T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEZOTERAPİ SOLÜSYONLARININ ÜRETİMİ

Fatmanur KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Didem BALKANLI

Ocak, 2024

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEZOTERAPİ SOLÜSYONLARININ ÜRETİMİ

Fatmanur KAYA tarafından hazırlanan tez çalışması 05.02.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Didem BALKANLI
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Didem BALKANLI, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr. Öğr. Üyesi Benan İNAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Mümine Melek Erol TAYGUN, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Didem BALKANLI sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Mezoterapi Solüsyonlarının Üretimi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Fatmanur KAYA

İmza

Bu çalışma, “TÜBİTAK 1501 Sanayi Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı - 3220211” numaralı projesi ve Biopark Medikal tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Ciddi bir emek ve özveri ile hazırladığım yüksek lisans tezimi tamamlamanın heyecanını ve gururunu yaşıyorum. Bendenize yardımlarını esirgememiş ve teşvik etmiş insanlara teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle danışmanlığımı üstlenen, çalışmamda bana yön gösteren ve desteklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Didem BALKANLI'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bilgileriyle ışık tutan, yüreklendirici sözleriyle bana akademik yolda yürüme şevki kazandıran Yıldız Teknik Üniversitesi Biyomühendislik bölümündeki tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Bana sağladığı akademik bilgi birikimi, metodolojik rehberlik ve çalışmalarımın her aşamasında gösterdiğiniz sabır ve anlayış sayesinde, çalışmalarımı başarıyla tamamlama fırsatını sağlayan TÜBİTAK 1501 proje danışmanım Sayın Prof. Dr. Ercüment KARASULU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bana bu alanda çalışma fırsatı sunan, çalışmalarım sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Biopark Medikal Yönetim Kurulu Başkanımız Sayın Mustafa ADANIR'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanı sıra, tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen arkadaşlarıma ve sevdiklerime de teşekkür etmek istiyorum.

En içten dileklerimle.

Fatmanur KAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **iv**
KISALTMA LİSTESİ **viii**
ŞEKİL LİSTESİ **ix**
TABLO LİSTESİ **x**
ÖZET **xi**
ABSTRACT **xii**
1 GİRİŞ **13**
1.1 Mezoterapi 13
1.1.1 Mezoterapi Tarihçesi 2
1.1.2 Ülkemizde Mezoterapi 3
1.2 Mezoterapi Pazarı 5
1.3 Mezoterapi Uygulama Alanları 7
1.3.1 Cilt Gençleştirme 7
1.3.2 Saç Dökülmesi (Alopesi) 7
1.3.3 Selülit Tedavisi 8
1.3.4 Leke ve Pigmentasyon Tedavisi 9
1.3.5 Gözaltı Morlukları 9
1.3.6 Yara İyileşmesi 9
1.3.7 Antioksidan Tedavi 9
1.4 Mezoterapi Enjeksiyon Teknikleri 9
1.4.1 Mikro-Papüler Tekniği 9
1.4.2 Doğrusal Açma Tekniği 10
1.4.3 Çapraz Tarama Tekniği 10
1.4.4 Yelpazeleme Tekniği 11
1.5 Mezoterapi Kullanılan Aletler 13
1.5.1 İğneler 13
1.5.2 Enjeksiyon Tabancaları 13
1.5.3 Mikroenjeksiyon Sistemleri 14
1.5.4 Mezoterapi Kalemleri 14
1.5.5 Vakumlu Cihazlar 14
1.6 Mezoterapi Protokolleri 15
1.6.1 Cilt Yenileme Protokolü 15
1.6.2 Saç Dökülmesi Protokolü 15

1.6.3 Selülit Tedavisi Protokolü 15
1.6.4 Vücut Şekillendirme Protokolü 16
1.7 Mezoterapi Tedavi Süreci 16
1.8 Derinin Özellikleri 17
1.8.1 Göz Çevresi Derisi 19
1.8.2 Saç Derisi 19
1.9 Deri Hastalıkları 20
1.10 Glagau Kırışıklık Ölçeği 21
1.11 Mezoterapide Klinik Çalışmalar 22
1.11.1 Tedavi Güvenliği 27
1.11.2 Yan Etkiler ve Komplikasyonlar 28
1.12 Mezoterapide Aktif Maddelerinin Seçimi 29
1.13 Mezoterapi Solüsyonlarında Aktif Maddeler 32
1.13.1 Cilt Sorunlarına Göre Aktif Maddeler 32
1.13.1.1 Anti-Aging ve Cilt Yenileme 32
1.13.1.2 Akne Tedavisi 32
1.13.1.3 Pigmentasyon Sorunları 32
1.13.1.4 Saç Dökülmesi 33
1.13.1.5 Selülit Tedavisi 33
1.14 Tezin Amacı 33
1.15 Orjinal Katkı 34
2 MATERYAL & METOT **35**
2.1 Materyal 35
2.1.1 Mezoterapi Solüsyonlarındaki Aktif Maddelerin Özellikleri 35
2.1.1.1 Hiyaluronik Asit 35
2.1.1.2 Peptitler 36
2.1.1.3 Vitaminler 36
2.1.1.4 Amino Asitler 37
2.1.1.5 Kafein 37
2.1.1.6 Bitki Ekstreleri 38
2.2 Metot 38
2.2.1 Formülasyon Çalışmaları 38
2.2.2 Mezoterapi Solüsyonu Üretimi 39
2.2.3 Mezoterapi Solüsyonları Üretim Akışı 40
2.2.4 Mezoterapi Formülasyonunda Analizler 41

2.2.4.1 Fizikokimyasal Analizler 41
2.2.4.2 pH Değeri 42
2.2.4.3 Viskozite Değeri 42
2.2.4.4 Biyouyumluluk Testleri – ISO 10993 43
2.2.4.4.1 Sitotoksisite Testi 43
2.2.4.4.2 İrritasyon Testi 45
2.2.4.4.3 Sensitizasyon Testi 47
2.2.4.4.4 Hemolitik Etki Testi 49
2.2.4.5 Miktar Tayini 49
2.2.4.5.1 LC-MS/MS (Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektrometrisi) 50
2.2.4.6 Stabilite Çalışmaları 51
3 BULGULAR **52**
3.1 Mezoterapi Formülasyonunda Analizler 52
3.1.1 Fizikokimyasal Analizler 52
3.1.1.1 pH Değeri 52
3.1.1.2 Viskozite Değeri 53
3.1.2 Biyouyumluluk Testleri – ISO 10993 53
3.1.2.1 Sitotoksisite Testi 53
3.1.2.2 İrritasyon Testi 54
3.1.2.3 Sensitizasyon Testi 55
3.1.2.4 Hemolitik Etki Testi 56
3.1.3 Miktar Tayini 56
3.1.3.1 LC-MS/MS ile Vitaminlerin Miktar Tayini 56
3.1.3.2 LC-MS/MS ile Amino Asit Miktar Tayini 57
3.1.3.3 Formülasyona Ait Diğer Miktar Tayini Analizleri 58
3.1.4 Stabilite Çalışmaları 59
4 SONUÇ **60**
KAYNAKÇA **61**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **65**

KISALTMA LİSTESİ

TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
DMAE	Dimetilaminoethanol
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektrometrisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Dr. Pistor ve ilk mezoterapi araçları **3**
Şekil 1.2 Mezoterapi pazarı 2016 – 2028 ..... **5**
Şekil 1.3 Dökülme süreci **8**
Şekil 1.4 Mikro-papüler tekniği **10**
Şekil 1.5 Doğrusal açma tekniği **10**
Şekil 1.6 Çapraz tarama tekniği **11**
Şekil 1.7 Yelpazeleme tekniği **11**
Şekil 1.8 Mezoterapi iğneleri **13**
Şekil 1.9 Mezoterapi tabancası **14**
Şekil 1.10 Deri ve saç folikülünün katmanlar **18**
Şekil 1.11 Glagau kırışıkları ölçeği **22**
Şekil 1.12 Mezoterapi ve minoksidil grubu (gruplar arası) arasında dermoskopik parametreler kullanılarak sonuç analizi **24**
Şekil 1.13 Mezoterapi ve minoksidil grubu (gruplar arası) arasında trichoscan parametreleri kullanilarak sonuç analizi **25**
Şekil 1.14 Tedavi sırasında kaz ayağı ortalama derin kırışıklıkların azalması **26**
Şekil 1.15 Tedavi sırasında gözenek boyutunda küçülme **26**
Şekil 2.1 Mezoterapi solüsyonlari üretim akış şeması **41**
Şekil 2.2 Deney hayvanlarında uygulama bölgeleri **48**
Şekil 2.3 Bir LC-MS/MS kurulumunun örnek grafik diyagramı **51**
Şekil 3.1 Rotasyonel Viskozimetre Cihazı (Lamy) **53**
Şekil 3.2 Formül A ve Formül B sitotoksisite test sonuçları **53**
Şekil 3.3 Formül A ve Formül B irritasyon test sonuçları **54**
Şekil 3.4 Formül A ve Formül B sensitizasyon test sonuçları **55**
Şekil 3.5 Formül A ve Formül B hemolitik etki test sonuçları **56**
Şekil 3.6 Geliştirilmiş LC-MS/MS yöntemi ile suda çözünen vitaminlerin tespiti **57**
Şekil 3.7 Geliştirilmiş LC-MS/MS yöntemi ile amino asit tespiti **58**
Şekil 3.8 Tibbi cihazlarda stabilite ortam koşulları **59**

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 ISO 10993'e göre sitotoksisite metodu **.....44**
Tablo 2.2 Cilt reaksiyonu için puanlama sistemi **.....47**
Tablo 2.3 Birincil veya kümülatif tahriş indeksi kategorileri **.....47**
Tablo 2.4 Deri içi indükleme fazı . **.....48**

ÖZET

Mezoterapi Solüsyonlarının Üretimi

Fatmanur KAYA

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Didem BALKANLI

Fransa'da 1950'lerde keşfedilen mezoterapi; tedavi edilmesi gereken bölgeye başta hiyalüronik asit olmak üzere ilaç, vitamin veya mineral gibi ihtiyaç olan etken maddenin enjekte edilme yöntemidir. Estetik tıpta şaşırtıcı derecede etkili bir tekniktir. Bunun nedeni diğer invaziv olmayan tedavilerin nüfuz edemediği cilt katmanlarını tedavi edebilmesidir. Başarılı tedavi sonuçlarının etkisiyle, küresel mezoterapi pazarının 2021'den 2028'e kadar yıllık %14,4'lük bir bileşik büyüme oranında büyümesi ve 2028 yılına kadar 1,0 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir. Günümüzde mezoterapi tedavisi lipoliz, yüz gençleştirme ve alopesi gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Uygulanan bölgeye göre mezoterapi solüsyonlarının içerikleri birbirinden farklıdır. Aynı endikasyon için tercih edilen karışımlar klinikten kliniğe değişebilmektedir. Bu çalışmada; mezoterapi solüsyonlarının formülasyon geliştirilme süreci ve sağlık sektöründeki yeri değerlendirilmiştir. Geliştirilen saç ve göz çevresi mezoterapi solüsyonlarına ait nihai formülasyonların fizikokimyasal analizleri, biyouyumluluk analizleri ve stabilite çalışmaları değerlendirilmiştir. Biyouyumluluk testlerinin değerlendirmeleri sonucunda ürünün herhangi bir alerjik ve toksik bir etkiye rastlanmadığı ve biyouyumlu olarak kabul edileceği kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak miktar tayini analiz sonuçlarında ise; reçete oranlarının nihai üründe etkinliğini koruduğu kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mezoterapi, Dermatoloji, Farmasötik Teknoloji, Hiyalüronik Asit

ABSTRACT

Production of Mesotherapy Solutions

Fatmanur KAYA

Department of Bioengineering

Master of Science

Supervisor: Prof. Dr. Didem BALKANLI

Mesotherapy discovered in France in the 1950s; It is a method of injecting the active substance required, such as drugs, vitamins or minerals, especially hyaluronic acid, which should be treated. It is a surprisingly effective technique in aesthetic medicine. This is because other non -invasive treatments cannot penetrate skin layers. Under the effect of successful treatment, the global mesotherapy market is expected to grow from 2021 to 2028 at a compound growth rate of 14.4 %and reach US $ 1.0 billion by 2028. Today, mesotherapy treatment is used in the treatment of many diseases such as lipolysis, facial rejuvenation and alopecia. The contents of the mesotherapy solutions are different from each other according to the area applied. The preferred mixtures for the same indication may vary from clinical to clinic. In this study; The formulation development process of mesotherapy solutions and the place in the health sector were evaluated. Physicochemical analyzes, biocomposition analysis and stability studies of the final formulations of the mesotherapy solutions around the hair and eye area were evaluated. As a result of the evaluations of the biocompatibility tests, it has been proven that the product does not have any allergic and toxic effects and will be considered biocompatible. In addition, quantity determination is in the analysis results; The prescription rates have been proven to remain effective in the final product.

Keywords: Mesotherapy, Dermatology, Pharmaceutical Technology, Hyaluronic Acid

1
GİRİŞ

1.1 Mezoterapi

Mezoterapi, cilt, saç veya vücut tedavilerinde kullanılan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde, cilt altına veya cilt yüzeyine enjekte edilen aktif maddelerin doğrudan hedef bölgeye iletilmesi amaçlanmaktadır. Yunanca orta anlamına gelen "mesos" ve tedavi anlamına gelen "therapia" kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Mezoterapi, Fransız doktor Michel Pistor tarafından 1952 yılında geliştirilmiştir. Mezoterapi tedavi yöntemi, uzman bir sağlık profesyoneli tarafından uygulanmalı ve kişinin bireysel durumu değerlendirilerek en uygun tedavi protokolü belirlenmelidir [1].

Mezoterapinin temel prensipleri şunlardır [2]:

1. **Hedefe Yönelik Tedavi:** Mezoterapide, aktif maddelerin doğrudan tedavi edilmesi gereken bölgeye iletilmesi hedeflenmektedir. Bu, etkili sonuçlar elde etmek için aktif maddelerin doğru derinliğe ve bölgeye enjekte edilmesini sağlamaktadır.
2. **Minimal İnvazivlik:** Mezoterapi, minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. İğnelerin kalınlığı genellikle incedir ve enjeksiyonlar genellikle ağrı veya rahatsızlık hissi minimal seviyede olacak şekilde uygulanmaktadır.
3. **Aktif Madde Seçimi:** Mezoterapide kullanılan aktif maddeler, tedavi edilecek duruma ve amaçlanan sonuca bağlı olarak seçilir. Bu aktif maddeler genellikle vitaminler, mineraller, amino asitler, hyaluronik asit, büyüme faktörleri gibi bileşenlerdir.
4. **Kişiselleştirilmiş Tedavi Protokolleri:** Mezoterapi tedavisi her bireyin ihtiyaçlarına ve tedavi edilecek duruma göre uyarlanabilmektedir. Mesotherapy protokolleri, tedavi sıklığı, aktif madde dozajı ve enjeksiyon derinliği gibi faktörleri içerir. Bu şekilde, her bireye özgü bir tedavi yaklaşımı sağlanabilmektedir.

5. **Tedavi ve Bakım Sürekliliği:** Mezoterapinin etkili sonuçlar elde etmek için genellikle bir dizi seans gerektirdiği unutulmamalıdır. İlk aşamada daha sık seanslar planlanabilirken, daha sonra bakım amaçlı daha düzenli aralıklarla seanslar yapılabilir.

1.1.1 Mezoterapi Tarihçesi

Mezoterapi, Fransız doktor Michel Pistor tarafından 1952 yılında geliştirilmiştir. Pistor, mezoterapiyi cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılacak etkili bir yöntem olarak ortaya atmıştır. Keşfettiği bu teknikten dolayı Pistor'a, Fransa'da önemli başarılara imza atan ve ulusal kahramanlar olarak kabul edilen kişilere verilen en yüksek ödül olan Onur Lejyonu (“Legion d'honneur”) verilmiştir [3].

Mezoterapinin kökenleri, Pistor'un çalışmalarına dayanmaktadır. O, özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan bir enjeksiyon yöntemi olan "multivet" tekniğini geliştirmiştir. Bu teknik, ilaçları deri altına enjekte ederek lokal etki elde etmeyi amaçlamaktadır [3].

Pistor, mezoterapinin temel prensiplerini oluşturarak bu yöntemi daha da geliştirmiştir. Mezoterapinin amacı, aktif maddelerin doğrudan cilt altına veya cilt yüzeyine enjekte edilerek tedavi edilmesi gereken bölgeye iletilmesini sağlamaktır. Bu sayede, ilaçların daha etkili ve hedefe yönelik bir şekilde kullanılması hedeflenmektedir [3] (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Dr. Pistor ve ilk mezoterapi araçları [2]

Mezoterapi, ilk olarak cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmış olsa da zamanla farklı alanlarda da uygulanmaya başlanmıştır. Cilt gençleştirme, saç dökülmesi tedavisi, selülit azaltma, leke tedavisi, yara iyileşmesi gibi çeşitli alanlarda mezoterapi popüler hale gelmiştir [2].

Mezoterapinin tarihçesi, Pistor'un çalışmalarının ardından giderek gelişmiş ve yaygınlaşmıştır. Bugün mezoterapi, dünya genelinde birçok ülkede uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Uzmanlar, mezoterapinin etkinliği, güvenilirliği ve potansiyel endikasyonları hakkında daha fazla bilgi sağlamak için klinik çalışmalar ve araştırmalar yapmaktadır [1].

Mezoterapi, teknolojinin ilerlemesiyle birlikte daha da geliştirilmekte ve aktif maddelerin daha hassas bir şekilde enjekte edilmesini sağlayan enjeksiyon sistemleri kullanılmaktadır. Ancak, mezoterapinin etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için deneyimli bir sağlık profesyoneli tarafından yapılması önemlidir.

1.1.2 Ülkemizde Mezoterapi

Ülkemizde 2014 yılına kadar çok fazla aktif uygulayıcısı ve sertifikalı hekimi olmayan mezoterapi 04.02.2014 tarihli ve 28903 sayılı Resmî Gazete‘de yayımlanan “Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği’’ ve 27.10.2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete‘de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı

Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne dayanarak Sağlık Bakanlığı tarafından yetki verilen üniversite ve araştırma hastaneleri bünyesinde kurulan eğitim merkezlerinde tıp doktoru ve diş hekimlerine yönelik sertifikalı eğitim programı olarak verilmeye başlanmıştır [4].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), tıbbi cihazların kullanımı ve satışıyla ilgili düzenlemeleri yapan resmi bir kurumdur. Mezoterapi solüsyonları da tıbbi cihaz kategorisinde yer aldığından, TİTCK tarafından belirlenen kurallar ve yönetmelikler çerçevesinde denetlenmektedir [5].

TİTCK'ya göre mezoterapi; mikro enjeksiyon yoluyla vitamin, aminoasit, mineral, enzim ve bazı beşeri tıbbi ürünlerin karışım haline getirilerek mezoderme enjekte edilme işlemidir [5].

Tıbbi cihaz; insanda kullanıldıklarında aslî fonksiyonunu farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde [5];

- Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi ya da
- Yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi ya da
- Anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması veyahut
- Doğum kontrolü amacıyla

kullanılmak üzere imal edilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, imalatçısı tarafından özellikle tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere imal edilmiş ve tıbbi cihazın amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan yazılımlar da dahil, her türlü araç, alet, teçhizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeleridir.

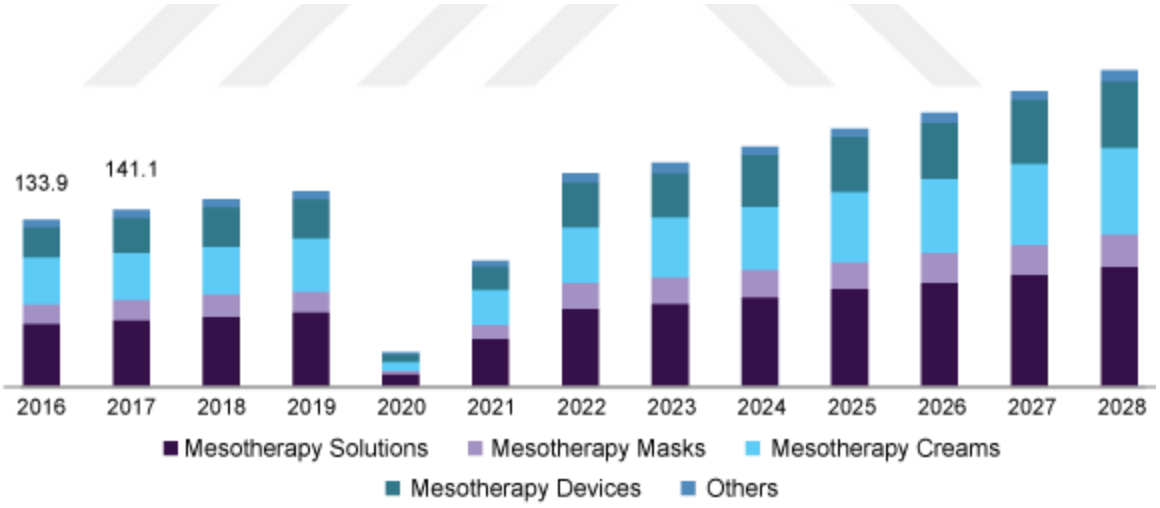
TİTCK, tıbbi cihazların içeriklerini, etiketlemelerini, reklamlarını ve satışını denetlemektedir. Mezoterapi solüsyonlarında kullanılan aktif bileşenlerin, TİTCK'nın belirlediği kurallara ve izin verilen aktif bileşenler listesine uygun olması gerekmektedir. TİTCK, tıbbi cihazların kayıt altına alınması, etiketleme gereklilikleri, reklam standartları ve güvenlik değerlendirmeleri gibi konularda yönetmelikler yayımlamaktadır.

Bu nedenle, mezoterapi solüsyonları üreten veya satan firmaların TİTCK'nın belirlediği kurallara ve yönetmeliklere uygun olması ve gerekli izin ve kayıtları yapması gerekmektedir. Ayrıca, TİTCK'nın denetimleri doğrultusunda ürünlerin güvenlik ve kalite standartlarına uygunluğu da kontrol edilir.

Mezoterapi uygulamaları ise, mezoterapi solüsyonlarının kullanıldığı estetik ve dermatoloji merkezleri, klinikler veya hekimler tarafından gerçekleştirilir. Bu uygulamalar hekimlerin mesleki etik kurallarına, tıbbi uygulama standartlarına ve hijyenik koşullara uygun olarak yapılmalıdır.

1.2 Mezoterapi Pazarı

Küresel mezoterapi pazar büyüklüğünün 2020'de 98,9 milyon ABD Doları değerinde olduğu ve 2021'den 2028'e kadar %14,4'lük yıllık bileşik büyüme oranı ile büyümesi beklenmektedir. Mezoterapi pazarın büyümesine, görünüşe önem veren orta yaşlı nüfusun artması, mezoterapi tedavileri sunan kliniklerinin sayısının artması ve büyüyen medikal turizm katkıda bulunmaktadır [6] (Şekil 1.2.).



Şekil 1.2 Mezoterapi pazarı 2016 – 2028 [6]

Prosedürün non-invaziv doğası ve nispeten düşük tedavi maliyetleri,m ezoterapinin benimsenmesini artıran önemli faktörlerdir. Dermatoloji kliniklerinde kalifiye ve eğitimli profesyonellerin sayısı tüm büyük ülkelerde artmaktadır. Ayrıca mezoterapi kursu veren enstitü sayısındaki artış ve International Society of Mezotherapy'nin üyelerine doğru eğitim verme çabaları son yıllarda etkili sonuçlar alınmasına ve piyasadaki mezoterapi senaryosunun iyileşmesine neden olmuştur.

Büyüyen yaşlanma endişeleri, iklim koşulları, yaşam tarzı değişiklikleri ve stres, mezoterapi gibi prosedürlere olan talebin artmasından sorumludur. 15-65 yaş grubundaki nüfus, toplam nüfusun yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Artan harcanabilir gelir ve estetik görünüme ilişkin artan farkındalık, tüketici trafiğindeki artışı desteklemektedir. Ayrıca, üretici firmaların ve tedarikçilerin geniş dağıtım ağı, pazar büyümesini daha da destekleyen ürün ve cihazların bulunabilirliğini sağlamaktadır [6].

2020'de yaşlanma karşıtı segment, fiziksel görünüme önem veren artan orta yaşlı nüfus, artan harcanabilir gelirler ve mezoterapi prosedürlerinin artan satın alınabilirliği nedeniyle pazara hâkim oldu ve %38,0 ile en büyük gelir payını oluşturmuştur. Ayrıca, üretim şirketlerinin ileriye dönük ürünler ve cihazlar sağlamak için Ar-Ge'ye daha fazla odaklanması pazarın büyümesini daha da ileriye taşımaktadır. Uygulamaya bağlı olarak, pazar ayrıca yaşlanma karşıtı, yüz gençleştirme, akne ve yara izi tedavisi, çatlaklar, yağ kaybı, saç dökülmesi ve diğerlerine ayrılmıştır [6].
Ayrıca, yüz gençleştirme segmentinin, farkındalık ve erişilebilirlikteki artış göz önüne alındığında, tahmin süresi boyunca en hızlı şekilde büyümesi beklenmektedir.

Dermatoloji ve kozmetik klinikleri segmenti pazara hâkim oldu ve 2020'de %63,8 ile en büyük gelir payına sahip olmuştur. Mezoterapi farkındalığının ve benimsenmesinin artması, mezoterapi hizmeti sunan profesyonellerin ve muayenehanelerin sayısında da artışa yol açmaktadır. Artan satın alınabilirlik ve daha hızlı ayakta tedavi prosedürleri, dolayısıyla kliniklerinin sayısında artışa neden olmuştur [6].

2020 yılında Avrupa, yerel üreticilerin artması, artan orta yaşlı nüfus, estetik görünüme yönelik artan endişe ve bölgedeki en yaygın sorunlardan biri olan saç dökülmesi nedeniyle pazara hâkim oldu ve %37,9 ile en büyük gelir payını elinde tutmuştur. Bölgedeki imalatçı firmaların sürekli Ar-Ge, geniş dağıtım ağı ve eğitim merkezleri, pazarın büyümesini daha da ileriye taşımaktadır. Bölgedeki firmalardan bazıları Mesoskinline, Dermoaroma, Fusion Meso, Toskani Cosmetics, Perse Belle, Dermaqual, Mesoestetic ve Messoessence'dir [6].

Sonuç olarak, mezoterapi pazarı estetik ve kozmetik sektöründe önemli bir büyüme potansiyeline sahip olan dinamik bir pazardır. Artan talep, yenilikçi ürünlerin ve hizmetlerin geliştirilmesini teşvik etmektedir. Ancak, rekabetin artması ve düzenleyici gerekliliklerin karşılanması, pazara girmek isteyen oyuncular için bazı zorluklar da beraberinde getirebilir.

1.3 Mezoterapi Uygulama Alanları

Mezoterapi, genellikle estetik ve dermatoloji alanında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bunların yanı sıra; akut ve kronik ağrı, spor yaralanmaları, çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde de kullanılır. Aşağıda mezoterapinin yaygın olarak kullanıldığı alanlardan bazıları yer almaktadır [7,1]:

1.3.1 Cilt Gençleştirme: Mezoterapi, ciltteki yaşlanma belirtilerini azaltmaya ve cildin genç ve canlı görünmesini sağlamaya yardımcı olabilir. Kolajen ve elastin üretimini artırarak ciltte sıkılık ve elastikiyet sağlayabilir.

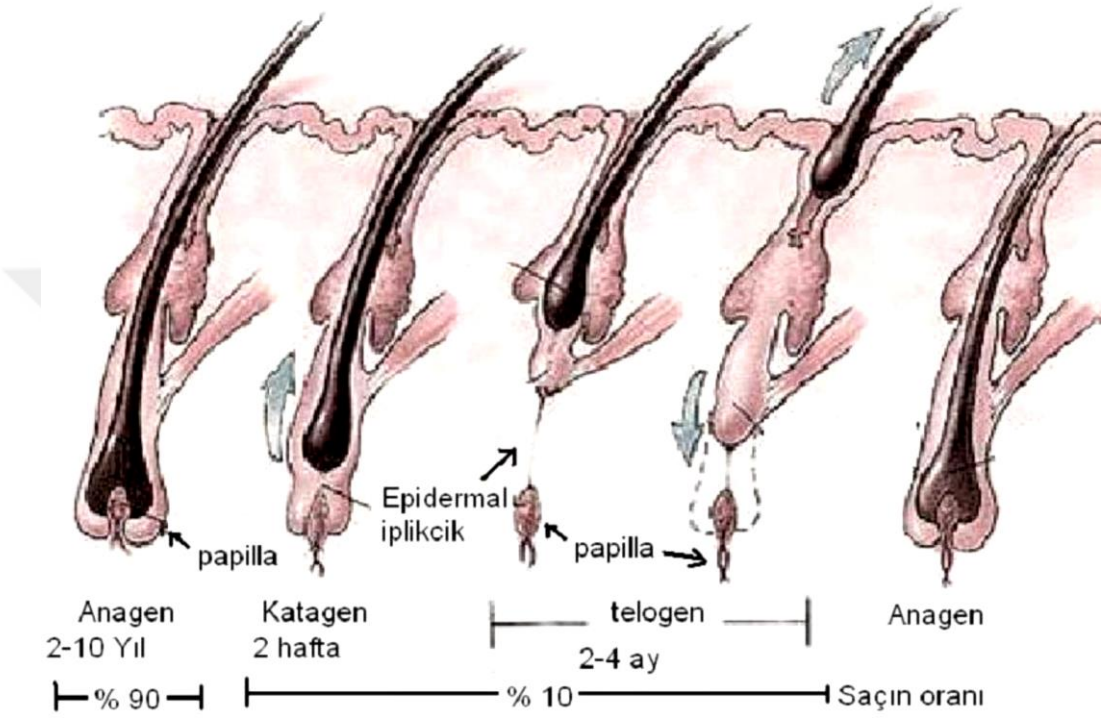
1.3.2 Saç Dökülmesi (Alopesi): Alopesi, sıklıkla öngörülemeyen saç dökülmesine neden olan yaygın bir otoimmün hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6,8 milyon insanı ve dünya çapında 147 milyon insanı etkilemektedir. Mezoterapi, saç dökülmesinin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntemdir. Saçlı deriye uygulanan özel solüsyonlar, saç foliküllerini güçlendirerek saç dökülmesini önlemeye ve yeni saç büyümesini teşvik etmeye yardımcı olabilir [8].

Saç dökülmesinin birkaç farklı çeşidi bulunmaktadır. Androgenetik alopesi, adından da anlaşılacağı gibi genetik faktörlerden kaynaklanır. 'Androgenetik' terimi, zayıflamış saç köklerinin, şakakların ve başın tepesindeki bölgelerin incelmesini tetikleyebilen ve saç çizgisinin gerilemesine neden olan androjen hormonlarının artan üretimini ifade eder [9] (Şekil 1.3).

50'li yaşların üzerindeki erkek ve kadınlarda, tipik bir saç döngüsü, büyümesinden dökülme aşamasına kadar olan süre kısalır. Yeni saçlar uzayabilir, ancak daha yavaş bir oranda, saç dökülmesi daha hızlı ve daha uzun süre gerçekleşir. Bu tip saç dökülmesine involüsyonel alopesi denir [9].

Kadınlarda saç dökülmesinin erkeklere göre daha yaygın bir nedeni olan çekiş saç dökülmesine örgü, at kuyruğu veya topuz gibi sıkı saç modelleri neden olur. Saçları çekerek, saç köklerinin zayıflamasına ve saç kırılmalarına neden olabilir [9].

Özellikle kıl kökünde bir küçülmenin gözlendiği ve kılın oluşum ve büyüme evresi olan "anajen evresinde" kısalmanın saptandığı "androjenik alopesilerde mezoterapi



Şekil 1.3 Dökülme süreci [8]

uygulanması faydalıdır. Doktor tarafından kokteyl edilen bu mezoterapi solüsyonu saç için gerekli olan maddeleri içerir. Bu maddeler; kan dolaşımını arttıran damarları genişleten ve bağ dokuyu yenileyen maddelerdir. Ayrıca vitaminler de saçı destekleyici yapı taşlarıdır [10].

1.3.3 Selülit Tedavisi: Mezoterapi, selülit görünümünü azaltmada etkili olabilir. Selülit, mezoderm tabakası içindeki bağ doku bantlarının ve aralarında biriken yağ dokularının sarkması ile karakterize deri üzerinde çukur ve tümseklerden oluşan düzensiz yüzeyli bir görünümüdür. Yağ hücrelerini küçültmek, dolaşımı artırmak ve cilt altındaki sıkışmış yağ dokusunu gevşetmek amacıyla özel solüsyonlar kullanılır. Mezoterapi ile selülit tedavisinde muhtemel etki mekanizmalarını özetlemek gerekirse şu şekildedir [11];

- Kan akışı ve dolaşımının yeniden yeterli miktarda sağlanması

- Yağ depolarında lipolizin sağlanması
- Sert, fibrotik bağ dokusunun uzaklaştırılması
- Yeterli lenfatik akım ve fonksiyonun sağlanması

1.3.4 Leke ve Pigmentasyon Tedavisi: Cilt üzerindeki leke, pigmentasyon ve hiperpigmentasyon sorunlarına karşı mezoterapi uygulanabilir. Ciltteki melanin birikimini azaltmaya ve cilt tonunu eşitlemeye yardımcı olabilir [12].

1.3.5 Gözaltı Morlukları: Mezoterapi, gözaltı morluklarının görünümünü azaltmada etkili olabilir. Özel solüsyonlar, gözaltı bölgesindeki dolaşımı artırarak ve pigmentasyonu düzenleyerek daha aydınlık bir görünüm sağlayabilir [12].

1.3.6 Yara İyileşmesi: Mezoterapi, yara iyileşmesini hızlandırmak ve cilt yenilenmesini desteklemek amacıyla kullanılabilir. Özel solüsyonlar, yara bölgesine uygulandığında ciltteki iyileşme sürecini destekleyebilir [13].

1.3.7 Antioksidan Tedavi: Mezoterapi, ciltteki serbest radikallerle mücadele etmek ve antioksidan seviyelerini artırmak için kullanılabilir. Antioksidan içeren solüsyonlar cilde uygulandığında cilt hücrelerini koruyabilir ve cilt sağlığını iyileştirebilir [13].

Bu alanlar mezoterapinin yaygın olarak kullanıldığı bazı örneklerdir. Ancak, her durumda mezoterapinin uygunluğu ve etkinliği hekimin tavsiyesiyle belirlenmelidir. Mezoterapi uygulamaları her zaman uzman hekimler tarafından gerçekleştirilmeli ve kişinin ihtiyaçlarına özel olarak planlanmalıdır.

1.4 Mezoterapi Enjeksiyon Teknikleri

Mezoterapi uygulamasında enjeksiyon tekniği ve derinlikleri, tedavi edilecek bölgeye, amaçlanan etkiye ve kullanılan aktif maddelere bağlı olarak değişebilmektedir. Mezoterapi enjeksiyon teknikleri ve genel olarak kullanılan derinlikler şu şekildedir [14];

1.4.1 Mikro-Papüler Tekniği

Yüzeysel dermise çok az miktarda solüsyon enjekte edilir ve gençleştirme tedavileri için kullanılabilir. İğnenin ucu 1-2 mm derinliğe kadar sokulmaktadır [14] (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Mikro-papüler tekniği [15]

1.4.2 Doğrusal Açma Tekniği

İğnenin tam uzunluğu, bir kanal oluşturmak için kırışıklığın ortasına sokulur. Ürün genellikle iğne yavaşça geriye çekilirken enjekte edilmektedir [14] (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5 Doğrusal açma tekniği [15]

1.4.3 Çapraz Tarama Tekniği

Mezoterapi uygulamasında enjeksiyon derinlikleri, hastanın cilt yapısı, tedavi edilecek durum ve kullanılan aktif maddelere bağlı olarak ayarlanabilir. Derinlikler,

uzman bir sağlık profesyoneli tarafından dikkatlice belirlenmeli ve uygulama sırasında doğru teknik kullanılmalıdır [14] (Şekil 1.6).



Şekil 1.6 Çapraz tarama tekniği [15]

1.4.4 Yelpazeleme Tekniği

İğne, lineer teknikte kullanılana benzer bir şekilde sokulur, ancak iğne geri çekilmeden hemen önce yönü değiştirilir ve yeni bir çizgi enjekte **e**dilir. Bu teknik, derin mala (yanakların dış üst kısmı) enjeksiyonları için en uygundur [14] (Şekil 1.7).



Şekil 1.7 Yelpazeleme tekniği [15]

Mezoterapi enjeksiyonları için önemli olan parametreler kısaca şunlardır [16];

- **İğne Boyutu:** Mezoterapide kullanılan iğneler genellikle ince ve küçük çaplı ve 4-8 mm arasında değişen uzunluğa sahip olabilir. İğnenin çapı ise genellikle 30G-32G arasında değişir. Bu iğneler, minimal invazivlik sağlamak ve enjeksiyonun daha az rahatsızlık vermesini amaçlamaktadır [16].
- **Enjeksiyon Tekniği:** Mezoterapi enjeksiyonları, genellikle çok küçük noktalara, cilt üzerindeki belirli bölgelere yapılır. Mezoterapi enjeksiyonları, noktasal veya linear şekilde yapılabilir. Noktasal enjeksiyonlarda iğne, cilt üzerinde hedeflenen noktalara dik olarak yerleştirilir ve solüsyonu enjekte ederken iğne geri çekilir. Linear enjeksiyonlarda ise iğne, cilt üzerinde bir çizgi veya ağ şeklinde hareket ettirilerek solüsyon uygulanır. Enjeksiyonlar, genellikle dairesel veya geri çekilme hareketleriyle yapılır. Bu, solüsyonun daha homojen bir şekilde dağılmasını sağlamaktadır [16].
- **Derinlik:** Mezoterapi enjeksiyonlarının derinliği, tedavi edilen soruna ve uygulanan bölgeye bağlı olarak değişir. Derinlik, cilt tabakalarının altına, mezoderm tabakasına ulaşacak şekilde ayarlanır. Genel olarak, yüz bölgesinde enjeksiyonlar daha sığ (1-2 mm) derinliklere yapılırken, vücut bölgelerinde daha derin (4-6 mm'ye kadar) enjeksiyonlar gerekebilir. Ancak derinlik, her hastanın cilt yapısına ve ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır [16].
- **Enjeksiyon Noktaları:** Mezoterapi enjeksiyonları, tedavi edilen soruna ve uygulanan bölgeye bağlı olarak farklı noktalara yapılabilir. Örneğin, yüz gençleştirme tedavisinde enjeksiyonlar genellikle kırışıklık ve sarkma olan bölgelere yapılır. Saç mezoterapisinde ise enjeksiyonlar saçlı derinin incelmiş veya dökülmüş bölgelerine yönlendirilir [16].
- **Anestezik Kullanımı:** Mezoterapi enjeksiyonları genellikle lokal anestezi gerektirmez, çünkü iğne boyutu ve enjeksiyon tekniği nedeniyle genellikle

minimal rahatsızlık verir. Ancak bazı durumlarda, hastanın rahatlığı için hafif bir topikal anestezik krem kullanılabilir [16].

Mezoterapi uygulaması, deneyimli bir hekim veya mezoterapi uzmanı tarafından yapılmalıdır. Enjeksiyon tekniği, derinlik ve noktaların seçimi, hastanın ihtiyaçlarına ve tedavi alanına uygun olarak belirlenir. Ayrıca hijyenik koşulların sağlanması da büyük önem taşır, steril enjeksiyon malzemeleri kullanılmalı ve enfeksiyon riski minimize edilmelidir.

1.5 Mezoterapi Kullanılan Aletler

Mezoterapi uygulamalarında çeşitli aletler ve enjeksiyon teknikleri kullanılabilir. İşte mezoterapide sıkça kullanılan bazı aletler:

1.5.1 İğneler

Mezoterapi enjeksiyonları için özel olarak tasarlanmış ince iğneler kullanılır. Bu iğneler genellikle 4 mm'den daha kısa uzunluğa sahip olup, cilt altına solüsyonların enjekte edilmesi için uygundur. İğneler, enjeksiyon tabancaları veya manuel enjektörlerle kullanılabilir [7](Şekil 1.8.).



Şekil 1.8 Mezoterapi iğneleri (30 gauge) [17]

1.5.2 Enjeksiyon Tabancaları

Mezoterapi uygulamalarında enjeksiyon tabancaları kullanılabilir. Bu tabancalar, hızlı ve hassas enjeksiyonlar yapmak için tasarlanmıştır. Enjeksiyon tabancaları, belirli bir derinliğe ayarlanabilen iğne sistemleriyle birlikte gelir ve uygulama sürecini kolaylaştırır [7] (Şekil 1.9).



Şekil 1.9 Mezoterapi tabancası [17]

1.5.3 Mikroenjeksiyon Sistemleri

Mezoterapi için mikroenjeksiyon sistemleri de kullanılabilir. Bu sistemler, küçük mikro iğnelerin yer aldığı özel bir aparat içerir. İğneler, cilt yüzeyine paralel bir şekilde hareket eder ve daha az ağrı ve travma ile solüsyonların cilt altına enjekte edilmesini sağlamaktadır [18,7].

1.5.4 Mezoterapi Kalemleri

Mezoterapi kalemleri, solüsyonların enjekte edilmesi için kullanılan otomatik enjeksiyon sistemleridir. Bu kalemler, kontrol edilebilir bir hız ve derinlikte enjeksiyon yapma yeteneğine sahiptir. Mezoterapi kalemleri, hızlı ve hassas uygulama imkanı sunmaktadır [7].

1.5.5 Vakumlu Cihazlar

Bazı mezoterapi uygulamalarında, vakumlu cihazlar kullanılarak cilt üzerindeki dolaşımın ve solüsyon emiliminin artırılması amaçlanır. Bu cihazlar, ciltteki kan dolaşımını uyarmak ve mezoterapi solüsyonlarının daha etkin bir şekilde emilmesini sağlamak için vakum gücü kullanır [18].

Yukarıda belirtilen aletler, mezoterapi uygulamalarında sıkça kullanılan ancak bunlarla sınırlı olmayan çeşitli araçlardır. Mezoterapi uygulamasının türüne, tercihlere ve kullanılan solüsyonlara bağlı olarak farklı aletler ve teknikler kullanılabilir. Uygulamayı gerçekleştiren uzman, en uygun aleti ve enjeksiyon tekniğini belirleyecektir.

1.6 Mezoterapi Protokolleri

Mezoterapi protokolleri, uygulanan mezoterapi tedavisinin belirli bir plana ve prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmesini sağlamak için kullanılan yönergelerdir. Protokoller, tedavinin amaçlarına, uygulanacak bölgeye ve kullanılacak solüsyonun özelliklerine göre değişebilir.

1.6.1 Cilt Yenileme Protokolü

Bu protokol, ciltteki yaşlanma belirtilerini azaltmayı hedeflemektedir. Genellikle yüz, boyun ve dekolte bölgelerinde uygulanır. Cildin yenilenmesini teşvik eden antioksidanlar (C vitamini, E vitamini), vitaminler, amino asitler ve hyaluronik asit gibi besleyici maddeler içeren bir solüsyon kullanılır. Genellikle epidermis ve dermis tabakalarına uygulanır. Nappage (noktasal), mesoterapi pistollerinin kullanımı veya manuel enjeksiyon teknikleri kullanılır. Tedavi başlangıcında genellikle 3-4 haftada bir, daha sonra bakım amaçlı 1-3 ayda bir tekrarlanabilir. Tedavi süresi, genellikle 4-6 seans arasında değişmektedir [13].

1.6.2 Saç Dökülmesi Protokolü

Bu protokol, saç dökülmesini önlemeyi ve saç büyümesini teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Mezoterapi solüsyonu, saç köklerine besleyici maddelerin direkt olarak enjekte edilmesini sağlamaktadır. Biotin, pantenol, minoksidil, amino asitler, mineraller, DHT blokerleri ve saç büyümesini destekleyen diğer aktif maddeler içerebilir. Saç foliküllerine yakın olarak dermis tabakasına uygulanır. Nappage (noktasal) veya manuel enjeksiyon teknikleri kullanılır. İlk dönemde haftada bir, ardından bakım amaçlı aylık veya 2-3 ayda bir tekrarlanabilir. Tedavi süresi, genellikle 8-10 seans arasında değişmektedir [9].

1.6.3 Selülit Tedavisi Protokolü

Bu protokol, selülit görünümünü azaltmayı ve cilt dokusunu düzeltmeyi hedeflemektedir. Anti-inflamatuar maddeler, lipolitik enzimler (örneğin fosfatidilkolin), kafein ve diğer selülit karşıtı aktif bileşenler içeren bir solüsyon kullanılır. Uygulama genellikle selülitli bölgelere özellikle bacaklar, kalça ve karın gibi bölgeler yöneliktir. Yağ tabakasına yakın olarak dermis ve subkutan dokuya uygulanır. Nappage (noktasal) veya manuel enjeksiyon enjeksiyon teknikleri kullanılır. Genellikle haftada bir veya iki kez, ardından bakım amaçlı aylık veya 2-

3 ayda bir tekrarlanabilir. Tedavi süresi, genellikle 6-10 seans arasında değişmektedir [11].

1.6.4 Vücut Şekillendirme Protokolü

Bu protokol, vücut şekillendirme ve incelme amaçlarıyla kullanılır. Uygulanacak bölgelere göre özelleştirilebilir. Lipolitik enzimler, yağ yakıcı aktif maddeler ve dolaşımı artırıcı bileşenler içeren bir solüsyon kullanılır. Uygulama genellikle istenen bölgelerdeki yağ birikimlerine odaklanır, örneğin karın, basenler, uyluklar gibi bölgelerdir. Yağ tabakasına yakın olarak dermis ve subkutan dokuya uygulanır. Nappage (noktasal) veya manuel enjeksiyon teknikleri kullanılır. Genellikle haftada bir veya iki kez, ardından bakım amaçlı aylık veya 2-3 ayda bir tekrarlanabilir. Tedavi süresi, genellikle 6-10 seans arasında değişmektedir [11].

Bu protokoller, mezoterapinin farklı uygulama alanlarına yönelik örneklerdir. Ancak, her bir tedavi durumu için uzman bir hekim tarafından değerlendirme yapılmalı ve tedavi planı özelleştirilmelidir. Mezoterapi protokollerinin detayları, kullanılacak solüsyonun bileşimi, enjeksiyon tekniği, enjeksiyon derinlikleri ve tedavi süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir**.**

1.7 Mezoterapi Tedavi Süreci

Mezoterapi, uzmanlık ve deneyim gerektiren bir işlemdir. Bu nedenle, mezoterapi uygulaması yapan kişinin tıbbi eğitim ve sertifikasyona sahip bir sağlık profesyoneli olmasına özen gösterilmelidir. Uygulama sırasında hijyenik koşullara dikkat edilmesi, doğru enjeksiyon tekniğinin kullanılması ve hastanın ihtiyaçlarına uygun solüsyonların seçilmesi önemlidir. Mezoterapi uygulama sürecine ait basamaklar şu şekildedir [19];

1. **Hastanın Değerlendirilmesi:** Mezoterapi uygulamasından önce, hastanın sağlık geçmişi, cilt durumu, tedavi hedefleri ve beklentileri değerlendirilir. Bu değerlendirme, uygun solüsyonların seçilmesi ve tedavi planının oluşturulması için önemlidir [19].
2. **Temizlik ve Hijyen:** Mezoterapi uygulaması, steril bir ortamda ve hijyenik koşullar altında yapılmalıdır. Uygulama alanı, hastanın cildi ve enjeksiyon araçları önceden temizlenir ve dezenfekte edilir [19].

3. **Solüsyon Seçimi:** Mezoterapi için kullanılacak solüsyonlar, hastanın ihtiyaçlarına ve tedavi hedeflerine bağlı olarak seçilir. Bu solüsyonlar genellikle vitaminler, mineraller, amino asitler, antioksidanlar, hyaluronik asit, peptitler, büyüme faktörleri gibi aktif maddeler içerir [19].
4. **Enjeksiyon Tekniği:** Mezoterapi uygulamasında enjeksiyonlar, genellikle ince bir enjeksiyon iğnesi veya mezoterapi pistoleti kullanılarak yapılır. Enjeksiyon tekniği, noktasal enjeksiyon veya mezo-pistolet enjeksiyonu gibi farklı tekniklere bağlı olarak değişebilir. Enjeksiyonlar, cilt altına, genellikle dermis ve subkutan dokuya yapılır [19].
5. **Enjeksiyon Derinliği:** Enjeksiyon derinliği, tedavi alanı ve amaçlarına bağlı olarak değişebilir. Genellikle, cilt altına enjekte edilen solüsyonlar, hedeflenen tabakaya ulaşacak şekilde dermis ve subkutan dokuya yerleştirilir [19].
6. **Uygulama Sıklığı:** Mezoterapi uygulama sıklığı, hastanın ihtiyaçlarına ve tedavi planına bağlı olarak belirlenir. İlk dönemde, genellikle haftalık veya iki haftada bir seanslar düzenlenir. Ardından, istenen sonuçların korunması veya iyileştirme amaçlı bakım seansları yapılabilir [19].
7. **İyileşme Süreci:** Mezoterapi uygulaması genellikle minimal invaziv bir işlem olduğundan, hastaların iyileşme süreci genellikle hızlıdır. Enjeksiyon bölgesinde hafif bir kızarıklık, şişlik veya morarma olabilir, ancak bunlar genellikle kısa süre içinde geçmektedir [19].

1.8 Derinin Özellikleri

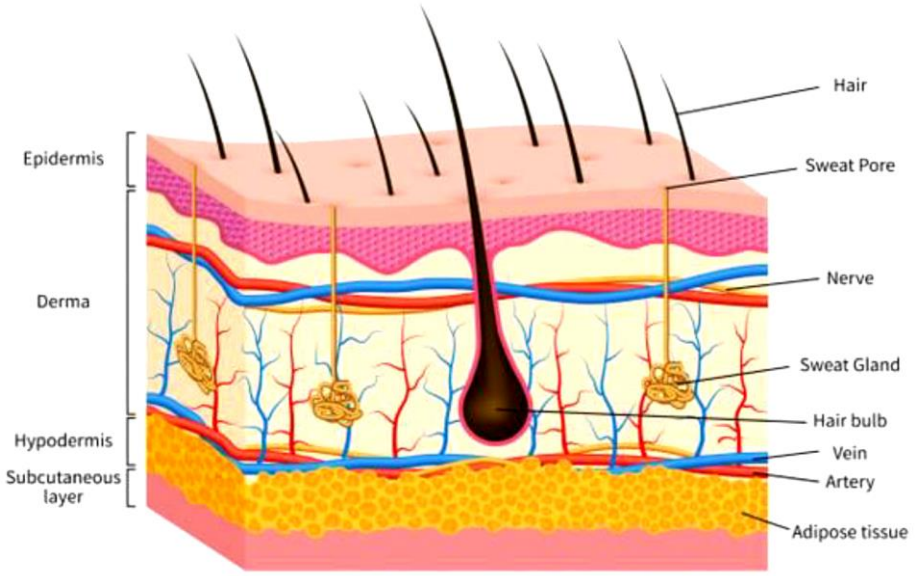
Deri, vücudumuzun en dış tabakasını oluşturan ve vücudumuzu çevreleyen koruyucu bir organdır. İnsan derisi, vücut yüzeyinin yaklaşık %15'ini kaplar ve vücuttaki en büyük organdır. Deri, çok çeşitli görevleri yerine getirerek vücudumuzu dış etkenlere karşı korur, sıcaklık düzenlemesine yardımcı olur, duyu iletimini sağlar ve vücut sıvılarının kaybını önlemektedir [16] (Şekil 1.10).

Deri üç ana tabakadan oluşur:

- **Epidermis (Üst deri):** En dış tabaka olan epidermis, derinin görünen kısmıdır. Hücrelerin yoğun olduğu bu tabaka, vücudun dış etkenlere karşı korunmasını sağlar. Epidermis, keratinosit adı verilen hücrelerden oluşur ve bu hücreler, keratin proteinini üreterek derinin su geçirmez ve dayanıklı bir

tabaka oluşturmasına yardımcı olur. Epidermis, aynı zamanda melanositler adı verilen hücreleri içerir ve cildin rengini belirleyen melanin pigmentini üretir [16].

- **Dermis (Alt deri):** Epidermisin altında bulunan dermis, derinin en kalın ve en büyük tabakasıdır. Dermis, çeşitli dokuları içerir ve deriye esneklik, dayanıklılık ve destek sağlar. Kan damarları, sinir uçları, kıl kökleri, ter bezleri, yağ bezleri ve bağ dokusu dermis içinde yer alır. Dermis, kollajen ve elastin lifleriyle zenginleştirilmiştir. Kolajen lifleri derinin sıkı ve sağlam olmasını sağlarken, elastin lifleri esnekliğini ve geri çekilebilirliğini sağlamaktadır [16].
- **Subkütanöz Doku (Alt deri altı dokusu):** Dermisin altında bulunan subkütanöz doku, yağ dokusu ve bağ dokusunu içeren tabakadır. Bu tabaka, vücudun ısı yalıtımını sağlar, darbelere karşı koruma sağlar ve enerji depolama işlevi görür. Ayrıca, subkütanöz doku cildin altındaki kan damarlarını ve sinir uçlarını barındırır [16].



Şekil 1.10 Deri ve saç folikülünün katmanları [16]

Deri, vücudun iç organlarını koruyarak enfeksiyonlara ve yaralanmalara karşı bir bariyer görevi görür. Aynı zamanda sıcaklık düzenlemesini sağlar ve vücudun su dengesini korur. Deride yer alan sinir uçları sayesinde, çevresel uyarıları algılayarak dokunma, acı, sıcaklık ve basınç gibi duyusal bilgilerin iletilmesini sağlamaktadır [16].

1.8.1 Göz Çevresi Derisi

Göz çevresi derisi, yüzdeki en hassas ve incelen deri bölgelerinden biridir. Gözlerin etrafındaki deri, ince yapısı ve az miktarda yağ ve kollajen lifi içermesi nedeniyle diğer cilt bölgelerinden farklıdır. Göz çevresi derisi, yaşlanma, stres, yorgunluk, güneş hasarı ve diğer çevresel faktörlerden kaynaklanan problemlere daha hassas bir şekilde yanıt verebilir [20].

Göz çevresi derisinin bazı özellikleri şunlardır:

- **İnce yapı:** Göz çevresi derisi, diğer cilt bölgelerine kıyasla daha ince bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, yaşlanma belirtileri, ince kırışıklıklar, çizgiler ve sarkmalar göz çevresinde daha belirgin olabilir [20].
- **Az miktarda yağ ve nem:** Göz çevresi derisi, yüzün diğer bölgelerine göre daha az yağ bezleri içerir. Bu nedenle, göz çevresi genellikle daha kuru olabilir ve nem ihtiyacı daha fazladır [20].
- **Hassaslık:** Göz çevresi derisi, diğer bölgelere göre daha hassas ve duyarlıdır. Göz çevresi derisi, sürekli hareket halinde olan göz kaslarının etkisiyle gerilir ve yorulur. Bu da göz çevresinde şişlikler, koyu halkalar ve torbalar gibi sorunlara neden olabilir [20].
- **Güneşe maruz kalma:** Göz çevresi, güneşin zararlı UV ışınlarına diğer bölgelerden daha fazla maruz kalabilir. Bu nedenle, güneş hasarına bağlı olarak kırışıklıklar, pigmentasyon bozuklukları ve cilt yaşlanması göz çevresinde daha belirgin olabilir [20].

1.8.2 Saç Derisi

Saç derisi, saç köklerinin bulunduğu ve saçların büyüdüğü bölgedir. Vücudun diğer bölgelerindeki deri ile benzer özelliklere sahiptir, ancak bazı farklılıkları vardır. Saç derisi hakkında bazı temel bilgiler [16]:

- **Deri yapısı:** Saç derisi, dermis ve epidermis adı verilen iki ana tabakadan oluşur. Epidermis, saç derisinin dış tabakasıdır ve hücrelerin yoğun olduğu bir tabakadır. Dermis, epidermisin altında yer alır ve saç foliküllerini destekleyen kan damarları, sinir uçları ve bağ dokusunu içerir [16].
- **Yağ bezleri:** Saç derisi, yağ bezlerini içerir. Bu yağ bezleri, sebum adı verilen doğal bir yağ üretir. Sebum, saçı ve saç derisini nemlendirir ve korur.

Ancak, aşırı sebum üretimi yağlı saçlara ve saç derisi problemlerine neden olabilir [16].

- **Saç folikülleri:** Saç derisi, saç köklerini içeren saç foliküllerini barındırır. Saç folikülleri, saçların büyüdüğü ve yenilendiği yapısal birimlerdir. Her bir saç folikülü, bir saç telini oluşturan hücrelerin üretildiği saç köküne sahiptir [16].
- **Kan dolaşımı:** Saç derisi, kan damarları ile beslenir. Saç köklerine yeterli kan dolaşımı sağlanması, saçların sağlıklı büyümesi için önemlidir. İyi bir kan dolaşımı, saç köklerine oksijen ve besin maddelerinin ulaşmasını sağlar [16].
- **Hassaslık:** Saç derisi, diğer bölgelerden daha hassas olabilir. Kaşıntı, kızarıklık, kepek ve diğer saç derisi sorunları, hassas bir saç derisiyle ilişkili olabilir. Alerjik reaksiyonlar, cilt hastalıkları ve bazı dış etkenler de saç derisi hassasiyetine yol açabilir [16].

Deri, sağlıklı bir cilt görünümü ve işlevselliği için düzenli bakım ve korunma gerektirir. Güneşten korunma, uygun temizlik, nemlendirme ve beslenme gibi faktörler derinin sağlığını destekler. Cilt problemleri veya hastalıkları durumunda bir dermatologdan profesyonel tavsiye almak önemlidir.

1.9 Deri Hastalıkları

Deri, vücudumuzun en büyük organıdır ve çeşitli hastalıklara yol açabilen birçok farklı deri hastalığı bulunmaktadır. Yaygın deri hastalıklarından bazıları [18]:

- **Egzama (dermatit):** Derinin iltihaplanması sonucu ortaya çıkan bir grup deri hastalığıdır. Kaşıntı, kızarıklık, kabarcıklar ve kuru cilt gibi belirtilerle kendini gösterir. Atopik dermatit, kontak dermatit, seboreik dermatit gibi farklı türleri vardır.
- **Sedef hastalığı:** Cilt hücrelerinin hızlı bir şekilde büyümesi sonucu oluşan kronik bir deri hastalığıdır. Cilt üzerinde kırmızı, pullu, kabarık plaklar şeklinde kendini gösterir. Vücudun farklı bölgelerinde görülebilir.
- **Akne:** Yağ bezlerinin tıkanması sonucu oluşan cilt hastalığıdır. Yüz, göğüs, sırt gibi yağ bezlerinin yoğun olduğu bölgelerde siyah noktalar, sivilce ve lezyonlar şeklinde belirtiler göstermektedir.

- **Rozasea:** Yüzde kızarıklık, kabarcıklar, şişlikler ve genişlemiş damarlarla kendini gösteren bir deri hastalığıdır. Özellikle yanaklar, burun, alın ve çene bölgesini etkilemektedir.
- **Mantar enfeksiyonları:** Deride mantarın neden olduğu enfeksiyonlardır. Tinea corporis (kasık mantarı), tinea pedis (ayak mantarı), tinea cruris (kasık mantarı) gibi farklı tipleri vardır. Kaşıntı, kızarıklık, deride döküntüler ve kabarcıklar şeklinde belirtiler göstermektedir.
- **Vitiligo:** Deride melanin pigment üretiminin azalması veya durması sonucu oluşan bir hastalıktır. Beyaz lekeler şeklinde kendini gösterir ve vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilir.
- **Psoriasis:** Bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu sonucu deride hızlı hücre büyümesi ve iltihaplanma oluşur. Kırmızı, pullu, kalınlaşmış plaklar şeklinde belirtiler göstermektedir.

1.10 Glagau Kırışıklık Ölçeği

Glagau kırışıklık ölçeği, yüzdeki kırışıklıkları ve yaşlanma belirtilerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçek olup, kırışıklık derecesini belirlemek için kullanılır. Bu ölçek, kırışıklıkların derinliği, yaygınlığı, genişliği ve cilt elastikiyeti gibi faktörlere dayanarak bir puanlama sistemi kullanır. Puanlama sisteminde, 0 ile 9 arasında değişen puanlar kullanılır ve her puan kırışıklıkların belirginlik düzeyini temsil eder. Glagau kırışıklık ölçeğinin temel puanlama sistemine ilişkin bir genel bakış [21] (Şekil 1.11):

0 puan: Kırışıklık yok.

1 puan: İnce yüz hatları, minimal kırışıklıklar.

2 puan: Hafif kırışıklıklar, yüz hatlarında belirginleşme.

3 puan: Orta düzeyde kırışıklıklar, ciltte belirgin yaşlanma belirtileri.

4 puan: Derin kırışıklıklar, ciltteki yaşlanma belirtileri belirginleşmiş.

5 puan: Derin ve yaygın kırışıklıklar, cilt elastikiyetinde büyük kayıp.

6 puan: Çok derin ve yaygın kırışıklıklar, ciltte belirgin sarkma.

7 puan: Kırışıklıklarla birlikte cilt deformasyonu ve sarkma.

8 puan: Ciddi kırışıklıklar ve cilt deformasyonu.

9 puan: Ciltte ciddi deformasyon ve sarkma.



Şekil 1.11 Glagau kırışıklık ölçeği [21]

Glagau kırışıklık ölçeği, kırışıklık tedavisi planlamasında ve tedavi sonrası sonuçların değerlendirilmesinde kullanışlı bir araçtır. Bu ölçek, kişinin kırışıklık durumunu objektif bir şekilde değerlendirerek uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olur. Ancak, Glagau kırışıklık ölçeği yalnızca bir değerlendirme aracıdır ve kırışıklık tedavisi için diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Kişinin cilt tipi, yaş, sağlık durumu ve kişisel tercihleri gibi faktörler, tedavi planının belirlenmesinde önemli rol oynar.

1.11 Mezoterapide Klinik Çalışmalar

Tıbbi cihazlarda klinik çalışmalar, bir cihazın etkinliğini, güvenliğini ve performansını değerlendirmek için yapılan araştırmalardır. Bu çalışmalar, cihazın insanlar üzerindeki kullanımının etkilerini ve yan etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Tıbbi cihazlarda klinik çalışmalar genellikle üç farklı aşamada gerçekleştirilir [22,23]:

- İlk aşamada, yeni bir tıbbi cihazın insanlar üzerinde ilk kez kullanılabilirliği ve güvenliği değerlendirilir. Genellikle sağlıklı gönüllüler üzerinde küçük ölçekli çalışmalar yapılmaktadır.

- İkinci aşamada, tıbbi cihazın etkinliği ve güvenliği daha fazla sayıda hasta üzerinde incelenir. Cihazın belirli bir hastalık veya durumdaki etkinliği değerlendirilmektedir.
- Üçüncü aşamada, daha geniş hasta gruplarında cihazın etkinliği ve güvenliği daha ayrıntılı olarak incelenir. Kontrollü deneyler yapılır ve veriler toplanmaktadır.

Tıbbi cihazlarda klinik çalışmalar, ilgili düzenleyici otoriteler tarafından belirlenen yönergeler ve standartlara uygun olarak yürütülür. Cihazın tasarımı, kullanım talimatları, sterilizasyon prosedürleri, uyumluluk ve güvenlik testleri gibi faktörler dikkate alınır. Katılımcıların rızası alınır ve etik kurallara uygun olarak çalışmalar gerçekleştirilir.

Tıbbi cihazlarda klinik çalışmalar, yeni cihazların piyasaya sürülmeden önce performanslarının ve güvenliklerinin doğrulanmasına yardımcı olur. Ayrıca, mevcut cihazların iyileştirilmesi veya yeni kullanım alanları için bilgi sağlar. Bu çalışmalar, sağlık hizmeti sunumunda kalite, güvenlik ve hasta sonuçları açısından önemli bir rol oynamaktadır.

Bu bölümde mezoterapi solüsyonları ile ilgili literatürdeki bazı klinik çalışmaların ayrıntılarına değinilmektedir.

- *"Efficacy of Mesotherapy in Facial Rejuvenation: A Systematic Review"* isimli bu çalışmada, mezoterapinin yüz gençleştirme üzerindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Araştırmacılar, çeşitli enjekte edilebilir hyaluronik asit formülasyonlarının yüz derisinin kalitesinin iyileştirilmesindeki rolünü değerlendirmiştir. Hidrasyon, sıkılık, cildi yorgunluk, parlaklık, doku, parlaklık ve elastikiyet açısından yüz derisinin kalitesinin iyileştirilmesinde tek başına HA'nın çeşitli enjekte edilebilir formülasyonlarının kullanımına ilişkin klinik kanıtlar oldukça umut vericidir. Çalışmaların örneklem büyüklüğü 15 ile 131 arasında ve hastaların yaşı 25 ile 65 arasında değişmektedir. Çalışma popülasyonunun %80'inden fazlası kadındır. Hastaların %95'inden fazlası tedavi sonuçlarından oldukça memnundur [24].

- *"Comparative Study Between Mesotherapy And Topical 5% Minoxidil By Dermoscopic Evaluation For Androgenic Alopecia İn Male: A Randomized Controlled Trial"* isimli Randomize aktif kontrollü bu çalışmada; klinik olarak alopesi tanısı almış 49 erkek hastayı kaydedilmiş ve bunları rastgele iki gruba ayırılmıştır. A grubu 25 kişi mezoterapi tedavisi ve B grubu 24 kişi minoksidil tedavisi uygulanmıştır. Grup A'daki erkeklere 4 ay boyunca günde iki kez minoksidil %5'lik topikal solüsyon reçete edilirken, Grup B'deki erkeklere mikro iğneleme prosedürü ile toplam 8 seans intralezyonel mezosolüsyon verilmiştir. Mesohair solüsyonu 24 amino asit, 13 vitamin, 4 koenzim, 4 nükleik asit, 5 mineral ve 2 indirgeyici ajan olmak üzere 56 bileşen içermektedir. Aktif bileşen, dekapeptit 4, asetil dekapeptit ve bakır tripeptittir. Minoxidil, hücre zarlarında ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını açarak vazodilatasyona yol açan bir antihipertansif ilaçtır [25].

  Sonuçlar başlangıçta ve ardından 4 ay boyunca aylık olarak klinik fotoğraflar, dermoskopi, trikoskopi, 7 noktalı standart değerlendirme aracı ve hasta-öz değerlendirme puanları ile değerlendirilmiştir. Trikoskopi, saç ve kafa derisinin dermoskopik muayenesi için kullanılan bir terminolojidir. Saç gövdesini, kafa derisi epidermisini ve foliküler açıklıkları daha yüksek büyütme ve doğrulukla görselleştirmeye yardımcı olur (Şekil 1.12).

aylar	Saç şaftı çapındaki değişim (%)		tek saçlı FU		Birden fazla kıl içeren FU		sarı nokta sayısı		Perifoliküler halo sayısı	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A#	B#
0	29 (15)	30 (15)	55 (26)	57 (22)	9 (5)	13 (12)	30 (73)	30 (44)	8 (14)	3 (5)
P	0.91		0.50		0.23		0,81		0,46	
1	37 (13)	31 (17)	59 (22)	57 (23)	9 (7)	12 (18)	28 (48)	31 (47)	11 (9)	4 (1)
P	0,04*		0,56		0,114		0.23		0.39	
2	35 (16)	32 (18)	57 (20)	57 (17)	6 (7)	10 (12)	24 (17)	38 (50)	13 (15)	0 (3)
P	0.43		0,68		0,38		0,15		0.09	
3	34 (18)	37 (16)	55 (20)	61 (15)	6 (11)	10 (10)	29 (47)	34 (51)	0 (10)	3 (6)
P	0,78		0,22		0,522		0,37		0.80	
4	40 (19)	33 (26)	55 (23)	58 (26)	8 (7)	10 (9)	28 (28)	41 (72)	12 (15)	5 (3)
P	0,28		0.45		0,18		0.29		0.19	

Şekil 1.12 Mezoterapi ve minoksidil grubu (gruplar arası) arasında dermoskopik parametreler kullanılarak sonuç analizi (Tabloda belirtilen değerler medyan (IQR) cinsindendir. Grup A ve B arasındaki değerler karşılaştırılırken P değerleri Mann-Whitney testi kullanılmıştır.) [25]

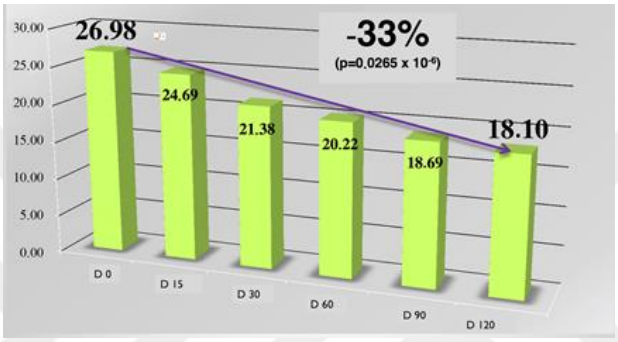
aylar	Toplam saç sayısı		Saç yoğunluğu/cm ²		Anajen kıllar		telojen kıllar		Vellus kıl yoğunluğu		Terminal saç yoğunluğu		Oran vellus kılları		Oran terminal kılları	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
0	279 (112)	297 (75)	233 (92)	254 (74)	73 (12)	75 (8)	28 (13)	26 (7)	105 (52)	100 (34)	140 (46)	146 (65)	45 (15)	40 (14)	57 (15)	62 (15)
P	0,96		0,78		0,5		0.29		0,26		0,5		0,24		0.45	
1	261 (146)	302 (55)	212 (123)	252 (46)	72 (14)	77 (8)	28 (14)	23 (8)	115 (43)	107 (51)	132 (44)	139 (50)	48 (20)	40 (15)	53 (19)	61 (14)
P	0,89		0,67		0.19		0,16		0.49		0.19		0,24		0,25	
2	266 (48)	293 (95)	222 (35)	245 (79)	70 (14)	74 (10)	31 (14)	28 (9)	96 (39)	114 (50)	118 (44)	118 (71)	43 (10)	44 (25)	58 (11)	57 (26)
P	0.17		0,05		0,16		0.12		0,66		0,36		0.29		0,28	
P	283 (54)	283 (110)	234 (37)	237 (93)	71 (19)	73 (12)	33 (19)	28 (13)	113 (47)	83 (28)	110 (46)	138 (84)	47 (13)	42 (22)	54 (13)	58 (20)
P	0,84		0,5		0,96		0,06		0,78		0,22		0,34		0,25	

Şekil 1.13 Mezoterapi ve minoksidil grubu (gruplar arası) arasında trichoscan parametreleri kullanılarak sonuç analizi [25]

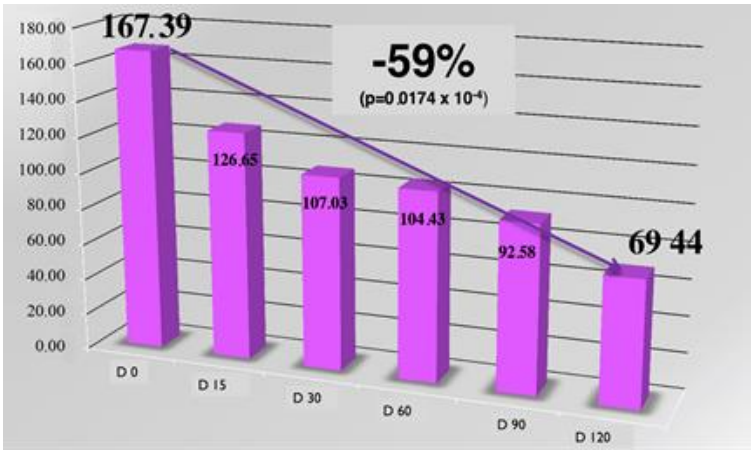
Literatürde alopesinin mezoterapi ile tedavisi hakkındaki çalışmaları ve incelenen çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde bazı noktalar dikkat çekmektedir. Mezoterapi gören erkekler genellikle 1-2 saat devam eden işlem sonrası eritemden (%88) şikâyet etmişlerdir. Bunun nedeni, mikro iğneleme ve mezo solüsyon enjeksiyonunu takiben çoklu mikro yaralanma olabilir. Mezoterapi ile alopesideki iyileşme, mezo solüsyonun kafa derisine doğrudan aşılanmasından kaynaklanır ve enjeksiyonun neden olduğu çoklu travma, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin lokal salınımını arttırır. Minoxidil grubundan yaklaşık 11 erkek, 2 ay içinde terapötik etkinin gecikmesi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Minoxidil başlangıçta saç döngüsünü düzenlediğinden ve daha fazla telojen döktüğünden hasta ilk aylarda saç dökülmesinden (%33) şikayet etmektedir. Minoksidil solüsyonu uygulayan hastalar, vazodilatör etkisinden dolayı yaygın olarak baş ağrısı (%17) ve eritemden şikâyet ettiler. Bu durum yapılan çalışmada alopesi için mezoterapinin güvenli olduğunu göstermektedir [25](Şekil 1.13).

- *"Clinical Assessment of a Mesotherapy Formulation for Skin Rejuvenation in Healthy Volunteers"isimli bir başka çalışmada ise;* 5 seans mezoterapi sonrası cerrahi olmayan gençleştirme prosedürünü tamamlayıcı bir yaklaşım olarak antiaging tedavisini araştırılmıştır. Ana hedef yüz, boyun ve boyun çizgisi cilt kalitesinin gelişimini değerlendirmektir. FILORGA Laboratuvarları tarafından üretilen bu karışım çapraz bağlı olmayan hyaluronik asit, vitaminler, antioksidanlar, mineral tuzlar ve enzimler içermektedir. Kazayağı kırışıklıklarının derinliğinde (%43,3) ve gözenek

boyutunda (%58,5) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca dermatolojik skorlarda belirgin bir azalma görülmüştür ve veriler daha parlak bir tonla cilt tonunun düzeldiğini göstermiştir. Enjekte edilen karışım daha sonra fotokoruyucu bir etki ile cilt pigmentasyon süreci üzerinde bir etkiye sahip olabilmektedir. Dermis yoğunluğunun gelişimi de araştırılmıştır. Dermal yoğunluk ve kalınlıktaki artışın altı çizilmiştir, bu da bir neokollajen aktiviteye işaret eden dermis kalınlığında (%20) ve dermis yoğunluğunda (%24) önemli artışlar ile cilt sıkılığında bir iyileşme göstermiştir [26].



Şekil 1.14 Tedavi sırasında kaz ayağı ortalama derin kırışıklıkların azalmas(v/mm2) [26]



Şekil 1.15 Tedavi sırasında gözenek boyutunda küçülme [26]

Mezoterapi ile ilgili yapılan klinik çalışmalar, çeşitli tedavi alanlarına odaklanmış ve çeşitli sonuçlar ortaya koymuştur. Tüm klinik çalışmalarının bulgularını özetlersek;

1. **Cilt Gençleştirme:** Bir çalışmada, mezoterapinin cilt gençleştirmede etkili olduğu bulunmuştur. Yapılan uygulamalar sonucunda cilt elastikiyetinde artış, cilt sıkılığında iyileşme ve ince çizgi ve kırışıklıklarda azalma gözlemlenmiştir.
2. **Saç Dökülmesi Tedavisi:** Mezoterapinin saç dökülmesi tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir araştırmada, mezoterapi uygulanan hastalarda saç kalitesinde iyileşme, saç yoğunluğunda artış ve saç dökülmesinin azaldığı gözlemlenmiştir.
3. **Selülit Tedavisi:** Mezoterapinin selülit tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, mezoterapi uygulanan bireylerde selülit görünümünde azalma, cilt sıkılığında artış ve cilt pürüzsüzlüğünde iyileşme tespit edilmiştir.
4. **Leke Tedavisi:** Mezoterapinin leke tedavisinde etkili olabileceğine dair bazı bulgular bulunmaktadır. Bir çalışmada, mezoterapi uygulanan bireylerde cilt lekelerinde azalma ve cilt tonunun eşitlenmesi gözlemlenmiştir.
5. **Vücut Şekillendirme:** Mezoterapinin vücut şekillendirme amacıyla kullanıldığı bazı çalışmalarda, yağ dokusunda azalma, vücut kontüründe iyileşme ve selülit görünümünde azalma gibi sonuçlar elde edilmiştir.

Bu bulgular, mezoterapinin çeşitli tedavi alanlarında etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, her bireyin yanıtı farklı olabilir ve etkinliği kişiden kişiye değişebilir. Ayrıca, daha fazla araştırma ve klinik çalışmaların yapılması, mezoterapinin etkinliği hakkında daha kapsamlı bir anlayış sağlamaya yardımcı olacaktır.

1.11.1 Tedavi Güvenliği

Mezoterapi genellikle güvenli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, herhangi bir tıbbi prosedürde olduğu gibi, bazı riskler ve yan etkileri olabilir. Klinik çalışmalarda yer verilen tedavi güvenliğini ve etkinliğini etkileyen faktörler şunlardır [8];

- **Enfeksiyon Riski:** Mezoterapi sırasında kullanılan enjeksiyonlar nedeniyle enfeksiyon riski vardır. Sterilizasyonun sağlanması ve

hijyenik bir ortamda uygulanması önemlidir. Uygulama yapacak sağlık profesyonelinin steril teknikleri kullanması enfeksiyon riskini azaltır.

- **Alerjik Reaksiyonlar:** Mezoterapide kullanılan aktif maddelere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle, aktif maddelerin kullanılacağı solüsyonların içeriği ve hasta alerjilerinin dikkate alınması önemlidir. Alerjik reaksiyon belirtileri (örneğin, kızarıklık, şişlik, kaşıntı) gelişirse, hemen sağlık uzmanına başvurulmalıdır.
- **Deri Reaksiyonları:** Mezoterapi sonrasında geçici olarak ciltte hassasiyet, kızarıklık, şişlik, morarma veya kabarıklık gibi reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif ve geçici olup, birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir. İğne enjeksiyonu alanında izler veya küçük kabuklanmalar da görülebilir.
- **İstendışı Yan Etkiler:** Mezoterapi sırasında istenmeyen yan etkiler nadir olsa da, iğne enjeksiyonu nedeniyle hafif ağrı, kanama veya morarma gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bu durumlar genellikle geçicidir ve kendiliğinden düzelir.
- **Sistemik Yan Etkiler:** Mezoterapi genellikle lokal olarak etkili olacak şekilde tasarlanmıştır ve sistemik yan etkiler nadirdir. Bununla birlikte, kullanılan aktif maddelere bağlı olarak sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, tedavi öncesinde aktif maddelerin seçimi ve hastanın sağlık geçmişi dikkatlice değerlendirilmelidir.

Mezoterapinin güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için bir sağlık profesyoneli tarafından gerçekleştirilmesi önemlidir. Mezoterapi uygulaması öncesinde sağlık geçmişi, ilaç alımı ve alerji durumu gibi faktörlerin değerlendirilmesi, uygun solüsyonların seçilmesi ve hijyenik uygulama koşullarının sağlanması gerekmektedir.

1.11.2 Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Mezoterapi uygulamasının bazı yan etkileri ve nadir görülen komplikasyonları şunlardır [28,1];

1. **Enjeksiyon Bölgesinde Ağrı ve Hassasiyet:** Mezoterapi sırasında yapılan enjeksiyonlar nedeniyle enjeksiyon bölgesinde hafif bir ağrı veya hassasiyet hissi oluşabilir. Bu genellikle hafif ve geçicidir.

2. **Kızarıklık, Şişlik ve Morarma:** Mezoterapi sonrasında enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik ve morarma görülebilir. Bu reaksiyonlar genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir.
3. **İltihaplanma ve Enfeksiyon:** Mezoterapi sırasında kullanılan enjeksiyonlar enfeksiyon riskini artırabilir. Sterilizasyonun sağlanması, hijyenik bir ortamda uygulanması ve uygun enjeksiyon tekniklerinin kullanılması enfeksiyon riskini azaltır. Ancak nadir durumlarda enfeksiyon gelişebilir ve tıbbi müdahale gerektirebilir.
4. **Alerjik Reaksiyonlar:** Mezoterapi sırasında kullanılan aktif maddelere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Alerjik reaksiyon belirtileri (örneğin, kızarıklık, kaşıntı, cilt döküntüsü) oluştuğunda hemen sağlık uzmanına başvurulmalıdır.
5. **Deri İçi Nekroz:** Nadir durumlarda, mezoterapi sırasında yapılan enjeksiyonlar nedeniyle deri içi nekroz (doku ölümü) gelişebilir. Bu genellikle yeterince derin veya uygun olmayan enjeksiyon tekniğiyle ilişkilidir. Bu ciddi bir komplikasyon olup hemen tıbbi müdahale gerektirir.
6. **Damarlara Enjeksiyon ve Kanama:** Mezoterapi sırasında yanlışlıkla bir damara enjeksiyon yapılabilir, bu durumda kanama veya kan pıhtısı oluşabilir. Uygun enjeksiyon teknikleri ve anatomi bilgisiyle bu risk azaltılabilir.

Yukarıda belirtilen yan etkiler ve komplikasyonlar genellikle nadir görülür, ancak herhangi bir tıbbi prosedürde olduğu gibi, mezoterapi uygulamasının da potansiyel riskleri vardır. Mezoterapi uygulamasını gerçekleştiren sağlık uzmanı, uygun teknikleri ve hijyenik koşulları sağlamak için gerekli önlemleri almalıdır. Ayrıca, tedavi öncesinde hastanın sağlık geçmişi ve alerji durumu gibi faktörler dikkatlice değerlendirilmelidir.

1.12 Mezoterapide Aktif Maddelerinin Seçimi

Mezoterapi solüsyonlarının formülasyon geliştirme sürecinde araştırılan ham maddeler ve yardımcı maddelere ait bilgiler ayrıntılı bir şekilde derlenmiştir. Bunun yanı sıra enjekte edilebilir preparatlarda kullanılabilirlik araştırması yapılmış olup Avrupa farmakopesi incelenmiştir.

Mezoterapi uygulamasında kullanılan aktif maddeler, tedavi hedeflerine ve hastanın cilt ihtiyaçlarına göre seçilmektedir. Aktif maddeler genellikle vitaminler, mineraller, amino asitler, hyaluronik asit, peptitler, büyüme faktörleri gibi cilt sağlığını destekleyen ve iyileştiren bileşenlerdir. Bu aktif maddeler, mezoterapi solüsyonlarında bulunur ve cilde enjekte edilerek hedeflenen etkiyi sağlamaktadır.

Aktif maddelerin seçimi; hastanın cilt tipi, cilt sorunları, yaş, cilt ihtiyaçları ve tedavi hedeflerine bağlı olarak yapılır. Örneğin, anti-aging amaçlı bir mezoterapi uygulamasında kolajen stimülasyonunu destekleyen peptitler veya hyaluronik asit gibi nemlendirici ve dolgunlaştırıcı bileşenler tercih edilebilir. Akne tedavisi için ise salisilik asit veya antibakteriyel ajanlar içeren solüsyonlar kullanılabilir [22].

Aktif maddelerin formülasyonu, uygun konsantrasyonlarda ve uyumlu bir şekilde bir araya getirilmesiyle gerçekleştirilir. Formülasyon süreci, aktif maddelerin stabilitesi, etkinliği ve cilt tarafından iyi tolere edilebilmesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak yapılır. Aktif maddelerin etkileşimi ve sinerjisi, formülasyonun etkinliğini artırabilir.

Aktif maddelerin seçimi ve formülasyonu, mezoterapi solüsyonlarının üreticileri, dermatologlar veya medikal estetik uzmanları tarafından yapılan araştırmalar, klinik deneyler ve deneyimler doğrultusunda belirlenir. Bu süreçte, aktif maddelerin etkinliği, güvenliği ve uyumluluğu önemli kriterlerdir.

Mezoterapi solüsyonlarının aktif maddelerle doğru bir şekilde formüle edilmesi, tedavi etkinliğini ve hasta sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle, mezoterapi uygulaması sırasında aktif maddelerin seçimi ve formülasyonu konusunda uzman bir sağlık profesyoneliyle çalışmak önemlidir.

Mezoterapi solüsyonlarının aktif madde seçimi ve formülasyonu konusunda dikkate alınması gereken faktörler şunlardır [12];

- **Tedavi Hedefi:** Mezoterapi solüsyonlarının seçimi, tedavi edilecek duruma bağlı olarak belirlenir. Örneğin, cilt gençleştirme amaçlı bir mezoterapi uygulamasında kolajen üretimini artıracak, cilt elastikiyetini artıracak veya cilt tonunu düzeltecek aktif maddeler tercih edilebilir. Saç dökülmesi tedavisinde ise saç foliküllerini besleyecek, saç büyümesini teşvik edecek bileşenler tercih edilebilir.

- **Aktif Maddelerin Etkinlikleri:** Mezoterapi solüsyonlarında kullanılan aktif maddelerin bilimsel olarak kanıtlanmış etkinlikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, hyaluronik asit cilt nemlendirme ve dolgunlaştırma etkilerine sahipken, vitamin C antioksidan özellikleriyle cilt tonunu düzeltebilir.
- **Aktif Maddelerin Konsantrasyonu:** Mezoterapi solüsyonlarında kullanılan aktif maddelerin konsantrasyonu, etkinlik düzeyini etkiler. Aktif maddelerin yeterli konsantrasyonda olması, hedeflenen etkinin sağlanmasını desteklemektedir. Ancak, aşırı yüksek konsantrasyonlar cilt tahrişine veya yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, dengeli ve uygun konsantrasyonlarda formülasyon yapılması önemlidir.
- **Deri Altına İletilebilirlik:** Mezoterapi solüsyonlarında kullanılan aktif maddelerin deri altına etkili bir şekilde ulaşabilmesi önemlidir. Bunun için moleküler boyut, hidrofobik/hidrofilik özellikler ve deri bariyerini aşma yetenekleri dikkate alınır. Özel formülasyonlar veya taşıyıcı maddeler kullanılarak aktif maddelerin deri altına geçişi artırılabilir.
- **Güvenlik Profili:** Mezoterapi solüsyonlarında kullanılan aktif maddelerin güvenlik profili önemlidir. İyi tolere edilebilir, düşük yan etki potansiyeline sahip ve alerjik reaksiyonlara neden olmayan maddeler tercih edilmelidir. Ayrıca, solüsyonların steril olması ve enfeksiyon riskini azaltmak için hijyenik koşullara uygun formülasyonlar olması önemlidir.
- **Bireysel İhtiyaçlar ve Tolerans:** Her bireyin cilt yapısı, ihtiyaçları ve toleransı farklıdır. Mezoterapi solüsyonlarının aktif madde seçimi, hastanın bireysel durumu ve reaksiyonları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. İhtiyaçlara uygun olarak farklı solüsyonlar ve konsantrasyonlar kullanılabilir.
- **Formülasyon Stabilitesi:** Mezoterapi solüsyonlarının aktif maddelerle formüle edilirken stabilite önemlidir. Aktif maddelerin stabil bir şekilde bir arada kalması, solüsyonun etkinliğini ve raf ömrünü etkilemektedir. Uygun stabilizasyon yöntemleri ve uyumlu bileşenler kullanılarak, aktif maddelerin stabilitesi sağlanır.

1.13 Mezoterapi Solüsyonlarında Aktif Maddeler

1.13.1 Cilt Sorunlarına Göre Aktif Maddeler

Mezoterapi solüsyonlarının aktif maddelerle seçimi ve formülasyonu, öncelikle cilt sorununa yönelik tedavi hedeflerine bağlı olarak yapılır. Her bir cilt sorunu için farklı aktif maddeler ve konsantrasyonlar kullanılabilir.

1.13.1.1 Anti-Aging ve Cilt Yenileme

Anti-aging amaçlı mezoterapi uygulamalarında genellikle kolajen ve elastin üretimini artıran peptitler, hyaluronik asit, retinol gibi cilt yenileme etkisi olan aktif maddeler tercih edilir. Bu maddeler cildin sıkılığını ve elastikiyetini artırır, ince çizgileri ve kırışıklıkları azaltır. Hyaluronik asit, cildin nemini artırır ve kırışıklıkları dolgunlaştırırken, peptitler kolajen üretimini uyarır ve cilt sıkılığını artırır. Antioksidanlar ise serbest radikallerin neden olduğu hasarı önler ve cildin genç ve sağlıklı kalmasını desteklemektedir. Retinol, cilt hücrelerinin yenilenmesini teşvik ederek ince çizgileri ve lekeleri azaltır. DMAE ise cildin sıkılığını artırır ve cilt tonunu düzeltmektedir. Amino asitler, cildin nem dengesini düzenler, yenilenmesini teşvik eder ve cilt elastikiyetini artırır [27].

1.13.1.2 Akne Tedavisi

Akne tedavisinde salisilik asit, azelaik asit ve antibakteriyel ajanlar içeren solüsyonlar kullanılabilir. Salisilik asit, gözenekleri temizler ve yağ üretimini düzenler. Azelaik asit, akne oluşumunu engellerken cilt tonunu eşitler. Antibakteriyel ajanlar ise akneye neden olan bakterileri kontrol altına almaya yardımcı olur [27].

1.13.1.3 Pigmentasyon Sorunları

Ciltteki pigmentasyon sorunlarının tedavisinde mezoterapi solüsyonlarında genellikle cilt aydınlatıcı aktif maddeler kullanılır. Örneğin, C vitamini, arbutin, kojik asit gibi maddeler ciltteki koyu lekelerin azalmasına ve cilt tonunun eşitlenmesine yardımcı olur. Vitamin C, ciltteki melanin üretimini düzenleyerek lekelerin görünümünü azaltırken, arbutin ve papaya özü cilt aydınlatma etkisi gösterir. Kojik asit ise melanin üretimini azaltarak lekelerin görünümünü azaltır [27].

1.13.1.4 Saç Dökülmesi

Saç dökülmesi tedavisinde mezoterapi solüsyonlarında genellikle biotin, keratin, minoksidil gibi saç sağlığını destekleyen ve saç foliküllerini güçlendiren aktif maddeler kullanılır. Bu maddeler saç büyümesini teşvik eder ve saç dökülmesini azaltır. Biotin, minoksidil ve bitkisel özler gibi aktif maddeler içerebilir. Biotin saç sağlığını desteklerken, minoksidil saç büyümesini teşvik eder. Bitkisel özler ise saç köklerini besler ve saç dökülmesini azaltır [27].

1.13.1.5 Selülit Tedavisi

Bu formülasyon, selülitin görünümünü azaltmayı hedeflemektedir. Lipolitik ajanlar, bitkisel ekstraktlar ve kafein gibi aktif maddeler içerebilir. Lipolitik ajanlar, yağ hücrelerinin parçalanmasını teşvik ederken, bitkisel ekstraktlar cilt dokusunu sıkılaştırır ve kafein cilt altı dolaşımını artırarak selülitin görünümünü azaltır. Kafein, carnitine, escin gibi aktif maddeler içerebilir. Kafein, cilt altı dolaşımını artırarak selülitin görünümünü azaltır. Carnitine, yağ hücrelerinin parçalanmasını teşvik eder ve yağ yakımını destekler. Escin ise cilt dokusunu sıkılaştırır ve selülitin görünümünü azaltır [27].

1.14 Tezin Amacı

Bu tezde;

- Türkiye'de ilk defa üretilecek olan saç ve göz çevresi mezoterapi solüsyonların formülasyonunun geliştirilmesi ve kök hücre teknolojisinin yerleştiirlmesi,
- Belirlenen nihai formülasyona ait MDR ve ISO standartları kapsamında testlerin gerçekleştirilmesi,
- Belirlenen nihai formülasyona ait üretim prosesinin belirlenmesi ve ölçek büyütülmesi,
- Tıbbi cihaz yönetmeliğine uygun sterilizasyon ve ambalaj tasarımın gerçekleştirilmesi,
- Son ürün ile ilgili etik kurul onayı alınarak klinik çalışma sürecinin başlatılması hedeflenmiştir.

1.15 Orjinal Katkı

Yapılan literatür araştırmaları ve piyasadaki rakip ürün incelemeleri doğrultusunda koktely formdaki mezoterapi solüsyonlarının etkiliğini artırılarak ve kök hücre teknoloji kullanılarak formülasyon geliştirilmiştir. Geliştirilen bu formülasyon ile ilgili patent başvurusunda bulunulmuştur. Buna ek olarak; tez çalışması ile elde edilen veriler makale olarak derlenerek literatüre orijinal katkı sağlanacaktır. TÜBİTAK 1501 desteği ve ticari kurum desteği (Biopark Medikal) ile ticari ürün olarak uluslararası pazarda piyasaya çıkmıştır. Bu kapsamda ülkemize katma değer katan bir tez çalışması olmuştur.

2
MATERYAL & METOT

2.1 Materyal

2.1.1 Mezoterapi Solüsyonlarındaki Aktif Maddelerin Özellikleri

Bu tezde geliştirilen mezoterapi solüsyonları formülasyonunda hiyaluronik asit, vitamin, amino asit, peptitler ve bitki ekstreleri hakkında literatür bilgileri derlenmiştir.

2.1.1.1 Hiyaluronik Asit

Hiyaluronik asit, doğal olarak vücutta bulunan bir polisakkarittir ve cildin nemlenmesine, dolgunluğunu korumasına ve elastikiyetini artırmasına yardımcı olur [22].

Mezoterapi uygulamasında hiyaluronik asit, ince iğnelerle cildin dermis tabakasına enjekte edilir. Bu şekilde, cildin daha derin katmanlarına ulaşarak nemlendirme, yeniden yapılandırma ve cilt gençleştirme etkileri sağlanır. Hiyaluronik asit, cilde suyu tutma yeteneği sayesinde cildin nem dengesini artırır, kırışıklıkların görünümünü azaltır ve cilde dolgunluk kazandırır [22].

Mezoterapi solüsyonlarındaki hiyaluronik asit, genellikle düşük moleküler ağırlığa sahip formüle edilir. Bu, cilt tarafından daha iyi emilmesini ve etkili bir şekilde dermis tabakasına nüfuz etmesini sağlar. Mezoterapide kullanılan hyaluronik asit solüsyonları, genellikle diğer aktif bileşenlerle birlikte kullanılarak cilt gençleştirme, kırışıklık azaltma, cilt yenileme ve dolgunlaştırma gibi amaçlara hizmet eder [22].

Hiyaluronik asit içeren mezoterapi uygulamaları genellikle cildin daha sıkı, parlak ve genç görünmesini sağlamak için kullanılır. Bunun yanı sıra, hyaluronik asit ciltteki kırışıklıkları ve ince çizgileri azaltabilir, cilt tonunu eşitleyebilir ve cildin elastikiyetini artırabilir. Mezoterapi uygulamasında hyaluronik asit, cildin ihtiyaçlarına göre dozaj ve konsantrasyon olarak ayarlanır ve genellikle birkaç seans halinde uygulanır [22].

2.1.1.2 Peptitler

Mezoterapi uygulamalarında kullanılan peptitler, cilt gençleştirme ve tedavilerinde farklı amaçlar için kullanılan çeşitli peptitler içerebilir. Her bir peptitin kendine özgü etkileri ve faydaları bulunmaktadır. İşte yaygın olarak kullanılan bazı peptitler [27]:

- **Kolajen peptitleri:** Cildin esnekliğini ve sıkılığını sağlayan bir proteindir. Kolajen peptitleri, ciltteki kolajen üretimini artırarak kırışıklıkları azaltır, cildin dolgunluğunu ve elastikiyetini artırır.
- **Oligopeptitler:** Cildin nem tutma kapasitesini artırarak cildin nemlendirilmesine yardımcı olur. Aynı zamanda ciltteki kırışıklıkları ve ince çizgileri azaltır, cilt tonunu düzenler ve cildin daha pürüzsüz ve genç görünmesini sağlar.
- **Bakım peptitleri:** Cildin genel sağlığını iyileştirmek ve korumak için kullanılan peptitlerdir. Antioksidan özelliklere sahip olabilirler ve cildi serbest radikallere karşı korurken, kolajen üretimini destekler ve cildin yenilenmesini teşvik eder.
- **Büyüme faktörü peptitleri:** Ciltteki yenilenme sürecini hızlandırarak kolajen ve elastin üretimini artırır. Cildin kendini onarmasına yardımcı olur, cilt dokusunun yenilenmesini teşvik eder ve cildin genç ve sağlıklı görünmesini sağlar.
- **Yatıştırıcı peptitler:** Ciltteki irritasyonu azaltır, kızarıklığı hafifletir ve cildin hassas bölgelerini sakinleştirir. Özellikle hassas cilde sahip olan kişilerde kullanılır.

2.1.1.3 Vitaminler

Mezoterapi uygulamalarında genellikle cilt sağlığına ve gençleştirmeye yardımcı olan çeşitli vitaminler kullanılır. Bu vitaminler, cildin nem dengesini sağlamak, kolajen üretimini desteklemek, cilt tonunu düzenlemek ve ciltteki kırışıklıkları azaltmak gibi çeşitli etkiler sağlar. Yaygın olarak kullanılan bazı vitaminler [13]:

- **C vitamini (Askorbik Asit):** Antioksidan özelliklere sahip bir vitamindir ve cildin serbest radikallere karşı korunmasına yardımcı olur. Aynı zamanda

kolajen sentezini teşvik eder, cildin tonunu düzenler, ciltteki koyu lekeleri azaltır ve cildin daha parlak ve genç görünmesini sağlamaktadır.

- **B vitaminleri (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12):** B vitaminleri, cildin sağlığını destekleyen önemli vitaminlerdir. Özellikle B3 vitamini (niyasinamid), cilt bariyerini güçlendirir, ciltteki nem tutma kapasitesini artırır ve cilt tonunu düzenler. B5 vitamini (pantotenik asit), cildin nemlenmesini destekler ve ciltteki kırışıklıkları azaltır.

2.1.1.4 Amino Asitler

Mezoterapi uygulamalarında cilt sağlığını desteklemek ve iyileştirmek amacıyla çeşitli amino asitler kullanılabilir. Amino asitler, proteinlerin yapı taşlarıdır ve cilt dokusunun yenilenmesi ve onarılması için önemli bir role sahiptir. Mezoterapide sıklıkla kullanılan bazı amino asitler [1]:

- **Glutatyon:** Antioksidan özelliklere sahip bir amino asittir. Cildin serbest radikallere karşı korunmasına yardımcı olur, cilt tonunu düzenler, koyu lekeleri azaltır ve cildin genç ve sağlıklı görünmesini sağlar.
- **L-sistein:** Kolajen üretimini destekleyen bir amino asittir. Kırışıklıkların azaltılmasına ve cildin elastikiyetinin artırılmasına yardımcı olur.
- **L-prolin:** Cildin kolajen sentezini teşvik eden bir amino asittir. Kırışıklıkları azaltır, ciltteki sıkılığı ve elastikiyeti artırır.
- **L-lizin:** Cildin kollajen üretimini artıran bir amino asittir. Cilt elastikiyetini artırır, kırışıklıkları ve sarkmayı azaltır.
- **L-arginin:** Ciltteki dolaşımı artırarak cilt sağlığını iyileştiren bir amino asittir. Cildin beslenmesini ve oksijenlenmesini destekler, cilt dokusunun yenilenmesini teşvik eder.

2.1.1.5 Kafein

Mezoterapi uygulamalarında kafein, aktif madde olarak kullanılan yaygın bir bileşendir. Kafein, cilt sağlığına çeşitli faydalar sağlayabilir ve mezoterapi solüsyonlarında cilt problemlerinin tedavisinde etkili olabilir. Kafeinin mezoterapi uygulamalarındaki kullanımıyla ilgili bazı bilgiler [20]:

- **Cilt tonunu düzenleme:** Kafein, cilt tonunu dengelemeye yardımcı olabilir. Ciltteki kan akışını artırarak cildin canlanmasını sağlar ve ciltteki renk düzensizliklerini azaltabilir.
- **Antioksidan etkisi:** Kafein, antioksidan özelliklere sahiptir. Serbest radikallerle mücadele ederek cildin oksidatif stresini azaltır ve cilt hücrelerinin hasarını önleyebilir.

2.1.1.6 Bitki Ekstreleri

Mezoterapi uygulamalarında çeşitli bitki ekstreleri kullanılarak cildin sağlığını iyileştirmek, cilt problemlerini tedavi etmek ve cilt gençleşmesini desteklemek amaçlanır [13].

- **Centella Asiatica Ekstresi:** Centella asiatica bitkisinin ekstresi, cilt onarımını teşvik eder. Kollajen üretimini artırır, cilt dokusunu iyileştirir, yara iyileşmesini destekler ve cildin sıkılaşmasına yardımcı olur.

2.2 Metot

Bu tezde gerçekleştirilen formülasyon çalışmalarına ve belirlenen nihai formülasyona ait analizler ayrıntılı bir şekilde bu bölümde ifade edilmiştir. Test sonuçlarına ait bazı detaylar patent süreci ve ticari gizlilik nedeniyle paylaşılamamaktadır.

2.2.1 Formülasyon Çalışmaları

Gerçekleştirilen formülasyon çalışmaları doğrultusunda öncelikle mezoterapi tedavisinde kullanılan tüm etken maddeler literatür araştırılması gerçekleştirilmiştir. Büyük bir çoğunluğu yurt dışı kaynaklı olan ham maddelere ait numunelerin tedariği sağlanıp optimum etkiyi sağlayacak reçeteye ulaşmak için formülasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Saç ve göz çevresi mezoterapi solüsyonlarına ait nihai formülasyon içeriği şu şekildedir;

Saç Mezoterapisi (Formül A); Hiyaluronik Asit, Biotin, Niasinamid, Piridoksin, Panthenol, 12 farklı amino asit, peptitler ve mi – RNA teknolojisi ile geliştirilmiş bitki kök hücreleri .

Göz çevresi Mezoterapisi (Formül B); Hiyaluronik Asit, Niasinamid, Piridoksin, 12 farklı amino asit, peptitler ve mi – RNA teknolojisi ile geliştirilmiş bitki kök hücreleri .

Gerçekleştirilen formülasyon çalışmalarına ait reçeteler ticari gizlilik ve patent çalışmaları nedeniyle paylaşılamamaktadır.

2.2.2 Mezoterapi Solüsyonu Üretimi

Mezoterapi solüsyonları tıbbi cihaz olması nedeniyle belli standartlar doğrultusunda üretim süreci takip edilmelidir. Solüsyonların üretimi için gerekli olan aşamalar şunlardır;

- **Aktif Madde Seçimi:** Mezoterapi solüsyonları için kullanılacak aktif maddeler, tedavi hedeflerine ve hastanın ihtiyaçlarına göre dikkatlice seçilir. Bu aktif maddeler arasında hyaluronik asit, vitaminler, amino asitler, peptitler, bitki ekstreleri gibi çeşitli bileşenler bulunabilir. Her aktif madde, belirli bir etki mekanizması veya cilt problemlerine yönelik özel bir etkisi olabilir.
- **Formülasyon Geliştirme:** Aktif maddelerin etkinliği ve stabilitesi göz önünde bulundurularak, uygun bir formülasyon geliştirilir. Bu formülasyon, aktif maddelerin uygun bir taşıyıcı madde veya çözelti içerisinde çözünmesini veya dağılmasını sağlar. Formülasyon sürecinde, aktif maddelerin konsantrasyonu, pH değeri, viskozite gibi faktörlerin ayarlanması önemlidir.
- **Üretim Süreci:** Mezoterapi solüsyonlarının üretimi, hijyenik ve steril bir ortamda gerçekleştirilir. Aktif maddeler ve taşıyıcı madde, belirlenen oranlarda bir araya getirilir ve homojen bir karışım elde edilir. Bu karışım genellikle karıştırma, filtrasyon veya karışım işlemleriyle oluşturulur. Üretim sürecinde, her adımın doğru bir şekilde takip edilmesi ve gerektiğinde kontrollerin yapılması önemlidir.
- **Kalite Kontrol:** Üretilen mezoterapi solüsyonları, kalite kontrol adımlarından geçirilir. Bu adımlar, solüsyonun fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanı sıra mikrobiyolojik uygunluğunun da değerlendirilmesini içerir. Örneğin, pH değeri, viskozite, yoğunluk, bulaşıcı

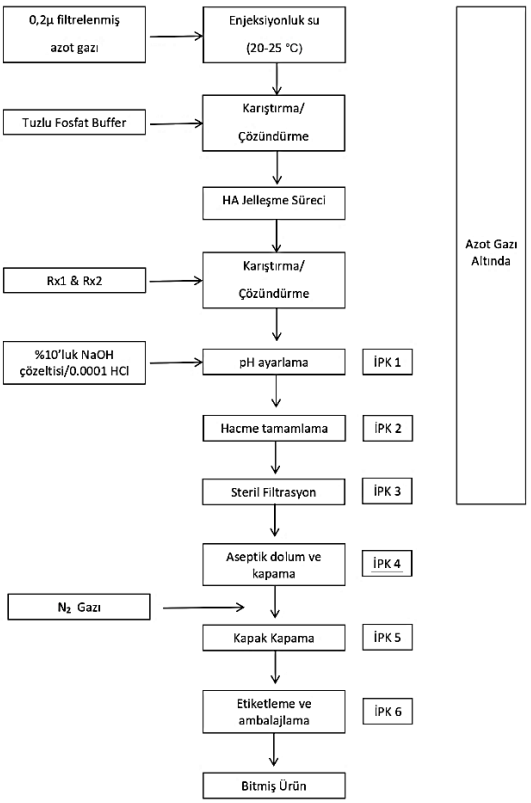
ajanların varlığı ve miktarı gibi parametreler kontrol edilir. Ayrıca, ürünün stabilitesi ve etkinliği de belirlenir.

- **Ambalajlama ve Depolama:** Üretilen mezoterapi solüsyonları, uygun ambalajlara doldurulur ve etiketlenir. Ambalajlar, solüsyonun korunmasını ve hijyenik kalmasını sağlamak için steril olmalıdır. Ayrıca, ambalajlar, ürünün uzun süreli stabilitesini sağlamak için ışık, nem ve sıcaklık gibi dış etkenlere karşı koruma sağlamalıdır. Depolama koşulları, ürünün etkinliğini ve güvenilirliğini korumak için önemlidir.

Mezoterapi solüsyonlarının üretim süreci, ilgili düzenlemelere ve standartlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Bu, ürünün kalitesini, güvenilirliğini ve etkinliğini sağlamak için önemlidir. Ayrıca, üretim sürecinde kalite kontrol adımlarının doğru bir şekilde takip edilmesi, ürünün standartlara uygunluğunu sağlamak için kritik öneme sahiptir.

2.2.3 Mezoterapi Solüsyonları Üretim Akışı

Mezoterapi solüsyonları enjekte edilebilir solüsyon olması nedeniyle aseptik ortamda üretimi gerçekleştirilmelidir. Üretim esnasında proses kontrol noktalarında fizikokimyasal analizlere ait (pH değeri, homojenlik, viskozite vb.) kontroller sağlanmalıdır. Bunun yanı sıra; etken maddelerin bozunmaması amacıyla azot gazı altında çalışılmalıdır. Hazırlanan non – steril solüsyon son ürün haline getirilebilmesi amacıyla 0.22 mikron filtrelerden geçirilerek steril solüsyon haline getirilmelidir (Şekil 2.1). Şekil 2.1'de geliştirilen formülasyona ait proses şeması ayrıntılı bir şekilde ifade edilmiştir.



Şekil 2.1 Mezoterapi solüsyonları üretim akış şeması

2.2.4 Mezoterapi Formülasyonunda Analizler

Yapılan formülasyon çalışmaları sırasında optimum reçeteyi tespit etmek amacıyla birçok analiz gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen analizler Avrupa Farmakopesi, ISO 13485 Tıbbi Cihaz Standartı, ISO 10993 Biyouyumluluk Standartı ve MDR yönetmeliği kapsamında belirlenmiştir. Gerçekleştirilen testlerle ilgili ayrıntılı sonuç verileri ticari gizlilik nedeniyle paylaşılamamaktadır.

2.2.4.1 Fizikokimyasal Analizler

Fizikokimyasal analizler, mezoterapi solüsyonlarının bileşimini, stabilitelerini, çözünürlüklerini, pH değerlerini, viskozitelerini, partikül boyutlarını ve diğer fiziksel özelliklerini belirlemek için kullanılır. Bu analizler, solüsyonların formülasyon sürecinde, üretim aşamasında ve ürün kalitesinin kontrolünde önemli bir rol oynar.

2.2.4.2 pH Değeri

İzotonik çözelti, vücut sıvılarının osmotik basıncına benzer bir osmotik basınca sahip olan bir çözeltidir. İzotonik çözelti, hücre içi ve hücre dışı sıvıların osmotik basıncını dengeleyerek hücrelerin normal çalışmasını sağlar.

İzotonik çözeltiler, genellikle elektrolit içeriği ve sodyum konsantrasyonu gibi faktörler bakımından vücut sıvılarına benzer özelliklere sahiptir. Bu çözeltiler, hücrelerin su ve elektrolit dengesini korurken, hücrelerin şişmesi veya büzülmesi gibi osmotik streslerden korunmalarına yardımcı olur.

Mezoterapi solüsyonu izotonik çözelti içerisinde formüle edilebilir ve bu şekilde vücuda uygulanabilir. Vücudun pH değerine uygunluğun sağlanabilmesi adına pHmetre ile çalışılan tüm reçete formülasyonlarında ölçüm alınmıştır. pH ölçümlerindeki önemli detaylardan biri bazı ham maddelerin pH değeri çok ciddi oranda asidik değerde düşürmektedir. Bundan dolayı solüsyonun stabil kalması için pH değeri ölçümü önemlidir.

2.2.4.3 Viskozite Değeri

Mezoterapi solüsyonlarının viskozite değeri, kullanılan solüsyonun bileşenlerine, konsantrasyonuna ve formülasyona bağlı olarak değişebilir. Mezoterapi solüsyonları genellikle düşük viskoziteli olup, akışkan bir yapıya sahiptir. Bu, solüsyonun enjeksiyonu kolaylaştırır ve cildin altına rahatlıkla yayılmasını sağlar.

Mezoterapi solüsyonlarının viskozite değeri, genellikle cP (centipoise) veya mPa.s (milipascal saniye) biriminde ifade edilir. Viskozite ölçümleri rotasyonel viskozimetre ile gerçekleştirilir. Farklı solüsyonlar farklı viskozite değerlerine sahip olabilir. Örneğin, hyaluronik asit içeren mezoterapi solüsyonları genellikle daha yüksek viskoziteye sahip olabilir.

Viskozite değeri, solüsyonun enjeksiyon tekniği, enjeksiyon hızı ve enjeksiyon derinliği gibi faktörleri etkileyebilir. Çok düşük viskoziteli bir solüsyon, enjeksiyonu kolaylaştırırken, solüsyonun dağılımını ve etkinliğini azaltabilir. Daha yüksek viskoziteye sahip solüsyonlar, daha dikkatli ve kontrollü bir enjeksiyon gerektirebilir. Bu nedenle formülasyon çalışmaları sırasında optimum akışkanlık değerini bulmak amacıyla piyasadaki ürünler de dikkate alınarak viskozite ölçüm

metodu geliştirilmiştir. Geliştirilen metot ile uygun solüsyon seçilmiş bunun yanı sıra şırınga ile ürün uygulanabilirliği silikon deride denenmiştir.

2.2.4.4 Biyouyumluluk Testleri – ISO 10993

ISO 10993, tıbbi cihazların biyolojik uyumluluğunu değerlendirmek için kullanılan bir dizi uluslararası standarttır. Bu standart, tıbbi cihazların insan vücuduyla etkileşimi sırasında oluşabilecek potansiyel riskleri belirlemek amacıyla biyolojik testlerin yapılmasını öngörür. Bu testler, in vitro (hücre kültürü üzerinde yapılan testler), in vivo (canlı organizma üzerinde yapılan testler) veya her ikisini içerebilir. tıbbi cihazların kullanıldığı hastalarda olumsuz etkilere neden olabilecek potansiyel riskleri belirlemek ve önlemek için kullanılır. Biyolojik uyumluluk testleri, tıbbi cihazların geliştirilme sürecinde, üretim öncesi ve sonrasında, pazarlamadan önce ve ürün güvenliğinin sürekli izlenmesi amacıyla yapılır [28].

ISO 10993 standardı, çeşitli biyolojik etkileşimlerin değerlendirilmesini kapsar, bunlar arasında sitotoksisite (hücre toksisitesi), irritasyon (tahriş), sensitizasyon (alerjik reaksiyonlar), sistematik toksisite (organ sistemlerine etkiler), implantasyon, genotoksisite (genetik hasar), karsinojenite (kanserojenlik) ve biyolojik etkileşimlerin değerlendirilmesi yer alır [28].

2.2.4.4.1 Sitotoksisite Testi

Sitotoksisite testi, bir maddenin hücreler üzerindeki toksik etkisini değerlendirmek için yapılan bir laboratuvar testidir. Bu test, tıbbi cihazların veya ilaçların hücrelere zararlı olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Sitotoksisite testi genellikle in vitro ortamda gerçekleştirilir, yani canlı organizmalardan alınan hücrelerin laboratuvar koşullarında yetiştirildiği bir sistemde yapılır [28].

Sitotoksisite testleri, genellikle in vitro (hücre kültürü tabanlı) yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir. Farklı sitotoksisite test yöntemleri ve protokoller mevcuttur, ancak en yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında MTT Assay, MTS Assay, XTT Assay ve LDH Assay bulunur. Bu testlerin temel amacı, bir maddenin hücreler üzerindeki toksik etkisini değerlendirmektir [28] (Tablo 2.1.).

- **MTT Assay:** MTT Assay (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid), hücrelerin metabolik aktivitesini ölçmek için kullanılan bir

sitotoksisite testidir. Bu yöntemde, hücre kültürüne uygulanan madde hücreler tarafından metabolize edilir ve bir formazan üretir. Bu formazan, spektrofotometrik olarak ölçülerek hücre canlılığını belirlemeye yardımcı olur [28].

- **MTS Assay:** MTS Assay (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksi-fenil)-2-(4-sülfonatofenil)-2H-tetrazolium) sitotoksisite testi, MTT Assay ile benzer prensiplere dayanır. Hücreler tarafından metabolize edilen MTS solüsyonu, hücrelerin metabolik aktivitesini ölçmek için bir formazan üretir [28].
- **XTT Assay:** XTT Assay (2,3-bis(2-metoksifenil)-5-[(fenilamino)karbonyl]-2H-tetrazolium içerir), hücrelerin metabolik aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir sitotoksisite testidir. Bu yöntemde, hücre kültürüne uygulanan madde hücreler tarafından metabolize edilir ve formazan üretir. Bu formazan, spektrofotometrik olarak ölçülerek hücre canlılığını belirlemeye yardımcı olur [28].
- **LDH Assay:** LDH Assay (Laktat dehidrogenaz), hücre zarının bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılan bir sitotoksisite testidir. Bu yöntemde, hücrelere zarar veren maddeler, hücre zarının hasarına ve hücre içi laktat dehidrogenaz salınımına neden olur. LDH Assay, salınan LDH enzimini ölçerek hücre hasarını belirlemeye yardımcı olur [28].

Sitotoksisite testlerinin detayları ve protokolleri, spesifik test yöntemine, kullanılan hücre hattına ve değerlendirme parametrelerine bağlı olarak değişebilir. Testler genellikle kontrollü laboratuvar koşullarında gerçekleştirilir ve standardize edilmiş protokoller takip edilir. Test sonuçları, hücre canlılığı, hücre hasarı ve sitotoksisite derecesi gibi parametreler üzerinden değerlendirilir.

Tablo 2.1 ISO 10993'e göre sitotoksisite metodu [28]

Numune Özütünün Hazırlanması	Deney numuneleri ISO 10993-12 Numune hazırlama ve referans malzemeler standardına göre; katı numuneler için standard yüzey alanları ve özüt sıvı hacimleri çizelgesine göre 0,2g/mL olarak tartılarak özüt hacmi hesaplanmıştır. Test maddesi 37°C, 24 saat MEM (serumsuz) içinde inkübe edilerek hazırlanmıştır.

Analiz Yöntemi	Çalışma, “TS EN ISO 10993-5/ MTT Sitotoksisite Deneyi” standardına göre yapılmıştır. Hücreler kültür kaplarından enzimatik (tripsin/EDTA) yolla kaldırılıp ve hücre süspansiyonu santrifüj edilmiştir (200 g, 3 dakika). Daha sonra hücreler kültür vasatı içinde tekrar süspanse edilmiştir ve süspansiyonun hücre yoğunluğu 1x104 hücre/mL olacak şekilde ekimi yapılmıştır. Ekilen hücreler 24 saat inkübe edilerek %80 konfluensi sağlanmıştır. Daha sonra hücreler, numune özütünün en yüksek konsantrasyonundan başlayarak 1/1, 1/2, 1/4, 1/8 arasındaki dilüsyonlara 24 saat süresince maruz bırakılmıştır, 5 tekrarlı olacak şekilde uygulanmıştır. Pozitif ve negatif kontroller 4’er tekrarlı olacak şekilde uygulanmıştır. Süreç sonunda 1 mg/mL olarak hazırlanan MTT kuyucuklara eklenerek plakalar 2-2,5 saat, 37°C, %5 CO2 inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyonun ardından, kuyulara izopropil alkol eklenmiştir. Plakalarda oluşan renk değişikliği spektrofotometrede 570 nm de ölçülerek % canlılık değerleri hesaplanmıştır.
Verilerin Analizi	Canlı hücre sayısındaki azalma numunenin metabolik aktivitesinde de bir azalmayla sonuçlanır. Bu azalma, 570 nm'de optik yoğunluk olarak okunan, mavi-mor renkte oluşan formazanın miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Negatif kontrol değerine kıyasla canlılıktaki azalma, aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır: % canlılık = 100 x OD570e OD570b OD570e: Test maddesi ortalama absorbans değeri OD570b: Sadece besiyeri ile inkübe edilen hücrelerin ortalama absorbans değeri (Kör Kontrol)
Raporlandırma	Nicel Değerlendirme: (TS EN ISO 10993-5/EK-C-MTT Sitotoksisite Deneyi)

Geliştirilen mezoterapi solüsyonuna ait formülasyonun sitotoksik etkisini değerlendirmek amacıyla sitotoksisite testi gerçekleştirilmiştir.

2.2.4.4.2 İrritasyon Testi

İrritasyon testi, bir maddenin veya ürünün deri veya göz gibi dokular üzerinde irritasyona (tahrişe) neden olup olmadığını değerlendirmek için yapılan bir testtir. Bu testler, maddenin güvenliği ve toleransı hakkında bilgi sağlamak amacıyla yapılan önemli bir adımdır [28].

İrritasyon testleri genellikle in vitro (hücre kültürü) veya in vivo (canlı organizmalarda) olarak gerçekleştirilebilir. İn vitro irritasyon testleri, hücre tabanlı veya deri modeli sistemleri kullanarak yapılır. Bu testlerde, incelenen madde hücre

veya dokulara uygulanır ve ardından hücrelerin veya dokuların tepkisi değerlendirilir [28].

İn vivo irritasyon testleri ise canlı organizmalar üzerinde gerçekleştirilir. Bu testler genellikle hayvan modelleri kullanılarak yapılır. Maddeler deriye veya göze uygulanır ve ardından belirli bir süre boyunca gözlenir. Deri veya gözde kızarıklık, şişlik, kabarma, tahriş gibi belirtiler incelenir ve değerlendirilir [28].

İrritasyon testleri, dermatolojik veya kozmetik ürünlerin geliştirme aşamasında veya piyasaya sürüldükten sonra güvenlik değerlendirmelerinde kullanılır. Bu testler, ürünün kullanıldığı bölgede irritasyona neden olup olmadığını belirlemek ve potansiyel yan etkileri önceden tespit etmek için önemlidir [28].

ISO 10993'e göre irirtasyon metodu şu şekildedir. Örnekler, deney hayvanlarının sırtına yeterli uygulama alanı (10 cm x 15 cm) sağlamak için uygulamadan bir gün önce tıraşlanır. Numuneler 2,5 cm x 2,5 cm steril gazlı bezle kaplandıktan sonra tüm uygulama alanı bandajla sarılır. 4 Saat boyunca test edilecek numuneler bölgeye uygulanır. Bu sürenin sonunda bandajlar açılmış, numuneler alınmış ve uygulanan alanlar işaretlenmiştir. Bölgede kalan test malzemeleri ılık su ile yıkanır [29].

Deney alanları işlemden 1, 24, 48 ve 72 saat sonra gözlemlenir ve örnekler Tablo 2.2.'de belirtilen kriterler dikkate alınarak değerlendirilir. Uygulamadan 72 saat sonraki gözlemler dikkate alınmaz. Tüm eritem ve ödem skorları, her tavşanda 24, 48 ve 72 saatte her örnek için ayrı ayrı toplanır. Bir tavşan için birincil tahriş puanı, tüm puanların altıya bölünmesiyle hesaplanır. Deney numunesi için birincil tahriş indeksi, her bir hayvanın birincil tahriş indeksinin toplamının üçe bölünmesiyle hesaplanır. Kontroller için birincil tahriş de hesaplanır. Bu puan, test materyali birincil tahriş puanını elde etmek için test materyali puanından çıkarılır. Primer irritasyon skoru yukarıda belirtildiği gibi hesaplanır ve Tablo 2.3'deki irritasyon yanıt kategorileri ile karşılaştırılır [28].

Tablo 2.2 Cilt reaksiyonu için puanlama sistemi [28]

Reaksiyon	Birincil Tahriş Puanlaması
Eritem ve skar oluşumu	
Eritem yok	0
Çok hafif eritem (zar zor görülebilir)	1
Belirgin eritem	2
Orta derecede eritem	3
Şiddetli eritem ile eritemin derecelendirilmesini önleyen skar oluşumu sırasında	4
Ödem oluşumu	
Ödem yok	0
Çok hafif ödem	1
Belirgin ödem (bölgenin kenarlarında belirgin ödem)	2
Orta derecede ödem (yaklaşık 1mm yükselmiş)	3
Şiddetli ödem (1mm'den fazla şişmiş ve maruz kalan alanın ötesine yayılmış)	4
Tahriş için toplam olası puan	8

Tablo 2.3 Birincil veya kümülatif tahriş indeksi kategorileri [28]

Ortalama puan	Cevap kategorisi
0 - 0,4	İhmal edilebilir
0,5 - 1,9	Hafif
2 - 4,9	Orta
5 – 8	Ciddi

Irritasyon testleri, geliştirilen mezoterapi solüsyonlarının ürün formülasyonlarındaki potansiyel irritasyon risklerini belirlemek ve ürünlerin güvenli ve etkili olmasını sağlamak için gerçekleştirilmiştir.

2.2.4.4.3 Sensitizasyon Testi

Sensitizasyon testi, bir maddenin veya ürünün deri veya diğer dokular üzerinde alerjik bir reaksiyona neden olup olmadığını değerlendirmek için yapılan bir testtir.

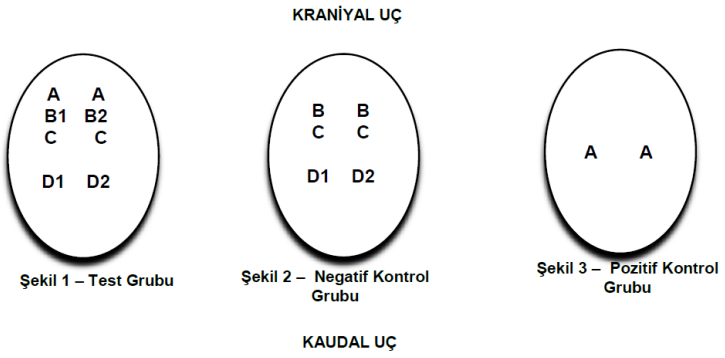
Bu testler, alerjik reaksiyon riskini belirlemek ve ürün güvenliği hakkında bilgi sağlamak için kullanılır [28].

Sensitizasyon testleri genellikle in vitro (hücre kültürü) veya in vivo (canlı organizmalarda) olarak gerçekleştirilebilir. İn vitro sensitizasyon testleri, hücre tabanlı sistemler veya deri modeli kullanılarak yapılır. Bu testlerde, incelenen madde hücrelere uygulanır ve hücrelerin alerjik bir reaksiyon gösterip göstermediği değerlendirilir [28].

İn vivo sensitizasyon testleri ise canlı organizmalar üzerinde gerçekleştirilir. Bu testler genellikle hayvan modelleri kullanılarak yapılır. Maddeler deriye uygulanır ve belirli bir süre boyunca gözlenir. Deri üzerinde kızarıklık, kabarma, şişlik gibi alerjik reaksiyon belirtileri incelenir ve değerlendirilir [28].

Sensitizasyon testleri genellikle standart protokollere ve kılavuzlara uygun olarak yapılır. Test sonuçları, incelenen maddenin alerjik potansiyelini belirlemek ve potansiyel alerjen içerikleri veya bileşenleri tespit etmek için kullanılır. Bu bilgiler, ürün formülasyonlarının ve kimyasal maddelerin güvenliği hakkında önemli bir yol gösterici olabilir [28].

ISO 10993'e sensitizasyon test metoduna ait bilgiler Şekil 2.2'de ve Tablo 2.4'de ayrıntı olarak ifade edilmiştir.



Şekil 2.2 Deney hayvanlarında uygulama bölgeleri [28].

Tablo 2.4 Deri içi indükleme fazı (0,1 ml deri içi uygulamalar) [28].

TEST GRUBU:

Şekil 1 Bölge A: 50:50 hacim oranında FCA (Freund's Complete Adjuvant) ve Serum Fizyolojik

Şekil 1 Bölge B1: Numune özütü [Seyreltilmemiş Özüt (Polar Çözücü)]

Şekil 1 Bölge B2: Numune özütü [Seyreltilmemiş Özüt (Apolar Çözücü)]

Şekil 1 Bölge C: 50:50 hacim oranında A ve B bölgelerinde uygulanan materyallerin karışımları

Şekil 1 Bölge D1 ve D2: Topikal uygulama alanlarıdır.

NEGATİF KONTROL GRUBU:

Şekil 2 Bölge A: -

Şekil 2 Bölge B: Serum Fizyolojik

Şekil 2 Bölge C: 50:50 hacim oranında FCA (Freund's Complete Adjuvant) ve Serum Fizyolojik

Şekil 2 Bölge D1 ve D2: Topikal uygulama alanlarıdır.

POZİTİF KONTROL GRUBU:

Şekil 3 Bölge A: Dinitroklorobenzen

Sensitizasyon testleri, mezoterapi solüsyonlarının geliştirme aşamasındaki güvenlik değerlendirmelerinde kullanılmıştır. Ayrıca bu testte, kimyasal maddelerin alerjen potansiyelini değerlendirilmiştir.

2.2.4.4.4 Hemolitik Etki Testi

Hemolitik etki, bir maddenin (genellikle bir kimyasal veya ilaç) kırmızı kan hücrelerine zarar verme veya parçalama yeteneğini ifade eder. Hemoliz, kırmızı kan hücrelerinin (eritrositlerin) membranının hasar görmesi sonucu hücre içeriğinin serbest kalması ve hücrenin parçalanmasıdır [28].

Hemolitik etki genellikle in vitro laboratuvar testleri kullanılarak değerlendirilir. Bu testlerde, bir madde veya çözelti, kırmızı kan hücreleriyle temas ettirilir ve hücrelerin sağlığını etkileyip etkilemediği incelenir. Hemolitik etki, kırmızı kan hücrelerinin morfolojisi, hücre içeriğinin serbest kalması, hemoglobin salınımı veya diğer göstergeler aracılığıyla belirlenebilir [28].

Hemolitik etki, mezoterapi solüsyonlarının ürün güvenilirliğini ve kan ile etkileşimini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2.2.4.5 Miktar Tayini

Miktar tayini analizi, bir numunedeki belirli bir bileşiğin miktarının doğru ve hassas bir şekilde belirlenmesini sağlayan bir analitik kimya yöntemidir. Bu analiz, bir numunedeki bileşiğin yoğunluğunu, konsantrasyonunu veya miktarını belirlemek için kullanılır.

Miktar tayini analizi genellikle standartlar ve kalibrasyon eğrileri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu, bilinen miktarlarda standart çözeltiler hazırlayarak ve bu

çözeltileri analiz ederek yapılır. Standart çözeltiler, analiz edilen bileşiğin bilinen miktarlarını içerir ve analiz sırasında bir referans olarak kullanılır. Numuneler, aynı analiz prosedürüne tabi tutularak, standart çözeltilerle karşılaştırılır ve bileşiğin miktarı belirlenir.

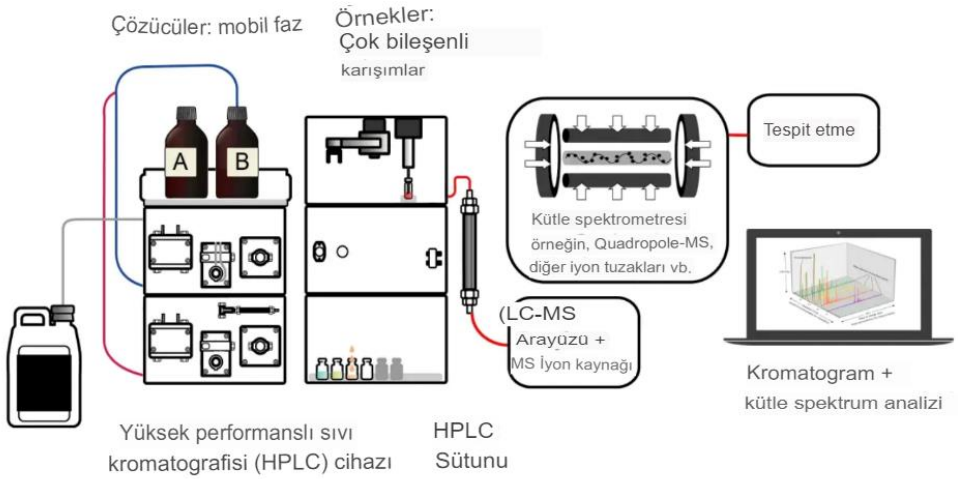
Miktar tayini analizinde kullanılan yöntemler, analitik kimya tekniklerine bağlı olarak değişir. Örneğin, spektrofotometri, kromatografi (yüksek performanslı sıvı kromatografisi - HPLC, gaz kromatografisi - GC), titrasyon, gravimetri ve manyetik rezonans gibi yöntemler miktar tayini için yaygın olarak kullanılan tekniklerdir.

2.2.4.5.1 LC-MS/MS (Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektrometrisi)

LC-MS, sıvı kromatografisi (LC) ve kütle spektrometrisi (MS) tekniklerinin birleştirildiği bir analitik yöntemdir. Bu yöntem, bileşiklerin ayrılmasını ve tanımlanmasını sağlamak için kullanılır.

LC-MS analizi, örnekteki bileşiklerin önce sıvı kromatografisi ile ayrıştırılmasını ve daha sonra kütle spektrometresi ile tanımlanmasını içerir. İlk adımda, örnek bir sıvı kromatografik kolona enjekte edilir ve burada farklı bileşikler ayrışır. Ayrışma, bileşiklerin farklı kimyasal özelliklerine dayanır, bu da onları farklı hızlarda hareket ettirir. Böylece, örnekteki bileşikler birbirinden ayrılır [30].

Ayrışma sonrasında, ayrılan bileşikler kütle spektrometresine aktarılır. Kütle spektrometresi, bileşiklerin kütlelerini ve moleküler yapısını belirlemek için kullanılan bir analiz tekniğidir. Bileşikler kütle spektrometresinde iyonlaştırılır ve ardından bu iyonlar kütle analizine tabi tutulur. Böylece, her bir bileşiğin kütle spektrumu elde edilir ve bileşiklerin tanımlanması sağlanır. Ayrıca, yüksek duyarlılık, seçicilik ve çoklu bileşik tanımlama yeteneği gibi avantajlara sahiptir (Şekil 2.8). Bu tezde geliştirilen formülasyona ait vitamin ve amino asitlerin tespiti çin LC/MS testleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.3 Bir LC-MS/MS kurulumunun örnek grafik diyagramı [30]

2.2.4.6 Stabilite Çalışmaları

Stabilite çalışmaları, bir ürünün fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin zaman içinde nasıl değiştiğini ve ürünün raf ömrünü belirlemek için yapılan testlerdir. Bu çalışmalar, ürünlerin kalitesini, etkinliğini ve güvenliğini sağlamak amacıyla önemlidir.

Stabilite çalışmaları, ürünlerin farklı depolama koşullarında (sıcaklık, nem, ışık gibi faktörler) belirli bir süre boyunca muhafaza edildiği kontrollü ortamlarda yapılır. Bu süre boyunca ürünün fiziksel özellikleri (renk, koku, görünüm), kimyasal bileşimi (aktif madde, pH, viskozite gibi parametreler) ve mikrobiyolojik durumu incelenir [31].

Stabilite çalışmaları genellikle ürünün başlangıçta belirlenen özellikleriyle karşılaştırma yaparak yapılır. Ürünün özellikleri, belirli aralıklarla örnekler alınarak analiz edilir ve sonuçlar kaydedilir. Bu analizler, ürünün stabilitesini ve degradasyon süreçlerini izlemek için kullanılır.

Bu tezde geliştirilen mezoterapi solüsyonlarının stabilite çalışmaları; solüsyonun aktif maddesinin, pH değerinin, viskozitesinin ve diğer önemli parametrelerinin zaman içinde nasıl değiştiğini belirlemek için yapılmıştır. Bu çalışmalar, ürünün etkinliğini, kalitesini ve güvenliğini sağlamak amacıyla ve ürünün raf ömrünü belirlemek için gerçekleştirilmiştir.

3
BULGULAR

3.1 Mezoterapi Formülasyonunda Analizler

Yapılan formülasyon çalışmaları sırasında optimum reçeteyi tespit etmek amacıyla birçok analiz gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen analizler Avrupa Farmakopesi, ISO 13485 Tıbbi Cihaz Standartı, ISO 10993 Biyouyumluluk Standartı ve MDR yönetmeliği kapsamında belirlenmiştir. Gerçekleştirilen testlerle ilgili ayrıntılı sonuç verileri ticari gizlilik nedeniyle paylaşılamamaktadır.

3.1.1 Fizikokimyasal Analizler

3.1.1.1 pH Değeri

Mezoterapi solüsyonları, genellikle cilt altında enjekte edildiği için, cilt pH değeriyle uyumlu olmalıdır. Ayrıca izotonik solüsyon olmalarından dolayı pH değeri aralığı 6.8 ila 7.6 olmalıdır. Bu değer salin fosfat tampon ile sağlanmaktadır.

Solüsyonun pH değeri, solüsyonun içindeki aktif maddelerin kimyasal kararlılığını etkileyebilir. Bazı aktif maddeler, belirli bir pH aralığında stabilite gösterirken, diğer pH değerlerinde bozulabilir. Bu nedenle, mezoterapi solüsyonlarının içerdikleri aktif maddelerin stabilitesini sağlamak için uygun pH aralığında formüle edilmeleri önemlidir.

Gerçekleştirilen pH testleri sonucunda solüsyonun izotonik ortamı sağladığı ve pH değeri sonucunun 6,8 – 7,6 aralığında kaldığı tespit edilmiştir. Bu doğrultuda; mezoterapi solüsyonlarının cilt üzerinde rahat ve tolere edilebilir bir etki bırakması için uygun pH değerine sahip olduğu kanıtlanmıştır.

3.1.1.2 Viskozite Değeri

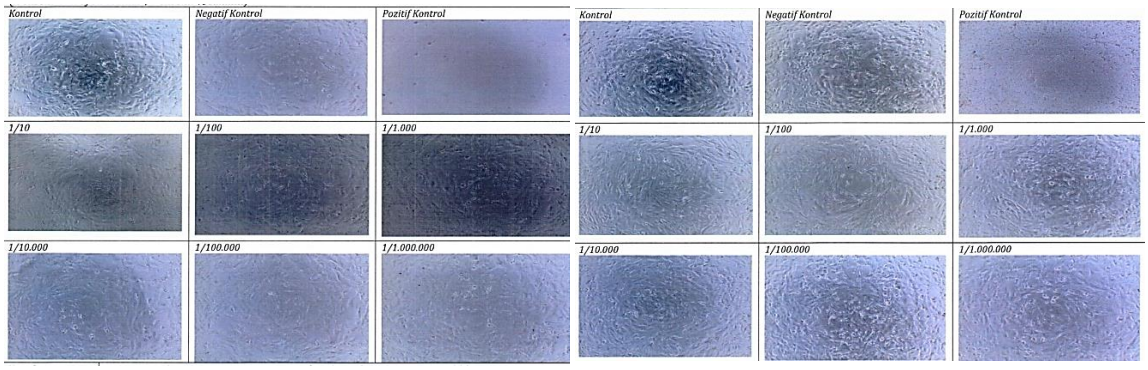


Şekil 3.1 Rotasyonel viskozimetre cihazı (Lamy)

Geliştirilen formülasyona ait vizkozite ölçümlerinin gerçekleştirilmesi amacıyla Lamy rotasyonel viskozimetre cihazı (Şekil 3.1.) cone plate system kullanılmıştır. Bu sistem ile çok az miktarda solüsyon kullanılarak (1- 2 ml) 150 – 200 mPa·s aralığında viskozite değerleri saptanmıştır. Değerler enjekte edilebilirlik açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca şırınga içerisindeki akışkanlığı ile ilgili uygulabilirlik testleri gerçekleştirilmiştir.

3.1.2 Biyouyumluluk Testleri – ISO 10993

3.1.2.1 Sitotoksisite Testi

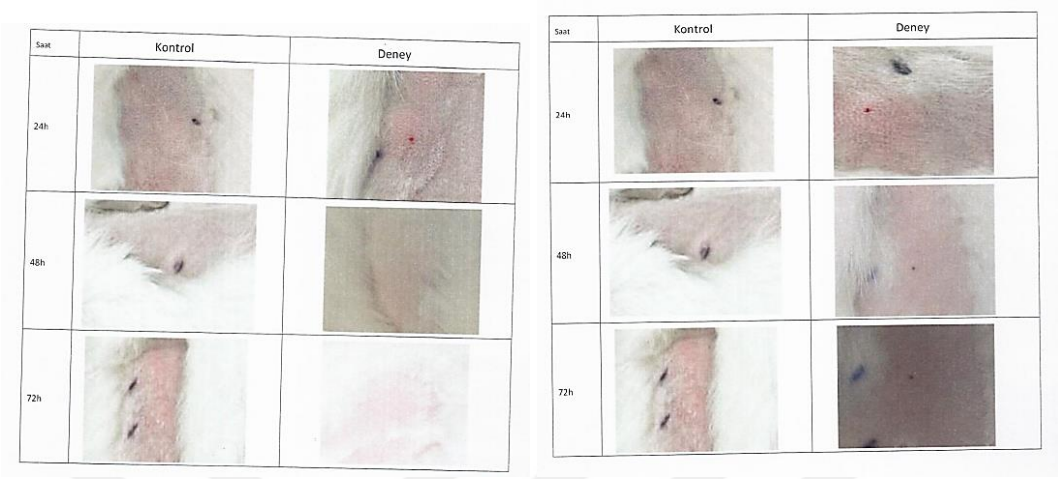


Şekil 3.2 Formül A ve formül B sitotoksisite test sonuçları

Geliştirilen formülasyona ait NKA (Nötral Kırmızısı) sitotoksisite test sonuçlarında 1/10 – 1/1.000.000 aralığında (Şekil 3.2.) herhangi bir sitotoksik etki görülmemiştir. Test sonuçları literatürde yer alan hiyalüronik asit bazlı enjekte edilebilir tıbbi cihazlara ait sonuçlarla karşılaştırıldığında sitotoksik etki testinin başarılı olduğu gözlemlenmiştir [32][33]. Geliştirilen formülasyonun ISO 10993 standartına göre

vücuda biyouyumlu olduğu ve deri hücrelerine toksik etki göstermediği kanıtlanmıştır.

3.1.2.2 İrritasyon Testi



Şekil 3.3 Formül A ve formül B irritasyon test sonuçları

Gerçekleştirilen formülasyon çalışmasına ait irritasyon testinde tahriş oranı 0,3 olarak gözlenmiştir. Bu doğrultuda ciltte pullanma ve kabuklanma görülmeyip herhangi bir olumsuz sonuçla karşılaşılmamıştır (Şekil 3.3.). Enjekte edilebilir tıbbi cihazlarda; uygulama bölgesine maruz kaldıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkan lokalize, immünojenik olmayan bir reaksiyona ait literatürler incelendiğinde verilerin preklinik çalışmalar aşamasında önemi tespit edilmiştir [33]. İrritasyon testi başarı ile sonuçlanan tıbbi cihazlarda; klinik tahriş belirtileri (eritem, ödem, kızarıklık, kaşıntı ve ağrı) gözlenmemektedir [33,34]. Test sonuçlarının başarılı tamamlanması ile formülasyonun ciltte uygulamaları sonucunda herhangi bir alerjik kontrendikasyon gözlenmeyeceği netleşmiştir. Bunun yanı sıra; irritasyon testi başarılı geçen formülasyonlar sensitizasyon testi ile değerlendirilmek için uygun görülmüştür.

3.1.2.3 Sensitizasyon Testi

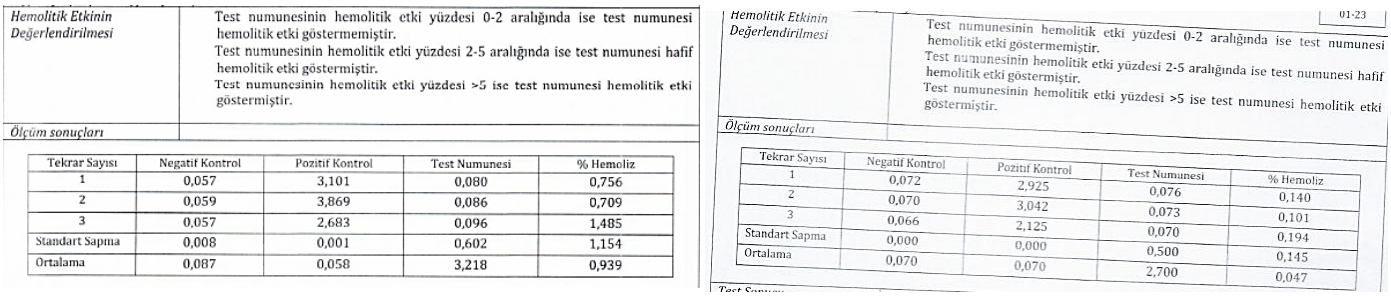
Hayvan No	1.H1.G 6. Saat	1.H2.G 6. Saat	1.H3.G 6. Saat	2.H1.G 6. Saat	2.H2.G 6. Saat	2.H3.G 6. Saat	3.H1.G 6. Saat	3.H2.G 6. Saat	3.H3.G 6. Saat	6.H1.G 6. Saat
1.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N.K.1.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N.K.2.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N.K.3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N.K.4.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N.K.5.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensitizasyon için toplam muhtemel skor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

H: hafta, G: gün, N.K. : Negatif Kontrol

Şekil 3.4 Formül A ve formül B sensitizasyon test sonuçları

Her iki ürün içinde gerçekleştirilen sensitizasyon test sonuçlarına göre; ciltte makro bakıda beklenmeyen, farklı oluşumlar mevcut değildir. Ciltte uzun süreli yangı oluşumu görülmemiştir. Ciltte pullanma veya kabuklanma görülmemiştir. Cilt elastikiyeti olağandır. Cilt tonu olağandır. Ciltte irritasyon belirteçleri görüntülenmemiştir (Şekil 3.4.). Hiyaluronik asit bazlı enjekte edilebilir tıbbi cihaz preparatları değerlendirildiğinde cillteki hassasiyetin sensitizasyon testi ile değerlendirilmesi gerekmektedir [33]. Literatürde yer alan test sonuçlarında 6 hafta boyunca kobaylara yapılan uygulamalar gözlemlenmiş ve enjeksiyon uygunluğu için test sonucunun 0 (eritem yok) şeklinde çıkması gerekmektedir [36]. Yapılan test sonuçları bu literatürlerle karşılaştırıldığında özellikle hassas cilt tiplerinde uygulama sonrası bir alerjik etki görülmeyeceği tespit edilmiştir.

3.1.2.4 Hemolitik Etki Testi



Hemolitik Etkinin Değerlendirilmesi	Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi 0-2 aralığında ise test numunesi hemolitik etki göstermemiştir. Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi 2-5 aralığında ise test numunesi hafif hemolitik etki göstermiştir. Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi >5 ise test numunesi hemolitik etki göstermiştir.

Ölçüm sonuçları

Tekrar Sayısı	Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	Test Numunesi	% Hemoliz
1	0,057	3,101	0,080	0,756
2	0,059	3,869	0,086	0,709
3	0,057	2,683	0,096	1,485
Standart Sapma	0,008	0,001	0,602	1,154
Ortalama	0,087	0,058	3,218	0,939

Hemolitik Etkinin Değerlendirilmesi

Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi 0-2 aralığında ise test numunesi hemolitik etki göstermemiştir.
Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi 2-5 aralığında ise test numunesi hafif hemolitik etki göstermiştir.
Test numunesinin hemolitik etki yüzdesi >5 ise test numunesi hemolitik etki göstermiştir.

Ölçüm sonuçları

Tekrar Sayısı	Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol	Test Numunesi	% Hemoliz
1	0,072	2,925	0,076	0,140
2	0,070	3,042	0,073	0,101
3	0,066	2,125	0,070	0,194
Standart Sapma	0,000	0,000	0,500	0,145
Ortalama	0,070	0,070	2,700	0,047

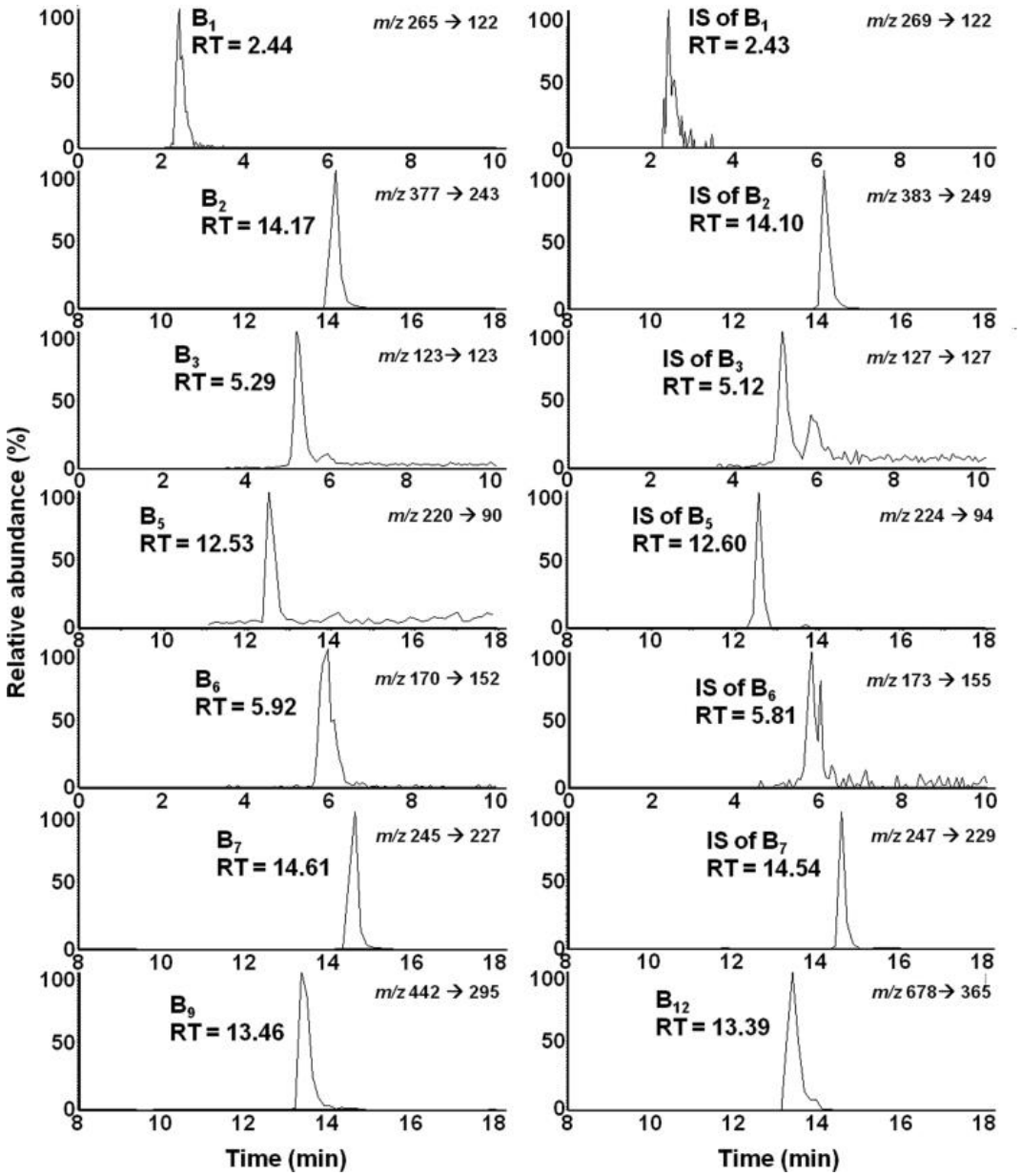
Şekil 3.5 Formül A ve formül B hemolitik etki test sonuçları

Tavşan kanında gerçekleştirilenen hemolitik etki test sonucuna göre; tez çalışmasında belirlenen nihai formülasyona karşı herhangi bir hemolitik etki görülmemiştir (Şekil 3.5.). Test sonuçları incelendiğinde özellikle mezoterapi uygulamalarında önemli bir detay olan enjeksiyon sonrası kan ile etkileşim ISO 10993'e göre değerlendirilmiştir. Literatürde yer alan mezoterapi koktelylerinin kan ile etkilişimine ait analizler değerlendirildiğinde ürün güvenliği ve etkinliğinin tespiti için hemolitik etki görülmemesi gerektiği tespit edilmiştir [33,35]. Bunun yanı sıra; özellikle hyaluronik asit bazlı tıbbi cihazlarda enjeksiyon uygunluğu ve sistemik etkileşim ile olumsuz bir sonuç doğurmaması gerekmektedir [33,35]. Olumsuz bir test sonucu (0-2 aralığı) olmaması nedeniyle formülasyon enjeksiyona uygun olarak kabul edilmiştir.

3.1.3 Miktar Tayini

3.1.3.1 LC-MS/MS ile Vitaminlerin Miktar Tayini

Gerçekleştirilen formülasyon çalışmalarının miktarları teyit edilmesi amacıyla reçetede yer alan vitaminler LC-MS/MS cihazı ile analiz edilmiştir. Suda çözünen 12 farklı B vitaminine ait LC-MS/MS metodu geliştirilmiştir (Şekil 3.6.). Bu metotlar kullanılarak test yapılan nihai formülasyonda ürünün reçetesinde yer alan vitaminlerin son ürün formunda stabil kalıp pik verdiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra; hızlandırılmış stabilite sonrası da test tekrar edilmiş olup vitaminlerin etkinliğini kaybetmediği teyit edilmiştir.

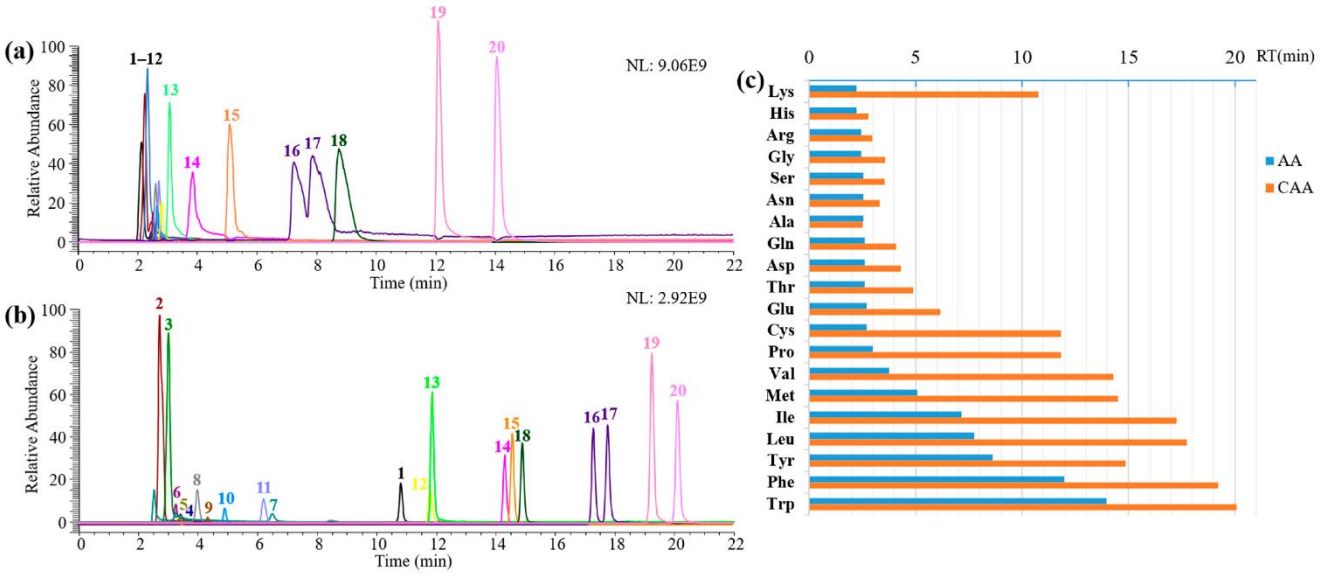


Şekil 3.6 Geliştirilmiş LC-MS/MS yöntemi ile suda çözünen vitaminlerin tespiti

3.1.3.2 LC-MS/MS ile Amino Asit Miktar Tayini

Amino asitler mezoterapi formülasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Tez çalışmasında; amino asitlerin kütle spektrumu oluşturulması, tanımlanması ve miktarının belirlenmesi sağlanmıştır. 20 farklı amino asit ters fazlı C18 sütununda analiz edilmiştir. İncelenen amino asitler; 1: Lys, 2: His, 3: Arg, 4: Gly, 5: Ser, 6: Asn, 7: Ala, 8: Gln, 9: Asp, 10: Thr, 11: Glu, 12: Cys, 13: Pro, 14: Val, 15: Met, 16: Ile, 17: Leu, 18: Tyr, 19: Phe ve 20: Trp (Şekil 3.7.). Geliştirilen metotlar kullanılarak son formülasyondaki amino asit pikleri incelenmiştir. Test sonuçlarına

göre, amino asit formülasyonda optimum konsantrayonda yerleşitirilmiş ve stabilite çalışmalarında etkinliğini kaybetmemiştir.

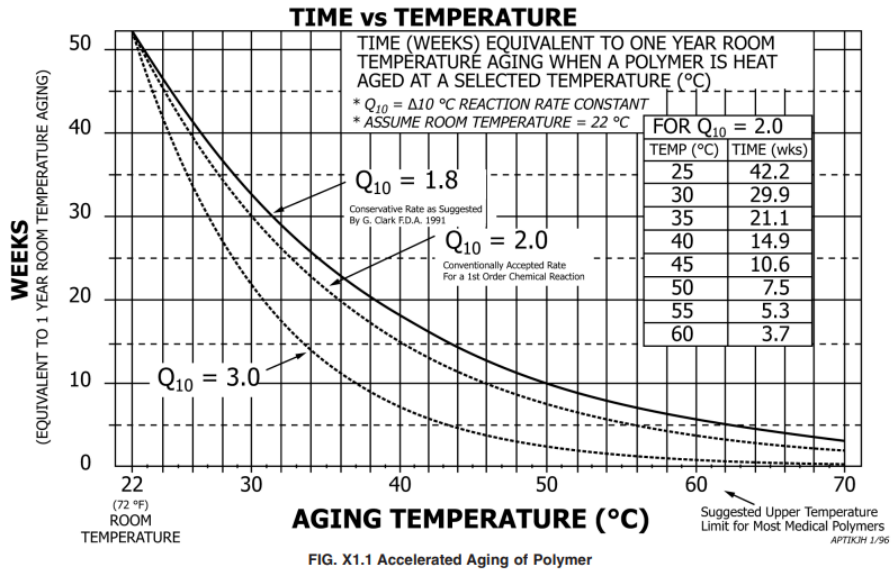


Şekil 3.7 Geliştirilmiş LC-MS/MS yöntemi ile amino asit tespiti

3.1.3.3 Formülasyona Ait Diğer Miktar Tayini Analizleri

Geliştirilen formülasyona ait diğer etken maddeler için miktar tayini analizleri LC/MS- MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde reçetede mevcut olan 25 farklı etken madde vitamin, amino asit, peptit vb. şeklinde kategorize edilerek tespiti sağlanmıştır. Analiz sonuçlarına ait pikler ticari gizlilik nedeniyle paylaşılamamaktadır.

3.1.4 Stabilite Çalışmaları



Şekil 3.8 Tıbbi cihazlarda stabilite ortam koşulları (ASTM-F-1980) [31]

Geliştirilen formülasyona ait etken maddeler ve ASTM F 1980 (Şekil 3.8.) yönetmeliği birlikte göz önünde bulundurularak hızlandırılmış yaşlandırma testleri gerçekleştirilmiştir. Bu testlerde ekstrem değerler olarak 40 derece %75 nem ayarlanmıştır. Hızlandırılmış stabilite çalışmaları için 40 günlük bir süre zarfında iklimlendirme kabininde birincil ambalaj içeriisnde ürünler saklanmıştır. Yaşlandırma sonrası testlerde fizikokimyasal analizler, performans testleri ve miktar tayinleri tekrarlanmış, herhangi bir bozunma görülmemiştir. Böylelikle ürüne ait raf ömrü çalışmaları tamamlanmıştır.

4
SONUÇ

Bu tezde çalışılan saç ve göz çevresi mezoterapi solüsyonları enjekte edilebilir tıbbi cihazlara ait yönetmelik dikkate alınarak ham maddeleri seçilmiş ve 100'ü aşkın formülasyon denemesi sonrasında nihai formülasyona ulaşılmıştır. Geliştirilen formülasyona ait fizikokimyasal analizler, stabilite çalışmaları ve biyouyumluluk analizleri gerçekleştirilmiştir. Test sonuçları ticari değer nedeniyle ayrıntılı olarak paylaşılamamaktadır. Sonuçlarla ilgili değerlendirilmeler doğrultusunda olumsuz bir sonuç ile karşılaşılmamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda pH değeri 6,8 – 7,6 değer aralığında kalmıştır. Bunun yanı sıra; akışkanlık ölçümleri için gerçekleştirilen viskozite testlerinde 150 – 200 mPa·s aralığında viskozite değerleri saptanmıştır. Ürünün biyouyumluluk testlerinde ise sitotoksisite, irritasyon, hemolitik etki ve sensitizasyon testleri gerçekleştirilmiştir. Biyouyumluluk testlerinin değerlendirmeleri sonucunda ürünün herhangi bir alerjik ve toksik bir etkiye rastlanmadığı ve biyouyumlu olarak kabul edileceği kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak; ürünün etkinliğini kanıtlamak amacıyla LC/MS- MS miktar tayini analizleri gerçekleştirilmiştir. Miktar tayini analiz sonuçlarında ise; formülasyona uygun pikler gözlemlenmiş ve reçete oranlarının nihai üründe etkinliğini koruduğu kanıtlanmıştır. Tüm bu analizlerin uygunluğuna istinaden klinik çalışmaların başlanması için etik kurul onayına sunulmuştur. Bunun yanı sıra patent çalışmaları devam etmektedir. Son ürün formuna ulaşan bu tez çalışmasına ait çıktılar (saç ve göz çevresi mezoterapi solüsyonu formülasyonu) klinik çalışmaların da tamamlanması ile birlikte ülkemize katma değer katmak amacıyla uluslararası piyasaya çıkarılacaktır.

KAYNAKÇA

[1] A. Girgin, A. Simsek, "Ağrı ve estetikte mezoterapinin yeri - Le Coz", Kongre Kitabevi, 2020

[2] D. Thappa and D. Konda, "Mesotherapy: What is new?," Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, vol. 79, no. 1, p. 127, 2013, doi: 10.4103/0378-6323.104689.

[3] M. Mammucari et al., "Mesotherapy: From Historical Notes to Scientific Evidence and Future Prospects," The Scientific World Journal, vol. 2020, pp. 1–9, May 2020, doi: 10.1155/2020/3542848.

[4] "27 Ekim 2014 Tarihli- 29158 Sayılı Resmî Gazete", www.resmigazete.gov.tr, Erişim Tarihi 15.06.23

[5] "TİTCK- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu." https://www.titck.gov.tr/mevzuat/kozmetik-urunler-ile-sinir-teskil-eden-urunlere-iliskin-kilavuz-27122018172906

[6] "Mesotherapy Market Size, Trends, Analysis and Forecast 2030," Spherical Insights. https://www.sphericalinsights.com/reports/mesotherapy-market

[7] The PMFA Journal. https://www.thepmfajournal.com/features/post/the-applications-of-mesotherapy-in-aesthetic-medicine

[8] P. Haircare, "Benefits of mesotherapy hair treatment to reduce hair fall," Illumia Therapeutical, Feb. 19, 2024. https://www.papillahaircare.com/benefits-of-mesotherapy-hair-treatment-to-reduce-hair-fall/

[9] G. Gökdemir, "Mesotherapy and platelet-rich plasma for the treatment of hair loss," TURKDERM, vol. 48, no. S1, pp. 74–79, Mar. 2014, doi: 10.4274/turkderm.48.s17.

[10] V. Mysore, "Mesotherapy in management of hairloss - Is it of any use?," International Journal of Trichology, vol. 2, no. 1, p. 45, 2010, doi: 10.4103/0974-7753.66914.

[11] A. Matarasso and T. M. Pfeifer, "Mesotherapy and Injection Lipolysis," *Clinics in Plastic Surgery*, vol. 36, no. 2, pp. 181–192, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.cps.2008.11.002.

[12] B. Iranmanesh, M. Khalili, S. Mohammadi, R. Amiri, and M. Aflatoonian, "Employing hyaluronic acid-based mesotherapy for facial rejuvenation," Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 21, no. 12, pp. 6605–6618, Sep. 2022, doi: 10.1111/jocd.15341.

[13] M. El-Domyati et al., “Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation,” International Journal of Dermatology, vol. 51, no. 8, pp. 913–919, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05184.x.

[14] A. Savoia, S. Landi, and A. Baldi, “A New Minimally Invasive Mesotherapy Technique for Facial Rejuvenation,” Dermatology and Therapy, vol. 3, no. 1, pp. 83–93, Jan. 2013, doi: 10.1007/s13555-012-0018-2.

[15] B. Knoll, Illustrated Atlas of Esthetic Mesotherapy. Quintessence Publishing (IL),2012.[Online]. Available: http://books.google.ie/books?id=w9TuMAEACAAJ&dq=Illustrated+atlas+of+esthetic+mesotherapy&hl=&cd=1&source=gbs_api.

[16] A. Pirayesh, D. Bertossi, I. Heydenrych, “*Videolu estetik enjeksiyonlar için temel yüz anatomisi ve uygulama teknikleri”*, G. Ozel, C. Asci, T. Alpaydin, Kongre Kitabevi, 2020

[17] “Biopark Medical.” https://www.bioparkmedical.com Erişim Tarihi 15.06.23

[18] S. BROWN, “The science of mesotherapy: Chemical anarchy,” Aesthetic Surgery Journal, vol. 26, no. 1, pp. 95–98, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.asj.2005.12.003.

[19] F. Canzona, M. Massimo, A. Tuzi, E. Maggiori, M. Grosso, L. Antonaci, S. Santini, A. Catizzone, F. Troili, A. Gallo, T. Paolucci, P. Rocchi, C. Guglielmo, D. Russo, C. Giorgio, D. Dorato, R. Marzo, G. Viglione, A. Fiorentini, M. Giardini, “Intradermal Therapy (mesotherapy) in Dermatology”, 2020

[20] A. Badawi, “*Göz çevresinde estetik ve kozmetik uygulamalar”*, A. Akman Karakas, F. B. Yildirim, H. D. Ilhan, A. Y, Kongre Kitabevi, 2021

[21] A. Tosti and M. P. De Padova, Atlas of Mesotherapy in Skin Rejuvenation. Taylor & Francis US, 2007. [Online]. Available: http://books.google.ie/books?id=Hjt9BgAAQBAJ&dq=Atlas+of+mesotherapy+in+skin+rejuvenation&hl=&cd=1&source=gbs_api.

[22] A. S. Ghatge and S. B. Ghatge, “The Effectiveness of Injectable Hyaluronic Acid in the Improvement of the Facial Skin Quality: A Systematic Review,” Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, vol. Volume 16, pp. 891–899, Apr. 2023, doi: 10.2147/ccid.s404248.

[23] K. Plachouri and S. Georgiou, “Mesotherapy: Safety profile and management of complications,” Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 18, no. 6, pp. 1601–1605, Aug. 2019, doi: 10.1111/jocd.13115.

[24] M. El-Domyati et al., “Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation,” International Journal of Dermatology, vol. 51, no. 8, pp. 913–919, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05184.x.

[25] P. Gajjar, H. Mehta, M. Barvaliya, and B. Sonagra, “Comparative study between mesotherapy and topical 5% minoxidil by dermoscopic evaluation for androgenic alopecia in male: A randomized controlled trial,” International Journal of Trichology, vol. 11, no. 2, p. 58, 2019, doi: 10.4103/ijt.ijt_89_18.

[26] A. Grand-Vincent, S. Boisnic, C. Salomon, P. Prinderre, and P. Piccerelle, “Clinical Assessment of a Mesotherapy Formulation for Skin Rejuvenation in Healthy Volunteers,” Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, vol. 07, no. 04, pp. 291–305, 2017, doi: 10.4236/jcdsa.2017.74026.

[27] S. G, “Mesotherapy - The french connection,” Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, vol. 1, no. 1, pp. 4–8, Jun. 2010, doi: 10.4103/0976-500x.64529.

[28] “ISO 10993-1:2018,” ISO, Oct. 01, 2018. https://www.iso.org/standard/68936.html Erişim Tarihi 15.06.23

[29] Z. Liu, M.-J. Tu, C. Zhang, J. L. Jilek, Q.-Y. Zhang, and A.-M. Yu, “A reliable LC-MS/MS method for the quantification of natural amino acids in mouse plasma: Method validation and application to a study on amino acid dynamics during hepatocellular carcinoma progression,” Journal of Chromatography B, vol. 1124, pp. 72–81, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.jchromb.2019.05.039.

[30] R. Zhao, B. Huang, G. Lu, S. Fu, J. Ying, and Y. Zhao, “A Practical Method for Amino Acid Analysis by LC-MS Using Precolumn Derivatization with Urea,” International Journal of Molecular Sciences, vol. 24, no. 8, p. 7332, Apr. 2023, doi: 10.3390/ijms24087332.

[31] “Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices.” https://www.astm.org/f1980-21.html

[32] C. Wiegand and U.-C. Hipler, “Evaluation of Biocompatibility and Cytotoxicity Using Keratinocyte and Fibroblast Cultures,” Skin Pharmacology and Physiology, vol. 22, no. 2, pp. 74–82, 2009, doi: 10.1159/000178866.

[33] G. Huerta-Ángeles, K. Nešporová, G. Ambrožová, L. Kubala, and V. Velebný, “An Effective Translation: The Development of Hyaluronan-Based Medical Products From the Physicochemical, and Preclinical Aspects,” Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, vol. 6, May 2018, doi: 10.3389/fbioe.2018.00062.

[34] P. J. Hayden et al., “Application of MatTekIn VitroReconstructed Human Skin Models for Safety, Efficacy Screening, and Basic Preclinical Research,” Applied In Vitro Toxicology, vol. 1, no. 3, pp. 226–233, Sep. 2015, doi: 10.1089/aivt.2015.0012.

[35] L. Faetani, D. Ghizzoni, A. Ammendolia, and C. Costantino, “Safety and efficacy of mesotherapy in musculoskeletal disorders: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis,” Journal of Rehabilitation Medicine, vol. 53, no. 4, p. jrm00182, 2021, doi: 10.2340/16501977-2817.

[36] L. C. Becker et al., “Final Report of the Safety Assessment of Hyaluronic Acid, Potassium Hyaluronate, and Sodium Hyaluronate,” International Journal of Toxicology, vol. 28, no. 4_suppl, pp. 5–67, Jul. 2009, doi: 10.1177/1091581809337738.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. International Young Researchers Student Congress 2023- "Mezoterapi Solüsyonlarının Geliştirilmesi"

Projeler

1. TÜBİTAK 1501- Sanayi Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı / 3220211 "Mezoterapi Uygulamaları İçin mi-RNA Teknolojisi İle Geliştirilecek Enjekte Edilebilir Saç ve Göz Altı Solüsyonu Arge Projesi"