muhtemelen pre-yağ hücresi havuzundan küçük ve yeni farklılaşmış yağ hücrelerinin artmış oranına bağlı olarak ortalama yağ hücre boyutu azalır (43).

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak sürekli hacim değişkenliğine uğrayan bir dokudur. Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından idare edilir. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alımına bağlı sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan bir hücredir. Yağ hücresi bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Hormonlar ve sitokinlere membran

Tablo 6: Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması

	Visseral yağ	Deri altı yağ
Hücre büyüklüğü	Küçük	Büyük
Adrenalin ve noradrenaline bağlı lipolitik etki	Yüksek	Düşük
Adrenerjik $\beta 1$ ve $\beta 2$ Reseptör mRNA	Fazla	Az
Adrenerjik $\alpha 2$ reseptör sayısı	Az	Fazla
İnsüline cevap	Az	Fazla
İnsülin reseptör sayısı	Fazla	Az
Glikokortikoid reseptör sayısı	Fazla	Az
IL-6 miktarı	2-3 kat daha fazla	Az
Leptin mRNA düzeyi	Az	Fazla
IRS-1 düzeyi	Az	Fazla
Apoptozis-2 düzeyi	Daha yüksek	Düşük
Depolanan yağ miktarı	Az	Fazla

Visseral yağ dokusundan interlökin-6 (IL-6) salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazladır. Visseral yağ dokusunun kanlanması portal sisteme drene olur ve salgılanan yağ asitleri karaciğere gider. Karaciğerde glikoneojenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir, böylece karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insüline bağlı lipojenik etki azaltılmış olmaktadır. Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoproteinlipaz (LPL) bakımından zengindir. Yağ doku hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir (42).

2. 4. Lipolitik Olarak Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Mezoterapide uygulanan protokollerde standardizasyon ve tedavi algoritmi bulunmamaktadır. Hangi ilaç kombinasyonlarının hangi oranda etkili olduğuna dair bilgiler tamamen anektodal olup, uygulayan doktorun deneyimine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu anektodal bilgiler, bilimsel olarak maddelerin etkin ve güvenilir olduğuna dair bir kanıt oluşturmamaktadır (4,41,44).

2.4.1. Fosfatidilkolin ve Safra Tuzları

Fosfatidilkolinin intravenöz preparatları Avrupa'da üretilmekte ve Lipostabil® ve Essentiale® (Aventis Farma, Aventis grubun alt kuruluşu, Fransa) adı altında ticari olarak pazarlanmaktadır (4). Spingolipidlerin yanında fosfatidilkolin insan vücudu için en önemli fosfolipiddir. İnsan organizmasında hücre membranında bolca bulunan bir fosfolipid olup aktif hücre yapısında yer alır ve hücreler arasında taşınır. Lipostabil ®'in % 70'i fosfatidilkolindir ki, bu madde çözücü olarak % 4.2 deoksikolat ve koruyucu olarak da %3 oranında benzil alkol içermektedir. Lipostabil® olarak fosfatidilkolin kombinasyonunun yağ hücrelerine membran lizisi ve trigliseritlere de lipolitik etkisi vardır. Bu aktivite 8 haftalık bir süreçte gerçekleşmektedir (19).

Böylelikle fosfatidilkolin bu iki bileşen sayesinde lizis ve yağ hücresinin hücre membranını dağıtarak etki etmektedir (26,45).

2.4.2. Aminofilin

Aminofilin doğada bulunan bir metilksantin olan teofilin ile etilendiamin (2:1) moleküllerinden oluşur. Teofilin'in intrasellüler etki mekanizması cAMP ve cGMP birikimi, adenozin reseptörlerinde (A1 ve A2) kompetitif antagonizm, endojen katekolaminlerin stimülasyonu ve prostaglandin antagonizmine bağlı olabilir (2,13, 16).

2.4.3. Prokain

Prokain, PABA'nın dietilaminoetanol ile yaptığı esteridir. Hidroklorür tuzunun solüsyonu halinde kullanılır. Prokain sentez edilen ilk lokal anesteziktir. İnfiltrasyon için adrenalin katılmış %0,25-0,5'lik solüsyonu kullanılır. Prokain kanda, plazma psödokolinesterazı ile eritrositlerin asetilkolinesterazı tarafından ve kısmen de karaciğerdeki esteraz tarafından çabuk bir şekilde hidrolize edilerek inaktive edilir. Prokain aynı zamanda kolinesteraz inhibitörüdür ve süksinil kolinin hidroliz hızını azaltır. Serumda lipoproteinlerin artmasıyla beraber kolinesterazın da artması, kolinesterazın lipid metabolizmasında yer aldığı ile ilgili en önemli kanıtlardandır (1,4,15,16).

2.4.4. Tiratrikol

Troid hormonu türevidir. Subdermal kullanıldığında yağ yıkımını arttırdığı düşünüldüğü için mesoterapi solüsyonlarında kullanılır. Lokal olarak eklendiği zaman lipolitik aktiviteyi artırır. Tiratrikol selülit ve hiperkolestrolemi tedavisinde kullanılmaktadır. Işığa hassasiyet yarattığı için kullanımından sonra 24 saat güneşe çıkılmaması gerekmektedir (2,4,13,17).

2.4.5. Buflomedil

α_2 blokördür ve vazodilatasyon yapar. Prekapiller sfinkter açılmasını sağlayarak, mikrosirkülasyonu artırır. Dokunun oksijenlenmesini artırır. Eritrosit fragilitelerini artırır ve trombosit agregasyonunu azaltarak etki göstermektedir (2,4,17).

2.4.6. Kafein

Metilksantin türevi alkaloidlerdir, sentezle elde edilirler. Kafein, *Coffea arabica*, *C. iberica* ve *C. canephora* bitkilerin kavrulmuş ve öğütülmüş tohumundan ibaret olan kahvede %1-2 oranında, *Cola nitida* ve *C. acuminata* tohumunda %2,5'e kadar çıkabilen bir oranda ve çay içinde %1-5 oranında bulunmaktadır. Kafein trimetilksantin ve teofilin dimetilksantin türevidir. Kafein katekolaminler aracılığı ile lipolizi artırır ve plazma serbest yağ asidi düzeyini yükseltir. Lipid depolarına girerek hücre içi cAMP miktarını artırır. Lipaz aktivasyonu için protein kinaz aktive edilir ve yağ hücresinde aktive olmuş lipaz trigliseridleri yıkar. Kafein mezoterapi solüsyonlarında lipolitik aktivitesinden dolayı kullanılır (2,4,13,16,17).

2.4.7. L-Karnitin

Suda çözülebilen bir madde olan L-karnitin, kimyasal olarak β -hidroksi (γ -N-trimethylammonia) bütrat olarak bilinmektedir. Trigliserid ve kolesterolün parçalanıp serbest yağ asitlerinin oluşmasında önemli rol oynayan bir kofaktör amino asittir. Yağ asidi metabolizması üzerine temel etkisi serbest yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasını sağlayarak β -oksidasyona uğramalarında aracılık etmesidir. L-karnitin eksikliğinde yağ asidi taşınmasında problem oluşarak sellülit gelişir. Bunun dışında karnitin, trikarboksilik asit siklusuna metabolit girişini artırır, mitokondri iç membranından adenin nukleotidlerinin transportunu aktive eder ve mitokondriyal asetil-CoA/CoA oranını azaltarak piruvat dehidrogenaz aktivitesini indükler.

Karnitinin temelde serbest yağ asidi metabolizması üzerine olan etkileri sonucu mitokondriyal yüksek enerji bileşiklerinin üretimi indüklenir. L-karnitin fazlalığı olan kişilerde serbest yağ asidi yıkımı artar ve bu kişiler ince görünüm kazanırlar (2,4,13,16,17,18).

2.4.8. Yohimbin

Corynanthe yohimbe ağacının kabuklarından elde edilen indolalkilamin türevi bir alkaloiddir. Yapıca rezerpine benzer α -adrenerjik reseptörleri ve ayrıca bazı serotonin reseptörlerini geri dönüşümlü bir biçimde bloke eder. Yohimbin presnaptik ve postsinaptik α 2-reseptörlerini, α 1- reseptörlerine oranla daha güçlü bir şekilde bloke eder. Bu sayede lipolitik ve vazodilatatör etkide bulunur. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini arttırdığından, ufak dozlarda sempatomimetik etki oluşturabilir (2,4,16,17,47).

2.4.9. Enginar ekstresi

Dolaşımı düzenler. Enginar yaprak ekstralarının invitro çalışması nitrik oksit sentezini artırdığı gösterilmiştir (2,4,13).

2.4.10. Hyaluronidaz

Bağ dokusunun ana maddesi olan hyalüronik asidi parçalar. Selülit ve yara izinde kullanılır. Yüzeyde düzensizlik oluşturan dermal bağ dokuyu azaltır ve bozar, yeni bağ dokusu oluşmasına yardımcı olur (13).

2.4.11. Trissilinol (Organik Silisium)

Elastik bağ dokusu yapısında bulunur. Teofilin, aminofilin ve kafeinin lipolitik etkisini artırır. Serbest radikal oluşumunu önler. Bağ dokusuna etki eden organik silisyum tuzları geniş bir şekilde incelenmiştir. Bağ dokusunda kollajen ve elastin üretilmesini uyarır. Üretilmiş olan elastin ve kollajenin yıkımını düzenler. Silisyum bağ dokusunun önemli temel yapılarından. Öyle ki hücrel metabolizmanın regülasyonunda ve hücrel bölünmede önemli rol oynar. Fransa'da ticari isim ürünü Conjonctyl ®'dir (Amino methyl silanetriol salicylate) (17).

2.4.12. Benzopiran

Kumarin benzeri farmakolojik ajandır. Dolaşımı düzenler, yüksek proteinli ödemde makrofajları uyarır ve proteolizisi arttırarak ödem sıvısındaki fazla proteini azaltır (4,13).

2.4.13. Sodyum pirüvat

Antioksidan etkinliği bulunmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu sitotoksik etkilerin ortamdan uzaklaştırılmasında etkilidir. Bu reaksiyonu dekarboksilasyon tepkimesiyle yapmaktadır (20,47).

2.4.14. Mezoglikan

Kompleks makromoleküllerdir. Polipeptid zincir bulunan glikozaminoglikanlardır. Mezoglikan hücrenin çoğalma, tanıma gibi biyolojik süreçlerinde görev alır. Böylece epidermal hücrenin normal fonksiyonlarını yerine getirmesinde rol alır. Porcenin ekstresinden elde edilir. Mezoglikan nötrofil adezyonu ve aktivasyonunu azaltır. Kapiller permeabiliteyi azaltıp, fibrinolizisi artırarak venöz ülser oluşmasını engeller. Deneysel plasebo kontrollü çalışmalarda venöz ülser ve yarasında klinik olarak iyileşme yaptığı gösterilmiştir (17,21).

2.5. Mezoterapinin Etki Mekanizması İle İlgili Teoriler (2,17).

1. Pistor'un Refleks Teorisi

Mezoterapi dermal seviyedeki inhibitör mekanizmaları etkileyerek lateral meduller seviyedeki "visseral-meduller-serebral" yoldaki reaksiyonları etkiler. Bu dermal inhibitör stimulus hem mekanik (iğneler yoluyla) hem de ilaçların farmakolojik etkileri yoluyla oluşmaktadır.

2. Mikrosirkülatuar Teori

Mezoterapi ajanları hasarlı dokudaki lokal mikrosirkülasyonu uyarır.

3. Mezodermik Teori

Dermisde bulunan immün sistemle ilgili hücreleri aktive eder.

4. Üçüncü Dolaşım Teorisi

Mezoterapi ajanlarının interstisyel doku yardımıyla daha derin dokulara ulaşması ve hedef dokularda daha yüksek konsantrasyonda bulunmasını sağlamakta ve tedavi edici etkilerin artmasına neden olmaktadır.

2.5.1. Mezoterapi ile Lipoliz

Mezoterapi tedavisinin bir seansta kollar, sırt, bel, kalça ve bacaklara uygulanabildiği ve 10 seanslık tedavi sonrası 2 beden incelme veya kalça ve

uyluklarda yaklaşık 4-10 cm arası incelme görüldüğü belirtilmektedir. Mezoterapi ile ilgili bilimsel olmayan kaynaklarda, özellikle bölgesel zayıflama ve vücut şekillendirmesi için liposuctiona karşı ağrısız bir alternatif olduğu ileri sürülmektedir. Liposuction mekanizmasından farklı olarak yağ hücresi alınmamakta, sadece yağın hücrelerden uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Ancak mezoterapinin meme dokusunda ve yağ içeriği olan tümöral oluşumlarda kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (10).

Dr. Özmen ve arkadaşları 2005 yılında yayınlanan bir derlemede vücut yağlanma tipine göre değişen karışımlardan bahsetmişler ancak bu bilginin kaynağına bilimsel bir derlemede olması gerektiği gibi atıfta bulunmamışlardır. Bu derlemede aşağıdaki karışımlardan bahsedilmektedir (10).

2.6. Vücut Yağlanma Tiplerine Göre Mezoterapi Karışımları:

A) *Android Tipte Yağlanma*: Ağırlıklı olarak erkeklerde, vücut üst yarısını, bel çevresi, kollar, boyun, göğüs duvarı ve üst karın kısımlarını etkileyen yağlanma artışıdır.

Önerilen karışım :

1. Fosfatidilkolin 5ml, Tiratrikol 700 2ml, Kafein 2 ml, Mesokain 2 ml.

B) *Vücut alt yarısında yağlanma tipi (armut, şişe tipi)*: Özellikle kalça, basen ve uyluk bölgelerinde yağlanma artışı. Bu tip yağlanmada bel ve yukarıdaki ekstremiteler, boyun inceliğini korur.

Önerilen karışımlar :

1. Fosfatidilkolin 5ml, Enginar ekstresi 2 ml, Tiratricol 700 2ml, Mesokain 2ml.
2. Yohimbin 0,5% 1ml, Trissilinol 2 ml, Pentoksifilin veya Buflomedil 2ml, GAG 2ml, Sodyum pirüvat 2ml, Prokain %2 2 ml.
3. Mezoglikan 1ml, Benzopiran 3ml, Prokain %2 2ml.
4. Rutina + Mellilotus 2ml, Prokain %2 2 ml.

Bel çevresine birinci karışım, basenlere ikinci karışım, kalça ve uyluk üst kısımlarına iki ve üçüncü karışım, bacak iç kısımlarına dördüncü karışım önerilmektedir.

C) *Santral Yağlanma*: Özellikle kadınlarda, bel ve karın üst kısımlarını, sırt kenarlarını içeren tipte yağlanmadır.

Önerilen karışım :

1. Fosfatidilkolin 5ml, Tiratrikol 700 2ml, Kafein 2 ml, Mesokain 2 ml ve Enginar ekstresi 2 ml.

D) *Lokalize yağlanma*: Haftada bir seans olacak şekilde, en az 8 haftalık bir program uygulanması önerilmektedir. Geniş kapsama sahip formüller 12 mm'lik iğnelerle verilmektedir. Sonuçlar dördüncü haftadan itibaren görülmeye başlanmaktadır (10). Özellikle lokalize olmuş lipomlarda kullanılmaktadır (31).

Önerilen karışımlar :

1. Fosfatidilkolin 250 5 ml, Tiratrikol 700 veya 1400 2 ml, Prokain 2ml.
2. Tiratrikol 700mcg 2 ml, L-karnitin 2 ml, Prokain 2 ml.
3. Kafein 2 ml, Buflomedil 1 ml, Prokain 2 ml.
4. Iombina %0,2 2 ml, Tiratrikol 350 mcg 2 ml, Prokain 2 ml.
5. Aminofilin 2 ml, L-karnitin 2 ml, Enginar ekstresi 2 ml, Prokain 2ml.

Lokalize yağlanma sorununa yönelik benzer maddelerle değişik oranlarda karışımlar hazırlanabilmektedir (10).

Mezoterapinin gerçek mekanizmasının bilinmemesine ve yaygın kullanımını destekleyen çok az bilimsel kanıt bulunmasına rağmen, cerrahi olmayan lipoliz uygulamaları son birkaç yılda çok genişlemiş ve topikal tedaviler (kremler, sıvılar) veya etken maddelerin lokal enjeksiyonları yoluyla kozmetik tıpta uygulanan yaygın bir metot haline gelmiştir (3).

Lipoliz (yağ asidi oksidasyonu) ve lipojenez (lipit sentezi) yağ hücrelerinin yaşamı boyunca sürekli olarak gerçekleşen iki temel metabolik fonksiyonudur. Lipoliz ve lipojenez arasındaki denge anatomik konuma, cinsiyete, ırka ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir ve nihayetinde yağ hücre hacmini belirler (13). Özellikle lipoliz, hücre içi triaçilgliserolün (TG) hidrolize olmasını veya ayrışma sonrasında dolaşıma salınan serbest yağ asitlerine (FFAs) ve gliserole parçalanma işlemini ifade etmektedir. Lipoliz düzeyi stimulatör (lipolitik) yollar ve inhibitör (antilipolitik)

yolların etkileşimi yoluyla belirlenir. Lokal lipolizi arttıran farmakolojik ajanların lipoliz ve lipojenez arasındaki dengeyi lipid kaybına doğru yönlendireceği dolayısıyla bunun sonucu olarak daha küçük yağ hücrelerinde artış olacağı söylenmektedir. Bu sayede lipolitik uyarıcıların enjeksiyon veya topikal uygulama yoluyla lokal olarak verilmesinin lokal yağ kaybına neden olacağı öne sürülmektedir. Bu uygulamalar doktorların ve halkın ilgisini çekmektedir (3). Mezoterapi halihazırda kozmetik tıpta en güncel ve en çok tartışılan konulardan biri olarak tanımlanmaktadır (8).

Mezoterapi formüllerinin yağ depolamasını önlediği ve var olan yağ hücrelerinin yıkımına neden olduğu düşünülmektedir (3). Çoklu tedavilerin ardından yağ dokusu birikintilerinin azalması konusunda başlıca iki açıklama ortaya konulmuştur. Birincisi; enjekte edilen maddeler yağ hücreleri ve ilişkili diğer hücrelere toksiktir bazı mezoterapi deneklerinde belgelendiği gibi, yağ dokusu ve hücre sel nekrozun kalıcı biçimde ortadan kaldırılmasına neden olurlar. İkincisi; mezoterapide kullanılan maddelerin yağ hücrelerinden yağ salımı için β reseptörlerini hedeflediği, lokal metabolizmayı arttırdığı, yağın dolaşıma karışmasına yardımcı olduğu ve gastrointestinal, üriner sistem yoluyla yağ eliminasyonunu hızlandırdığı iddiaları doğrulanmamıştır (44). Bu konu ile ilgili yakın zamanda yapılmış yayınların sayısı azdır ve yayınlanmış hiçbir bilimsel makale tedavi mantığını desteklemekte, sonuçların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğunu belirtmemektedir. Konuyu destekleyen literatürün eksikliğine ve mezoterapi solüsyonlarının lokal lipolizi indüklemek için kullanılmasının öncelikle ampirik gözlemlere ve uzun süreli klinik kullanıma dayandığı gerçeğine rağmen mezoterapi teknikleri yüz, boyun ve vücudun diğer kısımlarındaki yağ dokusunu azaltmak için gittikçe artan bir biçimde uygulanmaktadır (3).

Yağ hücresinde depolanan yağın lipolizi, yağ hücresi yüzeyinde $\alpha 2$ -adrenoreseptörleri ve β - adrenoreseptörleri (β -ARs) tarafından düzenlenmektedir. Lipoliz östrojen de dahil olmak üzere hormonlardan etkilenir. β -reseptör aktivitesi lipolizi artırır. $\alpha 2$ -reseptör aktivitesi β -reseptörlerini inhibe eder. Bu nedenle β -adrenerjik aktivasyonu ve $\alpha 2$ -adrenerjik inhibisyonu yağ hücrelerinde lipolizi arttırmaktadır. β -aktivasyonunu ve $\alpha 2$ -inhibisyonunu destekleyen bileşikler bundan dolayı lipoliz oranlarını arttırabilmektedir. Yağ hücrelerindeki $\alpha 2$ - ve β -

reseptörlerinin sayısı ve oranı vücudun değişik kısımlarında farklılık göstermektedir. Kalça ve uyluk bölgelerindeki yağ hücreleri daha çok sayıda $\alpha 2$ -reseptörü içerirler, bu nedenle, bu bölgelerdeki yağlar lipolize karşı daha dirençlidir (6). Mezoterapi formülasyonlarındaki bazı bileşenlerin tek başına yağ hücre lipolizini (β -adrenoreseptörlerini stimule ederek, fosfodiesterazı (PDE), adenozeni invitro ve invivo olarak bloke etmek yoluyla antilipolizi inhibe ederek) arttırabilmelerine rağmen, bazı bileşenlerin lokal lipid yıkımına neden olma yönündeki teorik potansiyelini doğrulayan objektif veriler dahilinde bu sonuçların klinik olarak önemli olup olmadıkları bilinmemektedir. İzoproterenol, yohimbin ve aminofilin gibi maddeler mezoterapide uygulanan ve iyi bilinen lipolizisi arttıran maddelerdir (3). Çeşitli yayınlarda mikrodializ ölçümlerinde izoproterenol perfüze edilmiş yağ dokusunda lipolizin arttığı ifade edilmektedir. Bazı klinik çalışmalar izoproterenolün uyluğa subkütan enjeksiyonuyla tedavi edilen deneklerde uyluk çevre ölçüsünde azalma olduğunu bildirmişlerdir (7). Sarı yonca özütü melilotus, mezoterapide lipolizi indüklemek için tek başına veya aminofilinle birlikte ampirik olarak kullanılmıştır. Kollajenaz, mezoterapi için kullanımı resmi olarak bildirilmemiş olsa da lipomların büyüklüğü üzerindeki etkisi bakımından incelenmiştir. Çalışmada lipomların büyük çoğunluğunun büyüklüğü önemli ölçüde azalmış olarak gözlenmiştir. Son dönemde gerçekleştirilen çalışmalar melilotus ve izoproterenolle indüklenen lipolizin, aminofilinle arttığını göstermiştir. Melilotusun, aminofilin, yohimbin ve izoproterenol gibi lipolitik stimülatörlerin bileşimlerinin her birinin tek başına kullanımıyla karşılaştırıldığında lipolizin daha büyük oranda stimülasyonuna yol açtığı görülmektedir. Lidokain ve diğer topikal anesteziğin lipolizi inhibe ettiği de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle lidokain ve türevleri gibi lokal anesteziğin lokal yağ azaltımı sağlamak veya selülit görüntüsünü azaltmak amacıyla tasarlanan mezoterapi solüsyonlarıyla birlikte kullanılmaması gerekmektedir (37). İzole halde lipolitik ajanların veya bileşimlerinin infüzyonu sonucunda büyük değişimler elde edildiği bildirilmemiştir. Ayrıca lipolizin apoptoz veya hücre nekrozu gibi kalıcı bir sonuç üretmediğini tekrarlamak önemlidir. Lipoliz muhtemelen geçici olan akut bir metabolik yanıtı tetiklemektedir. Sonuç verici selülit tedavilerinin kimyasal veya fiziksel olarak zayıflamakta olan bağ dokusuna yöneltilmesi gerektiği önerisine uygun olarak, kollajenaz ve hyaluronidaz gibi ajanların mezoterapi selülit tedavilerinde uygun olduğu savunulabilir. Bu teorik varsayım klinik denemelerle

kanıtlanmalıdır. Son olarak sık tekrarlanan bir spekülasyon olan “lenfatik drenajı” destekleme ve selülit azaltmak için lokal dolaşımı artırma ifadeleri kanıtlanmamıştır. Bozuk lenf akışının selülitin nedeni olduğu düşüncesi spekülatif bir yaklaşımdır. Bu nedenle pentoksifilin, kumarin gibi dolaşım artırıcı maddelerin selülitte etkisi az olarak yorumlanmaktadır (3).

Belirlenmiş bir subkütan doku derinliğine enjekte edilen, belirli bir miktardaki özel solüsyonla hangi miktarda yağın “eriyebileceğini” tahmin etmemizi sağlayacak doz belirlemesi, protokolü veya tedavi algoritması mevcut değildir. Hangi bileşenlerin hangi oranlarda karıştırıldığına dair bilgiler ampirik yaklaşımlara ve anekdotlara dayanma eğilimindedir (3,44).

2.7. Mezoterapinin Etkinliği, Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Mezoterapi'nin güvenilirliği, etkinliği ve etki mekanizması üzerine çok az sayıda bilimsel yayın mevcuttur. Formülasyonlar, teknikler, dozajlar ve toksikoloji üzerine bilgiler mevcut değildir ve spesifik maddelerin kullanımını anlatan bilimsel literatür sınırlıdır. Standartlaştırılmış (doz/enjeksiyon, teknik/enjeksiyon ve aralık sürelerini kapsayan) tedavi protokolleri, uygun pozitif ve negatif kontroller ve yarı-nicel bitiş noktaları üzerine yayınlanmış klinik veri çok azdır. Mezoterapi etrafında süregelen tartışma, tekniğin etkinliği ve kaygı konusu olan potansiyel yan etkileri üzerinedir. Botulinum toksini ve yumuşak doku dolguları gibi bilinen estetik tedavilerin aksine, mezoterapinin etkinliği belirsizdir; bu durum mezoterapiyi tıp camiasında eleştirilere açık hale getirmektedir. Yüzeysel enjeksiyonların uygulanması esnasında ve sonrasında hastanın hissettiği ağrının genellikle minimal olduğu belirtilmektedir. Enjeksiyon uygulanan bölgelerde kısa süreli olarak kanama ve birkaç gün içerisinde geçen inflamasyon belirtileri gözlenebileceği ifade edilmektedir (4). Lokalize mezoterapi komplikasyonları; alerjik reaksiyonlar, ürtiker, likenoid ilaç erupsiyonları, psöriyazis (sedef hastalığı), hematoma, ülserleşme, nekroz ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonları kapsamaktadır (3,4,12,48,49,50,51). Mezoterapi, özellikle mekanik bir araç kullanılarak gerçekleştirildiğinde, mikroorganizmaların inokülasyonlarına bağlı iatrojenik deri yumuşak doku enfeksiyonuna neden olduğu belirtilmektedir. Mezoterapi lipolizle ilişkilendirilen yan etkilerin çoğunluğunun hafif ve kısa süreli olduğu iddia edilmekte ve prosedürün destekçileri mezoterapinin

liposuctiona göre daha güvenli bir alternatif olduğunu düşünmektedirler (19,38,52). Tipik akut inflamasyonla birlikte pannikülit, nötrofillerin agregasyonu ve yağ nekrozu, enjeksiyon basıncı, lokal travma ve enjekte edilen maddelerin türü sonucu ortaya çıkabilecek komplikasyonlardır. Son zamanlarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon, ekimoz, uzun süreli şişlik ve hassasiyet (birkaç ay süren) gibi reaksiyonlar da bildirilmiştir (3). Bu karışımların subkütan olarak uygulanmasının neden olacağı uzun dönem lokal ve sistemik etkiler şu an bilinmemektedir.

3.MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Üç aylık, 1300-1500 gr, dişi Yeni Zelanda tavşanı (n:98) 14 gruba eşit olarak (n=7) dağıtıldı. Yedi gruba (1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, Kontrol A) tabloda görülen karışımlar yada serum fizyolojik 5 kez yapıldı. Diğer 7 gruba (1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, Kontrol B) aynı karışımlar 10 kez yapıldı. Enjeksiyonlar Tablo 7’da görülen dozlarda 3 günde bir yapıldı. Tavşanlar kafeste tek olacak şekilde aynı diyet doymalarını sağlayacak tarzda (ad libidum) verilerek muhafaza edildi. Çalışma SDÜ Etik Kurulu’nda onandı (27/02/2007) ve Helsinki Hayvan Hakları Sözleşmesine uygun yürütüldü.

3.2 Karışımların Hazırlanması

TABLO 7: Çalışmamızda her grupta kullanılan karışımlar

Gruplar	Karıışımlar
1.grup	Yohimbin (5,4mg/ml) 1ml + Trissilinol (2mg/ml) 2ml + Buflomedil (50mg/ml) 2ml + Glikozaminoglikan 2ml (1500 IU/ml) +Sodyum Pirüvat 2ml (11mg/ml) + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,2-0,22ml)
2.grup	Mezoglikan (30mg/ml) 1ml + Benzopiran (10mg/ml) 3ml + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,1-0,12ml)
3.grup	Fosfotidilkolin 5ml (100mg/ml) + Tiratrikol 700mcg 2ml + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,17- 0,19ml)
4.grup	Tiratrikol 700 mcg 2ml + L-karnitin (500mg/ml) 2ml + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,11-0,12ml)
5.grup	Kafein (250mg/ml) 2ml + Buflomedil (25mg/ml) 1ml + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,09-0,1ml)
6.grup	Aminofilin (25mg/ml) 2ml + L-karnitin (500mg/ml) 2ml + Enginar ekstresi (2mg/ml) 2ml + Prokain (20mg/ml) 2ml (0,15-0,16ml)
Kontrol	Serum Fizyolojik (SF) (0,14-0,15ml)

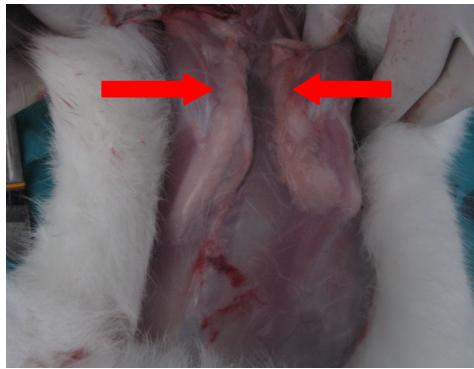
Fosfotidilkolin (Dermastabil® 100 mg/ml 100 ml ampul, Mesomedica, Miami Beach, FL, USA), prokain (Dermaproc® 20mg/ml 5 ml ampul, Mesomedica, Miami Beach, FL, USA), hyaluronidaz (Desinfiltral® 1500 IU/ml, Mesomedica, Miami Beach, FL, USA), yohimbin (Yohiderma® 5,4 mg/ml 5ml ampul, Mesomedica, Miami Beach, FL, USA), kafein (K-bromine® 250mg/ml 1ml ampul, Institute Bcn., Institute MEC in life Bcn., Barcelona, Spain), L-karnitin (L-carnitrans® 500mg/ml 5ml ampul, Institute Bcn., Institute MEC in life Bcn., Barcelona, Spain), pirüvat (Pyrustim® 11mg/ml 2ml ampul, Institute Bcn., Institute MEC in life Bcn., Barcelona, Spain), organik silika (Conjonctyl® 2mg/ml 5ml ampul, Institute Bcn., Institute MEC in life Bcn., Barcelona, Spain), enginar ekstresi (Cynalcan® 2mg/ml

5ml ampul, Institute Bcn., Institute MEC in life Bcn., Barcelona, Spain), mezoqlikan (Prisma® 30mg/ml 5ml ampul, Pacific Highway, New Short Walles, Australia), aminofilin (Minofilin® 25mg/ml 3ml ampul, Pacific Highway, New Short Walles, Australia), tiratrikol (Homeopatic tiratricol® 700mcg 2ml ampul, Pacific Highway, New Short Walles, Australia), buflomedil (Dermaloft® 50 mg/ml 5ml ampul, Pacific Highway, New Short Walles, Australia), benzopiran (Prosillaridol® 10mg/ml 40ml ampul, Pacific Highway, New Short Walles, Australia) olmak üzere toplam olarak 14 madde kullanılmıştır. Kullanılan mustehazlar EFM Medikal firmasından (Ankara, Türkiye, www.efmmedikal.com) alınmıştır.

Uygulama dozları, bildirilen dozların hayvan vücut ağırlığının ortalama yetişkin ağırlığına (70kg) oranlanmasıyla belirlenmiştir. Tüm karışımlar bir seferde hazırlanıp uygun şekilde saklanıp kullanılmıştır. Karışımlar hazırlanırken herhangi bir özel işleme (satrifüj, yıkama v.b.) tabi tutulmamıştır.

3.3 Tavşan Servikotorasik Yağ Yastıkçığı Anatomisi

Tavşanda yağ yastıkçıkları (corpus adiposum interscapulare) boyun sırt bileşkesinde orta hatta her iki skapulanın medial kenarı arasında X şeklinde rahatlıkla diseke edilebilen düzgün şekilde sınırlanmış lokalize yağ birikimleridir (34,53) (Resim 1). Çalışmaya başlamadan önce deney hayvanının yağ yastıkçık anatomisini görmek için 3 deney hayvanı sakrifiye edildi. Buna göre ortalama ağırlık 1,7gr ve ortalama hacim 1,2ml olarak ölçüldü.



Resim 1: Sağda ve solda arka servikotorasik yağ yastıkçığının görünümü.

3.4. Enjeksiyonlar

Hazırlanan mezoterapi karışımları 28G 1cc'lik insilün enjektörü ile her bir hayvanın sağ arka servikotorasik yağ yastıkçığına dışarıdan elle muayenede kolayca bulunup cilt kaldırılarak enjekte edildi. İlk enjeksiyon sırasında cerrahi marker

kullanılarak enjeksiyon yapılan bölge işaretlenmiş ve sonraki yapılan enjeksiyonların aynı bölgeye yapılmasına dikkat edildi.

3.5. Numunelerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm gruplarda hayvanlar son enjeksiyondan 7 gün sonra sakrifiye edilerek enjeksiyon yapılan yağ yastıkçıkları alındı.

3.6. Ağırlık ve Hacim Ölçümü

Ağırlık ölçümü için hassas terazi kullanıldı. Hacim arşimet yöntemiyle taşan su miktarı hesaplanarak ölçüldü.

3.7. Histopatolojik İnceleme

Yüzde %10'luk formaldehit içinde tespit edilen her yağ yastıkçığında, birbirini dik yönde kesen 10 µm'lik 2 kesit alındı. Hemotoksilen-Eosin ile boyanan kesitlerde ışık mikroskobu ile (Olympus BX51, Japonya) rastgele 3 alanda yağ hücreleri sayıldı. Bu alanlarda ekranın köşegenlerinin kesim noktaları üzerinde bulunan hücrenin çapı üç alanda ölçüldü.

3.8. İstatistiksel Analiz

Beş enjeksiyon grubu arasında ve 10 enjeksiyon grubu arasında karşılaştırma tek yönlü ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Anlamlı fark için kritik değer ($p=0,05$) kabul edildi. $F \leq 0,05$ için Tukey's HSD post hoc test olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 5 ve 10 enjeksiyon yapılan 14 grup için yağ hücre sayısı, yağ hücre çapı, yağ dokusunun ağırlığı ve hacim parametrelerinin ortalama \pm standart hata değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8: Hücre sayısı, hücre çapı, ağırlık ve hacim parametrelerinin ortalama \pm standart hata değerleri

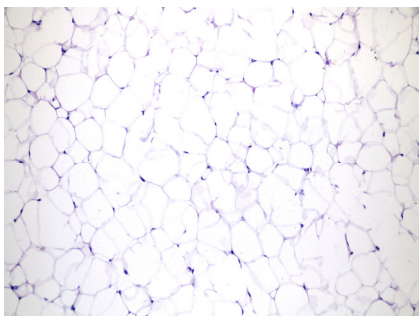
5 Enj	Yağ Dokusunun Ağırlığı (gr)	Yağ Dokusunun hacmi (ml)	Sayılan Hücre	Hücre Çapı (μ m)	10 Enj	Yağ Dokusunun Ağırlığı (gr)	Yağ Dokusunun hacmi (ml)	Sayılan Hücre	Hücre Çapı (μ m)
1A	3,6 \pm 0,4	4,3 \pm 0,2	60,7 \pm 1,3	5,9 \pm 0,3	1B	2,1 \pm 0,3 *	3,3 \pm 0,3 *	84,3 \pm 1,80 *	3 \pm 0,1 *
2A	3,6 \pm 0,3	4,0 \pm 0,3	48,4 \pm 0,9	6,4 \pm 0,2	2B	1,7 \pm 0,3 ^{*λ}	2,1 \pm 0,4 ^{*λ}	123,4 \pm 1 *	3,1 \pm 0,2 *
3A	3,3 \pm 0,4	3,3 \pm 0,5	51,6 \pm 1,8	6,4 \pm 0,3	3B	1,7 \pm 0,2 ^{*λ}	2,6 \pm 0,3 *	126,7 \pm 2,5 *	2,7 \pm 0,1 *
4A	3,6 \pm 0,4	3,5 \pm 0,3	69,2 \pm 2,9	5,7 \pm 0,4	4B	2,3 \pm 0,1 *	2,1 \pm 0,1 ^{*λ}	135,3 \pm 2,2 *	2,8 \pm 0,1 *
5A	3,5 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3	54,1 \pm 0,9	5,9 \pm 0,4	5B	2,6 \pm 0,2 *	3,6 \pm 0,3	108,3 \pm 1,7 *	3,2 \pm 0,1 *
6A	3,1 \pm 0,2	2,9 \pm 0,3	57,4 \pm 1,8	6,2 \pm 0,3	6B	1,9 \pm 0,2 *	2 \pm 0,3 ^{*λ}	84,9 \pm 2,1 *	3,1 \pm 1 *
Knt A	3,5 \pm 0,3	3,5 \pm 0,3	57,6 \pm 1	5,4 \pm 0,3	Knt B	3,7 \pm 0,2	4,6 \pm 0,2	57,8 \pm 0,6	4,7 \pm 0,3

*: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0,05).

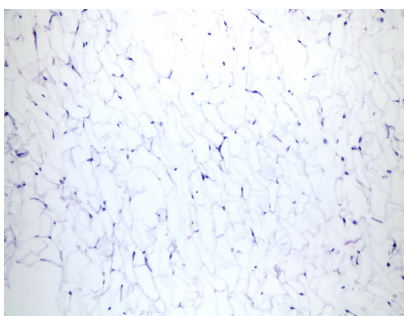
λ: 5. gruptan istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0,05).

Hematoksilen-Eosin ile boyanan numunelerin histopatolojik incelemesinde 5 enjeksiyon yapılan gruplarda yağ doku bütünlüğünün devam ettiği, ancak 10 enjeksiyon yapılan gruplarda normal yağ dokusu görünümü yerini iğsi hücrelerden oluşan dokunun aldığı görüldü. Hiçbir grupta fibrozis görülmedi (Resim 2).

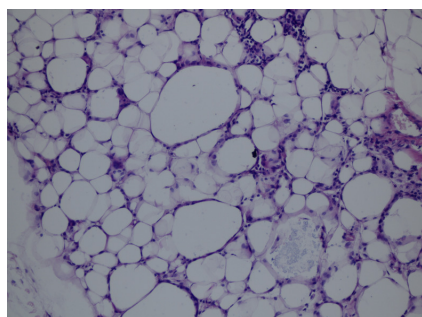
Kontrol A



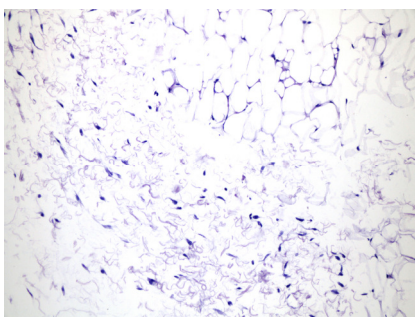
Kontrol B



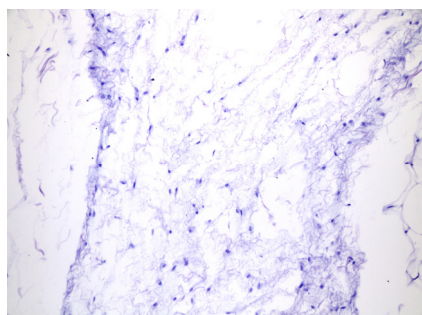
Grup 1A



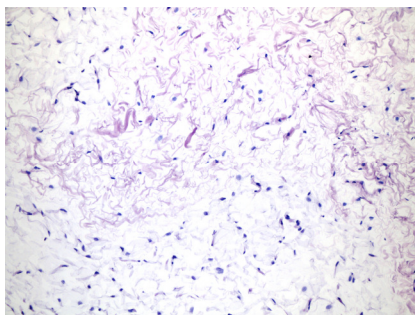
Grup 1B



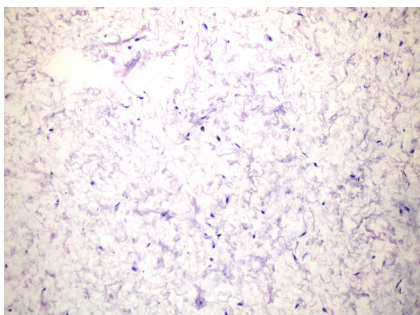
Grup 2A



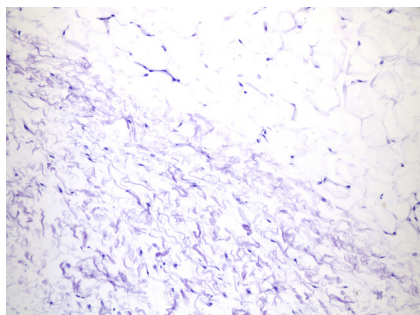
Grup 2B



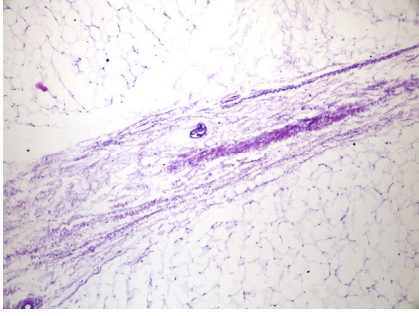
Grup 3A



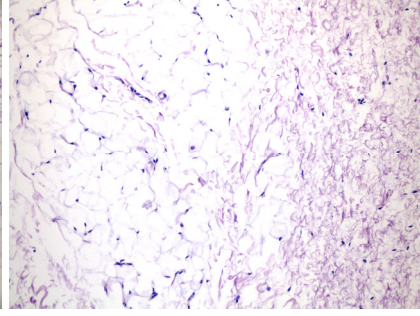
Grup 3B



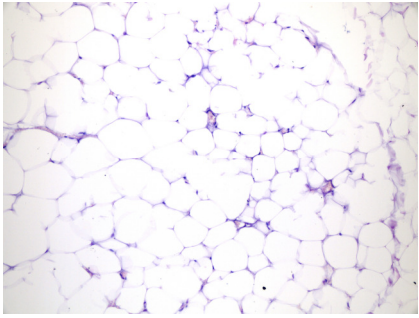
Grup 4A



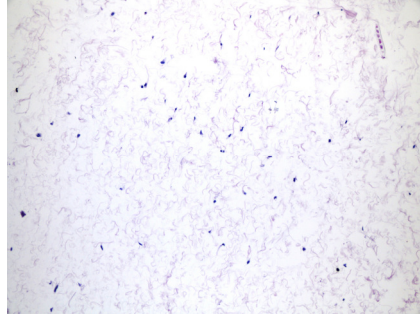
Grup 4B



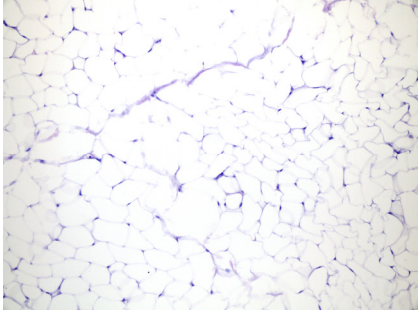
Grup 5A



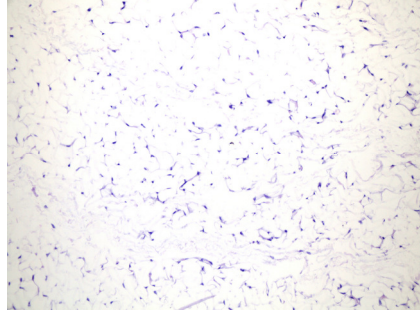
Grup 5B



Grup 6A



Grup 6B



Resim 2 : Her grubun yağ dokusu numunelerinden histopatolojik görünüm. (Hematoksilen Eosin x20) Kontrol A ve B: Beş enjeksiyon yapılanlarda normal yağ dokusu mevcutken 10 enjeksiyon yapılanlarda yer yer hücre yapılarında bozulma görüldü. Grup 1A-6A: Belli bölgelerde fokal iğsi hücre görünümü mevcut ancak yağ dokusu görünümü devam etmektedir. Fibrozis bulunmamaktadır. Grup 1B-6B: Yağ dokusu yapısı bozulduğu ve yağ hücre boyutunda küçülme görülmektedir. Fokal iğsi hücre görünümü mevcut. Fibrozis bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 5 enjeksiyon yapılan gruplar arasında fark araştırıldığında kontrol grubu ile hiçbir deney grubu arasında yağ yastıkçığı ağırlığı, hacmi, yağ hücre çapı ve sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir başka ifadeyle kullanılan farklı 6 karışım enjeksiyonunu 5 kez yapmakla 5 kez SF enjeksiyonu arasında bahsedilen parametreler açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni olarak 5 enjeksiyonun hiçbir grupta belirgin bir değişikliğe yol açmaması olabilir.

On enjeksiyon yapılan gruplar arasında ağırlık, hacim, hücre çapı ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 7). Bahsedilen mezoterapi karışımları 3'er gün ara ile 10 kez uygulandığında 10 kez enjekte edilen SF'e göre daha küçük yağ dokusu hacim ve ağırlığı, sayılan alanlarda daha çok yağ dokusu hücre sayısı ve daha küçük hücre çapı gösterdiler (Resim 2).

Farelerde yapılmış olan bir çalışmada (2008) bir gruba 1 kez bir başka gruba 0., 7. ve 28. günlerde 3 kez lipostabil uygulanmıştır. Otuzuncu günde bu iki farklı grubun histopatolojik görünümleri karşılaştırılmış ve üç kez uygulamanın bir kez uygulamadan daha etkin olduğunu bildirilmiştir (32). Bir başka çalışmada (2006) 15 adet tavşana 7,17 ve 21. günlerde bir kez, iki kez veya üç kez fosfotidilkolin enjekte edilmiş, uygulama sayısı arttıkça artan histopatolojik bulgular elde etmişler (30). Bizim çalışmamızda da fosfotidilkolin içeren karışım beş kez enjekte edildiğinde bir etki gözlenmezken on kez enjekte edildiğinde azalmış yağ dokusu hacim ve ağırlığı elde edildi.

Histomorfometrik (hücre sayısı artması, hücre çapının azalması) ve gros morfolojik (hacim ve ağırlıkta azalma) bulgularımız birbirleriyle orantılı çıkmadı. Muhtemelen burada kullandığımız yöntem hataylıydı; çünkü tüm alanlarda hücre saymadık ve sadece üç hücrenin çapını ölçtük. Gros morfolik bulguların birbirleriyle orantılı olduğunu gördük. Primer veri olarak hacim parametresini esas aldık; çünkü klinikte hacim azalmasına bakılmaktadır. Hacim ve ağırlık azalmasını birlikte değerlendirdiğimiz zaman ağırlık ve hacimde en fazla azalmanın grup 2B'de ve en az azalmanın ise grup 5B'de olduğunu ve bu iki grup arasında anlamlı fark olduğunu gördük. Diğer gruplar arasında hem hacim hem de ağırlık bulgularının desteklediği farklar bulunamadı. Dolaşımı arttırıcı karışımlar (mezoglikan, benzopiran) lipolitik

karışımlardan (kafein + buflomedil + prokain) daha üstün olabilir. Yine de bu etkinin ortaya çıkması için 10 enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Kafein sistemik olarak lipid depolarına girerek hücre içi cAMP miktarını artırır. Lipaz aktivasyonu için protein kinaz aktive edilir ve yağ hücresinde aktive olmuş lipaz trigliseridleri yıkar. Ancak lipolitik ajan olarak etkisi az olabilir.

. On enjeksiyon yapılan grup 1B’de yağ dokusu hacmi ve ağırlığı (yohimbin, trissilinol, buflomedil, glikozaminoglikan, sodyum pirüvat) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür, ancak diğer gruplarla arasında bir fark bulunmadı.

On enjeksiyon yapılan grup 3B’nin (fosfotidilkolin ve tiratrikol) kontrol grubuna göre her parametrede lipolitik etki yönünde anlamlı farka sahip olduğu görüldü. Ancak grup 5B ile aralarında sadece ağırlık açısından fark bulunmaktaydı. Rittes (2006) tavşanlarda yaptığı çalışmada fosfotidilkolini yağ yastıkçıklarına uygulamış, volümde belirgin bir azalma tespit etmiştir (40). Salti (2008) 40 hastanın vücut şekillendirmesi için fosfotidilkolin kullanmış klinik olarak iyileşmeden bahsetmiştir (33). Yine Rittes yapmış olduğu iki klinik çalışmanın birinde 50 hastanın batında, uylukta ve boyunda lokalize yağ birikimlerine diğerinde ise 30 hastaya alt göz kapağı yağ yastığına fosfotidilkolin enjekte etmiş bunun etkin bir uygulama olduğunu bildirmiştir (22,24). Fosfotidilkolin uygulaması ile vücut şekillendirmesinde benzer sonuçları Hexsel (213 hasta), Treacy (21 hasta), Ablon (13 hasta), Salti (40 hasta) bildirmişler (23,25,29,33). Gupta 2009 yılında yapmış olduğu deneysel çalışmada hücre kültüründe (endotel hücresi, kas hücresi ve yağ hücresi) fosfotidilkolin kullanmıştır. Taze yağ dokusunda etkilerini incelemek için deney hayvanı (tavşan) sırt bölgesindeki yağ yastıkçıklarını almış. Fosfotidilkolin’in etkisiyle yağ dokusunda yağ hücrelerinin içinin boşaldığını ve hücre dışı lipid miktarının arttığını göstermiştir (34). Lipaz aktivasyonu yapan Fosfotidilkolin’in bu etkisinin yanında hücre membranlarına deterjan etki yaparak lipolitik etkisinin arttırdığı ileri sürülmüştür. Rotunda (2004) Lipostabilin içinde fosfotidilkolinin yanı sıra bulunan deoksikolatın deterjan etkisi ile etken madde olabileceğini ileri sürmüştür (26). Submental yağ birikimlerinin azaltılması amacıyla bir gruba fosfotidilkolin ve sodyum deoksikolat diğer gruba sadece sodyum deoksikolat enjekte etmiş; iki grup arasında fark olmadığı göstermiştir (36). Hasengschwandtner (2006) 441 hastanın vücudundaki lokalize yağ birikimlerine fosfotidilkolin ve buflomedil enjekte etmiş, vakaların büyük kısmında lokalize yağda azalma tespit etmiştir (39).

On enjeksiyon yapılan grup 4B (tiratrikol ve L-karnitin) kontrol grubuyla karşılaştırınca tüm parametrelerde anlamlı farka sahip olduğu görüldü. Grup 5B ile sadece aralarında ağırlık açısından fark bulundu. Hasegawa (2009) yapmış olduğu vaka sunumunda bir hastasında bulunan multipl lipomlara fosfotidilkolin, L-karnitin, buflomedil ve lidokain enjekte etmiş. Klinik olarak hastada iyileşme gözlediğini belirtmiştir (35). Bizim çalışmamızda da on enjeksiyondan sonra fosfotidilkolin içeren karışım 3’de ve L-karnitin içeren karışım 4 ve karışım 6’da yağ dokusu ağırlık ve hacminin kontrol grubuna göre azaldığı gösterildi.

Yine aynı şekilde 10 enjeksiyon yapılan grup 6B (aminofilin, L-karnitin ve enginar ekstresi) ile kontrol grubu arasında tüm parametrelerde anlamlı fark bulundu, Grup 5B ile aralarında sadece hacim açısından anlamlı fark gösterildi.

Histopatolojik olarak, kontrol gruplarına göre tüm gruplarda hücre membranlarında litik aktivite ile hücre membran yapısının bozulduğu görülmektedir. Beş enjeksiyon yapılan gruplarda görülen fokal iğsi hücre görünümüleri on enjeksiyon yapılanlarda daha yaygın olarak görülmektedir. Rose (2005) lokalize yağ birikimleri olan hastaya fosfotidilkolin enjekte etmiş punch biopsiler almış ve hücre lizisini göstermiştir (27). Rittes (2006) tavşanların sırt bölgesindeki yağ yastığına fosfotidilkolin ya da serum fizyolojik enjekte etmiş. Serum fizyolojik grubunda da fosfotidilkolin grubundakilere benzer travmatik bulgular tespit etmiştir (40). Biz de 10 enjeksiyon yapılan kontrol grubunda çalışma gruplarına benzer yer yer fokal iğsi hücre görünümü tespit ettik (Resim 2). Bunun mezoterapi etki mekanizmalarından iğnenin yaptığı travmatik etki sonucunda oluştuğu düşünüldü.

Bechara (2007) ailesel benign lipomlu hastalara bir kez fosfotidilkolin enjekte etmiş; 4. saatte ve 10. günlerde biyopsi almış; 4. saatte yağ hücrelerin parçalandığını ve boyutlarının küçüldüğünü, 10. günde bu bulguların bütün alana yayıldığını göstermiştir (31). Hasenschwandtner (2007) abdomendeki lokalize yağ birikimini azaltmak için fosfotidilkolin, buflomedil ve B vitamini enjekte etmiş, histolojik bulguları tedaviden önce kısa bir süre sonra ve 3. gün, 10. gün, 4. hafta ve 8. haftada incelemiştir. Hücre lizisi, normal yağ doku görünümünün bozulması ve hücre boyutlarında azalmanın zamanla arttığını bildirmiştir (38). Biz sonuçları son enjeksiyondan 7 gün sonra değerlendirdik. Dolayısıyla etkinin tedavi sonrası zamanla ne şekilde değiştiği konusunda bir veri elde etmedik.

Caruso (2008) yağ hücre kültüründe aminofilin, yohimbin, isoproterenol, mellilotus'u ayrı ayrı ve ikili, üçlü kombinasyonlar şeklinde incelemiş; üçlü kombinasyonların ikili kombinasyonlara, ikili kombinasyonların da tek başına kullanıma göre üstün olduğunu ve ayrıca lidokainin karışımlardan etkisinin olmadığını göstermiştir (37). Bizim çalışmamızda tüm karışımlarda prokain kullandık ancak aynı karışımların prokain olmaksızın etkilerine bakılmadığı için bu konuda yorum yapamamaktayız.

Her yeni yöntem ve uygulamada olduğu gibi mezoterapinin yararlarını, güvenilirliğini, pratiğini ve standardizasyonunu değerlendirebilmek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (3). Bizim çalışmamızda kullanılan karışımlar literatürde klinik yada deneysel sonuçları bildirilen karışımlar değildir. Kullandığımız karışımlara Özmen ve arkadaşlarının kaynak gösterdiği internet adreslerinde bu karışımlar hakkında bilgi bulunmamaktadır (10). Bu nedenle bu karışımlar ampirik kabul edilebilir. Çalışmamızda ampirik karışımların 10 kez enjekte edildiklerinde yağ dokusu üzerinde travmanın neden olduğu etkilerin ötesinde lipolitik etkiler gözlenmiştir. Ancak bu etkinin kalıcı yada geçici olup olmadığını söyleyemeyiz. Çünkü tedavi tamamlandıktan sonra geç dönem sonuçları bulunmamaktadır. Etkinin tamamen topikal bir etki mi yoksa sistemik bir etki mi olduğunu söyleyemiyoruz. Çünkü vücut ağırlığı ve karşı taraf yağ yastıkçığı morfolojisi çalışılmadı. Yine güvenlik ve toksite açısından vücut ağırlığı başta olmak üzere histopatoloji ve kan biyokimya çalışmaları yapılmadı. Vücut ağırlığı ölçülmemiş olduğu için yağ yastıkçığı hacim ve ağırlıkları vücut ağırlığına göre düzeltilmeden karşılaştırıldı. Karşı yağ yastıkçığı verileri bulunmadığından topikal etkilerin daha duyarlı bir şekilde gösterilme şansı kullanılmadı.

Bizimle aynı deneysel modeli kullanan Salles ve arkadaşları ilk doğumunu yapmış tavşanların matür yağ dokusu üzerinde çalışmışlar (30). Bizim çalışmamız 3 aylık doğum yapmamış ve proliferasyon evresi devam eden (immatür) yağ dokusunda yapıldığı için histomorfometrik analizlerin yorumlanmasını zorlaştırdı. Burada elde edilen sonuçların matür yağ dokusu için genellenebileceği tartışılabilir.

6. SONUÇLAR

Mezoterapide kullanılan maddelerden ampirik karışımlar hazırladığımız zaman bu karışımların 5 kez enjeksiyonla yağ dokusu üzerinde belirgin bir etkinliği gözlenmezken 10 kez enjekte edilmelerinde enjekte edilen alanda yağ dokusu üzerinde lipolitik etki gösterdiğini bulduk. Ancak bulgularımız bu etkinin öngörülebilir, kalıcı ve sistemik etkiden arınmış olduğunu göstermemektedir.

Bu ampirik karışımlar arasında mezoglikan ve benzopiran içeren karışım diğerlerine göre daha etkin bulunmuştur.

7. ÖZET

Mezoterapide kullanılan 14 madde ile hazırlanan 6 ampirik karışım tavşanlara 5 ve 10 kez enjekte edilerek son enjeksiyondan 7 gün sonra yağ yastıkçık ağırlığı, yağ yastıkçık hacmi, yağ hücre sayısı ve yağ hücre çapı ölçüldü. Beş kez enjeksiyon yapılan deney grupları kontrol grubundan farklı bulunmazken 10 kez enjeksiyon yapılan tüm deney gruplarında yağ yastıkçık hacim ve ağırlığı kontrol grubuna göre düşük, yağ hücresi sayısı kontrol grubuna göre daha büyük ve yağ hücresi çapı daha küçük bulundu. Yağ yastıkçık hacim ve ağırlığı birlikte değerlendirildiğinde deney grupları arasında sadece mezoglikan ve benzopiran içeren karışım ile kafein ve buflomedil içeren karışım arasında birinci karışımın daha etkin olduğuna işaret eden bir fark görüldü. Elde edilen etkilerin öngörülebilir, kalıcı ve sadece topikal olup olmadığı sorularına bu çalışmada cevap bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Mezoterapi, Mezoterpi ile Lipoliz, Mezoterapi mekanizmaları, Yağ Hücresi

8. SUMMARY

Six empirical mixtures prepared from the combinations of 14 substances used in mesotherapy were injected into the fat pads of rabbits either 5 or 10 times. Five times injections of any of these mixtures did not cause any significant change in the injected fat pads. When these mixtures were injected 10 times, all of them cause a reduction in fat pad volume and weight, and fat cell diameter, and an increase in the number of fat cells compared to the control group.

The questions of whether these results are predictable, permanent and purely topical are not answered.

9. KAYNAKLAR

- 1) Tanrıku L. Mesotherapy: Medical Education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:272-5
- 2) Gökdemir G. Has the Effect of Mesotherapy Been Proved? *Türkderm* 2009; 43(1):12-6
- 3) Bishara S, Atiyeh AE. Cosmetic Mesotherapy: Between Scientific Evidence, Science Fiction, and Lucrative Business. *Aesth Plast Surg* 2008; 32:842-9
- 4) Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and Phosphatidylcholine Injections: Historical Clarification. *Dermatol Surg* 2006; 32:465-80
- 5) Kalil A. Aesthetic mesotherapy: The US Approach and Contribution. *Cosmet Dermatol* 2006; 19:753-8
- 6) Doerr TD. Lipoplasty of the Face and Neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:228-32
- 7) Matarasso A, Pfeifer TM. Mesotherapy for Body Contouring 2005; 115:1420-5
- 8) Gryskiewicz JM, Adams WP. Plastic Surgeons Rate the "Hot Topics" *Aesth Surg J.* 2006; 26:479-484
- 9) Rohrich RJ. Mesotherapy: What Is It? Does It Work? *Plast Reconstr Surg* 2005; 115:1425
- 10) Özmen S, Demir HY, Yavuzer R, Atabay K. Alternatif Estetik Uygulamaları-1: Mezoterapi. *Türk Plast Rekonst Est Cer Derg* 2005; 13(3):195-201
- 11) Rohrich RJ, Janis JE, Reisman NR. Use of Off-Label and Non-Approved Drugs and Devices in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:241-3
- 12) Strahan JE, Cohen JL, Chorny JA. Granuloma Annulare as a Complication of Mesotherapy: A Case Report. *Dermatol Surg* 2008; 34:836-8
- 13) Rotunda AM, Avram MM, Avram A. A Cellulite: Is There a Role for Injectables? *J Cosmet Lazer Ther* 2005;7:147-54
- 14) Khenazian S. Facial Cutaneous Ulcers Following Mesotherapy. *Dermatol Surg* 2008; 34:832-5
- 15) Çevik C, Cantaner N, Turhan T, Gögüs N, Turhan M. Serum Kolinesterazlarının Serum Lipidleri ile İlişkilerinin Prokain İnhibisyonu ile Araştırılması. *Turk J Resc Med Sci* 1991; 9:349-55
- 16) Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji kitabı 8. basım Hacettepe Taş cilt1-2
- 17) Goldman MP, Bacci PA, Leibaschoff G, Hexel D, Angelini F. Cellulite Pathophysiology and Treatment. 13:978-0-8247-2985-1 New York: Taylor and Francis Group, 2006:183-97
- 18) Hazan E, Uğurlu B, Metin K, Saydam N, Silistreli E, Sarıosmanoğlu N ve ark. The Effects of L-Carnitine as an Additive in Cardioplajic Solutions for Myocardial Protection. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 10:131-134
- 19) Hasengschwandtner F. Phosphatidylcholine Treatment to Induce Lipolysis. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4(4):308-13
- 20) Giandomenico AR, Cerniglia GE, Blaglow JE, Stevens CW, Koch CJ. The Importance of Sodium Pyruvate in Assessing Damage. *Free Radic Biol Med* 1997; 23(3):426-34
- 21) Gianese SF, Coccheri S. A Placebo-controlled, Double-blind Study of Mesoglycan in the Treatment of Chronic Venous Ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:365-72
- 22) Rittes PG. The Use of Phosphatidylcholine for Correction of Lower Lid Bulding Due to Prominent Fat Pads. *Dermatol Surg* 2001; 27:391-2
- 23) Hexel D, Serra M, Mazzuco R, Dal'Forno T, Zechmeister D. Phosphatidylcholine in the Treatment of Localized Fat. *J Drugs Dermatol* 2003; 2:511-8
- 24) Rittes PG. The Use of Phosphatidylcholine for Correction of Localized Fat Deposits. *Aesthet Plast Surg* 2003; 27:315-8

- 25) Ablon G, Rotunda AM. Treatment of Lower Eyelid Fat Pads Using Phosphatidylcholine: Clinical trial and review. *Dermatol Surg* 2004; 30:422-7
- 26) Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent Effects of Sodium Deoxycholate Are Major Feature of an Injectable Phosphatidylcholine Formulation Used for Localized Fat Dissolution. *Dermatol Surg* 2004; 30:1001-8
- 27) Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7:17-9
- 28) Rotunda AM, Ablon G, Kolodney M. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:973-8
- 29) Treacy PJ, Goldenberg DJ. Use of Phosphatidylcholine for the correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Cosmet Laser Ther*. 2006; 8:129-32
- 30) Salles AG, Valler CS, Ferreira MC. Histologic Response to Injected Phosphatidylcholine in Fat Tissue: Experimental Study in a New Rabbit Model. *Aesth Plast Surg* 2006; 30:479-84
- 31) Bechara FG, Michael S, Hoffmann DS, Altmeyer P, Stücker M. Fat Tissue after Lipolysis of Lipomas: A histopathological and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 2007; 34:552-7
- 32) Petrovic SS, Wolkart G, Höfler G, Neuhhold N, Freisinger F, Brunner F. Tissue-Toxic Effects of Phosphatidylcholine/Deoxycholate after Subcutaneous Injection for Fat Dissolution in Rats and a Human Volunteer. *Dermatol Surg* 2008; 34:529-43
- 33) Salti G, Ghersetich I, Tantussi F, Bovani B, Lotti T. Phosphatidylcholine and Sodium Deoxycholate in the Treatment of Localized Fat: A Double-Blind, Randomized Study. *Dermatol Surg* 2008; 34:60-6
- 34) Gupta A, Loboeki C, Sing S, Robertson M, Akadiri OA, Malhotra G et al. Actions and Comparative Efficacy of Phosphatidylcholine Formulation and Isolated Sodium Deoxycholate for Different Cell Types. *Aesth Plast Surg* 2009; 33:346-52
- 35) Hasegawa T, Matsukura T, Ikeda S. Mesotherapy for Benign Symmetric Lipomatosis. *Aesth Plast Surg* 2009; 9:374-8
- 36) Rotunda AM, Weiss SR, Rivkin LS. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Subcutaneously Injected Deoxycholate Versus a Phosphatidylcholine-Deoxycholate Combination for the Reduction of Submental Fat. *Dermatol Surg* 2009; 35(5):792-803
- 37) Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An Evaluation of Mesotherapy Solutions for Inducing Lipolysis and Treating Cellulite. *J Plast Reconstr Aesth Surg*. 2008; 61:1321-4
- 38) Hasengschwandtner F, Furtmueller F, Spanbauer M, Silye R. Detailed Documentation of One Lipolysis Treatment: Blood Values, Histology and Ultrasound Findings. *Aesth Plast Surg J* 2007; 27:204-11
- 39) Hasengschwandtner F. Injection Lipolysis for Effective Reduction of Localized Fat in Place of Minor Surgical Lipoplasty. *Aesthet Surg J* 2006; 26:125-30
- 40) Rittes PG, Rittes JC, Amary MFC. Injection of Phosphatidylcholine in Fat Tissue: Experimental Study of Local Action in Rabbits. *Aesth Plast Surg* 2006; 30:474-8
- 41) American Society for Dermatologic Surgery Emerging Technology Report Mesotherapy. 2005;1-3
- 42) Ergün A. Adipose Tissue and the Adipocyte. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:412-20
- 43) Kamel AF, Norgen S, Strigard K, Thörne A, Fakhrairad H, Gali J, et al. Age-Dependent Regulation of Lipogenesis in Human and Rat Adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4601-6
- 44) Brown SA. Chemical Anarchy. *Aesth Surg J* 2006; 26(1):95-8

- 45) Goldman MP. Sodium Tetradecyl Sulfate for Sclerotherapy Treatment of Veins: Is Compounding Pharmacy Solution Safe? *Am Socie for Dermatol Surg.* 2004; 30:1454-6
- 46) Demirel HC, Yaman Ö. Dietary Supplements Which are Used Illegally IN Andrological Diseases. *Türk Ürol Derg* 2007; 33(4):421-8
- 47) Vedamurthy M. Mesotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73:60-2
- 48) Lee DP, Chang SE. Letter to the Subcutaneous Nodules Showing Fat Necrosis Owing to Mesotherapy. *Dermatol Surg* 2005; 31:250-1
- 49) Hunstad JP, Souza MD. Review of “ The Lipodissolve Technique: Clinical Experience” *Clin Plast Surg.* 2009; 36:223-6
- 50) Duncan DI, Chubaty R. Clinical Safty Data and Standarts of Practive for Incection Lipolysis: A Retrospective Study. *Aesth Surg J.* 2006; 5:575-85.
- 51) Strahan J.E., Cohen J.L, Chorny J.A, Granuloma Annulare as a Complication of Mesotherapy: A Case Report, *Dermatol Surg.* 2008; 34: 836-38
- 52) Duncan DI, Palmer M. Fat Reduction Using Phosphatidylcoline/Sodium Deoxycholate Injections: Standart of Practice. *Aesth Plast Surg* 2008; 32:858–72.
- 53) Hardman M.J, Hull D., Blood Flow and Fatty Acid Release by Cervical Adipose Tissue of Rabbits, *J. Physiol.* 1973; 235: 1-8.