

48938

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**UYKU YOKSUNLUĞUNUN YARA  
İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ETHEM GELİR

ANKARA - 1996

***Uykuyu icat edene Őükürler olsun. İnsanı düşünceleriyle ve herşeyiyle, bütünüyle, bir manto gibi sarar. Uyku karnı aç olan için ettir, susamışa su, üşüyene sıcaklık, sıcaktan bunalan için ise serinliktir. Bir koyun çobanını bir krala, bir aptalı da akıllıya eşit kılar. Fakat içinde şeytansı bir şey vardır, o da ölüme benzemesidir, çünkü uyuyan bir adamla ölü bir adam arasında çok az fark vardır.***

***Saavedra M. de Cervantes'in  
DON QUIXOTE'undan.***

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimi ile her zaman destek olan, ve yol gsteren Danışman Hocam Doç. Dr. Lamia Pınar Yanıçoğlu'na,

Eğitim sürecim boyunca isteklerime her zaman olumlu cevap veren ve yara iyileşmesi konusundaki deneyimleri ile yol gsteren Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bilge Gönül'e,

Yara iyileşmesi konusundaki deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Aydan Babül'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımcı olarak, yakın ilgisini esirgemeyen Prof. Dr. Deniz Erbaş'a,

Araştırmamızda kullandığımız düzeneğin geliştirilmesindeki katkılarından ve sayısız diğer yardımlarından dolayı Dr. Mitat Koz'a,

Ortadoğu Teknik Üniversitesi Biyomekanik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Nuri Akkaş'a ve araştırma görevlisi yardımcıları Dr. Senih Gürses ve Ozan Akkuş'a,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve araştırma görevlisi Dr. Cem Sezer'e,

Hidroksiprolin çalışmasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Sibel Dinçer'e,

Hiç bir zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen bölümümüzdeki çalışma arkadaşlarımin her birine, ve Master Öğrencisi Hale Sayan'a

Teşekkür ederim.

*"Onlarsız, bu çalışma mümkün olamayacaktı"*

Dr. Ethem Gelir.

## İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
II.1.	Uyku ve Uyanıklık.....	3
	Temel Özellikler.....	3
	Uyku İle İlgili Beyin Yapıları.....	9
	Uyku Yoksunluğu.....	14
II.2.	Yara İyileşmesi.....	18
	Tarihçe.....	18
	Derinin Genel Özellikleri.....	19
	Normal İyileşme Cevabı.....	20
	Kollajenin Özellikleri.....	25
III.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
III.1.	Araştırma Planı.....	29
	Deri Kalınlığı ve Yara Gerim Direnci Ölçümü.....	31
	Hidroksiprolin Tayin Yöntemi.....	32
	Histopatolojik İnceleme.....	34
	Ağırlık Ölçümü.....	34
IV.	BULGULAR.....	36
IV.1.	Yara Gerim Direnci Sonuçları.....	36
IV.2.	Yara Gerim Direnci Ölçülen Derilerin Kalınlıkları.....	36
IV.3.	Yara Derisinde Hidroksiprolin Düzeyleri.....	36
IV.4.	Yara Dokusunun Histopatolojik İncelemesi.....	37
IV.5.	Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlık Değişimi.....	37
V.	ŞEKİL, TABLO ve RESİMLER.....	38
VI.	TARTIŞMA.....	54
VII.	ÖZET.....	60
VIII.	KAYNAKLAR.....	61

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

Niçin uyuyoruz? Niçin ömrümüzün en az üçte birini, geriye yalnızca birkaç anlamsız rüya anısından başka bir şey kalmayan, uykuda geçiriyoruz? Yaşamımızın önemli bir kısmını kaplayan uykunun fonksiyonuna ilişkin çok sayıda varsayım ileri sürülmüştür. Uykunun, kompleks bir bilgisayara benzeyen beyinlerimizin tekrar programlanmasına yardımcı olduğu, yada ruh sağlığımızı korumak için bir tür duygusal deşarj sağladığı, gibi varsayımlar oldukça yaygındır. Bu sebebledir ki , pek çok insan hemen hemen bütün memelilerin ve kuşların uyuduklarını ve uykularının da biz insanlarınkinden pek de farklı olmadığını öğrendikleri zaman hayrete düşerler. Sadece memeliler ve kuşlar değil, balıklar, sürüngenler, amfibianlar ve böcekler bile memeli uykusuna çok benzeyen inaktivite ve dış uyaranlara cevapsızlık periyotlarına girerler.

Hayvanlar dünyasında uykunun bu kadar yaygın olması uykunun çok kritik bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir, herkes bu konuda hemfikirdir ama, bu kritik fonksiyonun ne olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Tablo I de çeşitli memeli türlerinin günlük uyku saatleri görülmektedir. Tablodan da anlaşılacağı gibi günde 2 saat uyuyan türler olduğu gibi günde 20 saat uyuyan tür de vardır. Uyku teorilerinin açıklamakta yetersiz kaldığı özelliklerden biri de, türler arasındaki bu aşırı farklı uyuma süreleridir.

Uykunun fonksiyonunu açıklamaya yönelik iki temel teorik yaklaşım vardır: Restoratif ve Sirkadien teoriler(9,42). Restoratif teorinin esası, uyanık

kalmanın bir şekilde vücut homeostazisini bozduğu, ve uykunun da bu bozulan homeostazisi sağlamak için gerekli olduğu savıdır. Sirkadien teori, uykunun bu bozulan iç dengesizliğe karşı gelişen bir cevap olduğu düşüncesine karşı çıkar. Sirkadien teoriye göre, hayvanları günlük yaşam aktivitelerinden arta kalan zamanlarda uykuya zorlayan nöral bir mekanizma gelişmiştir. Sirkadien teori uykuya, seksüel dürtü gibi, hayvanların göç etme, yuva yapma dürtüsü gibi, bir içgüdü olarak bakar. Özet olarak, restoratif teori uykuya, uyanırken oluşan hasarları gece tamir eden bir olay olarak bakarken, sirkadien teori uykuyu, canlıları inaktiviteye zorlayarak, karanlığa bağlı tehlikeleri önleyen katı bir koruyucu olarak görür. Uykunun fizyolojik temelini aramada mantıklı ilk basamak, daha iyi bir teori ortaya çıkana kadar bu iki teoriden birini seçmektir.

Restoratif teoriye göre, uyku uyanıklıkta meydana gelen metabolik düzensizlikleri yerine koyduğuna göre, uzun süreli uyku yoksunluğu, yara iyileşmesi gibi çok yönlü bir metabolik olayı olumsuz yönde etkilemelidir. Sirkadien teori doğrusa, uyku yoksunluğunun yara iyileşmesi üzerine olumlu yada olumsuz hiçbir etkisinin olmaması gerekir. Literatürde uyku yada uyku yoksunluğunun, yara iyileşmesi üzerine etkisi konusunda hiç bir bilgi yoktur. Hem bu konuda bilgi sahibi olarak, edinilen bu bilginin klinikte kullanımını sağlamak, hem de, uykunun fizyolojik nedenleri konusundaki pek çok gizden en azından birisinin aydınlatılmasına yardımcı olmak için, uyku yoksunluğunun yara iyileşmesine etkisini araştırmayı planladık.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **II.1. UYKU ve UYANIKLIK**

#### **TEMEL ÖZELLİKLER**

1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan elli milyon yetişkin uyku problemi bildirmiştir (30). Her yıl yaklaşık 10 milyon Amerikalı uyku problemi için bir doktora başvurmaktadır, ve yine yaklaşık yarısı uyku hapi reçetesi almaktadır (30). İnsanların büyük bir çoğunluğunda, sürekli ya da geçici sürelerle, uykusuzluk şikayetleri ortaya çıkmaktadır, bu guruba aşırı gündüz uykusu (Excessive Daytime Somnolance) olanları ve kâbus gibi, uykuda yürüme gibi bozuklukları da eklediğimiz zaman, uyku bozukluklarının insidansı daha da fazla artmaktadır.

1953 yılında Aserinsky ve Kleitman ilk kez REM uykusunu tarif ettikleri zaman, uyku araştırmasında yeni bir dönem başladı. Başlangıçta yalnız laboratuvara özgü olan bu bilginin, 1970 lerin başında klinik olarak kullanılabileceği görüldü ve bu bilginin kliniğe uygulanmasıyla uyku hastalıkları ve uykunun kendisi hakkında daha önce mevcut pek çok yanlış bilgi de düzeltildi. Bugün klinik çalışmanın çoğu uzmanlaşmış Uyku Hastalıkları Merkezlerinde yürütülmektedir. 1975 yılında bu merkezler, üyeleri arasında yüksek profesyonel standartları sağlamak ve devam ettirmek için Uyku Hastalıkları Merkezleri Birliğini kurdular. Bugün ABD' de yüzü aşkın sertifikalı ve bir o kadar da sertifikasız Uyku merkezi vardır. Bu tür merkezlerin elemanları uyku hastalıkları uzmanları ve uyku laboratuvar teknisyenlerinden

oluşmakta ve KBB, Kardioloji, Nöroloji, Psikiyatri, Psikoloji, Dahiliye, Göğüs Hastalıkları ve Üroloji uzmanlarına konsültasyon için sıklıkla başvurumaktadırlar.

Uyku, en yalın tanımıyla, canlıların iradeleriyle çevreden ilgilerini kestikleri, tersine çevrilebilir bir tepkisizlik halidir. İnsanların elektroensefalografi (EEG) kayıtlarında, uyku sırasında major değişiklikler olduğu ilk kez 1930'larda gözlenmiştir(64). Uykuda gözlenen EEG dalgaları genellikle yüksek amplitüdü ve yavaş dalgalar olmasına rağmen, uyanık insanlarda tespit edilen dalgalara benzer, düşük voltajlı ve hızlı dalgaların görüldüğü dönemler de tespit edilmiştir. 1953 yılında, Aserinsky ve Kleitman uyuyan bireylerin kapalı gözkapaklarının arkasında, bu düşük voltajlı ve hızlı EEG aktivitesi sırasında hızlı göz hareketlerinin olduğunu keşfettiler, ve 1962 de, Berger ve Oswald uykunun bu bölümünde aynı zamanda boyun kaslarının elektromiyografik aktivitesinin de kaybolduğunu keşfettiler (64). Sonradan, elektroensefalografi, elektrookülografi ve elektromiyografi uykunun evrelerini tanımlamanın 3 standart psikofizyolojik temelini oluşturdular(69).

Uyku esas olarak ikiye ayrılır; Non-REM ve REM (Rapid Eye Movements). Non-REM ise 4 kısımdan oluşmaktadır; Evre 1, Evre 2, Evre 3, ve Evre 4. Evre 1 tam uyanıklılık ile uyku arasındaki geçiş dönemidir. Normal kişilerde Evre 1 yarım dakika ile 7 dakika arasında sürer. Bu Evrede dış uyarana reaksiyon azalmıştır. Göz kapakları bantlanarak gözleri açık tutulan bireyler Evre 1 de resim gösterildiği zaman, görememektirler yada

gördüklerini hatırlamamaktadırlar (31). Mental işlem Evre 1 de değişmektedir. Düşünme artık gerçeğe oryente değildir ve kısa rüyalar görülebilir. Fakat bireylerin çoğu subjektif olarak Evre 1 de uyanık oldukları hissine kapılmaktadırlar. Evre 2, K-kompleksi veya uyku içiği ile karakterizedir. (Uyku içiği: 1/2 saniye ile 2 saniye arasında süren 12 ila 14 Hertz frekansında deşarjlardır. K-kompleksi: iyi sınırlanmış, yavaş pozitif bir komponent tarafından takip edilen negatif bir EEG sapmasıdır.) Evre 3 ve 4 birlikte "delta uykusu" veya "yavaş dalga uykusu" olarak tanımlanmaktadır. Eğer 30 cm uzunluğundaki kayıt sayfasının en az % 20 si delta dalgalarından oluşuyor ise buna Evre 3, % 50 yi aşıyorsa buna Evre 4 denir (Delta dalgası: 1/2 ila 2 Hertz frekansında ve 75  $\mu$ V u aşan yüksek genlikli dalgalar). Uyanıklık ve uykunun çeşitli evrelerindeki EEG örnekleri Şekil 1 de gösterilmiştir. REM uykusu yaklaşık 90 dakikalık aralıklarla Non-REM uykusuyla dönüşümlü olarak tekrarlanır. Bu aralık infantlarda 60 dakikadır. REM sırasındaki EEG patterni Evre 1 e benzer, yalnız testere dişi dalgalar sıklıkla görülür ve kas tonüsü çok azalır. REM uykusundan uyandırılan insanların yaklaşık % 80 ni rüya gördüklerini bildirirler (31).

İkinciden sonraki siklularda, delta uykusu nadiren görülür ve REM periyodları hem daha yoğunlaşır hem de süre olarak daha da artar (Şekil 2). REM periyodunun ortalama süresi 15 dakikadır fakat bazıları 1 saate kadar uzayabilir. İyi uyuyan kişiler de bile, uyku sıklıkla vücut hareketleriyle ve

sonradan hatırlanmayan kısa uyanıklıklarla kesintiye uğrar. Genelde, vücut hareketleri yaklaşık her 15-20 dakikada bir tekrarlanır (58).

İnsanlardaki uyku uyanıklık değişimi sirkadian ritme bir örnektir. Günün belirli zamanlarında daha iyi uyurken, başka zamanlarda da güçlükle uyuruz. Normal vücut sıcaklığı da sirkadian ritmin diğer bir örneğidir. Normal vücut sıcaklığı yaklaşık  $36.8^{\circ}\text{C}$ ' dir fakat 24 saat içinde bu ortalama etrafında dalgalanmalar olur. Vücut sıcaklığı uykuda düşer, sabahleyin yükselir (60).

Uykunun fizyolojisi hakkındaki ilk ciddi teori 1936 da Bremer tarafından ortaya atılmıştır. Bremer uykunun önbeyine gelen duyuşsal inputun azalmasının sonucu olarak ortaya çıktığı görüşünü ortaya atmıştır. Bu hipotezini test etmek amacıyla, önbeyini çıkan duyuşsal inputlardan ayırmak için, kedilerin beyin sapını inferior ve superior kollikuluslar arasından kesmiştir (Şekil 3). Bu cerrahi operasyon "cerveau isolé" preparatı olarak anılır. Bremer izole kedi önbeyinlerinin kortikal EEG sinde hipotezini destekleyen bir şekilde, hemen hemen kesintisiz yavaş dalgalar tespit etti. Sadece çok kuvvetli görsel veya koku uyarınları bu sürekli yüksek amplitüdü, yavaş dalga aktivitesini desenkronize edebiliyordu (66). Bremer'in teorisi uykunun pasif teorisi olarak sınıflandırıldı, çünkü aktif uyku regülasyonuna ait hiç bir mekanizmayı varsaymamıştı (66).

Bremer'in pasif uyku teorisi yerini zamanla, uykunun retiküler formasyondaki bir sistem tarafından aktif olarak düzenlendiği teorisine bıraktı. Retiküler aktivatör sistem teorisinin geniş ölçüde kabul görmesine şu üç

bulgu katkıda bulunmuştur. Birincisi, "encéphale isolé" preparatından kaynaklanmaktadır. Bu preparatda beyin, kaudal beyin sapından kesilerek sinir sisteminin geri kalan kısmından ayrılmaktadır. "Encéphale isolé" preparatında, "cerveau isolé" preparatında kesilen, aynı duyuşal lifler kesilmesine rağmen EEG kayıtlarında, uyku ve uyanıklık sikluslarının bozulmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, uyanıklığı sağlayan mekanizmanın beyin sapında bu iki kesit yeri arasında bir yerde yerleşmiş olduğunu düşündürür (Şekil 3). İkinci bulgu, "cerveau isolé" seviyesindeki kimi kesitlerin, sadece beyin sapının retiküler aktivatör kısmını zedelediği zaman normal uyku-uyanıklık siklusunu bozmasıdır. Kısmi kesitler, çıkan duyuşal yolların geçtiği daha lateral kısımlarla sınırlı olduğu zaman uyku-uyanıklık siklusunu etkilememektedirler (Şekil 4). Üçüncü bulgu ise, uyuyan kedilerin retiküler formasyonunun elektrikle uyarılmasının kedileri uyandırması ve uzun bir süre uyanık kalmalarını sağlamasıdır. Bu üç bulguya dayanarak, Maruzzi ve Magoun 1949 da retiküler formasyonda nöronal aktivite azalmasının uykuya, aktivite artışının da uyanıklığa yol açtığını iddia ettiler (66).

Retiküler aktivatör sistem teorisi araştırmaların yönünü buraya çekerek, çeşitli buluşlara götürdü, bunlardan üç tanesi özellikle önemlidir.

#### **a) Uyku nöral sessizlik durumu değildir**

Uyku sırasında beden inaktif olduğu için, uzun bir süre uykunun genel bir nöral sessizlik durumu olduğu zannedildi. Single unit recording (tek birimli kayıt) çalışmaları bunun böyle olmadığını göstermiştir. Beyindeki pek çok

nöron yavaş dalga uykusu sırasında, sakin uyanıklığa oranla daha az aktiftir, fakat aktivitedeki bu azalış nadiren % 10 u geçer (80). Dahası, yavaş dalga uykusu sırasında, bazı nöronların sakin uyanıklıkta olduklarından daha aktif oldukları gösterilmiştir (19).

### **b) Beyinde uykuya yol açan devreler vardır**

Retiküler aktivatör sistem teorisi önceleri uykunun, primer rolleri uyanıklığı sağlamak olan devrelerdeki aktivite azalışının sonucu olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu görüş iki gözlem sayesinde değişmiştir: belirli beyin bölgelerinin uyarılması uykuya yol açarken, belirli yerlerdeki bilateral lezyonlar uykuyu bozabilmektedirler (36). Uykuya yol açan yapılardan bir tanesinin kaudal beyin sapında (medulla) olduğu kabul edilmektedir. Bu bölgenin anestezisi veya soğutulması ise uyuyan kedilerin aniden uyanmasına yol açmaktadır (66).

### **c) Uykuya Eşlik Eden Fizyolojik Olaylar Disassosiye Olabilir**

Uyku hakkındaki nörofizyolojik teorilerin çoğu, REM uykusunu ve yavaş dalga uykusunu sanki herbiri tek bölünmez bir birimmiş gibi değerlendirdiler. Ancak REM uykusunu tanımlayan fizyolojik değişikliklerin bazı durumlarda REM dışı zamanlarda da görüldüğüne ait gözlemler bu görüşü değiştirdi, aynı durum yavaş dalga uykusu için de geçerlidir. Örneğin, REM uykusu yoksunluğunda, normalde REM uykusunda görülen penil ereksiyonlar yavaş dalga uykusunda görülmeye başlar (66). Total uyku yoksunluğunda, normalde yalnızca yavaş dalga uykusunda görülen düşük

frekanslı, yüksek amplitüdü dalgalar, uyanıklık sırasında görülmeye başlar. Bu bulgular, REM uykusu, yavaş dalga uykusu ve uyanıklılığın her birinin tek bir mekanizma ile kontrol edilmediğini gösterir; bilincin bu üç durumundan her birinin, belirli koşullarda birbirinden bağımsız olarak çalışabilme özelliğindeki çeşitli mekanizmaların birbiriyle etkileşiminin sonucu olduğu gibi gözükmektedir (4).

### **UYKU İLE İLGİLİ BEYİN YAPILARI**

Beynin pek çok alanı uyku ile ilgidir. Raphé nukleusları, bazal önbeyin bölgesi, kaudal retiküler formasyondaki REM uyku devreleri, ve suprakiazmatik nukleuslar, bunlardan yalnızca 4 tanesidir.

#### **a) Raphé nukleusları**

İlk olarak medullada, kaudal retiküler formasyonun orta hattında ince bir şerit halinde uzanan ve serotonin üreten bir nükleus gurubu olan, raphé nukleuslarının uykuya yol açan önemli bir bölge olduğu gösterilmiştir. Raphé nukleuslarının % 80-90 nını tahrip eden lezyonlar, kedilerde 3-4 gün süren tam bir uykusuzluğa yol açar, bunu hiç bir zaman 2,5 saati geçmeyen ve tümü yavaş dalga uykusundan oluşan bir nekahat uykusu (recovery sleep) takip eder (66). Kediler normalde, yaklaşık 12,5 saat uyurlar (41), uyku deneylerinde kedilerin tercih edilme sebeplerinden biri de budur. Raphé nukleuslarının uykuya yol açtıkları teorisini, serotonin sentezini geçici olarak bloke eden bir madde olan parachlorophenylalanine (PCPA) enjeksiyonunun kedilerde geçici bir uykusuzluk oluşturması ile ilgili gözlemler desteklemiştir.

Ancak PCPA' nın hergün enjekte edilmesi halinde, serotonin seviyesi düşük kalmasına rağmen, hem REM hem de yavaş dalga uykusunun normalin % 80 oranında geri döndüğü tespit edilmiştir (66). Raphé nukleus-serotonin teorisinin zayıf yönlerinden biri de, serotonin enjeksiyonlarının uykuya yol açmaması ve PCPA enjeksiyonlarının kedilerden başka türlerde uykuyu bozmamasıdır (86).

### **b) Bazal Önbeyin Bölgesi**

Uyku fizyolojisi ile ilgili araştırmaların çoğu beyin sapı üzerinde yoğunlaşmasına rağmen, hipotalamusun hemen önündeki "önbeyin bölgesi"nin de uyku ile ilgili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Preoptik alanı da içeren, sınırları çok belirgin olmayan bu bölge "bazal önbeyin bölgesi" olarak tanımlanır. Bu alanın bilateral lezyonları kedilerde günlük uyku zamanında önemli derecede bir azalışa yol açar, bu azalış lezyondan 2 hafta sonra maksimuma ulaşır ve daha sonra bir parça iyileşir (49). Bazal önbeyin bölgesinin elektrikle uyarılması kortikal EEG senkronizasyonu (81), uyuşukluk ve bazen de uyku (82) oluşturur.

### **c) Kaudal Retiküler Formasyon REM Uykusu Devreleri**

REM uykusunun, kaudal retiküler formasyon boyunca yayılmış olan ve her biri REM uykusunun önemli karakteristiklerinden birinin kontrolünden sorumlu, birden fazla alan tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Uyuyan kedilerin kaudal retiküler formasyonunun pontin kısmına yapılan kolinerjik agonist mikroenjeksiyonları, hemen başlayan ve uzun süre devam eden REM

uykusu oluşturur (67). Bu gözlemlere göre, REM uykusu, pontin retiküler formasyondaki kolinerjik nöronların, REM uykusunun diğer karakteristiklerini kontrol eden kaudal retiküler formasyon alanlarını aktive etmesiyle başlamaktadır (Şekil 5) (72).

Beynin hiperaktif olduğu REM döneminde, vücutta ileri derecede bir tonus inhibisyonu vardır. Bu genel paralizi durumundan sadece göz kasları, ortakulak kasları ve solunum kasları kurtulur. Göz kaslarının fazik, rotasyonel hareketleri artar. Bu hızlı göz hareketleri ve orta kulak kaslarının fazik aktivasyonu, okülomotor, trigeminal ve fasiyal sinirlerin ponttaki motor nükleusları, talamusda, lateral genikulat nükleus ve korteksin görsel ve işitsel alanlarında ortaya çıkan patlamalar tarzındaki elektriksel deşarjlarla meydana gelir. Ponsdan başlayan bu tipik monofazik sivri dalgalara "Pontine Geniculate-Occipital Spikes" (PGO) denir. Bu potansiyellerin hızlı göz hareketleri ile birlikte, bulbusdaki retiküler inhibitorik alanları uyararak, medulla spinalis ön boynuz motor nöronları aracılığı ile iskelet kaslarında kas tonusu inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir (23). REM döneminde görülen kas tonusu kaybı, yavaş dalga uykusunda, kayıptan ziyade kas tonusunda bir azalma olarak gerçekleşir (43).

Uyuyan insanlarda, kolinerjik agonistlerin intravenöz infüzyonu REM uykusu miktarını artırırken, antagonistlerin infüzyonu REM uykusunu azaltmaktadır (78).

Beyin sapı hasarı olan insanlardaki, REM uykusu disfonksiyonu ile ilgili, iki vaka bildirilmiştir. İlk vakada hastada, muhtemelen REM uykusu doğuran kolinerjik pontin-retiküler-formasyon hasarı sebebiyle, REM uykusu tamamen ortadan kalkmıştır (44). Bu konuda yapılan deneysel araştırma sonuçları ile de uyumlu olarak, bu hastada REM uykusu yoksunluğunun hiç bir olumsuz etkisi görülmemiştir. Kazadan sonra hasta liseyi ve hukuk fakültesini bitirip, avukat olarak yaşamına devam etmiştir. Diğer vakada, muhtemelen kaudal retiküler formasyonun, uykuda vücut kaslarının gevşemesine aracılık eden kısmının hasarından dolayı, hasta rüyalarını oynamaktadır (acting out). Yani REM uykusunda, (normalde kas tonusunun büyük ölçüde inhibe olduğu uyku evresinde) rüyanın konusuna uygun olarak bilinçsizce ama, amaçlı olarak hareket etmektedirler.

Dikkat çekici olarak, kediler de kaudal retiküler formasyon lezyonlarında rüyalarını oynamaktadırlar. Kaudal retiküler formasyonun iki alanındaki nöronlar REM uykusu inhibisyonunda rol oynarlar. Bunlar, lokus seruleusun noradrenerjik nöronları ve dorsal raphé nukleuslarının serotonerjik nöronlarıdır (84). Bu iki alandaki nöronlar yavaş dalga uykusu sırasında aktivite gösterirler fakat REM uykusu sırasında hemen hemen tümüyle inaktiftirler. Bu bulgu, nöbetler halinde değişen REM uykusu sikluslarının, kaudal retiküler formasyondaki inhibitörük noradrenerjik ve serotonerjik nöronlarla eksitatorik kolinerjik nöronlar arasındaki resiprokal etkileşim tarafından kontrol edildiği görüşünü kuvvetlendirmektedir (53).

#### **d) Suprakiazmatik Nukleuslar**

Çevreden gelen sirkadien sinyallerin yokluğunda bile, sirkadien uyku-uyanıklık sikluslarının devam etmesi, uykuyu regüle eden fizyolojik sistemlerin bazı içsel zamanlama mekanizmalarıyla kontrol edildiğini düşündürmektedir. Biyolojik saat ile ilgili olarak, 1967 de Richter, hipotalamusun yaygın lezyonlarında, ratlarda yeme, içme ve aktivite sikluslarının bozulduğunu gösterdi. Daha sonra 1970'lerin başlarında, aktivite, susama ve adrenal hormon salınımının sirkadien sikluslarını kontrol eden spesifik medial hipotalamik yapının suprakiazmatik nükleuslar (SCN) olduğu saptandı (52). 1970'lerin sonunda SCN lar, uyku-uyanıklık siklusu da dahil olmak üzere her türlü ritmi kontrol eden bölge olarak kabul edildi ve bilateral SCN lezyonlarının sirkadien ışık-karanlık sikluslarının varlığında bile çeşitli biyolojik ritimlerin bozulmasına yol açtığı tespit edildi (33,75).

SCN lezyonları memelilerin uykuda geçirdikleri zamanın miktarını azaltmazlar, fakat sirkadien ritmisitesini ortadan kaldırırlar (79). Bazı koşullarda SCN lezyonları bazı ritimleri bozarken, diğerlerini bozmaz, bu bulgu, SCN ların tek sirkadien zamanlama mekanizması olmadığını gösterir (5). Ayrıca, SCN nin beynin geri kalan kısmından cerrahi olarak ayrılması halinde bile, sirkadien olarak elektriksel, metabolik, ve biokimyasal aktivite siklusları gösterdiği tespit edilmiştir (34).

Ratların SCN si gece, ratların normal uyuma zamanı olan gündüze nazaran daha az radioaktif 2-deoksiglukoz tutar. 24 saatlik ışık-karanlık

siklusunun, uyku-uyanıklık siklusu ve diğer siklusları nasıl arkasından sürüklediği sorusunu cevaplamak için araştırmacılar işe, doğal olarak gözlerden başladılar. Gözlerden ayrılan ve biyolojik saate ışık ve karanlık hakkında bilgi taşıyan spesifik nöronları ve yolları teşhis etmeye çalıştılar. Optik sinirlerin gözden çıktığı yerde kesilmesi, aydınlık-karanlık siklusunun sirkadien ritmi etkileme özelliğini ortadan kaldırıyor, bu da araştırmacıların doğru yolda olduğunu gösteriyordu. Ancak optik yollar, optik kiazmayı terkettikleri yerde kesildiği zaman, aydınlık-karanlık siklusunun sirkadien ritmi etkileme özelliği kaybolmuyordu. Bu iki bulgu birlikte, bu kritik aksonların, optik siniri optik kiazma civarında terkettiğini düşündürüyordu. Bu araştırmalar, iki küçük yolun optik kiazmadan ayrılarak hipotalamusa doğru yönelip, SCN de sonlandıklarının keşfedilmesiyle sonuçlandı. Görsel "zeitgeber"lerin (aydınlık-karanlık siklusu gibi, sirkadien ritmi etkileyen, zamana ait ipuçları) SCN yi nasıl etkilediğini bilmemize rağmen, SCN nin retiküler formasyonun uyku oluşturan devrelerini nasıl kontrol ettiğini bilmiyoruz.

## **UYKU YOKSUNLUĞU**

Uyku yoksunluğu sırasında oluşan fizyolojik değişiklikler nörolojik, otonomik ve biyokimyasal olarak sınıflandırılabilir.

### **a) Nörolojik Değişiklikler**

Uykudan yoksun kalmış bir bireyi gözleminin mümkün olmasına ve bir takım davranışsal değişikliklerin gösterilebilmesine rağmen, ölçülebilir nörolojik değişiklikler çok azdır ve kolaylıkla geri dönüşebilir. Deneklerin 205

saat veya daha fazla uykusuz bırakıldığı, çok uzun süreli uykusuzluk çalışmalarında, hafif nistagmus, elde tremor, konuşmada intermitant bozulma (dilin dolaşması veya peltekleşme gibi) ve pitosiz görülmüştür (38). Daha uzun süreli yoksunluk çalışmalarında ise, kornea refleksinin yavaşladığı, öğürme refleksi ve derin tendon refleksinin hiperaktifleştiği, ve ağrıya duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (74). Bahsedilen bu değişikliklerin tümü, nekahat uykusunu (recovery sleep) takiben hemen normale döner.

Uyku kaybına karakteristik EEG değişiklikleri eşlik eder. Bilindiği üzere, sakin uyanıklılık halindeki bireyler gözlerini kapadıkları zaman alfa dalgaları görülmeye başlar. Çeşitli çalışmalarda uyku yoksunluğu sırasında alfa dalgasında genel, doğrusal bir düşüş bildirilmiştir. Bir çalışmada, bireyler 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra alfa dalgasını 10 saniyeden fazla gösterememişlerdir, yine aynı çalışmada deneklerin 72 saatten sonra alfa dalgasını yalnızca 4-6 saniye ve, 120 saatlik uyku yoksunluğundan sonra ise ancak 1-3 saniye süre ile alfa dalgasını koruyabildikleri gösterilmiştir (73). Bir başka çalışmada, 115 saatlik uyku yoksunluğundan sonra, gözler kapatılmasına rağmen alfa aktivitesi görülememiştir (54).

#### **b) Otonomik Değişiklikler**

İnsanlarda, uzun süreli uyku yoksunluklarında bile, otonomik değişiklikler çok azdır. Bireysel çalışmalarda sistolik ve diastolik kan basıncında artmalar, azalmalar, kalp ritminde solunum ritminde ve tonik ve fazik deri direncinde, bazı çalışmalarda artmalar bazı çalışmalarda azalmalar

bildirilmiştir (21,32). Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda çelişkili sonuçlar alınmış, bir kısmında ise bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (55). Uyku yoksunluğunun akciğer hastalığı bulunan hastalarda, zorlu vital kapasite ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümde küçük azalmalarla ilişkili olduğu bulunmuştur (63). Biri sağlıklı infantlarda (8) diğeri normal yaşlı bireylerde (10) yapılan iki ayrı çalışmada, uyku yoksunluğundan sonra daha uzun apneik olayların ve daha fazla sayıda apneik olayın (yalnızca infantlarda) görüldüğü bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda uyku yoksunluğu sırasında vücut ısısında 0.3 ila 0.4 ° C lik küçük düşüşler bulunmuştur (54). Ratlarda yapılan çalışmalarda, bir haftalık uyku yoksunluğundan sonra metabolik düzeylerin büyük ölçüde arttığı, artan yiyecek tüketimine rağmen belirgin bir kilo kaybı olduğu ve termoregülasyonun sağlanmasında ciddi bir bozukluk olduğu tespit edilmiştir (20). Çeşitli araştırmalarda da, kısa süreli uyku yoksunluğundan sonra beyin metabolizması incelenmiştir. 4 ila 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra, birtakım enzimlerin değişmesine rağmen beynin direkt metabolik ölçümünde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (85). Bir başka çalışmada ise görülen değişikliklerin uyku yoksunluğunun kendisinden ziyade stresle ilgili olduğu gösterilmiştir (50).

### **c) Biyokimyasal Değişiklikler**

Uyku yoksunluğu sırasında insanlardaki çeşitli biyokimyasal değişiklikleri araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır. İnsanlarda yapılan uyku yoksunluğu çalışmalarında kortizolde (çalışmaların % 73'ünde insanlarda

hiçbir değişiklik olmadığı bildirilmiştir), adrenalin ve onunla ilgili bileşiklerde (çalışmaların % 80 ninde hiç bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir) anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (21,22). Hematokrit (38), plazma glükoz (38), kreatinin, (37,39) (çalışmaların % 83 ü hiç bir değişiklik olmadığını bildirmiştir.) yada magnezyum (21) düzeylerinde genellikle bir değişiklik bulunmamıştır. İnsanlarda, adrenal yada seks hormonlarından (kortizol, adrenalin, noradrenalin, lüteinleştirici hormon, follikül stimüle edici hormon, testosteron ve progesteron varyantaları da dahil olmak üzere) hiç birisi uyku yoksunluğu sırasında yükselmemiştir. Muhtemelen sürekli uyanık kalmaya bağlı olarak artan enerji ihtiyacından dolayı, tiroid aktivitesi artmıştır (59). Uyku yoksunluğu sırasında melatoninin arttığı tespit edilmiştir (1). Noradrenalin, prolaktin ve growth hormon gibi sirkadien ritmleri uykuya bağlı olan hormonlar, beklenildiği gibi, uyku yoksunluğu sırasında periyodik salınma paternlerini kaybederler (2).

Kompleks bir olay olan immunité ve uyku yoksunluğu konusunda da araştırmalar yeni yeni başlamıştır. Bir çalışmada respiratuar influenza virusüne karşı immünize edilen fareler uyku yoksunluğundan hemen sonra bu virus ile karşılaştırıldıklarında hiç immünize edilmemiş gibi davranmışlardır (7). Bir başka araştırma ise, uyku yoksunluğunun natural killer hücre aktivitesini azalttığını düşündürmektedir (74).

## II.2. YARA İYİLEŞMESİ

### TARİHÇE

Yara iyileşmesinin tarihçesi, en az insanlık tarihi kadar eskidir. İlk tıbbi metinlerde yara bakımına geniş yer verilmiştir. Eski Yunanda yaralanan insanlar Tanrı Aesculapius'ın tapınağına çekilirlerdi. Burada, Aesculapius'un yılanının, kendileri uyurken yaralarını, yalayarak iyileştirileceklerini umuyorlardı (70). Mısırlı, Yunanlı, Hindli ve Avrupalı eski hekimler yaraları tedavi etmede çok usta idiler. Yabancı cisimleri çıkarmanın, yarayı dikmenin, yaraları temiz maddelerle kapatmanın ve yaralanmış dokuları yakıcı maddelere karşı korumanın önemini çok iyi biliyorlardı (11).

14. yüzyılda barutun yaygın kullanımı ve kurşun yaralarının artması karşısında, yara tedavisinde yeni bir çağ açılmıştır. Yara tedavisinde pasif bir tutum benimsemek ve onarımın doğal süreçlerine güvenmek yerine, cerrahlar etkin ve aktif bir tavır benimsemişlerdir. Yaraların iyileşmesine yardım etme, etkili bir girişim olarak kabul edilmiştir.

16. yüzyılın ortalarında, bir Fransız cerrah olan, Ambroise Pare, gerçek anlamda yara bakımını ortaya koymuştur. John Hunter, William Stewart Halsted, Alexis Carrel ve bir çok başka araştırmacı doku yaralanmasını azaltmanın, süratli ve etkin bir iyileşmeye neden olduğunu göstermişlerdir (12).

Hala bir miktar giz kalsada, bugün yara iyileşmesi hakkındaki bilgilerimiz oldukça fazladır. Hasarlı dokunun bütünlüğünün tekrar kurulması

için bu harika entegre sistem birbiriyle bir ahenk içinde hareket eden çeşitli hücre gruplarını içerir. Yara iyileşmesi hakkındaki bilgilerimizin çoğu deri dokusu çalışmalarından kaynaklanmasına rağmen, bu prensiplerin diğer doku ve yapılardaki tamir mekanizmalarına da uygulanabileceği düşünülmektedir.

### **DERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ**

Deri 1,5-2 m<sup>2</sup> lik bir alana sahip vücudun en büyük organıdır. Bir canlı için deri hayati önem taşır. Çünkü deri termal regülasyonu sağlayarak , buharlaşma yoluyla oluşan sıvı kaybını önlemek suretiyle dehidratasyonu önler, ve kimyasal ve enfeksiyöz tehditlere karşı bir bariyer teşkil eder. Deri anatomik olarak iki tabakaya ayrılır: epidermis ve dermis. Epidermis yüzeysel koruyucu tabakadır; dermis ise sağlıklı deriye elastikiyet ve dayanıklılık verir. Herbir deri tabakası çeşitli hücre tiplerinden ve farklı yapılardan oluşur. Epidermis tümüyle sellülerdir, tipik olarak keratinize, stratifiye, squamöz epitelden oluşur. Bu tabakada beş farklı histolojik hücre tipi vardır. Bu beş tabaka yukardan aşağıya : stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve bazal tabakadır. Dermis ise 2 tabakaya ayrılır: papiller dermis ve retiküler dermis. Daha yüzeysel olan papiller dermis kan damarlarından zengindir, ve çok sayıda serbest sinir ucu ve termoreseptörü barındırır. Retiküler dermis esas olarak bir bağ dokusudur. Deriye yapısal destek sağlayan bu bağ dokusunda, kollajen, elastin ve proteoglikanlardan oluşan bir matriks tarafından sarılmış, fibroblastlar bulunur (15).

## **NORMAL İYİLEŞME CEVABI**

İyileşme cevabı çeşitli farklı tiplere ayrılır. Herbirinde farklı bağ dokusu birikimi, epitelizasyon ve kontraksiyon vardır. Bu proseslerden herbirinin gerçek katkısı yaranın tipine, yada doku hasarına bağlı olarak değişir. Tedavi edici müdahalenin tipi de, iyileşme tipini etkileyebilir. İyileşme prosesi karışık, hücresel ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin de dahil olduğu, doku hasarına karşı gelişen organize bir cevaptır. Bu karışık cevap Schiling tarafından deskriptif amaçlarla basitleştirilmiştir. Schiling iyileşme cevabını zamansal sıraya göre dört geniş kategoriye ayırmıştır: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, ve yeniden modellenme (remodeling) (76).

### **a) Hemostaz**

Normal koşullarda, yara iyileşmesinden sorumlu olaylar, dokuda travmanın olduğu anda başlar. Hasara bağlı olarak, epidermal ve dermal elementler bozulur ve deri damarlanması hasar görür, bu da periferik kan hücrelerinin yara alanına yayılmasına sebep olur. Trombositler hasarlı kollajen ve diğer debris dokusuyla temas edince, bir araya gelerek degranüle olurlar. Salınan alfa granüller, hem pıhtılaşmayı etkileyen faktörleri hem de güçlü polipeptid growth faktörleri içerir (62). Fibrinin depolanması ve polimerizasyonu gerçekleşirken, bir yandan da trombositlerin agregasyonu devam eder, böylece trombus teşkil eder. Yara dokusunda trombus formasyonu ile birlikte, yaralanmış damarların reaktif vazokonstriksiyonu hemostazı sağlar. Bu trombus yara iyileşmesi için bir omurga teşkil eder ve

enflamatuvar hücrelerin yapışması ve yara alanına göç etmesi için bir substrat görevi yapar (76,87)

Trombositler yara alanına giren ilk hücresel elementlerdir, hemostatik rollerine ek olarak, yaradaki hücresel cevabı da etkilerler. Trombositler, "platelet-derived growth factor" (PDGF) salarlar. Bu madde fibroblastlar (77) ve düz kas hücreleri için (26) kemo attraktanttır. Enflamatuvar hücreler ve fibroblastlar için benzer etkilere sahip olan "transforming growth factor-B" (TGF-B) da yine trombositler tarafından salınır (71).

#### **b) Enflamasyon**

Trombus formasyonunu takiben, sekonder vazodilatasyon ve kapiller permeabilitede artış başlar, böylece akut enflamasyon başlayarak nötrofiller yara bölgesine girer. Nötrofillerin primer immunolojik fonksiyonu lokal bakteriyel kontaminasyonu kontrol etmek ve ölü dokunun uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktır (76). Nötrofil infiltrasyonu yaralanmadan sonra takriben 24 saatte pik yapar ve monositler yaraya girerken nötrofillerde yavaşça geri çekilir. Dolaşımdaki monositler makrofajlara dönüşür. Bu görevlerinin yanı sıra trombositler gibi makrofajlar da, iyileşme olaylarıyla ilgili bütünleyici fonksiyona sahiptirler (17). Örneğin kobaylar hidrokortizon ve antimonositik serum ile monositopenik hale getirildikleri zaman, yara yerinde kollajen birikimi ve fibroblastların olaya katılımı önemli derecede gecikir (45). Makrofajlar, hem kollajen sentezini olumlu etkileyen, hem de fibroblastların proliferasyonunu stimule eden TGF-B gibi growth faktörleri sentezlemeleri

açısından önemlidir (71). Ek olarak tümör nekrosis faktör ve interlökin-I gibi diğer sitokinler de yine makrofajlardan salınır. Normal yara iyileşmesinde görev alan diğer enflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleridir. Lenfositlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Yara matriksinin kompozisyonu enflamatuvar faz sırasında değişir. Fibrin, matriksin başlangıç komponentidir. Vasküler permeabilitenin akut enflamasyonun başlangıcında artması, ve plazma komponentlerinin transudasyonunun başlaması, antikor, kompleman ve diğer plazma komponentlerinin yaraya girmesiyle sonuçlanır. Bu transudasyon sırasında fibrin, glikozaminoglikanlar ve proteoglikan tarafından yer değiştirir (62,76).

### **c) Proliferatif Faz**

Tam kesi yaralanmalarında bağ dokusu birikimi, özellikle de kollajenin çapraz bağlanma olayı, hasarlı dermisin tamirinden sorumlu ana olaydır; burada anahtar hücre ise fibroblasttır. Yaralanma sonrası yaklaşık 3. 4. günde başlayan fibroblast infiltrasyonu ve proliferasyon barizdir. İyileşme olayında yaraya fibroblastların girişi çok önemlidir, çünkü bu hücreler tamir dokusunun primer yapısal bileşeni olan kollajeni sentez ederler (15).

Kollajen yapımı çeşitli intrasellüler ve ekstrasellüler olayları içeren çok ince bir olaydır (35). Yarada kollajenin birikimi proteoglikanların yıkımı ile aynı zamana rastlar. Kollajen, yara matriksinin son ve kalıcı bileşenidir. Ratların yaralarında kollajen birikiminin oranı, Madden ve Peacock tarafından 1968 de, total hidroksiprolin içeriği olarak ölçülmüştür (47). Hızlı ve lineer bir şekilde

olan hidroksiprolinin yaralanmayı takiben 2. günde başlayıp 14. günde pik yaptığı radioizotop işaretli hidroksiprolin çalışmalarında saptanmıştır (47), bu süreç fibroblastların bölgeye akın etmesine karşılık gelmektedir.

Radioaktif kollajenin yaralarda birikimi her zaman için yaralanmamış deriye göre daha fazladır. Takibeden 10 hafta içinde, yaranın hidroksiprolin içeriğinde kademeli bir azalma olmakta, fakat yine de normal derinin hidroksiprolin içeriğinden daha yüksek kalmaktadır (15). Erken iyileşme periodundaki kollajenin progressiv birikimi, kollajen sentezinin spesifik belirleyicisi olan "kollajenezla-parçalanabilir-radyoizotop-işaretli-protein" ölçümü ile doğrulanmaktadır (16). Kollajen fibroblastlardan başka endotel hücreleri, epitel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da sentez edilmektedir (83).

İçerdiği zincire göre değişen tiplerde kollajenler mevcuttur. Tip III kollajen iyileşen yaralarda sentezlenen ve depolanan ilk kollajen formudur, bu form kısa sürede derinin baskın formu olan tip I 'le yer değiştirir (35). Kollajen bağ dokusunun ana yapısal proteini olduğu için deri, kemik ve benzeri organların gerilme direncini sağlar. Rat ve tavşan yaralarında yapılan araştırmalarda da, gerilme direncindeki artışın, yaralardaki hidroksiprolin içeriği ile korele olduğu görülmüştür (15).

#### **d) Yeniden Modellenme**

Yeniden modellenme, yara iyileşmesinin en uzun ve en son evresidir. Bu dönemde tamir devam ederken, erken granülasyonun o şaşaalı neovaskülarizasyonu geriler (76). Bu evrede gerçekleşen temel olay kollajenin

dinamik "yeniden modellenmesi" ve "matur skar" oluşmasıdır. Aslında, yaralar da dahil tüm dokularda kollajenin birikimi kollajenolitik aktivite ile kollajen sentezi arasındaki dengeye bağlıdır, yapım ve yıkım birlikte giden birbirine zıt olaylardır. Yaralanmadan 20 yıl sonra bile yaralarda kollajenolitik aktivitede artış tespit edilmiştir (61).

Yeniden modellenme esnasında kollajen sentez hızında azalmaya rağmen, gerilme direnci artmaya devam eder (47). Dirençteki bu kazanç yeni biriken kollajenin yapısal modifikasyonunun sonucudur. Levenson ve arkadaşları 1965 yılında, rat yaralarında biriken kollajenin histolojik görünümünde dikkate değer değişiklikler gözlemlemişlerdir. İyileşmenin 5. gününden sonraki yarada mevcut kollajen ince, organize olmayan liflerden oluşur. Takip eden hafta ve aylar boyunca lif çapı artar, fasiküller oluşur ve lifler daha kompakt hala gelir. Ancak yara kollajeni hiçbir zaman için normal deri kollajeninin organize yapısını kazanamaz (15).

Doillon ve arkadaşları 1985 de yara kollajenini elektron mikroskopisiyle daha ayrıntılı olarak incelediler. Bu çalışmada kollajen liflerinin çapında progresiv bir artış tespit ettikleri gibi, aynı zamanda lif çapı ile gerilme direnci arasında da pozitif bir korelasyon buldular (18).

Sonuç olarak, öyle gözükmektedir ki, tamir edilen dokudaki gerilme direnci kollajenin depolanmaya devam etmesinden daha ziyade kollajenin yapısal modifikasyonunun sonucudur. Bu modifikasyondan büyük oranda kollajen liflerinin çapraz bağlanması sorumludur. Kollajen moleküllerinin

arasındaki bu kovalent bağların oluşması lysyl oxidase enzimi aracılığı ile oluşur (35,83) ve bu da, yaranın direncinin artmasını sağlar (15).

Yeniden modellenme, fibroblastlar tarafından kollajenin ilk sentezinden aylar hatta yıllar sonra skar maturasyonun olduğu dinamik bir süreçtir. Fakat yine de bu mükemmel olmayan bir süreçtir, çünkü, yara kollajeni hiç bir zaman deri kollajeninin normal yapısını kazanamaz. Bu da, iyileşmiş dokunun direncinin hiç bir zaman yaralanmamış derinin direncine eşit olamayacağı gerçeğine işaret eder (15). Ratlarda yapılan çalışmalarda yaranın gerilme direncindeki artış, yaralanmayı takiben 3 ay içinde plato yapar, ve 1 yılın sonunda maksimum gerilme direncine ulaşır, bu dönemde bile gerilme direnci normal derininkinin % 80 nine eşittir (46).

## **KOLLAJENİN ÖZELLİKLERİ**

### **a) Genel Özellikleri**

Fibröz proteinlerin çubuğa benzer bir şekilleri vardır ve suda çözünmezler. Organizmadaki görevleri yapısaldır. Fibröz bir protein olan kollajen, özelleşmiş hücreler tarafından sentez edilir. Bu sentezi bağ dokusunda fibroblastlar, kemikte osteoblastlar, embriyonik kartilajda kondroblastlar ve dişte odontoblastlar yapar (27).

İnsanda miktar olarak en fazla bulunan protein kollajendir, bütün organ ve dokularda bulunur, ve çatı (destek) proteini olarak görev yapar. Uzun mikrolifler oluşturur ve bunlar çapraz liflerle karışık şekilde düzenlenerek prekürsör molekül olan tropokollajeni oluşturur. Bu mikrolifler kollajenöz

dokunun, daha büyük liflerini yapmak üzere birleşirler. 70 kiloluk bir insanda yaklaşık 12-14 kg protein bulunur ki bunun 6-7 kilogramı kollajendir (57).

Kollajendeki amino asitlerin dizilimi benzeri olmayan, kendine özgü bir şekildedir; %33 ünü glisin, %10 nu prolin, %10 nu hidroksprolin ve % 1 ini de hidrosilizin oluşturur. Kollajen yapısındaki esas birim tropokollajendir, bu molekül herbiri yaklaşık 1000 aminoasitden oluşan üç peptid zincirinden ( alfa zincir) oluşur. Alfa zincirindeki her üçüncü amino asid glisindir ve sırası Glisin-Prolin-X1 ve Glisin-X2-Hidroksprolin şeklindedir ( x1 ve x2 herhangi bir amino asitdir) ve herbiri yaklaşık 100 kez tekrarlanır (27).

Tropokollajenin prolinden zengin zincirleri helikal bir yapı oluştururlar, bu yapı alfa heliksten oldukça farklıdır, bir kere helikal yapı daha açıktır, ayrıca zincir içi peptid hidrojen bağları olmadığı gibi heliks saat yönünün tersinedir (57).

Tropokollajenin üç alfa zinciri birbiri etrafında saat yönünde, yaklaşık her üç amino asitde bir kıvrım yapar. Tropokollajendeki üç helikal zincirin birbirine yakınlığını yüksek glisin içeriği sağlar: her üçüncü amino asit glisin olmak zorundadır. Helikal iplikciklerin her biri başlangıçta hem N terminalinde hem de C terminal ucunda non-helikal bölgelere sahiptir. Bu bölgeler helikal iplikciklerin hücreden salgılanmasından sonra matür kollajen formasyonu sırasında hidrolize olur (28).

## **b) Kollajenin Biosentezi**

Matur kollajenin oluşumunda çeşitli evreler vardır. İlk öncül maddelerden preprokollajenin sentezi endoplazmik retikuluma ilişik ribozomlarda gerçekleşir. Preprokollajen sinyal peptid dizisi içerir, bu, molekülün endoplazmik retikulumun membranından geçerek sisternaya girmesini sağlar. Endoplazmik retikulumun sisternasında bir dizi reaksiyon gerçekleşir.

**1) Sinyal peptidin hidrolizi ile prokollajen oluşur.**

**2) Non-helik terminal bölgelerindeki sistein rezidülerinin oksidasyonu disülfid bağlarını oluşturur. Bu bağlar amino terminalinde zincir içi bağları, C-terminal ucunda ise zincirler arası çapraz bağları yapar.**

**3) Üç enzimin etkisiyle ve, prolin ve lizil rezidülerinin hidroksilasyonu ile, 4-hidroksiprolin, 3-hidroksiprolin ve 5-hidroksilizin oluşur.**

Üçlü heliks formasyonu, hidroksilasyon ve glükozlanmasıyla, sonunda tamamlanır, ve hala disülfid bağları olan tropokollajen, Golgi vokuolüne geçerek hücre tarafından sekrete edilir.

Peptidazlar tarafından N ve C terminal bölgelerindeki disülfid bağlarının yıkılması ile kollajen mikrofibril formasyonu kendiliğinden gerçekleşir. Oluşan fibrilin tipi üçlü heliksi yapan zincirlerin amino asit dizilimine bağlıdır (13).

## **c) Kollajenin maturasyonu**

Tropokollajen heliksleri arasındaki intermoleküler çapraz bağlar kollajenin yavaş maturasyonu sırasında kayda değer bir sürede oluşur.

Kollajenin gerilme direncinin bir kısmını disülfid bağı olmayan bu çapraz bağlar sağlar. Çeşitli tiplerde çapraz bağlar oluşur, fakat yalnızca bir tek enzimatik reaksiyon söz konusudur, bu reaksiyon lizil ve hidroksilizil residülerinin aldehit oluşturmak üzere oksidatif deaminasyondur. Enzim lizil oksidazdır, ve reaksiyon moleküler oksijen ve bakıra ihtiyaç gösterir (29).

#### **d) Kollajen tiplerinin sınıflandırılması**

Çeşitli tiplerde kollajen mevcuttur, bu tropokollajen zincirlerinin kompozisyonundaki amino asitlerin farklı olmasından kaynaklanır. Bu varyasyonlar değişik dokularda, değişik özellikte kollajen olmasını sağlar. Bilinen 13 tip kollajen vardır (14). Normal yara iyileşmesinde ilk önce, Tip III kollajenin sentez edilip, biriktiği gösterilmiştir. Bu çalışmada immunolojik olarak tespit edilebilen Tip III kollajen ve prokollajenin, operasyondan 24-48 saat sonra görüldüğü; 72 saat sonra ise Tip I kollajende önemli derecede bir artış olduğu saptanmıştır (25).

Genel olarak, bağ dokusunun yaralanmaya cevabı, fibroblastların artışı ve bunun sonucu olarak da, daha ziyade Tip I kollajenden oluşan, liflerden zengin bir skar dokusu oluşturmasıdır (24).

### **III. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **III.1.ARAŞTIRMA PLANI**

Araştırmamızda, deney hayvanı olarak Hıfzıssıhha Enstitüsü Serum Çiftliğinde yetiştirilen ve standart gıda ile beslenen ortalama ağırlıkları 28 gram olan 6 haftalık erkek fareler kullanıldı. Deney hayvanlarının hepsinde, eter anestezisi altında, bistürü ile, sırtta median çizgi boyunca, 3 cm uzunluğunda tam cilt (full thickness) kesisi yapıldı. Takiben, kesi yeri 3 adet ipek sûtür ile kapatıldı. Yara oluşturulduktan sonra, bir grup normal günlük aktivitelerini ve normal uyku-uyanıklık sikluslarını yaşamaya izin verilecek şekilde, doğal hallerine bırakılmış kontrol grubunu oluştururken; deney grubunu oluşturan farelerin uyumaları, tasarımı bölümümüzde yapılan elektro-mekanik bir düzenek vasıtası ile engellenmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan fareler, her birinin hacmi 1252 cm<sup>3</sup> olan, ayrı kafeslerde bakıldı. Bu grup, deney grubuyla paralel olarak, hergün sabah ve akşam birer saatlik süreler ile standart fare yemi ve su ile beslendi.

Deney grubunu oluşturan fareler ise, uyumalarını engellemek için bölümümüzde geliştirdiğimiz elektro-mekanik düzeneğin, herbirinin alanı yaklaşık 1440 cm<sup>3</sup> olan 9 ayrı bölmede tutuldular.

Bu düzenek, hızı kontrol edilebilir bir elektrik motoruna bağlı, dakikada 1 tur dönen bir silindir ve bu silindirin üzerine yerleştirilmiş, 9 ayrı bölmeden oluşmaktadır (Resim 1 ve 2). Bölmeler iki kısımdan oluşmaktadır; birinci kısmın tabanını, elektrik motorunun döndürdüğü silindir oluşturmaktadır,

ikinci kısım ise, tel ızgaraların bulunduğu sabit kısımdır. Bu ızgaralara, 500 mA 40 Voltluk bir elektrik akımı uygulanmıştır. Bölmelere konan fareler, hareket etmedikleri takdirde, bölmelerinin tabanını oluşturan silindirin dönmesi ile, bölmenin sonuna doğru sürüklenerek, buradaki ızgaralara temas ederek, kaçma reaksiyonu verecek kadar bir elektrik şokuna maruz kalmaktadırlar. Deney hayvanları, elektrik şokuna maruz kalmamak için, silindirin 1 tur/dakika'lık hızına ayak uyduracak şekilde ve onun dönüş yönünün tersi yönde yavaşça hareket etmek zorunda oldukları için, uyumaları engellenmektedir. Deney grubu fareler de sabah ve akşam günde iki kez bölmelerinden dışarı çıkarılarak, standart fare yemi (pellet) ve su ile beslenmişlerdir.

Kontrol ve deney grubunun deney koşullarını eşitlemek amacıyla, uykudan yoksun bırakılan deneklerin 24 saat içinde kaç defa elektrik şokuna maruz kaldıkları tespit edilerek; kontrol grubundaki farelere de aynı sayı ve şiddetde elektrik akımı uygulanmıştır. Bunun için bir ses kayıt cihazı, düzeneğin elektrik devresine bağlanarak, farelerin elektrik akımına maruz kaldığı anlar ses kaydı şeklinde tespit edilmiştir. Ses kayıt cihazı ile düzeneğin elektrik devresi arasında, fareler elektrik şokuna maruz kaldıkları esnada, düzeneğin elektronik kısmında meydana gelen akım değişikliklerini duyulabilir ses enerjisine çeviren elektronik bir cihaz kullanılmıştır. Ses kayıtları incelendiğinde, her farenin ortalama olarak 3 defa elektrik şokuna maruz kaldığı tespit edilmiştir.

Operasyondan 5 gün sonra, istedikleri kadar uyuyan kontrol grubu ve uykudan 5 gün süre ile yoksun bırakılan deney grubu farelerin, tekrar vücut ağırlıkları tespit edilmiş ve servikal dislokasyon ile feda edilerek, oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alınmıştır. Alınan bu doku örnekleri:

- 1) Yara gerimi direnci tayininde
- 2) Yara dudaklarının histopatolojik incelemesinde
- 3) Yara bölgesindeki dokunun hidroksiprolin düzeyinin tayininde

kullanılmıştır.

### **DERİ KALINLIĞI ve YARA GERİM DİRENCİ ÖLÇÜMÜ**

Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyomekanik Bölümünde gerçekleştirilen bu ölçümde, yara bölgesinden alınan deri örneklerinin kalınlıkları kumpas ile saptandıktan sonra Lloyd K model bilgisayarlı tensometre ile yara gerimi ölçülmüştür (Resim 3 ve 4). Bu ölçüm için farelerin derileri yaklaşık 0,5 cm kalınlığında şeritler oluşturulacak şekilde çıkarıldıktan sonra, yara hattı ortada olmak üzere her iki ucundan, tensometrenin tutaçlarıyla tespit edilmiştir. Tensometrenin tutaçlarına tutturulmuş olan deri parçasına uygulanan çekim kuvveti bilgisayar tarafından otomatik ve düzenli olarak artırılmaktadır. Gittikçe artan gerim sonucunda, belirli bir güç değerinde, deri yara yerinden ikiye ayrılmaktadır. Derinin koptuğu anda, deriye uygulanan gerim değeri, "yara gerim direnci" olarak, yara dokusunun iyileşmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır (6,56).

## HİDROKSİPROLİN TAYİN YÖNTEMİ

Hidroksiprolin miktarını saptamak için J.F. Woessner'in Modifiye Yöntemi kullanılmıştır (88). Bu yöntemin temel prensibi dokuların etüvde hidrolizi sonucu açığa çıkan hidroksiprolinin pH: 6-7 arasında, kloramin-T, perklorik asit ve p-dimetilaminobenzaldehit ilavesi ile oluşturduğu rengin optik dansitesinin 557 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçümü ve oluşturulan eğriden hidroksiprolin miktarının bulunmasıdır. Hidroksiprolin tayininde Shimadzu UV-1208 spektrofotometresi kullanılmıştır. Tayin yönteminde şu solüsyonlar kullanılmıştır:

### **Stok solüsyon:**

25 mg vakumda kurutulmuş L-Hidroksiprolin 250 ml 0,001N HCL içinde çözülür. Hazırlanan stok solüsyon buzdolabında muhafaza edilir.

### **Tampon solüsyon:**

50 gr sitrik asit monohidrat

12 ml glasiyel asetik asit

120 gr sodyum asetat trihidrat

34 gr sodyum hidroksit

Yaklaşık 800 ml distile suyun içinde yukarıdaki maddeler karıştırılarak çözülür. 1 N HCL ve 1 N NaOH ilave edilerek, kalibrasyonu yapılmış olan pH metre yardımıyla pH: 6,00'ya ayarlanır. Turnusol kağıdıyla da kontrol edilerek, solüsyon distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

Hazırlanan tampon solüsyon sıvı toluen altında buzdolabında muhafaza edilir. Toluene kullanımının nedeni, solüsyonun hava ile temasını engellemektir. Bu yapılmadığı takdirde solüsyonun içinde bulunan hidroksil iyonları havanın oksijeni ile birleşme eğilimindedir ve tampon solüsyonun elektrolit dengesi bozularak pH'ı değişecektir. Tampon solüsyonun her kullanımında yüzeyi örten sıvı toluen tabakası yüzeyde kalacak şekilde pipet dibe daldırılarak alınmalıdır.

**Metil red indikatörü:**

% 0.02'lik solüsyon için 20 mgr metil red, 100 ml distile suyun içinde çözülür. Solüsyon ışığa hassas olduğu için sıkı kapaklı renkli şişe içerisinde buzdolabında saklanır.

**Kloramin-T:**

0,05 m solüsyon için 1,138 gr kloramin-T, 20 ml distile suyun içinde çözülür ve buna 30 ml metil sellosolve (ethylene glycol monomethyl ether) ve 50 ml tampon ilave edilir. Solüsyonun taze olması önemlidir, kullanılacağı gün hazırlanır.

**Perklorik asit:**

3,15 M perklorik asit solüsyonu hazırlamak için %70'lik perklorik asitten 27 ml alınarak distile su ile 100 ml'ye tamamlanır. Kapaklı cam şişede oda sıcaklığında saklanır.

**P-dimetilaminobenzaldehit:**

%20 lik solüsyon için , 20 gr p-metilaminobenzaldehit yaklaşık 80 ml metil selsolve içinde çözülür ve yine metil sellosolve ile 100 ml'ye tamamlanır. Bu solüsyon da günlük hazırlanmalıdır.

**HİSTOPATOLOJİK İNCELEME**

Yara dudaklarının hep aynı bölgelerinden alınan 0,5 cm<sup>2</sup> lik doku parçaları % 10 luk formaldehit içinde fikse edildikten sonra, Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında, ışık mikroskopu ile incelenerek, yara iyileşmesi hakkında histolojik bilgi edinildi.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, uyku yoksunluğu grubundaki fareler ile kontrol grubundaki fareler ayrı ayrı değerlendirilmiş ve seçilen parametreler yönünden incelenmiştir. Yara iyileşmesinin 5. günü itibariyle, nötrofil lökositlerin varlığı, granülasyon dokusunun oluşumu ve fibroblastik aktivite şeklinde 3 parametre seçilmiş ve materyeller bu yönden incelenmiştir. Ayrıca doku örnekleri trikrom boyası ile boyanarak kollajenizasyon hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır.

**AĞIRLIK ÖLÇÜMÜ**

Araştırmada kullandığımız deney hayvanlarının her birine eşit miktarda yiyecek ve su verilmeye çalışıldı. Deney gurubundaki farelere, düzeneğimizde beslenme imkanı olmadığı için, sabah ve akşam birer saat olmak üzere günde iki kez yem ve su verildi. Eşitliği sağlamak için kontrol gurubundaki farelere de aynı şekilde sabah ve akşam birer saat olmak üzere yem ve su verildi, bu

zamanlar dışında beslenmelerine izin verilmedi. Her iki gruptaki farelerin her birinin, operasyondan önce ve 5 günlük deney sonrasında, ağırlıkları ölçüldü.

## **İSTATİSTİK YÖNTEM**

Bu çalışmada, gruplar arasındaki farkın önemlilik testinde Microsoft Excel bilgisayar programı kullanılmıştır. Histopatolojik parametrelerin önemlilik testi Ki-Kare testi ile, diğer tüm parametrelerin önemlilik testi Student's t testi ile yapılmıştır.



## **IV. BULGULAR**

### **IV.1.YARA GERİM DİRENCİ SONUÇLARI**

Sonuçlar Tablo II ve Şekil 6 da gösterilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı üzere kontrol gurubunun yara gerim direnç ortalaması  $0,259\pm0,037$  Newton\mm<sup>2</sup> iken uykusuz bırakılan gurubun ortalaması  $0,205\pm0,058$  Newton\mm<sup>2</sup> dir. Her iki gurubun ortalamaları Microsoft Excel 5.0 programı kullanılarak, Student's t testi ile önemlilik yönünden değerlendirilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

### **IV.2. YARA GERİM DİRENCİ ÖLÇÜLEN DERİLERİN KALINLIKLARI**

Yara gerim direnci ölçülen kontrol ve deney grubunda aynı deneklere ait yara bölgesi deri kalınlıkları da ölçülerek, deri direnci ile deri kalınlığı arasındaki ilişki saptandı.

Uykudan yoksun bırakılan grupta, kontrol grubuna nazaran deri kalınlıkları daha az olarak saptandı. Microsoft Excel 5.0 programı kullanılarak, Student's t testi ile yapılan değerlendirmede, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ). Her iki gurubun deri kalınlıkları Tablo III ve Şekil 7 de; deri kalınlığı ile yara gerim direnci arasındaki ilişki Şekil 8 ve 9 da grafik olarak gösterilmiştir.

### **IV.3. YARA DERİSİNDE HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİ**

Deri hidroksiprolin düzeyleri Tablo IV ve Şekil 10 da gösterilmiştir. Kontrol gurubunun yara dudaklarındaki deri hidroksiprolin düzey ortalaması  $4,526\pm1,054$  µgr/mg olup, uykudan yoksun bırakılan gurubun ortalaması olan

3,990±1,256 µgr/mg'dan daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

#### **IV.4. YARA DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ**

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, uyku yoksunluğu grubundaki fareler ile kontrol grubundaki fareler ayrı ayrı değerlendirilmiş ve seçilen parametreler yönünden incelenmiştir. Yara iyileşmesinin 5. günü itibariyle uyku yoksunluğu grubu, kontrol grubuna nazaran, nötrofil lökositlerin varlığı ve fibroblastik aktivite açısından biraz daha zayıf bir gelişme göstermiş, ancak Ki-Kare testiyle yapılan değerlendirmede, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Resim 5 ve 6). Trikrom boyası ile saptanan kollajenizasyon oranları da, Ki-Kare testiyle anlamlılık yönünden değerlendirilmiş, fakat her iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Resim 7 ve 8).

#### **IV.5.DENEY ÖNCESİ ve SONRASI AĞIRLIK DEĞİŞİMİ**

Deneyden önce ve sonra her iki gruptaki fareler tartıldı. 5 günlük deney sürecinin sonunda, kontrol gurubunda deney öncesi ve sonrasında anlamlı bir ağırlık değişimi olmazken (Tablo V, Şekil 11), uykusuz bırakılan grupta deney sonrasında deney öncesine göre %23 'lük bir kilo kaybı gözlemlendi (Tablo VI, Şekil 12). Uykusuz bırakılan gruptaki deney öncesi ile deney sonrası ağırlık ortalamaları arasındaki fark 0,001 düzeyinde anlamlı bulundu. Önemlilik testi Microsoft Excel 5.0 programı kullanılarak Student's t testi ile yapıldı.

## V. ŞEKİL, TABLO ve RESİMLER



### Uyanıklıktaki Beyin Dalgaları



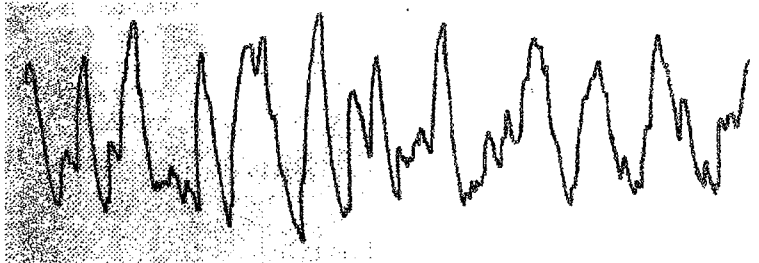
### Sakin Uyanıklıkta Beyin Dalgaları (Gözler kapalı)



### Uykunun 1. Evresindeki Beyin Dalgaları

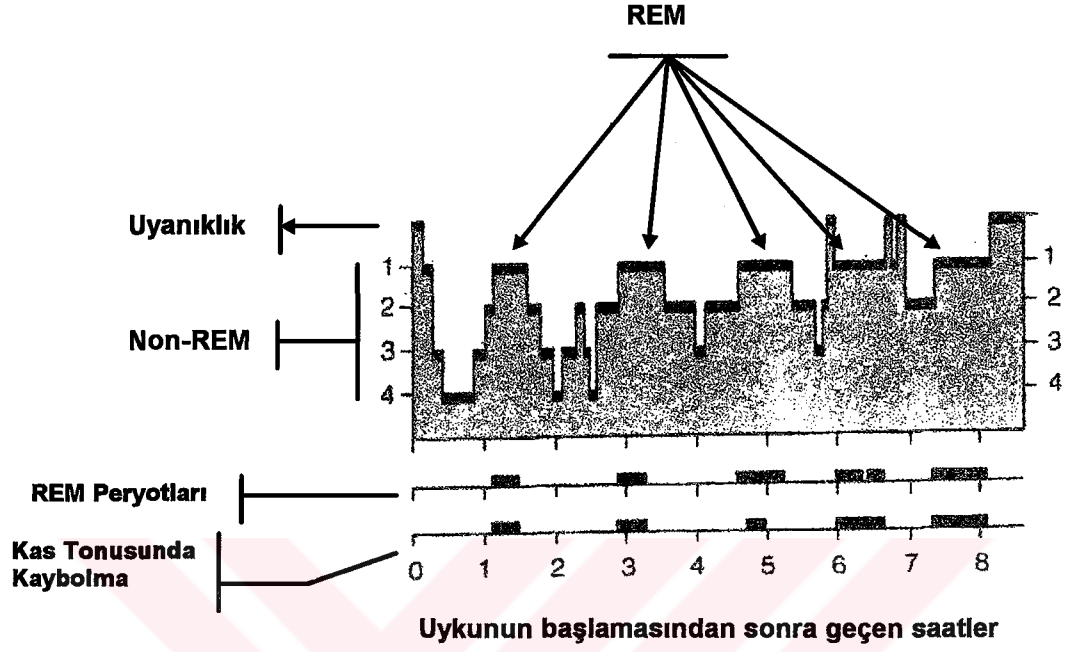


### Uykunun 2. Evresindeki Beyin Dalgaları

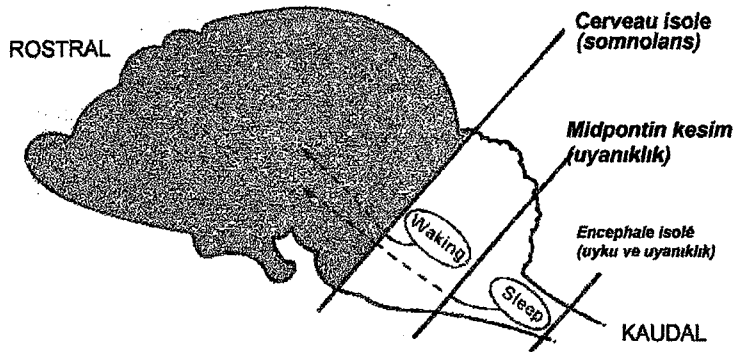


### Uykunun 3. ve 4. Evresindeki Beyin Dalgaları

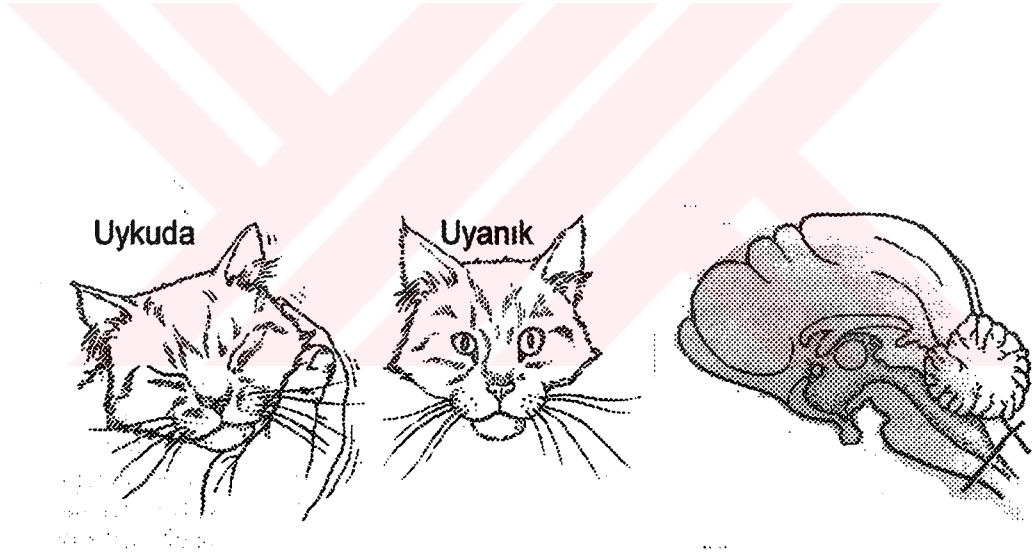
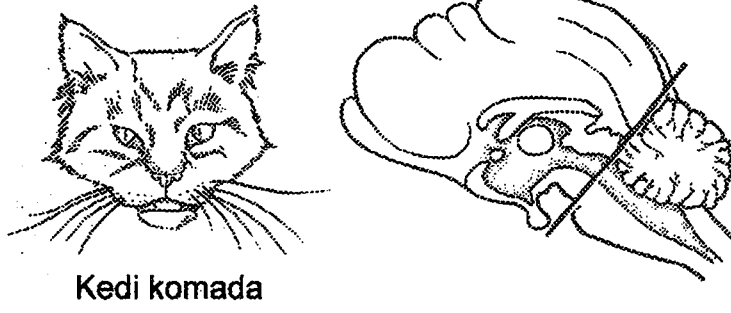
## Şekil 1: Uyku ve Uyanıklıkta Görülen EEG Dalga Örnekleri



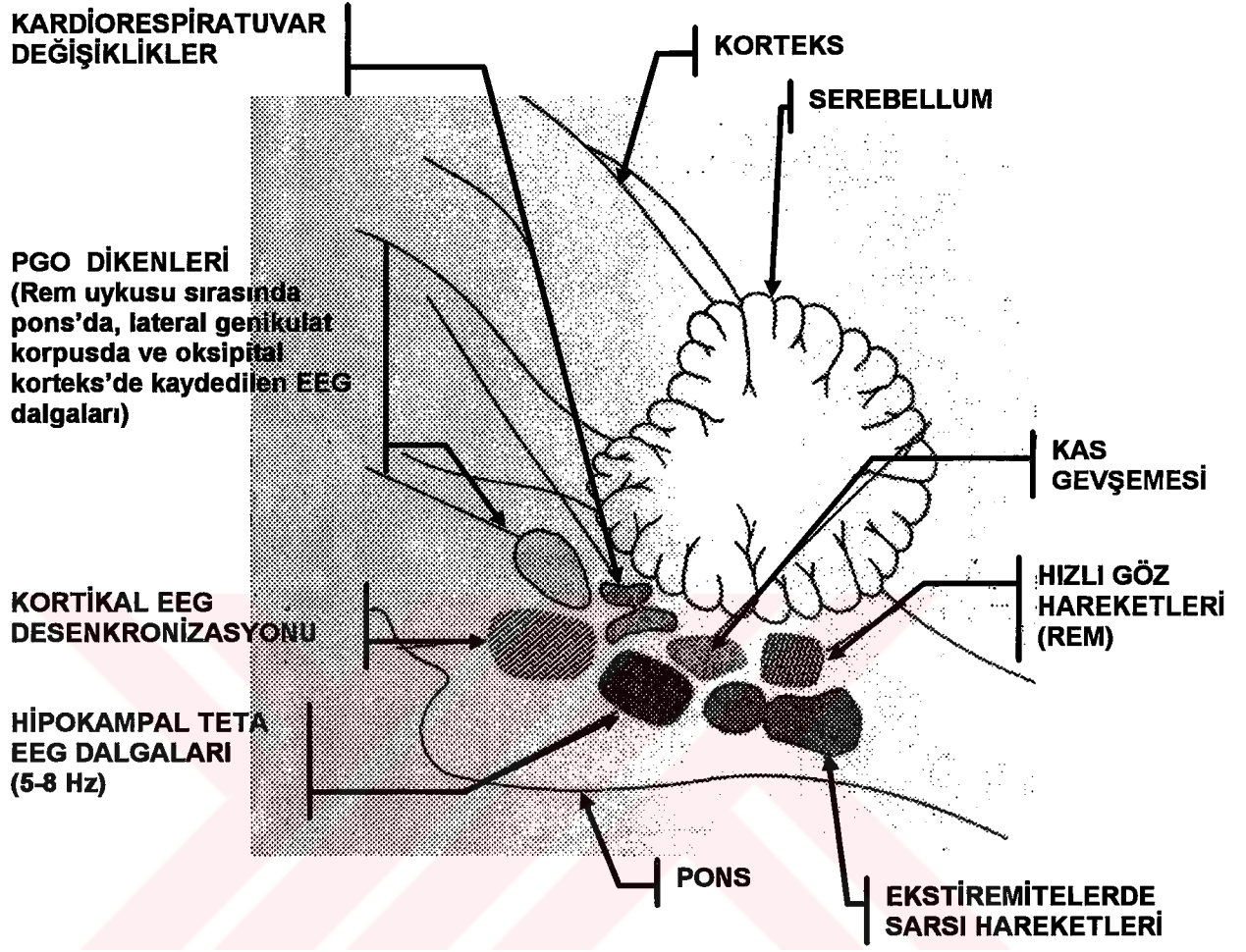
Şekil 2: Sağlıklı bir yetişkinin gece uykusu histogramı.



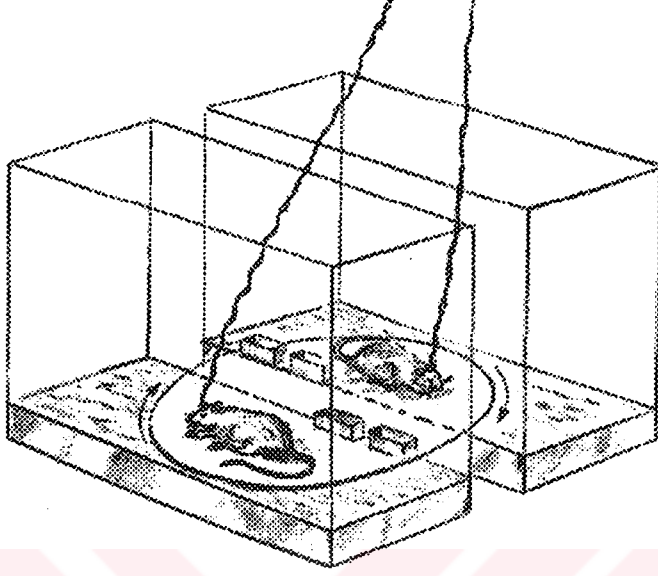
Şekil 3: Üç ayrı beyin kesisi.



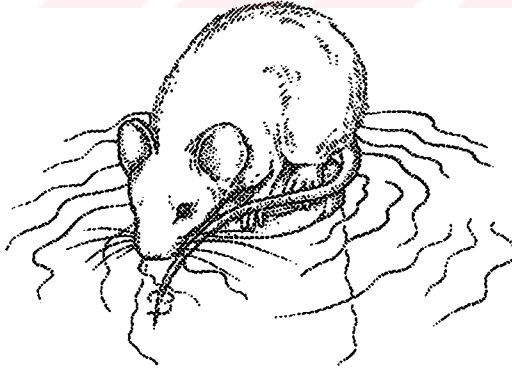
**Şekil 4: Farklı beyin kesitlerinin uyku-uyanıklık siklusuna etkisi.**



**Şekil 5: Kedi beyin sapının, orta hattın 3 mm uzağından alınmış şematik sagittal kesit. Gösterilen alanların REM uykusunun çeşitli özelliklerinden sorumlu alanlar olduğu düşünülmektedir.**



**Şekil 13: Atıklarınca düzeneği.**



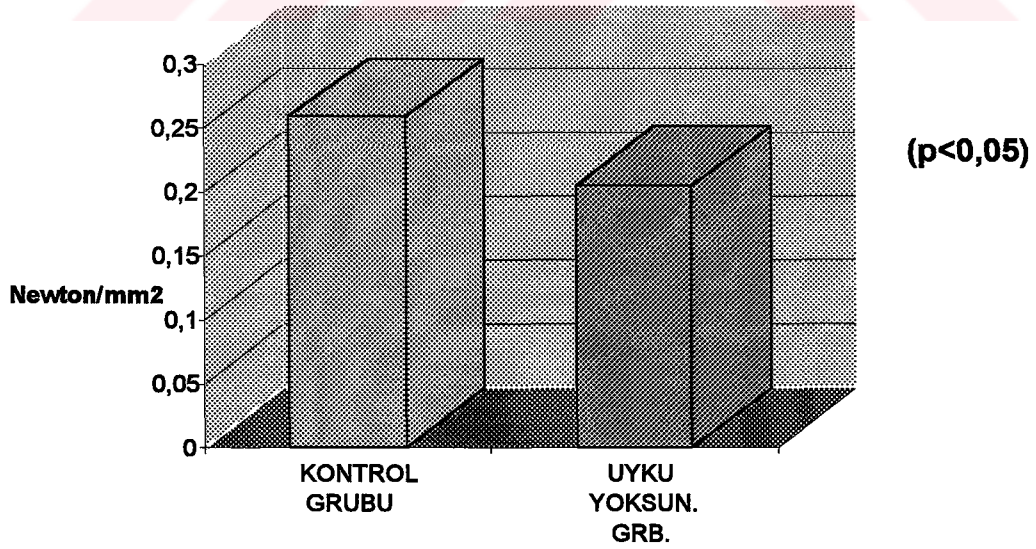
**Şekil 14: Saksı düzeneği.**

**Tablo I: Değişik memeli türlerinde ortalama günlük uyuma süreleri**

Günlük Uyku Saati	Memeli Türü
20	Sloth (Amerika'ya mahsus yakalı tembel hayvan)
19	Yarasa, opossum (Keseli sıçangillerden Amerika ya mahsus memeli bir hayvan)
18	Armadillo(Güney Amerika'ya mahsus kertenkele cinsinden bir hayvan)
17	Owl maymunu
16	Sincap
15	Soreks
13	Fare, rat, kurt, kedi
12	Goril, tilki
11	Dağ kunduzu
10	Jaguar,kirpi, köpek
9	Rhesus maymunu, habes maymunu, şempanze
8	İnsan, tavşan, kobay, domuz
6	Fok balığı
3	İnek, keçi, fil, eşek, koyun
2	Karaca, at, zürafa

Tablo II: Yara Gerim Direnci

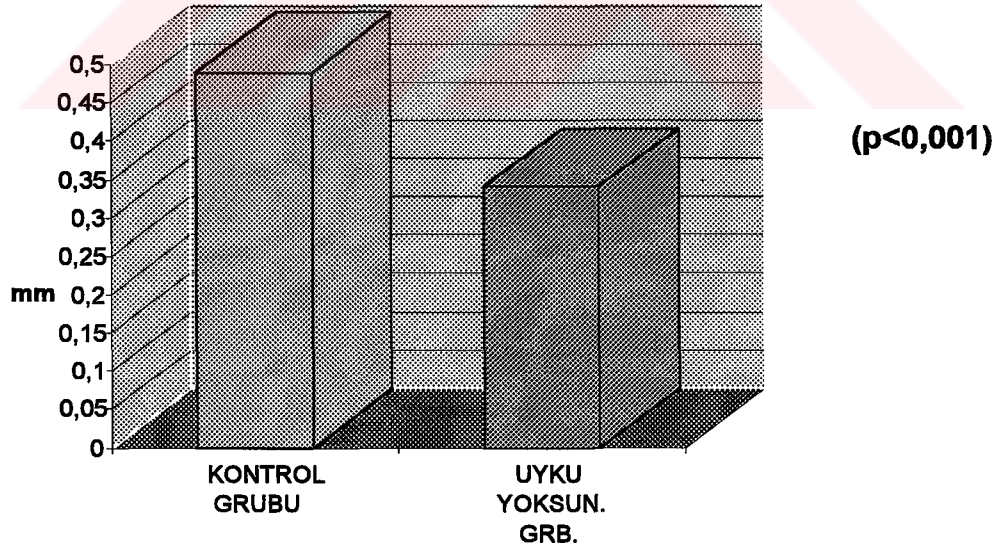
DENEK No:	KONTROL GRUBU	UYKU YOKSUNLUĞU GRUBU
	Newton/mm <sup>2</sup>	Newton/mm <sup>2</sup>
1	0,315	0,129
2	0,244	0,295
3	0,263	0,161
4	0,279	0,213
5	0,273	0,177
6	0,188	0,242
7	0,234	0,157
8	0,279	0,263
ORTALAMA ±SD	0,259±0,037	0,205±0,058



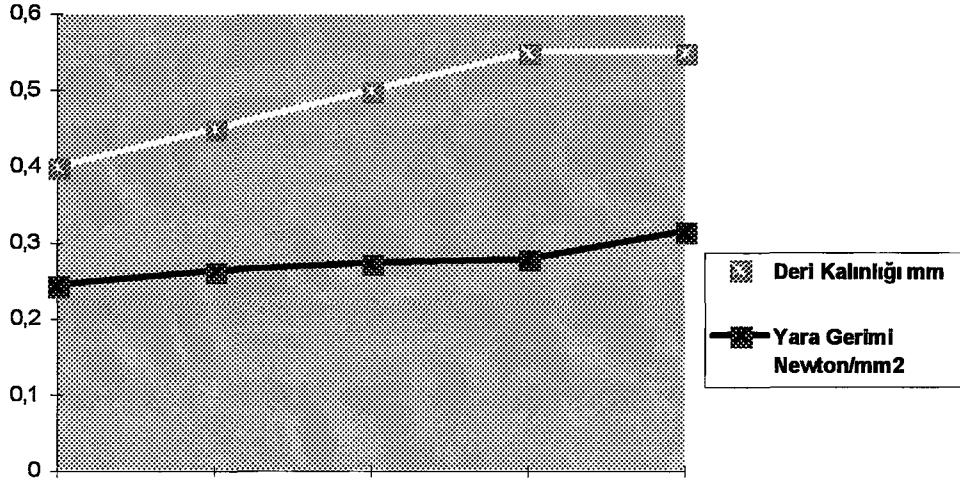
Şekil 6: Yara Gerim Direnci

Tablo III: Deri kalınlıkları

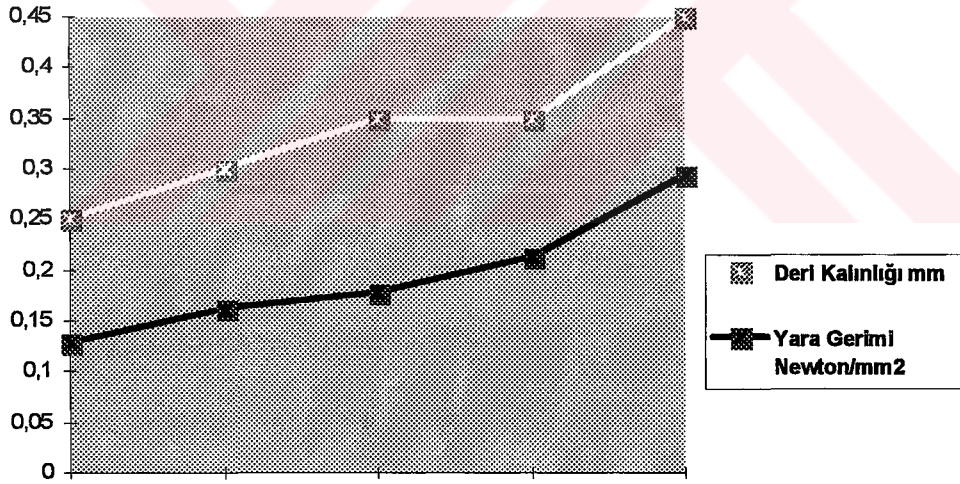
DENEK No:	KONTROL GRUBU	UYKU YOKSUNLUĞU GRUBU
	mm	mm
1	0,55	0,35
2	0,4	0,45
3	0,45	0,25
4	0,5	0,3
5	0,55	0,35
ORTALAMA ±SD	0,490±0,065	0,340±0,074



Şekil 7. Deri Kalınlığı



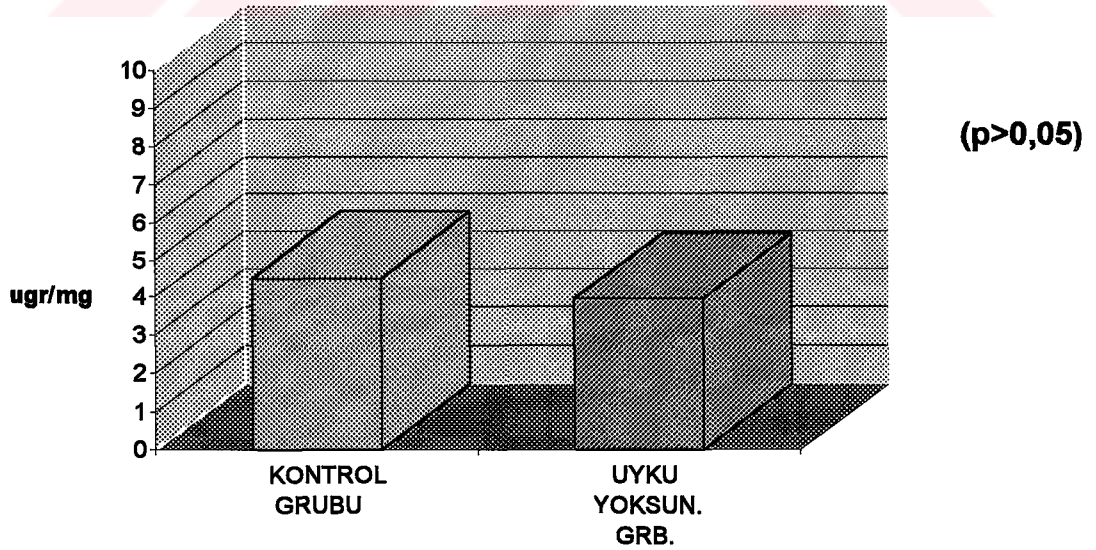
**Şekil 8: Kontrol grubunda aynı deneklerin deri kalınlığı ile yara gerim direnci arasındaki ilişki.**



**Şekil 9: Uykudan yoksun bırakılan grupta aynı deneklerin deri kalınlığı ile yara gerim direnci arasındaki ilişki.**

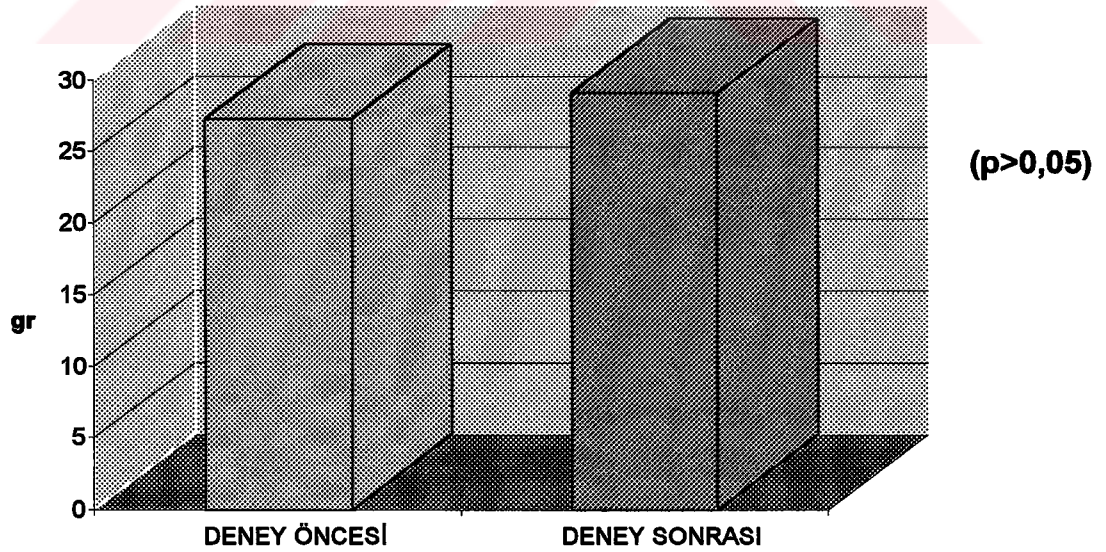
**Tablo IV: Hidroksiprolin Düzeyleri**

DENEK No:	KONTROL GRUBU	UYKU YOKSUNLUGU GRUBU
	$\mu\text{gr/mg}$	$\mu\text{gr/mg}$
1	5,46	5,67
2	4,59	2,4
3	3,2	2,8
4	3,66	3,79
5	4,6	3,9
6	3,4	4,18
7	5,098	3,27
8	6,2	5,91
ORTALAMA $\pm$ SD	4,526 $\pm$ 1,054	3,990 $\pm$ 1,256

**Şekil 10: Hidroksiprolin Düzeyleri**

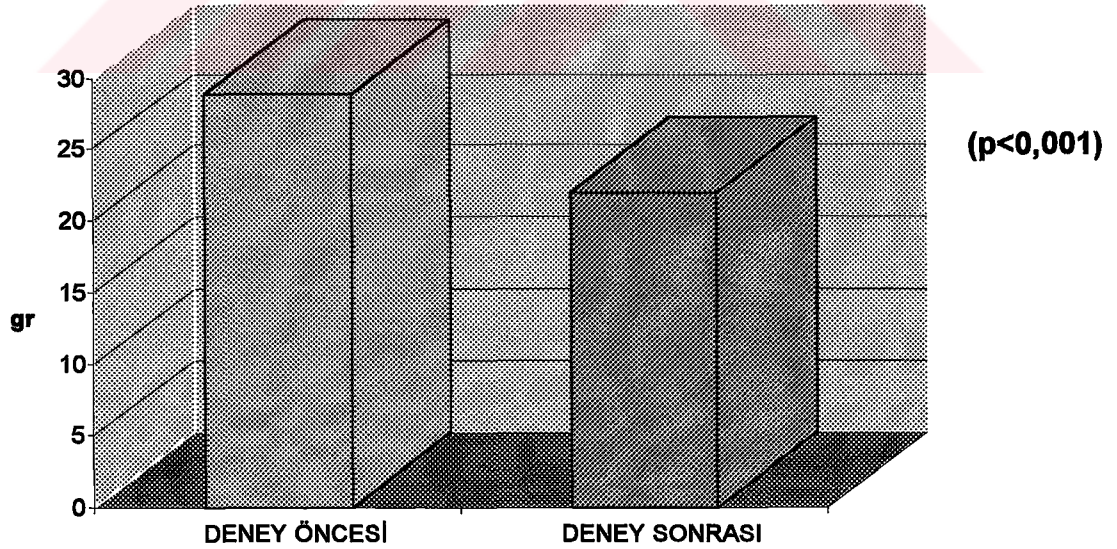
**Tablo V: Kontrol Grubu Farelerin Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlıkları**

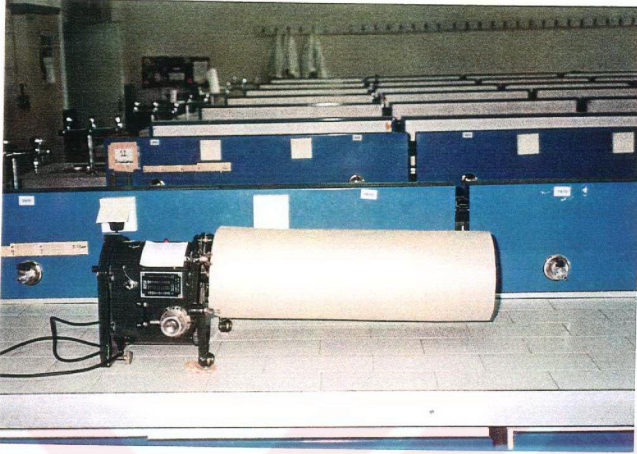
DENEK No:	DENEY ÖNCESİ	DENEY SONRASI
	gr	gr
1	32,2	27,9
2	28,2	30,8
3	28,6	32,9
4	30,7	33,6
5	25,4	27,2
6	20,9	22,8
7	26,2	29,6
8	25,9	27,9
<b>ORTALAMA ±SD</b>	<b>27,26±3,50</b>	<b>29,08±3,46</b>

**Şekil 11: Kontrol Grubu Farelerin Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlıkları**

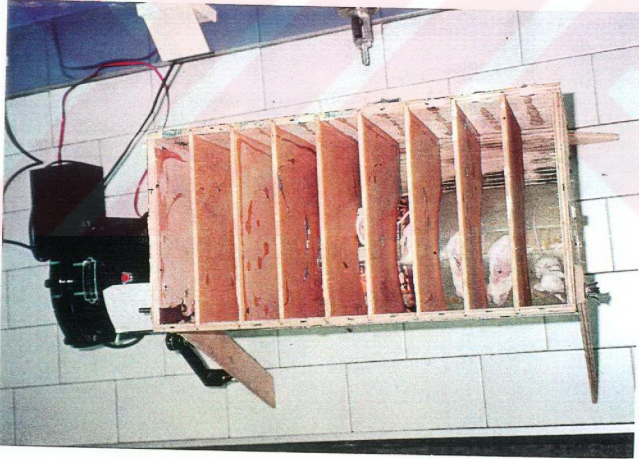
**Tablo VI: Uyku Yok. Grubu Farelerin Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlıkları**

DENEK No:	DENEY ÖNCESİ	DENEY SONRASI
	gr	gr
1	30,9	24,8
2	31	23,2
3	26,4	19,5
4	27,8	20,1
5	29,6	25
6	29,3	22,8
7	31,1	21,7
8	24,7	18,6
<b>ORTALAMA ±SD</b>	<b>28,85±2,35</b>	<b>21,97±2,40</b>

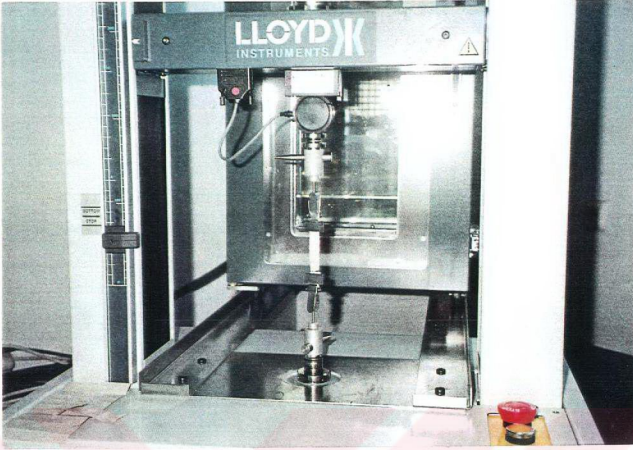
**Şekil 12: Uyku Yok. Grubu Farelerin Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlıkları**



Resim 1: Elektrik motoruna bağlı silindir



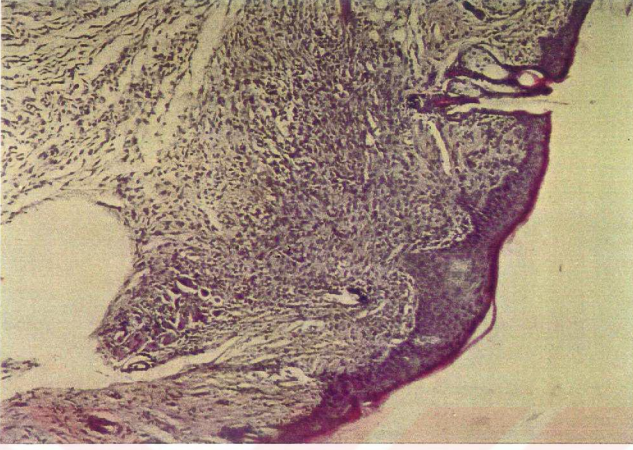
Resim 2: Uyku yoksunluğu için geliştirdiğimiz d¼zeneęin ¼stten g¼r¼n¼ř¼



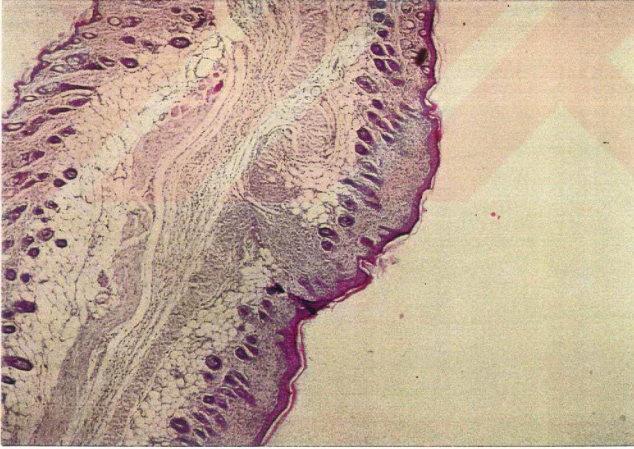
Resim 3: Yara geriminde kullanılan Lloyd K model bilgisayarlı tensometre



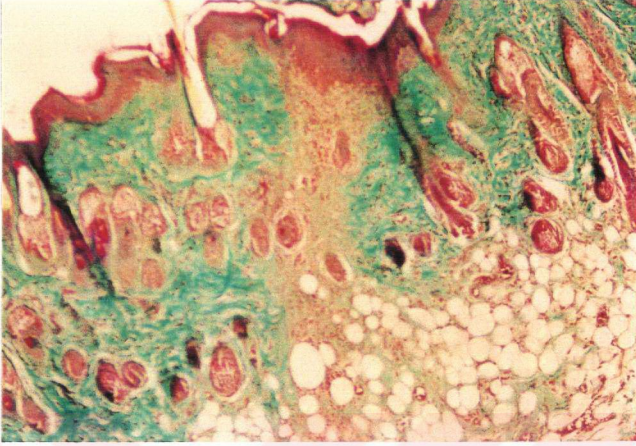
Resim 4: Tensometrenin, yara geriminin grafik olarak görülebildiği monitörü



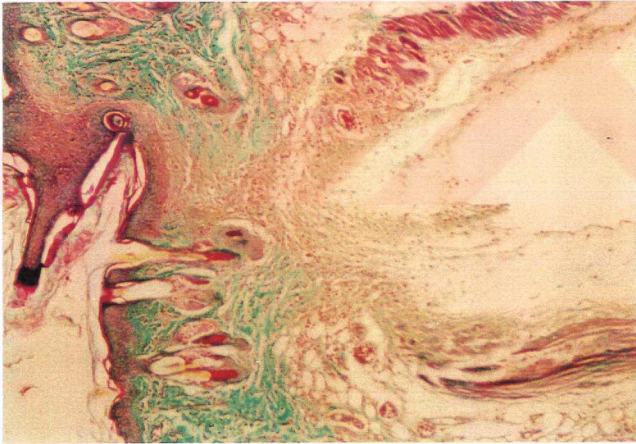
Resim 5: Kontrol grubu yara dokusundan histolojik bir kesit.



Resim 6: Uyku yoksunluğu grubu yara dokusundan histolojik bir kesit.



**Resim 7: Kontrol grubu yara dokusundan histolojik bir kesit.  
(Trikrom boyası ile saptanan kollajenizasyon)**



**Resim 8: Uyku yoksunluğu grubu yara dokusundan histolojik bir kesit.  
(Trikrom boyası ile saptanan kollajenizasyon)**

## VI. TARTIŞMA

Fizyoloji araştırmalarında yüzyıllardan beri uygulanan bir gelenek vardır. Bir anatomik lokalizasyonun araştırmak istediğiniz fonksiyondan sorumlu olduğunu düşünüyorsanız o bölgeyi tahrip eder ve araştırdığınız fonksiyonu yeniden değerlendirirsiniz. Eğer fonksiyon kaybolmuşsa büyük ihtimalle tahrip edilen o bölge kaybolan fonksiyondan sorumludur. Bizde uykunun bedenin restorasyonunda önemli rolü olduğunu düşündüğümüz için 2. grup fareleri uykudan yoksun bırakarak, uykusuzluğun yara iyileşmesi üzerine olan etkisini ölçmeyi hedefledik.

Uyku ve uykusuzluğun yara iyileşmesi üzerine olası etkilerini araştırmak için düzenlediğimiz bu araştırmada, standart şartları sağlamak en önemli basamağı oluşturmuştur. Bu amaçla, aynı cins ve ırktan, aynı yaşta ve hepsi erkek olan fare temin edilmiş, ve gerek yara oluştırmada, ve gerekse hayvanların feda edilmesinden sonraki, histopatolojik, mekanik ve biyokimyasal incelemelerde kullanılmak üzere doku örneklerinin alınmasında, hepsini aynı yerden almaya gayret ederek, bir standardizasyon sağlanmasına azami ölçüde dikkat edilmiştir.

Yine deney şartlarında standardizasyonu sağlamak amacıyla, her iki grup deney hayvanları günün aynı saatlerinde ve aynı süreyle beslenmişler, benzer büyüklükteki bölmelerde tutulmuşlar, ve deney grubunun maruz kaldığı elektrik akımının yara iyileşmesi üzerine olabilecek etkileri yada, yaratacağı

stres faktörü düşünülerek; kontrol grubuna da aynı şiddet ve voltajda ve deney grubunun maruz kaldığı ortalama sayıda elektrik akımı uygulanmıştır.

Günümüzde deney hayvanlarında uyku yoksunluğu oluşturmak için kullanılan 2 temel düzenek vardır: Atlıkarınca düzeneği (carousel apparatus) ve saksı (flower pot) düzeneği. Atlıkarınca sisteminde, Şekil 13 de görülen düzeneğe konulan deney hayvanları iki ayrı yerde, fakat iki yeri birleştiren ortak bir platform üzerinde durmaktadırlar. Her iki deney hayvanının sürekli olarak EEG kayıtları alınmaktadır. Uykudan yoksun bırakılmak istenen hayvanın EEG sinde uykuya özgü dalgalar görüldüğü zaman, EEG dalgalarından otomatik olarak uyku analizi yapan bir bilgisayar yardımıyla, platform dönmeye başlar. Platformun dönmesi uyuyan hayvanı platformun dışına iterek suya düşürür, bu da hayvanın uyanmasına sebep olur. Kontrol hayvanı eğer uyanıksa platformun dönme yönünün tersine doğru hareket ederek suya düşmekten kurtulur. Kontrol hayvanının özelliği, uykudan yoksun bırakılan hayvan uyanık olduğu müddetçe istediği kadar uyuma olanağının olmasıdır. Yapılan çalışmalar bu düzenek ile kontrol hayvanının normal uykusunun % 72 sini alabildiğini, deney hayvanının ise, normal uykusunun ancak % 9 unu alabildiğini göstermiştir (20).

Saksı düzeneğinde ise, hayvanlar suyun üzerindeki küçük sabit platformlar üzerine yerleştirilmektedir (Şekil 14). Deney hayvanı uyuyunca, kaslar gevşer ve hayvan, uyanıkken olduğundan daha fazla yer kaplar. Deney hayvanının üzerinde bulunduğu platform hayvanın oturmasına, yada ayakta

durmasına yetecek kadar büyük, fakat uyumasına yetmeyecek kadar küçüktür. Saksı düzeneğinin avantajı ucuz olmasıdır, ama bu düzeneikle tam uyku yoksunluğu (total sleep deprivation) sağlamak mümkün değildir, çok uzun süre uykusuz bırakılan bireylerin ayakta dururken bile mikrosleep (mikrosleep:kişi uyanık olmasına rağmen EEG de yüksek amplitüdlü yavaş dalgaların görülmesi) ataklarını geçirdiklerini göz önünde bulundurduğumuz zaman, bu düzeneikle, ancak kısmi uyku yoksunluğunun (partial sleep deprivation) sağlanabileceği aşıkardır. Bu düzeneik REM uykusu yoksunluğu çalışmaları için uygun olabilir ancak, tam uyku yoksunluğu sağlayamaz.

Tam uyku yoksunluğu için atlıkarınca düzeneği uygundur. Ancak bu düzeneğin de dezavantajı oldukça pahalı olmasıdır. Araştırmalarımız sonucunda, tam uyku yoksunluğu sağlayacak ucuz bir düzeneğin varlığına tesadüf edemedik ve böyle bir düzeneği kendimiz tasarladık. Bizim tasarladığımız düzeneik, hızı kontrol edilebilir bir elektrik motoruna bağlı bir silindirden oluşmaktadır (Resim 1). Resim 2 de görüldüğü üzere, bu silindirin üzerinde 9 ayrı bölme vardır ve deney hayvanları bu bölmelerde barındırılmaktadır. Deney hayvanları, silindirin dönüş yönünün tersi yönünde hareket etmek zorundadırlar aksi taktirde, silindirin üzerinde, barındıkları bölmenin sonunda bulunan tel ızgaralar aracılığı ile 40 Volt 500 mA lik bir elektrik akımına maruz kalmaktadırlar. Deney hayvanları bir kez elektriğe maruz kalınca, bunu öğrenmekte, çarpılmamak için hareket ettikleri zaman da, uyanık kalmakta, bunu unuttukları yada zorunlu olarak uyudukları zaman

tekrar elektrik şokuna maruz kalarak, uyumaları engellenmektedir. Bu düzenele deney hayvanlarının kesinlikle ve tümüyle uykudan yoksun bırakıldıkları açıktır. Bu düzeneğin dezavantajı deney hayvanlarına verilen elektrik şokudur. Bu engelin üstesinden gelmek amacıyla, 24 saat boyunca deney hayvanlarının kaç kez elektrik şokuna maruz kaldıklarını kayıt ettik ve bunların ortalamasını alarak, aynı sayıda elektrik şokunu kontrol hayvanlarına da verdik. Böylece, elektrik şokunun bulgularımız üzerine olası bir etkisini en aza indirmeye çalıştık. İleride bu düzeneğin daha mükemmel hale getirilerek, tam uyku yoksunluğu çalışmalarında kullanılabileceğini ummaktayız.

Yara oluşturulduktan sonra istedikleri kadar uyuyan kontrol grubu farelerin yara gerim dirençleri, uykudan yoksun bırakılan farelerin yara gerim dirençlerine nazaran, istatistiksel olarak anlamlı derecede, daha yüksek (Tablo II) ( $p < 0,05$ ), aynı şekilde bu bölgelerden yapılan deri kalınlığı ölçümlerinde de kontrol grubunun deri kalınlığı, uykusuz bırakılan grubun deri kalınlığına oranla daha fazla olarak bulunmuştur (Tablo III) ( $p < 0,001$ ). Bu fark yara gerimi direncindeki kontrol grubu lehine olan yüksek değerleri açıklamaktadır.

Bu çalışmada kullanılan deney hayvanlarının her birine eşit miktarda yem ve su verilmeye çalışıldı. 5 günlük deney sürecinin sonunda, istedikleri kadar uyuyan kontrol grubunda deney öncesi ve sonrasında anlamlı bir ağırlık değişimi olmazken (Tablo V) ( $p > 0,05$ ), uykusuz bırakılan grupta deney

sonrasında, öncesine nazaran önemli ölçüde bir kilo kaybı gözlemlendi (Tablo VI) ( $p < 0,001$ ). Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu (3,69).

Tam uyku yoksunluğunda 2 önemli bulgu ortaya çıkar. Bunlar negatif enerji dengesi ve protein malnütrisyona benzer belirtilerdir. Malnütrisyona artan enerji harcamasına sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (3). Tam uyku yoksunluğunda görülen bir diğer önemli bulgu ise letal hipotermidir. Bergmann (1995), tiroid aktivitesinin artması (59) ve uykudan yoksun bırakılan ratların sıcaklığa doğru yönelmeleri gibi çeşitli gözlemlerden yola çıkarak, metabolizmadaki bu artışın, letal hipotermiyi önlemeye çalışan bir regülasyon mekanizmasının sonucu olduğunu öne sürmüştür (3).

Bizim çalışmamız da, uykudan yoksun bırakılan farelerdeki yara gerim direncindeki azalmanın, katabolik aktivitedeki artışın bir sonucu olduğunu, ve vücut ısısındaki bu düşüşle başa çıkmak için artan katabolizmanın, deri altı yağ dokusunu azalttığını düşündürmektedir. Vücut ısısının düşmesi, deride vazokonstrüksiyona sebep olur; bunun da yara iyileşmesinde olumsuz bir faktör olduğu bilinmektedir. Ayrıca yara iyileşmesi için gereken enerji ve proteinin ısı üretimi için kullanılması sebebiyle, oluşan eksikliğin de, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyeceği açıktır. Sonuç olarak deney grubunda görülen yara gerim direncindeki azalmanın, negatif enerji dengesinin bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Yara bölgesindeki deri hidroksiprolin değerleri, istedikleri kadar uyuyan kontrol grubunda, uykudan yoksun bırakılan deney grubuna nazaran, biraz

daha yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo IV) ( $p>0,05$ ).

Madden ve Peacock 1968 de, yara bölgesinde sentezlenen kollajenin yapısında bulunan hidroksiprolinin yaralanmadan itibaren artmaya başlamakla birlikte, 14. günde pik yaptığını belirtmiştir (47). Ancak biz, ön çalışmalardan edindiğimiz deneyimler sonucunda, farelerin tam uyku yoksunluğuna 5 günden fazla dayanamadığını tespit etmiş bulunuyoruz. Yara oluşması ile tetiklenen kollajen sentezinin, 5 günde iki grup arasında bir fark oluşturmaya yetecek kadar farklı olmaması sebebiyle, kollajenin yapısında bulunan hidroksiprolinin düzeyinde anlamlı bir fark bulamadığımız düşüncesindeyiz.

Muhtemelen, yine aynı sebeble, ışık mikroskopuyla yapılan histolojik incelemede de fibroblastik aktivite ve kollajen miktarı yönünden, her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamız sonucunda yalnızca yara gerim direnci ve deri kalınlığı sonuçlarına bakarak, uyku yoksunluğunun yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu yargısına varmak zordur, ancak yine de bulgularımız, uyku yoksunluğunun yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak daha ileri çalışmalar ile uyku ve yara iyileşmesi arasında bugüne kadar bilinmeyen ilişkinin açığa çıkarılacağı umulmaktadır. Bu çalışma ile bu gize sadece biraz ışık tutulmaya çalışılmıştır.

## VII. ÖZET

Restoratif teoriye göre uyku, uyanıklık aktivitesi ile oluşan vücut ve beyindeki eksiklikleri yerine koymaktadır (40). Eğer uykunun beden restorasyonunda önemli bir etkisi varsa, yara iyileşmesi gibi hem immunolojik hem de metabolik yönleri olan bu sürecin gelişiminde önemli rol oynayacaktır. Literatürde uykunun veya uykusuzluğun yara iyileşmesini ne ölçüde etkilediğine dair mevcut bir bilgi yoktur. Bu çalışma ile hem uykunun fonksiyonuna bir ölçüde ışık tutmaya çalışmak, hem de uykunun yara iyileşmesi üzerine olan bu etkisinin klinik pratikte dikkate alınmasını sağlamaktır

Bu amaçla hazırladığımız çalışmada, denek olarak kullanılan farelerde sırt derilerine yapılan bir insizyonla yara oluşturulduktan sonra denekler, yaranın normal seyrine bırakıldığı kontrol gurubu, ve bölümümüzde tasarımı yapılan özel bir düzenele deneklerin tümüyle uykudan yoksun bırakıldıkları (total sleep deprivation) deney gurubu olmak üzere 2 guruba ayrıldı.

5 günlük bir uygulamadan sonra hayvanlar servikal dislokasyon ile feda edilerek uyku ve uyku yoksunluğunun yara iyileşmesine olan etkilerini incelemek için bilgisayarlı tensometre ile yara gerim direnci ölçüldü, yara derisindeki hidrokspirolin miktarı tayin edildi ve yara dokuları histolojik olarak incelendi. Elde edilen bulgulara göre, tam uyku yoksunluğu oluşturulan grupta yara iyileşmesi kontrol gurubuna göre daha kötü bulundu. Literatürde olmayan bu bilginin yanısıra, literatürle uyumlu olarak (3,69), bu grup farelerde belirgin bir kilo kaybı tespit edildi.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Akerstedt T, Froberg JE, Friberg Y, Wetterberg L: Melatonin excretion, body temperature and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation. *Psychoneuroendocrinology* 4:219-225,1979
2. Beck U: Hormonal secretion during sleep in man. Modification of growth hormone and prolactin secretion by interruption and selective deprivation of sleep. *Int J Neurol.* 15:17-29, 1981
3. Bergmann BM, Gilliland MA, Balzano S, Refetoff S, Rechtschaffen A: Sleep deprivation in the rat: XIX. Effects of thyroxine administration. *Sleep.* 18(5):317-24, 1995
4. Borbely AA: A two process model of sleep regulation. *Humm Neurobiol* 1:195-204, 1982
5. Boulos Z, Rosenwasser AM, Terman M: Feeding schedules and circadian organization of behavior in the rat. *Behavioural Brain Research* 1:39-65, 1980
6. Brown M, Gogia PP, Sinacore DR, Menton DN: High-voltage galvanic stimulation on wound healing in guinea pigs: longer-term effects. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 6(12):1134-7, 1995
7. Brown R, Pang G, Husband AJ, King MG: Suppression of immunity to

influenza virus infection in the respiratory tract following sleep disturbance.  
Reg Immunol 2:321-325, 1989

8. Canet E, Gaultier C, D'Allest AM, Dehan M: Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. J Appl Physiol 66:1158-1163, 1989
9. Carlson NR: Physiology of Behavior (Allyn and Bacon, Massachusetts). 1986. S:330
10. Carskadon MA, Dement WC: Sleep loss in elderly volunteers. Sleep 8:207-221, 1985
11. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (ed): Wound healing:Brown H: Wound Healing Research Through The Ages. (WB Saunders, Philadelphia) 1992, S:7-11
12. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ: Wound healing: Brown H: Wound Healing Research Through The Ages. (WB Saunders, Philadelphia) 1992, S:15
13. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (ed): Wound healing:Miller EJ, Gay S: Collagen Structure and Function. (WB Saunders, Philadelphia) 1992, S:133
14. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (ed): Wound healing: Miller EJ, Gay S: Collagen Structure and Function.(WB Saunders, Philadelphia) 1992, S:146
15. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (ed): Wound healing:Mast BA: The

Skin. (WB Saunders, Philadelphia)1992, S:344-349

16. Diegelman RF, Rothkoph LC, Cohen IK: Measurement of collagen biosynthesis during wound healing. *J Surg Res* 19:239-243,1975
17. Diegelmann RF, Cohen IK, Kaplan AM: The role of macrophages in wound repair: A review. *Plast Reconstr Surg* 68:107-113, 1981
18. Doillon CJ, Dunn MG, Bender E: Collagen fiber formation in repair tissue: Development of strength and toughness. *Coll Rel Res* 5:481-492, 1985
19. Eguchi K, Satoh T: Characterization of the neurons in the region of solitary tract nucleus during sleep. *Physiol Behav* 24:99, 1980
20. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A: Sleep deprivation in the rat, III: Total sleep deprivation. *Sleep* 12:13-21,1989
21. Fiorica V, Higgins EA, Lampietro PF: Physiological responses of men during sleep deprivation. *J Appl Physiol* 24:167-176, 1968
22. Froberg JE: Twenty-four-hour patterns in human performance, subjective and physiological variables and differences between morning and evening active subjects. *Biol Psychol* 5:119-134, 1977
23. Ganong WF: *Review of Medical Physiology* (Appleton and Lange, Connecticut). 1993. S:176
24. Gay S, Miller EJ: *Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue* (Fischer, New York). 1978, S:75
25. Gay S, Viljanto J, Raekallio J: Collagen types in early phases of wound healing in children. *Acta Chir Scand* 144:205, 1978

26. Grotendorst GR, Chang T, Seppa HEJ: Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 113:261-266,1983
27. Halkerston IDK: *Biochemistry: (Williams and Wilkins, Maryland)* 1988. S:133
28. Halkerston IDK: *Biochemistry: (Williams and Wilkins, Maryland)* 1988. S:134
29. Halkerston IDK: *Biochemistry: (Williams and Wilkins, Maryland)* 1988. S:135
30. Hauri P, Orr WC: *The Sleep Disorders:(Upjohn, Michigan)*. 1982. S:5
31. Hauri P, Orr WC: *The Sleep Disorders:(Upjohn, Michigan)*. 1982. S:6
32. Horne JA: A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biol Psychol.* 7:55-102, 1978
33. Ibuka N, Inouye ST, Kawamura H: Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. *Brain Research* 122:33-47, 1977
34. Inouye ST, Kawamura H: Persistence of circadian rhythmicity in mammalian hypothalamik "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 76:5961-5966, 1979
35. Jackson DS: Development of fibrosis. Cell proliferation and collagen biosynthesis. *Ann Rheum Dis (suppl)* 36:2-4,1977
36. Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M: The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res* 58:157, 1973
37. Kant GJ, Genser SG, Thorne DR: Effects of 72 hour sleep deprivation on

- urinary cortisol and indices of metabolism. *Sleep* 7:142-146, 1984
38. Kollar EJ, Slater GG, Palmer JO: Stress in subjects undergoing sleep deprivation. *Psychosom Med* 28:101-113, 1966
  39. Kollar EJ, Namerow N, Pasnau RO, Naitoh P: Neurological findings during prolonged sleep deprivation. *Neurology* 18:836-840, 1968.
  40. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (WB Saunders, Philadelphia). 1989. S:33
  41. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (WB Saunders, Philadelphia). 1989. S:40
  42. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (WB Saunders, Philadelphia). 1994. S:72
  43. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (WB Saunders, Philadelphia). 1994. S:163
  44. Lavie P, Pratt H, Scharf B, Peled R, Brown J: localized pontine lesion: Nearly total absence of REM sleep. *Neurology* 34:1118-1120, 1984
  45. Leibovich SJ, Ross R: The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 78:71-100, 1975
  46. Levenson SM, Geever EF, Crowley LV: The healing of rat skin wounds. *Ann Surg* 161:293-308, 1965
  47. Madden JW, Peacock EE: Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of

- the rat. *Surgery* 64:288-294, 1968
48. Mast BA: Wound healing: The Skin. Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (ed) WB Saunders, Philadelphia 1992, S:348
  49. McGinty DJ, Sterman MB: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science* 160:1253-1255, 1968
  50. Mendelson W, Guthrie RD, Guynn R: Rapid eye movement (REM) sleep deprivation, stress and intermediary metabolism. *J. Neurochem* 22:1157-1159, 1974
  51. Moldofsky H, Lue FA, Davidson JR, Gorczynski R: Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB J* 3:1972-1977, 1989
  52. Moore RY, Eichler VB: Loss of a circadian adrenal corticosteron rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research* 42:201-206, 1972
  53. Morrison AR: Is the pons the site of rapid eye movement sleep generation in normal individuals? *Sleep Res* 20A:57, 1991
  54. Naitoh P, Kales A, Kollar EJ: Electroencephalographic activity after prolonged sleep loss. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 27:2-11, 1969
  55. Naitoh P, Pasnau RO, Kollar EJ: Psychophysiological changes after prolonged deprivation of sleep. *Biol Psychiatry* 3:309-320, 1971
  56. Okada M: The influence of intestinal flora on wound healing in mice. *Surgery Today*. 24(4):347-55, 1994.
  57. Orten JM, Neuhaus OW: *Human Biochemistry* (C.V. Mosby, Missouri). 1982,

S:401-402

58. Othmer E: Persönlichkeit und Schlafverhalten. *Psychologia Universalis* 9:1-128, 1965
59. Palmblad J, Akerstedt T, Froberg J: Thyroid and adrenomedullary reactions during sleep deprivation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 90:233-239, 1979
60. Parmeggiani PL: Interaction between sleep and thermoregulation: an aspect of the control of behavioral states. *Sleep* 10:426-435, 1987
61. Peacock EE Jr: Collagenolysis: The other side of the equation. *World J Surg* 4:297-302, 1980
62. Pessa ME, Kirby KI, Copeland EM: Growth factors and determinants of wound repair. *J Surg Res* 42:207-217, 1987
63. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV: The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 91:29-32, 1987
64. Pinel JPJ: *Biopsychology: Sleep, Dreaming, and Circadian Rhythms*. Allyn and Bacon 1993, S:387
65. Pinel JPJ: *Biopsychology: Sleep, Dreaming, and Circadian Rhythms*. Allyn and Bacon 1993, S:393
66. Pinel JPJ: *Biopsychology: Sleep, Dreaming, and Circadian Rhythms*. Allyn and Bacon 1993, S:405-408
67. Quattrochi JJ, Mamelak AN, Madison RD, Macklis JD, Hobson JA: Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol-fluorescent microspheres. *Science*. 245(4921):984-6, 1989

68. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. (BIS/BRI, UCLA, Los Angeles). 1968, S:1-12
69. Rechtschaffen A, Bergmann BM: Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research*. 69(1-2):55-63, 1995
70. Reed BR, Clark RAF: Cutaneous tissue repair: Practical implications of current knowledge. II. *J Am Acad Dermatol* 13:919-941, 1985
71. Roberts AB, Sporn MR, Assoian RK: Transforming growth factor type B: Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:4167-4171, 1986
72. Robinson TE: *Behavioral Approaches to Brain Research* (Oxford University Press, New York ). 1983. S:69
73. Rodin EA, Luby ED, Gottleib JS: The EEG during prolonged experimental sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14:544-551, 1962
74. Ross JJ: Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch Neurol* 12:399-403, 1965.
75. Rusak B, Groos G: Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms. *Science* 215:1407-1409, 1982
76. Schiling JA: Wound healing. *Surg Clin North Am* 56:859-874, 1976
77. Seppa HEJ, Grotendorst GR, Seppa SI: The platelet-derived growth factor is a chemoattractant for fibroblasts. *J Cell Biol* 92:584-588, 1982
78. Sitaram N, Moore AM, Gillin JC: Experimental acceleration and slowing of

- REM ultradian rhythm by cholinergic agonist and antagonist. *Nature* 274:490-492, 1978
- 79.** Stephan FK, Nunez AA: Elimination of circadian rhythms in drinking activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behavioral Biology* 20:1-16, 1977
- 80.** Steriade M, Hobson JA: Neural activity during the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol* 6:155, 1976
- 81.** Serman MB, Clemente CD: Forebrain inhibitory mechanism: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology* 6:91-102, 1962a
- 82.** Serman MB, Clemente CD: Forebrain inhibitory mechanism: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology* 6:103-117, 1962b
- 83.** Stevenson TR, Mathes SJ: Wound healing: *Physiological Basis of Modern Surgical Care*. St.Louis, CV Mosby, 1988, S:1010-1013
- 84.** Trulson ME, Jacobs BL: Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research* 163:135-150, 1979
- 85.** Van Den Noort S, Brine K: Effect of sleep on brain labile phosphates and metabolic rate. *Am J Physiol.* 218:1434-1439, 1970
- 86.** Vanderwolf CH, Harvey GC, Leung LW: Transcallosal evoked potentials in relation to behavior in the rat: effects of atropine, p-chlorophenylalanine, reserpine, scopolamine and trifluoperazine. *Behavioural Brain Research*.

25(1):31-48, 1987

87. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD: A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. J Theor Biol 119:219-234, 1986
88. Woessner JF: The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportion of this imino acid. Archive of Biochemistry and Biophysics 93:440-447, 1961

