



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİKROİĞNELEME VE KUPA TEDAVİSİNİN BİRLİKTE
KULLANIMININ CİLT ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
SADECE MİKROİĞNELEME TEDAVİSİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak PASİNLİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İ. Seyhan ÇENETOĞLU

ANKARA 2019



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Burak PASİNLİOĞLU
Baba Adı	Rüştü
Doğum Yeri / Tarihi	Erzurum 20/05/1989
Diploma Tarihi / Diploma No	04/07/2013 / 2013-09-0117
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Mikroigneleme ve kupa tedavisinin birlikte kullanımının cilt üzerindeki etkilerinin sadece mikroigneleme tedavisi ile karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: JÜRİ TEZİ ONAYLAMIŞTIR. TEZ BAŞARILI BULUNMUŞTUR. UZMANLIK SINAVINA GİRMEMEYE HAK KAZANMIŞTIR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Seyhan ÇENETOĞLU
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Doç. Dr. Kemal FINDIKÇIOĞLU
Plastik, Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

ÜYE

Doç. Dr. Burak KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Cildin Yapısı ve Fizyolojisi	4
2.2. Cilt Yaşlanması ve Cilt Gençleştirme	8
2.3. Mikroğneleme	9
2.3.1. Mikroğnelemenin tarihçesi.....	10
2.3.2. Mikroğnelemenin etki mekanizması.....	12
2.3.3. Mikroğnelemenin kullanım alanları	15
2.4. Kupa Tedavisi	16
2.4.1. Kupa tedavisinin tarihçesi	17
2.4.2. Kupa tedavisinin türleri ve uygulanması	18
2.4.3. Kupa tedavisinin kullanım alanları	21
2.4.4. Kupa tedavisinin etki mekanizması	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Gruplar ve Açıklamaları.....	27
3.2. Mikroğneleme Yöntemi.....	28
3.3. Kupa Tedavisi Yöntemi.....	30
3.4. Histolojik Değerlendirme.....	35
3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	36
3.6. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR	38
4.1. Klinik Takip, Gözlem ve Makroskopik Bulgular	38
4.2. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. ÖZET	58
8. SUMMARY.....	60
9. KAYNAKLAR.....	62
10. ÖZGEÇMİŞ.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Cildin Tabakaları	4
Şekil 2:	Epidermisin Tabakaları	5
Şekil 3:	Dermisin tabakaları	7
Şekil 4:	Mikroiğneleme Cihazı	11
Şekil 5:	Mikroiğnelemenin hasta üzerinde uygulanması	13
Şekil 6:	Mikroiğnelemenin şematik görünümü	13
Şekil 7:	Yaş kupa tedavisi.....	16
Şekil 8:	Kupa tedavisi sonrası cilt görünümü	20
Şekil 9:	Kupa tedavisi sonrası epidermiste ödem ve vakualizasyon	25
Şekil 10:	Kupa tedavisi sonrası derin dermal kanama ve damarlarda rüptür	26
Şekil 11:	Titanium 540 Dermaloller (Dermacild, Türkiye).....	29
Şekil 12:	2 cm çaplı kupa (Altınsefa Kupa, Türkiye)	30
Şekil 13:	Her yere eşit şekilde mikroiğneleme yapılması amacıyla tahta dil basacağı yardımıyla cildin gerilmesi	32
Şekil 14:	Dermaloller yardımıyla mikroiğneleme uygulaması.....	32
Şekil 15:	Kupa tedavisi uygulanacak yerin belirlenmesi.....	33
Şekil 16:	Kupa tedavisi öncesi cildin sabitlenmesi amacıyla kalın karton materyalden hazırlanan aparatın rat sırtına dikilmesi (Mikroiğneleme sonrası ciltte peteşiyel görünüm).....	33
Şekil 17:	Negatif basınç cihazı ile kupa uygulaması yapılan alandaki negatif basıncın 40 mmHg'ya sabitlenmesi	34
Şekil 18:	2 cm'lik kupa ile kupa tedavisinin uygulanması.....	34

Şekil 19:	Kupa tedavisinin hemen sonrasında rat sırtındaki görünüm	38
Şekil 20:	Epidermis kalınlığını (μm) gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma).....	40
Şekil 21:	Dermis kalınlığını (μm) gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	42
Şekil 22:	"Epidermis Kalınlığı / Dermis kalınlığı"nı gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	43
Şekil 23:	Hematoksilen eozin boyamasına ilişkin örnekler.....	44
Şekil 24:	Masson'un üçlü boyamasına ilişkin örnekler.....	44
Şekil 25:	Dermis katmanında Kolajen-1 yüzdesini gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	46
Şekil 26:	Dermis katmanında Kolajen-3 yüzdesini gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	49
Şekil 27:	Anti Kolajen 1 ile yapılan immünohistokimyasal boyama örnek mikrografları.....	49
Şekil 28:	Anti Kolajen 3 ile yapılan immünohistokimyasal boyama örnek mikrografları.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Kontrol ve deney gruplarına uygulanan işlemler	28
Tablo 2:	Grupların epidermis, dermis kalınlıkları ve epidermis/deermis oranları ile ilgili tanımlayıcı istatistikler.....	39
Tablo 3:	Grup 1'in epidermis kalınlığının diğer grupların epidermis kalınlıkları ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 4:	Grup 2'nin epidermis kalınlığının diğer grupların epidermis kalınlıkları karşılaştırılması	41
Tablo 5:	Grup 1'in dermis kalınlığının diğer grupların diğer grupların dermis kalınlıkları ile karşılaştırılması	42
Tablo 6:	Grup 3'ün dermis kalınlığının diğer grupların dermis kalınlıkları ile karşılaştırılması.....	43
Tablo 7:	Hayvanların dermis katmanındaki kolajen yüzdeleri	45
Tablo 8:	Grup 1'in dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması.....	47
Tablo 9:	Grup 2'nin dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması.....	47
Tablo 10:	Grup 3'ün dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması.....	47
Tablo 11:	Grup 4'ün dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı ve güzel bir cilde sahip olmak gençliğin ve güzelliğin en önemli göstergelerinden biridir. Yaşlanmayla birlikte kırışıklıklar, ciltteki nemlenmenin bozulması, istenmeyen lekelenmelerin oluşması ve cildin incilmesi gibi problemler karşımıza çıkmaktadır. Cilt yaşlanmasına histolojik düzeyde bakıldığında kolajen yoğunluğunda ve dermal kalınlıkta azalma görülmektedir. Ayrıca yapısal proteinlerin sentezi ve yenilenmesinde de düşüşler olmaktadır [1]. Cilt yaşlanmasının önüne geçilmesi ve cilt yenilenmesinin sağlanması amacıyla eski çağlardan beri birçok bakım ve tedaviler denenmekte ve uygulanmaktadır. Dermabrazyon, lazer uygulamaları, radyofrekans uygulamaları, kimyasal peeling, plateletten zengin plazma enjeksiyonları, mikroiğneleme, topikal veya enjekte edilebilir maddeler bu uygulamalara çeşitli örneklerdir [2-12]. Bugüne kadar denenilen yöntemler bu süreçte çeşitli faydalar sağlamıştır. Fakat daha iyi sonuçlar almak amacıyla bu yöntemleri geliştirmeye yönelik çabaların yanı sıra yeni yöntem arayışları da devam etmektedir.

Mikroiğneleme yakın dönemde yaygınlaşmaya başlamış bir yöntemdir. Silindir etrafında yerleştirilmiş çok sayıda mikroiğneden oluşan bir sistemdir. Silindirin cilt üzerinde hareket ettirilmesiyle ciltte mikrodelikler oluşturur. Bu sayede perkütan kolajen indüksiyonu (PCI) sağlanarak cildin yenilenmesine ve kalınlaşmasına katkı sağlar [13]. Mikroiğneleme için kullanılan silindirler için çok sayıda ticari marka mevcuttur. Piyasada çok çeşitli kalınlıkta ve sayıda mikroiğne barındıran hareketli silindir mevcuttur. Mikroiğnelemenin oluşturduğu bu mikrodelikler topikal ilaçların

emilimine artırmak ve hızlandırmak için de sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca mikroiğneleme ile birlikte cilt için gerekli vitaminlerin de topikal uygulanmasıyla cilt yenilenmesinde daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir [14].

Kupa tedavisi binlerce yıl öncesine dayanan bir alternatif tıp yöntemidir [15]. Bu yöntemde vücudun çeşitli bölgelerine kupalar vasıtasıyla negatif basınç oluşturulmaktadır. Sadece kupa kullanılırsa buna kuru kupa tedavisi, işlem yapılacak bölgede öncesinde küçük insizyonlar açılarak kupa uygulanırsa yaş kupa tedavisi adını almaktadır [16]. En sık kullanılan yöntemler bunlar olup bunların dışında çeşitli eklentiler yapılarak çoğaltılan birçok kupa tedavi yöntemi mevcuttur. Son yıllarda diğer alternatif tıp yöntemleri gibi kupa tedavisi de tüm dünyada popülerliğini artırmıştır. Kupa tedavisi günlük pratikte kronik ağrı, romatizmal hastalıklar, hipertansiyon, migren, astım, herpes zoster ve birçok cilt hastalığında uygulanmaktadır.

Literatüre bakıldığında mikroiğnelemenin cilt üzerine etkileriyle ilgili çok sayıda makale bulunmaktadır [13, 14, 17-19]. Kupa tedavisiyle ilgili literatür taraması yapıldığında ağırlıklı olarak ağrı tedavisi üzerine çalışmalar görülmekte olup cilt üzerindeki etkileriyle ilgili ise az sayıda çalışma bulunmaktadır [20, 21].

Yaş kupa tedavisi uygulamalarında ciltte oluşturulan insizyonların hem kötü skar oluşturma riski hem de iyileşme süresinin uzun olması gibi yan etkileri bulunmaktadır. Mikroiğnelemede ise cilt üzerinde gözle görülemeyecek küçük delikler oluşturulmakta ve bu sayede skar oluşma riski ortadan kalkmaktadır.

Ayrıca çok daha hızlı bir yenilenme süreci olmakta ve 24 saat içerisinde ciltteki açıklıklar kapanmaktadır [22].

Hipotez: Tüm bu verilerden yola çıkılarak, mikroiğneleme işlemine kupa tedavisinin eklenmesinin mikroiğnelemenin cilt üzerindeki olumlu etkilerine katkı sağlayacağı ve tekrarlayan seansların ciltteki kolajen miktarını ve cilt kalınlığını tek seansa göre daha çok artıracığı düşünülmüştür.

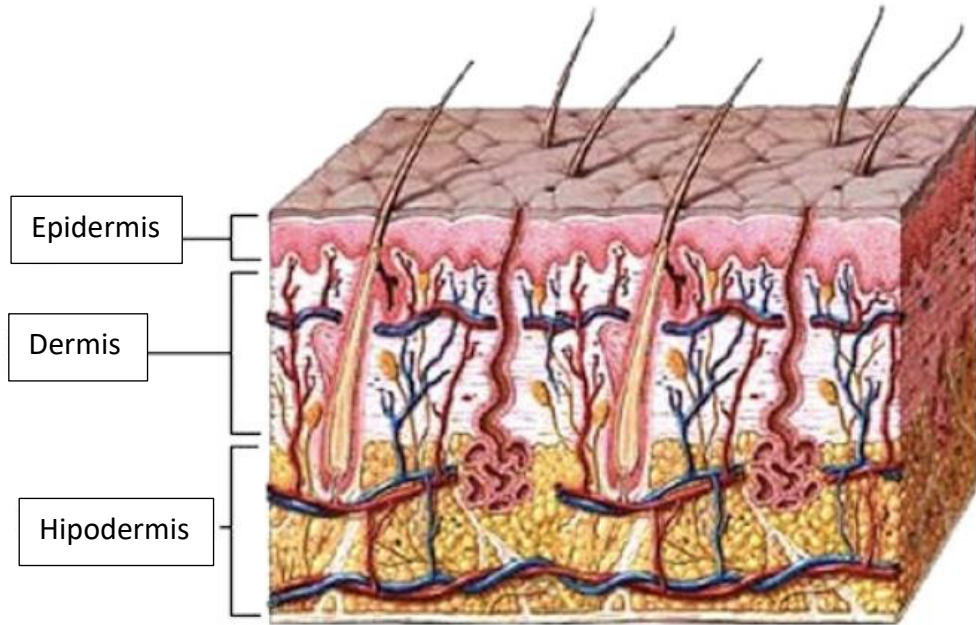
Amaç: Genç bir görünüm elde etmenin en temel koşullarından biri iyi bir cilde sahip olmaktır. Cilt kalitesini artırmaya yönelik çalışmalara ideal sonuca ulaşma amacıyla her geçen gün yenileri eklenmektedir. Bu çalışmada halihazırda cilt yenilenmesi için kullanılan mikroiğneleme yöntemine kupa tedavisi eklendiğinde mikroiğnelemenin etkilerine katkısının olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışma sonuçlarında olumlu katkı çıkması halinde mikroiğneleme tedavisine eklenebilecek ve klinik anlamda daha iyi sonuçlar alınabilecek bir yöntem elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cildin Yapısı ve Fizyolojisi

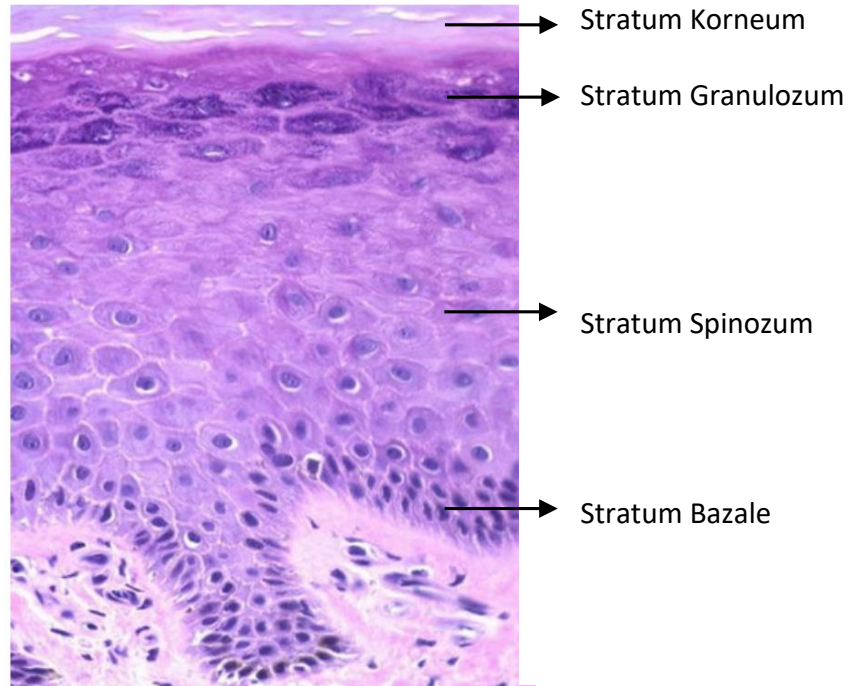
Cilt vücudumuzu tamamen kaplayan ve gençliği yansıtan en önemli ve en büyük organımızdır [23]. Yaklaşık 1,8 m² alan kaplar ve vücut ağırlığının %16'sını oluşturur. Zararlı yabancı mikroorganizmalardan vücudu korumak, vücut ısını ayarlamak gibi çok çeşitli görevleri olan cilt ayrıca gençliğin de en önemli göstergesidir. Cilt ayrıca kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi ek birçok yapıya da ev sahipliği yapar.

Cilt üç tabakadan oluşur: Epidermis, dermis ve hipodermis (Şekil 1) [24]. Epidermis tabakası ektodermden, dermis ise mezodermden köken alır. Dermis altında ise hipodermis yer alır.



Şekil 1: Cildin Tabakaları (A.D.A.M. Education, Atlanta, GA. Copyright 2011 A.D.A.M., Inc.)

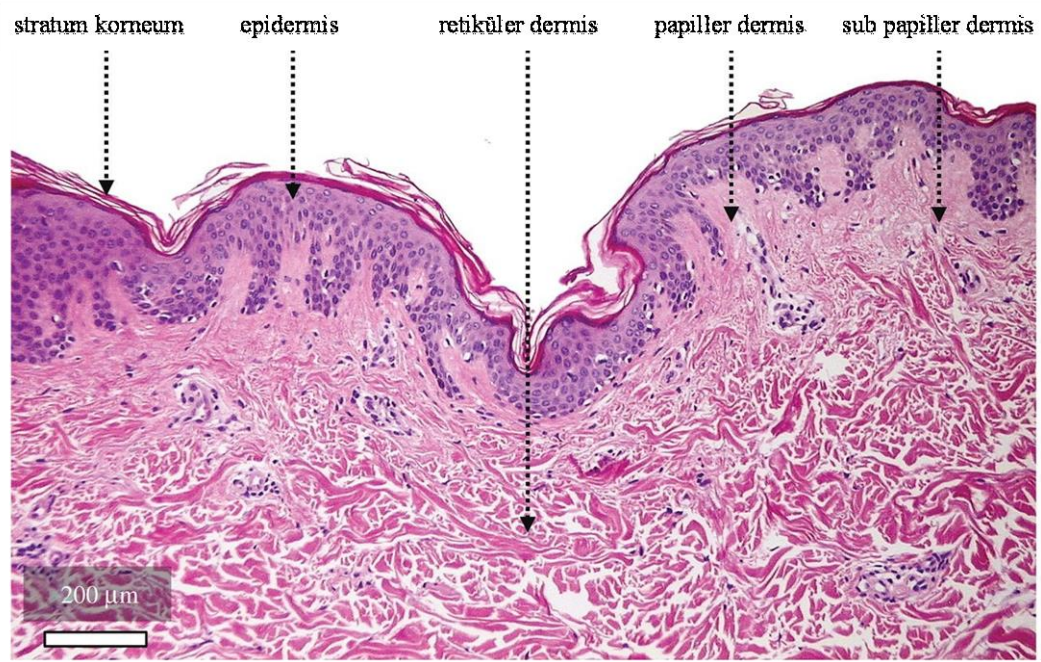
Epidermis en dış tabaka olup 5 kısımdan oluşur (Şekil 2). Epidermis tabakasının majör hücresi keratinositlerdir. Bu hücreler keratin üretiminden sorumludur. Keratinositler stratum bazalede yer alan bazal hücreler tarafından üretilir ve yüzeyel tabakaya doğru ilerler. Bazal tabakadan epidermis yüzeyine keratinositlerin göç etmesiyle keratinizasyon denen süreç oluşur [25]. Epidermin tabakaları da keratinositlerin olgunlaşma evrelerini temsil eder. Bu olgunlaşma süreci hücre ölümüyle sonuçlanır ve bu olaya terminal differansiasyon adı verilir [26]. Keratinizasyon yaklaşık 2 hafta kadar sürer ve keratinleşen ölü hücreler 2 hafta civarında stratum corneumda kaldıktan sonra dökülürler. Tüm bu süreç ortalama 1 ayda tamamlanır. Keratinositler dışında Merkel hücreleri, Langerhans hücreleri ve melanositler de epidermiste yer alan diğer hücrelerdir.



Şekil 2: Epiderminin Tabakaları (Khavkin, J. and D.A. Ellis, Aging skin: Histology, physiology, and pathology. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011)

Epidermis altında dermis yer alır. Dermis cildin ağırlığını oluşturur ve cildin esnekliğini, elastikiyetini ve gerilme kuvvetini sağlar [27]. Dermiste sinir ve damar yapıları, epidermal ek yapılar, fibroblastlar, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Fibroblastlar dermisin ana hücresidir ve kolajen, elastik fibrilleri ve asit mukopolisakkaridlerden oluşan dermisin ekstrasfibriller matriksini sentezlerler. Kolajen deriye direnç sağlarken elastik fibriller derinin elastikiyetini sağlarlar. Dermisi oluşturan temel protein kolajen olup en yoğun bulunan Tip-1 kolajendir. Tip 4 kolajen ise bazal membranda bulunur. Cildin kuru ağırlığının %70'ini kolajen oluşturur [26]. Deri direncini sağlayan temel proteindir ve vücutta en çok bulunan proteindir.

Dermis; papiller dermis ve retiküler dermis olarak iki tabakadan oluşur (Şekil 3). Papiller dermis epidermise doğru girintiler oluşturan tabakadır. Papiller dermiste ince kolajen lifler düzensiz bir şekilde bulunurken retiküler dermiste kalın kolajen lifler deri yüzeyine paralel olacak şekilde yerleşmişlerdir. Dermal damarlar ise iki plexus ve bunların birbirleriyle olan bağlantısından oluşur. Yüzeyel plexus papiller ve retiküler dermis sınırında bulunur. Epidermiste damar bulunmadığı için epidermal beslenme yüzeyel plexustan difüzyonla gerçekleşir. Derin plexus ise dermis hipodermis sınırında bulunur.



Şekil 3: Dermisin tabakaları (Limbert, G., Mathematical and computational modelling of skin biophysics: A review. Proc. Royal Soc. A UK, 2017)

Termal regülasyon pleksuslar arasındaki şantlar yoluyla sağlanır. Sıcak havalarda vücut ısını düşürmek için derin ve yüzeysel pleksuslar arasındaki şantlar genişler ve kan akımı artar. Bu sayede vücudun ısı kaybı artırılır. Soğuk havalarda ise şantlar kapanır ve kan akımı azaltılarak ısı kaybı en aza indirilmeye çalışılır. Dermiste ayrıca birçok duyu siniri de bulunur. Bunlar dokunma, titreşim, ağrı ve ısı gibi birçok duyunun iletiminde rol alırlar. Ayrıca erektor pili kasının uyarılmasını sağlayan otonom motor sinirler de mevcuttur.

Hipodermis embriyolojik olarak 5. ayın sonuna doğru yağ hücrelerinin cilt altı dokuda gelişmesiyle oluşur. Ana hücre adipositlerdir [28]. Hipodermisteki yağ miktarı bulunan cilt bölgesine göre farklılık gösterir. Bu yağ hücreleri bir endokrin

aygıt olarak görev alır ve enerji deposu işlevi görür. Hipodermiste yağ hücreleri çeşitli enzimlerle östrojen ve leptin gibi hormonların üretimini sağlarlar [26].

Epidermal uzantılar ise kıllar, ekrin ve apokrin ter bezleri, kanallar, tırnak ve piloseböz ünitelerdir.

2.2. Cilt Yaşlanması ve Cilt Gençleştirme

Cilt yaşlanması intrensek ve ekstrensek bir süreçtir. İntrensek yaşlanma genetik bir durum olup kaçınılmazdır. Laksitede ve kırışıklıklarda artış olarak görülür. Histolojik olarak değerlendirildiğinde dermoepidermal bileşkede düzleşme ve epidermal kalınlıkta azalma görülür [29]. Dermoepidermal bileşkedeki düzleşme cilt frajilitesini artırır. Diğer taraftan düzleşmeye bağlı temas eden yüzey alanının azalmasıyla dermis ve epidermis arasında gerekli maddelerin transferi de azalır. Fibroblast sayısının azalması dermis atrofisine neden olur. Subdermal yağ doku da atrofiye uğrar. Kolajen liflerin çap ve sayısı azalır. Tip 1/Tip 3 kolajen oranı ise azalır.

Ekstrensek yaşlanma sebeplerine bakılacak olursa en önemli etken olarak karşımıza güneş maruziyeti çıkmaktadır. Klinik değerlendirmede ciltte kuruluk, kırışıklık, düzensiz pigmentasyon, elastikiyet kaybı ve telenjiektazi gibi bulgular görülür. Histolojik değerlendirmede ise dermoepidermal bileşkenin hemen altında elsatın fiberlerinin biriktiği elastoz görülür. Epidermal atrofi, kolajen ve elastin liflerin fragmentasyonu da yine cilt yaşlanmasının bulgularındandır [30].

Cilt yaşlanmasında kolajende meydana gelen değişiklikler önemli bir role sahiptir. Dermal kolajen gençlerde iyi organize durumdadır ve elastik lifler sayesinde istirahat durumuna geri döner [31]. Cilt yaşlandıkça kolajen demetlerinin yoğunluğu artar fakat kolajen düzensiz, parçalanabilir ve daha az çözünür hale gelir [32, 33]. Genç ciltte dermal kolajenin %80'ini Tip 1 kolajen oluştururken Tip 3 kolajenin oranı %15'tir. Yaşlanmayla birlikte Tip 1 kolajende azalma görülür ve Tip1/Tip3 kolajen oranı düşer [32, 34].

Cilt gençleştirmesi seçeneklerine bakıldığında çeşitli dolgu maddeleriyle eksik kısımların tamamlanması ve cildin ihtiyacı olan hidrasyonun sağlanması bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanısıra lazerler, kimyasal-fiziksel peeling uygulamaları ile cildin yüzeyel tabakasının soyulması veya cildin belli katmanlarının uyarılmasıyla cilt yenilenme hızının artırılması hedeflenmektedir. Mikroığneleme ise görece daha yeni bir uygulama olup epidermiste oluşturulan mikrodelikler ile perkütan kolajen indüksiyonu sağlamaktadır.

2.3. Mikroığneleme

Mikroığneleme ya da diğer adıyla mikroporasyon iğneler yardımıyla cilt üzerinde mikrodelikler oluşturarak mekanik bir uyarı sağlayan ve bu sayede ciltte inflamasyonu tetikleyen bir tedavi çeşididir. Cilt gençleştirmede son yıllarda popülaritesini artırarak sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

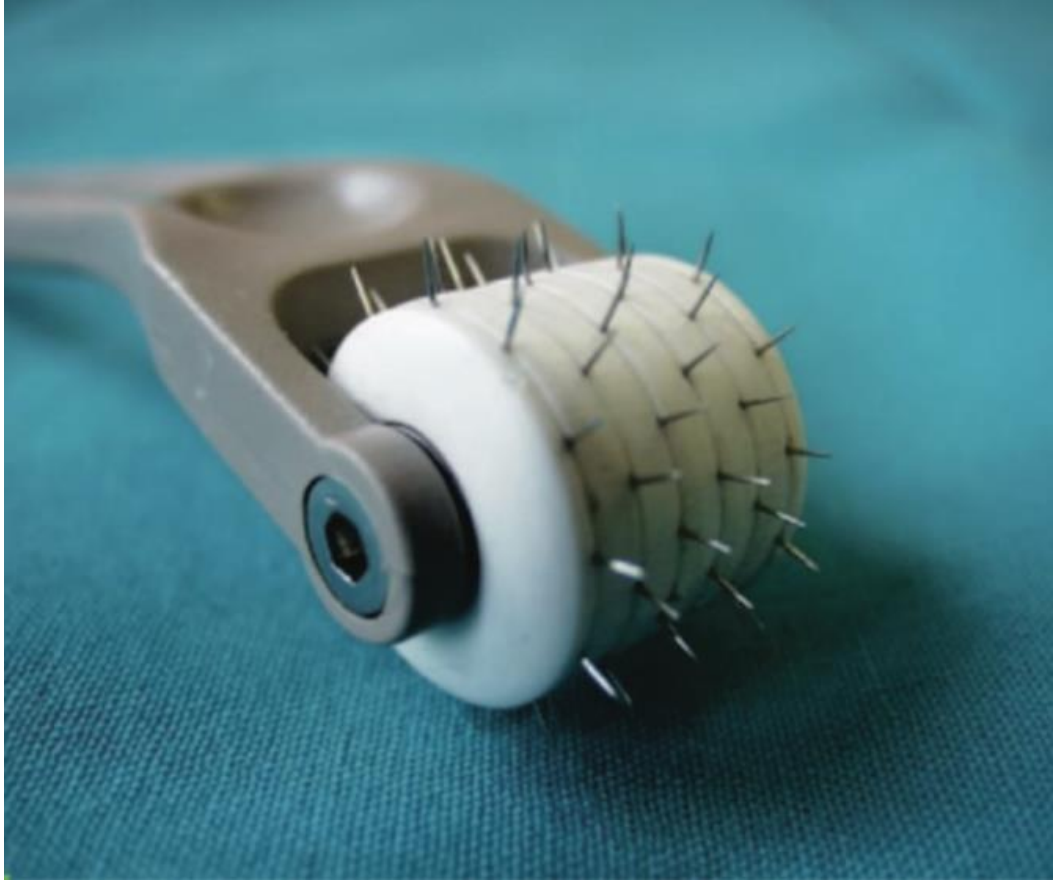
2.3.1. Mikroignelemenin tarihçesi

1992'de Camirand ve ark. İspanya'da gerçekleştirilen 10. Uluslararası Plastik Cerrahi Kongresi'nde Facelift operasyonu sonrası hipokromik skar oluşan hastalarına dövme tabancası ile skar düzeltme işlemi yaptıktan sonra geç dönemde dövme tabancasının iğnesi sayesinde skarda olumlu sonuçlar aldıklarını sunmuşlar ardından 1997'de ise bunu makale olarak yayınlamışlardır [35].

1995 yılında Orentreich ve ark. subcision olarak tanımladıkları yöntemle skar olan bölgelerde iğne ile cilt altına geçip skar altına ulaşarak iğnenin sivri ucuyla subkutiküler kesiler yaparak skarlarda belirgin iyileşme elde ettiklerini yayınlamışlardır [36].

1999 yılında Fernandes Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen Uluslararası Plastik Cerrahi Kongresi'nde lazer ile cilt yenilenmesine alternatif olarak geliştirdiği, günümüzde kullanılan mikroignelemeyi tanımlayan tekniğini sunmuş ve 2002 yılında ise yayınlamıştır. Bu sayede PCI yaygın bir şekilde kullanılmaya ve tartışılmaya başlanmıştır [18].

İlerleyen yıllarda cihaz daha da geliştirilerek çeşitli boyutlarda ve sayıda iğnelerle birçok cihaz üretilmiş birçok çalışma ile cilt yenilenmesinde ve skar iyileşmesinde belirgin faydaları ortaya konmuştur [13, 14, 17-19, 22, 37, 38]. İğneler paslanmaz çelik, titanyum, seramik, cam, silikon veya polimerik materyalden üretilmektedir [39]. Şekil 4'te ilk üretilen cihazlardan bir örnek gösterilmiştir.



Şekil 4: Mikroğneleme Cihazı

The Environ Medical Roll-CIT (Vivida-SA cc, Renaissance Body Science Institute, Cape Town, South Africa) (Aust, M.C., et al., Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. Plast Reconstr Surg, 2008)

Silindir çapı, iğne sayısı ve iğne kalınlığına göre piyasada çok fazla ticari örneği mevcuttur. İğne kalınlığı ve uzunluğuna göre kullanım alanları değişmekle birlikte sağlık profesyonelleri haricinde hastalar tarafından da kullanılabilen mikroğneleme cihazları genelde 0.15 mm ve daha kısa iğne uzunluğuna sahiptir. Bunun dışında 0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm ve 2.0 mm boyunda iğneler kullanılmaktadır. Dermaroller® ise mikroğneleme alet üreticilerinden biri olup piyasada daha çok kullanılan jenerik ismidir. Silindirik uygulama cihazlarının dışında kalem şeklinde olan cihazlar da mevcuttur.

Mikroiğneleme lokal anestezi altında yapılabilir. Uygulama yapılacak bölge topikal aneztezik ajanlarla, infiltrasyonla veya sinir bloklarıyla uyuşturulabilir. Ardından uygulama alanında gerekli sterilazyon sağlanır ve silindirik cihaz yardımıyla yatay, dikey ve çapraz olacak şekilde her yön için 15-20 kez uygulama gerçekleştirilir. Uygulama sonrası ciddi bir kanama görülmez, peteşiyel kanamaların olması normaldir. Şekil 5'te uygulama örneği gösterilmiştir.

2.3.2. Mikroiğnelemenin etki mekanizması

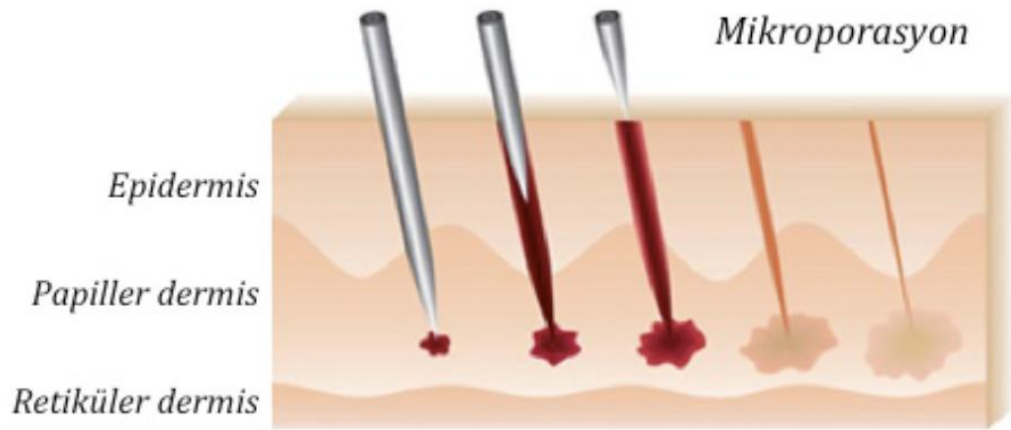
Mikroiğnelemenin temel etki mekanizması PCI'dır. Mikroiğneleme sonrası uygulama bölgesindeki dermiste iğneler sayesinde binlerce mikro yara oluşturulur. Bu sayede inflamasyon tetiklenerek PCI sağlanır. Şekil 6'da etki mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.

Oluşturulan bu mikroyaralar yara iyileşmesinde inflamatuvar fazı tetikleyerek çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur [13]. Bunlara örnek olarak Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF) α ve β gösterilebilir. Tüm bu uyaranlar fibroblastları tetikleyerek dermoepidermal bileşke altında kolajen üretiminin artmasına neden olur [40].



Şekil 5: Mikroğnelemenin hasta üzerinde uygulanması

Aust, M.C., et al., *Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity*. Plast Reconstr Surg, 2008.



Şekil 6: Mikroğnelemenin şematik görünümü

Aust, M.C., et al., *Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity*. Plast Reconstr Surg, 2008.

Mikroiğneleme ile PCI'nin avantajları [18]

- Ciltte kalıcı hasar oluşturmaması
- Daha kalın bir cilt elde edilmesi
- Kısa iyileşme süresi
- Laser tedavilerine göre daha ucuz olması
- Ciltte fotosensitivite oluşturmaması
- Lazer tedavisi sonrası veya çok ince ciltlerde kullanılabilmesi
- Telenjektazi tedavisinde etkili olması
- Özel tasarlanmış cihazı sayesinde kolay uygulanabilmesi
- Topikal anestezi altında uygulanabilmesi

Mikroiğneleme ile PCI'nin dezavantajları [18]

- Kan ile temas riski
- Lazer tedavilerine göre daha az yoğunlukta kolajen birikimi ve daha uzun süren tedavi süreci
- Dövme tabancası ile kullanıldığında agresif kullanıma bağlı skar oluşma riski

Mikroiğneleme ile benzer etkiye sahip lazer ve peeling uygulamalarının epidermise ve bazal membrana hasar verdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [41-43]. Bu hasarın bir sonucu olan hiperpigmentasyonun mikroiğnelemede görülmediği gösterilmiştir [22].

2.3.3.Mikroiğnelemenin kullanım alanları

2002 yılında Fernandes güncel tedavi metodunu yayınladığında aşağıda sıralanan alanlarda bu yöntemin etkili olduğunu ortaya koymuştur [18]:

- Yüz yaşlanmasının erken evrelerinde cilt sıkılığının geri kazanılması.
Genelde cerrahi işlemde korkan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca kollar, karın, uyluk ve kalça bölgelerine de PCI tedavisi uygulanabilir.
- İnce kırışıklıkların giderilmesi.
- Akne skarlarında dermabrazyon yerine kullanılabilir. Cilt kalınlaşır ve dermabrazyona göre daha iyi sonuçlar alınır.
- Lazer tedavilerinin yerine kullanılabilir.
- Açık renkte iyileşmiş skarlara daha iyi bir ton sağlamak amacıyla kullanılabilir.

İlerleyen yıllarda ise birçok yeni kullanım alanı ortaya çıkmıştır. Günümüzde mikroiğneleme yöntemi sadece PCI tedavisi amacıyla kullanılmamaktadır. Atrofik akne skarlarında, melazmada, yanık skarlarında, aktinik keratozda, androjenik alopesi ve hiperhidrosis vakalarında kullanımı ve etkileriyle ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur [44-51]. Oluşturduğu mikrodelikler sayesinde transdermal ilaç emilimini artırmak amacıyla da kullanımı yaygınlaşmıştır. Bunun yanı sıra mezoterapi ürünlerinin de emilimini hem hızlandırmakta hem artırmaktadır. Topikal ilaçların kullanılacağı bölgeye mikroiğneleme yapılabildiği gibi yeni geliştirilen bazı ilaçlar da dış kılıfında mikroiğneler olacak şekilde tasarlanmaya başlanmıştır [52]. Bu sayede ilaçlar cilde

yapıştırılarak hızlı bir şekilde ayrıca mikroiğnelemeye gerek kalmadan kullanılmaktadır. Bu kılıflarda bulunan mikroiğnelerin şekilleri nano düzeyde tasarlanarak ilaç emilim hızı istenen seviyeye getirilebilmektedir.

2.4. Kupa Tedavisi

Kupa tedavisi farklı boyutlarda olabilen kupa veya kavanoz şeklindeki aparatlarla uygulanan ve uygulama alanında negatif basınç yaratan bir alternatif tıp yöntemidir. Geçmiş dönemlerde boynuz, çömlek, bambu gibi doğal materyallerle uygulanırken günümüzde endüstriyel olarak bu işlem için özel üretilmiş cam veya plastik kaplarla uygulanmaktadır. Şekil 7'de yaş kupa tedavisinin uygulanması gösterilmiştir.



Şekil 7: Yaş kupa tedavisi

2.4.1. Kupa tedavisinin tarihçesi

Kupa tedavisinin kökeni ile ilgili tartışmalar olmakla birlikte literatürde bulunan kaynaklara göre ilk olarak yaklaşık 5500 yıl önce M.Ö. 3500'lerde Asurlular hayvan boynuzları ve bambu kamışları kullanarak kupa tedavisi uygulamışlardır [53]. Geleneksel Çin tıbbında da önemli bir yeri olan kupa tedavisinin yaklaşık 2000 yıl öncesine dayanan bir metod olduğu gösterilmiştir [54]. Kupa tedavisi literatürde değişik isimlerle yer alabilmektedir. Hacamat ve Al-hijamah sık kullanılan diğer adlarıdır. Geçmiş dönemlerde polistemi, başağrısı, migren ve ilaç intoksikasyonlarında kullanılmıştır.

Kupa tedavisi Antik Mısır'da bilinen en eski tıbbi tedavilerden olup, birçok antik medeniyetten önce Mısırlılar'ın bu yöntemi kullandığı gösterilmiştir. En eski yazılı belge M.Ö. 3300'lerde Makedonya'dadır [55]. Antik Mısır'da ünlü papirüslerde 3500 yıl öncesinde M.Ö. 1550'lerde kupa tedavisinden bahsedilmektedir. Bu papirüslerde eski Mısır tapınaklarında kupa tedavisinin ileri düzeyde uygulandığı gösterilmektedir. Kupa tedavisi Antik Yunan'da da kullanılmaktadır [56, 57].

M.Ö. 400'lerde Herodotus antik Mısır'da baş ağrısı, iştahsızlık, sindirim problemleri, abse boşaltılması ve narkolpesi gibi birçok hastalıkta hem yaş hem de kuru kupa uygulamalarının doktorlar tarafından uygulandığından bahsetmiştir [58].

Yine çeşitli kaynaklarda M.Ö. 1500'lerde Hindistan'da kupa tedavisinden bahsedilmektedir. Ünlü Türk düşünürlerden İbn-i Sina da yine kupa tedavisinin faydalarından bahsetmiştir [55].

Kupa tedavisi için kullanılan diğ er ad olan Al-hijama ise Arapça'da "Eski haline geri getirme" anlamına gelmektedir.

Son döneme bakılacak olursa; tüm dünyada gittikçe popülaritesini artıran kupa tedavisi Almanya, Norveç, Danimarka, Mısır, Hindistan,  in ve diğ er birçok ülkede uygulanmaktadır.  in 1950'den beri kupa tedavisini hastanelerde resmi bir tedavi yöntemi olarak uygulamaktadır [15]. Norveç ve Danimarka gibi ülkeler bu tedaviyi kendi geleneksel sağlık sistemlerine alternatif- destekleyici tıp olarak ekleme gayreti içindedirler [59]. Amerika Birleşik Devletleri'nde de kupa tedavisi ve diğ er alternatif- destekleyici tıp uygulamaları gün geçtikçe artmaktadır [60].

2.4.2. Kupa tedavisinin türleri ve uygulanması

Her toplumda farklı şekillerde uygulansa da temelde iki farklı yöntem yer almaktadır. Bunlardan ilki kuru kupa uygulamasıdır. Kuru kupa yönteminde sadece negatif basınç uygulanmaktadır. Diğ er uygulama yöntemi ise ya  kupa uygulaması olup, kupa uygulamadan önce uygulanacak bölgede insizyonlar oluşturup daha sonra kupa ile negatif basınç uygulaması gerçekleştirilir.

2 temel uygulama dışında birçok kupa uygulama yöntemi daha vardır. Hareketli kupa, İğne kupa, Su kupa, Sıcak kupa ve Herbal kupa diğ er bazı kupa uygulama  e itleridir [16].

Yaş kupa tedavisinde uygulama basamaklarına göre de 2 farklı yaklaşım mevcuttur. Bunlardan ilkinde, toplamda 5 basamaklı bir işlem gerçekleştirilmektedir. İlk olarak uygulama alanı kalemle işaretlenmekte, sterilizasyon sağlanmakta ardından bistüri ile ciltteki işaretli alanda yaklaşık 2 mm derinlikte olacak şekilde insizyonlar oluşturulmaktadır. Devamında kupa uygulaması gerçekleştirilip sterilizasyonla işleme son verilmektedir [61]. Diğer yaklaşımda ise bistüri ile insizyon açılma basamağı öncesi işaretlenen alana kupa uygulaması yapıp daha sonra insizyonlar oluşturulmakta ve ardından 2. kez kupa uygulaması yapılmaktadır. İkinci metod Arap toplumlarında daha sık kullanılmaktadır. İnsizyon yapılacak bölgeye öncesinde kupa tedavisinin uygulanmasının bu bölgede konjesyonu artırdığını ve sonrasındaki basamaklarda daha etkili sonuç alındığına dair çalışmalar olduğu literatürde belirtilmektedir [15].

Kupa tedavisinde negatif basınç oluşturmak için pompa veya ateş kullanılabilir. Günümüzde genellikle elle ayarlanabilen negatif basınç oluşturan pompalar tercih edilmektedir.

Oluşturulan insizyonların dermoepidermal bileşkede bulunan yüzeysel pleksusa zarar vermeyecek şekilde sadece interstisyel sıvının çıkışına izin verecek şekilde yapılması gerekmektedir [15]. Ancak epidermal kalınlığın az olması, her kişide ve her uygulama bölgesinde farklı kalınlıkta olması nedeniyle bistüri veya benzeri kesici alet yardımıyla yapılan insizyonlarda sıklıkla yüzeysel pleksus bazen

de derin pleksus zarar görmektedir. Buna bağlı olarak kanamalar ve çeşitli enfeksiyonlar olabilmektedir.

En sık sırt bölgesine uygulanmaktadır. Sırtta her iki skapula arası, servikal bölge, omuz başları en çok tercih edilen alanlardır. Bunun dışında karın, kalça ve kulak arkası da kullanılmaktadır. Patolojinin olduğu yere veya yakın bölgelere de yapılabilir [62]. Şekil 8'de kupa tedavisi sonrası sırttaki görünüm gösterilmektedir.



Şekil 8: Kupa tedavisi sonrası cilt görünümü

Qasim Ali Al-Rubaye, K., The Clinical and Histological Skin Changes After the Cupping Therapy (Al-Hijamah). Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 2012.

2.4.3. Kupa tedavisinin kullanım alanları

Literatür tarandığında kupa tedavisinin çok geniş bir alanda kullanıldığı görülmektedir. Temel olarak karşımıza çıkan kullanım alanı kronik ağrı durumlarıdır. Aşağıda sıralanan hastalıklarda kullanıldığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur [15, 63-66].

- Hipertansiyon
- Osteoartrit
- Migren
- Selülit
- Kalp yetmezliği
- Trigeminal nevralji
- Herpes zoster
- Öksürük ve astım
- Akne
- Soğuk algınlığı
- Ürtiker
- Lateral femoral kutanöz nörit
- Servikal spondilit
- Lomber patolojiler
- Mastit
- Fasyal paralizi
- Yumuşak doku travmaları
- Myofasiit

2.4.4. Kupa tedavisinin etki mekanizması

Kupa tedavisinin ilk kullanılmaya başladığı dönemlerde çeşitli doğaüstü güçler ve teolojik etkilerle faydalı olduğuna inanılsa da zamanla modern bilimsel gelişmeler ışığında altta yatan mekanizma araştırılmaya başlanmıştır [67]. Yapılan bilimsel çalışmalar kupa tedavisinin etkinliğiyle ilgili çeşitli kanıtlar ortaya koysa da günümüzde hala net bir şekilde açıklayan tek bir mekanizma bulunamamıştır. Her bir çalışmada kupa tedavisinin nasıl fayda sağladığına dair çeşitli hipotez ve teoriler ortaya konmuş ve bu hipotezlerin gerçekliği araştırılmıştır.

Kupa tedavisiyle ilgili tartışmalı olan görüşlerden biri plasebo etkisine sahip olduğunu iddia eden görüştür [63]. Bu görüş kupa tedavisinin etki mekanizmasının kanıta dayalı tıp ile net bir şekilde ortaya konulana kadar da geçerliliğini koruyacaktır.

2018 yılında Al-Bedah ve ark. literatürdeki kupa tedavisi makalelerini derleyerek etki mekanizmalarını ortaya koyan bir makale yayınlamışlardır [68]. Kupa tedavisinin kullanıldığı alanlara göre etki mekanizmaları belirlenmeye çalışılmış ve ağrı azaltıcı etki mekanizması için toplamda 3 teori öne çıkmıştır. Bunlar Ağrı-Kapı Kontrol (AKK) mekanizması, Yaygın Zararlı İnhibitör Kontrolü (YZİK) ve Refleks Bölge Teorisi (RBT)'dir [69].

AKK mekanizmasında deri ve kılcal damarların lokal hasarının nosiseptif bir uyarı oluşturduğu ve bu uyarıya bağlı olarak hem omurilik hem beyin düzeyinde nosiseptörlerin sinyal işlemlerini değiştirerek nöronal seviyede kronik ağrıyı azalttığı öne sürülmektedir [70-72].

YZİK mekanizmasında ise bir ağrı diğerini maskeler veya ağrı ağrıyı önler mantığı öne çıkmaktadır. Uzak bölgede oluşturulan küçük ağrı verici uyaranla geniş ve dinamik aralıklı nosiseptif spinal nöronlarda aktivitenin inhibe edildiği gösterilmiştir [73].

RBT'de ise organlardan kaynaklanan patolojilerde sinir sistemi üzerinden organla ilişkili dermatomda yansıyan ağrıların oluş mekanizması üzerinden hareket edilir. Buna göre cilde uygulanan kupa tedavisiyle refleks mekanizma devreye sokulmakta, ters etkiyle organlara giden kan dolaşımı artırılarak organlardaki patolojiler geriletilip ağrı azaltılmaktadır [74-77].

Anti-inflamatuar ve kan dolaşımını artırıcı etkisi ise Nitrik Oksit [78] Teorisi ile açıklanmaktadır. Buna göre kupa tedavisi ile NO endotelial hücrelerden salınmakta ve NO artışı ile antiinflamatuar süreç tetiklenmekte ve kan dolaşımı artmaktadır [79].

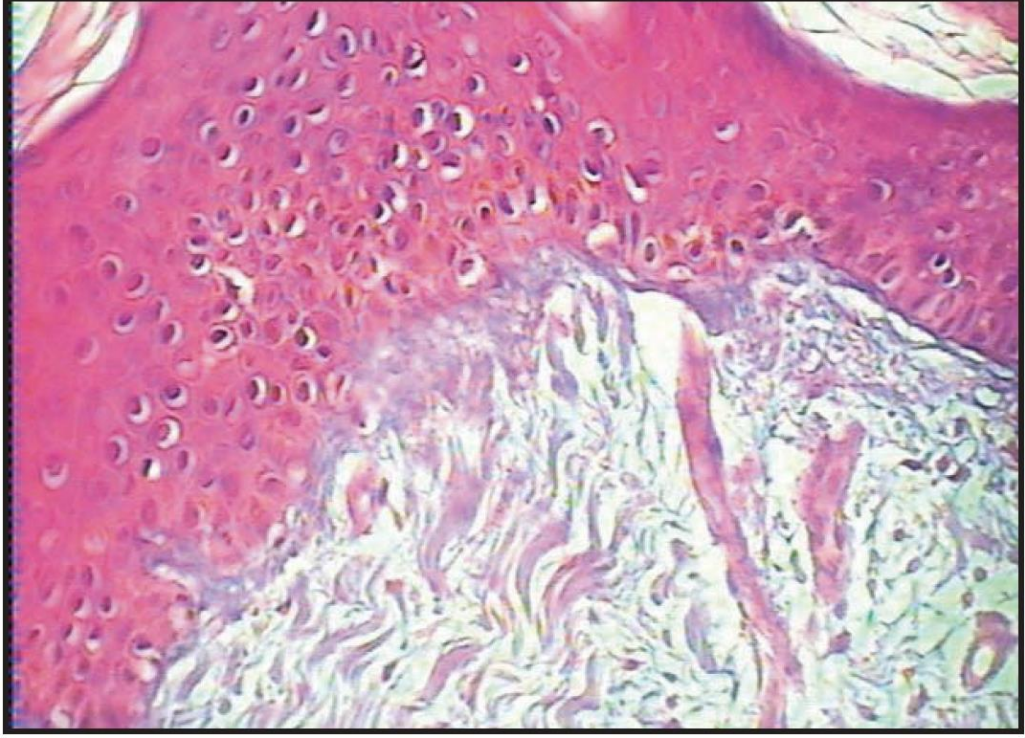
İmmünmodulasyon etki ise immün sistemi aktive etmesiyle açıklanmaktadır. Kupa uygulanması sonrası serum IgE ve IL-2 seviyelerinde düşüş, serum C3 seviyesinde ise artış tespit edilmiştir [65]. Kupa tedavisi yapay bir lokal inflamasyon oluşturarak bağışıklık sistemini uyarır. Ardından vücudun diğer savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Sonuç olarak İnterferon ve Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) gibi maddelerin seviyesini artırır.

Hematolojik etkileri ise kan detoksifikasyon teorisi (KDT) ile açıklanmıştır [68]. KDT'ye göre kupa uygulanan alandan toksik maddelerin temizlenmesi

sağlanmaktadır. Kupa tedavisi ile ortaya çıkan negatif basınç sayesinde oluşturulan insizyonlardan pürülan sıvı, eksüdasyon ve histolitik enzimlerin ürettiği toksinler vücuttan uzaklaştırılabilmektedir [80].

Kupa tedavisinin cilt üzerindeki etki mekanizmalarına bakıldığında bu konuda diğer etki mekanizmalarına göre daha az çalışmanın olduğu görülmektedir. Aslında kupa tedavisinin cilt ve cilt altı dokulara olan etkisi tüm diğer etkileriyle kıyaslandığında, mekanizması ve sonuçlarını ortaya koyma bakımından en net olan alandır.

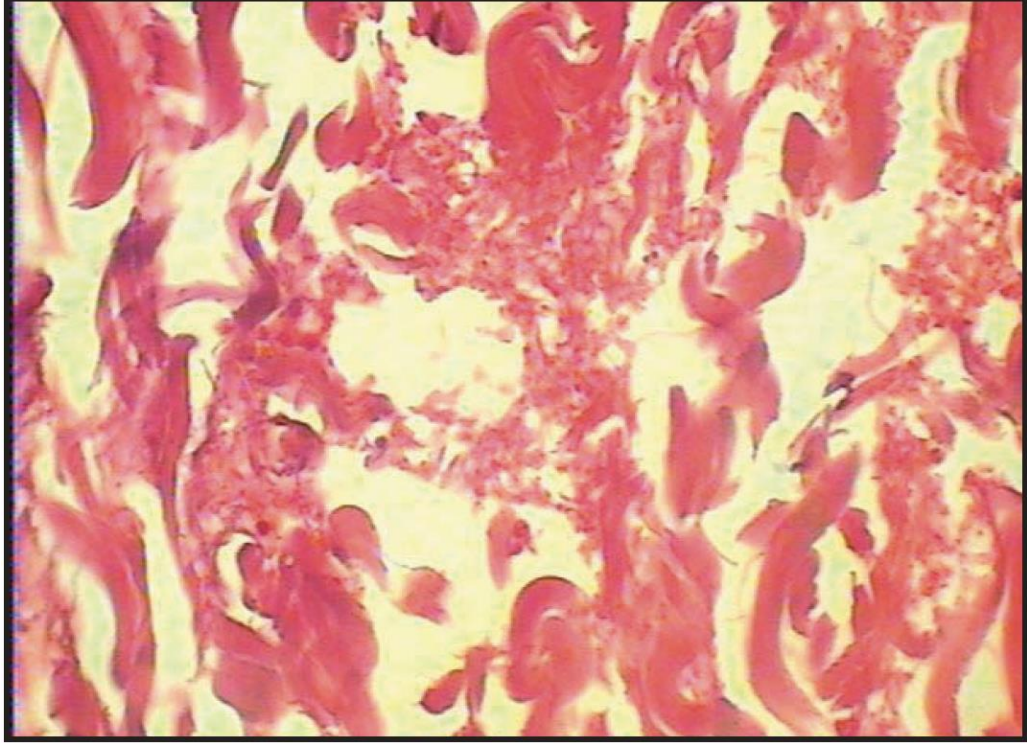
Al-Rubaye ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada hastalara kupa tedavisi uygulanması sonrası ciltteki klinik ve histolojik değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Epidermiste orta seviyede ödem ve vakuolizasyon görülürken dermiste ödem ve kanama görülmüştür [21]. Bu çalışmadaki histolojik inceleme örnekleri Şekil 9 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Kupa tedavisi sonrası epidermiste ödem ve vakualizasyon

Qasim Ali Al-Rubaye, K., The Clinical and Histological Skin Changes After the Cupping Therapy (Al-Hijamah). Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 2012.

Roostayi ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında ratlara uyguladıkları kupa tedavisinin cilt biyomekaniği üzerine etkilerini incelemişlerdir. Kupa tedavisi uygulanan bölgede cilt kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cilt katılığında ve ciltteki nihai gerim kuvvetinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür [81].



Şekil 10: Kupa tedavisi sonrası derin dermal kanama ve damarlarda rüptür

Qasim Ali Al-Rubaye, K., The Clinical and Histological Skin Changes After the Cupping Therapy (Al-Hijamah). Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 2012

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma deneysel bir araştırmadır. Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.04.2018 tarihinde **G.Ü.ET- 19.004** kod numarası ile etik kurul onayı alındı, araştırma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada toplam ağırlıkları 325 (± 25) gram olan Wistar türü dişi sıçanlar kullanıldı. Çalışmada 1 kontrol ve 4 deney olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu. Her grupta 6 adet olmak üzere toplam 30 adet deney hayvanı kullanıldı.

3.1. Gruplar ve Açıklamaları

Grup 1 kontrol grubu olup herhangi bir işlem yapılmadı.

Grup 2'de sırt bölgesi tıraşlandıktan sonra toplamda 1 seans mikroiğneleme işlemi gerçekleştirildi.

Grup 3'te sırt bölgesi tıraşlandıktan sonra 1 seans mikroiğnelemeyi takiben 15 dk boyunca aynı alana kupa tedavisi uygulandı.

Grup 4'te sırt bölgesi tıraşlandıktan sonra 3 hafta arayla aynı bölgeye toplamda 3 seans olacak şekilde mikroiğneleme işlemi gerçekleştirildi.

Grup 5'te sırt bölgesi tıraşlandıktan sonra 3 hafta arayla aynı bölgeye toplamda 3 seans olacak şekilde önce mikroiğneleme ardından kupa tedavisi uygulandı.

Tablo 1'de kontrol ve deney gruplarına uygulanan işlemler özetlenmiştir.

Tablo 1: Kontrol ve deney gruplarına uygulanan işlemler

	Hayvan Sayısı	Mikroiğneleme	Kupa Tedavisi
Grup 1 (Kontrol)	6	-	-
Grup 2 (Deney)	6	1 seans	-
Grup 3 (Deney)	6	1 seans	1 seans
Grup 4 (Deney)	6	3 seans	-
Grup 5 (Deney)	6	3 seans	3 seans

Tüm deneysel işlemler ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta olacak şekilde gerçekleştirildi. Ratlar deney öncesi ve deney süresince serbest yem ve su ile beslenerek barındırıldı. Tüm gruplar kendilerinin son seansından sonra 3 hafta takip edildi. 22. günde hayvanlar intrakardiyak kan alınarak kurban edildiler, sırt kısmında işlem uygulanan cilt örneklerinin histolojik incelemeleri yapıldı.

3.2. Mikroiğneleme Yöntemi

Çalışmada mikroiğneleme için 1.0 mm iğneli Titanium 540 needle Dermaroller (Dermacild, Turkey) kullanıldı (Şekil 11). Dermaroller üzerinde her sırada 9 adet iğne olacak şekilde 60 sırada toplam 540 iğne bulunmaktadır. Mikroiğneleme Grup 1 hariç tüm gruplara uygulandı. Grup 2 ve Grup 3'e 1 seans, Grup 4 ve Grup 5'e ise 3 hafta arayla 3 seans uygulandı.



Şekil 11: Titanium 540 Dermaroller (Dermacild, Türkiye)

Tüm işlemler intraperitoneal 45 mg/kg ketamin + 5 mg/kg xylazin enjeksiyonu uygulanarak anestezi altında gerçekleştirildi. Anesteziyi takiben rat sırtı tıraşlandı. Octenidin hidroklorür (Octenisept®, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Germany) ile antisepsi sağlandı. Ardından her seansta rat sırtında yaklaşık 5x8 cm'lik bir alana dikey, yatay ve diagonal yönlerde ve her yönde 20 kez olacak şekilde mikroiğneleme uygulandı.

Mikroiğneleme işleminin homojen bir şekilde olması için tahta dilbasacağı ile cilt kendi üzerine katlanarak cilt gerginliği sağlandı. Mikroiğneleme hangi yönde yapılıyorsa o yöne paralel şekilde tahta dil basacağı kullanıldı[40]. Şekil 13 ve Şekil 14'te uygulama şekli gösterilmiştir. Uygulama sonrası minimal peteşi görüldü. Kupa tedavisi uygulanacak gruplarda kupa tedavisine geçildi. Kupa

tedavisi uygulanmayacak gruplarda tekrar antiseptik uygulanarak işlem tamamlandı.

3.3. Kupa Tedavisi Yöntemi

Kupa tedavisini uygulama amacıyla 2 cm çaplı kupa (Altınsefa Kupa, Türkiye) kullanıldı (Şekil 12). Grup 3 ve 5'te mikroiğnelemeyi takiben kupa tedavisi uygulandı. Standardizasyonu sağlama amacıyla kupa tedavisi uygulanacak bölge sırt orta hattında, her iki kulak arka kenarından geçen hattın yaklaşık 2,5 cm posteriorunda olacak şekilde belirlendi (Şekil 15).



Şekil 12: 2 cm çaplı kupa (Altınsefa Kupa, Türkiye)

Rat cildi çok gevşek olduğu için kupa tedavisi esnasında cildin kupa içine girerek negatif basınç oluşumunu engellemesini önlemek amacıyla kartondan hazırlanan ve ortasında 2 cm çaplı boşluk olan sert materyal daha önce belirlenen uygulama noktasını ortalayacak şekilde rat sırtına dikildi (Şekil 16).

Kupa kendisi için açılan yere yerleştirildikten sonra negatif basınç oluşturan cihaz yardımıyla negatif basınç sağlandı (Şekil 17). Yaklaşık 40 mmHg negatif basınç altında 15 dk boyunca kupa tedavisi uygulandı (Şekil 18). İşlem sırasında negatif basıncın devamlılığın sağlanması için kupa kenarına jel uygulandı. İşlem sonunda kupa ve sırta dikilen karton çıkarıldı. Antiseptik solüsyon tekrar uygulandı. Tüm ratlarda işlem sonrası anestezi ihtiyacı veteriner hekimlerce değerlendirildi.

Daha önce kupa tedavisi için belirlenen alandan yaklaşık 1x1 cm'lik tam kat deri örneği her grupta yapılan son işlemi takip eden 22. günde alındı. Deri örneğinin alınmasını takiben tüm ratlardan intrakardiyak kan alınarak ötenazi uygulandı.

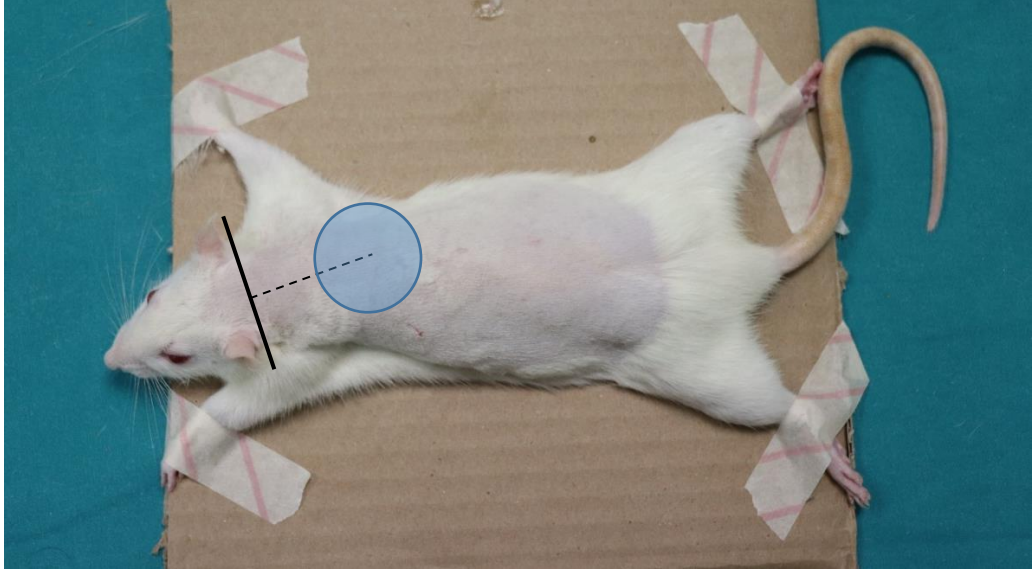
Hayvanların sırt kısmında standardize olması açısından her iki kulak posterior sınırından geçecek şekilde tasarlanan hayali çizginin orta noktasının 2,5 cm gerisinden deri örnekleri alındı.



Şekil 13: Her yere eşit şekilde mikroiğneleme yapılması amacıyla tahta dil basacağı yardımıyla cildin gerilmesi

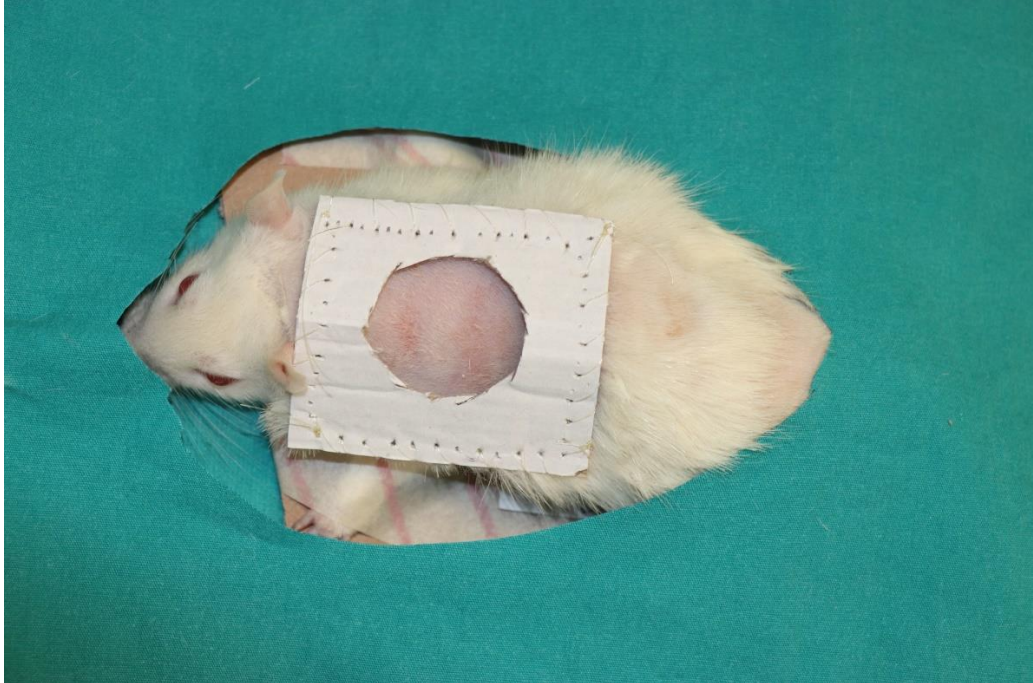


Şekil 14: Dermaroller yardımıyla mikroiğneleme uygulaması



Şekil 15: Kupa tedavisi uygulanacak yerin belirlenmesi

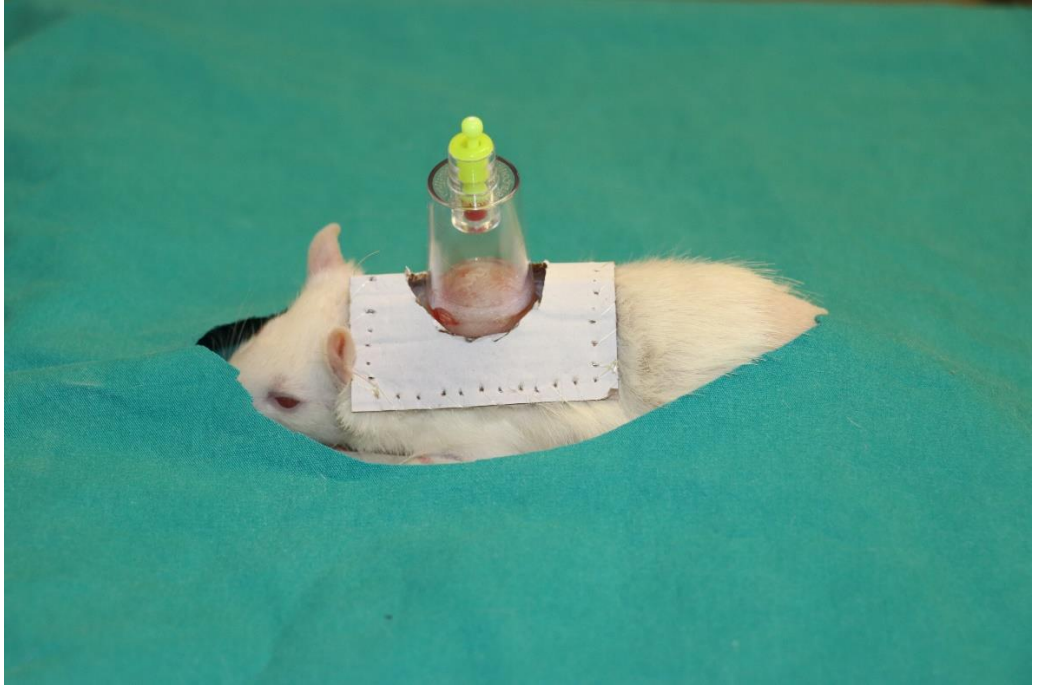
Her iki kulak posteriorundan geçen çizgi siyah çizgi, orta hatta siyah çizgiden 2,5 cm posterioruna uzanan çizgi kesikli çizgi, kupa tedavisinin yapıldığı alan mavi daire



Şekil 16: Kupa tedavisi öncesi cildin sabitlenmesi amacıyla kalın karton materyalden hazırlanan aparatın rat sırtına dikilmesi (Mikroiğneleme sonrası ciltte peteşiyel görünüm)



Şekil 17: Negatif basınç cihazı ile kupa uygulaması yapılan alandaki negatif basıncın 40 mmHg'ya sabitlenmesi



Şekil 18: 2 cm'lik kupa ile kupa tedavisinin uygulanması

3.4. Histolojik Değerlendirme

Dokular %10'luk nötral formaldehit solüsyonuna alınarak tespit edildi. Tespit işleminden sonra akarsuda yıkanarak formaldehit uzaklaştırıldı. Artan alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon gerçekleştirildi. Ksilolle şeffaflaştırılan dokular sıvı parafine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı. 56°C'lik etüvde iki saat deparafinize edilen kesitler ksilole alındı. Azalan alkol serilerinden geçirilerek suya alındı. Hematoksilenle boyanan kesitler yıkanarak fazla boya uzaklaştırıldı. Glasiyal asetik asit solüsyonuyla boyama durduruldu. Yıkanarak asit solüsyonu uzaklaştırıldı. Eozinle karşıt boyama yapıldı. Yıkanarak fazla boya uzaklaştırıldı. Artan alkol serilerinden geçirilerek ksilole alındı. Boyanan kesitler entellan yardımıyla lamelle kapatıldı. Masson'un üçlü boyaması için Masson Trichrome Stain Set (ChemBio., LOT: S250519) kullanma talimatlarına göre uygulandı:

1. Deparafinizasyon ve rehidratasyon sonrası Weigert demirli hematoksilin (A ve B solüsyonları) ile 10 dk bekletildi
2. Yıkamadan 5 dk kurutuldu.
3. Pikrik asit ile 4 dk bekletildi.
4. Distile suyla 3 sn yıkandı.
5. Gelincik kıvılcı asit fuksin ile 10 dk bekletildi.
6. Distile su ile 1 dk yıkandı.
7. Fosfotungstik asit çözeltisiyle 10 dk bekletildi.
8. Yıkamadan 5 dk kurutuldu.

9. Anilin mavisiyle 5 dk bekletildi.

10. Distile suyla yıkandı. Artan alkol serilerinden geçirilerek ksilole alındı.

Boyanan kesitler entellan yardımıyla lamelle kapatıldı.

Boyamalar sonrasında kesitler DM 4000 Leica Germany Görüntülü Analiz Sistemleriyle ve ImagJ Software ile iki kişi tarafından kör olarak değerlendirildi. Epidermis ve dermis kalınlıkları bazal membrandan dik olacak şekilde 10 farklı bölgeden ölçüldü. Aynı noktadan ölçülen iki katmanın kalınlığı birbirine bölünerek “epidermis/dermis” oranı hesaplandı.

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Polilizinli lama alınan kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra %0.05 tripsin solüsyonu ile 37°C, 20 dakika inkübe edilerek enzimatik antijen retrieval yapıldı. PBS (phosphate buffered saline) ile tripsin uzaklaştırıldı. Endojen peroksidaz aktivitesinin engellenmesi amacıyla hidrojen peroksit (TA125-HP, LOT: HP41515, Thermo Fisher Scientific) ile oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. PBSle yıkanan kesitler özgün olmayan bağlanmaların önlenmesi için Uv block solüsyonuyla (Histostain Plus Broad Spectrum, REF:859043, LOT:1954379A, Life Technologies) 10 dakika inkübe edildi. Kolajen1 (1:200, bs10423R, LOT: AH08315802) ve kolajen 3 (1:200, bs0549R, LOT: AH0092472) karşı geliştirilmiş primer antikorlarla oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. PBSle yıkanan kesitler 10 dk sekonder antikorla inkübe edildi. PBSle yıkanan kesitler streptavidin peroksidazla 10 dk inkübe edildi. DAB (ACK125, LOT:489369, scytek) ile reaksiyon geliştirildi ve hematoksilenle

zemin boyaması yapıldı. Artan alkol serisinden geçirilerek ksilole alındı. Entellanla kapatıldı.

Histokimyasal boyamalar sonrasında kesitler DM 4000 Leica Germany Görüntülü Analiz Sistemleriyle ve ImagJ Software ile iki kişi tarafından kör olarak değerlendirildi. Dermal alanda Kolajen 1 ve Kolajen 3 yüzdesi ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi SPSS 21.0 (IBM) programı ile gerçekleştirildi.

Epidermis, dermis kalınlıkları, epidermis/dermis oranı ve kolajen yüzdeleri için gruplar arasındaki farklar tek yönlü ANOVA testiyle; post hoc değerlendirmeler Tukey HSD testiyle yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Takip, Gözlem ve Makroskopik Bulgular

Tüm gruplar kendilerine uygulanan son seanstan sonra 3 hafta boyunca uygun koşullarda takip edildi. 22.günde intrakardiak kan alınarak sakrifiye edildi. Grup 5'te bir hayvan işlem sonrası 16. günde kaybedildi. Şekil 18'de kupa tedavisinden hemen sonraki görüntü yer almaktadır. Hayvanlar sakrifiye edilirken ciltte makroskopik olarak bir değişiklik gözlenmedi. Hiçbir hayvanda cilt eksizyonu bölgesinde problem saptanmadı.



Şekil 19: Kupa tedavisinin hemen sonrasında rat sırtındaki görünüm

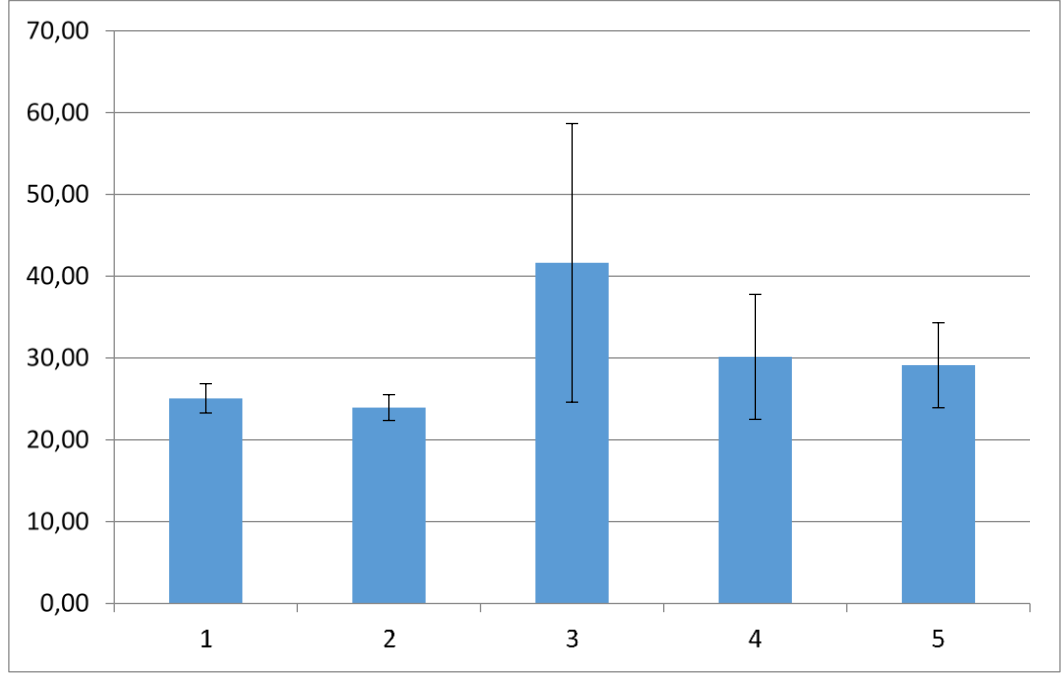
4.2. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Histolojik inceleme kesitlerinde epidermis, dermis, hipodermis ve kas katmanı izlendi. Epidermis ve dermis katmanları ölçüldü. Epidermis Kalınlığı /Dermis Kalınlığı oranı hesaplandı. Gruplar için tanımlayıcı istatistikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Grupların epidermis, dermis kalınlıkları ve epidermis/deermis oranları ile ilgili tanımlayıcı istatistikler

	Grup	En küçük	En büyük	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	N
EPİDERMİS KALINLIĞI	1	22,3	27,40	24,9156	25,0719	1,78422	6
	2	21,7	25,7	24,5	23,933333	1,5832456	6
	3	20,8	63,1	41,45	41,633333	17,038036	6
	4	23,8	45	27,3409	30,140909	7,638536	6
	5	25,1	37,1	26	29,12	5,1944201	5
DERMİS KALINLIĞI	1	571,1	779,29	623,2727	647,6496	77,1087	6
	2	713	1268,8	833,95	904,58333	201,1182	6
	3	817,90	1730,7	939,80	1059,4667	340,7374	6
	4	516,8	862,27273	729,4	720,28333	112,40556	6
	5	812,1	1173	1032,9	1002,52	132,8246	5
EPİDERMİS/DERMİS	1	0,03	0,04	0,0396	0,0391	0,00452	6
	2	0,02	0,03	0,0294	0,0274	0,00537	6
	3	0,02	0,07	0,0407	0,0425	0,02189	6
	4	0,03	0,06	0,0401	0,0424	0,01096	6
	5	0,02	0,04	0,0270	0,0292	0,00472	5

Epidermis Kalınlığı: Epidermis kalınlığı ortalaması en yüksek Grup 3'te (41,63) en düşük ise Grup 2'de (23,93) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026). Grup 1, Grup 4 ve Grup 5 ortalamaları sırasıyla 25,07, 30,14 ve 29,12 olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.016). Şekil 20'de grupların ortalama değerleri grafik olarak gösterilmiştir. Anlamlı fark bulunan grupların istatistikleri Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.



Şekil 20: Epidermis kalınlığını (µm) gösteren grafik (Ortalama ± Standart sapma)

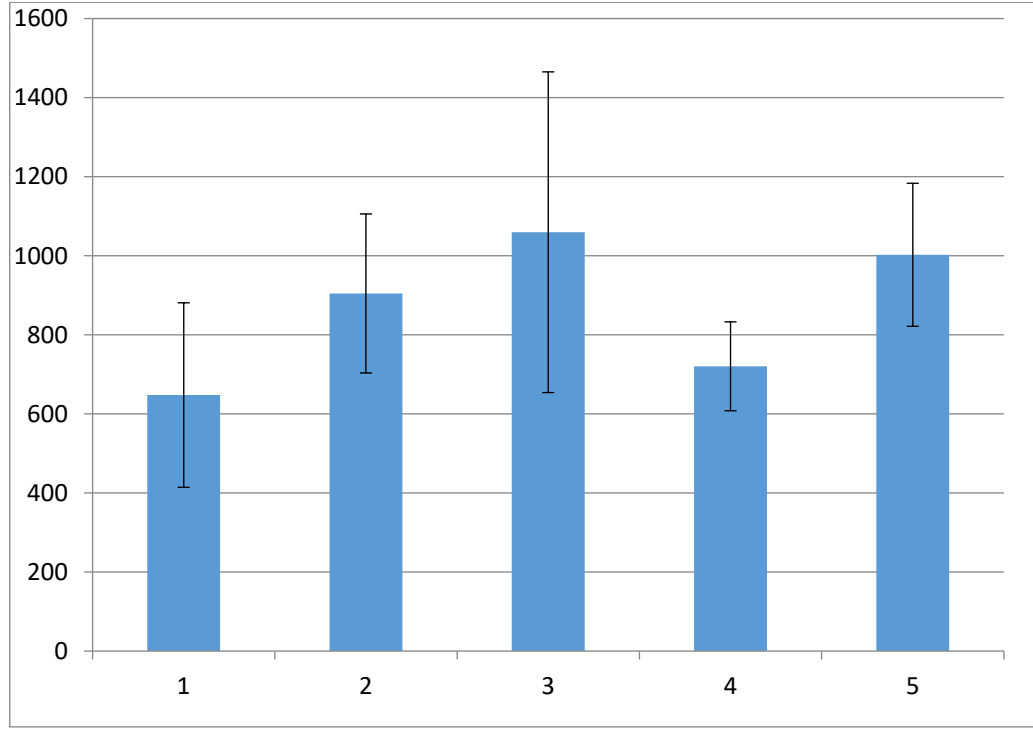
Tablo 3: Grup 1'in epidermis kalınlığının diğer grupların epidermis kalınlıkları ile karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 1	Grup 2	0.999
	Grup 3	0.026
	Grup 4	0.856
	Grup 5	0.941

Tablo 4: Grup 2'nin epidermis kalınlığının diğer grupların epidermis kalınlıkları karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 2	Grup 1	0.999
	Grup 3	0.016
	Grup 4	0.743
	Grup 5	0.867

Dermis Kalınlığı: Dermis kalınlığı ortalaması en yüksek Grup 3'te (1059,46), en düşük ise Grup 1'de (647,64) ölçüldü. Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 ortalamaları sırasıyla 904,58, 720,28 ve 1002,52 olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,012$). Grup1 ve Grup 5 arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,049$). Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,049$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Şekil 21'de grupların ortalama değerleri gösterilmiştir. Anlamlı fark bulunan gruplar Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 21: Dermis kalınlığını (µm) gösteren grafik (Ortalama ± Standart sapma)

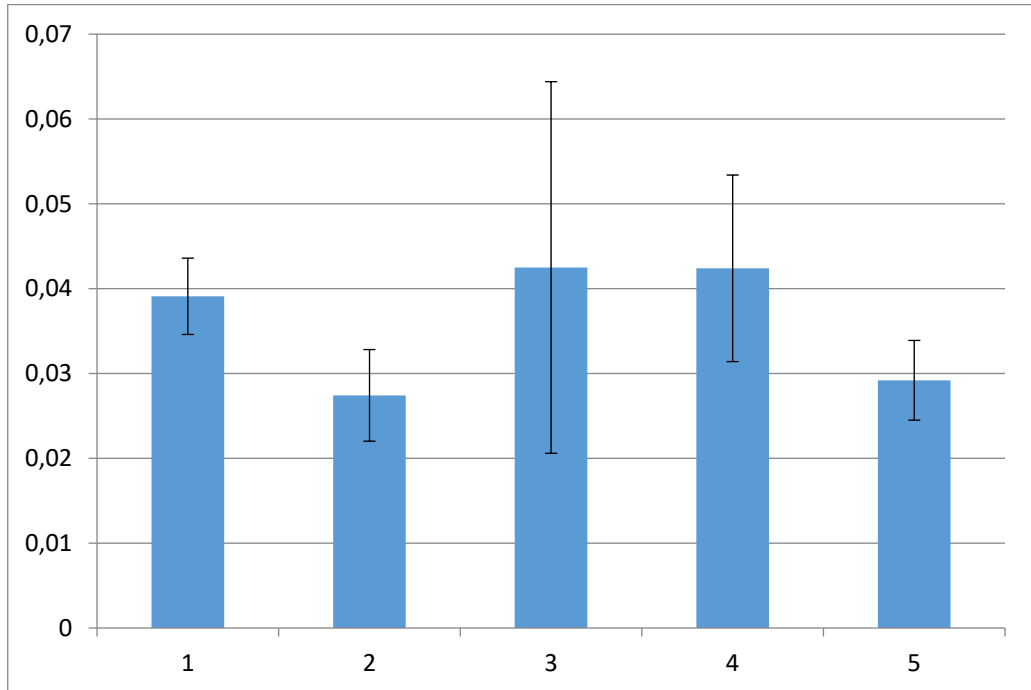
Tablo 5: Grup 1'in dermis kalınlığının diğer grupların diğer grupların dermis kalınlıkları ile karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 1	Grup 2	0.199
	Grup 3	0.012
	Grup 4	0.968
	Grup 5	0.049

Tablo 6: Grup 3'ün dermis kalınlığının diğer grupların dermis kalınlıkları ile karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 3	Grup 1	0.012
	Grup 2	0.663
	Grup 4	0.049
	Grup 5	0.989

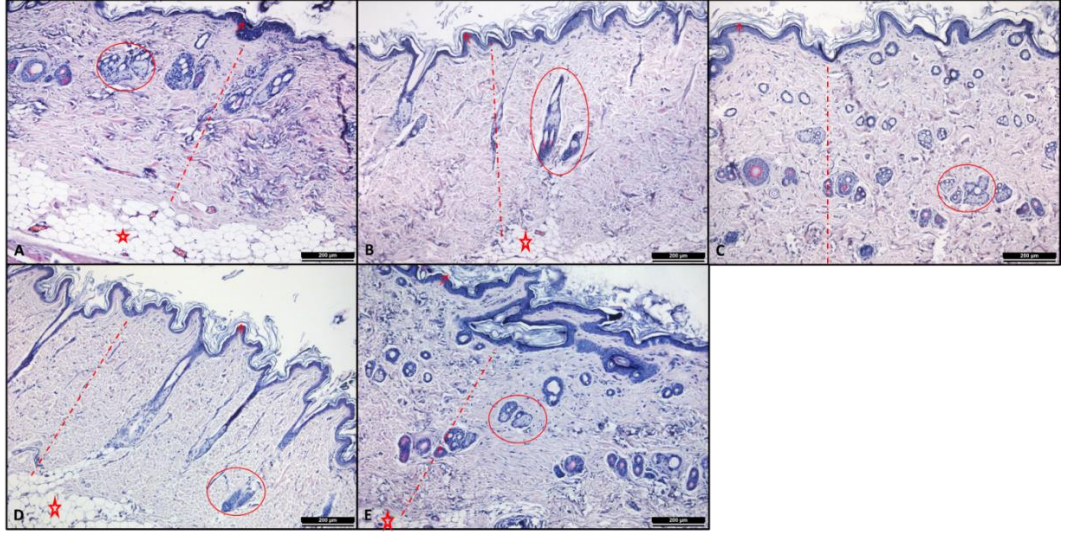
Epidermis/Dermis Oranı: Epidermis/Dermis ortalaması en yüksek Grup 3'te (0,042), en düşük ise Grup 2'de (0,027) olarak hesaplandı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Şekil 22'de grupların ortalama değerleri gösterilmiştir.



Şekil 22: "Epidermis Kalınlığı / Dermis kalınlığı"nı gösteren grafik (Ortalama ± Standart sapma)

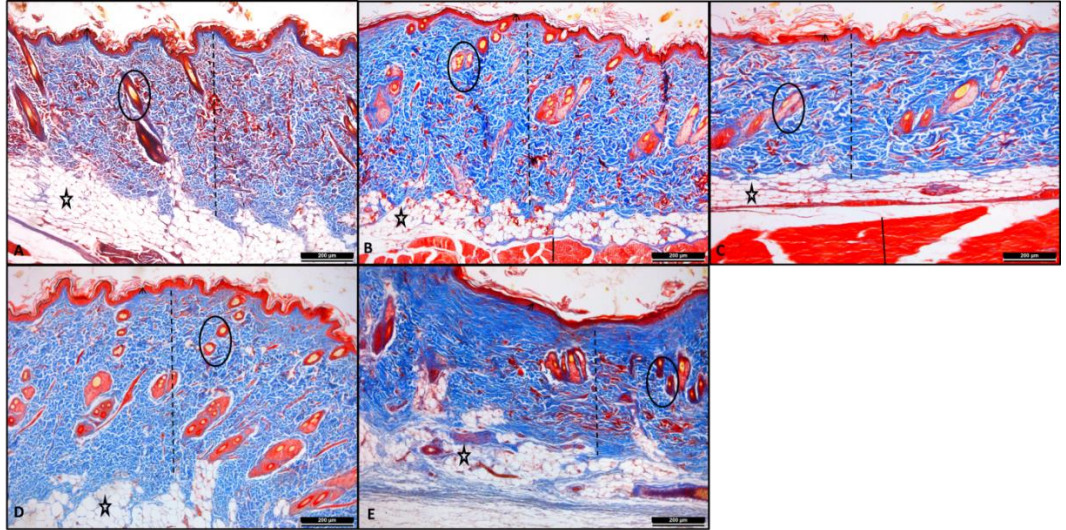
Hematoksilen eozin boyama ile ilgili örnekler Şekil 23'te gösterilmiştir.

Masson'un üçlü boyaması ile ilgili örnekler ise Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 23: Hematoksilen eozin boyamasına ilişkin örnekler

A:Grup 1, B:Grup 2, C:Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5. Epidermis ok, dermis kesikli çizgi, hipodermis yıldız işaretleriyle gösterilmiş, kıl folikülleri yuvarlak içine alınmıştır.



Şekil 24: Masson'un üçlü boyamasına ilişkin örnekler

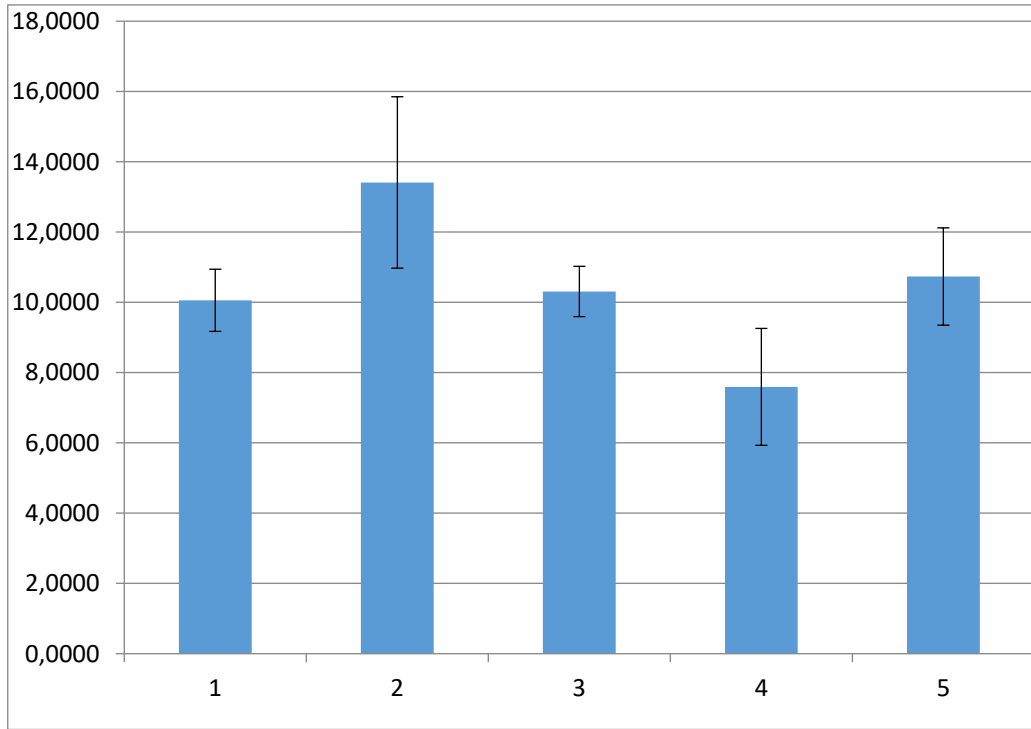
A:Grup 1, B:Grup 2, C:Grup 3, D: Grup 4, E: Grup 5. Epidermis ok, dermis kesikli çizgi, hipodermis yıldız işaretleriyle gösterilmiş, kıl folikülleri yuvarlak içine alınmıştır.

İmmünohistokimyasal inceleme kesitlerinde dermis katmanında Anti-kolajen 1 ve Anti-kolajen 3 antikorlarıyla pozitif boyanmış alanların yüzdesi ölçüldü. Tablo 7'de tüm deney hayvanlarının kolajen yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 7: Hayvanların dermis katmanındaki kolajen yüzdeleri

Grup No	Hayvan No	% Kolajen 1	% Kolajen 3
1	1	9,753	7,012
1	2	9,475	6,904
1	3	9,965	7,533
1	4	8,945	4,941
1	5	10,940	9,125
1	6	11,264	9,353
2	1	14,502	8,563
2	2	14,908	8,862
2	3	13,965	9,632
2	4	14,815	7,161
2	5	13,75	8,65
2	6	8,52	7,563
3	1	11,233	6,895
3	2	10,453	8,423
3	3	9,549	8,965
3	4	12,229	6,356
3	5	9,464	8,863
3	6	10,922	6,401
4	1	6,75	5,963
4	2	6,461	7,049
4	3	6,723	5,818
4	4	7,83	6,712
4	5	10,85	9,908
4	6	6,946	5,988
5	1	12,044	11,703
5	2	10,753	7,99
5	3	-	-
5	4	11,563	8,33
5	5	10,863	7,963
5	6	8,445	6,18

Dermal kolajen 1 yüzdesi: Dermal kolajen-1 yüzdesi en yüksek Grup 2'de (%13,41) bulunmuştur. Grup 1 (%10,06) ile Grup 2 arasında, Grup 2 ile Grup 3 (10,31) arasında, Grup 2 ile Grup 4 (%7,59) arasında, Grup 3 ile Grup 4 arasında ve Grup 4 ile Grup 5 (%10,73) arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Şekil 25'te grupların ortalama değerleri grafik olarak verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan grupların istatistiksel sonuçları Tablo 8-9-10 ve 11'de verilmiştir. Antikolajen 1 antikoruyla yapılan boyama ile ilgili örnekler Şekil 27'de gösterilmiştir.



Şekil 25: Dermis katmanında Kolajen-1 yüzdesini gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)

Tablo 8: Grup 1'in dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 1	Grup 2	0,008
	Grup 3	0,999
	Grup 4	0,075
	Grup 5	0,950

Tablo 9: Grup 2'nin dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması

		<i>p değeri</i>
Grup 2	Grup 1	0,008
	Grup 3	0,016
	Grup 4	0,000
	Grup 5	0,061

Tablo 10: Grup 3'ün dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması

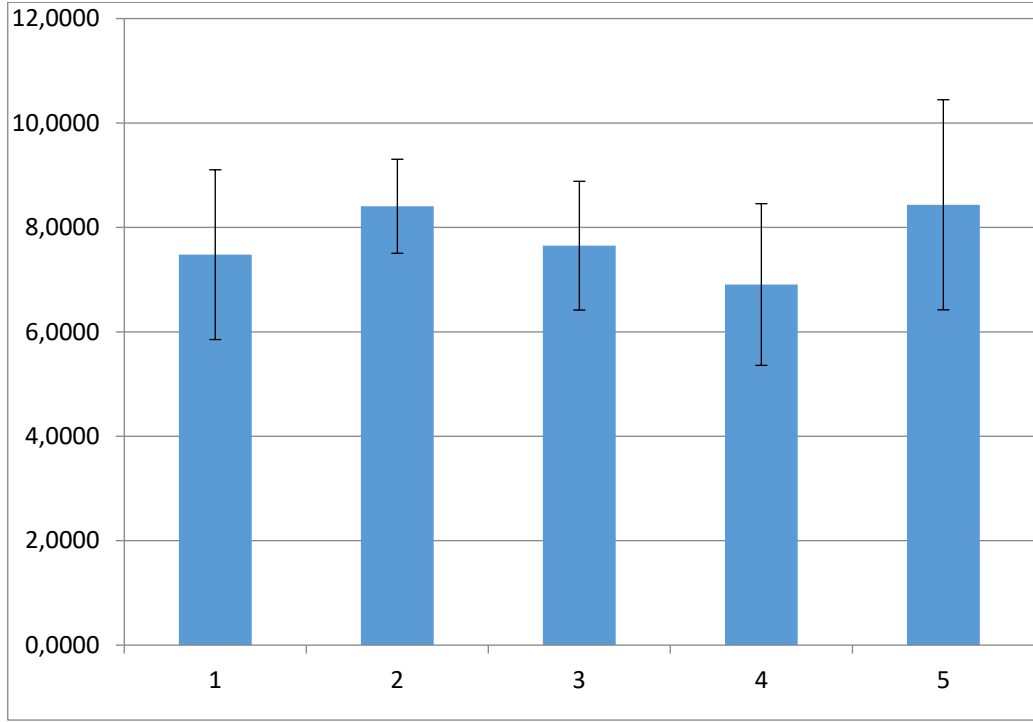
		<i>p değeri</i>
Grup 3	Grup 1	0,999
	Grup 2	0,016
	Grup 4	0,041
	Grup 5	0,991

Tablo 11: Grup 4'ün dermal kolajen-1 yüzdesinin diğer gruplarla karşılaştırılması

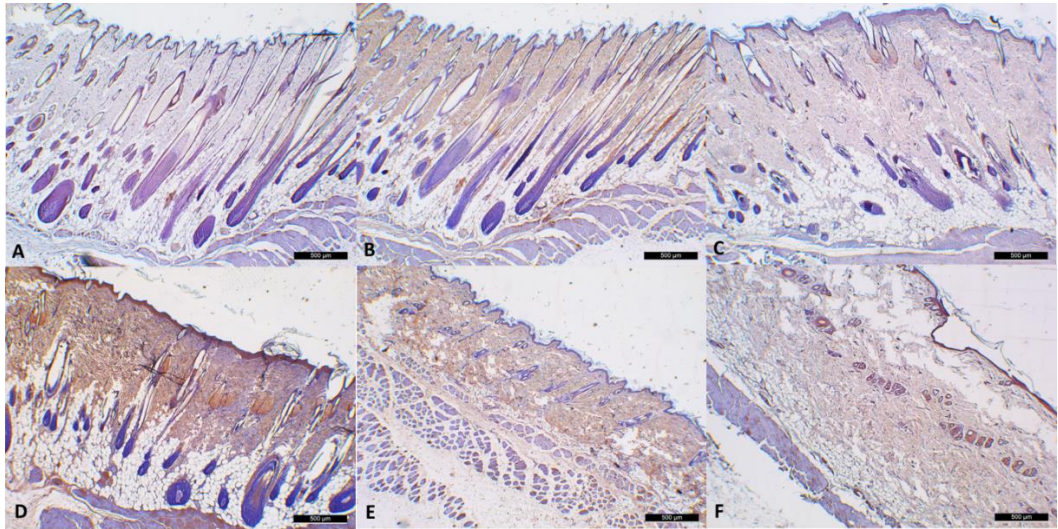
		<i>p değeri</i>
Grup 4	Grup 1	<i>0,075</i>
	Grup 2	<i>0,000</i>
	Grup 3	<i>0,041</i>
	Grup 5	<i>0,021</i>

Dermal kolajen 3 yüzdesi: Dermal kolajen-3 yüzdesi ortalamaları Grup1 'de %7,48, Grup 2'de %8,41, Grup3 'te %7,65, Grup 4'te %6,91 ve Grup 5'te %8,43 olarak bulunmuştur. Grup ortalamaları Şekil 26'da grafik olarak gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde gruplar arası fark bulunmamıştır.

Antikolajen 1 antikoruyla yapılan boyama ile ilgili örnekler Şekil 27'de gösterilmiştir. Antikolajen 3 antikoruyla yapılan boyama ile ilgili örnekler Şekil 28'de gösterilmiştir.

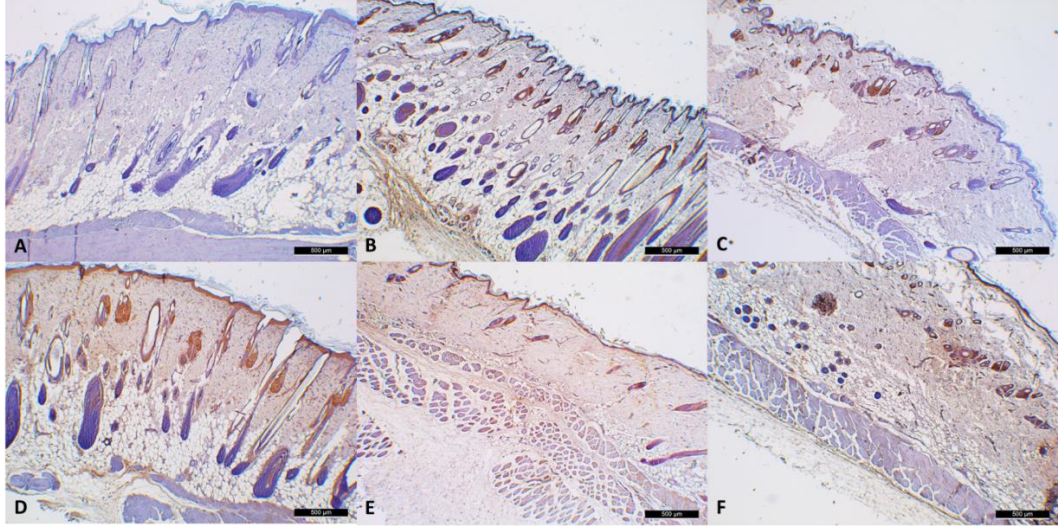


Şekil 26: Dermis katmanında Kolajen-3 yüzdesini gösteren grafik (Ortalama $\pm$ Standart sapma)



Şekil 27: Anti Kolajen 1 ile yapılan immünohistokimyasal boyama örnek mikrogramları

A: Negatif kontrol, B: Grup 1, C: Grup 2, D: Grup 3, E: Grup 4, F: Grup 5



Şekil 28: Anti Kolajen 3 ile yapılan immünohistokimyasal boyama örnek mikrogramları

A: Negatif kontrol, B: Grup 1, C: Grup 2, D: Grup 3, E: Grup 4, F: Grup 5

5. TARTIŞMA

Mikroiğneleme klinik pratikte çok kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde birçok farklı tedavi ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Farklı tedavilerin eklenmesiyle ortaya çıkan etkiler birçok çalışmaya konu olmuştur [82-89]. Bu çalışmalarla benzer bir mantıkla yola çıkarak bu çalışmada daha önce denenmemiş bir yöntem olarak kupa tedavisinin cilde uygulanan mikroiğneleme tedavisine eklenmesinin cilt üzerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca bu uygulamaların tek seans ve 3 seans uygulamaları sonucundaki farklılıklar da değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde kupa tedavisinin sinerjistik etki yaratarak mikroiğneleme tedavisinin cilt etkilerine olumlu katkı sağlayacağı hipotezi oluşturulmuştur.

Sezgin ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada yağ enjeksiyonu yapılan bölgeye mikroiğneleme uygulamasının yağ sağkalımı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir [40]. Bu çalışmada 1.5 mm'lik mikroiğneleme cihazı kullanılarak sıçan dermisi altına ulaşılmıştır. Literatürde ise sıçan sırtında cilt kalınlığının yaklaşık 1.2 mm olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [90]. Buradan yola çıkarak çalışmada dermise ulaşılabilirlik açısından 1.0 mm uzunlukta iğnelere sahip cihazlar yeterli görülerek tercih edilmiştir. Kupa tedavisinde ise standardizasyon sağlanması amacıyla negatif basınç cihaz yardımıyla -40 mmHg'ya sabitlenmiştir.

Histolojik incelemede epidermis kalınlığında tek seans mikroiğneleme uygulanan grup hariç diğer tüm gruplarda kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisi uygulanan hayvanlarda epidermal

kalınlık hem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem de tek seans mikroiğneleme yapılan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış bulundu. Diğer gruplarda oluşan epidermal kalınlık artışı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buradan çıkarılan sonuç kupa tedavisinin mikroiğnelemeye eklenmesinin epidermal kalınlık artışında anlamlı farklılık yarattığıdır. Çoklu seans tedavi gören gruplarda tek seans tedavi gören gruplara göre bir üstünlük görülmedi.

Zeitter ve ark. yaptıkları çalışmada sıçanlar üzerinde tekli ve çoklu seans mikroiğnelemenin epidermal kalınlıkta anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir [14]. El-Domyati ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer şekilde epidermal kalınlıkta çoklu mikroiğneleme seansları sonrası anlamlı artış görülmüştür [19]. Bu çalışmada ise sadece mikroiğnelemenin epidermal kalınlıkta anlamlı artış sağlamadığı fakat kupa tedavisi ile birlikte uygulanmasının epidermal kalınlıkta anlamlı artış sağladığı bulundu. Grup 4 ve Grup 5'te ise 3 seans uygulamaya rağmen epidermal kalınlıktaki artışın anlamlı olmaması tek seans uygulamanın kısa dönemde yeterli faydayı sağlayabildiğini göstermektedir.

Dermis kalınlıkları karşılaştırıldığında ise tüm gruplarda kontrol grubuna göre dermal kalınlıkta artış saptandı. Tek seans mikroiğnelemenin kontrol grubuna göre dermiste anlamlı kalınlaşma sağlamadığı görüldü. Tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisi kontrol grubuna göre anlamlı artış sağlayarak kupa tedavisinin eklenmesinin faydalı olacağını göstermiştir. 3 seans mikroiğneleme dermal kalınlıkta kontrol grubuna göre anlamlı artış sağlamazken 3 seans mikroiğneleme

ve kupa tedavisi kontrol grubuna göre anlamlı artış sağlayarak 3 seans uygulama için de kupa tedavisinin eklenmesinin faydalı olacağı görülmüştür.

Epidermis/dermis oranları karşılaştırıldığında hiçbir grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Hem epidermis hem dermis kalınlıklarında artışın benzer şekilde olması nedeniyle oranlarda anlamlı fark oluşmadığı düşünülmüştür.

Aust ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada mikroiğneleme sonrası 6 ay ve 1 yıllık takipte epidermis ve dermis kalınlıkları değerlendirilmiş ve anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu çalışmada sadece mikroiğneleme uygulamasının kontrol grubuna göre hem epidermal hem dermal kalınlıkta anlamlı artış sağlamamasında takip süresinin kısalığı bir etken olarak akla gelmektedir.

Tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisi yapılan grup hem epidermis hem de dermis kalınlığı ortalaması açısından en yüksek grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Kupa tedavisinin mevcut tedaviye eklenmesinin faydalı olduğunu göstermesi açısından hipotezimizi desteklemektedir.

Kyung ve ark. yaptıkları çalışmada sıçan sırtında tasarlanan flebe kupa tedavisi uygulanmasının flap distalinde sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca yapılan boyamalarla subdermal pleksusta vasküler yoğunluğun arttığı ve daha fazla organize kolajen yapımı olduğu gösterilmiştir [91].

Al Rubaye ve ark. yaptıkları çalışmada ise kupa tedavisi sonrası hem epidermiste hem dermiste ödem görülmüştür fakat bu çalışmada kalınlık artışı değerlendirilmemiştir [21].

Sağlıklı insan cildine bakıldığında tüm kolajenin %80'ini Tip 1 Kolajen oluştururken, Tip 3 Kolajen %15 oranında bulunmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kolajen sentezi yavaşlarken Tip 1 / Tip 3 oranında ise azalma görülmektedir [23]. Tip 1 Kolajen yüzdesinin yüksek olması cildin ne kadar genç ve sağlıklı olduğunu göstermesi açısından önemli bir parametredir

Tip 1 Kolajen yüzdeleri ile ilgili analizlere bakıldığında tek seans mikroiğnelemenin en fazla dermal Tip 1 Kolajen yüzdesine sahip olduğu görülmektedir. Bu grup kontrol grubuna, 3 seans mikroiğneleme grubuna ve tek seans kupa tedavisi eklenen mikroiğneleme grubuna göre Tip 1 Kolajen yüzdesinde anlamlı artış sağlamıştır. Kupa tedavisinin mikroiğnelemeye eklendiği gruplarda kontrol grubuna göre artış olmaması Tip 1 Kolajen düzeyleri açısından fayda sağlamadığını göstermektedir. Ayrıca tek seans mikroiğneleme ile 3 seans mikroiğneleme karşılaştırıldığında tek seansta anlamlı artış görülmesi tek seansın daha etkili olduğunu göstermekle birlikte seanslar arası sürenin kısa olması da bu fark için bir sebep olabilir. Bunun için seans aralıklarının daha uzun olduğu çalışmalarla sonuçlar tekrar değerlendirilebilir. Benzer şekilde tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisi ile 3 seans aynı tedavinin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmaması 3 hafta aralıkla 3 seans tedavinin gerekli olmadığını göstermektedir. 3 seans mikroiğnelemeye göre tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisinin Tip 1 Kolajen yüzdesini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. Tip 1 Kolajen yüzdeleri açısından tek seans mikroiğnelemenin en etkili tedavi olduğu görülmüştür.

Tip 3 Kolajen yüzdeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tip 3 Kolajen yüzdesinde ne sadece mikroiğneleme tedavisi ne de kupa tedavisi eklenmiş mikroiğneleme tedavisi artış sağlamıştır. Bu durumda mikroiğnelemenin sadece Tip 1 Kolajen için etkili olduğu, Tip 3 Kolajene ise bir katkısının olmadığı söylenebilir.

6. SONUÇ

Histolojik değerlendirmelerden yola çıkarak kupa tedavisinin mikroiğnelemeye eklenmesinin epidermal kalınlık artışına olumlu katkı sağladığı görölmüşür. 3 seans şeklinde yapılan uygulamaların ise anlamlı artış yaratmadığı görölmüşür.

Kupa tedavisi eklenen gruplarda hem tek seans hem 3 seans uygulamalarda dermal kalınlık açısından fayda sağladığı gösterilmiştir. Tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisinin de 3 seans sadece mikroiğneleme tedavisine göre dermal kalınlıkta anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu gruplar arasında hem seans sayısının farklı olması hem de kupa tedavisinin bir grupta olması 2 değişken oluşturmakta ve ortaya çıkan sonucun net olarak nereden kaynaklandığı ortaya konamamaktadır.

Tip 1 Kolajen yüzdesi açısından en etkili tedavinin tek seans mikroiğneleme olduğu bulunmuştur. Çoklu seansların ve kupa tedavisi eklenmesinin anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir. Mikroiğneleme tedavisi klinik pratikte genelde çoklu seans olarak uygulanmaktadır. Yapılan değerlendirmede tek seans mikroiğneleme ve kupa tedavisinin 3 seans mikroiğneleme tedavisine göre Tip 1 Kolajen yüzdesini daha fazla artırdığı görölmüşür. Bu açıdan çoklu seans yerine daha kısa sürede daha güçlü etki sağlamak için kupa tedavisinin eklenmesinin faydalı olacağı düşünölmüşür.

Tip 3 Kolajen yüzdesi açısından hiçbir tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Literatürde kupa tedavisinin cilt etkilerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde ise mikroiğneleme ile beraber kullanımını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın belirtilen alanda ilk deneysel çalışma olduğu söylenebilir. Bundan sonraki çalışmalarda daha uzun dönemli ve daha geniş gruplarla sonuçların değerlendirilmesi sonuçların güvenilirliğini artıracaktır.

7. ÖZET

Mikroiğneleme ve Kupa Tedavisinin Birlikte Kullanımının Cilt Üzerindeki Etkilerinin Sadece Mikroiğneleme Tedavisi ile Karşılaştırılması

Mikroiğneleme cilt üzerine olumlu etkileri olan bir tedavidir. Mikroiğneleme sonrası oluşan inflamasyon cilt yenilenmesini hızlandırmaktadır. Kupa tedavisi ise uygulandığı alanda negatif basınç oluşturarak bölgede kanlanma artışına ve dermal ödeme yol açmaktadır. Mikroiğneleme sonrası kupa tedavisi uygulanması durumunda mikroiğneleme ile dermise kadar oluşturulan porlar sayesinde perkütan kolajen indüksiyonuna neden olan mekanizmaların daha güçlü uyarılacağı düşünülmüştür. Bu sayede mikroiğneleme işlemine kupa tedavisinin eklenmesinin mikroiğnelemenin cilt üzerindeki etkilerini artıracak hipotezi ortaya konmuştur. Yapılan deneysel işlemlerle mikroiğnelemenin tek başına ve kupa tedavisiyle birlikte kullanımının etkileri araştırılmış ayrıca tekrarlayan seansların da cilt üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmada 30 adet Wistar türü dişi sıçan her bir grupta 6 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 2'de sırt bölgesinde belirlenen alana mikroiğneleme uygulandı. Grup 3'e, Grup 2'de uygulanan mikroiğneleme işlemi aynen gerçekleştirildikten sonra ek olarak aynı alan içinde belirlenen bölgeye kupa tedavisi 15 dk boyunca uygulandı. Grup 4'e 3 hafta arayla toplamda 3 seans olacak şekilde Grup 2'de uygulanan mikroiğneleme gerçekleştirildi. Grup 5'e, Grup 3'de uygulanan önce mikroiğneleme sonrasında

kupa tedavisi 3 hafta arayla toplamda 3 seans olacak şekilde gerçekleştirildi. Her grup kendisine uygulanan son tedavi seansından sonra 3 hafta takip edildi. 3 haftanın sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek tedavi uygulanan bölgelerden alınan cilt örnekleri histolojik olarak değerlendirildi.

Kupa tedavisinin mikroiğnelemeye eklenmesinin epidermal kalınlık artışına olumlu katkı sağladığı görülmüştür. Aynı şekilde kupa tedavisi eklenen gruplarda hem tek seans hem 3 seans uygulamalarda dermal kalınlık açısından fayda sağladığı gösterilmiştir. Tip 1 Kolajen yüzdesi açısından en etkili tedavinin tek seans mikroiğneleme olduğu, kupa tedavisinin katkı sağlamadığı bulunmuştur. Tip 3 Kolajen yüzdesi açısından hiçbir tedavinin anlamlı değişiklik yaratmadığı bulunmuştur.

Kupa tedavisi mikroiğneleme tedavisine eklenebilecek, olumlu etkileri olan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alanda ilk defa denenen bu yöntemin ilerleyen zamanda daha uzun süreli sonuçların değerlendirildiği çalışmalarla desteklenmesi bu yöntemin güvenilirliğini artıracaktır.

8. SUMMARY

Comparison of Effects on Skin Microneedle Use with Cupping Therapy and Microneedle Alone

Microneedling is a treatment with positive effects on the skin. Inflammation after microneedling accelerates skin regeneration. Cupping treatment creates negative pressure in the area where it is applied, leading to increased blood supply and dermal edema. It is thought that the mechanisms that cause percutaneous collagen induction will be more strongly stimulated by the pores formed up to the dermis by microneedling in the case of using cupping treatment after microneedling. In this way, hypothesis that the addition of cupping treatment to the microneedling treatment will increase the effects of microneedling on the skin. The effects of using microneedling alone and in combination with cupping therapy were investigated by experimental procedures and the effects of repetitive sessions on the skin were evaluated.

In this study, 30 Wistar rats were divided into 5 groups as 6 rats in each group. Group 1 was the control group. In group 2, microneedling was applied to the area determined in the dorsal region. Group 3 received the same microneedling in Group 2, then the cups were applied to the region determined in the same area additionally for 15 minutes. Microneedling was performed in Group 2 with a total of 3 sessions at 3 weeks intervals. In Group 5, the same procedure as in Group 3 was applied. and 3 sessions were performed in 3 weeks intervals. Each group was

followed up for 3 weeks after the last treatment session. At the end of 3 weeks, animals were sacrificed and skin samples taken from the treated areas were evaluated histologically.

The addition of cupping treatment to microneedling has been shown to contribute positively to the increase in epidermal thickness. Similarly, it has been shown that it provides benefit in terms of dermal thickness in both single session and 3 session applications in cupping treatment added groups. It was found that the most effective treatment in terms of type 1 collagen percentage was single session microneedling. Cupping treatment did not contribute to type 1 collagen. No treatment was found to produce a significant difference in type 3 collagen percentage.

Cupping treatment is a method that can be added to microneedling therapy and has positive effects. The reliability of this method, which is tried for the first time in this field, will be supported by studies evaluating longer term results in the future.

Anahtar Kelimeler: Mikroigneleme, kupa tedavisi, cilt yenilenmesi

9. KAYNAKLAR

1. Jhavar, N., J.V. Wang, and N. Saedi, *Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future?* J Cosmet Dermatol, 2019.
2. Golberg, A., et al., *Skin rejuvenation with non-invasive pulsed electric fields*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 10187.
3. Fabi, S. and H. Sundaram, *The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation*. Facial Plast Surg, 2014. **30** (2): p. 157-71.
4. Zenker, S., *Alternatives to Standard Injectables and Devices for Rejuvenation*. J Drugs Dermatol, 2017. **16** (6): p. s98-s103.
5. Widgerow, A.D., et al., *Extracellular Matrix Modulation: Optimizing Skin Care and Rejuvenation Procedures*. J Drugs Dermatol, 2016. **15** (4 Suppl): p. s63-71.
6. Mayor, J. and L. Grunebaum, *Neurotoxins and fillers for skin rejuvenation*. Facial Plast Surg, 2014. **30** (1): p. 68-71.
7. Grunebaum, L.D. and N.S. Sherber, *Classical and state-of-the-art skin rejuvenation*. Facial Plast Surg, 2014. **30** (1): p. 1-2.
8. Gold, M.H., *The Future of Non-Invasive Rejuvenation Technology: Devices*. J Drugs Dermatol, 2017. **16** (6): p. s104-s107.
9. Fernandes, M., et al., *Effects of microdermabrasion on skin rejuvenation*. J Cosmet Laser Ther, 2014. **16** (1): p. 26-31.
10. Elghblawi, E., *Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering*. J Cosmet Dermatol, 2018. **17** (3): p. 423-430.
11. DiBernardo, B.E. and J.N. Pozner, *Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation*. Clin Plast Surg, 2016. **43** (3): p. 535-40.
12. Ayhan, S., et al., *Combined chemical peeling and dermabrasion for deep acne and posttraumatic scars as well as aging face*. Plast Reconstr Surg, 1998. **102** (4): p. 1238-46.
13. Aust, M.C., et al., *Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity*. Plast Reconstr Surg, 2008. **121** (4): p. 1421-9.
14. Zeitter, S., et al., *Microneedling: matching the results of medical needling and repetitive treatments to maximize potential for skin regeneration*. Burns, 2014. **40** (5): p. 966-73.

15. Mahmoud Hs, E.S.S.M., *Methods of Wet Cupping Therapy (Al-Hijamah): In Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine*. Alternative & Integrative Medicine, 2013. **02** (03).
16. Okumuş, M., *Kupa Tedavisi ve Hacamat*. Ankara Medical Journal, 2016. **16** (4).
17. Park, K.Y., et al., *Treatment of striae distensae using needling therapy: a pilot study*. Dermatol Surg, 2012. **38** (11): p. 1823-8.
18. Fernandes, D., *Percutaneous collagen induction: an alternative to laser resurfacing*. Aesthet Surg J, 2002. **22** (3): p. 307-9.
19. El-Domyati, M., et al., *Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment*. Int J Dermatol, 2015. **54** (12): p. 1361-9.
20. Lowe, D.T., *Cupping therapy: An analysis of the effects of suction on skin and the possible influence on human health*. Complement Ther Clin Pract, 2017. **29**: p. 162-168.
21. Qasim Ali Al-Rubaye, K., *The Clinical and Histological Skin Changes After the Cupping Therapy (Al-Hijamah)*. Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 2012. **6** (1).
22. Aust, M.C., et al., *Percutaneous collagen induction: minimally invasive skin rejuvenation without risk of hyperpigmentation-fact or fiction?* Plast Reconstr Surg, 2008. **122** (5): p. 1553-63.
23. Tobin, D.J., *Introduction to skin aging*. J Tissue Viability, 2017. **26** (1): p. 37-46.
24. Kanitakis, J., *Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. Eur J Dermatol, 2002. **12** (4): p. 390-9; quiz 400-1.
25. Chu, D.H., *Overview of biology, development, and structure of skin*, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, L.A.G. K. Wolff, S. I. Katz, B. A. Gilchrest, A. S. Paller, & D. J. Leffell, Editor. 2008, McGraw-Hill: New York. p. 57-73.
26. James W. D., B., T. G., Elston, D. M., *Andrews' Diseases of The Skin: Clinical Dermatology*. Vol. 10. 2006, Philadelphia: Elsevier.
27. Kolarsick, P.A.J., M.A. Kolarsick, and C. Goodwin, *Anatomy and Physiology of the Skin*. Journal of the Dermatology Nurses' Association, 2011. **3** (4): p. 203-213.
28. Khavkin, J. and D.A. Ellis, *Aging skin: histology, physiology, and pathology*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011. **19** (2): p. 229-34.
29. Montagna, W. and K. Carlisle, *Structural changes in aging human skin*. J Invest Dermatol, 1979. **73** (1): p. 47-53.

30. Baumann, L., *Skin ageing and its treatment*. J Pathol, 2007. **211** (2): p. 241-51.
31. RAC, G.-B., *The ages of man and their dermatoses: old age*, ed. B.S. Burns T, Cox N. Vol. 6. 2004, Oxford: Blackwell Science.
32. Gniadecka, M., et al., *Ultrasound structure and digital image analysis of the subepidermal low echogenic band in aged human skin: diurnal changes and interindividual variability*. J Invest Dermatol, 1994. **102** (3): p. 362-5.
33. Uitto, J., *Connective tissue biochemistry of the aging dermis. Age-related alterations in collagen and elastin*. Dermatol Clin, 1986. **4** (3): p. 433-46.
34. Lovell, C.R., et al., *Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing*. Br J Dermatol, 1987. **117** (4): p. 419-28.
35. Camirand, A. and J. Doucet, *Needle dermabrasion*. Aesthetic Plast Surg, 1997. **21** (1): p. 48-51.
36. Orentreich, D.S. and N. Orentreich, *Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles*. Dermatol Surg, 1995. **21** (6): p. 543-9.
37. Ramaut, L., et al., *Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2018. **71** (1): p. 1-14.
38. Alster, T.S. and P.M. Graham, *Microneedling: A Review and Practical Guide*. Dermatol Surg, 2018. **44** (3): p. 397-404.
39. A. Teo, C.S., K. Ng, J. Lu and S. Moochhala, *Transdermal microneedles for drug delivery applications*. Materials Science and Engineering B, 2006. **132**: p. 151-154.
40. Sezgin, B., et al., *Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014. **67** (5): p. 712-20.
41. Bernstein, L.J., et al., *The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing*. Dermatol Surg, 1997. **23** (7): p. 519-25.
42. Ross, E.V., et al., *Comparison of carbon dioxide laser, erbium:YAG laser, dermabrasion, and dermatome: a study of thermal damage, wound contraction, and wound healing in a live pig model: implications for skin resurfacing*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42** (1 Pt 1): p. 92-105.
43. Roy, D., *Ablative facial resurfacing*. Dermatol Clin, 2005. **23** (3): p. 549-59,viii.
44. Aust, M.C., K. Knobloch, and P.M. Vogt, *Percutaneous collagen induction therapy as a novel therapeutic option for Striae distensae*. Plast Reconstr Surg, 2010. **126** (4): p. 219e-220e.

45. Bencini, P.L., et al., *Application of photodynamic therapy combined with pre-illumination microneedling in the treatment of actinic keratosis in organ transplant recipients*. Br J Dermatol, 2012. **167** (5): p. 1193-4.
46. Cho, S.B., et al., *The treatment of burn scar-induced contracture with the pinhole method and collagen induction therapy: a case report*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22** (4): p. 513-4.
47. Dhurat, R., et al., *A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study*. Int J Trichology, 2013. **5** (1): p. 6-11.
48. Garg, S. and S. Baveja, *Combination therapy in the management of atrophic acne scars*. J Cutan Aesthet Surg, 2014. **7** (1): p. 18-23.
49. Hassan, R., *Comparison of Efficacy of Micro Needling For the Treatment of Acne Scars in Asian Skin with and without Subcision*. Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 2015. **9**.
50. Kim, M., et al., *Efficacy of fractional microneedle radiofrequency device in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a pilot study*. Dermatology, 2013. **227** (3): p. 243-9.
51. Leheta, T.M., R.M. Abdel Hay, and Y.F. El Garem, *Deep peeling using phenol versus percutaneous collagen induction combined with trichloroacetic acid 20% in atrophic post-acne scars; a randomized controlled trial*. J Dermatolog Treat, 2014. **25** (2): p. 130-6.
52. Vandervoort, J. and A. Ludwig, *Microneedles for transdermal drug delivery: a minireview*. Front Biosci, 2008. **13**: p. 1711-5.
53. Soliman, Y., N. Hamed, and A. Khachemoune, *Cupping in dermatology: a critical review and update*. Acta Dermatovenereologica Alpina Pannonica et Adriatica, 2018. **27** (2).
54. Cao, H., X. Li, and J. Liu, *An updated review of the efficacy of cupping therapy*. PLoS One, 2012. **7** (2): p. e31793.
55. Bamfarahnak, H., et al., *A tale of Persian cupping therapy: 1001 potential applications and avenues for research*. Forsch Komplementmed, 2014. **21** (1): p. 42-7.
56. Christopoulou-Aletra, H. and N. Papavramidou, *Cupping: an alternative surgical procedure used by Hippocratic physicians*. J Altern Complement Med, 2008. **14** (8): p. 899-902.
57. Teut, M., et al., *Pulsatile dry cupping in patients with osteoarthritis of the knee - a randomized controlled exploratory trial*. BMC Complement Altern Med, 2012. **12**: p. 184.

58. Turk, J.L. and E. Allen, *Bleeding and cupping*. Ann R Coll Surg Engl, 1983. **65** (2): p. 128-31.
59. Salomonsen, L.J., et al., *Use of complementary and alternative medicine at Norwegian and Danish hospitals*. BMC Complement Altern Med, 2011. **11**: p. 4.
60. Eisenberg, D.M., et al., *Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey*. Jama, 1998. **280** (18): p. 1569-75.
61. Cao, H., C. Zhu, and J. Liu, *Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials*. Altern Ther Health Med, 2010. **16** (6): p. 48-54.
62. Zhang, S.J., J.P. Liu, and K.Q. He, *Treatment of acute gouty arthritis by blood-letting cupping plus herbal medicine*. J Tradit Chin Med, 2010. **30** (1): p. 18-20.
63. Ahmadi, A., D.C. Schwebel, and M. Rezaei, *The efficacy of wet-cupping in the treatment of tension and migraine headache*. Am J Chin Med, 2008. **36** (1): p. 37-44.
64. Cao, H., et al., *Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review*. BMC Complement Altern Med, 2010. **10**: p. 70.
65. El-Domyati, M., et al., *Evaluation of cupping therapy in some dermatoses*. Egyptian Dermatology Online Journal, 2013. **9** (1): p. 2.
66. Khan, R., *Effect of Wet Cupping Therapy on virulent cellulitis secondary to Bee honey sting- A case report*. J. basic appl. Sci.. 2011. **7**: p. 123-125.
67. Mahmoud Hs, E.S.S.M., *Medical and Scientific Bases of Wet Cupping Therapy (Al-hijamah): in Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine*. Alternative & Integrative Medicine, 2013. **02** (05).
68. Al-Bedah, A.M.N., et al., *The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action*. Journal of traditional and complementary medicine, 2018. **9** (2): p. 90-97.
69. Calvino, B. and R.M. Grilo, *Central pain control*. Joint Bone Spine, 2006. **73** (1): p. 10-6.
70. Kim, J.I., et al., *Cupping for treating pain: a systematic review*. Evid Based Complement Alternat Med, 2011. **2011**: p. 467014.
71. Musial, F., A. Michalsen, and G. Dobos, *Functional chronic pain syndromes and naturopathic treatments: neurobiological foundations*. Forsch Komplementmed, 2008. **15** (2): p. 97-103.

72. Yoo, S.S. and F. Tausk, *Cupping: East meets West*. Int J Dermatol, 2004. **43** (9): p. 664-5.
73. van Wijk, G. and D.S. Veldhuijzen, *Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes*. J Pain, 2010. **11** (5): p. 408-19.
74. Marquardt, H., *Reflexotherapy of the Feet*. 2016: Thieme.
75. Sato, A., Y. Sato, and R.F. Schmidt, *The impact of somatosensory input on autonomic functions*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1997. **130**: p. 1-328.
76. Schouenborg, J. and A. Dickenson, *Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat*. Brain Res, 1985. **328** (1): p. 23-32.
77. Shaban, T., *Cupping therapy Encyclopedia*. 2014: T. Shaban.
78. Makino, E.T., et al., *Clinical Assessment of Immediate and Long-Term Effects of a Two-Step Topical Hyaluronic Acid Lip Treatment*. J Drugs Dermatol, 2017. **16** (4): p. 366-371.
79. Ma, S.X., *Enhanced nitric oxide concentrations and expression of nitric oxide synthase in acupuncture points/meridians*. J Altern Complement Med, 2003. **9** (2): p. 207-15.
80. Khalil, A.M., K.M. Al-Qaoud, and H.M. Shaqqour, *Investigation of selected immunocytogenetic effects of wet cupping in healthy men*. Spatula DD, 2013. **3** (2): p. 51e57.
81. Roostayi, M., et al., *The Effects of Cupping Therapy on Skin's Biomechanical Properties in Wistar Rats*. Chinese Medicine, 2016. **07**: p. 25-30.
82. Gadkari, R. and C. Nayak, *A split-face comparative study to evaluate efficacy of combined subcision and dermaroller against combined subcision and cryoroller in treatment of acne scars*. J Cosmet Dermatol, 2014. **13** (1): p. 38-43.
83. Kumar, A., R. Bharti, and S. Agarwal, *Microneedling with Dermaroller 192 needles along with 5-fluorouracil solution in the treatment of stable vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 2019. **81** (3): p. e67-e69.
84. Bonati, L.M., G.K. Epstein, and T.L. Strugar, *Microneedling in All Skin Types: A Review*. J Drugs Dermatol, 2017. **16** (4): p. 308-313.
85. El-Domyati, M., H. Abdel-Wahab, and A. Hossam, *Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison*. J Cosmet Dermatol, 2018. **17** (1): p. 73-83.

86. Ismail, E.S.A., et al., *Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma*. J Cosmet Dermatol, 2019.
87. Rana, S., V. Mendiratta, and R. Chander, *Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars-A randomized controlled trial*. J Cosmet Dermatol, 2017. **16** (4): p. 454-459.
88. Porwal, S., Y.S. Chahar, and P.K. Singh, *A Comparative Study of Combined Dermaroller and Platelet-Rich Plasma Versus Dermaroller Alone in Acne Scars and Assessment of Quality of Life Before and After Treatment*. Indian J Dermatol, 2018. **63** (5): p. 403-408.
89. El-Domyati, M., H. Abdel-Wahab, and A. Hossam, *Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study*. Int J Dermatol, 2018. **57** (11): p. 1324-1334.
90. Takeuchi, H., et al., *Influence of skin thickness on the in vitro permeabilities of drugs through Sprague-Dawley rat or Yucatan micropig skin*. Biol Pharm Bull, 2012. **35** (2): p. 192-202.
91. Koh, K.S., et al., *Flap preconditioning by pressure-controlled cupping in a rat model*. J Surg Res, 2016. **204** (2): p. 319-325.

,

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burak PASİNLİOĞLU

Doğum Tarihi : 20 Mayıs 1989

Doğum Yeri : Erzurum

Eğitim:

Tıpta Uzmanlık : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı (2014 – 2019)

Lisans : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006 – 2013)

Lise : Ankara Fen Lisesi (2003 – 2006)

İlköğretim : Erzurum Aziziye İlköğretim Okulu (1995 – 2003)

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler (aldığı burslar, ödüller, projeler, yayınlar):

1. Türk Plastik Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu (12-15 Mart 2015 Kars)
2. Türk Plastik Cerrahi Derneği 37. Ulusal Kurultayı (4-7 Kasım 2015 Ankara)
3. Türk Plastik Cerrahi Derneği 1. Asistan Okulu (15-17 Ocak 2016 Antalya)
4. Türk Plastik Cerrahi Derneği 2. Yüz Estetiği Kursu (Kadavra Diseksiyon Bölümü) (5-7 Mayıs 2016 Hacettepe Ankara)
5. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım ve Etik Kursu (23-31 Mayıs 2016 Ankara)
6. Türk Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği 29. Temel Mikrocerrahi Kursu (4- 8 Nisan 2017 Konya)
7. The Aesthetic Meeting 2017 (27 Nisan - 1 Mayıs 2017 San Diego California ABD)
8. Türk Plastik Cerrahi Derneği 39. Ulusal Kurultayı (11-14 Ekim 2017 Antalya)
9. Preservation Rhinoplasty Course (29 Kasım - Aralık 2018 İstanbul)
10. Türk Plastik Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu (28 Şubat - 3 Mart 2019 Erzurum)
11. Bergamo to Istanbul Rhinoplasty Live Surgery Course (7-9 Mart 2019 İstanbul)
12. The Aesthetic Meeting 2019 (16-21 Mayıs 2019 New Orleans Louisiana ABD)
13. Türk Plastik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı (26-30 Ekim 2019 Samsun)