



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN YARA MODELİNDE
AKUPUNKTUR'UN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan

Arş. Gör. Mustafa ÇİÇEK

Anatomi Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Birsen ÖZYURT

TOKAT – 2015

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN YARA MODELİNDE
AKUPUNKTUR'UN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezin Kabul Ediliő Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Ünvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Yakup GÜMÜŐALAN

.....

Üye : Prof. Dr. Birsen ÖZYURT

.....

Üye : Yrd.Doç.Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ

.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul
edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

Mühür

İmza

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(14/08/2015)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Mustafa ÇİÇEK

İmzası

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin belirlenip hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Birsen ÖZYURT' a, Sayın Doç. Dr. Ufuk TAŞ' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat UYSAL' a, ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezin hazırlık aşamasındaki desteklerinden dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kemal TÜMER' e, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer ALICI' ya, Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalından Uzman Zafer İsmail KARACA ve Uzman Hakan KESİCİ' ye teşekkür ederim.

Ve son olarak da tezimin çalışma ve yazım aşamasında ve hayatımın her alanında bana olan desteklerini esirgemeyen ve varlıkları ile beni onurlandıran eşim Halime Azra ÇİÇEK' e, kızım Mehlika Sevde ÇİÇEK' e, annem Emine ÇİÇEK'e, babam Vehbi ÇİÇEK' e, kayınvalidem Meliha GÜRBÜZ' e, kayınpederim Av. Mehmet GÜRBÜZ' e, kardeşlerim ve kayınbiraderlerime teşekkür ederim.

Mustafa ÇİÇEK

Ağustos 2015

Bu tez ve çalışma, doğumundan bu hayata gözlerini yumduğu 1,5 yıllık süre içinde çektiği onca acılarına rağmen bir kez olsun hayatta iken yüzünü görmem nasip olmayan ve bunun vicdan azabıyla her gün içimi yakan,

yeğenim Yusuf ÇOLAKOĞLU' na ithaf ederim.

Mustafa ÇİÇEK
Ağustos 2015, TOKAT

ÖZET

Bu çalışmada, sekonder açık yara oluşturulmuş sıçanlarda, akupunkturun yara iyileşmesindeki akut (8 gün) ve kronik dönem (25 gün) etkileri incelenmiştir. Yara modeli 4 grupta (akut dönem kontrol grubu, akut dönem akupunktur grubu, geç dönem kontrol grubu ve geç dönem akupunktur grubu) 22 sıçanın sırt kısımlarında 10mm çapında punch biopsi ile oluşturulmuştur.

Akut dönem akupunktur grubunda yara zemini ve çevresindeki inflamatuvar infiltrasyonu daha az ve anjiyogenez artmıştı. Akut dönem kontrol grubunda ise inflamatuvar infiltrasyonu artmış ve yara bölgesine daha yoğun polimorf nüveli lökosit göçü görüldü.

Kronik dönem kontrol grubu hayvanlarının dermisinde kollajen liflerinin daha yoğun ve fibroblast hücrelerinin daha fazla sayıda olduğu, kollajen liflerin epidermis'e paralel olarak uzandığı ve tabakalanma oluşturdukları gözlemlendi. Kronik dönem akupunktur grubunda kollajen liflerinin ağsı görünümde ve organize oldukları görülmüştür. Kontrol grubu dermis tabakasındaki total kollajen yoğunluğunun anlamlı bir şekilde artmış olduğu görülürken akupunktur grubundaki hayvanlarda azalmış kollajen seviyesi olduğu belirlendi ($p=0,003$). Akupunktur grubundaki hayvanlarda MMP-2 immünoaktivitesinin H-skorlaması anlamlı düzeyde azalmış olduğu görüldü ($p=0.02$). Kontrol grubundaki hayvanlarda dermiste tip 1 kollajen immünoaktivitesinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu görülmesine rağmen akupunktur grubundaki hayvanlarda orta düzeyde bir boyanma izlendi ($p=0,008$). 25. günde yapılan germe testinde akupunktur grubundaki hayvanlarda, kontrol grubundakilere kıyasla yara dudaklarının ayrılması için gerekli olan kopma kuvveti daha büyüktü ($p<0,001$).

Sonuç olarak akupunktur tedavisi rejenerasyon etkisinin artması ile yara iyileşmesi sürecine pozitif katkı yapmıştır. Ayrıca akupunktur grubunda daha az kollajen yoğunluğu olması keloid skar oluşumunu engellemiştir. Bu durum sayesinde, akupunktur dermisdeki kollajen oluşumunu normal dermis bağ dokusu standartlarına getirmiştir.

Anahtar kelimeler: Yara, yara iyileşmesi, akupunktur, tip 1 kollajen, MMP-2

ABSTRACT

In this study, secondary open wound was created in rats, the effects of acupuncture in acute (8 days) and chronic stage (25 days) were investigated. Wound model in four groups (the acute period control group, the acute period acupuncture group, the chronic period acupuncture group and the chronic period control group), a total of 22 rats in the dorsal parts of secondary wound model was created with biopsy punch of 10mm diameter.

In the acute stage of acupuncture group, the wound floor and the surrounding was observed less inflammatory infiltration and increased angiogenesis. In the control group was observed increased inflammatory infiltration and more intense PNL migration in wounds area.

In the dermis of chronic period control group animals, more dense the collagen fibers and a great number of fibroblast cells, collagen fibers showing parallel extension to the epidermis and creating stratification was observed. In the chronic period acupuncture group, collagen fibers retiform view and organized are seen. While total collagen density in the dermis of the control group was observed significantly increased, animals of the acupuncture group was determined decreased collagen level ($p=0,003$). Animals of the acupuncture group were seen significantly decreased in MMP-2 immunoreactivity of the H-scores ($p=0.02$). Eventhough animals of the control group were observed significantly increased the immune reactivity of type 1 collagen in the dermis, animals of the acupuncture group were revealed moderately staining ($p=0,008$). In the twenty-fifth day conducted tensile strength test animals of the acupuncture group for necessary rupture force separation of wound lips was greater than animals of the control group ($p<0,001$

As a result of acupuncture treatment made a positive contribution to the wound healing process with increasing of regeneration influence. Otherwise, less collagen density in the acupuncture group has prevented keloid scar formation. Thanks to this situation, acupuncture has brought to normal collagen connective tissue standards of collagen formation in the dermis.

Keywords: Wound, wound healing, acupuncture, type 1 collagen, MMP-2

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ATIF.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Derinin Morfolojisi.....	3
2.1.1. Deri (cutis).....	3
2.1.2. Derinin fonksiyonları.....	3
2.1.3. Deri katmanları.....	4
2.1.3.1. Epidermis.....	4
2.1.3.2. Dermis.....	5
2.1.4. Derinin özel eklentileri.....	6
2.1.4.1. Gll. Sebaceae (yağ bezleri).....	6
2.1.4.2. Gll. Sudoriferae (ter bezleri).....	6
2.1.4.2.1. Ekrin ter bezleri.....	7
2.1.4.2.2. Apokrin (odiferoz, kokulu) ter bezleri.....	7
2.1.4.3. Kıllar.....	7
2.1.4.4. Tırnaklar (Ungues).....	8
2.1.5. Deride Bulunan Genel Duyu Reseptörleri.....	8
2.1.5.1. Kapsülsüz Reseptörler.....	9
2.1.5.2. Kapsüllü Reseptörler.....	9
2.2. Yara ve Yara İyileşmesi.....	10
2.2.1. Yara Terminolojisi.....	10
2.2.1.1. Akut Yaralar.....	11

2.2.1.1.1. Açık Yaralar.....	11
2.2.1.1.2. Kapalı Yaralar.....	11
2.2.1.2. Kronik Yaralar.....	12
2.2.1.2.1. Kronik yaraların genel sınıflandırması.....	13
2.2.2. Yara İyileşmesi.....	13
2.2.2.1. Yara iyileşmesi Faz I (İnflamatuar yada Eksüdatif Faz): Hemostaz ve İnflamasyon	15
2.2.2.1.1. Vasküler cevap.....	16
2.2.2.1.2. Hücresel cevap.....	16
2.2.2.2. Yara İyileşmesi Faz II (Proliferatif Faz): Proliferasyon ve Epitelizasyon.....	18
2.2.2.3. Yara İyileşmesi Faz-III (Rejeneratif): Matrix Sentezi.....	21
2.2.2.4. Yara İyileşmesi Faz-IV: Maturasyon ve Remodeling.....	22
2.2.3. Yara Komplikasyonları.....	22
2.2.3.1. Hipertrofik Skar ve Keloid	22
2.2.3.2. Yara açılması.....	23
2.2.3.3. İntraabdominal fibroz adezyonlar	23
2.2.3.4. Kronik ülsere dönüşüm	23
2.2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	23
2.2.5. Deride Yara İyileşmesinin Değerlendirmede Hayvan Modeli.....	25
2.3. Akupunktur.....	26
2.3.1. Akupunkturun tarihçesi.....	27
2.3.2. Akupunktur noktası ve özellikleri	29
2.3.3. Akupunkturun etki mekanizmaları.....	31
2.3.3.1. Subjektif etkiler.....	31
2.3.3.2. Objektif etkiler.....	31
2.3.3.2.1. Sinir sistemi üzerine etkileri.....	31
2.3.3.2.2. İmmün sistem üzerine etkileri.....	32
2.3.3.2.3. Metabolizma üzerine etkileri.....	32
2.3.3.2.4. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri.....	33
2.3.4. İğneleme teknikleri.....	33
2.3.5. Akupunkturun Anatomide ki yeri.....	35

3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Çalışma protokolünün oluşturulması.....	37
3.2. Deneysel protokolün uygulanışı.....	37
3.3. Mayer's hematoxylen-eozin boyama metodu.....	41
3.4. Masson's trichrome boyama metodu.....	42
3.5. Tip I kollajen ve mmp 2 proteini immunohistolojik boyama yöntemi.....	44
3.6. Germe Testi Yöntemi.....	47
3.7. İstatiksel Yöntem.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Makroskobik bulgular.....	49
4.2. Histolojik bulgular.....	50
4.2.1. Hematoksilen Eozin boyaması.....	51
4.2.2. Masson trichrome boyaması.....	54
4.2.3. İmmünohistokimyasal bulgular.....	57
4.2.3.1. Matriksmetalloproteinaz 2 proteini boyaması	57
4.2.3.2. Tip I kollajen proteini boyaması.....	61
4.3. Germe testi bulguları.....	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76
8. ÖZGEÇMİŞ.....	93

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kronik yaraların genel sınıflandırılması

Tablo 2: Sıçan ve insan derisine ait özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 3: Deney grupları

Tablo 4: Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri

Tablo 5: Masson's trichrome boyama ile kollajen yoğunluk bulguları

Tablo 6: Geç dönem akupunktur ve kontrol grubu MMP-2 H-Skorlaması

Tablo 7: Tip I Kollajen boyanma yoğunluk bulguları

Tablo 8: Germe testi bulguları tablosu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Derinin anatomik olarak genel görünümü

Şekil 2: Yara iyileşme çeşitleri

Şekil 3: Bazı akupunktur noktaları ve tayin metodları.

Şekil 4: Akupunkturun genel etki mekanizması şeması

Şekil 5: Akupunktur uyarımı için iğnenin deri katmanlarındaki seyri

Şekil 6: Deney hayvanlarında oluşturulan yara.

Şekil 7: Akupunktur uygulaması.

Şekil 8: Tensile Strength cihazı

Şekil 9: Germe testi uygulaması

Şekil 10: Erken dönem kontrol grubu yara bölgesi.

Şekil 11: Erken dönem akupunktur grubu yara bölgesi.

Şekil 12: Erken dönem kontrol grubu

Şekil 13: Akut dönem akupunktur grubu hematoksilen eozin boyama

Şekil 14: Geç dönem kontrol grubu hematoksilen eozin boyama

Şekil 15: Geç dönem hematoksilen eozin boyama.

Şekil 16: Geç dönem kontrol grubu Masson's trichrome boyama

Şekil 17: Geç dönem akupunktur grubu Masson's trichrome boyama.

Şekil 18: Geç dönem akupunktur grubu normal deri.

Şekil 19: Geç dönem akupunktur grubu

Şekil 20: Masson's Trichrome boyama ile kollajen liflerinin yoğunluğunun grafiği

Şekil 21: Geç dönem kontrol grubu MMP-2 proteinin immunohistokimyasal boyaması.

Şekil 22: Geç dönem akupunktur grubu MMP-2 proteinin immunohistokimyasal boyaması

Şekil 23: Geç dönem akupunktur grubu MMP – 2 proteininin immunohistokimyasal boyaması

Şekil 24: Geç dönem MMP-2 proteini immunohistokimyasal boyamasının H skorlamsı grafiği.

Şekil 25: Geç dönem kontrol grubu Tip I kollajen proteini immunohistokimyasal boyaması

Şekil 26: Geç dönem akupunktur grubu Tip I kollajen proteini immunohistokimyasal boyaması

Şekil 27: Tip I kollajen boyama yoğunluğu grafiği

Şekil 28: Geç dönem germe testi kopma kuvveti bulguları.

KISALTMALAR LİSTESİ

Von Willebrand faktörü	(VWF)
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü	(PDGF)
Epidermal büyüme faktörü	(EGF)
Transforme edici büyüme faktörü β 1	(TGF- β 1)
Tümör nekrotizan faktör	(TNF)
Fibroblast büyüme faktörü	(FGF)
Vasküler endotelial büyüme faktörü	(VEGF)
Matriks metalloproteinazları	(MMP)
Keratinosit büyüme faktörü	(KGF)
İnsülin benzeri büyüme faktörü	(IGF)
Konnektif doku büyüme faktörü	(CTGF)
Dihidrotestesteron	(DHT)
Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi	(U.S.FDA)
Dünya Sağlık Örgütü	(WHO)
Adrenokortikotropik hormon	(ACTH)
Elektroensefalografi	(EEG)
Smooth muscle actin	(SMA)
Proliferating cell nuclear antigen	(PCNA)
Nükleer manyetik rezonans	(NMR)
Aquaporin	(AQP)
Jun N-terminal kinax	(JNK)

Spinal cord injury	(SCI)
Glial fibriler asidik protein	(GFAP)
Geleneksel Çin Tıbbı	(GÇT)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, bozulmuş olan doku bütünlüğünü düzeltmeyi amaçlayan, hücrelerin, mediatörlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir onarım sürecidir. Yara iyileşmesinin temelini, hücre büyümesi ve yenilenme oluşturur. Organizmada ölü hücrelerin yenilenmesi ve lokal zedelenmede onarım gücü yaşam için kritik önem taşır (Orhun,2003). Deri ve iç organlardaki epitelin düzenli çoğalması bazal membranın devamlılığına bağlıdır. Bu hücre dışı matriks fonksiyonu, önceki yapıların doğru yenilenmesi için bir taslak oluşturur. Bazal membranın bütünlüğünün korunması, hücre tipinin özelliğini ve kutuplaşmasını, ayrıca onarım sırasında hücre göçü, büyümesi ve morfogenezi etkiler (Arıncı ve ark.,2000). Eğer hücre dışı matriks yara nedeniyle hasar görürse, dokular yalnızca skar oluşumu ile iyileşebilir. Ayrıca iyileşme süreci yaralanmayı takiben trombositlerin kollajenle temas ettikleri anda başlar (Singer, 1999; Jhonstone ve Farley, 2005). Yeterli kan akımı iyileşmeyi etkileyen önemli bir parametredir. Yeterince kan akımı olamayan bir yara uygun şekilde beslenemediğinden enfeksiyon ve nekroza (doku ölümü) adaydır (Gibran ve ark., 2007).

Akupunktur, birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, oldukça etkili, bilimsel bir tedavi yöntemidir. Acus (iğne), puncture (batırmak) sözcüklerinin birleşmesinden meydana gelmiştir. İğneler, altın, gümüş, bakır ve paslanmaz çelikten yapılır (Çevik, 2001; Dökme, 2006). Doğunun felsefe ve tıp yaklaşımında akupunktur etki mekanizmasını anlamak için vücuttaki denge sistemini kavramak gerekir. Bütün alemde gece-gündüz, soğuk-sıcak, dişi-erkek, acı-tatlı gibi zıtlıklar dengesi vardır. İnsan vücudunda da bu zıtlıklar dengesi söz konusudur. Çin felsefesinde buna Yin ve Yang dengesi denir. Yin ve Yang iki değişik enerji tipi olarak tanımlanabilir. Yin dahili enerjinin depolanması ve korunmasıyla ilgilidir, Yang ise enerjinin kullanımıyla ilgilidir. Çin felsefesine göre bu sistemdeki fonksiyon bozuklukları, insan vücudundaki aksaklıkları doğurur. Akupunktur tedavisindeki amaç, bozulan bu enerji akışını tekrar düzene koymaktır (Oleson, 1998; Gellman, 2002). İnsan vücudunun kendi kendini onarım gücü çok yüksektir. Vücudumuzda bu gücü harekete geçiren belli uyarı

noktaları vardır ki, bunlara akupunktur noktaları denir. Bu noktalar derinin hemen altından geçen on dört ayrı enerji kanalı üzerinde bulunur ve her bir enerji kanalı bir organla ilişki içindedir (Tekeoğlu, 1987). Akupunktur noktaları uyarılarak vücudumuzdaki enerji dolaşımını normale döndürölür ve hastalık hali ortadan kaldırılır. Böylece organizma ilaç tedavisine gerek kalmadan, kendi olanaklarıyla hastalığın ortadan kalkmasını sağlar. Hastalığın belirtilerine değil, nedenine yönelik bir tedavi metodudur (Zhang, 1990).

Akupunktur'un en çok bilinen ve kullanılan etkileri ağrı kesici analjezik etki, sedatif etki, vücudun sempatik, parasempatik ve endokrin sistemlerinde denge kurulmasına yardımcı olan homeostatik etki, vücut direncini arttıran antikor, gamaglobulinleri yükselterek bağışıklık sistemini güçlendirici etki, beyindeki dopamin ve serotonin seviyesini arttıran psikolojik etki, oluşan paralizilerde motor iyileşmeyi hızlandıran motor tamir etkisi ve uzak ve bölgesel kan akımını arttırarak hücre yenilenmesini hızlandıran rejenerasyon etkisidir (Karamehmetoğlu, 2001).

Çalışmamızda akupunkturun kanlanmayı arttırıcı ve rejenerasyon mekanizmalarının yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

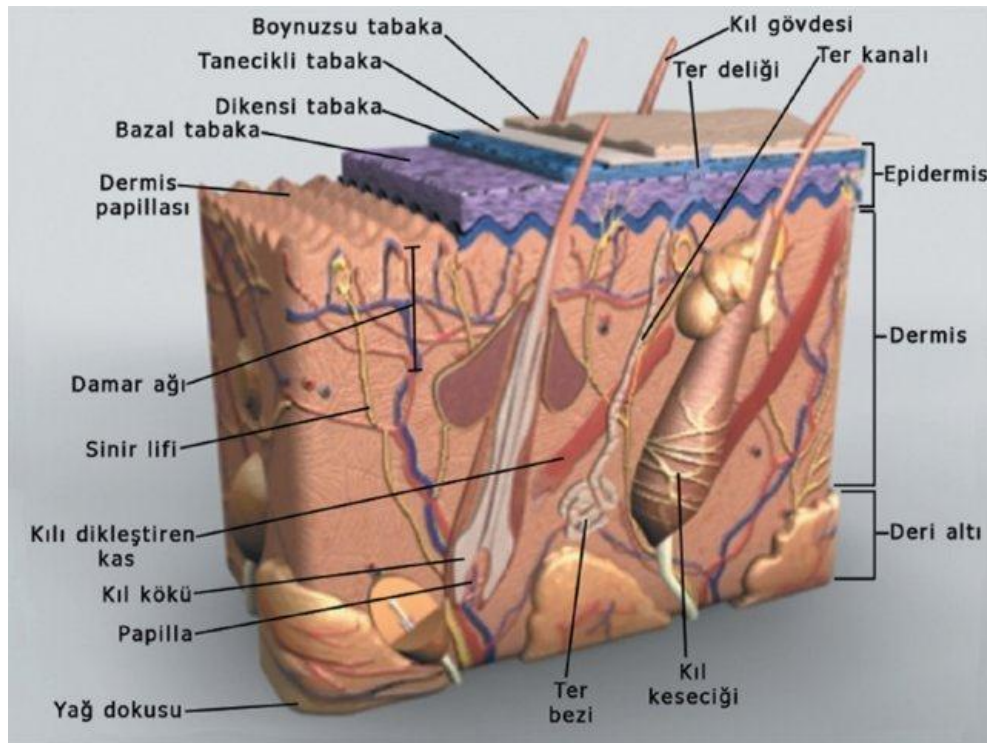
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Morfolojisi

Deri, kıllar, tırnaklar, deri bezleri ve deride bulunan genel duyu reseptörlerine integumentum commune denir (Yıldırım, 2013).

2.1.1. Deri (cutis)

İnsan vücudunun en büyük organıdır (Şekil-1). Alanı 1,5-2 metrekare, kalınlığı 1-2 mm (göz kapaklarının derisi 0,5 mm, sırtın üst bölümü 5 mm kalınlığında) dir (Arıncı ve Elhan, 2001).



Şekil 1: Derinin anatomik olarak genel görünümü (<http://www.mezatforum.com/>)

2.1.2. Derinin fonksiyonları

Vücudu, mekanik, osmotik, kimyasal, ışık ve termal zararlı etkenlere karşı korur.

Reseptörler ile en geniş genel duyu organıdır. Ter ve yağ bezleri ile bir boşaltım organı gibi işlev görür.

Termoregulasyonda rol oynar. Bu düzenleme derinin sahip olduğu zengin damarlanma (fazlaca arterio-venöz anastomozlar vardır.) ve ter bezleri ile sağlanır.

Ultraviyole ışığın etkisi ile D vitamininin oluşumu deri sayesinde gerçekleşir. Turgor, derinin normalde var olan gerginliğine denir.

Vücudun değişik bölümlerinde farklı yöneltilere doğru linea distractiones (langer çizgileri) denilen hatlar vardır. Bu hatlar, dermis'in kollajen lif demetlerinin hakim yöneltileri boyunca oluştuklarından, cerrahi öneme sahiptir ve deri kesileri, bu çizgilere paralel olarak yapılmalıdır. Aksi halde kesilecek daha çok bağ doku lifi nedeniyle yara kenarları daha çok açılır ve yara üzerinde daha belirgin iz kalır.

Deri yüzeyinde ayrıca, çeşitli boyutlarda oluklar (sulci cutis) görülür. Vücut duvarları ve ekstremitelerin derisi, segmental innervasyona sahiptir. Omuriliğin bir segmentinden çıkan sinirin dalları ile innerve edilen deri alanına dermatom denir (benzer şekilde bir segmentten orijin alan sinir yolu ile innerve edilen özel kas grubu da myotom olarak adlandırılır).

Deri, özel deri hastalıkları yanında, sistemik hastalıklardaki etkileşimi, cerrahi özellikleri ve innervasyon yönüyle nörolojik hastalıkların tanısında da önem taşır (Snell, 2000).

2.1.3. Deri katmanları

Ektodermden gelişen, çok katlı keratinleşmiş epitelden yapılmış yüzeyel tabakaya epidermis denir.

Mesodermal orijinli olan ve epidermisin altında bulunan tabakaya dermis (corium) denir.

2.1.3.1. Epidermis

Üzeri hem deri bezlerinin ürettiği hemde keratinleşmiş hücrelerin oluşturduğu özel bir katmanla sarılmıştır. Bu katman, derinin kimyasal ve mekanik zararlara karşı korunmasına katkı sağladığı gibi, mikroplar için de bir bariyer oluşturur. Kan damarları içermeyen epidermis, dermis'teki damarlardan diffüzyonla buraya ulaşan kanla beslenir. Vücutta epidermisin en kalın olduğu yerler avuç içi ve ayak tabanıdır.

Epidermis 5 katmanlı bir yapıya sahiptir.

Stratum corneum; Epidermisin çekirdeğe sahip olmayan, çok sayıda keratinleşmiş hücreler (keratinocytes veya corneocytus) içeren ve devamlı aşınmaya maruz kalan 20-30 katmanlı dış tabakasıdır.

Stratum lucidum; yoğun eleidin lifleri içeren, ışık kırıcılığı yüksek homojen ince bir tabaka olup, vücudu güneşin ultraviyole ışınlarından korur.

Stratum granulosum; sitoplazmalarında keratohyalin granülleri bulunan, 3-4 tabaka yassı hücreden oluşur (keratinizasyon bu tabakadan başlar).

Stratum spinosum; spinöz çıkıntıları ile birbirine bağlanmış polygonal hücrelerden oluşan ve epiderminin en kalın olan tabakasıdır. Bu tabakada, içerdikleri hidrofilik enzimlerle dermise doğru geçmeye çalışan bakterileri yok eden, fagositik özellikteki Langerhans hücreleri (Epidermik dendritik hücreler) bulunur.

Stratum basale (stratum germinativum); epiderminin en alt katmanı olup, bazal lamina üzerinde yer alan prizmatik veya kübik hücrelerden oluşur. Bu hücreler arasında (ayrıca str. Spinosum'daki hücreler arasında) crista neuralis orijinli melanocytus (melanin pigmenti sentezleyen hücrelerdir. Ayrıca kıllar, gözde iris ve retinada da melanocytuslar vardır) lar vardır. Bu tabaka derinin rengini veren bir tabaka olduğu kadar aynı zamanda epiderminin diğer katmanlarını da oluşturan bazal tabakadır. Stratum basalenin uyarılması, en yüzeysel katmanın incilmesi ile sağlanır.

2.1.3.2. Dermis

Çeşitli hücreler (fibroblastlar, yağ hücreleri, makrofajlar) ile birbirine örülmüş kollajen, retiküler ve elastic bağ dokusu liflerinden oluşmuş kalın bir tabakadır. Damar ve sinirlerden zengin olan dermis, birçok duyuşal sinir sonlanmaları (reseptörlere girerler veya reseptör olarak fonksiyon görürler), deri bezleri ve kıl folikülleri içerir (Yıldırım, 2013; Sarsılmaz, 2000).

Stratum papillare; ince kollajen lifler içeren gevşek bağ doku tabakasıdır. Epidermise doğru yaptığı uzantılarına, papilla denir. Parmak izinin kişiye özgü şekli, bu çıkıntıların eseridir.

Stratum reticulare; kollajen liflerin hakim olduğu sık örgülü bir tabaka olup, ter ve yağ bezleri, kıl follikülleri, kan-lenf damarları ve musculus arrector pili'yi içerir.

Dermisteki kollajen liflerin yönelteleri, vücudun değişik bölümlerinde farklı olan linea distractionesin oluşumunu sağlar. Hamilelikte veya gençlerin hızlı büyüme periyotlarında, dermisteki kollajen ve elastik lifler yırtılabilirler. Bu olay karın, meme, uyluk ve gluteal bölge derisinde önce kırmızı-pembe, daha sonra beyaz çizgiler (hamilelikte ortaya çıkanlar striae gravidarum olarak adlandırılır) şeklinde görülür.

Dermiste ayrıca rete arteriosum subpapillare, rete arteriosum dermale, plexus neuralis subepidermalis veya dermalis ve terminatio nervi cutis bulunur.

Hypodermis (tela subcutanea); derinin altında yer alan, gevşek, fibröz bağ dokusundan yapılmış yağ hücrelerinden zengin bir tabakadır. Dermisten daha kalın olan bu tabaka, derialtı duyu sinirleri, yüzeysel venler ve lenf damarları ile yüzde mimik kaslarını (mm. faciales) içerir. Tela subcutanea (fascia superficialis)' nin, karın ön duvarında panniculus adiposus ve stratum membranosum olarak iki katmanı vardır.

Hypodermisin gevşek yapısı nedeniyle, üzerindeki deri serbestçe hareket ettirilebilir. Kadınlarda hipodermiste, erkeklere göre daha çok yağ dokusu bulunur. Özellikle meme, kalça ve karın bölgesinde biriken subkutan yağ dokusu, kadın vücudundaki karakteristik konturların oluşmasını sağlar. Bu tabakadaki yağ dokusu miktarı, beslenme durumu ve hormonal etkiler yanında, bireysel ve ırksal farklılıklara göre de değişir (Arıncı ve Elhan, 2001; Sinnatamby, 1999).

2.1.4. Derinin özel eklentileri

Deri bezleri; deride yağ ve ter bezleri (gll. sebaceae ve gll. sudoriferae) olmak üzere iki tip bez bulunur.

2.1.4.1. Gll. Sebaceae (yağ bezleri)

Dermiste bulunan basit dallı bezler olup, salgılarını ya kıl folliküllerine (gl. Sebacea pilaris) veya direkt olarak (gl. Sebacea libera) deri yüzeyine aktarırlar. Yağ bezleri ayak tabanı ve avuç içi dışında, tüm vücut derisinde bulunur. Göz kapaklarındaki gll. Tarsales (meibom bezleri) modifiye yağ bezleridir.

Yağ bezlerinin, özel kokulu salgısı sebum olarak adlandırılır. Sebum, deri yüzeyini yağlayarak bakteri ve mantarlara karşı bir bariyer oluşturur; ayrıca feromon olarak da rol oynar. Yağ bezlerinin kronik iltihabına akne denir.

Yağ bezlerinin salgılama fonksiyonu sıcaklık, cinsiyet hormonları ve yaş gibi faktörlerden etkilenir. Androjenler yağ bezlerinin çalışmasını uyarır.

2.1.4.2. Gll. Sudoriferae (ter bezleri)

Salgı gövdesi, dermişin en derin bölümünde veya hipodermiste yer alan ter bezlerinin, ektrin (merokrin) ve apokrin olmak üzere iki tipi (gl. Sudorifer ecrina veya gl.

Sudorifer apocrina) vardır. kıvrımlı kanal sistemi şeklindeki, derinde bulunan salgı bölümü yaptığı salgıyı uzun bir boşaltma kanalı (ductus sudorifer) ile deri yüzeyine iletir; buradaki açılma deliğine porus sudorifer denir.

Terleme ile ısı regülasyonu sağlanırken; üre gibi atık maddeler de vücuttan uzaklaştırılır (bir saatte 1 gr dan fazla N deriden atılır).

2.1.4.2.1. Ekrin ter bezleri

Küçük bezler olup kulak zarı, dudak kenarları, tırnak yatakları, vulvanın küçük dudakları, clitoris ve glans penis dışında tüm vücut derisinde bulunur. Vücut ısısı yükseldiğinde ekrin bezler uyarılırlar ve bol asidik bir salgı yaparlar; bu durum vücut ısısının düşmesine neden olur. Ayrıca avuç içi, parmaklar ve ayak tabanındaki birçok ekrin ter bezi, psikolojik streslere yanıt olarak salgı yaparlar.

2.1.4.2.2. Apokrin (odiferoz, kokulu) ter bezleri

Koltuk altı, areola mammae, vulvanın büyük dudakları, anal ve genital bölge derisinde bol bulunurlar. Bazik salgılarını, yağ bezleri gibi kıl folliküllerine akıtan bu bezler puberteden itibaren fonksiyonlarına başlarlar; aktiviteleri cinsel hormonlara (östrojen veya testosteron) bağımlıdır. Dış kulak yolu derisindeki gll. Serominoe de apokrin bezlerdir. Apokrin ter bezleri streslere (seksüel aktivite de dahil) yanıt olarak salgı yaparlar. Apokrin ter bezlerinin karakteristik kokuları, feromon olarak (haberleşme ve davranışsal yanıtlar sağlar) rol oynar. Kadındaki meme bezleri modifiye apokrin bezlerdir.

2.1.4.3. Kıllar

Memelilerin karakteristik oluşumlarından olup avuç içi, ayak tabanı, dudaklar, glans penis, meme başı ve vulva küçük dudakları hariç tüm vücutta bulunurlar. Koruma, duyu ve vücut ısısının regülasyonuna katkı gibi fonksiyonları vardır.

Bir kılın, epidermisin çökmesiyle oluşan, folliculus pili içine girmiş bölümüne radix pili (kıl kökü), deri dışında kalan bölümünün gövdesine, scapus pili (kıl gövdesi), ucuna apex pili denir. Kıl kökünün en alt bölümü ve etrafı yapıları bulbus pili olarak adlandırılır. Kılların büyümesi bulbus pili yolu ile gerçekleşir. Kıl kökünü saran folliculus pilinin ortası hizasına, bir düz kas olan m. arrector pili tutunur (supercilia,

cilia, barba, tragi, vibrissae de m. arrector pili bulunmaz).follicilis pilinin deri yüzeyine yakın bölümüne yağ ve apokrin ter bezleri açılır. Sempatik sinirlerle innerve edilen bu kas, emosyon ve soğuk gibi nedenlerle kasılarak kılları dikleştirir. Deriyi özel şekle sokar. Kıl rengini veren melanositlerdeki melanin pigmentidir.

Bir kıl en dışta ince, kornifiye yassı hücrelerden oluşan cuticula ile bunun altında cortex ve medulladan oluşur. Kılların insan vücudundaki dağılımları ile çeşitli bölgeledeki özellikleri yaşa, cinse ve ırka göre değişiklikler gösterir. Vücudun sabit kıllanmaya başlaması puberte ile başlar ve 40-50 yaşlarına kadar devam eder. Fetüsteki ince vücut kıllarına lanugo denir (Snell, 2000).

2.1.4.4. Tırnaklar (Ungues)

El ve ayak parmaklarının son falankslarının uçlarının dorsal bölümlerinde bulunan , saçlara benzer şekilde epidermisin bir modifikasyonu olan, boynuzumsu, elastik oluşumlardır. Gelişim periodunda tırnak, eponychium denen ince bir stratum corneum tabakası ile sarıdır. Bu tabaka lunula proksimalinde perionych, tırnağın gövdesinin altında hyponychium olarak kalır. Tırnağın kenarları, margo occultus, margo lateralis, margo liber olarak adlandırılır.

Tırnak kökü (radix unguis), sinus unguis (tırnak yuvası) içinde yer alır. Tırnak gövdesi (corpus unguis) ve tırnak kökü tırnak yatağı olarak adlandırılan alanda, epidermisin str. germinativum'u üzerine oturur. Tırnak gövdesinin proksimal bölgesinde, yarımay şeklinde beyaz bir alan (lunula) bulunur. Tırnak kökü ve lunulanın altındaki, tırnağın büyümesini sağlayan kalın hücre tabakasına matrix unguis denir. Tırnak kökü ve yanları vallum unguis denilen deri kıvrımları ile sarılmıştır.

Tırnaklar ışığı geçirir ve vasküler dokunun renginden dolayı pembe dirler. Kalınlığı 0,5-0,7 mm kadardır. Normal koşullarda 0,5-1 mm büyürler ancak büyümeleri hormonlar, beslenme koşulları ve hastalıklardan etkilenir (Yıldırım, 2013).

2.1.5. Deride Bulunan Genel Duyu Reseptörleri

Derinin bir duyu organı olmasını sağlayan dokunma, ağrı, ısı, basınç ve titreşim duyularını alan reseptörler vardır. Bu reseptörler, kapsüllü ve kapsülsüz olmak üzere iki morfolojik tiptedirler. Bu reseptörlerden bazıları, bir duyu için spesifik oldukları halde, bazı duyular birkaç reseptör tarafından da alınabilir. Örneğin ağrı duyusu sadece serbest

sinir sonlanmaları tarafından alınır. Dokunma duyusu ise kıl follikülü reseptörleri, Merkel diskleri, meissner korpüskülü ve ruffini korpüskülü tarafından alınır.

2.1.5.1. Kapsülsüz Reseptörler

Serbest sinir sonlanmaları, Merkel diskleri ve kıl folliküle reseptörleri kapsülsüz reseptörlerdir.

Serbest sinir sonlanmaları (terminatio neuralis libera): Ağrı, dokunma, basınç ve muhtemelen ısı duyusunu alırlar.

Merkel diskleri (meniscus tactus): saçsız deride ve kıl folliküllerinde bulunan basınç reseptörleridir.

Kıl follikülü reseptörleri (terminatio folliculi pili): tüm kıl follikülleri etrafında, bir sinir ağı şeklinde yer alan dokunma reseptörleridir.

2.1.5.2. Kapsüllü Reseptörler

Meissner korpüskülü, Vater-Pacini cisimciği, Krause cisimciği, Ruffini korpüskülü derinin kapsüllü reseptörleridir.

Meissner korpüskülü (corpusculum tactilis): kılsız derinin dermal papillalarında bulunan, dokunma ve iki nokta taktil diskriminasyonu duyusunu alan reseptörlerdir.

Vater-Pacini cisimciği (corpusculum lamellosum): Dermis, hipodermis, bağlar, eklem kapsülü, periton ve dış genital organlarda bulunan, titreşim ve hızlı mekanik değişimleri (basınç, gerilme) alan reseptörlerdir.

Krause cisimciği (corpusculum bulboideum): Mukozalar ve derinin dermis tabakasında yer alan sferik şekilli, soğuk (20 derecenin altındaki ısıya duyarlı) ve basınç ile dokunma duyusunu alan reseptörlerdir. Ruffini korpüskülünden daha fazladır.

Ruffini korpüskülü: Krause cisimciği kategorisinde değerlendirilen bir reseptör olup, sıcak (25 derecenin üzerindeki ısıya duyarlı) ve muhtemelen dokunma, basınç ve gerilme duyusunu alır.

Deride hafif dokunma duyusu; serbest sinir sonlanmaları, Merkel diskleri, kıl follikülü reseptörleri, meissner korpüskülü reseptörleri ile tractus spinothalamicus anterior, fasciculus gracilis ve cuneatus yolları ile taşınır.

Deride basınç, iki nokta ayrımı, vibrasyon duyusu; Kıl follikülü reseptörleri, Vater-Pacini cisimciği, Krause cisimciği, Ruffini korpüskülü reseptörleri ile columna posterior (fasciculus gracilis ve cuneatus) lemniscus medialis yol ile taşınır.

Deride sıcaklık, soğukluk, ağrı duyusu; Serbest sinir sonlanmaları ile tractus spinothalamicus lateralis ve tractus spinoreticularis (dolaylı ağrı iletimi) ile taşınır.

Deride proprioepsiyon (derin duyu) duyusu; Özel serbest sinir sonlanmaları, ligament ve sinovyal membranlardaki lamellöz kapsüllü reseptörler ile columna posterior (fasciculus gracilis ve cuneatus) lemniscus medialis ile bilinçli propisepsiyon, spinoserebellar yollar ile de bilinçsiz proprioepsiyon duyusu taşınır (Yıldırım, 2013;Arıncı ve Elhan, 2001).

2.2. YARA ve YARA İYİLEŞMESİ

2.2.1. Yara Terminolojisi

Biyolojik, fiziksel ve kimyasal nedenlerle deri yada mukoz membran bütünlüğünün bozulması, dokuların kesilmesi sonucu, dokuların fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yara sadece cilt bütünlüğünün bozulması anlamına gelmez; örneğin, künt bir darbeye ciltte bozukluk gözlenmeyebilir ancak kemik kırığı veya iç organ yırtığı oluşabilir. Yara genellikle “normal deri bütünlüğünün ortadan kalkması” olarak tanımlanır. Cildi ve/veya mukozayı oluşturan yapıların travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara denir (Orhun,2003).

Yaralar tiplerine ve etyolojilerine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılır. Akut yaralar; laserasyon, abrazyon delinme tarzı, yanıklar ve cerrahi insizyonlardır. Kronik yaralar ise; bası yaraları, diyabetik ülserler, venöz ülserler, arterial ülserlerdir. Akut yaralar geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Bu yaraların iyileşmesini engelleyen faktörler az sayıdadır. Kronik yaralar ise, sürekli bir etkenin neden olduğu iyileşmeyen veya yavaş iyileşen (üç aydan daha uzun sürede) yaralardır. İyileşmeyi engelleyen birçok sistemik ve lokal faktör söz konusudur. Yara sıklıkla tekrarlar. (Arıncı ve ark.,2000)

2.2.1.1. Akut Yaralar

Akut yara tipleri; açık yara, kapalı yara.

2.2.1.1.1. Açık Yaralar

Açık yaralar; yaralanmaya neden olan objelere göre sınıflandırılır.

Insizyon: Keskin uçlu objeler tarafından oluşan genellikle temiz yaralardır.

Laserasyon: Sert dokuların üstündeki yumuşak dokulara gelen keskin olmayan darbelerin neden olduğu derideki ya da mukozadaki düzgün olmayan yırtıklardır.

Abrazyon: Pürüzlü bir yüzeyde düşme, kayma sonucu oluşan derinin en üst tabakasının (epidermisin) etkilendiği yüzeysel yaralardır.

Dil Yaralar: Igne, çivi gibi objelerin batmasıyla oluşan yaralardır.

Penetrasyon Yaraları (Kesici Yaralar): Bir bıçak benzeri objenin vücut bütünlüğünü bozması ile oluşan yaralardır.

Kopma (avülsiyon), vücuttaki bir yapının zorla koparılmasıyla oluşan yaradır. Önemli olan nokta; vücut parçası kesilerek değil, çekilerek koparılmıştır.

Ateşli Silah Yaraları: Bir ateşli silahtan çıkan objenin oluşturduğu yaralardır. Bazen giriş ve çıkış deliği vardır. Bu durumda iki birden oluşur.

Açık kemik kırığı, kırık kemik ucunun deriyi delmesi ve açığa çıkmasıyla oluşan yara.

Kimyasal, fiziksel veya radyoaktif etkenlerle oluşmuş yaralar. Örneğin: yanık, vs.

Yanıklar; Bölgesel olarak ısı, ateş, toksik madde ya da radyoaktif ışınlarla karşılaşma sonucu doku hasarına bağlı olarak meydana gelir (<https://en.wikipedia.org/wiki/Yara>).

2.2.1.1.2. Kapalı Yaralar

Kapalı Yaralar; açık yaralardan daha tehlikelidirler ve üç temel başlıkta sınıflandırılırlar.

Kontüzyon: Künt bir travma sonucu deri altı dokularda hasar gelişmesidir.

Hematom: Deri altı dokularda damarlarda gelişen hasar sonucunda deri altında kan birikimidir.

Ezilme: Dokulara ya çok büyük miktarda bir gücün kısa sürede, ya da daha az bir gücün uzun süre de uygulandığı durumlarda oluşur.

Yaralar, kontaminasyon düzeylerine göre de sınıflandırılabilir;

Temiz yara, steril koşullarda yapılan herhangi bir mikroorganizmanın bulunmadığı, komplikasyona girmeden iyileşmeye yatkın yara çeşidi.

Örneğin: ameliyat yaraları, biyopsi yaraları vb.

Kontamine yara, yaranın oluşumu sırasında patojen organizmaların ve yabancı maddelerin bulaştığı yaradır.

Enfeksiyonlu yara, yarada patojen organizmaların bulunduğu ve çoğalarak enfeksiyonun klinik bulgularını oluşturan yara. Sarımsı görünür, irin sızar, ağrılıdır ve kırmızılık görünür.

Kolonileşmiş yara; kronikleşmiş, içinde pek çok organizmanın koloni oluşturduğu, iyileşmesi zor yara (<https://en.wikipedia.org/wiki/Yara>).

2.2.1.2. Kronik Yaralar

Erken veya kabul edilebilir bir zaman diliminde iyileşme gerçekleşmeyen yaralara denir. Genellikle üç aylık bir zamanda iyileşme gerçekleşmez hatta yara tekrarlar. Kronik yaraların sıklıkla inflamatuvar aşamasında uzama olur.

Akut yaraların iyileşme süreçlerinde yapım ve yıkım fazları arasında denge vardır. Kronik yaralarda bu denge durumu söz konusu değildir ve kaybolmuştur. Ayrıca kronik yaralarda katabolik reaksiyonlar daha belirgin ve fazladır. Bu durum kronik yaraların çoğunluğunun iyileşme sürecini uzatır veya iyileşme hiç olmaz. Bu da hastanın ruhsal ve fiziksel direncini düşürerek stress oluşumunu arttırmaktadır.

Kronik yaralar toplumda sıklıkla 60 yaş üstü insanları etkiler ve populasyon insidansı % 0,78 dir. İlaveten kronik yaraların prevalansı % 0,18 – 0,32 aralığında değişkenlik gösterir ve yaşlı populasyondaki kronik yaralarda artış beklenir (Orhun, 2003).

2.2.1.2.1. Kronik yaraların genel sınıflandırması (Tablo-1)

Bası Yaraları	Yatak yaraları (Dekübit ülserleri), Nöropatik yaralar
Vasküler Yaralar	Kronik venöz yetmezlik, Lenfödem
Metabolik Yaralar	Diabetes Mellitus, Gut
İnfektif Yaralar	Bakteriyel Fungal Parazitik
İnflamatuvar Yaralar	Pyoderma gangrenosum, Vaskulitler
Malignite Yaraları	Marjolin ülseri, Primer deri kanseri, Deri metastazları, Kaposi sarkomu
Hematolojik Yaralar	Orak hücreli anemi, Polisitemia vera Hiperkoagulabilite sendromları
Diğer	Yanık yaraları, Donma yaraları, Radyasyon yaraları

Tablo 1: Kronik yaraların genel sınıflandırılması (Orhun, 2003)

2.2.2. Yara İyileşmesi

Organizmanın travmatik bir hasar nedeni ile oluşan yarayı onarması için verdiği yanıtta yara iyileşmesi denir. Yara iyileşmesi fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünleşmesi, çok sayıda hücre, hücrelerin ürettiği sitokin veya medyatörler ve ekstrasellular matriksin oluşturduğu kompleks bir süreçtir. (Singer ve Clark,1999).

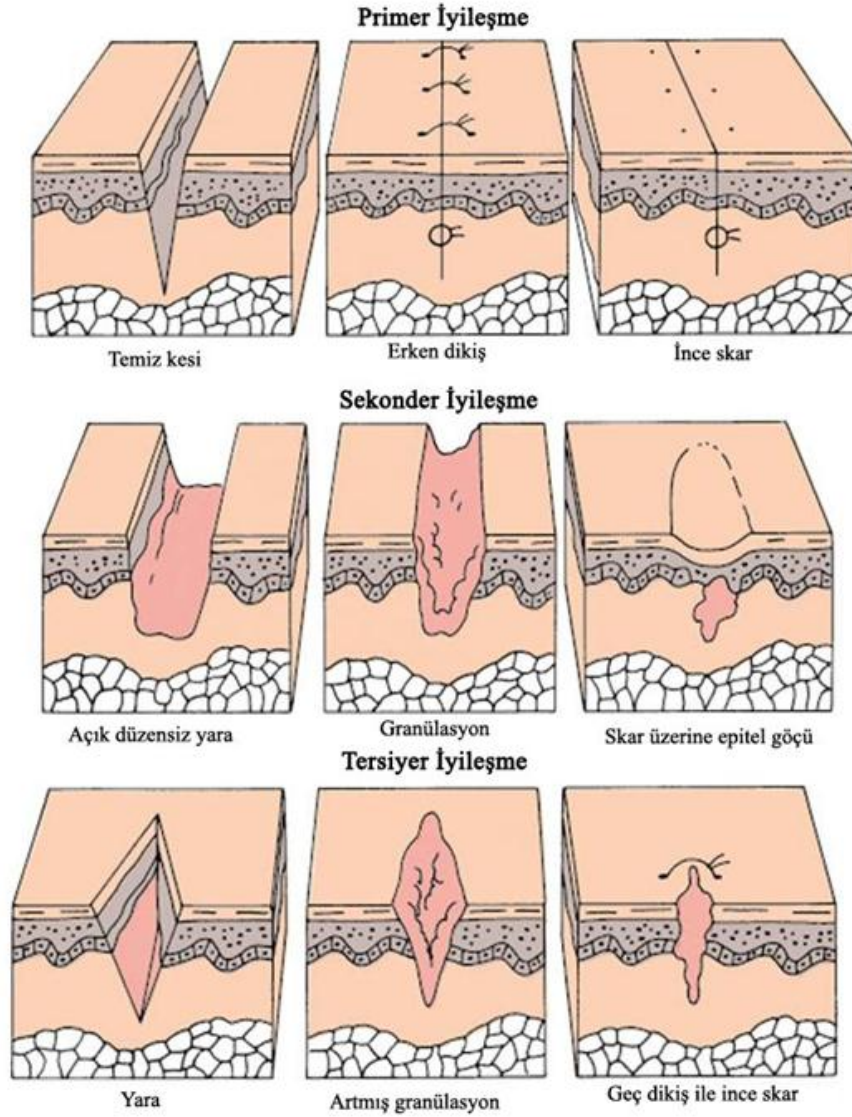
Uzun süreli yaraların tedavisi doktorlar için büyük bir sorundur. Yara iyileşmesinde tedaviye yaklaşımın temelinde yara yerinin kapatılması ve takip eden zamanda fonksiyonel ve estetik açıdan memnun edici bir izin meydana getirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda kanamayı kontrol altına alma, enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak ve yara iyileşmesi için elverişli çevre şartlarını sağlamak gerekir. Daha anlaşılır bir ifade ile yara iyileşmesi hasarlı bölgeyi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, akabinde

hücrelerin proliferasyonu ve matriksin depolanması ile son olarak da skar oluşumunun izlemesidir denilebilir (Hunt, 2004).

Yara iyileşmesi genel olarak primer ve sekonder iyileşme olarak ikiye ayrılır (Şekil-2). Primer iyileşmede; doku kaybı olmaksızın cerrahi müdahale ile yara ağzlarının birleştirilmesi, flap veya greftleme yapılması ile oluşan iyileşme sürecidir. Sekonder yara iyileşmesi ise; yara bölgesinde doku kaybı olduğu için herhangi bir müdahale olmaksızın granülasyon dokusu oluşumu, epitelyal migrasyonla oluşan ve daha uzun sürede kendiliğinden iyileşen yara iyileşmesidir. (Kirsner, 2008).

Tersiyer iyileşme ise primer kapanmanın gecikmesi ile başlangıçta ileri düzeyde kontamine olan yara dokusunun primer kapatılmayan ancak 4-5 günlük açık bırakma süresinden sonra iyi kanlanabilen dokulara uygulanan iyileşme çeşididir. Bu yöntemle yara yatağındaki inflamatuvar süreçte bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için süre verilir ve akabinde primer yara iyileşmesi süreci uygulanır (Menke ve ark., 2007).

Her geçen gün yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu ile ilgili bilgilerimiz hücre ve moleküler biyolojideki gelişmelerle artmaktadır. Etkili ve uygun bir yara tedavisi sağlamak için patogeneze ve yara iyileşme fazlarının tam olarak anlaşılması gerekmektedir (Rivera ve Spencer, 2007).



Şekil 2: Yara iyileşme çeşitleri (Hunt, 2004)

2.2.2.1. Yara iyileşmesi Faz I (İnflamatuvar yada Eksüdatif Faz): Hemostaz ve İnflamasyon

Yara oluşumunu takip eden süreçte gelişen iyileşme sürecinde ilk olarak izlenen fazdır. Vasküler ve hücre sel yanıtı tan oluşur. Vasküler yanıtın ayrı bir faz olduğunu ileri süren yazarlar vardır. (Singer, 1999; Jhonstone ve Farley, 2005; Gibran ve ark., 2007; Hoffman ve ark., 2006; Yamaguchi ve Yoshikawa, 2001). Erken dönemde lokal

vazodilatasyon ve lenfatik drenaj engellenmesiyle kızarıklık, şişme ve ısı artışı gibi major inflamasyon belirtileri gözlenir. İnflamatuvar faz 24-48 saat, geciktirici faktörler ise haftalarca sürebilir. (Kirsner, 2008).

2.2.2.1.1. Vasküler cevap

Yaralanma sonrası doku ve damar hasarına bağlı olarak kanama olur. İyileşme sürecindeki ilk basamak kanamanın kontrolüdür (hemostaz). Hemostaz için lokal koagülasyon sistemi aktif olur (Kirsner, 2008; Li ve ark., 2007). Aktifleşen ilk hücreler trombositlerdir. Trombositler yara dokusundaki hasarlı damar ve endotel altında fibriller kollajen, fibronektin ve diğer adeziv matriks proteinleri gibi bazı ekstrasellüler matriks proteinleri ile karşılaşılır.

Aktivasyon, adezyon ve agregasyon süreci trombositler için başlar. Ekstrasellüler matriks proteinlerindeki selektin ve integrin reseptörlerine bağlanırlar. Trombositler sonrasında degranüle olurlar (O'Toole, 2001). Degranülasyonları sırasında tromboksanlar, prostaglandinler, serotonin, fibrinojen, fibronektin, Von Willebrand faktörü (VWF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gibi faktörlerin de bulunduğu inflamatuvar hücreler için güçlü kemotaktik ve mitojenik özellikte olan ve hemostazda işlev gören çok sayıda faktörün salınmasını sağlarlar (Werner ve Grose, 2003). Bu faktörler sayesinde fibrin oluşturulur. Öte yandan yara iyileşmesinin diğer basamaklarını oluşturacak hücresel yanıtlar düzenlenir. Trombositlerin oluşturduğu agregasyon ile geçici olarak kanama durdurulur ve bu dönem içinde endotelden salınan prostasiklin ile trombosit agregasyonu kontrol altına alınır. Devam eden süreçte devreye giren pıhtılaşma faktörleri ile protrombinden trombin ve fibrinojenden fibrin oluşur. Trombositlerden salınan büyüme faktörleri arasında yer alan PDGF, makrofaj ve nötrofil kemotaksisini, fibroblast ve düz kas proliferasyonunu, kollajen, hyalüronik asit ve fibronektin sentezini uyarır (Jhonstone ve Farley, 2005; Li ve ark., 2007).

2.2.2.1.2. Hücresel cevap

Trombositlerden salınan kemotaktik faktörler ve kan akımı artışı ile yara yerine inflamatuvar hücre göçü olur. Ortamda var olan mast hücrelerinden salınan tümör

nekrotizan faktör (TNF), histamin, proteazlar, lökotrienler ve sitokinler de sürece katılır. Hücrelerin göç tipine göre iki fazdan oluşur.

Erken faz; en fazla nötrofiller bulunur. İnflamasyonun başlamasından sonra bir saat içinde nötrofil göçü başlar. Nötrofiller elastaz ve kollajenaz salgılayarak hücreler arasından geçişi sağlarlar. Yara yerindeki görevleri yabancı cisim ve bakterilerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu durum nötrofil yüzeyinde yer alan integrinler ve hücre matriksleri arasında etkileşim ile oluşur. Nötrofil infiltrasyonu birkaç gün içinde apoptoz ile geriler. Yara yerinde patojenik bakteri veya yabancı cisim var ise nötrofil göçü devam eder. Bu durum inflamasyon fazının uzamasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (Menke ve ark., 2007; Agaiby ve Dyson, 1999).

Geç dönemde monosit ve makrofajlar bulunur. Bunlar yara iyileşmesinin inflamatuvar fazının diğer fazlara geçişini sağlar ve yara iyileşmesinde kilit rol oynarlar. Monositler dolaşımdan dokuya geçtikleri zaman makrofaja dönüşürler. Makrofajlar; ortamdaki patojenik mikroorganizmaları ve debrisini temizlerler. Aynı zamanda granülasyon dokusu ve anjiogenez oluşumunu, fibroblast göç ve proliferasyonunu başlatan, geliştiren birçok vazoaktif mediatör, kemotaktik faktör, büyüme faktörü, proteaz gibi biyolojik aktif mediatörün salınmasını sağlarlar (Kirsner, 2008). PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), TGF- α ve β bunlar arasındadır (Werner ve Grose, 2003). İnflamasyonun lokalize kalmasında büyük rol oynarlar. İnflamatuvar fazın sonlarına doğru ortamdaki sitokin düzeylerinde düşme ile hücre infiltrasyonu giderek azalır (Li ve ark., 2007).

Akut inflamasyon en geç iki hafta içinde tamamlanır. İnflamasyon aylar ya da yıllar sürmesi kronik inflamasyon olarak tanımlanır. Kronik inflamasyon patojen kontaminasyonu ya da akut inflamasyon sırasında fagosite edilemeyen yabancı cisim varlığında görülür. Bu durumda lenfosit, monosit ve makrofaj gibi mononükleer hücreler inflamasyon bölgesinde bulunmaktadır. Makrofajların ortamda yer alan fibroblastlara saldırması ile yavaş oluşan fibröz doku çevresinde kollajen yapıda artış ve sonuç olarak granülom oluşumu izlenir (Menke, 2007; Eming ve ark., 2007).

2.2.2.2. Yara İyileşmesi Faz II (Proliferatif Faz): Proliferasyon ve Epitelizasyon

Bu fazda gerekli olan alt yapı ilk fazdan temin edilir ve hücrel aktivite ön plandadır. Epidermiste; reepitelizasyon (geçirgenlik bariyeri) oluşturulması, dermiste anjiogenez (kan desteği) sağlanması ve fibroplazi (hasarlı dermisen desteklenmesi) bu fazı oluşturan üç önemli aşamadır. Proliferatif faz yaralanmadan sonra 4. günde başlar ve yaklaşık 14. günde tamamlanır. Yara iyileşmesinin ikinci fazı, değişimlerin gerçekleştiği deri tabakasına göre ele alınmaktadır (Li ve ark., 2007).

Epidermis; Cilt yaralanmasından sonra epidermiste reepitelizasyonla tam kat epidermis oluşumu sağlanır. Bu süreçte yara yerine keratinosit migrasyonu, göç eden keratinositlerin proliferasyonu ve bazal membran zonunun yeniden yapılandırılması gerekir (Li ve ark., 2007).

Epidermal hasardan 24 saat sonrasında keratinositler yara kenarlarından migrasyon yapar. Kısmi kat hasar oluşmuş ise bu göçe deri ekleri de katkıda bulunur. Kıl köklerindeki keratinositler kıl foliküllerindeki epidermal kök hücreler için kaynak oluşturur. Yara oluşumunun ilk iki günü yara kenarında bulunan bazal tabaka keratinositlerinde aşırı proliferasyon görülür. Proliferasyonun hemen arkasında fenotipik bazı değişiklikler olur. Bunlar; keratinositlerin küboid şekillerinin kaybolup düzleşmesi, yara yatağına pseudopod benzeri lamellipodlar uzatılması, hücre içi tonofilamanların kısalması, ekstrasellüler desmozomal bağlarda kaybolma, sitoplazma sınırlarında aktin filaman oluşumu ve epidermis ile dermis arasındaki bağlantıların bozulmasıdır. Migrasyon sırasında proliferasyon durur (O'Toole, 2001). Migrasyon süresince keratinositler selektif hücre yüzey belirteçleri taşır. Keratinosit migrasyonunda ekstrasellüler matriks, integrin reseptörleri, matriks metalloproteinazları (MMP) ve büyüme faktörleri görev alır. Debrisin altında ki ilk yapılar fibrin, fibronektin ve tip V kollajenlerdir. Bu yapılar keratinosit göçünü engeller. Keratinositlerin yüzeyindeki integrin reseptörleri fibronektinden zengin matriks ile etkileşir. Göçün yönünü yara yerinde oluşan kollajen belirler. Bu etkileşim ve yönlendirme arasındaki dengeye MMP' ler de katkı sağlar. MMP-9 bazal membranda tip IV kollajen ve laminin seviyesini azaltarak hücrelerin buradan ayrılmasında kolaylık sağlar. MMP-1 ise fibriler kollajen ile oluşan bağları bozar ve keratinosit göçünün devamlılığını sağlar. PDF, VEGF, TGF- β , keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve EGF

migrasyonun uyarılmasını sağlayan büyüme faktörleridir ve adenoviral topical uygulamalar ve subkutan enjeksiyon metodlarıyla granülasyon dokusu proliferasyonu arttırılmak istenmiştir (O'Toole,2001; Werner ve Grose, 2003). Bir çok çalışmada granülasyon dokusu ve fibroplaziyi modifiye etmek için growth faktörler kullanılmıştır (Townsend ve ark., 2007; Hunt, 2004; Bennet ve Schultz, 1993).

Göç olan hücrelerin proksimalinde yer alan hücrelerde aktif proliferasyon mevcuttur. Bunlar yara ağzı ve sağlam deri arasındaki sınırı oluştururlar. Yara yüzeyinin tamamında minimum tek kat keratinosit tabaka oluşumu ile tüm keratinositler proliferasyona başlamaktadır. Bu aşamadaki ilgili growth faktörler TGF - α ve EGF'dir. Derinin fonksiyonu ve sağlamlığı için dayanıklı bazal membrane tabakası önemlidir (Werner ve Grose, 2003; Lineaweaver ve ark. 2004).

Bazal membrane tabakası reepitelizasyondan 7-9 gün sonra oluşur. Bazal membran tabakasının adezyon yapılı olmasının nedeni hemidezmozomlar ve demir atan fibriller aracılığı ile keratinositlere, demir atan fibriller ile dermise bağlanmasıdır. Bu bütünlüğün önemi özellikle epidermolizis bülloza ve bülöz pemfigoid gibi hastalıklarda oluşan ülserler ve yaralar aracılığı ile daha iyi anlaşılmaktadır. Bazal membran tabaka birçok ekstrasellüler matriks proteinden oluşur. En önemlileri lamininler ve kollajenlerdir. Yara iyileşmesinde ilk tespit edilen kollajen tip XVII (bülöz pemfigoid antijeni) iken, akabinde laminin ve tip IV kollajen sentezi keratinosit göçünün bitimi ile başlar (Li ve ark., 2007; O'Toole, 2001).

Dermis; Yaralanmayı takiben 3-4 gün içinde yeniden yapılandırılır. Bu süreçte; epidermisteki değişikliklere de destek olan yeni damar oluşumu (anjiogenez) ve dermal matriksin yeniden yapılandırılması (fibroplazi) gerçekleşir. Klinik olarak bu süreç granülasyon dokusu olarak değerlendirilir. Bu dokuyu fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içindeki yoğun makrofaj ve fibroblastlar ile granüler görüntüyü sağlayan yeni kan damarları oluşturur. Geçici matriks yeni oluşmuş ekstrasellüler matrikstir. Geçici ekstrasellüler matriksi oluşturan, hyaluronik asit ve fibrin pıhtı; granülasyon dokuya iskelet yapı oluşturarak, migrasyona, anjiogeneze yol gösterici etki ile fibroplazinin yerini doldurmasına destek olur. Yani epidermiste olduğu gibi dermiste de proliferatif faz; inflamasyon fazı ile birlikte açığa çıkan kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin

indüksiyonu ile başlamaktadır. Ancak burda devamlılığı sağlamak artık fibroblastların görevidir. Yara iyileşmesini tamamlamak amacı ile geçici matriksin yerini kollajenöz matriks almalıdır (Kirsner, 2008; Li ve ark., 2007; O'Toole, 2001).

Fibroplazi granulasyon dokusunun şekillendiği bir süreçtir. Temel hücreler fibroblastlardır ve yara yerine 48-72 saat içinde göç ederler. Fibroblastların kemotaktik faktörleri makrofajlarca sağlanmaktadır. Erken dönemde fibroblastlarda bulunan fibronektin reseptörü artarken kollajen reseptörü azalır.

Glikoprotein olan fibronektin sitokin ve büyüme faktörleri için depo yeridir. Bu glikoproteinler fibroblastların ekstrasellüler matrikse bağlanmalarını sağlar, göçü artırır ve yara kontraksiyonunu yönlendirir. Fibroblastlar bazı fenotipik değişiklikler ile kollajen, proteoglikan, elastin gibi proteinlerin sentezini artırır ve myofibroblastlara dönüşürler. Aktin mikroflaman içerik ile yara kontraksiyonunu sağlarlar (Amadeu ve ark., 2003). Normalde deride ki majör kollajen tip I iken yara yerinde erken dönemde çok miktarda tip III kollajen yer alır. Hasarlanmış dokuda 48-72 saat sonra üretilmeye başlar, 5-7 günde en yüksek seviyeye ulaşır. TGF- β kollajen tip III stimülasyonundan sorumludur ve fibrozisde bu büyüme faktörü suçlanmaktadır. Granülasyon doku rezolüsyonu olur iken myofibroblastlar apoptoz ile ortamdan uzaklaştırılır. Herhangi bir neden ile yara yerinde uzun süre kalmaları durumunda anormal skar kontraksiyonu oluşur. TGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), PDGF, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), FGF gibi çeşitli büyüme faktörleri fibroblast migrasyon ve proliferasyonundan sorumludur (Werner ve Grose, 2003; Todorovic ve ark., 2008).

Anjiogenez; yeni damar oluşumu yani neovaskülarizasyon olarak bilinir ve yara iyileşmesinin sonuna kadar devam eder. Anjiogenez; de novo olarak vasküler ağ oluşması, var olan damarların anastomozu veya yara yerindeki damarlardan yeni vasküler bağlantıların oluşması şeklinde en az üç şekilde olur. Anjiyogenez olmazsa oksijen ve besin olmayacağından yara yatağına makrofaj ve fibroblastların invazyonu olmayacaktır. Yaradaki düşük oksijen basıncı, laktik asit ile trombosit ve makrofajların salgıladıkları TGF-a, TGF- β , TNF gibi anjiyogenik faktörleri stimüle eder (Hunt, 2004).

Anjiyogenez sırasında endotel hücre göçü proliferasyon kadar önemlidir. Kemotaktik faktörler oldukça önemlidir. Bunlar trombosit kökenli maddeler, heparin ve fibronektin olup endotel hücre hareketini artırır. Bu anda endotel hücre hareketlerine de yardımcı

olan maddelere ihtiyaç vardır. Bunlar da endotel hücrelerince üretilen fibronektin ve kollajen gibi maddelerdir (Townsend ve ark. 2004).

Yara kenarındaki sağlam damarlardan yara yerine filizlenmeler oluşur. Endotelial hücreler plazminojen aktivatör ve kollajenaz gibi bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını parçalar ve perivasküler alana çıkar (Alam ve ark., 2003). Bu durum endotel hücrelerindeki fenotipik değişimler, migrasyon ve mitojenik uyarılar ile sağlanır (Rosenzweig, 2003). Göç sırasında proliferasyon gözükmez. Yara yerinde ki makrofajlardan salınan sitokinler, düşük oksijen seviyesi, laktik asit ve biyojenik aminler ile anjiogenez stimülasyonu sağlanır (Charo ve Ransohoff, 2006). Proliferasyonun tamamlanması ile ortamda anjiogenez tetikleyen etkenler azalır ve anjiogenez tamamlanır. Bu aşamada VEGF, FGF, TGF- β gibi büyüme faktörleri görev alır.

Yara kontraksiyonu; konağa, yaranın lokalizasyonuna ve derinliğine göre değişiklik gösteren miyofibroblastlara bağlı olarak gelişen bir süreçtir. Kısmi kat yaralarda kontraksiyon daha az iken tam kat yaralarda daha çok izlenir. Kontraksiyonun şiddeti hücre yoğunluğu ile paralel iken, kollajen çaprazlaşması ile ters orantılı olarak gelişir. Hücreler arası ve hücre matriks arası bağlantıyı sağlar. Ancak yoğun kontraksiyon yara iyileşmesinde fonksiyon kaybına da neden olabilir (Kirsner, 2008).

2.2.2.3. Yara İyileşmesi Faz-III (Rejeneratif): Matrix Sentezi

Yara iyileşmesinde granülasyon dokusu ile başlayan matriks sentezi zaman içinde değişimler geçirerek önemli karakteristik özellikler gösterir. Yara oluşumunun sekizinci gününde başlar ve nerdeyse 1 yıl kadar sürer. Bu fazın en önemli hücresi kollajendir. 18 tip kollajen vardır ama yarada en çok tip-I ve tip-III kollajen bulunur. Kollajen, fibroblastlar tarafından üretilen 3 uzun aminoasit zincirli bir moleküldür. DNA gibi heliks yapısına benzer bir sarmal oluşturarak bağlantı kurarlar (Hunt, 2004; Townsend ve ark. 2004).

Kollajen demetler derinin kuru ağırlığının %80'ini oluşturur. Bu demetlerin %80'i tip I iken sadece %10'u tip III kollajenden oluşur. Bu fazda amaç hasarlanmış dokunun yara öncesi fonksiyonunun geri kazanmasıdır. Sonuç tam olmasa bile kollajenin fonksiyonunu gösteren yara ayeri gerilme gücü bir aylık sürede yara öncesi dokunun %40'ına , bir yıllık sürede ise %80'ine ulaşabilir (Arıncı ve Elhan, 2001).

Geçici matriksteki fibronektinin yerini önce tip III kollajen sonra tip I kollajen alır. Geçici matriks kolay parçalanabilirken tip I kollajenden oluşan matriks sağlam ve dayanıklıdır. Yara yerindeki maksimum kollajen konsantrasyonuna 2-3 haftada ulaşılır. Yaklaşık 1 yıl ya da daha uzun sürede yara yerinde tip I kollajen hâkimiyeti oluşur. Hyaluronik asit geçici matrikste yer alan bir diğer moleküldür. Yara iyileşmesinin ileri evrelerinde yerini kondroidin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanlar alır. Bu proteoglikanlar kollajen sentezi ve olgunlaşmasında önemli rol alır. Yara yerinde meydana gelen bu dönüşümleri yeni kollajen üretimi ve yıkımı düzenler. Burada ana faktör ise MMP'lerdir. Tüm bu dönemde anabolik ve katabolik aktivite iç içe girmektedir. Sağlam dokuda aktif olmayan MMP'ler yara iyileşme sürecinde büyüme faktörleri, sitokinler ve hücrel temas ile aktive olur. Katabolik aktiviteyi tetikleyen ise metalloproteinazların doku inhibitörleridir (Li ve ark. 2007).

2.2.2.4. Yara İyileşmesi Faz- IV: Maturasyon ve Remodeling

Faz-3' de kollajen proteininin ortaya çıkmasıyla başlayan bir süreçtir. Sentezlenen kollajen lifler düzensiz çöküntüler halinde bulunurlar. Bu liflerin ise düzenli bir şekilde yan yana dizilmesi sürecine remodeling adı verilir. (Hunt, 2004; Townsend ve ark. 2004).

Yarada oluşan kollajen lifler kendi aralarında kovalent bağlar oluştururlar. Yara çevresinde bulunan eski sağlam kollajen liflere bağlanma olayı ise sonradan gerçekleşir. Yaranın gerginliği, sağlamlığı ve mekanik etkilere verdiği cevapta en önemli faktör kollajen miktarı ve bu kollajenin niteliğidir. Yaralanma bölgelerinde yara iyileşmesinden sonra doku elastisitesinin tam olarak geri dönmemesinin nedeni ise; yara iyileşmesi sırasında elastin liflerin sayısı ve organizasyonun hiçbir zaman yeterli olmamasıdır.

2.2.3. Yara Komplikasyonları

2.2.3.1. Hipertrofik skar ve keloid

Aşırı miktarda kollajen sentezi sonucu gelişen patolojik süreçlerdir. Hipertrofik skarda daha az kollajen ve daha küçük bir alana taşma varken keloid komplikasyonlarda ise üretilmiş kollajen doku daha fazla ve yara dışına taşma daha belirgindir.

2.2.3.2. Yara açılması

İyileşmeyi geciktiren faktörlerin etkisiyle yara kenarları açılabilir. Bu durum abdominal alandaysa evantrasyon ve evisserasyon görülmektedir.

2.2.3.3. İntraabdominal fibroz adezyonlar

Oluşum mekanizması net açıklanmayan aşırı kollajen birikimi ile giden ciddi bir sorundur.

2.2.3.4. Kronik ülser dönüşüm

Var olan yara epitelizasyonu ve kontraksiyonla üzeri kapanıyor ancak iyileşmiyorsa durum kronik ülser dönüşür. Bu tarz olgular üzerinde zamanla skuamoz karsinom gelişebilmektedir.

2.2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesi; yaş, hormonal faktörler, enfeksiyonlar, diyabet, protein, vitamin, eser element eksiklikleri, kullanılan ilaçlar ve sistemik hastalıklar gibi birçok etmene bağlı olabilmektedir (Gilliver ve Ashcrof, 2007).

Çocuklar ve genç erişkinlerde yara iyileşmesi oldukça hızlıdır ancak skar gelişimi görülmektedir. Embriyonik dönemde immün sistemin az gelişmesi sonucu inflamatuvar yanıtın az olması ve büyüme faktörü miktarlarının az olması sebebi ile ya skar dokusu oluşmaz ya da en az düzeyde gözlenebilir. Yaşlandıkça yara iyileşme hızı da yavaşlamaktadır. Çünkü inflamatuvar yanıtın ve epitelizasyonun yavaşlığı ile aktif proteazların düzeylerinde artış olmaktadır (Kanda ve Watanable, 2005).

Hormon denge ve düzeylerinde değişikliğe bağlı olarak yara iyileşmesinin hızında ve skar gelişiminde farklılıklar var olduğu üzerinde durulmaktadır. Cinsiyet farklılığı, menopoz öncesi ve sonrası dönemde yapılan bazı çalışmalar yara iyileşmesinde östrojenin önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Östrojen iyileşme hızını, lokal inflamasyonu azaltarak arttırmaktadır. Testesteron ve özellikle dihidrotestesteron (DHT) inflamatuvar sinyalleri arttırarak iyileşme hızını azaltmaktadır (Gilliver ve ark., 2003; Ashcroft ve Ashworth, 2003; Hall ve Philips, 2005).

Yara yerinde enfeksiyon inflamatuvar sürecin artması ile yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. Bazı çalışmalar, enfeksiyonun belli düzeye kadar inflamasyonu arttırmasının yara iyileşmesi hızına olumlu düzeyde katkıda bulunduğunu ileri sürsebile uzun süreli enfeksiyonların iyileşme hızını azalttığı kesin bir şekilde bilinmektedir (Spann ve ark., 2003).

Diyabetik hastalarda kan viskozitesinde artış, mikrovasküler hasarların varlığı, humoral ve hücrel immünite zafiyeti ve enfeksiyon risklerindeki artış yara iyileşmesini geciktiren durumlardır (Brem ve Tomic-Canic, 2007). Kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer, böbrek yetmezlikleri, Cushing sendromu, kanama bozuklukları ile seyreden hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kollajen sentez bozuklukları ile seyreden Ehler- Danlos Sendromu ve osteogenezis imperfekta gibi birçok hastalık yara iyileşmesinde gecikmeye yol açmaktadır (Kirsner, 2008; Menke ve ark., 2007; Hoffman ve ark., 2006; Mandal, 2006).

Protein eksiklikleri, yara iyileşmesinde ihtiyaç duyulan amino asit desteğinin sağlanamamasına yol açmaktadır. Aşırı protein eksikliklerinde oluşacak ödem, immün sistemde bozukluk ve benzeri durumlar da epitelizasyon ve inflamasyon sürecine olumsuz katkı sağlamaktadır (Kobayashi ve ark. 2004).

Kollajen sentezinin hidroksilasyonu ve immün sistemin birçok basamağında bulunan C vitamini de yara iyileşmesini etkilemektedir. Vitamin C eksikliğinde kollajen sentezinde ve inflamasyon sürecinde aksaklıklar oluşmakta vitamin A ise epitelizasyon ve kollajen sentezinden sorumlu olup eksikliğinde epitelizasyon gecikmektedir. K vitamininin koagülasyon faktörleri için kofaktör olduğu bilinmektedir. K vitamini eksikliği kanamalara yol açar ve enfeksiyona zemin hazırlamaktadır (Mandal, 2006). Ciddi çinko eksikliklerinde enfeksiyonlara yatkınlık ve yara iyileşmesinde bozukluklar görülebilmektedir. Demir eksikleri ile oluşan anemi sonucunda doku hipoksisi gelişir ve bu durum yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Mandal, 2006).

İlaçların sistemik ve lokal uygulanmasına ve radyoterapiye bağlı olarak yara iyileşmesi gecikebilir. Bunlar arasında steroidler, immüsupresif, kemoteropatik ajanlar, tetrasiklin, penisilin, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotikler, nikotin, non-steroid antiinflamatuvarlar, kolşisin, bazı topikal hemostatik ajanlar ve penisilamin sayılabilmektedir (Kirsner, 2008; Kobayashi ve ark., 2004; Hengge ve ark., 2006).

2.2.5. Deride Yara İyileşmesinin Değerlendirmede Hayvan Modelleri

Deneysel hayvan modeli; kalıtsal, doğal kazanılmış veya tetiklenmiş patolojik süreçlerde, bir veya daha çok boyutta insana en yakın benzerliği gösterecek yaşayan organizma olarak tanımlanır. Model oluşturulurken lezyonun tam oluşturulabilmesi, birçok araştırmanın yapılabilmesi, çok sayıda biyopsi alınabilmesi, deney dışı bırakılabilmesi, hayvan aktivitesi ile uyumluluk gösterebilmesi, uğraşmada zorluk çıkarmaması, kullanılabilir sonuçlara ulaşacak zamana imkan sağlaması ve birden çok türe ulaşılabilmesi gibi kriterlere dikkat edilmelidir. Uygun hayvan modeli seçilen yaranın etyopatogenezi yansıtmalı ve klinik duruma uygun bir benzerlik sergilemelidir (Gottrup ve ark., 2000; Ramos ve ark. 2008).

Yara iyileşmesinde hayvan modellerinde sıçanların kullanımı oldukça yaygındır. Ancak bu durum avantajlar kadar dezavantajlara da sahiptir (Tablo 2). Deri morfolojisindeki farklılıklara bağlı olarak sıçanlarda yara iyileşmesi insan derisindeki iyileşme paterni ile tam benzerlik göstermez. Yara kontraksiyonu sıçanlarda pannikulus karnosus kası ve endojen vitamin C kaynağı nedeniyle daha hızlı iken, insanlarda epitelizasyon daha hızlıdır. Avantajları arasında uzun yıllardır araştırmalarda kullanıldığı için çok iyi bilinen bir model olması, lezyon oluşturmak için uygun alan büyüklüğüne sahip olması ve kolayca denetlenebilir modeller olması sayılabilir (Dorsett-Martin, 2004).

Özellikler	Sıçan	İnsan
Epidermis	Evet	Evet
Bazal Membran	Evet	Evet
Dermis	Evet	Evet
Pannikulus karnosus	Evet	Hayır
Pannikulus adipozus	Hayır	Evet
Kıl Büyümesi	Yama tarzında	Mozaik
Apokrin Bezler	Hayır	Evet
Ekrin Bezler	Hayır	Evet
Vitamin C Kaynağı	Endojen	Ekzojen
Termoregülasyon	Periferik vasküler dolaşım özellikle kuyrukta, solunum sistemi, fiziksel hareket	Periferik vasküler dolaşım, solunum sistemi, fiziksel hareket

Tablo 2: Sıçan ve insan derisine ait özelliklerin karşılaştırılması (Dorsett- Martin, 2004)

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda yara modellerinde en sık lokalizasyon bölgesi sırttır. Bunun nedeni yüzey genişliği olarak açıklanabilir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (U.S.FDA) tarafından son yıllarda klinik çalışmalarında dişi sıçan kullanılması önerilmiştir. Yara iyileşmesi modellerinde önerilen sıçan ağırlıkları yara iyileşmesine obezitenin olumsuz etkileri olması sebebi ile 150-299 g arasındadır. 3-6 aylık sıçanlar insanlarda genç popülasyon ile bağdaştırılmaktadır. Eğer çalışmalarda özel yaş sınırlaması gerektiren parametreler yok ise genç sıçanlar önerilmektedir (Dorsett-Martin, 2004).

2.3. AKUPUNKTUR

Akupunktur Latince acus ve punctura kelimelerinden oluşmaktadır. Geleneksel Çin tıbbında (GÇT) hastalıkların vücut içinde meridyen olarak adlandırılan kanallarda dolaşan yaşam enerjisinin (Qi) akışında bozukluklar olmasıyla oluştuğu varsayılmaktadır. Akupunktur tedavisi ile vücutta meridyenler üzerinde bulunan belirli noktalara iğne batırarak bozulan bu akışın düzeltilmesi amaçlanmıştır. Akupunkturda istenilen sonucu elde etmek için ana amaç deriyi nereden uyaracağını bilmek ve iğnelemektir. GÇT'a göre insan evrenin yaşayan bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla her şeyde bulunan evrensel gücün insanın da içinde olduğu şeklinde bir inanış vardır. Bu evrensel güce ve ya enerji akışına qi adı verilir ve vücutta bulunan meridyenler içinde dolaştığı kabul edilmektedir. Akupunktur bu kanallarda meydana gelen enerji akışında ki engeli ortadan kaldırarak dengeyi sağlamakta ve bu şekilde hastalığı önlemektedir (Çevik, 2001; Dökme, 2006).

İnsan vücudunun kendini onarım mekanizması yüksektir. İnsan vücudunda bu gücü harekete geçiren belirli uyarı noktaları vardır ve bunlara akupunktur noktaları denilmiştir. Bu noktalar akupunktur ile uyarılarak enerji akışı normale dönüştürüler ve hastalık hali ortadan kaldırılmaktadır. Organizmaya ilaç tedavisi uygulamadan vücudun kendi olanakları kullanılarak hastalığın ortadan kaldırılması amaçlanır. Akupunktur hastalığın belirtilerine değil, nedenine yönelik bir tedavi metodudur. Tedavinin amacı hem organ, hem de organın hastalanması ile ortaya çıkan psikolojik sorunu çözmeye çalışmaktır. Hipokrat canlıların kendi kendilerin iyi olma kudretlerinin olduğunu söyler. Paracelsus ise hiçbir hayat sadece dış hekimin çabalarıyla varolmaz, dış hekim iç hekime yardımcı olabileceğini söyler. Akupunktur ise organizmanın kendi kendini

tedavi ettiği bir metottur. Akupunktur tedavisinin en önemli özelliği yan etkisinin olmamasıdır. Akupunktur uzakdoğu ülkelerinde üniversitelerde ders olarak da okutulmaktadır. Akupunktur Türkiye'de hızla artan bir kullanım yaygınlığına ulaşmıştır (Nazlıkul ve Eraltan, 2002). Akupunktur bazen birincil tedavi olarak bazen de ikincil yani destekleyici veya tamamlayıcı tedavi olarak uygulanmaktadır (Sezen, 1994; Akben, 2005; Oleson, 1998; Gellman, 2002).

2.3.1. Akupunkturun tarihçesi

Çinde 5000 yıl öncesine ait taş iğneler kullanılarak akupunktur uygulandığı keşfedilmiştir. Bu taş iğnelere bian denilmiştir. Zamanla bian taşlarının yerine kemik veya bambudan yapılan iğneler kullanılmıştır. M.Ö. 1000 yıllarına ve Shang hanedanı zamanına ait olan arkeolojik bulgular arasında akupunktur iğnelere rastlanmıştır. Son zamanda yapılan arkeolojik kazılar bu iğneleri ilk kullananların Uygur Türkleri olduğunu, dolayısıyla bu yöntemin aslında türk kökenli olduğunu göstermektedir. Akupunktur tedavileri ile ilgili yazılmış en eski kaynak Çince olan sarı imparator Huang Di Nei Jing ve onun veziri arasında geçen konuşma şeklinde M.Ö. 200 yılında kaleme alınan iç hastalıkları kitabıdır.

Doğu ve Batı Tsin Hanedanlıkları döneminden (M.S.265-420) Güney ve Kuzey Hanedanlıkları (M.S.420-589) dönemine kadar akupunktur uygulayımı yaygınlaşarak gelişmiş ve bu dönemde kaleme alınan *Zhen Jiu Jia Yi Jing* adlı kitapta akupunkturda kullanılan meridyen noktalarının tam yeri ve isimleri belirlenmiştir. Kitapta ayrıca her bir noktanın özellikleri ve diğer noktalarla ilişkisi ile manipülasyon metodları da anlatılmıştır. Akupunktura en önemli katkı Wang Wei tarafından yazılan Tong Jen Shu Xue Zhen Jiu Tu Jing adlı kitaptır. Kitapta akupunktur noktaları hakkında ayrıntılı açıklamalar yapılmış ve insan bedenindeki 657 nokta tam olarak gösterilmiştir. Tang Hanedanlığı döneminde kraliyet tıp akademisinde tıp öğrencilerine akupunktur öğretilmeye başlanmıştır.

Bir Türk hekimi olan İbni Sina da akupunktur enerji kanallarından veya meridyenlerden bahsetmiştir ve nabız muayenesi ile hastalıkların teşhis edilmesini anlatmıştır. Akupunkturun Avrupa'da kullanılmaya başlanması 17. yüzyılda Pekine gönderilen Cizvit misyonerleriyle olmuştur. Bu döneme ait olan Çince klasik akupunktur kitapları Avrupa dillerine çevrilmiştir. 1822 yılında akupunktur Çinde

sarayda yasaklanmıştır. Akupunktur ilk olarak Dabry (1853) ve Morant (1927) tarafından Batı'ya tanıtılmıştır. 1944 yılında Mao'nun geçmeyen baş ağrılarını akupunktur ile tedavi edilmesi sonucunda akupunktur yeniden gözde bir tedavi yöntemi olmuştur. Akupunkturun Amerika'ya girmesi başkan Nixon'ın 1972 de Çin'e yaptığı bir ziyaret sonrasında olmuştur. Gezi sırasında başkanın heyetinde bulunan New York Time gazetesi muhabiri James Raston'da apandisit gelişmiş ve ameliyat sonrasında ağrıları akupunktur ile dindirilmiştir(Çevik, 2001; Dökme, 2006; Nazlıkul, 2002; Sezen, 1994; Akben, 2005; Oleson, 1998; Gellman, 2002; Mann, 1987).

Kulak akupunkturu gelişimi ise oldukça yenidir. Fransız doktor Nogier Mısır'a yaptığı bir gezi sırasında bazı kişilerin kulaklarında bir noktanın dağlanmış olduğunu fark etmiştir. Halka nedenini sorduğu zaman ise bunun bel ağrılarına iyi geldiğini öğrenir. Yaptığı araştırmalar sonucunda kulakta vücudun her bir bölgesindeki organ için bir yansıma alanı olduğunu farketmiştir (Çevik, 2001; Dökme, 2006; Nazlıkul, 2002; Sezen, 1994; Akben, 2005; Oleson,). Akupunkturla ilgili en eski yazılı kaynak olan sarı imparatorun kitabında vücut akupunktur noktaları ile uyumlu kulak noktaları olduğu tarif edilmiştir (Maciocia, 1989; Jirni ve Wang, 1988; Peigen ve Yuanping, 1991).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1970 yılında akupunkturu resmi tedavi metodu olarak kabul etmiştir. Günümüzde 80'den fazla rahatsızlıkta akupunktur tedavisinin etkinliği WHO tarafından onaylamıştır. 2002 yılında WHO'nun İtalya'da yaptığı toplantıda yapılan kontrollü klinik çalışmalar değerlendirilmiş ve akupunkturla tedavi edilebilecek hastalıklar listesi güncellenmiştir. Avrupa ve Amerikada akupunkturun gelişmesi 20. yy ortalarına rastlar. İlaç gerektirmeyen ve maliyeti düşük olan akupunktur gün geçtikçe daha gözde olmaktadır. Akupunktur 120 kadar ülkede resmi olarak uygulanmakta, birçok Avrupa ülkesi, ABD'nin 47 eyaleti ve Kanada'da 90 kadar üniversitede kürsüleri bulunmakta ve başta Almanya ve Avusturya olmak üzere bazı ülkelerde sağlık sigorta kurumlarınca da ödenmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ancak 1991 yılında akupunkturu resmi olarak onaylamış ve yönetmeliğini yayınlamıştır (Çevik, 2001; Dökme, 2006). Akupunkturun etkinliğini gösteren çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir (Kavaklı ve ark., 2009; Vickers ve ark., 2006; Witt ve ark. 2008; Gottschling ve ark. 2008).

2.3.2. Akupunktur noktası ve özellikleri

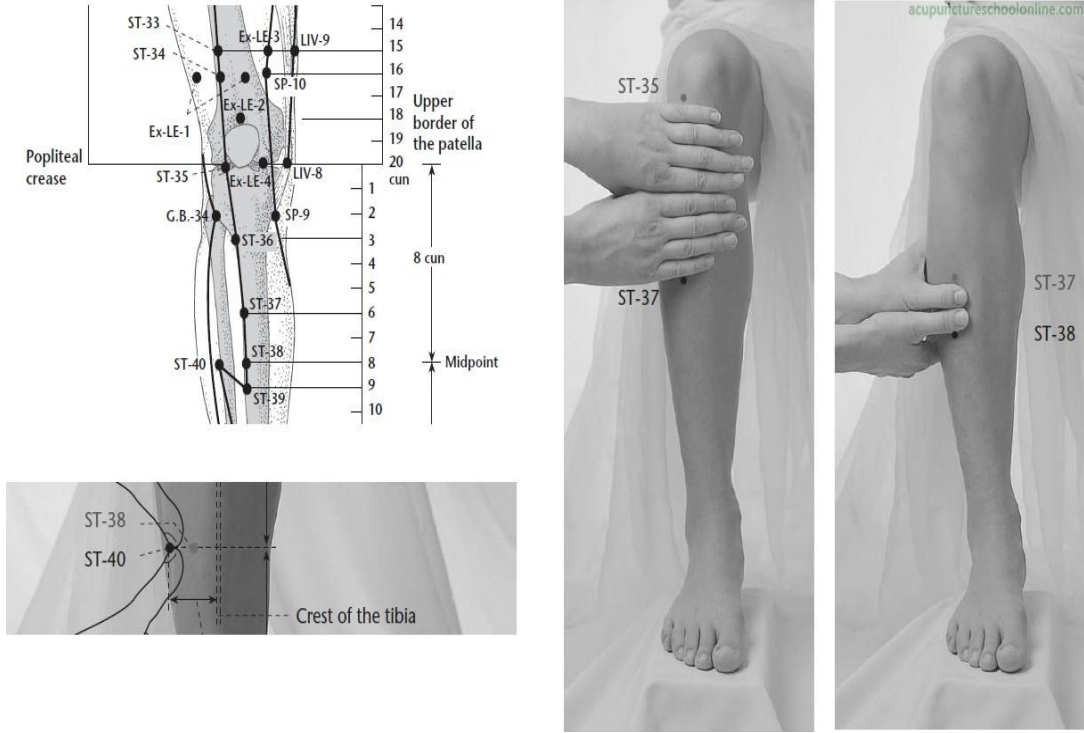
Akupunktur uygulaması deriye ve deri altındaki kas dokusuna yapılır ve uygulama esnasında tüm uyarılardan deri ve deri altı kas dokusu etkilenir (Şekil-3). Akupunktur noktaları çevresindeki deriye göre, daha az elektrik direncine ve daha yüksek elektrik potansiyeline sahiptir. Noktaların yerlerini bulmaya yarayan detektörler bu prensibe göre yapılmıştır. Bu noktaların bioelektrik özellikleri açısından yapılan incelemeler, buradaki direncin ve potansiyel farklarının tam olarak ölçülebileceğini bazen de teşhis amaçlı kullanılabileceğini göstermiştir (Hedsteöm ve ark., 1998; Çolak ve ark., 2010; Wang ve ark., 2003; Yang ve ark., 2005; Park ve ark., 2003; Tang ve ark.,2005; Manheimer ve ark., 2008).

Akupunktur noktalarının % 70-80 kadarı tetik noktaları ile bağlantılıdır. Ayrıca bu noktaların bir çoğunun kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirlenmiştir (Melzack ve ark., 1977; Liao, 1975).

Akupunktur noktalarının bir diğer özelliği de düşük elektriksel dirence sahip olmasıdır (Shang, 1989). Bu özellikten faydalanılarak bazı cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazların iki elektrodundan biri, nokta arama amacına yönelik olarak kalem ucu biçiminde, diğer elektrod ise hastanın elinde tutacağı şekildedir. Bu arama elektrodu akupunktur noktalarının üzerine geldiğinde özel bir ses veya ışık sinyali vermektedir (Tekeoğlu, 1987).

Akupunktur noktasına uygulanan iğne stimülasyonu çoğunlukla deride yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Akupunktur noktalarındaki reseptörlerin, bu noktaların bulunduğu yerle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir (Wang ve Liu, 1988).

Akupunktur noktalarına, buldukları yere göre ve tedavi ettiği semptomları hatırlatan isimler verilmiştir. Akupunktur noktalarının birleştirilmesi ile 12 çift ve 2 adet tek meridyen tanımlanmıştır (Tekeoğlu, 1987).



Şekil 3: Bazı akupunktur noktaları ve tayin metodları. (<http://www.acupunctureschoolonline.com>)

Organ ve meridyenler;

GÇT'da insan vücudundaki organlara karşılık gelen 12 çift 2 tek ana meridyen tanımlanmakla birlikte 8 ekstra meridyen daha bulunur. Bu organlar batı tıbbındaki organlarla benzer isme sahiptir. Ancak bu organların fizyolojik fonksiyonları ve anatomik yapıları birebir örtüşmemektedir. Bunun nedeni GÇT da organların anatomik yapılarından çok fonksiyonel sistemleri önemlidir. Örneğin üçlü ısıtıcı ve perikard meridyenlerin hiçbir şekilde anatomik olarak bir organla isimlendirilemez (Chernyak ve Sessler, 2005; Cheng, 1987).

Bütün organ ve meridyenler birbirleriyle aşağıdaki kurallara göre direk veya indirek bağlantılı ve ilişkilidir;

Her organ üzerinde akupunktur noktaları bulunan meridyene sahiptir.

Vücut yüzeyinde ve içinde seyreden meridyenlerin birbirleriyle ve organlarla bağlantıları bir network gibidir.

Meridyenlerin fonksiyonu, uygun organ veya ilgili organ gruplarını modifiye etmek ve düzenlemektedir (Zhang, 1990).

2.3.3. Akupunkturun etki mekanizmaları

2.3.3.1. Subjektif etkiler

Akupunktur noktasına batırılan akupunktur iğnesi deride lokal olarak gerginlik, baskı, ısınma ve acı hissine yol açmaktadır. Buna “Deqi” denir (O’Connor ve Bensky,1988). Akupunktur iğnesi batırıldığı zaman, noktanın çevresinde eritem oluşur. Bunun sebebi zarar gören hücrelerden salınan histamin, bradikinin ve benzeri maddelerdir (Karamehmetoğlu, 2001).

2.3.3.2. Objektif etkiler

2.3.3.2.1. Sinir sistemi üzerine etkileri

Akupunkturun en çok bilinen ve kullanılan etkilerinin başında baş, bel ve romatizma ağrılarındaki ağrı kesici (analjezik) etkisidir. İnsanlarda ve sıçanlarda akupunktur noktasının altındaki kasın, kasılma oluşturabilecek şiddet ve düşük frekanslı akım ile uyarılmasının akupunktur analjezisi meydana getirdiği belirlenirken, akupunktur noktası olmayan bir noktaya uygulanan aynı özelliklerdeki akımın, analjeziye neden olmadığı gözlenmiştir (Chiang ve ark., 1973; Takeshige ve ark., 1980).

Sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırmak amacıyla, vücutta ağrı kontrol sistemi olan beyin analjezi sistemi aktive olur. Akupunktur iğnesinin batırılması, ağrı reseptörlerinin yani serbest sinir uçlarının uyarılması ile ağrı kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınmasına neden olur (Takeshige ve ark., 1992).

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada düzeyi yükselen endojen opioidlerden enkefalinlerin ruhsal ve psikolojik durumu düzenlemede rol aldığı belirtilmektedir. Enkefalinlerin antidepresan, antikonvülsif ve anksiyeteyi giderici etkilerinin olduğu bilinmektedir (Plotnikoff ve ark., 1985). Akupunktur uygulaması ile endojen opioidlere ilave olarak, merkezi sinir sisteminde serotonin düzeyinde de yükselme gözlenmiştir (Li ve ark., 1982). Serotoninin, kişinin kendini iyi hissetmesi, mutlu ve halinden memnun olması, iştahının ve seks dürtülerinin normal düzeyde olması ve psikomotor dengenin sağlanmasında etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Guyton ve Hall, 2001).

Akupunktur uygulanmasıyla nöronlarda K^+ , Na^+ ve Ca^{2+} konsantrasyonlarında, merkezi sinir sisteminde beta endorfin ve lösin enkefalin gibi nöropeptidlerin ve aspartat gibi nörotransmitterlerin miktarlarında değişmelere neden olduğu gözlenmektedir (Şekil-4) (Fu, 2000; Deng, 1995).

2.3.3.2.2. İmmün sistem üzerine etkileri

Akupunktur vücudun direncini arttıran antikor ve gamaglobulinleri yükselterek bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Akupunkturun immün sistem üzerine etkisinin, endojen opioidlerden beta endorfin, lösin enkefalin ve metionin enkefalinin bu sisteme yaptığı etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Lökositlerin proopiomelanokortin mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu ön moleküllerden ACTH ve beta endorfin sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer hücrelerinde, granüositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir (Khansori ve ark., 1990).

Endorfin ve enkefalinlerin naturel killer hücre aktivitesi, sitotoksik T lenfosit generasyonu, monosit kemotaksi, interferon gama, interlökin-1, interlökin- 2, interlökin-4 ve interlökin-6'nın üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda endojen opioidlerin immünomodülatör etki yaptığı belirtilmiştir. Akupunktur uygulaması sonrasında bu seviyede immünomodülatör etki yapması, akupunktur sonrasında plazmada seviyesi yükselen endojen opioidlere bağlanmaktadır (Jankovic, 1994; Millar ve ark., 1990).

2.3.3.2.3. Metabolizma üzerine etkileri

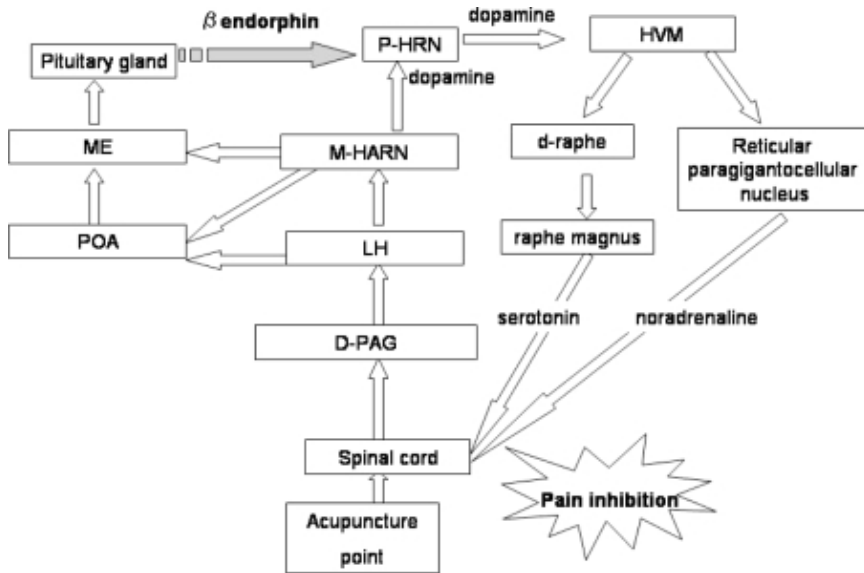
Akupunkturun metabolizma üzerine etkisinde, endojen opioidlerden beta endorfinin de rolünün olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanlarında yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar beta endorfinin lipolitik etkilerini göstermiştir. Sonrasında ise Vettor ve arkadaşlarının izole insan yağ dokusu üzerinde yaptığı bir çalışmada beta endorfinin yağ dokusunda lipolitik etki yaptığını belirtmişlerdir (Richter ve ark., 1983; Vettor ve ark., 1993).

2.3.3.2.4. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri

Akupunktur uygulamasının besin alınımından sonra gastrik asit salgılanmasını baskıladığı gözlemlenmiştir (Jin ve ark., 1996). Kulak akupunkturu uygulaması ile nervus vagusun auricular dalı uyarıldığı ve midenin düz kas tonusunun arttığı belirtilmiştir (Richards ve Marley, 1998).

Vücudun sempatik, parasempatik ve endokrin sistemlerinde denge kurulmasıyla homeostatik etki yaptığı belirtilmiştir.

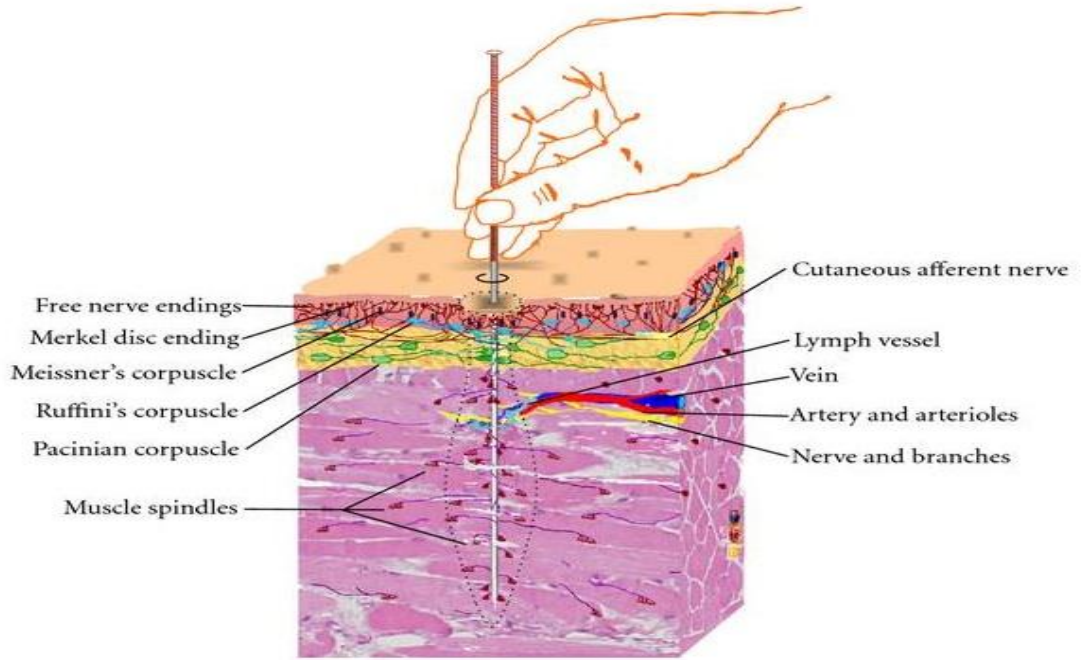
Beyindeki dopamin ve serotonin seviyesi akupunktur ile artmaktadır. Bölgesel kanlanmayı artırarak rejenerasyon etkisi göstermekte ve hücre yenilenmesini sağlamaktadır.



Şekil 4: Akupunkturun genel etki mekanizması şeması (Cabioğlu, 2006)

2.3.4. İğneleme teknikleri

Akupunktur noktasına çelik, gümüş ve altın akupunktur iğneleri batırılabilir. Bu iğneler, noktanın anatomik durumuna göre farklı derinliklerde olabilir. İnsanlarda akupunktur ile analjezik etki elde edebilmek için seans süresinin 20-40 dakika olması gerektiği bildirilmiştir (Şekil-5) (Pomeranz ve ark., 1977).



Şekil 5: Akupunktur uyarımı için iğnenin deri katmanlarında ki seyri

Günümüzde en çok paslanmaz çelik iğneler kullanılmaktadır. Altın iğnelerin uyarıcı, gümüş iğnelerin ise yatıştırıcı etkileri vardır (Erengül, 1992). Çelik iğneler ile uygun sertlik, fleksibilite ve dayanıklılık sağlanmaktadır. İnce uçlu kısa iğneler yüzde, başta ve elde, kalın uçlu ve uzun iğneler ise bacakta ve kalçada kullanılır. İğneleme dik, eğik veya yatay olarak yapılabilir. Dik girme kalın ve kaslı bölgelere, oblik girme iç organlara yakın ve torasik bölgelerde, transvers girme ise yüz ve kafa bölgesinde uygulanır. İğneleme esnasında hasta yatar veya oturur pozisyonda olmalı asla hasta ayakta iken iğneleme yapılmamalıdır. İğne batırıldıktan sonra de qi hissi mutlaka alınmalıdır. İğnelemeden sonra hastalığın durumuna göre elle itme, çekme, döndürme veya hem itme hem de çekme işlemi yapılabilir. Bunun amacı qi imbalansını düzeltmek için noktanın uyarılmasını kuvvetlendirmek veya zayıflatmaktır. Bu işleme reinforcing veya reducing denir (Cheng, 1987).

Kuvvetlendirme yani reinforcing işlemi, ekspirasyonda meridyenin akış yönüne doğru küçük ve ince iğneler ile hafif ve nazik bir şekilde, saat yönünde uzun süre (15-30 dk.) bekletilerek yapılır. Zayıflatma yani reducing işlemi ise inspirasyonda meridyenin akış yönüne ters, büyük ve kalın iğneler ile daha yoğun ve şiddetli bir şekilde saat

yönünün tersine daha kısa süre (5-15 dk.) bekletilerek yapılır. Bu arada iğne yavaşça batırılırken hızla yukarı çekilmesi gerekmektedir (Zhang, 1990).

2.3.5. Akupunkturun anatomideki yeri

Anatomi geniş anlamda vücudun normal şeklini, yapısını; vücudu oluşturan organları ve bu organlar arasındaki yapısal, görevsel ilişkileri inceleyen bilim dalıdır. Şekil bilim anlamına gelen morfoloji kavramı da canlıların şekilsel olarak incelenmesini belirtir. Bir görüşe göre anatomi terimi morfoloji ile özdeş olarak da kabul edilir. Ancak günümüzde oluşumların yalnızca şekilsel değil işlevsel özelliklerinin de önem kazanması, yapılan çalışmalarda hücre içi öğelerin ayrıntılı olarak, hatta moleküler düzeyde incelenmesi anatomi biliminin sınırlarını genişletmiştir. Anatomi eğitiminde kalıplaşmış kurallarla, işlevsel bağlantıları dikkate almayan bir yöntem seçilmesi ezbere dayanan ve edinilen bilgilerin kısa zamanda unutulmasına yol açan bir öğrenme ile sonuçlanır. Herhangi bir yapının işlevlerinin ve diğer yapılarla bağlantılarının birlikte öğrenilmesi ise anatominin bir bütün halinde daha kolay anlaşılması olanağını yaratır. Bu nedenle yapıların ayrıntılarından çok hastalıklar ya da yaralanmalarla olan işlevsel bağlantılarının öğrenilmesi, çağdaş tıp anlayışına daha uygundur (Çaptuğ, 2005).

Akupunktur; fonksiyonel, geriye dönüşümlü hastalık ya da bozuklukların tanısı ve/veya sağaltımı için deride kendiliğinden bulunan basınca hassas ve önceden yerleri kesin olarak belirlenmiş bazı anatomik nokta ya da noktaların iğnelenmesi veya belirli voltajlarda akıma tabi tutulmasıdır. Belirlenen bu akupunktur noktalarının anatomik özellikleri şöyle sıralanabilir;

Geniş periferik sinirler,

Derinden yüzeye çıkan sinirler,

Derin fasyadan çıkan kutanöz sinirler,

Kemiklerin foramenlerinden çıkan sinirler,

Nöromuskuler bağlantı yerlerindeki motor noktalar,

Farklı çaplarda liflerden oluşan sinirler,

Periferik sinirlerin çatallanma noktaları,

Sinir uçlarından zengin ligamentler, tendonlar, eklem kapsülleri, fasyalar ve kollateral ligamentler,

Kafatasında birleşme hatları olarak sıralanabilir.

Bischko ve histolog Kellner'in yaptığı çalışmada, 24 akupunktur noktasından 11.137 kesitin incelenmesinde Meisner cisimciği, Krause cisimciği, Glomus organı gibi reseptörlerin nokta olmayan deri kesitlerine göre 2 kattan fazla yoğun oldukları gözlenmiştir (Çaptuğ, 2005).

Eory'nin yaptığı araştırmalarda akupunktur noktalarındaki deri solunumu ve direncin çevre dokulara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Lee ve Erost tarafından yürütülen çalışmada enfraruj renk termografisi kullanılarak akupunktur uygulamasıyla yüzde ve ellerde ısı artışı olduğu saptanmıştır. Shen ve ark. akupunktur noktasına enjekte edilen radyoizotopların o noktanın ait olduğu meridyen boyunca ilerlediğini gözlemlemişlerdir. İzotoplar nokta olmayan yerlere enjekte edildiğinde bu olay tekrarlamamıştır (<https://egeakupunktur.com>).

Almanya'da Dortmund'taki Witter Anatomi Enstitüsünde yapılan çalışmalarda akupunktur noktalarının Anatomik, Histolojik ve Elektro fizyolojik bulguları tanımlanmıştır. Buna göre birçok akupunktur noktası facia corporis superficialis içindeki oluklarda bulunmaktadır. Her bir oluk içinden gevşek bağ dokusuna sarılı bir sinir damar paketi geçmektedir. Facia corporis superficialis'in olmadığı yerlerdeki (yüz, el ve ayak parmakları) noktalarda sinir damar yumağı deri içinden geçmektedir. Burada noktalar bağ dokusu içerisindedir.

Pek çok rapora göre akupunktur noktaları ile anatomik oluşumlar arasındaki en yakın ilişki periferik sinirlerle mevcuttur. Shangai Anatomi kürsüsünde yapılan bir araştırmada 309 noktanın 152 tanesi direkt sinirler üzerinde, 73 tanesi sinirin 0,5 cm yakınında idi (Karamehmetoğlu, 2005).

Akupunkturun doğru uygulanabilirliği, ancak yeterli bir anatomi bilgisi ile mümkün olmaktadır. Bu sebeple akupunktur alanında çalışanların, yeterli anatomik bilgiye sahip olmaları, sağlıklı sonuçlar elde edilmesi açısından önemlidir (Çevik, 2001).

Bu açıdan değerlendirildiği zaman anatomi ve akupunkturun birbiri içine geçmiş disiplin, kural, yöntem ve metodlarla birbirini tamamlayan iki bilim dalı olarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma protokolünün oluşturulması

Çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (08/05/2015 tarihli HADYEK-19 nolu), Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırmaları Birimi laboratuvarlarında yapıldı. Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen Wistar Albino tipi 22 dişi sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları standart çevre koşulları sağlanacak şekilde oda şartlarında barındırıldı. Standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendi. Profilaktik antibiyoterapi uygulanmadı (Şekil-6).



Şekil 6: Deney hayvanlarında oluşturulan yara.

3.2. Deneysel protokolün uygulanışı

Sıçanlar ketamine (60 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) anestezisi altında uyutuldu. Anestezi derinliği ekstremite çekme yanıtı ile değerlendirildi. Hayvanlar uyuduktan

sonra ameliyat alanları tıraş edildi. Deneysel yara modeli olarak Park ve arkadaşlarının tanımladığı model uygulandı (Park ve ark., 2012). Tüm ratların sırtlarında son kostanın çıktığı thorakal ve lumbal 1-2 vertebralarının processus spinosuslarının bulunduğu vertebranın posterioruna denk gelen yerde 10mm çapında, 3-4 mm derinliğinde dermatoloji polikliniğinden aldığımız punch biopsi ile açık ülser oluşturuldu.

Deney grupları: Bu çalışmada 4 grupta toplam 22 deney hayvanı kullanıldı. Deney süresi 1., ve 2., gruplar için 8, 3., ve 4., gruplar için 25 gün olarak belirlenmiştir. 1. grup erken dönem kontrol grubu olarak adlandırıldı ve punch biyopsi ile yara oluşturulduktan sonra her hangi bir bakım yapılmadı 8. gün yara bölgesinde ki erken dönem değişiklikler için dekapite edildi. 2. grup erken dönem akupunktur grubu; punch biyopsi ile yara oluşturulduktan sonra yara bölgesine 0,20 mm çapında 25 mm uzunluğunda hualong marka çelik akupunktur iğneleri kullanılarak 1., 3., 5., ve 7., günlerde akupunktur uygulandı ve yara bölgesindeki erken dönem akupunktur etkileri incelendi. 3. grup geç dönem kontrol grubu olarak punch biyopsi ile yara oluşturulduktan sonra hiç bir işleme tabi tutulmadı ve 25 günlük deney süresi boyunca yara bölgesindeki doğal süreç izlendi. 4. Grup geç dönem akupunktur grubu; punch biyopsi ile yara oluşturulduktan sonra yara bölgesinde 1., 3., 5., ve 7., günlerde akupunktur yapıldı ve sonra akupunkturun geç dönem etkilerinin incelenebilmesi için yara bölgesinin kapanması beklenildi. 25. günde dekapite edildi (Tablo-3).

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adedi	Kullanılan toplam Hayvan sayısı/grup
Erken Dönem Kontrol grubu	6	6
Erken dönem Akupunktur grubu	6	6
Geç dönem Kontrol grubu	5	5
Geç Dönem Akupunktur grubu	5	5

Tablo 3: Deney grupları

Akupunktur uygulaması yara bölgesinde bulunan Ashi noktalarına 8 adet 0,2 mm kalınlığında 25 mm uzunluğundaki Hua Long marka akupunktur iğneleri ile yapıldı. Akupunktur grubundaki 11 hayvana yara oluşumundan sonra, birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde akupunktur uygulandı. Akupunktur uygulamasında sağa sola

döndürme ve aşağı yukarı inip çıkma şeklinde manuplasyon kullanıldı. Daha sonraki günlerde geç dönem iyileşme süreci değerlendirilebilsin diye herhangi bir işlem uygulanmadı (Şekil-7).

Bu çalışmada tedavi niteliğinde uygulanan akupunktur sadece akut dönemi göstermesi adına 1., 3., 5., ve 7., günlerde 60 dk.'lık seanslar halinde düzenli olarak yapıldı. 8. gün akut dönem değerlendirilmesi için deney hayvanlarının her gruptan 6 tanesi ketamine (60 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) anestezisi altında eksanguinasyon ile ötenazi yapıldı. 8. günden sonra kalan 5 deney hayvanına herhangi bir işlem uygulanmadı. Bu işlem hem kronik dönemde oluşan kollagen tip 1 miktarının ölçülebilmesi hem de tensile damage testlerinin uygulanabilmesi için yaranın her grup ve deney hayvanı için eşit şartlarda kapanması için yapıldı.

Deney hayvanlarından alınan doku örnekleri (erken grupta yaranın tamamını alacak şekilde geç dönemde ise yara bölgesinin yarısını alacak şekilde 10 mm eninde 20 mm boyunda örnekleme alındı) immunohistolojik ve histopatolojik değerlendirmeler için deneysel doku takibi ile parafin bloklara gömülüp 5 mikronluk kesitler alındı (Leica RM2125 RTS Rotary microtom). Ayrıca deney hayvanlarından tensile damage metodu ile gerginlik ve kuvvet testi yapılması için 10 mm eninde 20 mm boyunda yara bölgesinden doku örneği alındı. Alınan dokular %10 luk formalin içinde saklandı.

Deney hayvanlarından alınan doku örnekleri parafin bloklara aşağıdaki aşamalara göre bloklanmıştır;

%10'luk formalin içerisinde tespit edilmiş doku örnekleri alındı.

Doku örnekleri bir gece akar su altında yıkandı.

Dehidratasyon işlemi, doku örnekleri %70 ve %80 alkol serilerinde 12 şer saat, %90 ve %100 lük alkollerde 6 şar saat tutularak yapıldı.

Şeffaflaştırma işlemi, doku örnekleri alkol ksilen karışımında (ksilen I) 15 dakika, ksilen II de 15 dakika ve ksilen III te 15 dakika tutularak yapıldı.

İnfiltrasyon işlemi, doku örnekleri etüvde ksilen parafin karışımında (parafin I) 1 saat, parafin II de 1 saat ve parafin III te 1 saat tutularak yapıldı.

+4 derecede soğutulmuş blok kapları alındı.

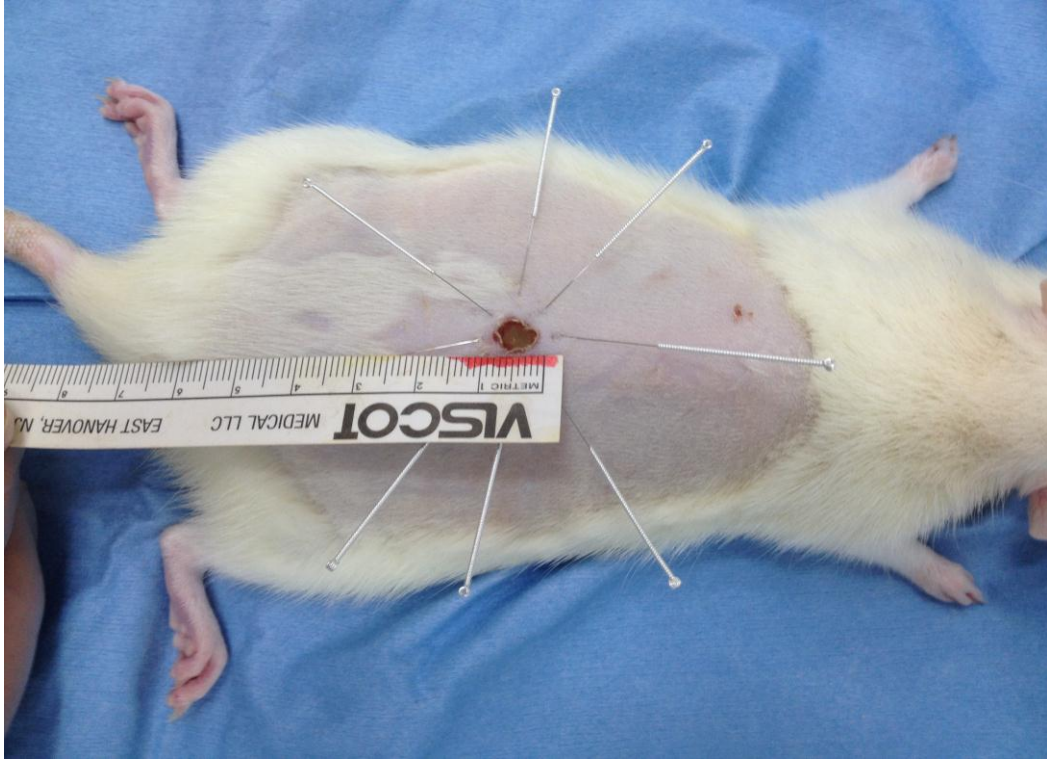
Doku örnekleri etüvden alındı.

Doku örneğinin bloklanacağı alana 1 ml erimiş parafin döküldü ve örnek pens yardımıyla tutularak kesit yüzeyi alta gelecek şekilde yerleştirildi.

Örneğin üzeri erimiş parafin ile doldurulur ve kurşun kalemle kimlik bilgileri yazılmış kağıt parafin içine yerleştirildi.

Oda sıcaklığında tüm bloklar sertleşene kadar beklendi.

Yeterli sertliğe ulaşan bloklar, blok kabından çıkartılarak uygun ortamda saklandı.



Şekil 7: Akupunktur uygulaması.

Bloklardan alınan kesitler hematoxilen eozin (HE) boyası, Masson Trikrom (MT) boyası, immün boyama için ise Tip I kollajen ve MMP2 boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendi.

3.3. Mayer's hematoxylen- eozin metodu

Rutin incelemelerde ve patoloji laboratuvarlarında çok sık kullanılan bir histolojik boyama tekniğidir. Temel prensibi, mavi-mor renk veren hematoxilen ile, pembemsi kırmızı renk veren eozin'in hücreleri boyamasıdır.

Hematoxilen alkali pH'da etkili olan bir boya maddesi olup hücre çekirdeğini ve kalsiyum çöküntülerini boyar. Eozin ise sitoplazma, protein birikimi, amiloid gibi yapıları boyamaktadır. Hematoxilen'in kendisi doğrudan boyama yapmaz. Hematoxilen, oksijenle tepkimeye girerek yani okside olarak aktif formu olan Hematein'e dönüşür.

Hematoxilen boyamada hücrelerin yanı sıra intranükleer, intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri, bazı sekretorik granüller, amiloid birikimleri, kalsiyum ve kurşun gibi presipitasyonlar görülebilir.

Deri örneklerinden 5 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra kesitler 1 saat etüvde bekletildi ve dokunun çevresindeki parafinin erimesi sağlandı. Daha sonra kesitlere sırası ile aşağıdaki hematoxilen eozin boya metodu uygulandı.

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
%70 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika

Absolü alkol	3 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Mayer's Hematoxylen	10 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Çeşme suyu	10 dakika
Eosin	2 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Çeşme suyu	10 dakika
%100 alkol	3 dakika
%90 alkol	3 dakika
%70 alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika

Bu işlemler uygulandıktan sonra lamaların üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatılmıştır.

3.4. Masson's trichrome boya metodu

Bağ dokusu fibrillerinin differensiyal boyama işlemleri, histolojik tekniklerin önemli bir kısmını oluşturur. Bu yolla dokulardaki patolojik değişimlerin saptanmasında yararları vardır. Fibriller farklı boyaların kombinasyonlarla veya ardarda kullanımları ile gösterilebilir. Metalik çöktürme yöntemleri de retiküler fibriller için uygulanmaktadır. 5-6 µm den daha kalın olan kesitler bağ dokusu fibrilleri için uygun değildir. Herhangibir trikrom boyası için 3-5 µm'luk parafin kesitler kullanılmalıdır. Masson' un trikrom boyası Mallory tarafından asit fuksin-anilin blue-orange G yöntemi ile geliştirilmiştir. Bu iki yöntem, çok sayıdaki polikrom kombinasyon boyama

yöntemleri için standart olarak alınabilir. Mallory boyasındaki asit anilin boyası olan anilin ile kollajen lifler mavi olarak boyanmaktadır.

Deri örneklerinden 5 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra kesitler 1 saat etüvde bekletildi ve dokunun çevresindeki parafinin erimesi sağlandı. Daha sonra kesitlere sırası ile aşağıdaki boya metodu uygulandı.

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
%70 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Demirli Hematoksilen	10 dakika
Çeşme suyunda yıkama	5 dakika
Asit fuksin	15 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Fosfotungustik asit solüsyonu	15 dakika
Anilin Blue	1 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Fosfotungustik asit	15 dakika
Distile suda yıkama	5 dakika
Çeşme suyu	10 dakika
%100 alkol	3 dakika

%90 alkol	3 dakika
%70 alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	15 dakika
Ksilen III	5 dakika

Bu işlemler uygulandıktan sonra lamaların üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatılmıştır.

3.5. Tip I kollajen ve MMP-2 proteini immunohistolojik boyama yöntemi

Spesifik proteinlerin ve nükleik asitler ve polisakkaritler gibi bazı başka makromoleküllerin yerlerinin anlaşılmasında en faydalı yöntemin işaretlenmiş antikorların kullanıldığı metod olduğu kanıtlanmıştır. Bu test, antijenler ya da immunojenler gibi yabancı ajanlara karşı vücudun gösterdiği reaksiyon temeline dayanır. Vücut, antijene spesifik olarak ve kuvvetle bağlanan antikor adlı proteinleri üreterek cevap verir ve sonuçta yabancı madde nötralize edilir. Antikorlar; antijen enjeksiyonundan sonra plazma vedoku sıvılarında ortaya çıkan globulin grubu proteinlerdir (immunoglobulinler). Antikor üretimi, organizmayı yabancı mikroorganizmaların istilasına karşı korur ve vücudun kendisine ait olmayan bazı proteinleri ya da diğer yabancı maddeleri tanımasını ve ortadan kaldırmasını sağlar. İmmunositokimya, immunoglobulinlerin maddelerle eşleşme temeline dayanır ve antikorun biyolojik aktivitesini kaybetmeden mikroskopta görünmesini sağlar. işaretlenmiş immunoglobulinler spesifik olarak antijenlerine bağlandıkları için, bu bileşikler spesifik antijenlerin doku örneklerindeki yerlerinin belirlenmesini sağlar. Belirli antijenler içeren doku kesiti, bu antijenlere karşı işaretlenmiş antikorlar içeren bir çözeltide inkübe edildiği zaman, antikorlar spesifik olarak antijenlere bağlanır, böylece antijen-antikor komplekslerinin yerleri, ışık ya da elektron mikroskopla saptanabilir.

İmmunohistokimyasal metodlar uygulanışlarına göre ikiye ayrılır. 1) Direkt metodd; antijene karşı oluşturulan antikor işaretlenerek (bu bir enzim veya fluoeran bir madde veya radyoaktif madde veya bir metal olabilir), antijen-antikor kompleksi esasına göre sonuç alınır. 2) İndirekt metod; herhangi bir antijene karşı antikor çeşitli hayvanlarda üretilir, örn; tavşan.

Tavşan immunoglobulinleri, keçi ve koyun gibi bir başka hayvanda, bir antikor cevabının başlatılmasından sorumlu olup, böylelikle bir antiantikor oluşur. Antijeni içeren bir doku kesiti işaretlenmemiş tavşan antiantikorları ile inkübe edilir. Yıkamadan sonra, işaretlenmiş tavşan antiantikorları eklenir ve antijenin yeri işaretlemeye uygun olan mikroskopla görülebilir. Her bir antiantijen antikorunu, işaretlenmiş antiantikoronun bazı moleküllerini bağladığı için indirekt yöntem direkt yöntemden daha duyarlıdır. Boyama işlemi prosedürü;

Kesitler, bir gece 60°C etüvde tutulur.

Kesitler soğuduktan sonra 2X30 dk ksilende tutulur.

Gerekli bilgiler lamın üzerine kurşun kalemle yazılır.

Kesitler sırasıyla; %100, %90, %80 ve %70'lik etil alkolde 2'şer dk tutulur.

Kesitler distile su ile 10 dk yıkanır.

Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizilir.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır.

Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrival" yöntemi uygulanır.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

Endojen peroksit blokajı yapılır (% 3 H₂O₂) (5 dakika).

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

Kesitler üzerine Blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklenir.

Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırılır ve uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor damlatılır, kapalı nemli kutuda 1 saat oda ısısında bekletilir.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatılır, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda ısısında bekletilir.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatılır, kapalı nemli kutuda 30 dk oda ısısında bekletilir.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

DAB solüsyonu damlatılır, 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletilir.

PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkanır

Distile su ile yıkanır.

Mayer'in hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 1-5 dk boyama yapılır.

Distile su ile yıkanır.

Sırasıyla %70, %80, %90 ve %100'lük etil alkolde 1'şer dakika bekletilir.

Kesitler kurduktan sonra 2 kez 5'er dakika ksilende şeffaflştırılır.

Kapatma medyumu kullanılarak lamel ile kesitler kapatılır.

Bu çalışmada Tip I kollojen boyama için (ABCAM, Anti-Collagen I antibody, Rabbit polyclonal to Collagen I, Cambridge, UK) antikoru , MMP-2 boyama için (ABCAM, Anti-MMP2 antibody, Rabbit polyclonal to MMP2, Cambridge, UK) antikoru kullanıldı. Bulgular H skorlaması yöntemi ile değerlendirildi.

H- Skorlama yöntemi;

H skorlama yöntemi için her gruptan alınıp boyanan 5 hayvan preparatlarından boyanma yoğunluklarına göre sübjektif değerlendirme ile 0+,1+,2+ ve 3+ olmak üzere ayrı ayrı gruplandırılarak hücreler sayılır ve ayrı ayrı gruplandırılarak sayılan bu hücreler toplam hücre sayısına göre yüzdelik orana dönüştürülür. Çıkan yüzde değerler boyanma yoğunluk derecelerinin kat sayıları ile çarpılarak toplam H Skor değeri elde edilir.

$$\Sigma (P_i \times a)$$

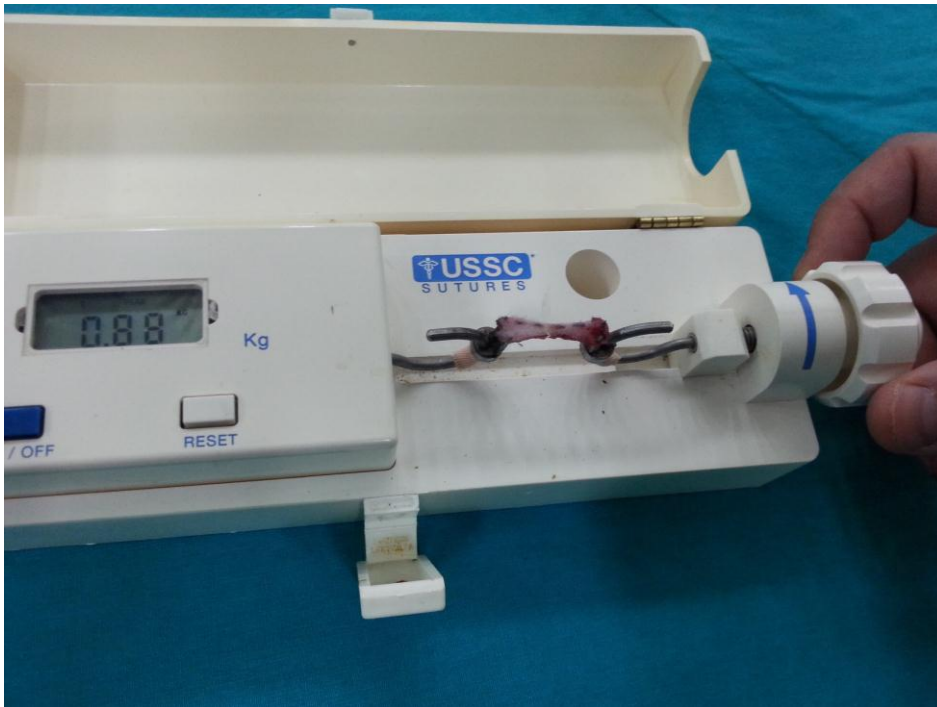
Pi: hücre sayısı, a: boyanma yoğunluğu derecesi (0+,1+,2+,3+)

3.6. Germe Testi Yöntemi

Çekme deneyi, germe testi olarak da bilinir, malzemelerin mukavemeti hakkında esas dizayn bilgilerini saptamak ve malzemelerin özelliklere göre sınıflandırılmasını sağlamak ve malzemelerin kopma sınırlarının belirlenmesi amacı ile yaygınca kullanılmaktadır. Çekme deneyi standartlara göre hazırlanmış deney numunesinin tek eksende, belirli bir hızla ve sabit sıcaklıkta koparıncaya kadar çekilmesidir. Deney sırasında, standart numuneye devamlı olarak artan bir çekme kuvveti uygulandığında, aynı esnada da numunenin uzaması kaydedilir. Veriler USSC Sutures tensile strength cihazı ile dijital olarak kg/mm² cinsinden verildi (Şekil-8 ve 9).



Şekil 8: Tensile Strength cihazı



Şekil 9: Germe testi uygulaması

3.7. İstatiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi, nitel grup verilerinin karşılaştırılmalarında ki kare testi ve nicel grup verilerinin karşılaştırılmalarında Student t testi uygulanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik bulgular

Akupunktur uygulanan grupta açık yara bölgesini kapatan kurut oluşumunun daha az olduğu ve ilerleyen dönemlerde yara dudaklarından yara tabanına doğru gerçekleşen epitelizasyon neticesinde daha parlak ve canlı görünümde yara iyileşme bölgeleri ile karşılaşıldı. Kontrol grubuna kıyasla akupunktur grubundaki yaralarda artmış neovaskülarizasyonun sonucu olarak yara kenarlarının daha kırmızı olduğu ve daha fazla damar içerdiği görüldü (Şekil-10 ve 11).



Şekil 10: Erken dönem kontrol grubu yara bölgesi.



Şekil 11: Erken dönem akupunktur grubu yara bölgesi.

4.2. Histolojik bulgular

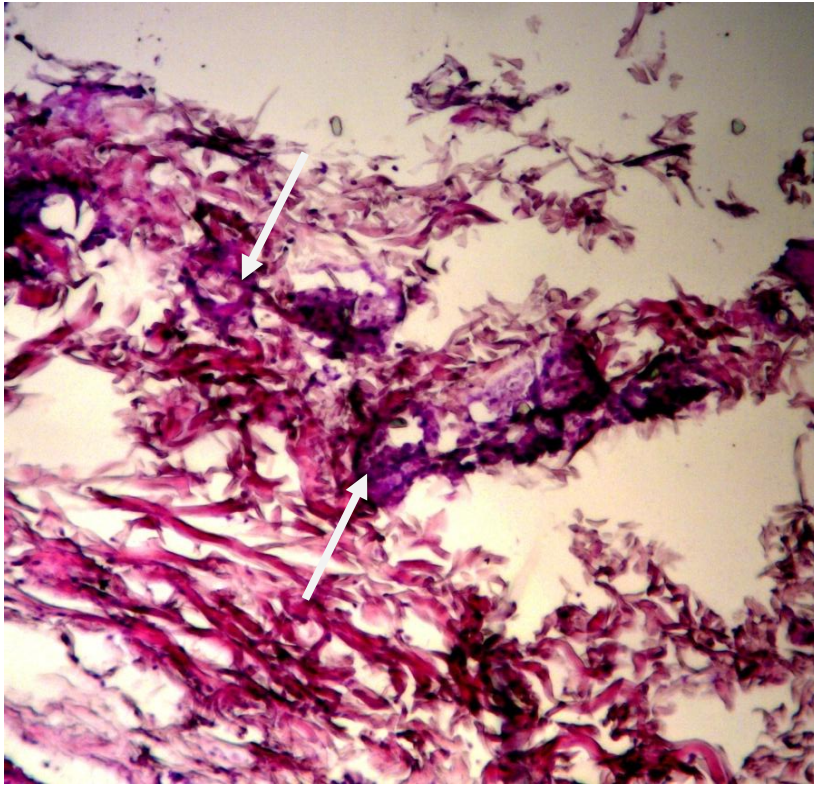
Histopatolojik değerlendirmeler Tablo 4' te gösterilen yara iyileşmesi değerlendirme skorlamasına göre yapıldı.

Skor	Reepitelizasyon	Granulasyon dokusu	Kollojen birikimi	Inflamatuvar hücre	Anjiyogenez	Ülser
0	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok	Geniş ve derin ülser, abse
1	Kısmi	az	az	az	5 ten az damar	Geniş ülser
2	Tamamlanmış fakat immatür yada ince	Orta derecede maturasyon	Orta derece	Orta derece	6-10 damar	Yok veya çok küçük
3	Tamamlanmış ve matur	Mature	Bol miktarda	Bol miktarda	10 dan fazla damar	Yok

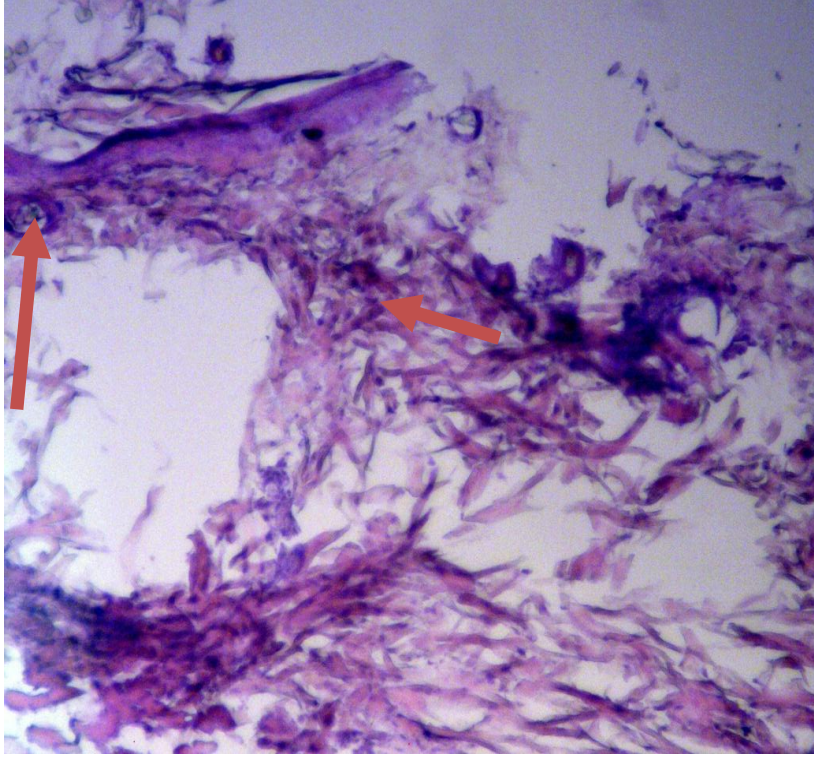
Tablo 4: Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri

4.2.1. Hematoksilen Eozin boyaması

Akut ve geç dönem yara iyileşmesi grubundaki tüm hayvanlarda, yara kesitlerindeki histopatolojik değişiklikler hematoksilen eozin boyamasıyla gösterildi. Akut dönemde hem kontrol hem de akupunktur grubu için yara bölgesinin granülasyon dokusuyla örtülü olduğu gözlemlendi. Akupunktur grubunda yara zemini ve çevresindeki inflamatuvar infiltrasyonun daha az olduğu, kontrol grubunda ise tam tersi olarak artmış inflamatuvar infiltrasyonla birlikte yara bölgesine göç eden polimorf nüveli lökositlerin daha yoğun olduğu izlendi. Ayrıca daha az sayıda olmak üzere dağınık yerleşimli makrofajların olduğu görüldü. Erken dönem akupunktur grubunda kontrol grubuna kıyasla yeni damar oluşumunda artış gözlemlendi (Şekil-12 ve 13).

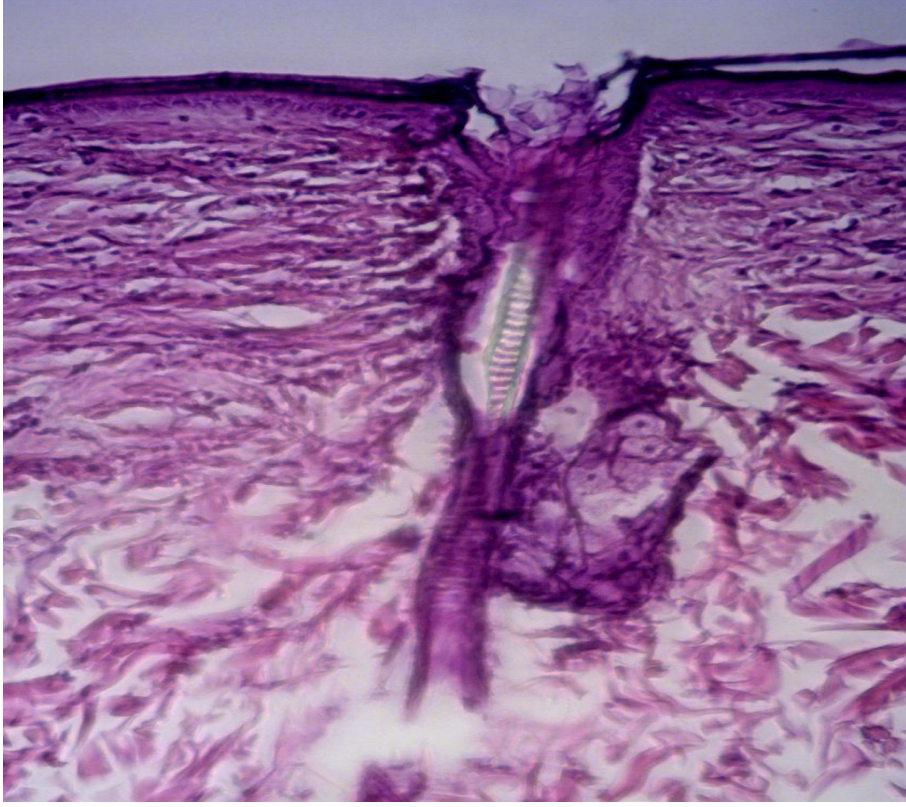


Şekil 12: Erken dönem kontrol grubu (Yara tabanında artmış lökosit infiltrasyonu varken yeni damar oluşumuna rastlanmadı) (x10)



Şekil 13: Akut dönem akupunktur grubu hematoxilen eozin boyama.(Dermis tabakasında yeni damar oluşumu ve lökosit infiltrasyonu) (x10)

Geç dönem yara iyileşme grubundaki ratlarda, her iki gruptaki hayvanlarda da re-epitelizasyonun tamamlanmış olduğu ve yara bölgesinin tamamen olgun epitelyal hücreler ile kapatıldığı görüldü. Kontrol grubundaki hayvanlarda, akupunktur grubundakilere kıyasla subepitelyal bölgede kollajen liflerinin daha yoğun ve fibroblast hücrelerinin daha fazla sayıda olduğu izlendi (Şekil 14 ve 15).



Şekil 14: Geç dönem kontrol grubu hematoksilen eozin boyama (x10)



Şekil 15: Geç dönem hematoksilen eozin boyama. (x10)

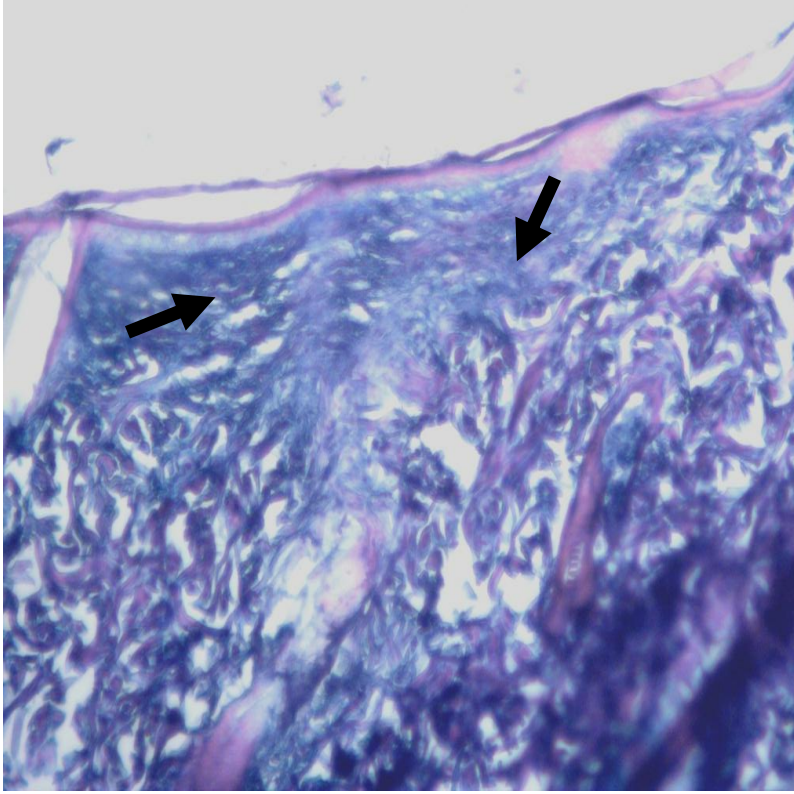
4.2.2. Masson's trichrome boyaması

Geç dönem yara iyileşme grubundaki ratlarda, yara kesitlerindeki total kollajen yoğunluğu Masson trichrome boyamasıyla gösterildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda, akupunktur grubundakilere kıyasla subepitalyal bölgede kollajen liflerinin daha yoğun olduğu izlendi. Akupunktur grubunda kollajen liflerinin normal bağ dokusuna benzer şekilde daha fazla areolar (ağsı) görünümde ve organize oldukları fakat kontrol grubundaki liflerin epidermis'e paralel olarak uzanım gösterdikleri ve tabakalanma oluşturdukları izlendi. Ayrıca kollajen demetlerinin akupunktur grubunda kontrol grubuna kıyasla daha kalın olduğu dikkat çekmiştir (Şekil 16 ve 17). Total kollajen yoğunluğu hakkında bilgi verebilmek için Masson's trichrome boyamasını erken evrede kullanmadık.

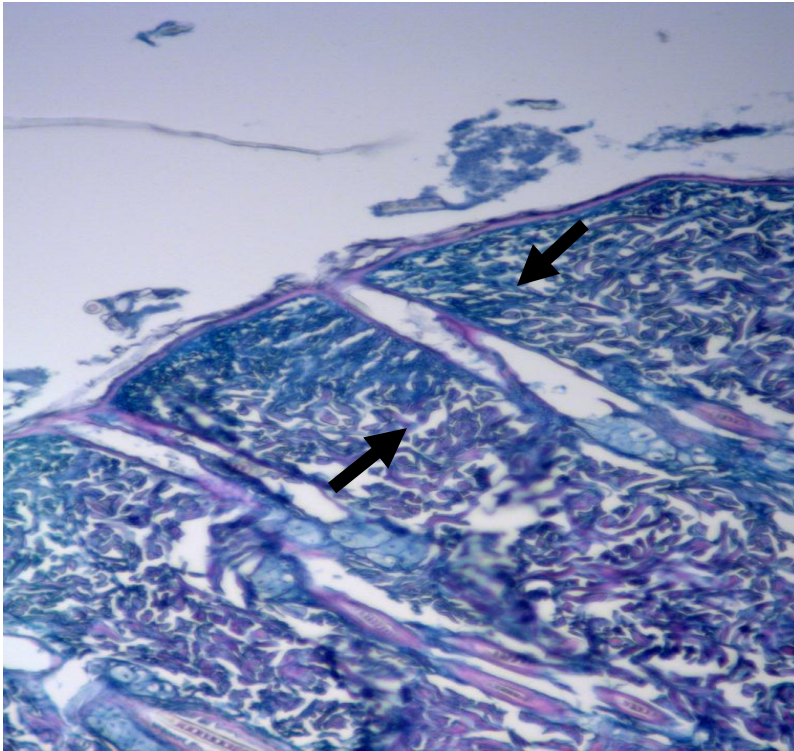
Total kollajen yoğunluğuyla ilişkili semikantitatif değerlendirme sonuçları Tablo 5'te gösterildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda subepidermal bölgedeki total kollajen yoğunluğunun anlamlı bir şekilde artmış (+++) olduğu görülürken akupunktur grubundaki hayvanlarda azalmış düzeyde (+) olduğu belirlendi (Şekil-18, 19 ve 20). Kontrol grubundaki total kollajen yoğunluğunun akupunktur grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p=0.003$).

	Kontrol grubu	Akupunktur grubu
Masson's trichrome	(+++)	(+)

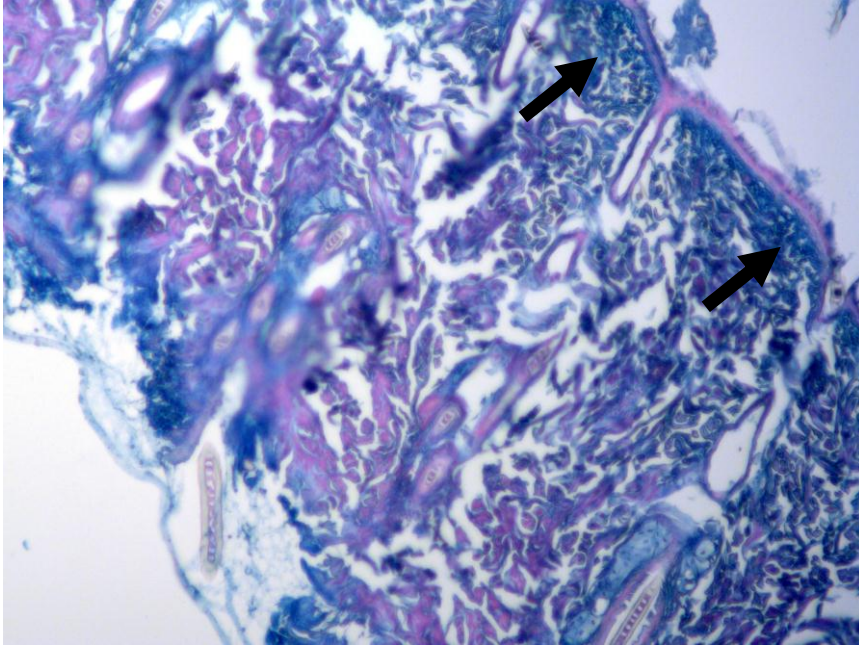
Tablo 5: Masson's trichrome boyama ile kollajen yoğunluk bulguları



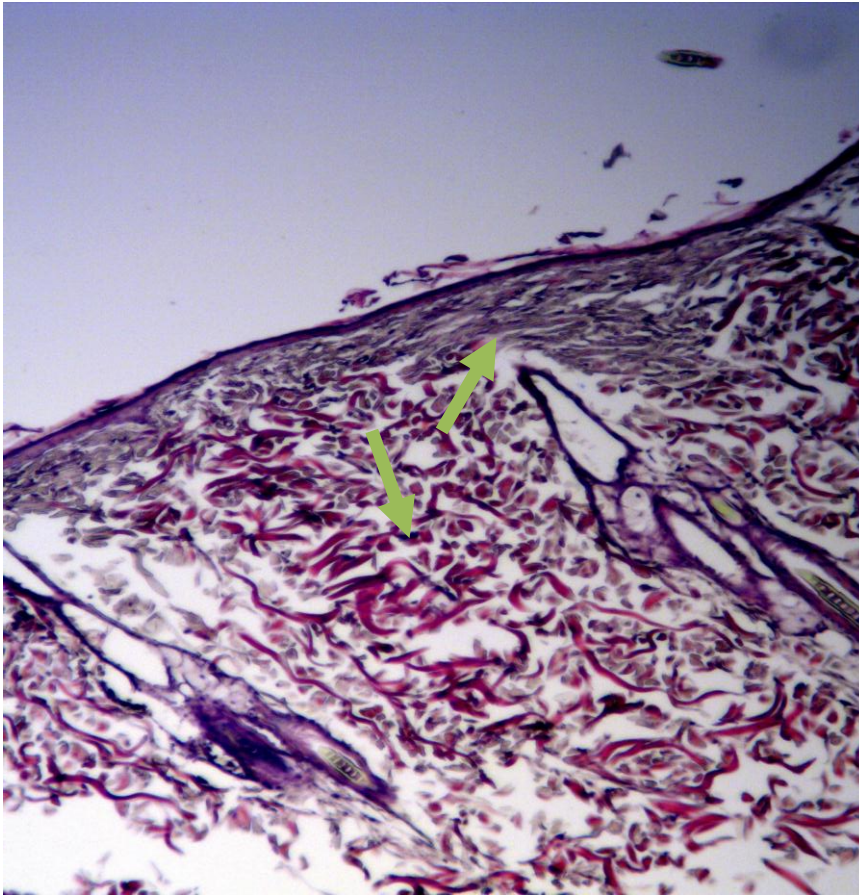
Şekil 16: Geç dönem kontrol grubu Masson's trichrome boyama. (x10)



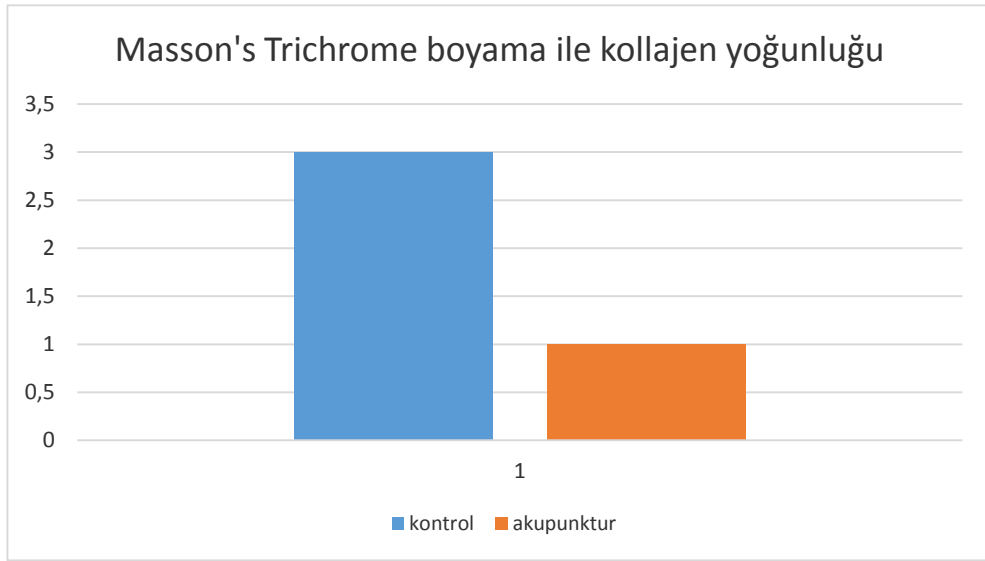
Şekil 17: Geç dönem akupunktur grubu Masson's trichrome boyama. (Normal dermiş tabakası ve yara bölgesi yeni oluşmuş kollajen lifleri) (x10)



Şekil 18: Geç dönem akupunktur grubu normal deri. (akupunktur grubunda hasar görmeyen deri örneği dermiste kollajen lifleri) (x10)



Şekil 19: Geç dönem akupunktur grubu (Masson's trichrome Bio optica kiti ile boyanmış, normal dermis tabakası kollajen lifleri ve yara bölgesinde oluşan yeni kollajenler)(x10)

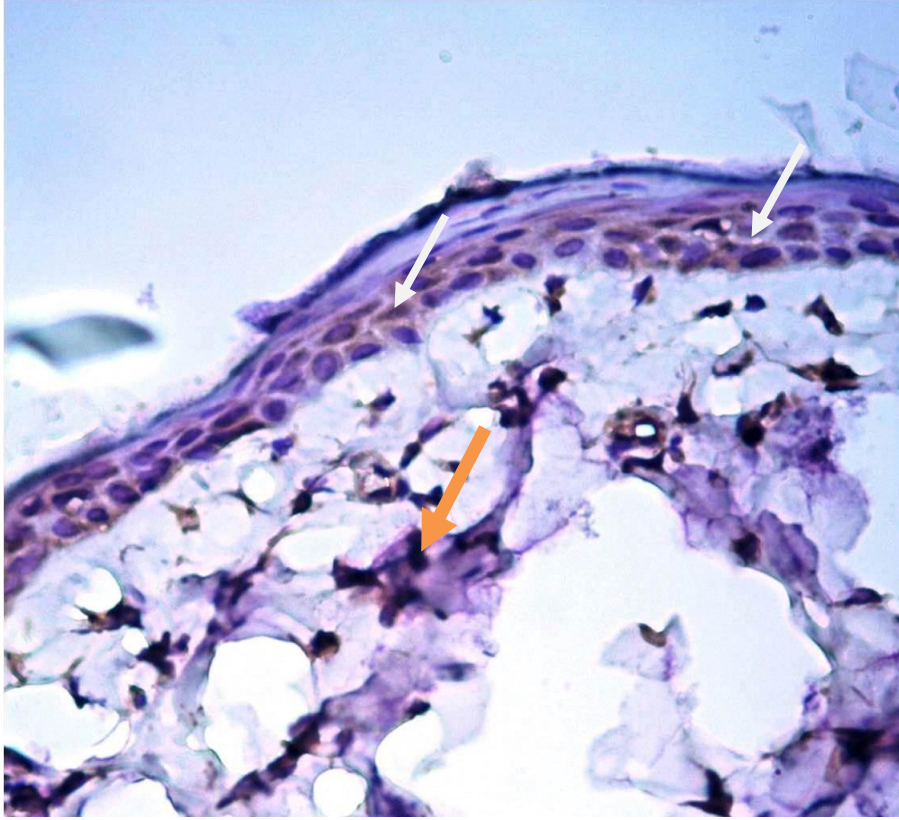


Şekil 20: Masson's Trichrome boyama ile kollajen liflerinin yoğunluğunun grafiği

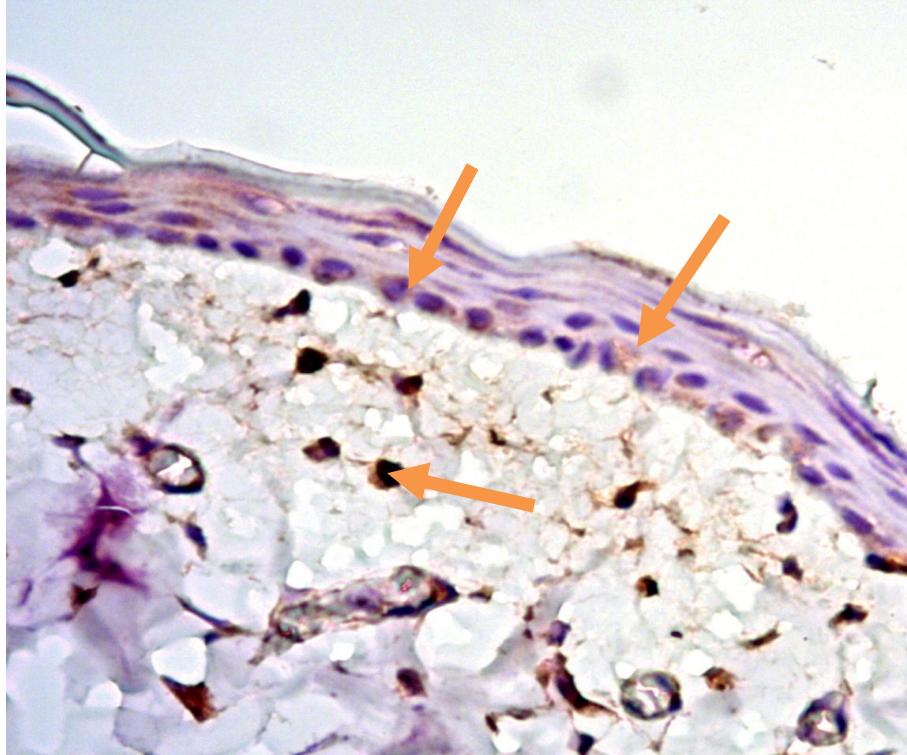
4.2.3. İmmünohistokimyasal bulgular

4.2.3.1. Matriksmetaloproteinase-2 (MMP-2) boyaması

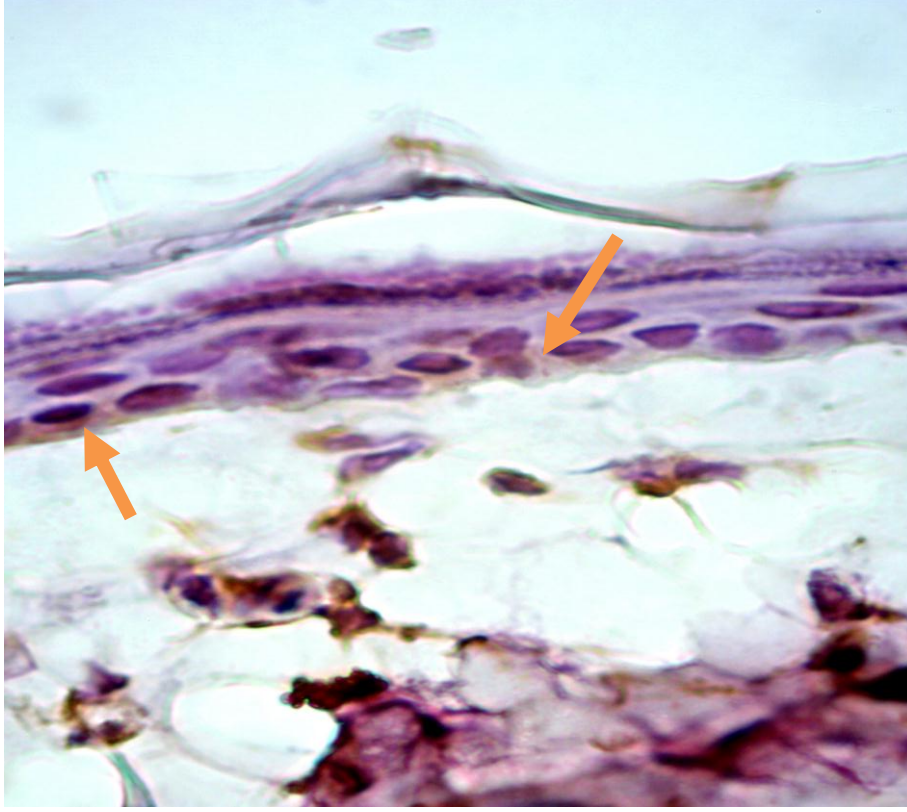
Geç dönem yara iyileşme grubundaki ratlarda, yara kesitlerindeki MMP-2 protein düzeyleri immünohistokimyasal olarak gösterildi. Negatif immünohistokimya boyamalarında herhangi bir immünoreaktivite gözlemlenmedi. MMP-2'nin epidermisteki keratinositlerde, subepidermal tabakadaki birçok hücre tipinde (makrofaj ve fibroblast gibi), kıl folliküllerinde ve damar endotel hücrelerinde immünopozitif olarak boyandığı görüldü. H-skor sonuçları Tablo 6'da gösterildi. Kontrol grubuna kıyasla akupunktur gurubundaki hayvanlarda MMP-2 immünoreaktivitesinin anlamlı düzeyde azalmış olduğu görüldü ($p=0.02$) (Şekil 21, 22, 23 ve 24).



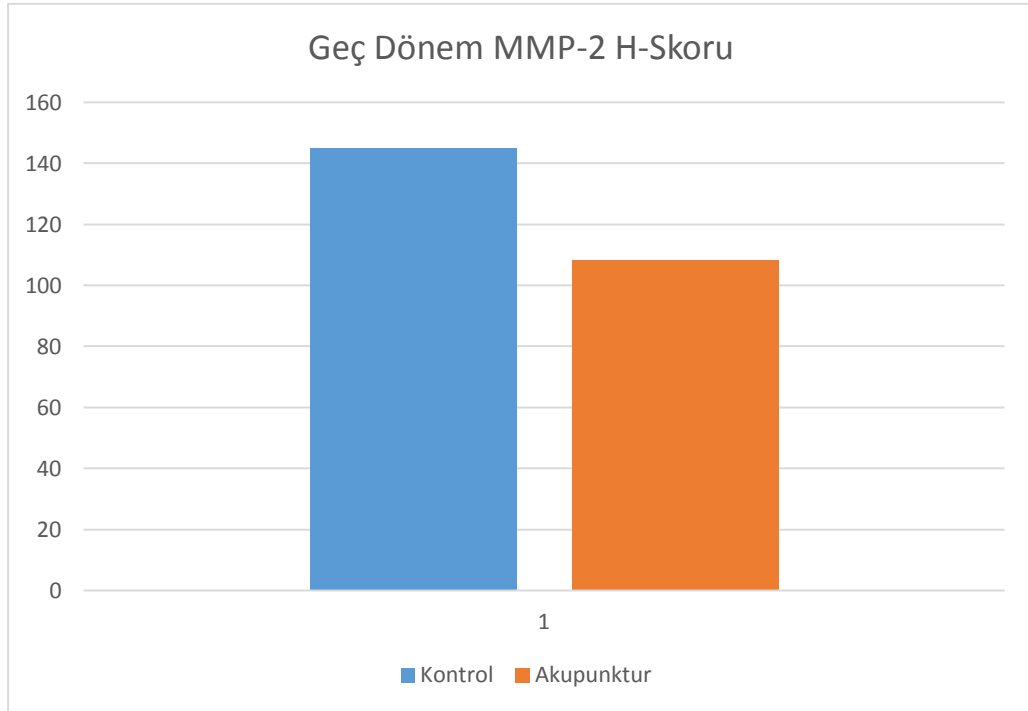
Şekil 21: Geç dönem kontrol grubu MMP-2 proteinin immunohistokimyasal boyaması. (x40)



Şekil 22: Geç dönem akupunktur grubu MMP-2 proteinin immunohistokimyasal boyaması.(x40)



Şekil 23: Geç dönem akupunktur grubu MMP – 2 proteininin immunohistokimyasal boyaması (yara bölgesi olmayan normal deri tabakalarında MMP-2 boyanması, x100)



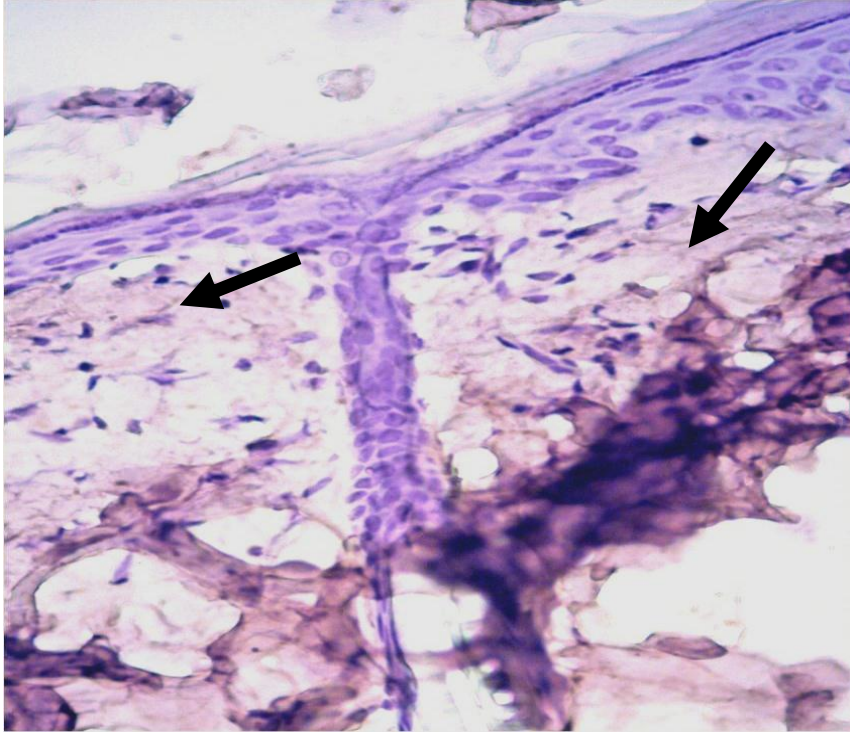
Şekil 24: Geç dönem MMP-2 proteini immunohistokimyasal boyamasının H skorlaması grafiği.

H Skoru Tablosu						
	Denek no	Boyanmış Hücre Sayısı				Toplam
		0+	1+	2+	3+	
Kontrol Grubu	1	37	53	31	38	159
	2	36	50	35	40	161
	3	41	45	33	39	158
	4	33	55	34	35	157
	5	30	50	35	45	160
	Boyanmış Hücre Sayısı % olarak					
		23	33	20	24	100
	Boyanma oranı ile çarpılmış formları					
		0	33	40	72	
	Grubun H Skoru Değeri					145
Akupunktur Grubu	1	36	36	12	16	100
	2	35	38	11	19	103
	3	37	32	15	16	100
	4	33	35	13	18	99
	5	39	39	9	17	104
	Boyanmış Hücre Sayısı % olarak					
		36	36	12	16	100
	Boyanma oranı ile çarpılmış formları					
		0	36	24	48	
	Grubun H Skoru Değeri					108

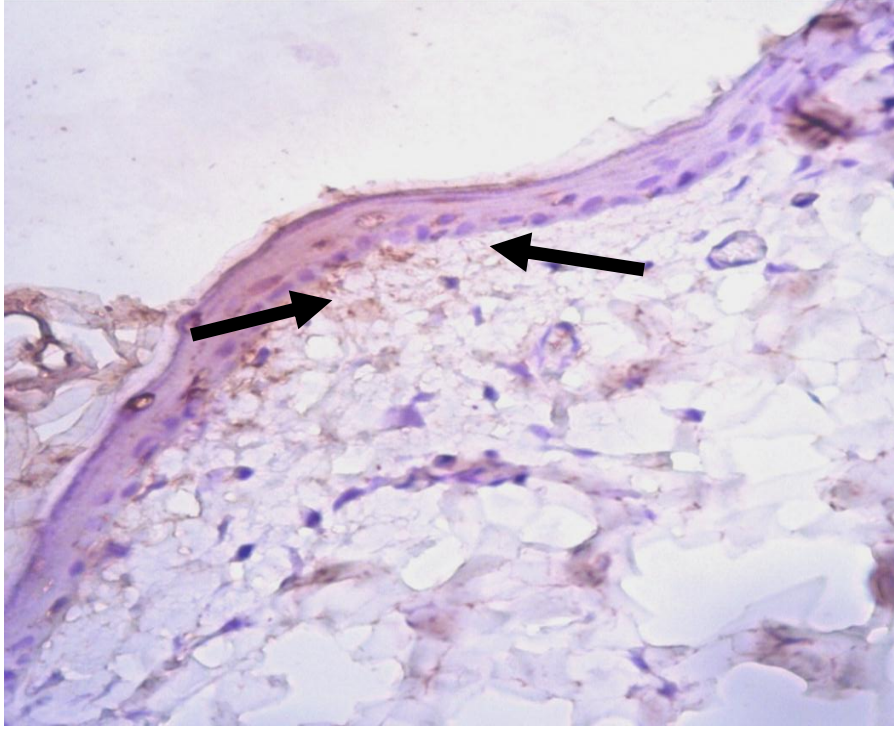
Tablo 6: Geç dönem akupunktur ve kontrol grubu MMP-2 H-Skorlaması

4.2.3.2. Tip I kollajen proteini boyaması

Genç dönem yara iyileşme grubundaki ratlarda, yara kesitlerindeki tip 1 kollajen protein düzeyleri immünohistokimyasal olarak gösterildi. Negatif immünohistokimya boyamalarında herhangi bir immünoreaktivite gözlemlenmedi. Sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirilerek Tablo 7’de gösterildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda subepidermal bölgedeki tip 1 kollajen immün reaktivitesinin anlamlı bir şekilde artmış (+++) olduğu görülürken akupunktur grubundaki hayvanlarda orta düzeyde (++) bir boyanma izlendi (Şekil 25, 26 ve 27). Kontrol grubundaki tip 1 kollajen miktarının akupunktur grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p=0.008$).



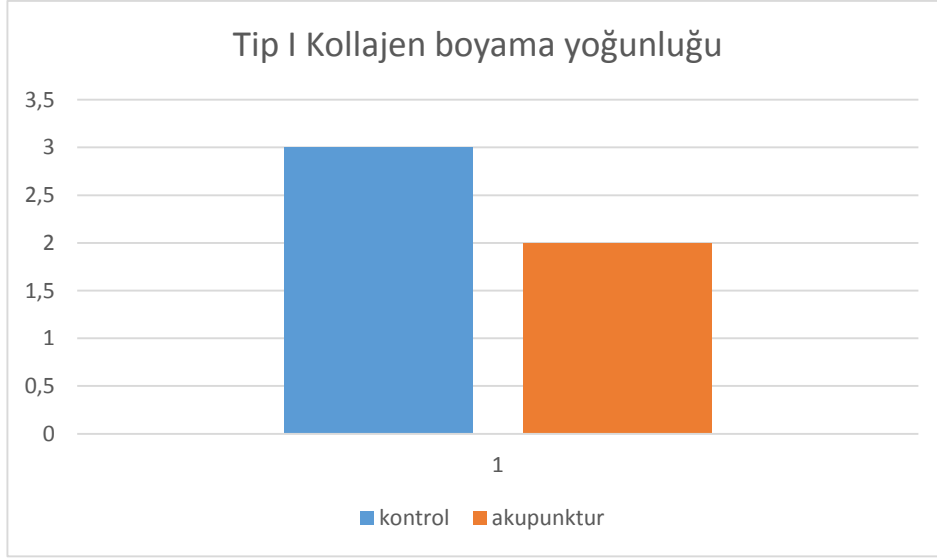
Şekil 25: Geç dönem kontrol grubu Tip I kollajen proteini immünohistokimyasal boyaması.(x40)



Şekil 26: Geç dönem akupunktur grubu Tip I kollajen proteini immunohistokimyasal boyaması.(x40)

	Kontrol grubu	Akupunktur grubu
Tip 1 kollajen	(+++)	(++)

Tablo 7: Tip I Kollajen boyanma yoğunluk bulguları



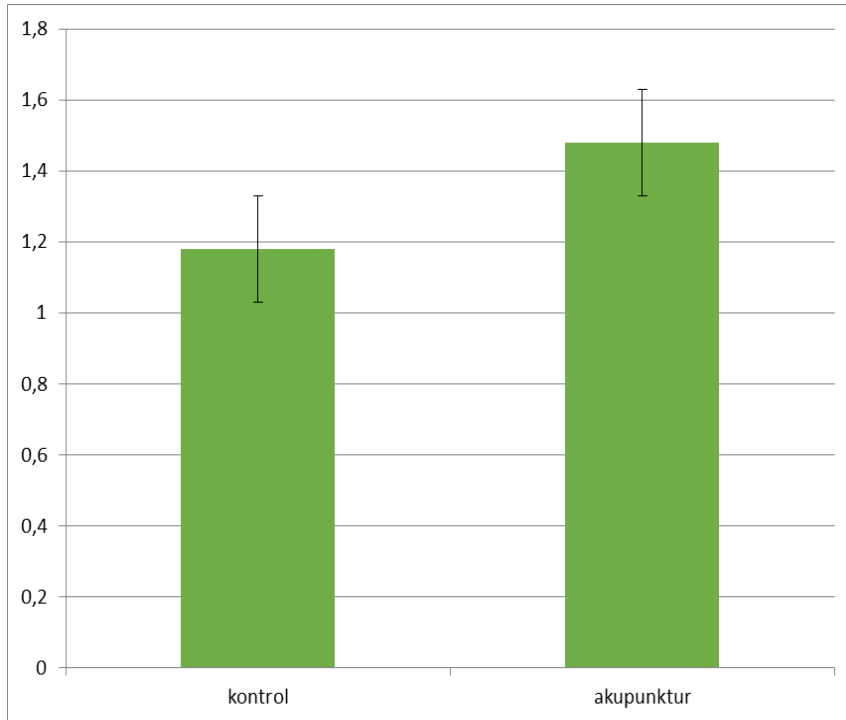
Şekil 27: Tip I kollajen boyama yoğunluğu grafiği

4.3. Germe testi bulguları

Her bir grup için 25. günde yapılan germe testi sonuçları Tablo 8' de gösterilmiştir. Akupunktur grubundaki hayvanlarda, kontrol grubundakilere kıyasla yara dudaklarının ayrılması için gerekli olan kopma kuvveti daha büyüktü (Şekil 28). İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$)

Germe Testi Tablosu			
	Denek No	Tensile Strength Değerleri (g/mm ²)	Ortalama Değer (g/mm ²)
Akupunktur Grubu	1	1,48	1,48
	2	1,5	
	3	1,45	
	4	1,49	
	5	1,48	
Kontrol Grubu	1	1,18	1,18
	2	1,2	
	3	1,16	
	4	1,19	
	5	1,17	

Tablo 8: Germe testi bulguları tablosu



Şekil 28: Geç dönem germe testi kopma kuvveti bulguları.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada oluşturulan yara modelinin seçiminde deri katmanlarının insan derisi ile karşılaştırılması, incelemeye uygun çok sayıda yara yeri materyali sağlayacak alana sahip, kolay denetlenebilir ve temin edilebilir bir model kullanmayı tercih ettik. Obezitenin, ileri yaşın yara iyileşmesinde olumsuz etkilerinin olması ve testosteronun hücrel etkileri göz önünde bulundurularak Amerika Birleşik Devletleri FDA tarafından yara modellerinde dişi sıçanların önerilmesi modelimizin yaş, ağırlık ve cinsiyet parametrelerini belirlemektedir (Erengül, 1992). Kısmi kat yara, tam kat yaraya kıyasla iyileşme sürecinde önemli avantajlara sahip olsa da her iki yara çeşidi de yakın komplikasyonlar göstermektedir. Deneysel araştırmalarda yara oluşturulurken standart tabakalara kadar kısmi kat yara oluşturmak zor bir aşamadır. Tam kat yaralarda insizyonel, eksizyonel işlemler ve yanıklar uygulanırken, kısmi kat yara oluşturmak için ideal bir teknik bulunmamaktadır (Dorset-Martin, 2004). Bu nedenle çalışmamızda kısmi kat yara modeli yerine tam kat eksizyonel yara modeli kullanılmış ve sekonder yara iyileşmesine ilişkin değişik aşamaların akupunkturun etkisinden nasıl etkilendiği ortaya konmaya çalışılmıştır.

Yara iyileşmesi üç aşamadan oluşan kompleks bir süreçtir (Singer, 1999). Bu aşamaların gelişmesi ile birlikte yara iyileşmesinde önemli bir çok hücrel parametre de değişmektedir (Wu ve ark., 2003). Histopatolojik değerlendirilmelerin yapılabilmesi için biyopsilerin hücrel parametrelerin değişkenlik gösterdiği zamanlarda alınması önerilmektedir. Çalışmamızda da yara iyileşmesinin hem erken hem de geç dönem sonuçlarını ortaya koyabilmek amacıyla 8. ve 25. günlerde yara örnekleri alınarak hem hücrel düzeydeki histopatolojik değişiklikler hem de fonksiyonel açıdan yara dudaklarının kopma kuvvetini tensile strenght germe testi ile ortaya koymaya çalıştık.

Hücrel ve moleküler biyoloji tekniklerinde ki gelişmeler sayesinde yara iyileşmesinin mekanizmasını artık daha iyi anlamaktayız (Potyondy ve ark., 2006). Yara iyileşmesi ile ilgili araştırmalarda genellikle yaranın hızlı bir şekilde normal dokuya dönüşümünü sağlayan koşulların ve faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Yaralanan dokunun yeterli miktarda beslenmesi ve kanlanmasının sağlanması yaranın iyileşme sürecini etkileyen en önemli etkidir. Kan akışındaki bozukluk diabetes mellitusa bağlı ayak ülserleri, bası yaralanmaları ve diğer patolojik durumların neden olduğu kronik yaraların iyileşmesinde gecikmeye neden olur (Buemi ve ark., 2004; Buemi ve ark., 2002). Yapılan bazı çalışmalar yeni kan damarı oluşumunu arttırmak ve lokal iskeminin neden olduğu olumsuz etkilerin azaltılması amacıyla anjiyogenez üzerine odaklanmıştır (Buemi ve ark., 2004; Altavilla ve ark., 2001). Bir çok yara iyileşmesi çalışmasında anjiyogenez, fibroplazi ve granülasyon dokusunun proliferasyonunu hızlandırmak için büyüme faktörleri kullanılmıştır (Townsend ve ark., 2004). Kullanılan bu faktörlerin iskemik ve bası yaralarında epitelizasyon ve granülasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Flamme ve ark., 1995). Yara iyileşmesi sürecinin anjiyogenez ve endotelial hücre migrasyonun uyarılmasıyla hızlandığı belirtilmiştir (Basu ve ark., 2001). Biz de çalışmamızda akut grupta histopatolojik olarak hematoksilen eozin ile boyadığımız preparatlarda akupunktur uygulanan yara grubunda anjiyogenezin daha çok olduğunu gördük. Fakat bu bulgumuzun doğrulanması amacıyla ileriye yönelik planlanacak çalışmalar ile endotel ve damar duvarı yapılarına özgü immunohistokimyasal boyamalar ile yeni damar oluşumunun daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi gerekmektedir.

Yara iyileşmesinin bozulmasının temel nedenlerinden bir diğeri fibroblastların etkilenmesidir. Fibroblastların etkilenmesi ve fibroblastların proliferasyonunun ve migrasyonunun azalması nedeni ile yeterli ve fonksiyonel olarak etkili kollajen üretilmemektedir (Dormand ve ark., 2005; Tibbs, 1997). Bu durum kollajen geni ekspresyonunu azaltmakta, kollajen maturasyonu gecikmekte ve fibroblastlardan büyüme faktörlerinin salınımı azalmaktadır (Dantzer ve ark., 2003; Ferguson ve ark., 1999). Çalışmamızda yara iyileşmesinin 7 günlük süresini içeren erken dönemde akupunktur uygulanan deneklerin subepitalyal bölgelerinde kollajen liflerinin daha yoğun ve fibroblast hücrelerinin daha fazla sayıda olduğu gösterilmiştir. Yara iyileşmesinin erken evresinde hücre için kemotaktik olan, ekstrasellular matriksin oluşumunda ve kollajen üretiminde görev alan büyüme faktörlerinden biri TGF- β dır

(Tibbs, 1997; Flanders ve ark., 2003). Ayrıca bu büyüme faktörü pozitif geri dönüşüm mekanizmasıyla fibroblastlardan TGF- β salınımını ve VEGF sekresyonunu arttırmaktadır (Faler ve ark., 2006; Riedel ve ark., 2008). Kul ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada intradermal fibroblast kültürü enjekte edilmiş ratlarda insizyon skarında ve yara gerilim kuvvetinde belirgin derecede bir artış saptanmıştır. Kronik yaralardan meydana getirilen insan fibroblast kültürlerinde TGF- β salınımını indükleyen genin ekspresyonunda azalma olduğu immunohistokimyasal ve polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri ile gösterilmiştir (Cha ve ark., 2008). Hücrelerdeki kemotaksisten, ekstraselluler matriks oluşumundan sorumlu olan ve endotel hücrelerinden salınarak anjiyogenezi arttıran bir diğer büyüme faktörü bFGF dir. Domuzlarda yapılan bir çalışmada flep viabiliteyi incelendiğinde intradermal uygulanan bFGF nin neovaskularizasyonu ve flep viabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (Hom ve ark., 2005; Chang ve ark., 1998). Çalışmamızda erken dönemde yara bölgesinde histopatolojik değerlendirmeler ışığında yeni damar oluşumu akupunktur grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun altında yatan muhtemel sebep neovaskularizasyon üzerine olan belirgin etkisinin sonucu olabilir. Literatür verilerini taradığımızda akupunkturun bFGF üzerine olan etkisini araştıran daha önce yapılmış olan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yeni çalışmalar planlanarak akupunkturun yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinde bFGF nin ne derecede etkin rol oynadığını ortaya koymak amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ratların mandibulasında oluşturulan bir modelde ise bFGF nin anjiyogenezi arttırarak vital kemik hücresi sayısının ve kemik kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir. Sonuçlar kemik için rejeneratif olan kemik morfojenik protein uygulanması sonucu elde edilen veriler ile benzer bulunmuştur (Springer ve ark., 2008). Yara iyileşmesinde hücreleri uyarmak için recombinant insan granülosit koloni stimüle edici faktör ve recombinant insan makrofaj stimüle edici faktör kullanıldığı bir çalışmada kollajen sentezini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Riedel ve ark., 2008). Araştırmamızda hematoksilen eosin boyaması sonucunda erken dönem akupunktur grubunda ki yara bölgesinde kollajen miktarında artış gözlenmiştir.

Yara bölgelerine trombositten zengin plazma ürünleri uygulanarak yapılan çalışmalarda, büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecini hızlandırdıkları, yara

iyileşmesini arttıran proteinlere ilave bakterisidal proteinleri de vererek enfeksiyonların kontrol altına alınması, hastanede yatış sürelerinin kısalması, ağrı ve şişlikte azalma gibi sonuçlar rapor edilmiştir (Valbonesi, 2004; Valbonesi ve ark., 2002). Ancak trombosit zengin plazmada trombosit konsantrasyonu fazla fibrinojen konsantrasyonu az olması nedeniyle çok katı bir fibrin pıhtı oluşmamaktadır (Gosain ve Lyon, 2002). Bu nedenle yara iyileşmesini engellemek yerine büyüme faktörleri sayesinde bu olayı hızlandırdığı düşünülmektedir (Man ve ark., 2001; Babbush ve ark., 2003; Gosain ve Lyon, 2002; Altmeppen ve ark., 2004; Anderson ve Baker, 2003). Oluşan pıhtı da trombositlerden salınan çok sayıdaki faktörün uygulanan alanda kalması ile yara alanında nispeten daha uzun süre etki göstermelerine sebep olmaktadır. Trombositlerin içinde bulunan büyüme faktörleri adhezyondan 10 dakika sonra salgılanmaya başlar ve 1 saat içinde mevcut miktarın %95 ini salgılamaktadırlar. Takiben trombositler büyüme faktörlerinin sentezini ve salgılanmasına devam eder ve 5-10 gün sonra yaradan kaybolmaktadırlar (Crovetti ve ark., 2004). Bu yüzden bir çok araştırmacı büyüme faktörleri uygulamasında taşıyıcı olarak fibrin yapıştırıcı kullanarak yara alanında lokal ve uzun süreli etki sağlamayı tercih etmektedirler. Aspenberg ve ark. nın tendon iyileşmesi üzerine yapmış oldukları bir çalışmada bu yöntemi kullanarak trombositten zengin plazma uygulamasından 4 hafta sonra bile etkisini devam ettirdiğini göstermiş olmaları bunu kanıtlamaktadır (Aspenberg ve Virchenko, 2004). Başka bir çalışmada trombositten zengin plazmanın içerdiği TGF- β ve PDGF nedeniyle hücre dışı matriks birikimine neden olduğu ve bağ doku hücre proliferasyonunu artırdığı belirtilmişken, Anitua ve ark. titanium implantlar üzerine uyguladıkları trombositten zengin plazmanın inflamasyonu azalttığını gözlemlemişlerdir (Anitua ve ark., 2004). Klinik olarak ciddi birer problem olan kronik yaralarda, bu faktörlerin miktarlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, üretimde veya salınımında azalma, yıkımda artma ya da hepsine birden bağlı olabilmektedir. Venöz ülserler, diyabetik yaralar vb. kronik durumlarda kullandıklarında trombositten zengin plazmanın faydalı olduğunu rapor etmiş olan pek çok araştırmacı vardır. (Folkman, 1995; Margolis ve ark., 2001; Mazzucco ve ark., 2004).

Çalışmamızda erken dönem akupunktur grubunda yara bölgesinde inflamasyon tabakasının kontrol grubuna göre daha az yoğunlukta olduğu ve az sayıda makrofajın

dağınık yerleşimli bulunduğu görülmüştür. İnflamasyon açısından ortaya çıkan bu azalmada muhtemelen akupunkturun trombositler üzerine olan aktive edici etkisinin bir sonucu olarak trombositlerden salınan PGDF nin yara bölgesindeki inflamatuvar süreci bağ dokusu hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen yapımını arttırmak suretiyle daha hızlı bir yara iyileşme sürecine doğru kaydırmış olabilir.

Akupunktur temelde enflamatuvar rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Zijlstra, 2003). Akupunkturun sistemik ve lokal inflamasyon sürecini önemli ölçüde kısalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmamızda da akupunktur grubunda inflamasyonun dikkate değer bir şekilde kontrol grubuna göre az olduğu izlenmiştir. Önceki çalışmalarda da lökosit infiltrasyonuna eşlik ederek tümör nekroz faktörü reseptörü olan p55 eksikliğinde yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Mori ve ark., 2002). İnsanda bulunan granulositler akut nötrofilik inflamasyona neden olabilirler. Granülasyon dokusu oluşumu ve kontraksiyon açık yara iyileşmesi sürecinde önemli basamaklardan biridir. Yara iyileşmesi sırasında miyofibroblastlar yavaş yavaş granülasyon dokusundaki fibroblastlardan gelişir ve düz kas farklılaşmasının belirteci olan alfa smooth muscle actin (SMA) geçici olarak belirir (McGrath ve Hundahl, 1982). İyileşme süresi sırasında miyofibroblastlar granülasyon dokusu boyunca bulunur ve onların sayısı ve dağılımı zamanla yara kontraksiyonunun derecesi ile ilişkilidir. Ekstrasellular matriksin çeşitli bileşenlerinden fibronektin hücre göçü ve kollajen birikimine yardımcı olan bir hücre yapışma proteindir ve yara iyileşmesinde devamlı olarak birikmektedir (Raghow, 1994). bFGF alfa SMA ekspresyonunun azaltır ve fibronektin ekspresyonuna neden olur (Xie ve ark., 2008; Akasaka ve ark., 2004). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında akupunktur tedavisini takiben yaralanmış deride alfa SMA ekspresyonunda azalma ve bFGF ve fibronektin ekspresyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda akupunkturun kısmi sırt kök ganglionektomiye takiben sırt kök ganglionunda bFGF nin ekspresyonunu arttırdığı raporlanmıştır (Wang ve ark., 2005). Buda akupunkturun yara iyileşmesini hızlandırmasına ve bFGF ekspresyonunu teşvik etmesiyle skarsız yara iyileşmesine neden olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda akupunktur uygulanan geç dönem sıçanların subepidermal ve dermis tabakalarında kollajen liflerinin oluşumunun kontrol grubuna kıyasla daha az yoğunlukta olduğu görülmüştür. İlaveten akupunktur

grubundaki kollajen liflerinin normal bağ dokusuna benzer şekilde areolar görünümde ve organizasyonlarının ileri seviyede olduğu görülmüşken kontrol grubundaki kollajen liflerinde epidermis tabakasına paralel bir uzanım ve sıkı bir şekilde tabakalanma izlenmiştir.

Yara tedavisinde primer hedef fonksiyonel ve tatminkar skar oluşumu ile hızlı bir şekilde yaranın kapanmasıdır. Çalışmamızda germe testi sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla akupunktur grubunda yara dudaklarının ayrılması için gerekli olan kopma kuvveti belirgin olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durum akupunkturun daha az yoğun fakat daha fonksiyonel bir skar oluşumuna yol açması neticesini ortaya çıkartmış olabilir.

Park. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ülserleşmiş bir yara bölgesinin iyileşmesi, hücre proliferasyonu, granülasyon dokusu oluşumunda akupunktur terapisinin etkisi incelenmiştir (Park ve ark., 2012). Önceden yapılmış olan çalışmalarda Ashi- noktasında ağrı, burun ve kemik kırığı rahatsızlıklarında akupunkturun terapötik etkisinin olduğu bildirilmektedir (Lee ve ark., 2011; Sun ve Feng, 2007; Nakajima ve ark., 2010). Park ve ark. akupunktur ile tedavi edilen bir yara iyileşmesi çalışmasında yara iyileşmesini 1., 3., 5., ve 7., günlerde gözlemlemişler ve akupunktur grubunun yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada akupunkturun proliferating cell nuclear antigen (PCNA), CD-31 ve α -SMA gibi fenotip belirteçlerde immune zincir yaparak hücrelerin anjiyogenez ve granülasyon oluşumunu pozitif yönde geliştirdiğini belirtmişlerdir (Park ve ark., 2012).

Derideki en önemli kollajen olan kollajen tip I miktarını geliştirmek derinin daha güçlü tamir edilmesini desteklemektedir (Sant'Ana ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda geç dönem akupunktur uyguladığımız hayvanlarda tip I kollajen miktarının immunreaktivitesinin yoğunluğunun kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu durum akupunkturun total tip I kollajen miktarını aşırı arttırmak yerine daha az miktarda fakat birbirleriyle daha organize olan ve gerilime

daha fazla karşı koyan kollajenler oluşturduğu görülmektedir. Bu etkisinin yanısıra her ne kadar tip I kollajen lif sayısını azaltmış olsa da kontrol grubunda gözlenen kollajen liflerine kıyasla daha kalın ve kopmaya karşı daha dirençli kollajen liflerini ürettiği görülmüştür. Bu bulgumuzun doğrulanması amacıyla elektron mikroskopisinin kullanıldığı çalışmalar ile akupunkturun oluşturduğu kollajen lif yapısının daha ayrıntılı ortaya konulması ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisinin kullanılarak oluşan kollajen lif yapısının 3D olarak modellendiği ve aminoasit düzeyindeki içerik dağılımının ortaya konduğu ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Akupunktur'un etkisi visserokutaneus, kutaneovisseral, kutaneomuscular ve visseromuskular refleksler ile açıklanabilir. Akupunktur tarafından üretilen sempatik ve parasempatik sistemlerin segmental dağılımı Back-Shu noktaları gibi akupunktur noktalarının konumu ile ilişkilidir (Cabioglu ve ark., 2006; Cabioglu ve ark., 2009). Back-Shu noktalarındaki akupunktur uygulaması kan ve beyindeki endorfinler, endomorfınler, enkefalinler, serotonin ve nörepinefrin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini arttırarak ağrı kontrol mekanizmasını uyarmaktadır (Jin ve ark., 1996). Bu nörotransmitterler aynı zamanda hipotalamik hipofiz adrenal akslar ve sempatik adrenal medullar akslardan oluşan inflamasyon modülatörleri olarak tanınmaktadır (Cabioglu ve Ergene, 2006; Zhou ve ark., 1995; Han ve ark., 1999; Hao ve ark., 2000). Akupunkturun ağrı kontrolü refleksleri ve inflamasyon ile ilgili yolları tetiklediği belirtilmiştir. Bu uyarımları inflamasyon kadar ağrı ve distres kontrolü de etkilemektedir (Cabioglu ve ark., 2006; Cabioglu ve ark., 2009; Jin ve ark., 1996).

Akupunkturun lokal nöropeptidler, sitokinler ve diğer vasoaktif maddelerin artışını takiben lokal kan sirkülasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Önceki çalışmalarda akupunktur inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve proliferatif hücrelerin gelişimi ve temel fibroblast growth faktör ekspresyonu ile yara iyileşmesi sürecinde etkili olabilmıştır (Lee ve ark., 2011; Sun ve Feng, 2007; Nakajima ve ark., 2010; Wang ve ark., 2005). Bir teoriye göre akupunktur iğnelerinin yerleşimi ve manuplasyonları biyomekanik ve biyokimyasal bir reaksiyonu tetiklemeyle vücut içinde uzanan bağ doku düzlemi boyunca bir sinyali stimüle etmektedir (Langevin ve ark., 2006; Langevin

ve ark., 2005). Abali ve arkadaşlarının çalışmasında akupunktur uygulaması yapılmış tüm yanmamış deri örneklerindeki mikrodamarların sayısı ve nötrofil ve mononuklear hücrelerin miktarındaki yoğunluk artmıştır. Bu inflamatuvar hücreler yara iyileşmesini izleyen fazların içinden fibroblast proliferasyonundan kaynaklanan inflamatuvar hücre başlangıcı olmaktadır. Yanmamış deriye uygulanan akupunkturda nötrofil ve mononuklear hücrelerin miktarının yoğunluğu ve yanmış yara içindeki anjiyogenez artışları ile yanık yara iyileşmesinin takip eden fazındaki fibroblast aktivitesi tahmin edilebilmektedir (Jeschke ve ark., 2007; Kidd, 2012; Sakallıoğlu ve ark., 2006; Weddell, 2004; Summer ve ark., 2008). Akupunktur hem ağrı hem de distress skorunu ve lokal inflamatuvar yanıtı hafifletebilmektedir.

GÇT teorisinde, skar dokusu oluşumunun travmadan dolayı Ying ve Wei seviyesi (yüzeysel seviyeler) içindeki Qi ve kan hareketsizliklerinden oluştuğu düşünülmektedir. ying Qi ve Wei Qi skar alanını savunmak ve beslemek için rahatça taşınmamaktadır. Bu yüzden ağrı, kaşıntı, uyuşma ve diğer anormallikler hissedilmektedir. Skar ağrısı şikayeti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, akupunkturun ağrının hafifletilmesinde etkili olabildiği rapor edilmiştir (Peng ve ark., 2010; Suarez-Almazor ve ark., 2010). Bazı çalışmalarda skar dokusundaki ağrının hafiflemesi için yalnızca akupunktur yeterli olduğu gibi akupunktura ilave başka bir GÇT terapisinin katılmasıyla da aynı rahatlama sağlanmıştır (Song ve ark., 2011; Kitade ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda geç dönem akupunktur grubunda skar oluşumunun nedeni olan aşırı kollajen birikiminin kontrol grubuna kıyasla daha az ve dermiste bulunan kollajen liflerinin organizasyonunun nerdeyse normal bağ dokusuna benzeyen ağısı görünümde olduğu tespit edilmiştir.

Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akupunkturun bası yaralarında yara iyileşmesini hızlandırdığı, ağrıyı azalttığı ve keloid skar oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Araştırmamızda akupunktur grubunda keloid skar oluşumu gözlenmediği görülmüştür (Zhang ve ark., 2014).

Xu Hong ve arkadaşlarının yapmış olduğu serebral iskemi ve reperfüzyon çalışmasında iki önemli akupunktur noktası kullanarak inflamatuvar hücrelerdeki infiltrasyonun ve proinflamatuvar enzimlerden olan MMP-2' nin ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. MMP' ler ve diğer proteazlar katlanarak büyüyen moleküler inflamatuvar ürünleridir. Endotelial bariyerden gelişen blood brain barrier tight junction proteinleri ve bazal lamina proteinleri MMP' ler tarafından yapılan saldırıya karşı savunmasızdır (Yang ve ark., 2013; Lee ve ark., 2012). Xu Hong ve arkadaşlarının bu çalışmasında akupunkturun MMP-2 upregulasyonunu önemli ölçüde tersine döndürdüğü açıkça gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada MMP-2' nin epidermisteki keratinositlerde, subepidermal tabakadaki fibroblast ve makrofajlarda, kıl foliküllerinde ve damar endotel hücrelerindeki immunoreaktivitesinin kontrol grubuna nazaran akupunktur grubunda anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. MMP' ler üzerine yapılan bir akupunktur çalışmasında GV 20 ve GV 26 noktalarına uygulanan elektroakupunktur MMP-9 proteininin ekspresyonunu CI/RI kaynaklı artışını etkili bir şekilde engellediği belirtilmiştir (Lin ve ark., 2015).

Yu F. ve ark. iskelet kasının ezilme şeklindeki yaralanmasında Ashi noktasını akupunktur ile uyarak gastrocnemius kasının yumuşak dokularındaki ezilmede HGF protein ekspresyonunda önemli ölçüde down regülasyon olduğunu belirtmişlerdir (Yu ve ark., 2015).

Fare kemik iliğinde hematopoetik growth faktörün serum miktarları üzerine akupunktur ve moksanın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör ve granulosit koloni stimule edici faktör serum miktarlarında artış gözlenmiştir. Ayrıca myeloid hematopoetik hücrelerin proliferasyonu ve maturasyonunu hızlandırabilmekte ve bu sayede periferel beyaz kan hücrelerinin arttırmaktadır (Yang ve ark., 2005).

Yara sonrasında oluşan keloid skar dokusu ile ilgili bir çalışmada akupunkturun etkisini araştırılmıştır. 27 yaşında bir bayanda oluşmuş kolles kırığından sonra oluşan yara dokusunun kapanmasından sonra altı ay geçmesine rağmen önemli ölçüde keloid

skar oluşumu gözlenmiştir. Uygulanan akupunktur tedavisi ile skar oluşumu ve lokal hassasiyet önemli ölçüde giderilmiştir. (Hunter, 2011)

Murti K. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada germe testi sonuçlarına göre çekme dayanımı yara iyileşmesi için maksimum aktivite göstermiş ve sonuç istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Lin ve ark., 2015; Murti ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda germe testi sonrasında yara dudaklarının birbirinden ayrılması için uygulanan kopma kuvvetinin akupunktur grubunda kontrol grubuna oranla daha büyük olduğu görülmüştür. Kollajen lifler bağdokusunda en çok bulunan liflerdir. Bu lifler elastik değildir ve bunlar moleküler dizilimlerinden ötürü çelikten daha dayanıklıdır. Dolayısıyla kollajen bulunduğu dokulara eşsiz bir dayanıklılık kazandırır. Kollajen lifleri memelilerde sıkı sıkıya paketlenmiş fibrillerden oluşur ki bu liflerin paralel olarak dizilmesiyle kollajen lifleri oluşur. Kollajen liflerinin morfolojik açıdan kalın ve dalgalı yapıya sahip olması fonksiyonel olarak daha etkili olmalarında belirleyicidir. Normal intersisiyal alanda yer alan normal kollajen yapısı daha ince lifler olan retiküler lifler ile desteklenmekte ve retiküler liflerin oluşturduğu yaygın ağ sayesinde daha güçlü bir yapı kazanmaktadır. Akupunktur sonucu ortaya çıkan kuvvetli germe testi sonuçları muhtemelen yeni oluşan kollajen liflerinin normal dermis dokusundakilere benzer bir şekilde dağılım göstermesi, kontrol grubundakilere kıyasla daha kalın olmaları ve retiküler liflerin oluşturduğu ağlar tarafından daha fazla destekleniyor olmalarından kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda akupunktur uygulanan deney hayvanlarındaki yara bölgesinde, erken dönemde yara zemini ve çevresindeki inflamatuvar infiltrasyonun daha az olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise inflamasyonda artışla beraber yara bölgesine polimorf nüveli lökositlerin migrasyonunun yoğun olduğu görülmüştür. Geç dönemde reepitelizasyonun tamamlanmasından ve yara bölgesinin tamamen kapanmasından sonra kontrol grubunda dermis tabakasında kollajen liflerinin daha yoğun ve fibroblast hücrelerinin daha fazla sayıda olduğu izlenmiştir. Reepitelizasyon sonrasında total kollajen yoğunluğunun dermiste kontrol grubunda daha yoğun olduğu, akupunktur grubunda bu yoğunluğun daha az olmasına rağmen kollajen liflerinin organizasyonlarının neredeyse normal bağdokusu gibi kalın kollajen lifli ve ağsı görünümlü olması dikkat çekmiştir. Ayrıca akupunktur grubunda tip I kollajen proteininin immunoreaktivitesinin kontrol grubuna kıyasla daha az yoğunlukta boyanma göstermiştir. Matriksmetalloproteinaz proteininin immunoreaktivitesindeki yoğunluğu da kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma görülmüştür. Germe testi sonuçlarında akupunktur grubunda bulunan hayvanların yara kapandıktan sonra yara dudaklarının kopması için uygulanan kopma kuvvetinde kontrol grubu ile kıyaslandıklarında çok önemli bir kuvvet artışı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak akupunkturun yara iyileşmesi sürecinde kanlanmayı arttırması ve rejenerasyon etkisinin yara iyileşmesi sürecine pozitif katkı yapması, keloid skar oluşumunu engelleyerek özellikle dermis tabakasında kollajen oluşumunu normal dermis bağ dokusu standartlarına çıkartması, bu sayede daha sağlıklı yara iyileşmesi sağlaması ve cerrahi operasyonlardan sonra yara iyileşmesini hızlandırması açısından hastalara ilave bir tedavi olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Agaiby AD, Dyson M. Immuno-inflammatory cell dynamics during cutaneous wound healing. *J Anat.* 1999; 195 (Pt 4):531-42.
- Akasaka Y, Ono I, Yamashita T, Jimbow K, Ishii T. Basic fibroblast growth factor promotes apoptosis and suppresses granulation tissue formation in acute incisional wounds. *J Pathol.* 2004;203:710–20.
- Akben A. Akupunkturla Tedavi Sanatı. İstanbul, Mozaik Yayınları. 2005; 9-23.
- Alam M, Dover JS, Arndt KA. Energy delivery devices for cutaneous remodeling: lasers, lights, and radio waves. *Arch Dermatol.* 2003;139:1351-60.
- Altavilla D, Saitta A, Cucinotta D, Galeano M ve ark. Inhibition of lipid peroxidation restores impaired vascular endothelial growth factor expression and stimulates wound healing and angiogenesis in the genetically diabetic mouse. *Diabetes.* 2001; Mar;50(3):667-74.
- Altmepfen J, Hansen E, Bonnländer GL, Horch RE, Jeschke MG: Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. *J Surg Res* 117: 202-207, 2004
- Amadeu TP, Coulomb B, Desmouliere A, Costa AM. Cutaneous wound healing: myofibroblastic differentiation and in vitro models. *Int J Low Extrem Wounds* 2003;2:60-8.
- Anderson KW, Baker SR. Advances in facial rejuvenation surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11:256-260.
- Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden AT., Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004; 91(1), 4-15.
- Arıncı A, Aydın H, Çizmeci O, Erer M ve ark. Plastik Cerrahi, “Yara ve nedbeler”,

İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2000; 91-100.

- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi.2.Cilt.3.Baskı,Ankara:Güneş Kitabevi;2001.*
- Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:737-43.
- Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75(1):93–9.
- Babbush CA, Kevy SV, Jacobson MS. An in vitro and in vivo evaluation of autologous platelet concentrate in oral reconstruction. *Implant Dent.* 2003; 12: 24-34.
- Basu A, Kligman LH, Samulewicz SJ, Howe CC. Impaired wound healing in mice deficient in a matricellular protein SPARC (osteonectin, BM-40). *BMC Cell Biol.* 2001; 2:15. Epub 2001 Aug 7.
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing, part II: role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg.* 1993;166:74–81.
- Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117:1219-22.
- Buemi M, Galeano M, Sturiale A, Ientile R, ve ark. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock.* 2004; Aug;22(2):169-73.
- Buemi M, Vaccaro M, Sturiale A, Galeano MR ve ark. Recombinant human erythropoietin influences revascularization and healing in a rat model of random ischaemic flaps. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(6):411-7.
- Cabioglu MT, Ergene N. Changes in serum leptin and beta endorphin levels with weight loss by electroacupuncture and diet restriction in obesity treatment. *Am J Chin Med.* 2006;34(1):1–11.

- Cabioglu MT, Ergene N, Tan U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *Int J Neurosci*. 2006;116(2):115–25.
- Cabioglu MT, Surucu HS. Acupuncture and neurophysiology. *Med Acupunct*. 2009;21(1):13–20.
- Cha J, Kwak T, Butmarc J, Kim TA, Yufit T, et al. Fibroblasts from non-healing human chronic wounds show decreased expression of beta ig-h3, a TGF-beta inducible protein. *J Dermatol Sci*. 2008;50(1):15-23.
- Chang HS, Hom DB, Agarwal RP, Pernell K, et al. Effects of basic fibroblast growth factor on irradiated porcine skin flaps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; Mar;124(3):307-12.
- Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354:610-21.
- Cheng Xinnong (ed). *Chinese Acupuncture and Moxibustion*. 1st edition. Beijing: Foreign Language Press. 1987; 1-108.
- Chernyak GV, Sessler DI. Perioperative Acupuncture and Related Techniques. *Anesthesiology*. 2005;102: 1031-78.
- Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin*. 1973;16:210-17.
- Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(2):145–51.
- Çaptuğ Ö, Bilgili H. Köpeklerde akupunktur. Bölüm I: Akupunkturun tarihçesi, etki mekanizması ve akupunktur yöntemleri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2005;11: 67-76.
- Çevik C. *Medikal Akupunktur*. 1.Baskı, Ankara, Promat AŞ. 2001; 19-41.

- Çolak MC, Kavaklı A, Kılınç A, Rahman A. Postoperative pain and respiratory function in patients treated with electroacupuncture following coronary surgery. *Neurosciences*. 2010; 15: 7-10.
- Dantzer D, Ferguson P, Hill RP, Keating A, et al. Effect of radiation and cell implantation on wound healing in a rat model. *J Surg Oncol*. 2003;83(3):185-90.
- Deng QS. Ionic mechanism of acupuncture on improvement of learning and memory in age mammals. *Am J Chin Med*. 1995;23:1-9.
- Dormand EL, Banwell PE, Goodacre TE. Radiotherapy and wound healing. *Int Wound J*. 2005;2(2):112-27.
- Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*. 2004;12:591-9.
- Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*. 2004;12:591-9.
- Dökme B. Akupunktur ve Akuenerji. 1.baskı, İstanbul, Veli Yayınları, 2006; 7-33.
- E. M. C. Sant'Ana, C. M. C. P. Gouvêa, J. L. Q. Durigan, M. R. Cominetti, E. R. Pimentel, and H. S. Selistre-de-Araújo, "Rat skin wound healing induced by alternagin-C, a disintegrin-like, Cys-rich protein from *Bothrops alternatus* venom," *International Wound Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 2011; 245–252.
- Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127:514-25.
- Erengül A. Akupunktur Tedavisinin Ana Hatları, Akupunktur Uygulaması. *Akupunktur Dergisi*. 1992;14: 4-7.
- F. J. Zijlstra, I. van den Berg-de Lange, F. J. P. M. Huygen, and J. Klein, "Anti-inflammatory actions of acupuncture," *Mediators of Inflammation*, vol. 12, no. 2, pp.

2003;59–69.

- Faler BJ, Macsata RA, Plummer D, Mishra L, et al. Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006;18(1):55-62.
- Ferguson PC, Boynton EL, Wunder JS, Hill RP, et al. Intradermal injection of autologous dermal fibroblasts improves wound healing in irradiated skin. *J Surg Res.* 1999;85(2):331-8.
- Flamme I, von Reutern M, Drexler HC, Syed-Ali S, Risau W. Overexpression of vascular endothelial growth factor in the avian embryo induces hypervascularization and increased vascular permeability without alterations of embryonic pattern formation. *Dev Biol.* 1995; 171:399–414.
- Flanders KC, Major CD, Arabshahi A, Aburime EE, et al. Interference with transforming growth factor-beta/ Smad3 signaling results in accelerated healing of wounds in previously irradiated skin. *Am J Pathol.* 2003;163(6):2247-57.
- Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Eng J Med.* 1995; 333: 1757-1763.
- Fu H. What is the material base of acupuncture? The nerves! *Medical Hypotheses.* 2000;54:358-9.
- Gellman H. *Acupuncture Treatment for Musculoskeletal Pain.* New York, Taylor and Francis. 2002; 3-28.
- Gibran NS, Boyce S, Greenhalgh DG. Cutaneous wound healing. *J Burn Care Res.* 2007;28:577-9.
- Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric.* 2007;10:276-88.
- Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous

wound healing. *Thromb Haemost.* 2003;90:978-85.

- Gosain AK, Lyon VB. The current status of tissue glues: Part II. For adhesion of soft tissues. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110(6): 1581-1584.
- Gottrup F, Agren MS, Karlsmark T. Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Repair Regen.* 2000;8:83-96.
- Gottschling S, Meyer S, Inessa G, Distler L, Berrang J. Laser acupuncture in children with headache. A double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. *Pain.* 2008; 137:405-412
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* Philadelphia. WB Saunders. 2001; p:689-96.
- Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:555-68; quiz 569-72.
- Han Z, Jiang YH, Wan Y, Wang Y, Chang JK, Han JS. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett.* 1999;274(October (2)):75–8.
- Hao S, Takahata O, Iwasaki H. Electroacupuncture potentiates the antinociceptive effect of intrathecal endomorphin-1 in the rat formalin test. *Neurosci Lett.* 2000;287(1):9–12.
- Hedsteöm GG, Claesson L, Klingentiera U, Olausson B. Effects of Acupuncture Treatment on daily Life Activities and Quality of Life: A Controlled, Prospective, and Randomized Study of Acute Stroke Patients. *Stroke.* 1998; 29: 2100-2108.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical

glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1-15; quiz 16-8.

- Hoffman M, Harger A, Lenkowski A, Hedner U ve ark. Cutaneous wound healing is impaired in hemophilia B. *Blood.* 2006;108:3053-60.
- Hom DB, Unger GM, Pernell KJ, Manivel JC. Improving surgical wound healing with basic fibroblast growth factor after radiation. *Laryngoscope.* 2005;115(3):412-22.
- <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=93&codcch=196>, 14 Aralık 2009.
- <http://egeakupunktur.com/tarihce.html>. 2015.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Yara>. 2015.
- <http://www.mezatforum.com/forum/printthread.php?t=344&pp=5&page=7>. 2015.
- Hunt T, Wound Healing. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*'de. Ed: Way LW, Doherty GM. United States of America : McGraw Hill, 2004:75-88.
- Hunter J. Acupuncture for keloid scar. *Acupunct Med.* 2011; Mar;29(1):2. doi: 10.1136/aim.2011.010011.
- J. A. Lee, H. J. Jeong, H. J. Park, S. Jeon, and S. U. Hong, "Acupuncture accelerates wound healing in burn-injured mice," *Burns*, vol. 37, no. 1, pp. 2011;117–125.
- Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenology to molecular evidence. In: Fabris N, Markovic B, Spector N, Jankovic B, editors. *Neuroimmunomodulation: The state of the art.* New York: The New York Academy of Sciences. 1994; p.1-38.
- Jeschke MG, Boehning DF, Finnerty CC, Herndon DN. Effect of insulin on the inflammatory and acute phase response after burn injury. *Crit Care Med.* 2007;35(Suppl. 9):S519–23.
- Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. *Am J Physiol.*

1996;271:6524-30.

- Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta-endorphin and somatostatin. *Am J Physiol.* 1996; 271(3 Pt 1):G524–30.
- Jirmi C, Wang N. *Acupuncture Case Histories from China*. Seattle, Eastland Pres. 1988; 13-35.
- Johnstone CC, Farley A. The physiological basics of wound healing. *Nurs Stand.* 2005;19:59-65; quiz 66.
- Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci.* 2005;38:1-7.
- Karamehmetoğlu ŞS. Bilimsel verilerin ışığında akupunktur ve fiziksel tıp ile rehabilitasyon. *Akupunktur Dergisi.* 2001;11:13-24.
- Kavaklı A, Köse E, Akpolat N, Sarsılmaz M. The effect of acupuncture on rats with brain ischemia-reperfusion. *Neurosciences.* 2009; 14: 10-13.
- Khansori DN, Murgu AJ, Golt PW. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today.* 1990;11:170-5.
- Kidd B. Mechanisms of pain in osteoarthritis. *HSS J.* 2012;8(1):26–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11420-011-9263-7>.
- Kirsner R. Wound Healing. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, eds. *Dermatology*. 2nd ed.: Mosby Elsevier. 2008; (vol 2):2147-58.
- Kitade T, Inamori K, Kawauchi A. Multiple approach to pain treatment: pain control with acupuncture therapy on painful scar syndrome. *Pain Clinic.* 2005;26:759e766.
- Kobayashi N, Nagai H, Yasuda Y, Kanazawa K. The early influence of albumin administration on protein metabolism and wound healing in burned rats. *Wound Repair*

Regen. 2004;12:109-14.

- Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Iatridis JC, Howe AK. Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch ex vivo and in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288(3):C747–56.
- Lee K, Lee JS, Jang HJ, Kim SM, Chang MS, et al. Chlorogenic acid ameliorates brain damage and edema by inhibiting matrix metalloproteinase-2 and 9 in a rat model of focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.* 2012; 689: 89–95.
- Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25:9-18.
- Li SJ, Tang J, Han JS. The implication of central serotonin in electroacupuncture tolerance in rat. *Sci Sin.* 1982;25:620-9.
- Liao SJ. Acupuncture points: Coincidence with motor points of skeletal muscles. *Arch Phys Med Rehabil.* 1975;56:550.
- Lin XM, Chen LP, Yao X. The impact of different duration of EA-pretreatment on expression of MMP-9 and VEGF in blood-brain barrier in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015;40(1):40-4.
- Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, et al. Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Ann Surg.* 2004; 239(6): 866–875.
- Lu M, Xiao T, Cao D, Zhang H, Li J, Wang G. Effects of acupuncture and moxibustion on serum contents of hematopoietic growth factor in mice with marrow inhibition. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2015;35(3):264-8.
- M. Nakajima, M. Inoue, T. Hojo et al. “Effect of electroacupuncture on the healing process of tibia fracture in a rat model: a randomised controlled trial,” *Acupuncture in*

Medicine. 2010; vol. 28, no. 3, pp. 140–143.

- Maciocia G. *The Foundations of Chinese Medicine*. New York, Churchill Livingstone. 1989; 7-15.
- Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(1):229–37.
- Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care*. 2006;15:254-7.
- Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM et al. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336: 545-549.
- Mann F. *Textbook of Acupuncture*. London, William Heinemann Medical Books. 1987; 2-7; 105-110.
- Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2001; 24: 483-488.
- Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, Levis A, Beta PG, Borzini P: The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion*. 2004; 44: 1013-1018.
- McGrath MH, Hundahl SA. The spatial and temporal quantification of myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:975–85.
- Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. *Pain*. 1977;3:3-23.
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG et al. Impaired wound healing.

Clin Dermatol. 2007;25:19-25.

- Millar DB, Hough CJ, Mazorow DL, Gootenberg JE. Beta endorphin's modulation of lymphocyte is done, donor and time dependent. Brain Behav Immun. 1990;4:232-42.
- Mori R, Kondo T, Ohshima T, Ishida Y, Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. FASEB J. 2002;16:963-74.
- Murti K, Kumar L, Panchal M. UHealing promoting potentials of roots of Ficus benghalensis in albino rats. Asian Pac J Trop Med. 2011;4(11):921-4. doi: 10.1016/S1995-45(11)60219-8.
- Nazlıkul H, Eraltan EH. Tamamlayıcı Tıp Akupunktur, İstanbul, Nobel. 2002: 71-79.
- O'Connor, Bensky D. Needling technique. In: O'Connor J, Bensky D, editors. Acupuncture. Washington: Easland. 1988; p.404-16.
- Oleson T. Auriculotherapy Manuel: Chinese and Western Systems of Ear Acupuncture. 2nd Edition, Los Angeles, Health Care Alternatives Inc. 1998;1-6.
- Orhun H. Yara tarifi, yaralanma tipleri ve travmatik yaraların tedavisi. Ed: Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2003;34-46.
- O'Toole EA. Extracellular matrix and keratinocyte migration. Clin Exp Dermatol. 2001;26:525-30.
- Park HJ, Lim S, Joo WS, Yin CS, Lee HS, Lee HJ, et al. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model. Exp Neurol. 2003;180:93-98.
- Park SI, Sunwoo YY, Jung YJ, Chang WC, Park MS, Chung YA, Maeng LS, Han YM, Shin HS, Lee J, Lee SH. Therapeutic Effects of Acupuncture through

Enhancement of Functional Angiogenesis and Granulogenesis in Rat Wound Healing. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:464586. doi: 10.1155/2012/464586.

- Peigen K, Yuanping W. First Edition, *Acupuncture Treatment of Neurological Disorders*. Beijing, Traditional Chinese Medical Publishers of China. 1991;3-82.
- Peng H, Peng HD, Xu L, Lao LX. Efficacy of acupuncture in treatment of cancer pain: a systematic review. *Chin J Integr Med.* 2010;8:501e509.
- Plotnikoff NP, Murgu AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: Immunomodulators. *Federation Proc.* 1985;44:118-22.
- Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. *Exp Neurol.* 1977;54:172-8.
- Potyondy L, Lottenberg L, Anderson J, Mazingo DW. The use of hydrogen peroxide for achieving dermal hemostasis after burn excision in a patient with platelet dysfunction. *J Burn Care Res.* 2006;27:99-101.
- Raghov R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J.* 1994;8:823–31.
- Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? *J Burn Care Res.* 2008;29:363-8.
- Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Aust Fam Physician.* 1998;27:73-7.
- Richter WO, Kerscher P, Schwandt P. Beta endorfin stimulates in vivo lipolysis in the rabbit. *Life Sci.* 1983;33:743–6.
- Riedel K, Koellensperger E, Ryssel H, Riedel F, et al. Abrogation of TGF-beta by antisense oligonucleotides modulates expression of VEGF and increases angiogenic

potential in isolated fibroblasts from radiated skin. *Int J Mol Med*. 2008;22(4):473-80.

- Riedel K, Koellensperger E, Ryssel H, Riedel F, et al. Abrogation of TGF-beta by antisense oligonucleotides modulates expression of VEGF and increases angiogenic potential in isolated fibroblasts from radiated skin. *Int J Mol Med*. 2008;22(4):473-80.
- Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:39-48.
- Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med*. 2003;348:581-2.
- Sakallioğlu AE, Basaran O, Karakayali H, Ozdemir BH, Yucel M, Arat Z, et al. Interactions of systemic immune response and local wound healing in different burn depths: an experimental study on rats. *J Burn Care Res*. 2006;27(3): 357–366.
- Sarsilmaz M. *Anatomi*, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 2000
- Sezen A. *Modern Kulak Akupunkturu*. Ankara, Başar Ofset. 1994: 15-21.
- Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. *Am J Chin Med*. 1989;17:119-27.
- Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-46.
- Sinnatamby CS. *Last's Anatomy*, 10th ed, Churchill Livingstone, London. 1999.
- Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Students*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000.
- Song HY, Mu JP, Wang J. Clinical study on treatment of hypertrophic scar by acupuncture. *J Acupunct Tuina Sci*. 2011;9: 159e163.
- Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM, Scheinfeld N ve ark. Topical antibacterial agents for wound care: a primer. *Dermatol Surg*. 2003;29:620-6.
- Springer IN, Niehoff P, Açıllı Y, Marget M, et al. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008;36(4):210-7.

- Suarez-Almazor ME, Looney C, Liu YF, Cox V, Pietz K, Marcus DM, et al. A randomized controlled trial of acupuncture for osteoarthritis of the knee: effects of patient-provider communication. *Arthritis Care Res.* 2010;62: 1229e1236.
- Summer GJ, Romero-Sandoval EA, Bogen O, Dina OA, Khasar SG, Levine JD. Proinflammatory cytokines mediating burn-injury pain. *Pain.* 2008;135(1–2):98–107.
- Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. *Brain Res Bull.* 1992;27:37-44.
- Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductal central gray in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res.* 1980;5:323-37.
- Tang Y, Yin HY, Zeng F, Yu SG. Pondering in-situ induction of endogenous neural stem cells in hippocampus of rats with Alzheimer disease by acupuncture. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2005;3:351-354.
- Tekeoğlu İ. Akupunktur noktalarının elektrofizyolojik ve histolojik özellikleri. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. *Temel Akupunktur.* İstanbul, Acar. 1987. p.45-52.
- Tekeoğlu İ. Enerji ve Meridyenler. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. *Temel Akupunktur.* İstanbul, Acar. 1987. p.33-40.
- The Acupuncture Institute of the Academy of Traditional Chinese Medicine. *Essential of Chinese Acupuncture.* 1st edition. Beijing: Foreign Language Press. 1980; 5-318.
- Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy. A review. *Radiother. Oncol.* 1997;42: 99-106.
- Todorovic V, Pesko P, Micev M, Bjelovic M. ve ark. Insulin-like growth factor-I in wound healing of rat skin. *Regul Pept.* 2008;150:7-13.

- Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed[CD-ROM]. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2004.
- Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, Dalla Costa R, Gali A. The role of autologous fibrin-platelet glue in plastic surgery: A preliminary report. *Int J Artif Organs*.2002;25:334-338.
- Valbonesi M. Fibrin glue and cryo-platelet gel for surgical application in Italy. *Transfus Apher Sci*. 2004;30:137-138.
- Vettor R, Pagano C, Fabris R, Lombardi AM, Macor C, Ferderspil G. Lipolytic effect of beta-endorfin in human fat cells. *Life Sci*. 1993;52:657-61.
- Vickers A, Rusch V, Malhotra V, Downey R. Acupuncture is a feasible treatment for post-thoracotomy pain: results of a prospective pilot trial. *BMC Anesthesiology*. 2006;6:1-8.
- Wang K, Liu J. Needling sensation receptor of an acupoint supplied by the median nerve-studies of their electro- physiological characteristics. *Am J Chin Med*. 1988;17:145- 55.
- Wang RG1, Zhou W, Zhang YD. Study on the progress of the mechanism of TGF-beta in the scarring and the effect of TCM. *Zhongguo Gu Shang*. 2008;21(2):161-3.
- Wang SJ, Omori N, Li F, Jin G, Hamakawa Y, Sato K, et al. Functional improvement by electro-acupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurol Res*. 2003;25: 516-521.
- Wang TT, Yuan Y, Kang Y, Yuan WL, Zhang HT, Wu LY, et al. Effects of acupuncture on the expression of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and basic fibroblast growth factor (FGF-2/bFGF) in the left sixth lumbar dorsal root

ganglion following removal of adjacent dorsal root ganglia. *Neurosci Lett*. 2005;382:236–41.

- Weddell R. Improving pain management for patients in a hospital burns unit. *Nurs Times*. 2004;100(11):38–40.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-70.
- Witt CM, Reinhold T, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Cost- effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalgia*. 2008; 28: 334-345.
- Wu CH, Chang GY, Chang WC, Hsu CT ve ark. Wound healing effects of porcine placental extracts on rats with thermal injury. *Br J Dermatol*. 2003;148:236-45.
- Xie J, Bian H, Qi S, Xu Y, Tang J, Li T, et al. Effects of basic fibroblast growth factor on the expression of extracellular matrix and matrix metalloproteinase-1 in wound healing. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(2):176-82. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02573.
- Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol*. 2001;28:521-34.
- Yang C1, Li B, Liu TS, Zhao DM, Hu FA. Effect of electroacupuncture on proliferation of astrocytes after spinal cord injury. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2005;25(8):569-72.
- Yang Y, Thompson JF, Taheri S, Salayandia VM, McAvoy TA, et al. Early inhibition of MMP activity in ischemic rat brain promotes expression of tight junction proteins and angiogenesis during recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33: 1104–1114
- Yang ZJ, Shen DH, Guo X, Sun FY. Electroacupuncture enhances striatal

neurogenesis in adult rat brains after a transient cerebral middle artery occlusion. *Acupunct Electrother Res.* 2005;30: 185-199.

- Yıldırım M. *Resimli Sistemik Anatomi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2013; 913-921.
- Yu F, Lu W, Huang YR, Li N, Wang SH, Xia J, Li WX. The effect of acupuncture stimulation of Ashi-point on hepatocyte growth factor expression in the soft tissue in acute contusion rats. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015;40(1):50-5.
- Z. H. Sun and C. X. Feng, “The clinical observation on acupuncture at Xuanzhong (GB 39) and Ashi points for treatment of orthopedic postoperative pain,” *Zhongguo Zhen Jiu.* 2007;vol. 27, no. 12, pp. 895–897.
- Zhang Enqin (ed). *Chinese Acupuncture and Moxibustion*. 3rd edition. Shanghai: Publishing House of Shanghai College of Traditional Chinese Medicine. 1990; 4-50.
- Zhang QH, Yue JH, Sun ZR. Electroacupuncture for pressure ulcer: a study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials.* 2014;6;15:7. doi: 10.1186/1745-6215-15-7.
- Zhou L, Wu GC, Cao XD. Role of opioid peptides of rat’s nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis (RPGL) in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res.* 1995;20(2):89–100.
- Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Antiinflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003;12:59–69.

8. ÖZGEÇMİŞ

01 Ocak 1982 yılında Trabzon' un Of ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimlerimi Bursa' nın İnegöl ilçesinde tamamladıktan sonra 2001 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandım. 2005 yılında bu bölümden mezun oldum ve 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu'nda 1 yıl İngilizce eğitimi aldım. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım ve 14/07/2011 tarihinde yüksek lisans eğitimim bitti. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. 2012 yılında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Anatomi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 2013 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Anatomi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım ve 14/08/2015 tarihinde bu alandaki yüksek lisans eğitimimi bitirdim. Evli ve bir kız babası olarak, halen Gaziosmanpaşa Üniversitesindeki araştırma görevlisi görevime devam ediyorum.