



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



***ALOE VERA (ALOE BARBEDENSIS MİLLER) İÇEREN SOLÜSYON  
VE JELİN AÇIK YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN  
KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK, İMMUNOHİSTOKİMYASAL  
SEROLOJİK VE BİYOMEKANİKSEL YÖNDEN ARAŞTIRILMASI:  
RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA***

HAKÇAHAN CAN

DOKTORA TEZİ

BURSA-2021





T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



***ALOE VERA (ALOE BARBEDENSIS MİLLER)***  
**İÇEREN SOLÜSYON VE JELİN AÇIK YARA İYİLEŞMESİ**  
**ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK,**  
**İMMUNOHİSTOKİMYASAL, SEROLOJİK VE BİYOMEKANİKSEL**  
**YÖNDEN ARAŞTIRILMASI: RATLARDA DENEYSSEL ÇALIŞMA**

**Hakçahan CAN**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR**

**Proje No: DDP(V)-2019/11**

**BURSA-2021**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “*Aloe vera (Aloe barbedensis* Miller) içeren solüsyon ve jelin açık yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal, serolojik ve biyomekaniksel yönden araştırılması: Ratlarda deneysel çalışma” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığımı ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Hakçahan CAN

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

**Adı Soyadı:** Hakçahan CAN

**Anabilim Dalı:** Veteriner - Cerrahi Anabilim Dalı

**Tez Konusu:** *Aloe vera* (*Aloe barbedensis* Miller) içeren solüsyon ve jelin açık yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal, serolojik ve biyomekaniksel yönden araştırılması: Ratlarda deneysel çalışma.

### ÖZELLİKLER

### UYGUNDUR

### UYGUN DEĞİLDİR

### ACIKLAMA

Tezin Boyutları

Dış Kapak Sayfası

İç Kapak Sayfası

Kabul Onay Sayfası

Sayfa Düzeni

İçindekiler Sayfası

Yazı Karakteri

Satır Aralıkları

Başlıklar

Sayfa Numaraları

Eklerin Yerleştirilmesi

Tabloların Yerleştirilmesi

Kaynaklar

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:**

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak.....	
İç Kapak.....	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Derinin Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi.....	5
2.2. Yara.....	8
2.2.1. Yaranın Tanımı.....	8
2.2.2. Yaranın Sınıflandırılması.....	9
2.2.3. Yara İyileşmesinin Sınıflandırılması.....	9
2.2.4. Yara İyileşmesinin Fazları.....	11
2.2.4.1. Hemostaz ve Yangı Fazı.....	12
2.2.4.2. Proliferasyon Fazı.....	14
2.2.4.3. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı.....	16
2.2.4.4. Yara Kontraksiyonu.....	18
2.2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	18
2.3. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler.....	19
2.3.1. Büyüme Faktörleri.....	19
2.3.2. Sitokinler.....	20
2.3.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta ( <i>TGF-β</i> ).....	20
2.3.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ( <i>VEGF</i> ).....	21
2.3.5. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü.....	22
2.4. Yara İyileşmesinin Tarihçesi.....	23
2.5. Yara İyileşmesinde Kullanılan Geleneksel Tedaviler.....	25
2.5.1. Fitoterapi (Bitkisel Tedaviler).....	26
2.5.1.1. <i>Aloe vera</i> ( <i>Aloe Barbadensis</i> Miller).....	31
2.5.1.2. <i>Aloe vera</i> 'nın Kökeni.....	31
2.5.1.3. <i>Aloe vera</i> 'nın Fiziksel Özellikleri.....	32
2.5.1.4. <i>Aloe vera</i> 'nın Kimyasal Bileşimi.....	35
2.5.1.5. <i>Aloe vera</i> Jelin Özellikleri.....	38
2.5.1.5.1. <i>Aloe vera</i> Jelin Fizikokimyasal Özellikleri.....	39
2.5.1.5.2. <i>Aloe vera</i> Jelin Kimyasal Bileşimi.....	40
2.5.1.6. <i>Aloe vera</i> Jelin Kalitesini Belirleyen Parametreler.....	41
2.5.1.7. <i>Aloe vera</i> Uygulamaları.....	43
2.6. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Yara Modelleri.....	46
2.6.1. In Vitro Yara Modelleri.....	47
2.6.2. In Vivo (Deney Hayvanları) Yara Modelleri.....	48
2.6.2.1. Deney Hayvanlarında Yaygın Kullanılan Yara Modelleri.....	50
2.6.2.1.1. Akut Yara.....	50
2.6.2.1.1.1. İnsizyonel Yara Modeli.....	50
2.6.2.1.1.2. Eksizyonel Yara Modeli.....	51
2.6.2.1.1.3. Ölü Alan Yara Modeli.....	54
2.6.2.1.1.4. Yanık Yara Modeli.....	55
2.6.2.1.2. Kronik Yara.....	56

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>58</b>
3.1. Gereç.....	58
3.1.1. Hayvan Materyali.....	58
3.1.2. Materyal Seçimi.....	58
3.2. Yöntem.....	59
3.2.1. Deneklerin Hazırlanması.....	60
3.2.2. Tedavi Protokolü.....	61
3.2.3. Eksizyonel Yara Alanı Takibi.....	63
3.2.4. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi.....	64
3.2.4.1. Günlük Yara Bakımı Esnasında Gözlemler.....	64
3.2.4.2. Planimetri.....	64
3.2.4.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	65
3.2.4.3.1. Doku İşleme ve Hematoksilen & Eozin ile Boyama Prosedürü.....	65
3.2.4.3.2. Hematoksilen & Eozin ile Boyanmış Kesitlerin İncelenmesi.....	66
3.2.4.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme.....	66
3.2.4.4.1. İmmunohistokimyasal Boyama Prosedürü.....	66
3.2.4.4.2. İmmunohistokimya ile Boyanmış Kesitlerin İncelenmesi.....	68
3.2.4.5. Serolojik Değerlendirme.....	68
3.2.4.6. Biyomekaniksel Değerlendirme.....	70
3.2.5. İstatistiksel Analizler.....	73
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>75</b>
4.1. Günlük Yara Bakımı Esnasında Gözlemler.....	75
4.1.1. Grup 1-Kontrol Grubu (%0,9 NaCl).....	75
4.1.2. Grup 2-Madecassol® Grubu.....	76
4.1.3. Grup 3-Carravet® Grubu.....	77
4.1.4. <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	77
4.1.4.1. Grup 4- % 0.1 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	78
4.1.4.2. Grup 5- % 0.25 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	78
4.1.4.3. Grup 6- % 0.5 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	79
4.1.4.4. Grup 7- % 1 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	79
4.1.4.5. Grup 8- % 2.5 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	80
4.1.4.6. Grup 9- %5 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	80
4.1.4.7. Grup 10- %10 <i>Aloe vera</i> Solüsyon Grubu.....	81
4.2. Planimetri.....	85
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	95
4.3.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	95
4.3.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme.....	102
4.3.3. Serolojik Değerlendirme.....	106
4.4. Biyomekaniksel Bulgular.....	109
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>113</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>136</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>161</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>162</b>
<b>9. TEŞEKKÜR</b> .....	<b>166</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>167</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Beşeri ve veteriner hekimlik alanında önemini koruyan bir problem olan yara iyileşmesi üzerine fitoterapötik ajanların etkinliğini gösteren çalışmalar incelendiğinde, *Aloe vera* freeze-drying yöntemi ile elde edilen tozdan taze olarak hazırlanan solüsyon formuna ilişkin spesifik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, ratların sırt bölgesinde oluşturulan eksizyonel yaraların tedavisinde *Aloe barbadensis* Miller bitkisinden, freeze-dried yöntemi ile elde edilen toz ile hazırlanan farklı yoğunluklardaki solüsyonlar ile *Aloe vera* içeren ticari jel Carravet®'in etkilerinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyomekanik yönlerden değerlendirilmesi, ayrıca birbirleri, kontrol ve Madecassol® grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmanın materyalini toplamda 80 adet, dişi, Sprague Dawley ırkı rat oluşturdu. Ratlar her grupta 8 denek olacak şekilde kontrol, Madecassol® pomad, Carravet® jel, %0,1, %0,25, %0,5 ve %1, %2,5, %5 ve %10 yoğunlukta taze hazırlanmış *Aloe vera* solüsyon grubu olmak üzere 10 gruba ayrıldı. Ratların sırt bölgesinde skapula gerisinde, dorsal orta hattın sağ ve sol tarafında 2x2 cm ebatlı tam kalınlıkta eksizyonel yara oluşturuldu. Tüm gruplarda deneklerin hem sağ, hem de sol taraftaki yaralarına 21 gün boyunca günlük olarak topikal tedavi uygulandı ve yaralar her gün kontrol edildi. Sağ taraftaki yara alanlarının 7., 14. ve 21. günlerde asetat film üzerine çizimleri yapılarak, iyileşmemiş yara alanları ölçüldü. Tüm denekler için granülasyon dokusunun ilk oluştuğu zaman, yaranın granülasyon dokusu ile tamamen dolduğu ve yaraların tamamen kapandığı zamanlar kaydedildi. Sol taraftaki yaralardan ise 6 mm çaplı punch biyopsi iğneleri ile yine 7., 14. ve 21. günlerde biyopsi örnekleri alındı. Alınan örneklerin yarısı histopatolojik ve immunohistokimyasal inceleme için hazırlandı ve hematoksilen-eozin boyama sonrası mikroskopik incelemeler gerçekleştirildi. Örneklerin diğer yarısı ise ticari olarak temin edilen rat-spesifik *VEGF* ve *TGF-β1* ELISA kitleri ile serolojik inceleme için kullanıldı. Biyomekaniksel değerlendirmeler çalışmanın sonlandığı 21. günde, tüm deneklerin sırt bölgesinden alınan deri örneklerine germe işlemi uygulayan test cihazında yapıldı. İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis, ikili karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman, ikili karşılaştırmalar için ise Wilcoxon testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi.

Günlük yara bakımı esnasındaki gözlemlerde gruplar arasında granülasyon dokusunun ilk oluştuğu, yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolduğu ve yaraların tamamen kapandığı zamanlarda anlamlı fark bulundu. İlk granülasyon dokusu görülme zamanı %0,1 *Aloe vera* grubunda, Madecassol® ve %0,25 *Aloe vera* gruplarına göre daha geç; granülasyon dokusu ile dolma zamanları %1; %2,5; %5 ve %10 *Aloe vera* gruplarında kontrol, Madecassol® ve Carravet® gruplarına göre daha erken; tam kapanmanın olduğu zaman ise %1 *Aloe vera* grubunda kontrol grubuna göre daha erken idi. Planimetri ölçümlerinde ise gruplar arasında iyileşmemiş yara alanları bakımından 7. günde %5'lik *Aloe vera* grubu %0,1; %0,25; %0,5 ve %1 *Aloe vera* gruplarına göre ve %2,5'lik *Aloe vera* grubu %0,5'lik *Aloe vera* grubuna göre daha büyüktü. Gruplar arasında 14. gün değerlerinde %1'lik *Aloe vera* grubu diğer tüm gruplara göre daha az yara alanına sahip olmasına rağmen, ikili karşılaştırmalarda işlem etkisi anlamlı farklılık oluşturacak kadar çok değildi ve 21. günde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Histopatolojik ve immunohistokimyasal analizlerde kontrol grubu ile *Aloe vera* grupları arasında anlamlı fark belirlendi. Serolojik değerlendirmede *TGF-β1* seviyeleri 7. günden 21. güne doğru gruplar bazında incelendiğinde sadece kontrol grubunda azalma görüldü. Carravet® grubunda hafif düzeyde bir yükselme görülürken, *Aloe vera* solüsyon gruplarından %0,25 ve %10 yoğunlukta gruplardaki

seviyelerde yükselmeler tespit edildi. Yine aynı şekilde gruplar bazında *VEGF* seviyeleri incelendiğinde kontrol, Madecassol® ve Carravet® gruplarında artış görüldü. İyileşme sürecinin 21. gününde ise Madecassol®, %2,5 ve %10 *Aloe vera* solüsyon gruplarındaki *VEGF* seviyelerinin diğer gruplara kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu görüldü. Ayrıca *TGF-β1*'in iyileşmemiş yara alanı ile arasında 14. gün değerlendirmesinde negatif, total iyileşme yüzdesi ile pozitif korelasyon saptandı. Damar sayısı toplamı ile arasında 7. ve 14. günde negatif, nötrofil skoru ile arasında ise 7. günde pozitif korelasyon saptandı. Biyomekaniksel ölçümlerde ise yüksek yoğunluktaki (%10-Grup 10) *Aloe vera* grubunun doku uzama yüzdesinin diğer gruplara kıyasla daha büyük olduğu bulundu.

Sonuç olarak yara iyileşmesindeki süreci hızlandırmada *Aloe vera* solüsyon formunun jel formuna göre daha etkili olduğu, özellikle de tam kapanma zamanı en kısa sürede olan %1 yoğunluktaki *Aloe vera* solüsyon dozunun potansiyel bir yara iyileşmesi ajanı olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca *Aloe vera* solüsyon formunun, antiinflamatuvar etkisinin de oldukça yüksek olduğu, anjiyogenezisi hızlandırdığı, *VEGF* ve *TGF-β1* gibi büyüme faktörlerinin indüklenmesi ve stimülasyonunda etkin rol oynadığı, yüksek yoğunluktaki *Aloe vera*'nın kollajen oluşumunu destekleyerek yara kapanmasını takiben oluşan yeni dokunun uzama yüzdesi üzerinde daha etkili olduğu belirlendi. Bu tez çalışmasından elde edilen veriler ışığında, yara iyileşmesi alanında *Aloe vera* solüsyon formunu içeren yeni ticari ürünlerin ortaya çıkarılacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** *Aloe vera*, eksizyonel yara, rat, yara iyileşmesi



## İNGİLİZCE ÖZET

### **Clinical, histopathological and immunohistochemical investigations of *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) containing solution and gel on open wound healing: Experimental study in rats.**

Several studies have been performed to investigate the effectiveness of phytotherapeutic agents on wound healing in human and veterinary medicine. However, to the best of our knowledge, there are no studies performed about the wound healing property of the freshly prepared solution form of *Aloe vera*.

Excisional wounds were created on the dorsum of rats and freshly prepared (from the freeze-dried powder form) solution of *Aloe barbadensis* Miller were applied at different concentrations to investigate the plant's wound healing properties by using clinical, histopathological, immunohistochemical, and biomechanical parameters. The study also aimed to compare the wound healing properties of *Aloe vera* with the commercial gel Carravet® (containing *Aloe vera*) and Madecassol® pomade.

Eighty female, Sprague Dawley rats were divided into 10 groups of 8 animals each as control, Madecassol® pomade, Carravet® gel, and different concentrations (0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 2.5%, 5%, and 10%) of freshly prepared *Aloe vera* solution. A skin excision was made by removing a 2x2 cm full-thickness piece of the skin from both right and left sides of the dorsal midline, behind the scapula of the rats. All drugs were applied topically to both right and left wounds of the subjects daily for 21 days and wounds were observed on a daily basis. The unhealed wound areas were measured by pressing sterile acetate films on the wounds and drawing the wound margins on the 7th, 14th, and 21st days. For all subjects, the times that granulation tissue was first observed, the wound was completely filled with granulation tissue, and the wounds were completely closed were recorded. Biopsy samples were taken from the wounds on the left side by using 6 mm diameter punch biopsy needles on the 7th, 14th, and 21st days. Half of the samples were prepared for histopathological (hematoxylin-eosin staining) and immunohistochemical examinations. The other half was used for measurement of the rat *VEGF* and rat *TGF-β1* by using commercial ELISA kits. Biomechanical evaluations were performed in a stretching device by using the skin samples taken from the backs of all subjects on the 21st day after ending the study. Comparisons among the groups were made by using the Kruskal Wallis test, and pairwise comparisons were made with the Dunn-Bonferroni test. Friedman test was used for in-group comparisons, and Wilcoxon test was used for pairwise comparisons. Relationships between variables were analyzed using the Spearman rank correlation coefficient.

Significant differences were observed among the groups regarding the times that granulation tissue was first observed, the wound was completely filled with granulation tissue, and the wounds were completely closed. The time first granulation tissue was observed was later in 0.1% *Aloe vera* group than in Madecassol® and 0.25% *Aloe vera* groups. Filling with granulation tissue occurred earlier in 1%, 2.5%, 5% and 10% *Aloe vera* groups than in the control, Madecassol® and Carravet® groups. Wounds in the 1% *Aloe vera* group closed earlier than in the control group.

Planimetry measurements revealed that on the 7th day, 5% *Aloe vera* group had a larger uncovered wound area than the 0.1%, 0.25%, 0.5% and 1% *Aloe vera* groups and the 2.5% *Aloe vera* group had a larger uncovered area than in the 0.5% *Aloe vera* group. On day 14, although 1% *Aloe vera* group had a smaller wound area than all other groups, the difference could not be substantiated statistically. On day 21, there was no difference among the groups.

A significant difference was found between the control group and *Aloe vera* groups in histopathological and immunohistochemical analyzes. In the serological evaluation, when *TGF-β1* levels were examined between the groups from the 7th to the 21st day, a decrease was observed only in the control group. While a slight increase was observed in the Carravet<sup>®</sup> group, *Aloe vera* solution groups with 0.25% and 10% concentrations had higher *TGF-β1* levels. Likewise, when *VEGF* levels were examined, the control, Madecassol<sup>®</sup>, and Carravet<sup>®</sup> groups had increased levels. On the 21st day of the healing process, *VEGF* levels in the Madecassol<sup>®</sup>, 2.5% and 10% *Aloe vera* groups were significantly higher than in the other groups. In addition, on the 14th day there was a negative correlation between the *TGF-β1* and the unhealed wound area, and a positive correlation between *TGF-β1* and the total healing percentage. There was a negative correlation between *TGF-β1* and the total number of vessels on the 7th and 14th days, and a positive correlation between *TGF-β1* and the neutrophil score on the 7th day. In biomechanical measurements, high density (10%) *Aloe vera* group had a higher tensile strength compared to the other groups.

As a result, it was concluded that the solution form of *Aloe vera* is more effective than the gel form in accelerating wound healing. Particularly the 1% concentration of *Aloe vera* solution, which had the shortest full closure time, can be a potential wound healing agent. The solution form of *Aloe vera* also showed a significant anti-inflammatory activity, accelerated angiogenesis, and was effective in the induction and stimulation of growth factors such as *EGF* ve *TGF-β1*. High concentration of *Aloe vera* solution was more effective on the elasticity of newly formed skin tissue by supporting collagen formation. In the light of the data obtained from this thesis study, we believe that new commercial products containing *Aloe vera* solution form will be developed for use in the field of wound healing.

**Key Words:** *Aloe vera*, excisional wound, rat, wound healing

## 1. GİRİŞ

Günümüzde sıklıkla tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri olan alternatif tıpta birçok doğal veya bitkisel ürün araştırmalara konu olmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilerek, ilaç sektörüne yeni ajanlar kazandıran botanik ve farmakoloji kapsamındaki araştırmalar hem insan hem hayvan sağlığı için önemlidir (Abou Auda, 2011). Bitkisel ürünler, geniş bir tedavi yelpazesine sahip olarak modern tıbbın tamamlayıcısı ve hatta alternatif ajanları olmuşlardır. Çeşitli hastalıkların önlenmesi ya da tedavisindeki başarılarıyla doğal bileşikler zamanla daha kabul edilir hale gelerek, gelecek için umut vaat etmektedir (Godoy ve ark., 2018).

Yara iyileşmesi; dokunun hasar görerek bütünlüğünün bozulması sonrasında meydana gelen, birbirinden farklı ancak iç içe seyreden üç ana fazdan oluşan kompleks bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Behm, Babilas, Landthaler, & Schreml, 2011; Jia, Zhao, & Jia, 2008) Bu sürece hem sistemik hem de lokal faktörler etki etmektedir. Tüm bu kompleks mekanizma içerisinde büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler yer almaktadır. Fizyolojik iyileşmenin tamamlanabilmesi için tüm bu sürecin doğru bir şekilde ilerlemesi gerekmektedir (Behm ve ark., 2011; Munger, & Sheppard, 2011). Yara iyileşmesine ait problemler, tarihte çok eskilere dayanmaktadır (Kietzmann, 1998) ve genelde süreci bozan etkenler enfeksiyon, metabolik hastalıklar, yaranın lokalizasyonu ve beslenmesi, çeşitli kimyasallar/ ilaçlar (Balsa, & Culp, 2015) gibi birçok farklı sistemle ilişkili olabilmektedir.

Tarih boyunca doğa, uygulanan birçok tedavinin kaynağı olmuştur. Şifalı bitkilerin neredeyse tüm kısımları (çiçek, gövde, yaprak, tohum...) farklı tip hastalıklarda kullanılmaktadır (Russo, Autore, & Severino, 2009). Çeşitli bitkiler ve özleri, barındırdıkları yüksek iyileştirici potansiyelleriyle (Maver, Kleinschek, Smrke, & Kreft, 2015; Thakur, Jain, Pathak, & Sandhu, 2011) sıklıkla yara iyileşmelerinde tercih edilmiştir (Pushparani, Hemalatha, Nivethitha, & Pushpanjali, 2018). Araştırmalar modern ilaçların yaklaşık %25' inin bitkisel kaynaklı olduğunu (Abouauda, 2011) ve tüm bu bitkisel ilaçların neredeyse %30' unun da yara tedavilerinde kullanıldığını ortaya koymuştur (Lania ve ark., 2019). Günümüzde

bitkisel ürünlerin kullanımı hızla artmaya devam etmektedir (Guo, & Mei, 2016). Bitkisel ajanlar, doku iyileşmesini organizmada birden fazla mekanizmayla etkileşime girerek sağlamaktadır. Bitkisel ajanların bu denli tercih edilmesinin en önemli nedenleri ise; minimum yan etkiye sahip olmaları ve ekonomik oluşlarıdır (Maver ve ark., 2015). Ayrıca bu ajanlar sadece uygun fiyatlı ve kolay bulunabilir değil, aynı zamanda da güvenlidirler (Thakur ve ark., 2011). Terapötik yönden kıyaslandığında, bitki ekstraktlarında bulunan aktif maddeler, sentetik ilaçlarla neredeyse aynı etkiyi gösterebilmektedir (Russo ve ark., 2009). Doğal olmayan kimyasal maddeler sebebiyle ilaç sektöründeki olumsuz etkiler, bilim insanlarını özellikle yara iyileşmesi gibi topikal uygulamaların yapıldığı alanlarda kullanılmak üzere doğal bileşikler araştırmaya itmiştir (Kumar, Neelmani, & Kumar, 2017).

Tüm dünyada, çeşitli hastalıklar için alışılmadık dışındaki tedavi yöntemlerini (fitoterapi, akupunktur, homeopati...vb) tercih eden yaklaşık %70 oranında insan mevcuttur. Fitoterapötik ajanlar; bitki bazlı bileşikler olup, canlı organizmadaki birden fazla sistemle koordineli bir şekilde çalışmaktadır. Bu ajanların, çeşitli hastalıkların tedavisinde faydaları ve güvenilirliği kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Majumder, Das, & Mandal, 2019). Yara iyileşmesinde fitoterapötik ajanların uygulanmasının oldukça etkili olduğu bildirilmiş olup, yalnız insan hekimliğinde değil, veteriner hekimlik alanında da en sık kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir (Mendonça, Passarini Junior, Sampaio, Mendonça, Franchini, Tech dos Santos, 2009). Veteriner hekimlik sahasına özel olarak ayrıca antimikotik ve antiparaziter faydalı etkileri de bildirilmiştir (Lans, Turner, Khan, & Brauer, 2008; Russo ve ark., 2009). Güncel olarak yapılan etnobotanik araştırma sonuçları, veteriner hekimlikte kullanılan geleneksel bazı bitkilerin günümüz kullanımını arttıran nedenin, içerdiği aktif bileşenler olduğunu kanıtlamıştır (Russo ve ark., 2009).

*Aloe vera*, tüm dünyada eski zamanlardan beri kullanılmakta olan geleneksel ve popüler fitoterapötik ajanlardan biridir (Kim ve ark., 2019). Ayrıca doğal bileşikler sınıfında en çok araştırma yapılan bitkiler arasında yer almaktadır (Rahman, Carter, & Battarai, 2017). *Aloe vera*, endüstriyel alanda hızla büyüyen ve tüm dünyada talep gören bir bitki haline gelmiştir. Ticari olarak jel ya da toz formlarda bulunabilmekte,

sadece sağlık sektöründe değil, kozmetik ve gıda sektöründe de kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir (Eshun, & He, 2004; Añıbarro-Ortega ve ark., 2019).

*Aloe vera*; *Liliaceae* familyasına ait, kserofitik, çok yıllık, etli yapıda şıfalı bir bitkidir. Hem halk arasında hem de modern tıpta kullanılan en popüler *Aloe* türü, 300' den fazla türün içerisinde *Aloe barbadensis* Miller' dır (Dal'Beló, Gaspar, Gonçálves, & Campos, 2006). Yaprakları, *Aloe* özsuğu olarak bilinen ve acımsı bir tadı olan sarı renkli bir latekse sahiptir. Yaprak özü, yaprağın merkez kısmıdır ve jeli içeren paraneşim hücrelerinden oluşmaktadır (Steenkamp, & Stewart, 2007). *Aloe vera* jelinin ana bileşenleri ise; mukopolisakkaritler, enzimler, lignin, saponin, vitaminler, amino asitler ve minerallerdir (Sahu ve ark., 2013). *Aloe vera*' daki polisakkaritler esas olarak, bazıları acemannan gibi asetillenmiş, çeşitli bileşimlerden oluşan glukomannanlardır (Choi, Park, Yun, & Seol, 2018; Hamman, 2008; Ni, Turner, Yates, & Tizard, (2004). Acemannan, *Aloe vera*' da bulunan başlıca karbonhidrattır ve fibroblast proliferasyonunu, vasküler endotelyal büyüme faktörü (*VEGF*) ve tip I kollajenin sentezini arttırıp, doku reepitelizasyonu ve anjiyogenezisi sağlayarak iyileşmede önemli rol oynamaktadır (Syed ve ark., 1996).

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda *Aloe vera*' nın antitümöral, antibakteriyel, antidiyabetik, antifungal, antiviral, antiseptik, immunmodulatör, laksatif ve doku onarımı gibi farklı sistemler üzerindeki olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (Hamman, 2008; Majumder ve ark., 2019; Prakoso, Rini, & Wirjaatmadja, 2018; Reuter, Jocher, Stump, Grossjohann, Franke, & Schempp, 2008; Sahu ve ark., 2013). Literatürlerde belirtilen bu geniş yelpazedeki özelliklerine rağmen *Aloe vera*' nın henüz açığa çıkarılmamış birçok olumlu yönünün daha olduğu düşünölmektedir.

Yara tipleri kendi içerisinde geniş bir sınıflandırmaya sahipken, yara iyileştirici ajanların basit bir cerrahi kesikten, komplike ve kronikleşmiş yaralara kadar birçok farklı yarada maksimum etki göstermesi beklenmektedir (Balsa, & Culp, 2015). Yara iyileşmesi, dinamik olarak aylarca hatta yıllarca sürebilen bir süreçtir, bu sebeple araştırmalarda olduğu gibi, sadece birkaç hafta süren sınırlı bir biyolojik süreç olarak değerlendirilmemelidir (Madden, & Peacock, 1971).

Veteriner hekimlik alanında önemli bir yeri olan yara konusu, son yıllarda araştırmaların çoğalması ile gelişmiş ve gelişmeye de devam etmektedir. Mevcut olan ticari yara iyileştirici ajanların bile, iyileşme sürecindeki hangi aşamada etki

ettikleri ve varsa sebep olabilecekleri yan etkilerinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir (Balsa, & Culp, 2015). Yara iyileşme sürecini iyi bir şekilde yönetmek, hastadaki ağrının minimize edilmesi, bölgenin onarım ve yeniden şekillenmeye uygun hale getirilmesi ile doğrudan ilişkili olup, en kısa sürede tamamlanması hedeflenmelidir.

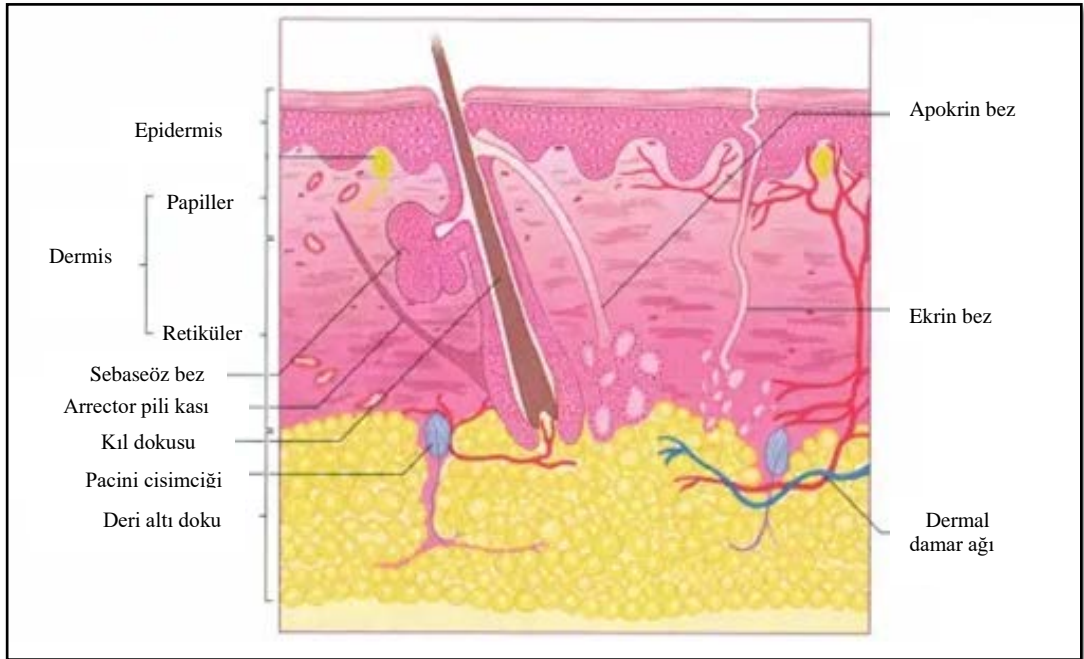
Sunulan tez çalışmasında, *Aloe vera*'nın toz formu ile hazırlanmış solüsyonların, ratlarda oluşturulan eksizyonel yaralardaki iyileşme sürecine olan etkilerinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyomekanik yönlerden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca farklı yoğunluktaki *Aloe vera* solüsyon gruplarının hem kendi aralarında hem de *Aloe vera*'nin ticari jel formu olan Carravet®, *Centella asiatica* bitkisinden elde edilen sikatrizan etkili Madecassol® merhem ve kontrol grupları ile karşılaştırılması da hedeflenmiştir. İnsan ve veteriner hekimliğinde sık karşılaşılan yara konusunda fitoterapötik ajanlarla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, *Aloe vera* gibi geniş terapötik etkiye sahip bitkilere yönelik çok daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yara iyileşmesi gibi kompleks bir süreci minimuma indirmek için sürece etkileyen farklı mekanizmalara en uygun ve hızlı şekilde erişilmesi gerekmektedir. Bu sebeple toz *Aloe vera*'dan farklı doz aralıklarında hazırlanan solüsyonlar, *Aloe vera*'nin yara iyileşme sürecine olan olumlu etkisinin daha hassas ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bugüne kadar *Aloe vera* ile ilgili yara çalışmaları tarandığında, tozdan elde edilen solüsyonla ya da farklı şekilde elde edilmiş herhangi bir solüsyon formuyla yapılan bir çalışma olmaması, tercih edilen konunun orijinal ve güncel tarafına katkı sağlamaktadır.

Çalışma sonuçları, yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyen özelliklerin ortaya çıkarılmasına, *Aloe vera*'dan elde edilen materyalin çok daha etkin şekilde kullanılmasına ve herkes tarafından kolay erişilebilir bir tedavi seçeneği olmasına imkan sağlayacaktır. Yakın gelecekte ise elde edilen en ideal materyalin ticari ürün haline getirilmesine de altyapı oluşturacaktır. Yara iyileşme sürecinin kısalması ve kullanılan ürünün kolay elde edilebilir olması, yara problemi bulunan hastaların eski durumuna daha hızlı dönmesini sağlayıp, yaşam kalitelerine olumlu yansıtacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Derinin Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi

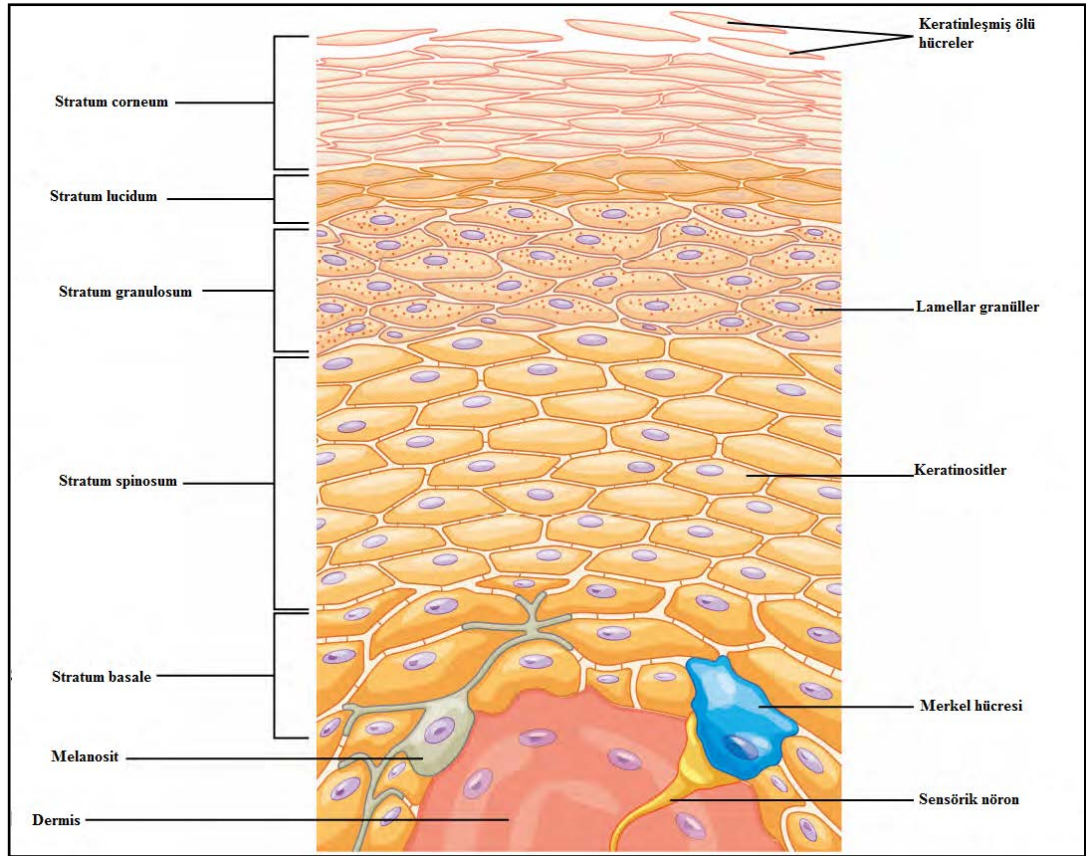
Deri; omurgalı canlıların vücut ağırlığının yaklaşık %10' luk bir dilimine sahip, vücudun tümünü kaplayan, organizmanın en büyük yapısıdır (Croveti ve ark., 2004; Medellín-Luna, Castañeda-Delgado, Martínez-Balderas, & Cervantes-Villagrana, 2019; Romanovsky, 2014; Theoret, 2009). Epidermis ve dermis olmak üzere iki ana katmandan oluşmaktadır (McClafferty, Hendry, & Alistair, 2012; Venus, Waterman, & McNab, 2010). Bu katmanlar incelendiğinde; dışta koruyucu bir katman olan epidermis, iç kısımda ise saç, tırnak ve vücut sıcaklığını düzenleyen, ter ya da doğal nemlendirme sağlayan yağ bezleri gibi temel öğelerle birlikte diğer önemli yapıları içeren dermis bulunmaktadır (Şekil 1) (Johnstone, Farley, & Hendry, 2005).



**Şekil 1.** Deri katmanlarının kesit görüntüsü {James, Berger, & Elston, 2006} (aktaran Kolarsick, Kolarsick, & Goodwin, 2011).

Epidermis katmanı; temel olarak keratin sentezinden sorumlu keratinositlerden, melanin pigmentinin sentezini sağlayan melanositlerden, immun sistemde görevli Langerhans ve dokunma duyusunda görevli Merkel hücrelerinden meydana

gelmektedir. Ancak hücrelerin yaklaşık %90' lık kısmını sadece keratinositler oluşturmaktadır. Epidermis, kan damarlarından yoksun bir yapıya sahiptir (Kolarsick ve ark., 2011; Mclafferty ve ark., 2012; Venus ve ark., 2010). Epidermis hücrelerinin oksijenizasyonunun sağlanması ve metabolik işlevlerini yerine getirebilmesi için, dermis tabakası ile arasında gözenekli bir zar tabakası mevcuttur (Mclafferty ve ark., 2012; Kolarsick ve ark., 2011). Epidermis, kendi içerisinde farklı görevleri bulunan beş ayrı katmandan oluşmaktadır. En derinde *stratum basale*, onun üzerinde *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* ve en dışta ise *stratum corneum* bulunmaktadır (Şekil 2) (Zhang, & Michniak-Kohn, 2012).



Şekil 2. Epidermis katmanları ve barındırdığı hücreler (<https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/5-1-layers-of-the-skin>).

Dermis katmanı ise; yapısında bağ doku, lifler, çeşitli polisakkaritler ve proteinler barındıran, esnek bir katmandır (Venus ve ark., 2010). Fibroblastlar, makrofajlar ve adipositler, dermis' te bulunan ana hücrelerdir (Zhang ve ark., 2012). Ayrıca ekrin, apokrin, sebaceöz ve seruminöz bezleri de içerisinde barındırmaktadır



(Mclafferty ve ark., 2012). Dermis hacminin yaklaşık %30' unu oluşturan kollajen yapıda esas olarak tip I ve daha az oranda da tip III kollajen bulunmaktadır. Elastin lifleri ve kollajen yapılar bir lif ağı oluşturarak, derinin çok yüksek gerilmelere karşı mukavemetini sağlar ve deriye elastikiyet kazandırarak yırtılma gibi mekanik travmalara karşı vücudu korumakta önemli bir rol oynar (Mclafferty ve ark., 2012; Venus ve ark., 2010). Epidermis gibi dermis'in de kendi içinde farklı görevlere sahip iki katmanı vardır (Şekil 1). Bunlar, retiküler ve papiller katmanlardır (Venus ve ark., 2010; Zhang, & Michniak-Kohn, 2012). Retiküler katman kollajen ve elastik liflerden güçlü bir bağ doku oluşturarak, derinin en önemli özelliği olan esneklik ve dayanıklılığı sağlarken, papiller katman ise, üst yüzeyde bulunan epidermis'in beslenmesi için gerekli damar ve sinir yapılarını içermektedir (Mclafferty ve ark., 2012; Zhang, & Michniak-Kohn, 2012).

Deri bir canlının doğumundan ölümüne kadar vücudun duyuşal fonksiyonlarını, sıvı dengesini, termoregölasyonunu, D vitamini sentezini ve oluşabilecek patolojilere karşı savunma mekanizmasını düzenleyerek, organizmayı koruyup kontrol altına almakta çok önemli bir göreve sahiptir (Mclafferty ve ark., 2012; Romanovsky, 2014; Sinno, & Prakash, 2013). Derinin organizmadaki en önemli görevi; çevresel faktörlere karşı bariyer oluşturarak, koruyuculuk sağlamaktır. Deri lezyonlarında çok geniş alanlardaki bütünlük bozulmaları, derinin primer görevi göz önüne alındığında, çeşitli hastalık risklerinin oluşmasına sebep olmaktadır (Medical Data International, 1997). Deri, en basit yapıdaki bakterilerden, karmaşık ve çok hücreli olan organizmalara kadar yoğun bir florayı barındıran vücudun en özel ve en önemli organıdır (Reinke, & Sorg, 2012). Deri; vücudu hem iç hem de dıştan gelebilecek zararlı etkenlere karşı savunurken, aynı zamanda da kendi kendini yenileyerek iyileştirme kapasitesine sahip olduğu için, yaşamsal olaylarda da önemli bir yere sahiptir (Hassan, 2014; Pereira, & Bártolo, 2016).

## **2.2. Yara**

### **2.2.1. Yaranın Tanımı**

Dokular kendi dirençlerinin çok üstünde bulunan mekanik etkilere hedef oldukları zaman, anatomik öğelerin birbirinden ayrılmasıyla birlikte normal yapıları ve bütünlükleri bozulur (Anteplioğlu, Samsar, & Akın, 1996). Yara; vücut üzerinde herhangi bir bölgedeki dokunun fiziksel, kimyasal, termal, mikrobiyal veya immunolojik düzeydeki travmaları gibi birçok farklı nedenden oluşabilen hem hücresel hem de anatomik bütünlüğünün bozulmasıdır (Arab, Orakçı, Erbilien, & Şahin, 1994; Lazarus ve ark., 1994; Maver ve ark., 2015). Bu olay, basit bir epitel düzenin bozulmasından, kas, damar, sinir, tendo ve hatta parenşimal organlar ile kemik dokuya kadar uzanan daha derin doku tahribatlarını kapsayabilmektedir (Robson, Steed, & Franz, 2001b).

Yaralar; hasarlı bölgede hücrelerin ve dokuların işlevsel sürekliliğini bozarak, hücrelerde ve dokuda değişiklikler meydana getirir (Ambika, & Nair, 2019; Ghosh, & Gaba, 2013). Herhangi bir doku hasar gördüğünde, dokudaki su kaybını önlemek ve enfeksiyon oluşumunu engellemek için, yaranın hızlı bir şekilde onarılmasını sağlayan olaylar dizisi uyarılır (Amadeu, Coulomb, Desmouliere, & Costa, 2003). Eğer bu doku deri ise, o zaman onarım yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yara dokusunun kontraksiyonunu kapsar (Martin, & Leibovich, 2005; Pazyar, Yaghoobi, Rafiee, Mehrabian, & Feily, 2014). Yaraların onarımı ile ilgili insanlar ve tüm hayvan türlerine ait ortak özelliklerden en önemlisi; doku onarımı ve rejenerasyonun sürekli aktif olarak çalışmasıyla, vücutlarındaki yaranın bölge fark etmeksizin tüm dokularda kendini iyileştirme yeteneğine sahip olmasıdır (Ghosh, & Gaba, 2013). Genel olarak yara iyileşmesi, daha çok deri dokusuyla bağdaştırılıp derinin iyileşmesi anlamına gelerek, tarihinin başlangıcından bu zamana kadar sağlık için önemi onaylanmış bir süreçtir (Reinke, & Sorg, 2012).

### **2.2.2. Yaraların Sınıflandırılması**

Yaralar, meydana geldikleri dokunun kendi içinde ya da dışarıdan gelen etkilerle, oluşan patolojilerin sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (Martin, 1997). Farklı patolojilere bağlı olarak şekillenen yaralar, yine çok sayıda kritere göre sınıflandırılmaktadır. Yaraların bakımı ve iyileşmesinde zaman en önemli

faktörlerden biri haline geldiği için, yaralar akut ve kronik olarak iki ayrı fazda incelenebilir.

Akut yaralar; travma sonrası meydana gelen doku kayıpları ile ya da cerrahi bir işlem sonrasında oluşabilmektedir. Normal şartlar altında, anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün devamlı yenilenmesine bağlı, düzenli ve zamanında onarılmış yaralar olarak değerlendirilmektedir. Bu sürecin; genellikle 5- 10 gün arasında olmakla birlikte, bazı şartlarda değişiklik gösterdiği ve 30 güne kadar sürebildiği de bildirilmiştir (Velnar, Bailey, & Smrkolj, 2009).

Kronik yaralar ise; anatomik ve fonksiyonel iyileşme sürecindeki aksaklıklara bağlı, düzensiz ilerleyen ve zamanında onarılamayan yaralardır. Kronik yaralar; metabolik hastalıklar, bağışıklık düzeyi, ilaç kullanımı, basınç, arteriyel ve venöz yetmezlik, yanıklar ve vaskulitis gibi çok çeşitli sebeplerden kaynaklanabilir. Bu sebeplerden herhangi biri nedeniyle meydana gelen kronik yaraların iyileşme süreci, birkaç aydan birkaç yıla uzamaktadır. Hatta bazı durumlarda yaranın hiçbir zaman tamamen iyileşemediği de görülebilmektedir (Han, 2017; Lazarus ve ark., 1994; Velnar ve ark., 2009).

### **2.2.3. Yara İyileşmesinin Sınıflandırılması**

Yara iyileşmesi; iyileşme türüne bağlı olarak birinci derece (primer), ikinci derece (sekonder), karışık, kabuk altı ve anormal granülasyon veya sikatrizasyon olmak üzere beşe ayrılmaktadır (Samsar, & Akın, 2003).

**Birinci Derece (Primer) İyileşme:** Bir yara oluşumundan sonraki 12- 24 saat içerisinde uygun bir dikiş materyali, doku yapışkanları veya mekanik bir cihaz kullanılarak, direkt olarak yara kenarlarının yaklaştırıldığı durumlarda birincil iyileşme görülmektedir (Enoch, & Leaper, 2008). Bu iyileşme türünün uygun bir şekilde tamamlanabilmesi için yaranın mutlaka yeni ya da yeni hale getirilmesi, hemostazın sağlanmış olması, aseptik olması, yara dudakları arasında yabancı cisim bulunmaması ve doku kayıplı olmaması gerekmektedir. Bu şartlar sağlandığında yara kenarları arasında etraftaki kapillar ve lenf damarlarından kaynaklanan eksudat organize olarak dolar ve ortalama 7 gün içerisinde doku direnç kazanır. Tüm bu hücrel aktivite arasında denge ile birlikte yara hızlı bir şekilde tamamen

kapanmaya doğru ilerler (Enoch, & Leaper, 2008; Samsar, & Akın, 2003). Yukarıda bahsedilen şartların sağlanmadığı durumlarda ise gecikmiş birincil iyileşme meydana gelmektedir. Bu durumda fagositik hücreler yara bölgesine gelerek kontaminasyona sebep olan etkenleri ortadan kaldırarak, primer iyileşmenin gecikmeli bir şekilde tamamlanmasını sağlarlar (Enoch, & Leaper, 2008).

**İkinci Derece (Sekonder) Yara İyileşmesi:** Sekonder yara iyileşmeleri; ciddi travma ve yanıklarda, yumuşak doku kaybının fazla olduğu maddi kayıplı yaralarda veya bazı cerrahi prosedürler sonrasında yara dudaklarının uygun yaklaştırılmadığı, bölgenin gangrenleştiği ya da anemik olduğu durumlarda görülmektedir. Böyle bir yarada yara dudaklarının yaklaşık 24 saat sonrasında konjesyona uğramış ve hatta irinleşmiş olduğu görülebilmektedir. Bu tür açık ve tam kalınlıklı yaralarda sadece epitel hücrelerinin yeniden şekillenmeyi sağlaması mümkün olmadığı için, yara kenarlarındaki bağ doku ve kan hücrelerinin çoğalmasından oluşan bir granülasyon dokusu meydana gelir. Granülasyon dokusunun büyümesi ile yara yüzeyi yavaş yavaş deri düzeyine kadar ulaşır ve kontraksiyona uğrayarak kapanır. Granülasyon dokusunun büyümesinde görev alan en önemli yapılar ise; lenfositler ve miyofibroblastlardır. Spontan bir iyileşme sürecine sahip sekonder iyileşmelerde iyileşme daha yavaştır ve yeni oluşan derinin dermis katında ter, yağ bezleri ve kıl folikülleri yoktur. Bu durum bazen, yara bölgesine bağlı olarak, bazı doku fonksiyonlarında kısıtlamalara yol açabilmektedir (Enoch, & Leaper, 2008; Samsar, & Akın, 2003).

**Karışık İyileşme:** Bu iyileşme türünde oluşan sikatrizasyon dokusu, yaranın bazı bölgelerinde yara dudaklarının birbirine temas etmesi ile primer, bazı bölgelerinde ise granülasyon dokusu oluşturarak sekonder şekilde meydana gelmektedir (Samsar, & Akın, 2003).

**Kabuk altı İyileşme:** Kabuk altı iyileşmeler yalnızca yüzlek yaralarda görülmektedir. Yara yüzeyinde bulunan eksudat kuruyarak bir kabuk yapı meydana getirir ve sikatrizasyon bu yapı altında oluşur. Epitelizasyon sonrası kabuk kendiliğinden düşer (Samsar, & Akın, 2003).

**Anormal granülasyon veya sikatrizasyon:** Maddi doku kayıplı yaralarda ya da primer iyileşme sağlanmak istenen ancak yaralarda iyileşmeyi bozan çeşitli etkenler sebebiyle primer şekilde iyileşemeyen yaralarda da görülebilmektedir. Anormal granülasyonla iyileşmede, genellikle dokuda hiperplazik yapı ve hatta bazen hipoplazi de görülebilmektedir. Hiperplazik dokular; çevresel ya da bireysel faktörlerden ötürü, iyileşme dokusunun yara yüzeyine gelince duraklamayarak ilerlemeye devam ettiği, düzensiz ve kabarık çıkıntılar şeklinde görülürler (Samsar, & Akın, 2003).

#### **2.2.4. Yara İyileşmesinin Fazları**

Düzenli bir süreç olan yara iyileşmesi; kavramsal olarak, devamlı ve birbiriyle keşişen yangı (inflamasyon), çoğalma (proliferasyon) ve olgunlaşma (maturasyon) olarak üç ana faza bölünmüştür (Amadeu ve ark., 2003; Eming, Martin, & Tomic-Canic, 2014; Kondo, & Ishida, 2010; Lazarus ve ark., 1994; Lindley, Stojadinovic, Pastar, & Tomic-Canic, 2016; Marques ve ark., 2017; Reinke, & Sorg, 2012; Sinno, & Prakash, 2013; Velnar ve ark., 2009; Wang, Huang, Horng, Yeh, & Chen, 2018). Bu fazlar birbirine bağlıdır ve belli zaman aralıklarında iç içe geçerler. Yara iyileşmesi; birçok hücre tipinin, hücre dışı matriksin ve kimyasal mediatörlerin birbirleriyle etkileşimini içeren dinamik bir işlemdir. Yara iyileşmesinde görev alan hücreler yangının başlatılmasında, kontrol edilmesinde, onarım işleminin ilerlemesi ve sıralı bir şekilde düzenlemesinde kilit bir rol oynar. Her bir tip hücrenin, bu onarım işlemini kapsayan belirli bir görev veya görevleri vardır. Bu görevler belirli bir sürede hücre gruplarının işbirliği ile gerçekleştirilirse, normal bir iyileşme süreci tamamlanmış olur (Agaiby, & Dyson, 1999). Yara iyileşme süreci; çevre, yaş, fiziksel durum, organizmanın metabolik hızı, yara tipi ve büyüklüğü, lokalizasyonu, sekonder hastalıklar ve yaraya uygulanan tedaviye bağlı olarak değişkenlik gösterir (Coger, Million, & Rehbock, 2018; Öztöpalan, Işık, & Durmuş 2017). Yenilenmiş olan doku iyileşme fazının sonunda kontraksiyona uğrayarak, gerilmeye karşı kendi direncini zaman içerisinde yeniden kazanır (Choi ve ark., 2018). Yara iyileşmesinin bu evrelerinin kemirgenler ve tüm memeli canlılarda benzer bir süreç gösterdiği bildirilmektedir (Karasu, & Bakır, 2008).

#### 2.2.4.1. Hemostaz ve Yangı Fazı

Yangısal faz, yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır ve yaralanmadan hemen sonra meydana gelen hemostaz, yangı ve pıhtılaşma ile karakterizedir (Sinno, & Prakash, 2013; Velnar ve ark., 2009). Damarsal ve hücrel yanıtı içeren iki ayrı fazdan oluşmaktadır (Türker, 2009). Türker (2009)' inde tezinde bahsettiği gibi, bu faz içinde yer alan damarsal cevabın ayrı bir faz olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır (Dreifke, Jarasuriya, & Jarasuriya, 2015; Enoch, & Leaper, 2008; Goldberg, & Diegelmann, 2010; Hoffman ve ark., 2006). Yara iyileşmesindeki yangısal fazın temel görevi; işlevini kaybetmiş hücrelerin, ölü dokuların ya da ortamda bulunan yabancı maddelerin ortadan kaldırılması ve ayrıca iyileşme fazı için uygun ortamın hazırlanmasıdır. Bu fazda beyaz kan hücreleri (lökositler), aktif olarak rol oynarlar (Johnstone ve ark., 2005). Ayrıca bu fazda meydana gelen ürünler hem kendi fazlarında görev almakta hem de bir sonraki faz olan proliferasyon fazını başlatacak ürünler arasında yer almaktadır (Türker, 2009). Yangısal faz; kanamayı durdurmak için hemostatik mekanizmaların devreye girmesiyle yaralanma sonrası hemen başlamaktadır (Maver ve ark., 2015; Velnar ve ark., 2009). Hemostaz; yaranın oluşmasının ardından hemen başlayan ve kanamayı durdurmaya yönelik vazokonstriksiyon, tromboz oluşumu, pıhtılaşma ve fibröz yapıların organize edilmesini kapsayan evredir. Fibroblastların dermal yapıda çoğalmasını ve ekstraselüler matriks birikimini uyararak, yara iyileşmesi ve rejenerasyonu teşvik eden bir sitokin olan transforme edici büyüme faktörü- 1 (*Transforming Growth Factor [TGF-1]*)' in bilinen en güçlü kaynağı trombositlerdir (Chong ve ark., 2020). Yara oluşmasını takiben trombositler kan kaybını azaltmak, dokuda oluşan boşlukları büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşan bir pıhtı ile doldurmak için yaklaşık 5 ile 10 dakikalık bir pıhtılaşma sürecini başlatırlar (Ramasastary, 2005; Reinke, & Sorg, 2012). Yangısal etkiyi başlatan büyüme faktörleri ve sitokinler ise, pıhtıyı oluşturan faktörlerden salgılanırlar. Yara bölgesindeki doku hasarı ya da nekroz sonucu pıhtılaşma mekanizmasında meydana gelen ürünler, damarlardan dokuya doğru plazma geçişine izin vererek bölgede ödem sıvısı birikimine neden olurlar (Öztopalan ve ark., 2017). Bu faktörler arasında platelet kaynaklı büyüme faktörü (*Platelet Derived Growth Factor [PDGF]*), transforme edici büyüme faktörü alfa ve

beta (*Transforming Growth Factor [TGF- $\alpha$  ve  $\beta$ ]*), fibroblast büyüme faktörü-2 (*Fibroblast Growth Factor [FGF-2]*), epidermal büyüme faktörü (*Epidermal Growth Factor [EGF]*) ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (*Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]*) sayılabilir. Doku hasarı meydana geldikten sonra şekillenen erken hücre göçünün çoğunluğunu nötrofiller oluşturmaktadır. Yangısal fazda aktif rol alan nötrofiller dokunun enfeksiyonlara karşı korunmasında, fagositoz, oksijen radikallerinin bakterileri ortadan kaldırmaya yönelik etkileri ve tamamlayıcı diğer maddelerin aktive olması ile önemli bir görev üstlenmektedir. Yaralanmadan sonraki akut dönemde, fagositoz ve proteaz salgılama özellikleri ile nötrofiller lokal olarak bakterileri öldürür ve oluşan nekrotik dokuyu dağıtmaya yardımcı olur. Ayrıca yangısal fazda yer alan diğer hücreler için de kimyasal ajanlar olarak işlev görürler (Reinke, & Sorg, 2012). Nötrofiller; bakteriyel atık ürünlerin, yapısı bozulmuş trombositlerin ve aktive olmuş diğer ürünlerin oluşturduğu yanıtla dokudaki hasarlı bölgeye gelir ve yarada açık bir enfeksiyon olmadığı durumlarda 2-5 gün arasında o bölgede bulunur. Nötrofil infiltrasyonu birkaç günden sonra tamamen durur ve yara iyileşmesinin yangısal fazının erken evresinin sonlandığını gösterir. Nötrofillere benzerlik gösteren monositler ise; iyileşme sürecinde etkin bir rol almalarını sağlayan benzersiz morfolojileri ile makrofajlara dönüşebilme fonksiyonuna, kimyasal uyarıyı yanıtlama, fagositoz ve çeşitli enzimleri salgılama özelliğine sahiptirler. Makrofajlar; nötrofillerin sayılarının azalmasına bağlı olarak dokuda artış göstererek, nötrofillerin yerine fagositoz görevini yerine getirir. Ayrıca hem yara fibroplazisine hem de neovaskülarizasyona yardımcı olarak, yangısal faz ile proliferatif faz arasındaki geçiş döneminde önemli bir rol oynar (Agaiby, & Dyson, 1999). Bu sebeplerden dolayı yaranın enfeksiyondan korunmasını sağlayan en önemli iki faz; yangı fazı ve onu takip eden proliferasyon fazıdır (Demoyer, Skalak, & Durieux, 2000).

#### **2.2.4.2. Proliferasyon Fazı**

Proliferasyon fazı; oluşan yara dokusundaki boşluğun doku ile tekrar doldurulmasını ve yüzeyin epitel doku ile kaplanmasını sağlayan fazdır. Bu faz için gerekli olan temel ürünler yangısal fazda oluşturulmaktadır. Proliferatif fazın en önemli özelliği ise; hücreler olayların daha aktif olarak meydana geliyor olmasıdır

(Türker, 2009). Yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde başlayarak yaklaşık 14 gün kadar süren bir süreçtir (Oike, Ito, & Maekawa, 2004; Velnar ve ark., 2009). Bu süreçte fibroblastların göçü, kollajen sentezi, anjiyogenez ve granülasyon dokusunun oluşumu meydana gelir. Proliferatif fazın yara iyileşmesindeki yeri; fibrin ağ boyunca fibroblastların göçünü kontrol etmek, hücre dışı matriksin sentezi sonrası biriktirilmesiyle granülasyon dokusunu oluşturmak ve kollajen kümelenmesini sağlamaktır. Aynı zamanda kapillar dallanma ile neovaskülarizasyonu sağlayarak damar ağını yenilemeye yardımcı olmaktadır (Reinke, & Sorg, 2012; Sinno, & Prakash, 2013; Velnar ve ark., 2009). Yeni kan damarlarının oluşturulması, granülasyon dokusunun gelişimi ve sürdürülmesi için temel basamaklardandır (Amadeu ve ark., 2003). Makroskobik seviyede ise; yara iyileşmesinin bu aşaması, bol miktarda granülasyon dokusunun oluşumu ile kendini göstermektedir (Velnar ve ark., 2009).

Yaralanma meydana geldikten sonra çevredeki diğer dokulardan salınan fibroblastlar ve miyofibroblastlar, 72 saat içerisinde hızlı bir şekilde artış gösterirler. Sonra bu hücreler yangı hücreleri ve trombositler tarafından salgılanan *TGF-β* ve *PDGF* gibi faktörlerle etkileşerek, yara bölgesine doğru göç etmeye başlarlar. Fibroblastlar yara oluşumundan 3 gün sonra hasarlı bölgede görülmeye başlanır. Bir kez yara bölgesine göç ettiklerinde hızlı bir şekilde çoğalır ve matriks proteini, hiyaluronaz, fibronektin, proteoglikanlar, tip 1 ve tip 3 prokollajen üretmeye başlarlar. Fibroblastların bölgede birikmesi için fenotipik modülasyon gerekmektedir ve oluşan ürünlerin tamamı lokal olarak bu bölgede tutulmaktadır (Velnar ve ark., 2009).

Fibroblast üretim sürecini, yara bölgesindeki fibrin pıhtısına göçü ve granülasyon dokusu oluşumunu sağlayan yeni kollajen doku ve diğer matriks proteinlerinin üretimini içeren olaylar bütününe fibroplazi denir. Bu olay yaralanmadan yaklaşık 3-4 gün sonra başlayarak, anjiyogenez ve dermal dokunun yeniden oluşumunu sağlamaktadır. Fibroblastlar kollajen bakımından zengin bir matriks yüzeyini hazırlamak üzere, yara pıhtısının oluşturduğu geçici matrikse doğru göç ederek görevlerine başlarlar. Kollajen bakımından zengin olan yüzeyde daha çok proteoglikanlar ve elastin gibi ürünler bulunur. Bu hücreler yara yüzeyine göçleri tamamlandıktan sonra yavaş yavaş profibrotik yapılara dönüşerek, ana fonksiyon



olarak protein sentezlerler (Li, Chen, & Kirsner, 2007). Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Fibroblastlar yara kontraksiyonunda görev almak üzere yaralanmanın 14. gününde miyofibroblastların fenotiplerine dönüştürülürler (Li ve ark., 2007; Oike ve ark., 2004). Ardından yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillenme fazlarında dokuya ihtiyacı olan gücü tekrar kazandırarak, doku bütünlüğünün tekrar oluşmasına katkı sağlarlar. Son zamanlarda, anjiyogenezi düzenleyen çeşitli büyüme faktörleri bildirilmiştir. Bunların arasında, reseptör tirozin kinazlar için ligand olan vasküler endotelial büyüme faktörleri, anjiyopietinler ve efrinlerin, anjiyogeneze koordine edilmiş bir şekilde ana rolleri oynadığı belirlenmiştir (Oike ve ark., 2004).

Anjiyogeneze, çevre dokularda önceden var olan damarların yara bölgesinde yeniden dallanmasıyla, yeni damar ağlarının oluşmasını ifade eder (Li ve ark., 2007) ve yara iyileşmesinde merkezi bir rol oynar (Sen ve ark., 2002). Normal, sağlıklı yetişkin bireylerde bu durum sadece hamilelikte, menstrual siklustaki corpus luteum'da ve yara iyileşmesinde görülmektedir (Roman ve ark., 2002). Anjiyogeneze sırasında hem endotel hücreleri biyolojik aktif maddeler veya sitokinler üretilip salgılar, hem de oluşan yeni damarlar gelişmekte olan yeni dokulara besin ve oksijen sağlayarak granülasyon oluşumunda rol alırlar (Li ve ark., 2007). Granülasyon dokusunun oluşumu, yara iyileşmesindeki kilit noktalardan birisidir. Anjiyogenezin meydana gelmesi ile birlikte fibroblast üretimi yavaşlamakta ve ortaya çıkan oksijenle birlikte henüz olgun olmayan kollajen lifleri birbirlerine bağlanarak olgun kollajen dokusunu oluşturmaktadır (Öztopalan ve ark., 2017). Anjiyopietinler, *VEGF*, *FGF* ve *TGF-β* de dahil olmak üzere, yara anjiyogenezinde birçok faktörün önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2007). Anjiyogenezi başlatan en önemli uyarılardan birinin, proanjiyogenik faktör olduğu bilinen *VEGF* olduğu ve diğer büyüme faktörlerine oranla ortamda daha uzun süre bulunarak etkinliğini gösterdiği bilinmektedir (Sen ve ark., 2002; Yıldırım, 2003).

Fibroblastlar, olgunlaşmış kollajen lifler ve kapillar damarlar yara dokusuna paralel bir şekilde iyileşme fazının yaklaşık 6. gününden itibaren yara dudaklarını birbirlerine yaklaştırmaya başlar (Öztopalan ve ark., 2017).

#### 2.2.4.3. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı

Yara iyileşmesinin üçüncü ve son fazı olan yeniden şekillenme fazı; yeni epitel ve skar dokusu oluşumu ile karakterizedir (Amadeu ve ark., 2003; Türker, 2009; Velnar ve ark., 2009). Bu fazın temel amacı; doku hasarı şekillenen bölgenin hem fonksiyonel hem de anatomik olarak yara öncesi konumuna mümkün olan en iyi şekilde geri döndürülmesidir. Yara oluşumunun 8. gününden başlayarak yaklaşık 1 yıl kadar süren, granülasyon dokusunun başlattığı matriks sentezi oluşumu bu fazda görülmektedir. Matriks oluşumu bu uzun süre içerisinde önemli değişiklikler göstermekte ve yeniden şekillenme fazının en karakteristik özelliği haline gelmektedir (Türker, 2009). Ayrıca belirtilen süre dışında bu fazın daha uzun sürebileceği de düşünülmektedir (Velnar ve ark., 2009). Granülasyon dokusu oluşurken hiyaluronik asit ve fibronektin'in bölgeden çekilmesiyle yeniden şekillenme fazının başladığı bilinmektedir. Ancak bu fazın esas olarak etkin olduğu dönemin, yara kontraksiyonu ve skar oluşumunun gerçekleştiği yara iyileşme fazının sonu olduğu düşünülmektedir (Amadeu ve ark., 2003). Bir önceki fazda fibroblastların ürettiği kollajenin yara bölgesinde çoğalarak birikmesi ile yeniden şekillenme fazında üretilen bu kollajenlerin tümör nekrozis faktör-alfa (*TNF- $\alpha$* ),  $\gamma$ -interferon ve kollajen dokusunun kendi kendini baskılamasıyla meydana gelen yıkımı, yara iyileşmesinin bu fazında dengeyi sağlamaktadır (Seymen, 2013; Türker, 2009). Metabolik faaliyetlerde oluşturulan bu dengenin herhangi bir nedenden ötürü bozulması, matriksin aşırı ya da eksik üretilmesine bağlı olarak yara dokusunun kapanmamasına sebep olmaktadır (Seymen, 2013).

Çok çeşitli başka efektör moleküllerin aktifleştirilmesinden veya inhibe edilmesinden sorumlu olmasına rağmen, ekstraselüler matriks proteinlerinin (*Extra cellular matrix [ECM]*) parçalanmasındaki rolüyle en iyi bilinen matriks metalloproteinazlar (*MMP*), çinko asıllı proteolitik enzimler ailesine aittir (Summer ve ark., 2019). Bu moleküller aynı zamanda kollajen yıkımından da sorumludurlar ve granülasyon dokusunun yeniden şekillenmesinde önemli bir göreve sahiptirler (Amadeu ve ark., 2003; Türker, 2009). Matriks metalloproteinazların yara dokusunda fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretildiği bilinmektedir (Öztopalan ve ark., 2017; Velnar ve ark., 2009). Üretilen bu *MMP*' ler normal dokularda aktif değildirler, ancak yara iyileşme sürecinde ortamda bulunan büyüme faktörleri,

sitokinler ve diğer hücrel bağlantılar sayesinde, anabolik ve katabolik aktivitelerin iç içe girdiği bu evrede aktif hale geçerler (Türker, 2009). Ayrıca *MMP*' ler, büyüme faktörlerini aktif hale getirebilecek bölgeleri ortaya çıkarmak için ekstraselüler matriks proteinlerini parçalamada ve büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, *MMP*' ler yalnızca seçilen *ECM* bileşenlerini uygun zamanlarda bozmak ve yeniden düzenlemek için değil, aynı zamanda hücrel davranışı etkileyen biyoaktif *ECM* bölümlerini ortaya çıkarmak için de hareket eder. Yara dudaklarında bulunan keratinositler, *stratum basale*' den ayrılır, yara iyileşmesi süresince yara bölgesine göç eder ve *MMP* üretimi yaparlar (Schultz ve Wysocki, 2009). Üretimin aksine yıkım olaylarını tetikleyen ise; *MMP*' lerin doku inhibitörleridir (Türker, 2009). Matriks metalloproteinaz'ların aktivitesi, bu doku inhibitörleri ile kontrol edilmektedir (Amadeu ve ark., 2003).

Kollajen dokusu, fibroblastlar tarafından yeniden epitele paralel şekilde dizilir ve bu şekilde yara iyileşirken fibroblast ile makrofaj sayısı azalır. Anjiyogenezin yavaşlaması ve sonunda durmasıyla, bölgedeki kan akışı ile yapım/yıkım olayları da sonlanmış olur. En sonunda ise, kan damarları ve hücre sayısının azalmasına paralel seyreden kuvvetli bir skar dokusu oluşumu gözlemlenir (Öztopalan ve ark., 2017). Granülasyon dokusunda bulunan hidroksiprolin içeriğindeki artış, yara mukavemetinde birincil görev yapan kollajen miktarını artırır (Pushparani ve ark., 2018). Geçici oluşan yüzeysel matriks kolayca moleküllere ayrılarak, daha önce bulunan fibronektin yerine, önce tip III, daha sonra tip I kollajenden oluşan sağlam ve kalıcı bir matriks meydana gelir (Türker, 2009). Kollajen demetler, sağlıklı bir derinin kuru dermal ağırlığının %80' ini oluşturur. Bu kollajen demetlerin %80' i tip I iken, sadece %10' u tip III kollajenden oluşur. Sonuç olarak; yeniden şekillenen dokudaki kollajenin fonksiyonu, yara dokusunun gerilme mukavemeti ile ölçülmektedir. Yapılan çalışmalarda, yara dokusunda oluşan mukavemetin yaklaşık 30 gün sonunda yara öncesi halinin %40' ına, yaklaşık 1 yılın sonunda ise en fazla %80' ine ulaştığı görülmüş ve mukavemetin yara öncesi dokunun mukavemetine ulaşamadığı sonucuna varılmıştır (Türker, 2009; Xue, & Jackson, 2015).

#### 2.2.4.4. Yara Kontraksiyonu

Yara dokusunun kontraksiyonu; hem tür bazında hem de yaranın olduğu bölgeye ve etkilediği katmanlara göre farklılıklar gösteren bir süreç olmakla birlikte (Türker, 2009), yaralanmadan sonraki yaklaşık 5. günde başlayan ve yara kenarının yara merkezine doğru hareketini içeren bir eylemdir (Ramasastry, 2005). Kontraksiyon mekanizmasının temelinde miyofibroblastlar görev alır (Türker, 2009). Fibroblastlar tarafından oluşturulan mikrofilament yapıdaki bu hücreler, ilk olarak 1971’de Gabbiani ve arkadaşları (aktaran Oda, Gown, Vande Berg, & Stern, 1988) tarafından tanımlanmıştır. Miyofibroblastların yara kontraksiyonundaki görevi; düz kas hücrelerine benzer etki göstererek, yara kapanmasını sağlamaktır (Gabbiani, 2003). Fibroblastların *TGF-β* ve *PDGF* rehberliğinde miyofibroblastlara dönüşmesi ile bu hücreler yaradaki *ECM* hizasında dizilerek, yara dudaklarının daha hızlı bir şekilde yaklaşmasına katkıda bulunurlar (Kondo, & Ishida, 2010). Miyofibroblastlar aktin denem proteinden zenginleştirir ve bu sayede oluşan patolojinin boyutlarının kısıtlanmasında önemli bir görevleri vardır. Elektron mikroskop kullanılarak yapılan çalışmalar, bu tip yaralanmalarda, özellikle granülasyon dokusunda miyofibroblastların sayısının yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Yaranın derinliğine bağlı olarak kontraksiyonun derecesi de değişiklik göstermekle birlikte, tüm katları kapsayan yaralarda kontraksiyonun daha fazla olduğu belirtilmiştir (Seymen, 2013). Ramasastry (2005)’e göre ise, gevşek yapıdaki dokularda meydana gelen yaralarda kontraksiyon daha fazla gözlenmektedir.

#### 2.2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşme sürecini, çeşitli lokal ve sistemik faktörler etkileyebilmektedir (Çetinkaya, 2010; Kaltalıoğlu, 2012). Lokal faktörler arasında bölgenin yetersiz vaskülarizasyonu, travma, dokuların aşırı gerilmesi, zayıf venöz drenaj, yabancı cisim veya ölü dokuların varlığı, enfeksiyon, mikroorganizmalar, ülserler ve çeşitli malignant yapılar bulunurken, sistemik faktörler olarak yaş, hareketsizlik, yetersiz ya da aşırı beslenme, protein ve vitamin eksiklikleri, sistemik hastalıklar, şok, kanama, kullanılan çeşitli ilaçlar (özellikle kortikosteroidler, immunsupresörler ve antikoagülanlar), vaskülitis, doğumsal nötrofil fonksiyon bozuklukları ve makrofaj aktivitesindeki patolojiler sayılabilir (Enoch, & Leaper 2008). Yara iyileşmesini

olumsuz yönde etkileyerek gecikmesine sebep olabilecek faktörleri anlayıp çözüm bulabilmek için, derinin anatomik ve fizyolojik yapısının, yara tiplerinin, iyileşme sürecini etkileyecek ya da iyileşmeyi hızlandıracak faktörlerin amaca uygun ve tam olarak anlaşılması gerekmektedir (Hess, 2011).

## **2.3. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler**

### **2.3.1. Büyüme Faktörleri**

Yara iyileşmesi primer olarak fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreler, makrofajlar ve trombositleri de içeren çeşitli hücre tiplerinin dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. Tüm bu hücre gruplarının zamanında ve uyumlu çalışabilmesi için çok sayıda büyüme faktörü, sitokin ve kemokin koordineli olarak bu hücrelere gerekli sinyalleri göndererek düzeni sağlamaktadır (Barrientos, Stojadinovic, Golinko, Brem, & Tomic-Canic, 2008). Büyüme faktörleri ayrı bir yapı grubu gibi düşünülse de, sitokinler, interlöykinler ve koloni uyarıcı faktörler gibi diğer peptidlerle birlikte aynı başlık altında değerlendirilmektedir (Falanga, 1993). Normal bir yara iyileşme sürecindeki en önemli görevi büyüme faktörleri üstlenmektedir (Braddock, Campbell, & Zuder, 1999). Büyüme faktörleri, spesifik hücre yüzeyi reseptörleri yoluyla etki eden, parakrin veya otokrin stimülasyonla hem hücre çoğalmasını sağlayan hem de hücre göçüne neden olan sinyal peptidleri olarak tanımlanabilir (Steefos, 1994). Mitojenik ya da kemotaktik özellikleri ile patolojik bir dokunun iyileşmesini sağlayan, bir ya da daha fazla hücre türünün farklılaşmasını tetikleyen büyüme faktörleri aslında kutanöz iyileşmeyi sağlamakla görevlidir (Mellin, Cashen, & Ronan, 1995). Plateletler kanın pıhtılaşmasındaki esas görevlerinin yanı sıra, transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (*TGF- $\alpha$* , *TGF- $\beta$* ), platelet kaynaklı büyüme faktörü (*PDGF*), epidermal büyüme faktörü (*EGF*), vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) ve insülin benzeri büyüme faktörü- 1 (*IGF-1*) de dahil olmak üzere yara sıvısında bulunan birçok büyüme faktörünü de üretmektedir (Braddock ve ark., 1999). Özellikle yara iyileşmesinde önemli olanlar *EGF*, *TGF- $\beta$* , *FGF-2*, *VEGF*, *PDGF*, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (*GM-CSF*), bağ doku büyüme faktörü (*CTGF*), interlöykin (*IL*) ailesi ve tümör nekrozis faktör (*TNF*) ailesidir (Barrientos ve ark., 2008; Chen ve ark., 2018).

### 2.3.2. Sitokinler

Sitokinler özel hücreler tarafından salgılanan ve hedeflenen hücrelerin davranışlarını pozitif veya negatif yönde etkileyebilen, düşük molekül ağırlıklı hücresel düzenleyici küçük proteinler ya da glikoproteinler olarak bilinmektedir. Bir sitokin farklı dokulardaki çeşitli hücreler tarafından belli uyaranlara karşı salgılanmasına rağmen, biyolojik olarak aynı etkiyi gösterir (Güneş, 1999; Öztopalan ve ark., 2017). Tüm bu hücrelerin uyarılması, çoğalması, farklılaşması ve birbirleriyle etkileşimi, yine bu hücrelerce üretilen ve salgılanan biyolojik moleküllerle düzenlenir. Aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere aktif immun hücrelerce üretilen sitokinler, üretildikleri kendi hücreleri dahil birçok hücrenin aktifleşmesi, farklılaşması ve çoğalmasını etkileyen proteinlerdir (Öztopalan ve ark., 2017). Hücre bölünmesi ve farklılaşması, hematopoez ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, kemik formasyonu ya da yara iyileşmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır Yara iyileşme mekanizmasındaki en önemli etkilerinden biri ise, hücre bölünmesi üzerine olanıdır (Güneş, 1999).

### 2.3.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta (*TGF-β*)

Transforme edici büyüme faktörü beta (*TGF-β*) ailesi *TGF-β1*, *TGF-β2*, *TGFβ3* olarak 3 alt gruba ayrılmaktadır. Bilinen bu üç alt grubun meydana getirdiği ürünlerin dizilimlerinin yüksek oranda benzerlik gösterdiği, birbirlerinden ayırt etmesi zor üç boyutlu yapıları sergilediği tespit edilmiştir (Liarte, Bernabé-García, & Nicolás, 2020). Hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, hücre dışı matriks üretiminin düzenlenmesi dışında daha birçok görevi bulunan *TGF-β*, yara iyileşmesinde aktif rol alan sitokinlerden biridir. Normal şartlar altında, beyinde minimal seviyede salınımı yapılan *TGF-β*, yaralanma durumlarından sonra yoğun bir şekilde salınmaya başlar (Baranska, 2020). Deride bulunan *TGF* izoformları, kendilerini oluşturan multifaktoriyel hücrelerin her biri tarafından ve birbirlerine benzerlik göstermeyecek şekilde oluşturulur. Ancak dokuda bir hasar meydana geldiği zaman, yara iyileşme sürecinde bu hücrelerin büyük bir bölümü *TGF-β*'nin farklı formlarını salgırlar. Yapılan çalışmalar, yara oluşumundan sonra bölgede bulunan *TGF* oluşumunun, iki defa pik yapabilecek şekilde bir yol izlediğini ortaya çıkarmıştır. Başlangıçta *TGF*, ortama trombositlerin bol miktarda ve maksimum

hızda gönderilmesi ile salınır. Sonrasında ise endotelial hücreler, keratinositler, monositler ve fibroblastlardan belirli aralıklarla ve daha uzun bir sürede olmak üzere ortamda bulunan diğer faktörler üzerinde de oluşmaya devam eder. Sonuç olarak yukarıda da bahsedildiği gibi bütün *TGF*'ye ait izoformlar, doku hasarıyla senkronize bir şekilde uyarım olarak salınır ve iyileşme sürecinin tamamlanmasına katkıda bulunur (Liarte ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar sonucunda, *TGF-β* tarafından yayılan sinyallerin, embriyo oluşumunda görülen yeni kan damarı üretimi, olgunlaşma süreci için gerekli olan plazminojen aktivatör inhibitörü (*Plasminogen Activator Inhibitor [PAI-1]*) üretimi ve bu ürünlerin devamlılığı için önemli bir uyarım olduğu ortaya konulmuştur. Aynı zamanda yine anjiyogenezde aktif rol alan *VEGF*'nin üretilmesi için de *TGF-β* tarafından salınan sinyallere ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda *VEGF* gen salınımının düzenlenmesinde hipoksi olayını meydana getiren sinyallerle, *TGF-β* sinyallerinin sinerjik bir biçimde çalıştığı ortaya çıkarılmıştır. Bu sinyallerin engellenmesi ya da *TGF-β* salınımının kısıtlanması durumunda, tümöral oluşum dahil olmak üzere bir çok hastalığın patogenezi etkilenmektedir. *TGF-β* sinyallerinin, tümör kökenli bir yapının oluşması sürecinde birbirine zıt olan iki işlevi bulunmaktadır. Bunlardan ilki tümör baskılayıcı faktör olarak normal epitel hücrelerin oluşumunu baskılamak, diğeri ise tam tersine bazı tümör tiplerinde onkojenik etki göstererek tümörün oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Baranska, 2020)

Başlangıçta sadece basit yapısı ve sinyal oluşturması ile bilinip araştırmalara konu olan *TGF*'nin, özellikle yara iyileşme sürecindeki, geniş büyüme faktörü ve sitokin yelpazesinde aktif rol olarak en etkili faktörlerden biri olması, *TGF* için yeni araştırma kapılarını açmıştır (Liarte ve ark., 2020).

#### **2.3.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (*VEGF*)**

Vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) ailesi memeli canlılarda 5 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar; *VEGF*, *VEGF-B*, *VEGF-C*, *VEGF-D* ve Plazenta Büyüme Faktörü'dür. *VEGF*, daha çok endotel hücrelerinin çoğalmasından, göçünden ve silindirik biçimi almasından sorumlu olmakla birlikte, hem fizyolojik hem de patolojik yeni damar oluşumu sürecinde bu hücrelerin işlevlerini yerine

getirebilmeleri için birincil faktördür. *VEGF*' ler özellikle anjiyogenezde önemli bir rol oynamaktadır. Anjiyogenez esnasında proteaz salınımını ve inflamatuvar fazda hücrelerin bölgeye göçünü uyarmakla görevlidir. Ayrıca apoptozisin durdurulması için gerekli olan proteinlerin salınımında indüktör etkisinin olduğu görülmüştür. Endotel hücrelerdeki birincil etkilerinin yanı sıra, hematopoietik kök hücreleri harekete geçirme, monositlerin kimyasal olarak yönetilmesi, osteoblast aracılı kemik oluşumu ve nöronlar üzerindeki koruyucu etkileri ile de *VEGF*' nin çeşitli sistemlerde görev aldığı tespit edilmiştir. Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörleri dahil olmak üzere birçok sitokin, hücrelerde *VEGF* ekspresyonunu uyarır. Vasküler endotelial büyüme faktörleri ve reseptörleri, vaskülojenik ve anjiyogenik mekanizmalar yoluyla vasküler sistemin gelişiminde çok önemli rol oynamakla birlikte, ayrıca lenfatik vasküler sistemin oluşumunda da görev almaktadır.

Canlı organizmaların yaşam süresi ile doğru orantılı olarak, yara oluşumunu takip eden doku onarımı ya da dişilerin menstruasyon siklusunda endometrium'un yeniden oluşturulması gibi süreçlerin işlenmesi için bu moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü *VEGF*, anjiyogenik ve lenfanjiyogenik safhaların daha önceden oluşturulması ile indükleyici etkileriyle çeşitli hastalıkların tedavi araştırmaları için odak noktası olmuş durumdadır (Saaristo ve ark., 2006; Tammela, Enholm, Alitalo, & Paavonen, 2005). Tammela ve ark. (2005); proanjiyogenik tedavilerin çeşitli iskemik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini, yeni lenfatik damarların oluşturulmasının da lenfanjiyoödemli hastalara yardımcı olabileceğini düşünerek araştırmaların devam edeceğini, *VEGF*' nin vasküler biyoloji alanında terapötik anlamda yeni bir dönem açacağını belirtmişlerdir.

### **2.3.5. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü**

Yara iyileşmesi ile ilgili yapılan araştırmalar, büyüme faktörleri ile sitokinlerin çoğunluğunun tek ya da koordineli bir şekilde eş zamanlı olarak bu sürecin başlatılması ve devam ettirilmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Farklı yapıdaki hücrelerin, özellikle ekstraselüler matriks proteini gibi yapıların, iyileşme sürecinin erken fazlarına dahil olarak endotel hücreleri ve fibroblastların



adezyonunda yardımcı rol oynadıkları ve yeniden şekillenmeyi sağladıkları bilinmektedir. Çeşitli büyüme faktörlerinin (*PDGF*, *EGF*, *FGF*, *TGF* vb.) yara bölgesine salınması iyileşme sürecinin aktivasyonunu, migrasyonunu ve bölgede bulunan diğer hücre tiplerini doğrudan etkilemektedir. Ayrıca bu faktörlerin yarada doğrudan tespit edilebilmesi, yarayı iyileştirecek yapıların araştırılması ve değerlendirilmesi için önemli bir kanıt oluşturmaktadır (Sidhu ve ark., 1998). Falanga (1993) büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolünün, yara oluşumunun ardından ortama göç eden hücreler ve peptidlerin koordineli bir şekilde çalışmasına bağlı olarak, peptidlerle doğrudan ilişkili olduğunu düşünmektedir.

Sonuç olarak; geçici bir matriksin oluşmasını sağlayan ekstraselüler matriks proteinleri ve fibrinler, belirli büyüme faktörleri ile sitokinleri uygun zamanda ortama salarak ve birbirlerine bağlanmalarını sağlayarak, yara iyileşmesinin başlangıcından birkaç saati bulan akut süreçte aktif görev almaktadırlar. Ortamda bulunan nötrofiller ise; sadece yaradaki ölü hücreleri temizlemekle görevli olmayıp, aynı zamanda büyüme faktörleri yönünden zengin bir kaynak oluşturmaktadır. Bu sürecin doğru bir şekilde ilerlemesiyle birlikte büyüme faktörleri de ortama sürekli olarak salınır ve sonunda yaranın yeniden şekillenmesi olan epitelizasyon meydana gelir (Falanga, 1993).

#### **2.4. Yara İyileşmesinin Tarihçesi**

Tarihte ilk tıbbi yazılarda yara bakımı geniş bir şekilde ele alınmıştır. Smith papirüsünde (Milattan Önce 1700), yer alan 48 vaka raporundan yedisi, yaraları ve onların tedavilerini tanımlamaktadır (Kazancıgil, 1979). Tarih boyunca yaraları hem oluşturan hem de iyileştiren cerrahların günümüzde hâlâ operatif prosedürlerle çeşitli yaralar oluşturduğu bilinmektedir, ancak bu yaraların çoğunluğu herhangi bir komplikasyon şekillenmeden iyileşme göstermektedir. Buna rağmen yara dokusunun iyileşme süreci ile ilgili temel mekanizması hekimler tarafından hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır (Martin, 1997). Günümüz sağlık hizmetlerinde en önemli ve aynı zamanda da en çok maddi kayıp yaratan durum, bir doku veya organın kaybı ya da fonksiyonundaki bir eksikliğe bağlı olarak gelişen başarısızlığıdır (Zhang, & Michniak-Kohn, 2012). Patolojik olarak yaralar zorlu bir klinik problem olmaya devam ederken, erken ya da geç şekillenen komplikasyonlar, ciddi morbidite ve

mortalite oranlarına neden olurlar (Velnar ve ark., 2009). Yara iyileşme süreci incelendiğinde, farklı canlı türleri arasında var olan çeşitli farklılıkların bu durumu çok etkilemediği ve yara iyileşme sürecinin kısmen benzer olduğu düşünülmektedir (Bohling, Henderson, Swaim, Kincaid, & Wright, 2004).

Yara iyileşmesi; canlının fiziksel durumuna, içinde bulunduğu çevre ve oluşan patolojinin derecesine göre değişiklik göstermektedir. İyileşme normal şartlarda, vücut tarafından önceden belirlenen, düzenli biyolojik adımları takip ederek anatomik devamlılığın ve normal fonksiyonların geri kazanılması ile sonuçlanan bir dizi karmaşık olaylar bütünüdür. İyileşmiş olan yaralar ise, onarım ile ilişkili geniş bir yelpaze oluşturur ve bunların her birinin mutlaka tanımlanıp açıklanmış olması gerekmektedir. Normal anatomik yapı ve işlevine geri dönmüş yaralar, ideal iyileşmiş bir yara olarak değerlendirilir. Ancak anatomik bütünlüğü onarılmasına rağmen fonksiyonel iyileşme bulunmayan, buna bağlı olarak patolojinin tekrarlaması ihtimali ile karakterize yaralar, kısmi iyileşmiş bir yara olarak değerlendirilmektedir. Bu iki keskin sınır içerisindeki bir yara iyileşmesi ise, anatomik devamlılığın ve fonksiyon kaybının sürekli olarak onarıldığı, kabul edilebilir bir iyileşmedir (Lazarus ve ark., 1994).

Geçmişten günümüze kadar olan sürede, yaraların oluşumu ve iyileşme süreçleri ile ilgili konular veteriner hekimlik alanında önemini korumaya devam etmiştir. Yara iyileşmesi travma ile gelişen, yeni doku oluşumu ile tamamlanan, sadece yara bölgesinde görev alan hücreleri değil, organizmadaki tüm sistemlerin olaya dahil olduğu hücresel ve biyokimyasal olaylar bütünüdür (Fu, Li, & Cheng, 2005; Öztopalan ve ark., 2017; Pereira, & Bártolo, 2016). Yara iyileşmesinde yer alan tüm bu biyolojik olaylar iyileşmenin meydana geldiği dokuya göre rejenerasyon ya da reperasyon adını almaktadır. Rejenerasyon, dokunun kendi hücreleri ile gelişen; reperasyon ise bağ doku hücreleri ile meydana gelen bir iyileşmeyi tanımlamaktadır (Kaltalıoğlu, 2012). Yara iyileşmesi birçok faktöre bağlı olarak birkaç günden yıllara kadar uzanan uzun bir süreci kapsamaktadır (Öztopalan ve ark., 2017). Yaraya yönelik yapılan tedavilerde esas hedef; dokudaki yenilenmeyi hızlandırarak, ideal bir iyileşme sağlamaktır. İyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebilecek faktörler arasında yaranın lokalizasyonu, dokudaki hipoksi, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, lokal kan akımının yetersiz olması ve diyabet gibi hastalıklar sayılabilir. Bu faktörler

yangısal yanıtı şiddetlendirerek, dokunun yenilenme hızını yavaşlatabilir. Yara iyileşmesini hızlandırmak hastanın yaşam kalitesini arttırmada büyük öneme sahiptir (Chen, Peng, & Chee, 2019). Yaraların iyileştirilmesinde meydana gelen aksaklıklar, başta kronik ülser olmak üzere organizmada çok ciddi hasarlar meydana getirebilmektedir. Bu nedenle, hayati fonksiyonların doğru bir şekilde yerine getirilmesi ve devamının sağlanması için, hızlı bir yara iyileşmesi sağlamak çok önemlidir (Choi ve ark., 2018). Yara iyileşme mekanizmasının daha iyi anlaşılması, *in vivo* ve *in vitro* deneylerin artırılması ile daha iyi bir tedavi algoritması geliştirecektir (Wang ve ark., 2018).

## **2.5. Yara İyileşmesinde Kullanılan Geleneksel Tedaviler**

Yara iyileşmesi ile ilgili uygulanan tedaviler, geleneksel ve modern olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. Geleneksel tedaviler genellikle bitki ve hayvan kaynaklı bileşikler, canlı organizmalar ve geleneksel pansumanları kapsarken (Choi ve ark., 2018), modern tedaviler ise greft, biyo-mühendislik ürünü doku ikameleri ve hücre/büyüme faktörü tedavilerinin kullanımını kapsamaktadır. Bahsedilen bu modern tedavi yöntemleri geleneksel yöntemlere oranla daha maliyetli olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerin birçoğunda yaygın bir şekilde bulunmakta ve kolay erişilmektedir (Pereira, & Bártolo, 2016). Geleneksel tedaviler ise; yine gelişmiş bu ülkelerin daha çok kırsal kesimlerinde tutarlı bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Bu tedaviler birbirinden farklı hem iyileştirici hem de yan etkilere sahiptirler (Choi ve ark., 2018). Tarihte, çok eski zamanlardan beri çeşitli bitki özleri yara tedavisinde yüksek iyileştirici potansiyele sahip olmaları nedeniyle tercih edilmiştir (Maver ve ark., 2015; Pazyar ve ark., 2014). Son zamanlarda, bitkisel kaynaklı tedavi ajanlarını elde edebilmek ve yara tedavisinde kullanmak için çok çaba sarf edilmiştir. Çünkü bitkisel kaynaklı bu ilaçlar, minimal yan etki ile daha güvenilir olması ve nispeten daha az maliyet gibi bazı avantajlara sahiptir (Choi ve ark., 2018; Lania ve ark., 2019; Thakur ve ark., 2011). Dünya nüfusunun ortalama %65'i sağlık hizmetlerinde bitkisel kaynaklı tedavileri öncelikli olarak kullanmıştır (Lania ve ark., 2019).

Doğal ortamda yetişen yabani bitkilerin terapötik kullanımındaki yeri ve yara iyileşme mekanizmalarındaki önemi, fitoterapi uzmanları tarafından tanımlanmıştır.

Ayrıca bu bitkilerin yara iyileşmesindeki farklı potansiyellerinin belirlenmesi ve kanıtlanması amacıyla, bileşenlerinin organizmada meydana getirdiği etkilerinin araştırmacılar tarafından daha detaylı incelenmesi mümkün olmuştur (Nayak, Kanhai, Milne, Pereira, & Swanston, 2011). Bilim insanları hem çeşitli bitkileri yeni biyoaktif bileşikler ve bunlardan elde edilebilecek ilaçlar yönünden araştırmaya hem de birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yararlı uygulamaları güvenlik dereceleri ile birlikte detaylı bir şekilde incelemeye devam etmektedir (Majumder ve ark., 2019).

### **2.5.1. Fitoterapi (Bitkisel Tedaviler)**

Fitokimyasal maddeler; bitki kökenli, besin özelliği taşımayan biyoaktif kimyasal bileşiklerdir. Bu maddeler canlı bir organizmadaki bir veya daha fazla bileşen ile etkileşim içerisine girerek çok yönlü bir şekilde çalışmaktadır. “Fitokimyasal” kelimesi Yunanca “*Fito*” anlamına gelen bitkiden türetilmiştir. Genel olarak fitokimyasallar; terpenoidler, fenolik bileşikler ve alkaloidler olmak üzere üç ana sınıfta incelenmektedir. Tıbbi bitkilerin antiinflamatuvar, antioksidan, antikoagülatif, antitümöral ve yara iyileştirici özelliklerinin bu kadar ilgi çekici olmasının kaynağı, esas olarak, fitokimyasal maddeler açısından zengin olmalarıdır (Pushparani ve ark., 2018). Fitokimyasal maddelerin terapötik olarak kullanılması “fitoterapi” olarak isimlendirilmekte olup, genel halk arasında çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık dört milyar insan, başka hiçbir ürünün uygun olmaması ya da satın alınamamasına bağlı olarak çeşitli bitkileri ve ürünlerini ilaç olarak kullanmaktadır. Doğal ürünlerin gerçek anlamdaki güvenilirliği, halk arasındaki popülerliklerinin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Pazyar ve ark., 2014). Majumder ve ark. (2019)’ a göre Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization- WHO*), gelişmekte olan ülkelerdeki insan nüfusunun %65 ila %80’ inin, ilaçların fitokimyasal kaynağı olarak tıbbi bitkileri kullanmakta olduğunu ve bu şifalı bitkilerin, çeşitli ilaçlar elde etmek için en iyi kaynaklardan biri olabileceğini düşündüklerini belirtmiştir. Yapılan çalışmalar; sentetik ilaçların organizmada meydana getirdiği yan etkileri, bitkisel ilaçların daha iyi tolere ettiğini göstermiştir. Bu da çeşitli bitkilerin medikal

tedavilere ek olarak değil, direkt olarak tedavi edici yönüyle kullanılmasını desteklemektedir (Izzo, Kim, Radhakrishnan, & Williamson, 2016).

Bitkiler; alkaloidler, glikozidler, tanenler, terpenoidler, steroidler, flavonoidler, kinonlar ve saponinler dahil olmak üzere çeşitli ikincil metabolitler üretir (Ambika, & Nair, 2019; Ghosh, Gupta, Rathore, & Hussain, 2011; Nanadini, Nagababu, Rao, & Venugopal, 2014; Thakur ve ark., 2011). Bitkinin sert biyotik ve abiyotik koşullar altında hayatta kalmasına yardımcı olan en önemli özelliklerden birisi olarak, bitkilerin bu kimyasalları onlarla beslenen organizmalara ve oluşabilecek çevresel strese karşı korunmak için sentezledikleri bilinmektedir (Pushparani ve ark., 2018). Bu metabolitler aynı zamanda yaranın epitelizasyonunu kolaylaştıran ve farklı bitkilerde bulunabilen aktif bileşenlerdir (Bahramsoltani, Farzaei, & Rahimi, 2014). Bu bitki ürünleri hem endojen metabolitlere ligandlara, hormonlara, sinyal iletim moleküllerine veya nöyrotansmitterlere benzer şekillerde etkiyebilmekte hem de yara iyileşmesi üzerine faydalı etkilerde bulunabilmektedir (Ambika, & Nair, 2019). Hem tanen hem de alkaloid, bakteri ve benzeri patojenlere karşı potansiyel bir etkiye sahiptir. Bu yönleriyle bitkiler antiinflamatuvar ajanlar olarak sıklıkla tedavilerde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, saponinin de antiinflamatuvar ajan olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (Prakoso ve ark., 2018). Hem düşük hem de yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerden meydana gelen metabolitler, bitkinin immun sistemi aktive edebilecek özelliklere sahip olmasını sağlarlar. Bazı bitki polisakkaridleri, özellikle immunostimulatör etkileri ile öne çıkmaktadır. Yara iyileşme sürecinde de bazı polisakkaridlerin kısa süreli de olsa görev aldığı bilinmektedir (Diallo ve ark., 2002). Thakur ve ark. (2011)' a göre literatürde çeşitli bitkilerin antibakteriyel, antiinflamatuvar ve yara iyileşme aktivitesi ile ilgili bir takım raporlar yayınlanmış olsa da, büyük çoğunluğu henüz tam olarak araştırılmamıştır.

Bitkilerin yaralar üzerindeki potansiyel onarıcı ve tedavi edici etkisinden dolayı hemen hemen tüm toplumlarda, çeşitli bitkiler yara tedavisinde kullanılmıştır (Thakur ve ark., 2011). Farmakolojik etkileri bu bitkileri, alternatif tedavi yöntemlerinde ön sıralara taşımaktadır (Pazyar ve ark., 2014). Bitkilerden elde edilmiş ilaçlar, immunolojik bileşenleri aktive ederek çalıştıkları için özellikle yara iyileşmelerinde tercih edilmektedir (Prakoso ve ark., 2018). Doğal koşullarda türetilmiş bu materyaller doku eksudatlarını emerek yaranın kurumasını önlemekte,

oksijenin yara yüzeyinin etrafına nüfuz etmesine izin vererek kaybolan dokunun iyileşmesini ve yenilenmesini sağlamaktadır (Das, Behera, & Pramanik, 2017; Thakur ve ark., 2011). Yapılan araştırmalarda; fitokimyasal maddelerin yara iyileşme mekanizmasının birçok aşamasında olduğu gibi epitelizasyon, granülasyon, özellikle *VEGF* ve *TGF-β* faktörlerine etki ederek anjiyogenez aşamasını hızlandırdığı, yara dudaklarına etkiyerek kontraksiyon süresini kısalttığı gözlenmiştir (Bahramsoltani ve ark., 2014). Yara tedavilerinde kullanılan ürünlerin genellikle, kimyasal maddelerden üretilmiş sentetikler olması ve bu ürünlerin yan etkilere sahip olması, yara iyileşmesi alanında bitkisel ajanların kullanımlarına olan ilgiyi arttırmıştır (Pushparani ve ark., 2018). Dünyanın neredeyse tüm bölgelerinde özellikle halk arasında popülerlik kazanan fitoterapötik ajanların, deri yaralarının iyileşmesinde büyük ölçüde kullanılmakta olduğu ve bu tercihin diğer terapötik müdahaleler için de yeni yollar açabileceği düşünülmektedir (Pazyar ve ark., 2014).

Bitki dünyasına spesifik tüm bu bileşenler ve sağladıkları faydalar, bilim insanlarına araştırabilecekleri yeni bir kapı açmıştır. Bitkilerin yaşamları boyunca barındırdıkları ya da ürettikleri çeşitli bileşenlerin yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili olarak bir çok fitofarmasötik laboratuvar, çalışmalarını bu tıbbi bitkilerin aktif olan bileşenlerini ve farklı metabolizmalardaki geniş çaplı etkilerini belirlemek üzere arttırmıştır. Bilim insanları da bitki ekstraktlarının incelenmesiyle ortaya çıkacak yeni ve daha etkili ilaçları keşfetmek üzere bu konuya yoğun bir ilgi göstermektedirler. Farmakolojik raporlar doğrultusunda, yara iyileşmesinde farklı modeller kullanılarak, hem geleneksel bitkilerin etkilerinin güvenilir olduğu hem de küresel olarak kabul edilmiş fitoterapötik ajanların geliştirilmesi için gerekli imkanların sağlandığı kanıtlanmıştır (Thakur ve ark., 2011).

Ghosh ve Gaba (2013), bitki özlerinin aktif bileşenlerinin yara iyileşmesine karşı temel etkilerinin üçe ayrıldığını bildirmiştir. Bunlar:

- 1) Antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunan fito- kimyasal bileşenler,
- 2) Antioksidanlar ve serbest radikal temizleyici olarak çalışan fito-kimyasal bileşenler,

3) Geliştirilmiş mitojenik aktiviteye sahip (hücre çoğalmasını arttırıcı) anjiyogenez, arttırılmış kollajen üretimi ve DNA sentezini arttıran aktif bileşenlerdir.

Bitkilerin farklı kısımlarından elde edilen ve çok çeşitli aktif bileşenleri içeren bitkisel ilaçların bu geniş kullanım alanı dikkate alındığında, tüm bu bileşenlerin belirli bir standardizasyon prosedüründen geçmeleri gerektiği ortaya çıkmaktadır (Ambika, & Nair, 2019). Bu standardizasyon işlemleri Ambika ve Nair (2019)' e göre şunları içermektedir: (1) iyi tarım uygulamaları; (2) ekstraksiyon için iyi üretim uygulamaları; (3) pestisit kalıntısı, aflatoksin içeriği, bakteri/mantar gelişimi ve ağır metal kirliliği gibi durumların varlığını belirleyerek kalite güvencesi; (4) şiddetli reaksiyonları önlemek için farmakodinamik, farmakokinetik, dozaj, stabilite, kendi kendine yaşam ve toksisitenin değerlendirilmesi; (5) tekrarlanabilirliği arttırmak ve partiler arası farklılıkları kontrol etmek için farklı partiler kullanarak tekrarlanan testler, ve (6) farmakolojik profillerin, ilaçların kendi aktif bileşenlerinin aktivite profilleriyle eşleşmesini sağlamak için kimeformatik yaklaşımlar.

Derinin onarımı ve yeniden şekillenmesi gibi konularla ilgili biyomedikal uygulamalar için araştırmalara devam edilmektedir. Bu araştırmalar arasında, bitkisel ilaçlarda mevcut olan ve henüz ortaya çıkarılmamış birkaç mekanizma, biyoaktif bileşenlerin deneysel keşfi, tanımlanması, izolasyonu, etki mekanizması gibi konular ve yara iyileşme formülasyonlarında kullanılmaya uygun bitkisel medikal ajanların geliştirilmesi sayılabilir. Bu araştırmalar, hem geleneksel tıp hem de benzer bilim dallarının araştırma alanındaki çalışmaları da kapsamıyla önem kazanmaktadır (Das ve ark., 2017).

Pazay ve ark. (2014) Dünya Sağlık Örgütü' nün tanımına göre bitkisel ajanların; ham veya işlenmiş halde aktif bileşenler, bitki parçaları veya bitki materyalleri, ayrıca bazı yardımcı maddeler, çözücüler, seyrelticiler veya koruyucular içerdiğini bildirmiştir. Biswas ve Mukherjee (2003) ise yaptıkları çalışmada; yara iyileştirici ayurveda ilaçlarının %70'inin bitki kökenli, %20' sinin mineral kökenli olduğunu ve geri kalan %10' unun hayvansal ürünlerden oluştuğunu, bu ilaçların farklı durumlarda aktive olduğunu göstermiştir. Bitkilere spesifik çeşitli bileşenlerin, özellikle yara gibi tüm insanların ve hayvanların yaygın olarak karşılaştığı patolojilerdeki potansiyel iyileştirme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle birçok

bilim adamı bu bitkileri daha detaylı incelemeye başlamıştır. Geleneksel tedaviyi savunan hekimler, özellikle geçtiğimiz son 10 yılda birçok bitkinin çeşitli hastalıklara yönelik terapötik etkileri olduğunu ve doğal ürünlerin hem sentetik hem de geleneksel bitkisel ilaçların yapımında ana madde olduğunu bildirmiştir. Bu etnofarmakolojik terapötik uygulamalarla ilgili önyargılar zamanla azalmış ve bu da bitkisel ürünlerin sağlık sisteminde üst basamaklara ulaşmasını sağlamıştır (Nayak, & Pereira, 2006). Günümüz farmakolojisinde tercih edilen ve kullanımda yaygın olan çoğu preparat, çeşitli bitkilerden ve diğer bazı doğal öncüllerden elde edilmektedir (Nimma ve ark., 2017). Özellikle deri bakımı ve tedavisinde kullanılan çeşitli modern ürün veya tedavi yöntemleri olmasına karşın *Aloe vera* gibi bitkiler çok eski zamanlardan beri, tamamlayıcı tıp dediğimiz alternatif tıp dünyasında çok önemli bir rol oynamaktadır (Hashemi, Madani, & Abediankenari, 2015). Son dönemlerde yara iyileşmesi ile ilgili olarak hem sistemik hem de topikal olan bitkisel ürünler yaygın olarak kullanılmaktadır. *Aloe vera*, üzüm asması, ekinezya, papatya, mimoza, yeşil çay, ginseng, jojoba yağı, çay ağacı yağı, biberiye, limon, soya fasulyesi, yulaf, papaya, sarımsak, ginkgo, karakafes ve zeytinyağı ise son zamanlarda alternatif tedavilerde en çok tercih edilen ürünler arasında yer almaktadır (Pazyar ve ark., 2014).

Sonuç olarak; çoğu bitkisel ilaç, çeşitli fitokimyasal maddelerin yara iyileştirme işlevi göstermesi ve bu tedavilerdeki olumlu etkileriyle, özellikle yara tedavileri için alternatif bir seçenek olmaktadır. Ancak kullanılacak bu bitkilerin içerdiği fitokimyasal maddeler, sağlam olan deri yüzeyinde olumlu etkiler gösterirken, hasar görmüş ve anatomik yapısı bozulmuş yüzeyler için toksik veya alerjik etki gösterme potansiyeline sahiptir. Tüm bu nedenlerden ötürü fitoterapötik ürünlerin işlenmesi için mutlaka ulusal güvenlik kurallarının uygulanması gerekmektedir (Bahramsoltani ve ark., 2014).



### 2.5.1.1. *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller)

#### 2.5.1.2. *Aloe vera*' nın Kökeni

*Aloe vera*, doğal ürünler kategorisinde en çok incelenen bitkilerden biri olup (Habeeb ve ark., 2007; Reynolds, & Dweck, 1999) geleneksel tıpta birçok kültür tarafından sayısız hastalığın tedavisi için kullanılmış bir bitkidir (Coelho ve ark., 2015).

*Aloe vera*, biyolojik özellikleri ve sağlığa olan faydaları sayesinde en eski şifalı bitki olmakla birlikte, dünya çapında en çok kullanılan tıbbi bitkilerden biridir (Nimma ve ark., 2017; Rahman, Carter, & Bhattarai, 2017). *Aloe* ismi, Arapçada parlaklık ve acı bir madde anlamına gelen “*alloeh*” (Farrugia, Burke, Haley, Bedi, & Gandhi, 2019; Kemper, & Chiou, 1999) ve İbranice eş anlamlı “*halla*” kelimelerinden türetilmiştir, Latince ise “*vera*” kelimesi “doğru” anlamına gelir (Kemper, & Chiou, 1999; Rahman ve ark., 2017; Surjushe, Vasani, & Saple, 2008; Wani, Hasan, & Malik, 2010). Bitkinin Arapça adı olan “*saber*” kılıç anlamına gelmektedir ve genişlemiş yaprakların kılıç benzeri şeklinden ismini almıştır. Türkçede ise "Sarısabır" bitkisi olarak isimlendirilen *Aloe vera*, muhtemelen sarı renkli çiçeklerinin rengiyle Arapça isminden türetilmiştir (Moghaddasi, 2010).

Terapötik özelliklere sahip olan doğal maddelerin kullanımı yeni değil, aksine çok eski zamanlardan beri tercih edilen bir yöntemdir. Şifalı bitkiler, ilaçların keşfedilmesindeki temel kaynaklardır. Bu şifalı otların yara türlerinin tedavisinde kullanılmasının insanlar tarafından fark edilmesi, tarihler boyunca finansal yükü azaltması ve tıbbi etkileri nedeniyle eskilere dayanmaktadır (Hashemi, Madani, & Abediankenari, 2015; Majumder ve ark., 2019).

Halk hekimliğinde, cilt ile diğer hastalıklarda tıbbi ve tedavi edici özellikleri için binlerce yıl öncesine kadar kullanım öyküsü olan bu bitki, bu özelliklerin temelini açık bir şekilde anlamadan veya bilimsel bir analiz yapılmadan kullanılmıştır (Eshun, & He, 2004). *Aloe vera* eski Çin ve Mısırlılarda yanıkları tedavi etmek, yaraları tedavi etmek ve ateşi azaltmak için kullanılmıştır (Habeeb ve ark., 2007; Reynolds, & Dweck, 1999). *Aloe vera*, Hipokrat ve Arap doktorlar tarafından da kullanılmış, İspanyol kaşifler tarafından Batı Yarımküre' ye taşınmıştır. Atherton (1998) Büyük İskender' in yaralı askerlerini tedavi etmek üzere *Aloe vera* kaynaklarını güvence altına almak için Hint Okyanusu' nda Sokotra adasını ele geçirdiğini bildirmiştir.

*Aloe vera*; *Plantae* alemi, *Angiosperm* şubesi, *Monocots* sınıfı, *Asparagales* takımına ait (“Tıbbi sarısabır”, 2022), aile olarak ise Upton’ ın kitabında (aktaran Akev ve ark., 2015), daha önceleri alternatif olarak Liliaceae ve Aloaceae ailelerine ait olan, ancak günümüzde Xanthorrhoeace’e, Asphodelaceae (Wikipedia, 2020) alt ailesinin üyeleri arasında sayıldığı belirtilen, *Aloe* cinsine ait bir bitkidir. *Aloe*, bu aileye ait en büyük cins olarak belirtilmektedir (Farrugia ve ark., 2019; Quave, 2018). *Aloe* cinsinin 300’den fazla kabul edilmiş türü vardır (Atherton, 1998; Chandegara, & Varshney, 2012; Coelho ve ark., 2015; Eshun, & He, 2004; Kemper, & Chiou, 1999; Nimma ve ark., 2017; Zadeh, & Kor, 2014). Bu türler arasında ise tıbbi özelliklere sahip olan en az beş ana tür vardır: *Aloe barbadensis* Miller, *Aloe perryi* Baker, *Aloe ferox*, *Aloe arborescens* (Eshun, & He, 2004) ve *Aloe saponaria* (Zadeh, & Kor, 2014). Ancak *Aloe barbadensis* türlerinin en iyi ve güçlü tıbbi özellikleri sergilediği düşünülmektedir (Atherton, 1998; Nimma ve ark., 2017). Bu nedenle *Aloe barbadensis* en popüler tür olarak kabul edilir (Eshun, & He, 2004). Dünya çapında ticari amaçla kullanılan *aloe* türleri ise daha azdır. Bunlar; *Aloe vera*, *Aloe ferox* ve *Aloe arborescens*’i kapsamaktadır (Radha, & Laxmipriya, 2015).

### **2.5.1.3. *Aloe vera*’ nın Fiziksel Özellikleri**

*Aloe vera*, bir çalı veya ağaca benzeyen, uzun ömürlü, kserofitik, dikenli ve etli yapıya sahip olan, genelde bezelye yeşili (parlak yeşilden griye kadar değişen) renginde, sukulent bir bitkidir (Chandegara, & Varshney, 2012; Maan, Nazir, Khan, & Ahmad, 2018; Nimma ve ark., 2017; Radha, & Laxmipriya, 2015; Surjushe ve ark., 2008; Quave, 2018). Tam güneş ışığında en iyi şekilde büyür ve fazla suya ihtiyaç duymaz (Chandegara, & Varshney, 2012). Sukulentler, su mevcudiyeti düşük bölgelerde yaşamaya adapte edilmiş ve geniş bir su depolama dokusuna sahip olmaları ile karakterize kserofitlerdir. Tropik bölgelerde ve ılık ortamlarda yaşadıkları için donma sıcaklıklarında hayatta kalamadıkları tespit edilmiştir (Wani ve ark., 2010).

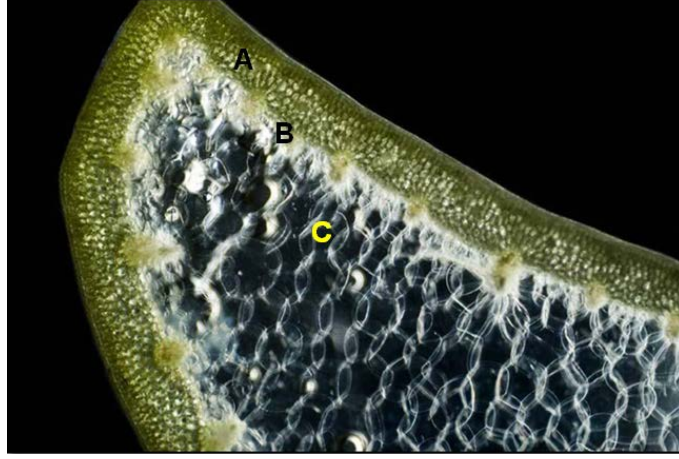
*Aloe vera*, tabandan başlayarak yaklaşık 30-50 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğe kadar büyüeyebilen dikenimsi yapıdaki kenarla çevrili olup merkezi bir tabandan ortaya çıkmaktadır. Olgunlaşmış bitkiler genellikle 12-16 yapraklıdır ve yaklaşık 1500 g ağırlığındadır. Yapraklarda bulunan bol miktardaki parankim yapılı

hücreler, *Aloe vera*'nın karakteristik özelliklerinden biri olan yüksek miktarda posayı barındırmaktadır (Chandegara, & Varshney, 2012). Yapraklar şekil olarak üçgenimsi yapıda olup, kenarları tırtıklı, etli ve mezofili çevreleyen kutikül ile kaplı kalın bir epidermis tabakasından oluşmaktadır (Şekil 3). Yaprakların barındırdığı hücreler sayesinde yüksek su tutma kapasitesine sahip *Aloe vera*'lar, bu özellikleri sayesinde uzun kuraklık dönemlerinde ya da çok sıcak iklimlerde yaşama şansına sahip bitkiler olarak geçmişten günümüze gelmiştir (Maan ve ark., 2018).



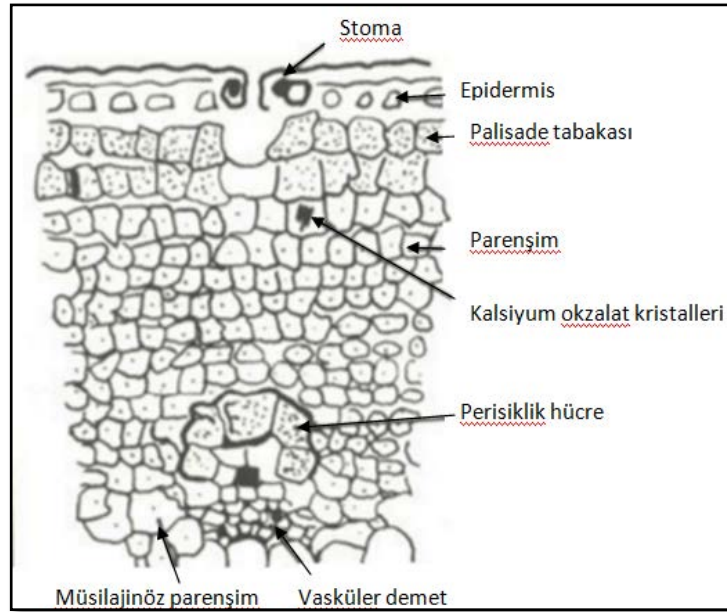
**Şekil 3.** *Aloe barbadensis* (Pandey, & Singh, 2016, Fig. 1).

*Aloe vera* yaprakları anatomik olarak katmanlar halinde incelendiğinde, en dışta dikenlerin bulunduğu ve fibröz yapısıyla koruyucu bir dış tabaka olan epidermis katmanı bulunmaktadır (Chandegara, & Varshney, 2012). Epidermisin altında bulunan mezofil doku kendi içerisinde dıştan bir korteks ve merkezi bir iç bölgeye ayrılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. *Aloe vera* yaprağının kesit görünümü. A: Dış katman / kabuk , B: Orta katman, C: İç katman (<http://www.microscopyuk.org.uk/mag/artnov08macro/GDoherty/imagegallery.html>).

Kortikal bölge, birkaç hücre katmanından oluşmuştur. Bu katmanlar bol miktarda kloroplast içerirken, bazı kısımlarda ise kalsiyum okzalit kristalleri bulunmaktadır. İki katman arasındaki lateks yapı, vasküler demetleri kabuk iç yüzeyine bağlayan, antrakınon, glikozidler ve acı sarımsı bir özsu bulundurmaktadır. Bu katman ise perisiklik, tübüler yapıda ve uzun hücreleri barındırarak orta katmanı oluşturmaktadır. Merkezde ise müsilajınöz sıvı içeren, ince duvarlı ve şeffaf bir yapı mevcuttur (Rodriguez, Sanchez, Silva, & Gonzalez, 2006). Bu yapının %99' ı sudan ve iri paraneşim hücrelere sahip müsilaj benzeri jelden oluşmaktadır (Şekil 5) (Eshun, & He, 2004; Maan ve ark., 2018).



Şekil 5. *Aloe vera* yaprağının anatomik yapısı (Rodriguez ve ark., 2006).

Aloe bitkisi berrak bir jel olan müsilağ ve eksudat karakterdeki sarı lateks olarak isimlendirilen bitkisel maddelerin kaynağı olarak bilinmektedir (Eshun, & He, 2004; Wani ve ark., 2010). Yangı ve ağrı oluşumundan sorumlu maddelere karşı inhibitör, aynı zamanda hasar görmüş dokunun iyileşmesini tetikleyecek etkiye sahip glikoproteinler yönünden oldukça zengin olan bu müsilağ yapı, doku iyileşmesinin ardından büyümeyi de uyaran polisakkaridleri de içermektedir. *Aloe vera*' ya ait bu müsilağ, hem internal hem de eksternal yara tedavilerinde kullanılabilir (Hashemi ve ark., 2015).

#### **2.5.1.4. *Aloe vera*' nın Kimyasal Bileşimi**

*Aloe vera* bitkisinin temel özelliği %99-99,5 arasında değişen yüksek su içeriğidir (Radha, & Laxmipriya, 2015). Çalışmalar, kalan %0,5-1,0 katı maddenin ise, suda ve yağda çözünen vitaminler, mineraller, enzimler, basit/kompleks polisakkaridler, antrakinonlar, saponinler, fenolik bileşikler ve organik asitler dahil olmak üzere insan vücudundaki bileşenlerle çalışan 75' ten fazla potansiyel olarak aktif bileşik içerdiğini rapor etmiştir (Fossum, 2013; Habeeb ve ark., 2007; Maan ve ark., 2018; Radha, & Laxmipriya, 2015; Reynolds, & Dweck, 1999; Zadeh, & Kor, 2014). Çiçeklerde uçucu bileşenler ve askorbik asit bulunurken, kabukta polisakkaridler, lignin, pektin, hemiselüloz ve selüloz bulunur. Benzer şekilde yapraklar çeşitli organik asitler, enzimler, fenolik bileşikler, mineraller ve vitaminlerin kaynağıdır (Maan ve ark., 2018). *Aloe vera*' ya ait tüm bu bileşenlerin analitik profili Tablo 1' de gösterilmiştir.

Zadeh ve Kor (2014) *Aloe vera*' nın yapısında aloin, izobarbaloin, antrasen, emodin, tarçın asit esteri, krisofanik asit, barbaloin, antranol, aloetik asit, aloe emodin, ethereal yağ ve resistannol denen 12 adet antrakinonla birlikte, vücut için gerekli olan ve özellikle kas dokusu üretimi ve tamirinde protein yapı taşı aminoasitlerden 22' sinden 20' sinin ve 8 temel proteinden ise 7' sinin bulunduğunu belirtmektedir.

*Aloe vera* yapraklarının ana bileşenleri incelendiğinde aloin, metanol ile çökeltilen katılar (MPS) ve polisakkaridlerden oluştuğu tespit edilmiştir. Aloin, aloe yaprağının eksudat kısmında bulunan, antrakinon denen kompleks yapının bileşiklerinden irritan bir laksatiftir. *Aloe vera*' da bulunan 200' den fazla bileşenin

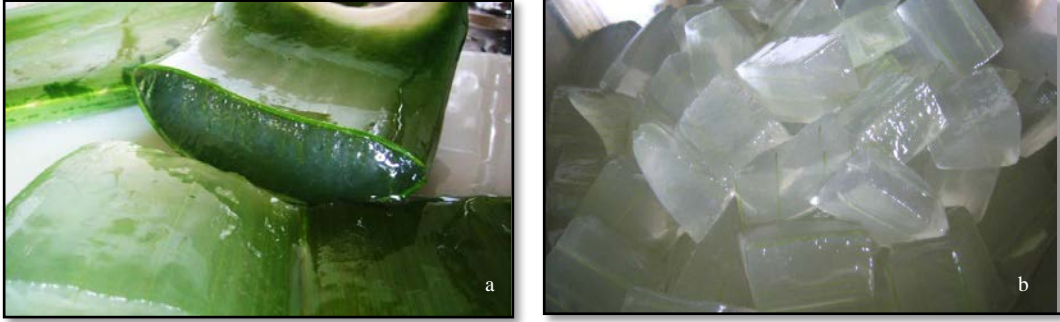
en önemlisi ise, polisakkaridlerdir. Polisakkaridler basit şeker moleküllerinden oluşur ve heksoz olarak isimlendirilir. Esas olarak polisakkaridler; glikoprotein ve organik asit tuzlarından oluşur. Polisakkaridler, *MPS*' nin yaklaşık yarısı ila üçte ikisini veya toplam katıların yaklaşık %10-15' ini temsil etmektedir (Chandegara, & Varshney, 2012).

**Tablo 1.** *Aloe vera* bileşenlerinin analitik profili (“*Aloe vera* Analytical Profile”, 2020).

Test	Ünite	Minimum	Maksimum	Ortalama
Katılar	%	0,75	1,50	0,92
Su	%	98,5	99,25	99,1
Glikoz	mg/dl	28,0	103,0	77,8
Pürin	mg/dl	0,1	5,6	0,8
Üre – Azot	mg/dl	1,0	1,0	1,0
Kreatinin	mg/dl	0,1	1,5	0,4
Sodyum	meq/l	4,0	13,0	8,7
Potasyum	meq/l	10,0	22,5	13,4
Klorür	meq/l	1,0	11,0	3,0
CO2	meq/l	1,0	7,0	1,7
Kalsiyum	mg/dl	19,4	48,5	30,0
Cal. Kalsiyum	mg/dl	23,3	52,3	33,8
Magnezyum	mg/dl	3,2	4,7	3,9
Çinko	mg/dl	14,0	77,0	31,0
Fosfor	mg/dl	0,6	1,3	1,0
Toplam Protein	gm/dl	0,1	0,4	0,2
Albumin	gm/dl	0,1	0,5	0,14
Globulin	gm/dl	0,0	2,0	0,06
Fosfataz	mg/dl	1,0	50,0	18,0
Sgotransaminaz	mg/dl	6,0	49,0	21,0
Dehidrojenaz	mg/dl	0,0	9,0	3,0
Amilaz	mg/dl	0,0	2,0	1,0
Lipaz	units/dl	0,0	1,6	0,5
Kolestrol	mg/dl	4,0	12,0	8,0
Trigliseridler	mg/dl	1,0	12,0	2,4
Demir	mcg/dl	3,0	30,0	15,0
B12	pg/ml	141,0	403,0	265,0
Folik Asit	ng/ml	2,7	20,0	13,2
Osmolarite	m0sm/kg	43,0	67,0	60,0
HPLC Oranı		0,51	1,1	0,67

### 2.5.1.5. *Aloe vera* Jelinin Özellikleri

Aloe jeli genellikle yapraklarının ortasında bulunan, paranzim hücreler tarafından üretilen müsilaj maddeyi belirtir (Şekil 6). *Aloe vera* özütü olarak bilinen madde ise, aloe jelinin seyreltilmiş halidir. Bu jelin yapısı incelendiğinde %99' unun sudan ve kuru ağırlığının %25' ini oluşturan mono ile polisakkaridlerden oluştuğu tespit edilmiştir (Eshun, & He, 2004; Wani ve ark., 2010).



**Şekil 6.** *Aloe vera* jeli. a: Yaprığın dış katmanı ile birlikte doğrudan kesilmiş hali, b: Jelin dış katmandan ayrılıp kesilmiş saf hali (Akev ve ark., 2015, Fig. 5).

***International Aloe Science Council-IASC (Uluslararası Aloe Bilim Konseyi):*** *IASC* dünya çapında *Aloe vera* endüstrisi için kar amacı gütmeyen bir ticari organizasyondur. (Şekil 7) Aloe yetiştiricileri, işleyicileri, mamul mal üreticileri, pazarlama şirketleri, ekipman tedarikçileri, satış organizasyonları, bilim adamları ve araştırmacılar uygun görüldüğünde üyelik oluştururlar. Bu dernek; *Aloe vera* ve ilgili ürünlerin araştırılması, geliştirilmesi ve tanıtımı için bir irtibat kaynağı olarak hizmet eder. *IASC*, *Aloe vera* endüstrisinin önde gelen üyeleri tarafından hammaddeler ve bitmiş ürünler için kalite standartları oluşturmaya ortak ilgi duyan Ulusal Aloe Bilim Konseyi olarak 1980 yılında kurulmuştur. Standartlar, endüstrinin kendi kendini düzenlemesi için bir mekanizma ve çok çeşitli tüketici ürünlerinde otantik, yüksek kaliteli *Aloe vera*'yı kullanma taahhüdünün gönüllü olarak gösterilmesini sağlar (*The International Aloe Science Council*, 2020).





Şekil 7. IASC Amblemi (*The International Aloe Science Council*, 2020).

#### 2.5.1.5.1. *Aloe Vera* Jelinin Fizikokimyasal Özellikleri

*Aloe vera* jelinin fizikokimyasal özelliklerinin analizi firmalar tarafından çeşitli raporlarla sunulmaktadır. Aşağıdaki tablolarda (Tablo 2 ve 3) belirtilen şirkete ait ürün, Uluslararası Aloe Bilim Konseyi' nin (IASC) saflığın belirlenmesine yönelik sertifikasyon programı tarafından istenen standartları karşılamaktadır.

**Tablo 2.** Aleocorp firmasına ait *Aloe vera* jelinin fizikokimyasal analizi ("Aleocorp", 2020).

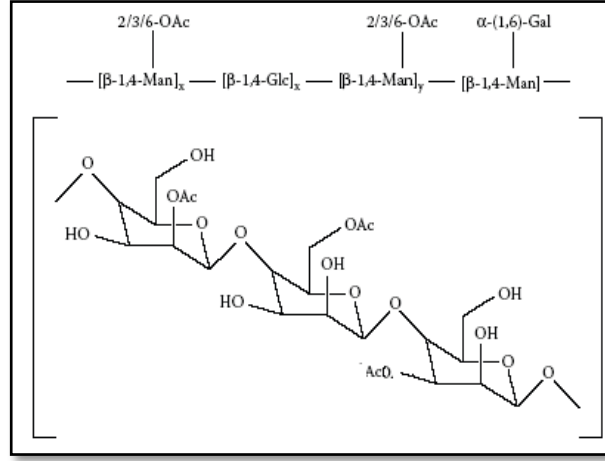
Test	Metod	Özellik
Dış görünüş	60-QCWI-001	Renksiz–Açık sarı
Absorbsiyon @ 400nm	60-QCWI-003	≤ 0,1
Kırılma indeksi	60-QCWI-008	1,3340-1,3355
Özgül ağırlık	60-QCWI-016	1,0030-1,0070
Yerleşim rengi	60-QCWI-002	≤2
Bulanıklık	60-QCWI-003	≤0,1
pH değeri	60-QCWI-005	3,5-4,7
Toplam katılar	60-QCWI-006	≥%0,46 kuru ağırlığa göre
Aloin	60-QCWI-015	≤0,1 ppm
Ağır metaller	EPA 6020/7471A	≤10 ppm
IASC Sertifikası	Sertifikasyon programı	Sertifikalı
ACTIVa <sup>®</sup>	60-QCWI-017	≥%10 kuru ağırlığa göre toplam polisakkarit

**Tablo 3.** Aleocorp firmasına ait *Aloe vera* jelinin mikrobiyal analiz raporu (“Aleocorp”, 2020).

Mikrobiyal Analiz		
Toplam aerobik plaka sayımı	60-QCWI-012	≤10 CFU/mL
Küf & Maya	60-QCWI-011	≤10 CFU/mL
Koliformlar / Patojenler	60-QCWI-013	Negatif

### 2.5.1.5.2. *Aloe vera* Jelinin Kimyasal Bileşimi

*Aloe vera* jelinin içerisinde çeşitli yapılara sahip birçok bileşik yer almaktadır. Bu şeffaf müsülaj benzeri jelin yapısı incelendiğinde, ana kısmı olan %99’ unun sudan oluştuğu tespit edilmiştir. Jel, kuru madde bazında değerlendirildiğinde ise % 55 polisakkaridler, %17 şeker, %16 mineral, %7 protein, %4 lipid, %1 fenolik bileşikler ve çeşitli vitaminlerden oluşmaktadır. Kuru maddenin büyük bir çoğunluğunu, jelin spesifik kalın ve müsülaj yapısını sağlayan polisakkaridler oluşturmaktadır (Hamman, 2008; Maan ve ark., 2018). Jel içerisinde bulunan bileşenlerden biri olan polisakkaridler, jeldeki aktiviteyi düzenlemekle görevlidir. Bu polisakkaridler, asetillenmiş, kısmen asetillenmiş ya da asetillenmemiş olarak bulunabilirler. Acemannan,  $\beta$ - (1, 4)- asetillenmiş polimannoz, ise *Aloe vera* jelinin biyolojik olarak aktif (Pandey, & Singh, 2016) ve parçalanabilen, yüksek derecede asetillenmiş ana polisakkarididir. Bir polisakkarid olarak acemannan, 31  $\beta$ - (1,4)-bağlantılı mannozlar, 1 P (1, 4)- bağlı glikoz ve 1a (1, 6)- bağlı galaktoz monomerlerinden meydana gelmektedir (Şekil 8). Lökoplast hücreleri tarafından üretilir ve bitkinin iç kısmındaki jelde bulunur (Chantarawatit, Sangvanich, Banlunara, Soontornvipart, & Thunyakitpisal, 2014; Sierra-García, Castro-Ríos, González-Hortaa, Lara-Arias, & Chávez-Montes, 2014).



**Şekil 8.** *Aloe vera*' dan ekstrakte edilen mukopolisakkarid acemannan'ın yapısı (Sierra-Garcíaa ve ark., 2014, Fig. 1).

*Aloe vera* jelinin kimyasal bileşimi Wang ve Strong (1993) tarafından bildirildiği şekilde Tablo 4' te sunulmuştur. Waller, Mangiafico, & Ritchey (1978)' in yaptıkları jel içerisindeki şeker analizi sonuçları Tablo 5' te ortaya konulmuştur.

**Tablo 4.** *Aloe vera* jelinin kimyasal bileşimi (Wang ve Strong, 1993).

Yetiştirici	pH	Aloin (mg/L)	Çözünür katılar (%)	Şeker (mg/L)	*Lif (%)	Optik dansite (abs.)
1	4,47	31	0,708	2555	0,077	1,095
2	4,49	39	0,610	1441	0,088	1,356
3	4,51	29	0,675	2530	0,088	1,020
4	4,54	41	0,586	1361	0,074	1,437

\* Taze ağırlık yüzdesi (Wang ve Strong, 1993).

**Tablo 5.** *Aloe vera* jelinin içerisindeki şeker analizi (Waller ve ark., 1978).

Şeker	Jel içerisindeki toplam şeker (µmole/g)	Liyofilize kalıntıdaki toplam şeker (%)
Arabinoz	4,23 <sup>a</sup>	4,7 <sup>a</sup>
Galaktoz	3,60	4,3
Glukoz	31,3	37,7
Mannoz	39,4	47,5
Ramnoz	1,27	1,5
Ksiloz	4,44	4,4

<sup>a</sup> Arabinoz fruktozdan ayırt edilemedi.

### 2.5.1.6. *Aloe vera* Jelinin Kalitesini Belirleyen Parametreler

Lif içeriği, optik yoğunluk, kırılma katsayısı, viskozite ve total çözünebilir katı maddeler gibi jel yapısına ait kalite parametreleri, *Aloe vera* yaprağından ayrılan jelin saflık derecesi ve kalitesinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

**Lif İçeriği:** Lif içeriği jelin saflığı ile doğrudan ilişkilidir ve jel filtrasyon ünitesinin verimlilik kriterleri haline gelmektedir. Zayıf filtrasyon işlemi görmüş ürün, daha çok lifin ortaya çıkmasına sebep olur. Ham jel geri kazanımı ve saf jel geri kazanımı arasındaki fark, ham jeldeki lif miktarını vermektedir. Saf bir jel elde etmek için lif oranının minimum olması gerekmektedir.

**Viskozite:** Jelin viskozitesi, biyolojik bileşenlerin aktiviteleri açısından kaliteyi belirlemek için çok önemli bir faktördür. Bitkinin yaşı ilerledikçe viskozitesi azalmaktadır. Bir süre sonra jelin viskozitesi suyun viskozitesine eşit hale geldiğinde ise, jel tamamen suya dönüşmektedir. Gowda, Neelisiddaiah, & Anjaneyalu (1979), *Aloe vera* yaprağının toplanmasından sonra, esas olarak asetillenmiş glukomannan karışımından oluşan polisakkaridlerin varlığına bağlı olarak *Aloe vera* jelinin viskoz psöydoplastik yapısının, görünüşte enzimatik bozulma nedeniyle ekstraksiyondan kısa bir süre sonra kaybedildiğini bildirmişlerdir. Bu da jelin viskoelastik özelliği ile bağlantılı bazı biyolojik aktiviteler olduğunu göstermektedir.

**Kırılma Katsayısı:** Kırılma katsayısı jelin fiziksel özelliklerinden biridir ve çift damıtılmış suya kıyasla jelin saflığını belirleyen etkenlerdendir. En düşük kırılma katsayısına sahip jel, ekstraksiyon işlemi için en ideal jel olarak kabul edilirken, kırılma katsayısı yüksek olan jelin ise saf olma özelliğinin düşük olduğu kabul edilmektedir.

**Optik Yoğunluk:** Optik yoğunluk da jelin fiziksel özelliklerinden biridir. Kırılma katsayısı gibi o da çift damıtılmış suya kıyasla jelin saflığını belirlemektedir. En düşük optik yoğunluğa sahip jel, ekstraksiyon işlemi için en idealidir. Daha fazla optik yoğunluk, ekstrakte edilen jeldeki saflık oranının düşük olduğunu göstermektedir (Chandegara, & Varshney, 2012). Wang ve Strong (1993) yaptıkları çalışmada *Aloe vera* yaprakları için 1,020 ila 1,437 (abs) optik yoğunluk bildirmişlerdir.

### 2.5.1.7. *Aloe Vera* Uygulamaları

*Aloe vera*; konsantre, *Aloe vera* özütü ve toz şeklinde çeşitli ürünlere uygulanabilmektedir. Bu uygulamalarla birlikte, medikal, gıda ve kozmetik gibi geniş bir alanda kullanılmaktadır (Maan ve ark., 2018). *Aloe vera*'nın epidermis ve dermis katmanlarına penetrasyonunun güçlü olması, bakterileri ve atık maddeleri porlardan uzaklaştırması ve yeni hücre oluşumunu stimüle ederek iyileşmeyi hızlandırması gibi özellikleri, kozmetik sektöründe sıkça tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu özellikleri dışında tanımlanmış birçok medikal kullanım alanı da bulunmaktadır. Bunlar arasında oral lezyonlar ve kanamaları engellemek, gastrointestinal ülserleri ve yanık lezyonlarını iyileştirmek, enfeksiyon oluşumunu engelleyerek yangısal şişkinlikleri ve ağrıyı azaltmak, yara iyileşmelerinde sikatrizasyonu hızlandırmak ve alerjik reaksiyonları minimize etmek sayılabilir. Bu kullanım alanları mevcut aloe türlerine ait genel terapötik özellikleri yansıtmaktadır. Medikal kullanımlarda farklı aloe türlerinin kendi aralarındaki spesifik dağılımları göz önüne alındığında, *Aloe vera*'nın çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış etkileri aşağıdaki başlıklarda detaylı olarak incelenmektedir (Rodriguez ve ark., 2006):

**Yara iyileşmesi:** *Aloe vera*'nın topikal ya da oral uygulanmasının, mannozdan zengin olan glukommanan ve büyüme hormonu olan giberellin'in büyüme faktörleri ile etkileşimini sağlayarak, proliferasyonu desteklediği ve kollajen sentezini arttırdığı görülmüştür (Chithra, Sajithlal, & Chandrakasan, 1998). Aynı zamanda, yara iyileşmesinde ve skar dokusu oluşumunda önemli bir yeri olan kollajenlerin sayısını arttırarak, çapraz bağlanma oranlarını yükselttiği görülmüştür. Bugüne kadar yapılmış birçok çalışma *Aloe vera*'nın yaralar üzerindeki olumlu etkilerini göstermiş ve hâlâ da göstermeye devam etmektedir. Sıçanlarda eksizyonel yaralarda *Aloe vera* jelinin topikal uygulanmasının iyileşmeyi teşvik ettiği (Hegggers ve ark., 1996), jelin içeriğindeki glikoprotein aktivitesinin hücre proliferasyonunu uyardığı (Yagi, Egusa, Arase, Tanabe, & Tsuji, 1997), aynı zamanda bölgeye kan akımını arttırarak oksijenlenmeyi arttırdığı (Davis, 1989) bildirilmiştir. *Aloe vera* jelinin içeriğindeki maddelerin spesifik olarak ele alındığı çalışmalar da mevcuttur. Jel içerisindeki ana polisakkarid olan acemannan'ın, sıçan yara modelinde makrofajları aktive ettiği (Maxwell, Chinnah, & Tizard, 1996) bildirilmiştir.

**Anti-bakteriyel etki:** Tarih boyunca geliştirilmiş en etkili ilaç ailesi olarak sayılabilen antibiyotikler, zamanla organizmanın oluşturduğu direnç sebebiyle hem beşeri hem de veteriner hekimleri daha farklı antibakteriyel ajanlar araştırmaya itmiştir (Redda ve ark., 2014). Bitkiden elde edilen özlerin, özellikle antibakteriyel ve antiseptik ajanlar olarak güvenle kullanılabilmesi bu ilgiyi arttırmaktadır. *Aloe vera* da antibakteriyel bir ajan olarak tanımlanmış bitkilerden biridir (Pandey, & Mishra, 2010). Aloe jelinin içerisinde bulunan saponinler, antrakınonlar (Lawrence, Tripathi, & Jeyakumar, 2009) ve ayrıca fagositik lokositlerin uyarılmasını sağlayarak bakterileri yok etmek için yine doğrudan etkiyen polisakkaridler bu bitkinin antibakteriyel özelliğini sağlayan ana yapılarıdır (Lawless, & Allen, 2000) (aktaran Gebremedhin, 2018). Şimdiye kadar etkili olduğu tespit edilen bakteriler arasında *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* vb. türler sayılabilir (Lawrence ve ark., 2009).

**Anti-viral etki:** *Aloe vera*'nın antiviral etkisi hem direkt olarak antrakınonlar sayesinde hem de dolaylı yoldan bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır (Sadeghi, & Gholamhoseinpoor, 2015). *Aloe vera* jeli, virüsün konakçı hücreye girişini ve bağlanmasını engelleyen özelliğe sahiptir. Yapılan bir in vitro çalışmada, *Aloe vera* jelinin, *Herpes Simplex* virüs tip 2 suşuna karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Aloin, Aloe emodin, emodin ve krisoptanol gibi antrakınon türevlerinin, viral sitopatik etkiyi minimuma indirgeyerek, influenza A replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Cellini ve ark., 2014; Li ve ark., 2014). Aloin ve Aloe emodin'in ise özellikle *Herpes simplex*'in aktivitesini bozduğu, influenza virüsüne karşı etkili olduğu, ayrıca psödyorabies virüsü dahil bir çok virüsün aktivitesini bozabildiği bildirilmiştir (Sadeghi, & Gholamhoseinpoor, 2015).

**Anti-fungal etki:** *Aloe vera* jelindeki anti-fungal etkinin, T-lenfosit hücrelerinin sayıca artmasını sağlayarak, organizmadaki bağışıklık düzeyini arttırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle evcil hayvanlardaki sıkça rastlanılan deri problemlerine yönelik hızlı ve uygun topikal bir tedavi yönteminin geliştirilmesi

fitoterapötik ajanların önemini ortaya çıkarmaktadır (Gebremedhin, 2018). Yapılan bir çalışma, saf hale getirilmiş Aloe proteininin, *Candida paraprillosis*, *Candida krusei* ve *Candida albicans*'a karşı güçlü bir antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Pandey, & Mishra, 2010).

**Anti-diyabetik etki:** *Aloe vera*, dünyanın birçok yerinde diyabete karşı bir ajan olarak kullanılmaktadır (Gebremedhin, 2018). Geleneksel olarak da kullanımı olduğu düşünülen *Aloe vera* jelinin, günümüzde de yapılan çalışmalarla tip 2 diyabete karşı etkili bir antihyperglisemik ajan olduğu ortaya konulmuştur. Yükselmiş olan kan şekerini, normal kan/lipid oranını ve karaciğer, böbrek gibi organların fonksiyonlarını bozmadan düşürdüğü bildirilmiştir (Hamman, 2008; Huseini, Kianbakht, Hajiaghaee, Dabaghian, 2012).

**Anti-tümöral etki:** *Aloe vera*' da bulunan çeşitli polisakkaridler ve glikoproteinler bu bitkinin antitümöral etkisini oluşturmaktadır (Reynolds, & Dweck, 1999). Jelden elde edilen aloin'in, transkripsiyon aktivasyonunun aktivatör maddesini engelleyerek tümör dokusunun büyümesini ve anjiyogenezini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu özellik, akciğer, nöroektodermal, skuamöz ya da glioma kanser hücreleri gibi türler üzerinde antiproliferatif özellik göstererek güçlü bir şekilde etkisini gösterir (Radha, & Laxmipriya, 2015). El-Shemy ve ark. (2010) yaptıkları in vivo bir çalışmada *Aloe vera*' dan ekstrakte edilen barbaloin, aloin ve aloe emodin aktif bileşenlerin, akut miyeloid ve akut lenfosit lösemili dokularda tümör hücrelerine karşı sitotoksik özellik gösterdiğini bildirmiştir.

**Anti-inflamatuvar etki:** Organizmanın yangısal tepkimelere karşı gösterdiği komplike yanıtlarda bradikinin üretimi oldukça önemli bir yer almaktadır. Yapılan çalışmalar; *Aloe vera*' nın, bradikininaz enzimini içerdiği ve bu enzim sayesinde bradikininini parçalayarak yangıyı azalttığı bildirilmiştir (Peng ve ark., 1991) (aktaran Maan, 2018). Bitkinin antiinflamatuvar etkisi sadece yangıyı azaltarak değil, yangının sebep olduğu ağrı ve şişkinlik bulgularını da minimize ederek dokunun eski haline dönmesini hızlandırarak kendini göstermektedir. Doğal bir analjezik ajan olduğu düşünülmektedir (Jensen, Lenninger, Beaman, Taylor, & Benson, 2015).

**Anti-oksidan etki:** Askorbik asit, karotenoid, flavonoid,  $\alpha$ -tokoferol, çeşitli tanenler ve E vitamini gibi antioksidan özellikteki bileşenleri içeren *Aloe vera* (Aburjai ve Natsheh, 2003; Eshun ve He, 2004; Radha ve Laxmipriya, 2015) çeşitli hastalıkların tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılmaktadır (Hamman, 2008). Kang ve ark, böbrek hücrelerinde görülen oksidatif stres ve hücre ölümünü engellediğini bildirmişlerdir.

**İmmunstimulatör etki:** *Aloe vera*, siklooksijenaz aktivitesini direkt olarak inhibe ederek prostoglandin E2 üretimini azaltır ve retikuloendotelial sistemde fagositik ve proliferatif aktiviteyi arttırarak immunmodülatör etki gösterir. Bu etkileri daha çok jel kısmında bulunan antrakinonlar ile sağlamaktadır (Radha, & Laxmipriya, 2015).

**Laksatif:** *Aloe vera* jeli içerisinde bulunan antrakinonlar bağırsaklardaki mukus salgısını uyararak peristaltığı arttırmaktadır. Geleneksel olarak laksatif ajan şeklinde konstipasyonu tedavi etmek için kullanıldığı da bilinmektedir (Hamman, 2008; Ishii, Tanizawa, & Takino, 1994).

Bu özellikler dışında da *Aloe vera*'nın nemlendirici, hormon düzenleyici (Rodriguez ve ark., 2006), antihiperlipidemik, karaciğer koruyucu, antiülser (Radha, & Laxmipriya, 2015), antiseptik (Gebremedhin, 2018), genital herpes, astım, *HIV*, diş ve diş eti sağlığı, çeşitli gıdalarla internal kullanım (Maan ve ark., 2018) ve ateroskleroz ve koroner kalp hastalıklarında kolesterol düşürücü (Zadeh, & Kor, 2014) etkileriyle de hem medikal hem de kozmetik ve gıda sektörlerinde de önemli bir yer almaktadır.

## 2.6. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Yara Modelleri

Organizmada meydana gelen yara ve onu takip eden süreç yüzyıllardır bilim insanları tarafından incelenmektedir. Optimize edilen şartların dışında aynı zamanda enfeksiyon, metabolizmadaki aksaklıklar ve organizmadaki diğer patolojiler de yara iyileşme sürecini etkileyen önemli faktörlerdendir. Bu sebeple araştırmacılar doku onarım mekanizmalarını anlamak ve iyileşmeyi sıfır ya da minimum komplikasyonla



tamamlamak için çeşitli modeller geliştirmiştir. Yara iyileşme sürecini kontrol altına almak ve çeşitli tedaviler geliştirmek üzere bu modeller, farklı seyreden iyileşme tiplerine göre sınıflandırılmıştır. Yara iyileşmesinde skar oluşumu, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon farklı aşamalar olarak değerlendirildiği için, model seçiminde de ana faktörü bu aşamalar oluşturmaktadır (Greenhalgh, 2005).

Yara modeli oluştururken dikkate alınması gereken bazı temel noktalar bulunmaktadır. Seçilen modeldeki değişkenlerin biyofizik temelli, mümkün olduğunca az parametreye sahip, oluşturulan yara alanının veri toplamaya uygun ve ölçülebilir, yara tipi ve tedavisinden bağımsız olarak yara etiyojisinin deneysel verilerle uyumlu, iyileşme sürecinin mümkün olduğunca uygun ve yara iyileşme mekanizması hakkındaki temel bilgilere katkı sağlar vaziyette olması gerekmektedir (Cukjati, Reberšek, Karba, & Miklavčič, 2000).

### **2.6.1. *In Vitro* Yara Modelleri**

*In vitro* modeller daha az maliyetli ve pratik olmaları açısından bir bileşiğin etki mekanizması ya da farmakolojik bir ajanın incelenmesi açısından uygun ortamı oluşturabilmektedir. *In vitro* oluşturulan yara modelleri tek hücreli sistemlerden çok hücreli yapay üç boyutlu matrikslere ve hatta organ kültürüne kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Gottrup, Ågren, & Karlsmark, 2000). Bu modellerin çoğu yara iyileşmesinde yer alan mekanizmaların, çevresel faktörlerle birlikte daha çok hücreler arası sinyalleşmelerinin değerlendirilmesinde kullanılabildiği, ancak oluşabilecek fizyolojik koşulların sağlanmasında yetersiz kaldığı tespit edilmiştir (Greenhalgh, 2005).

Klasik hücre kültürleri ayrı ayrı endotel, fibroblast ve keratinosit içeren jel ya da tüm bu hücrelerin birlikte kullanıldığı karma tip jel kültürler olarak ikiye ayrılmaktadır. Hücrelerin çoklu ortamda birbirlerinden etkilenerek verdikleri yanıt ile tek başlarına belirli uyarılara verdiği yanıt arasında fark vardır. Bu sebepten ötürü yara iyileşmesi gibi çok bileşenli komplike mekanizmalarda *in vivo* ortama en yakın olan kültür modellerinin kullanılması yanılma payını minimuma indirmek için gereklidir (Emanuelsson, & Kratz, 1997). Yara iyileşmesindeki önemli aşamalardan biri olan hücre göçü, bu mekanizmanın ana bileşenlerinden biri haline gelmektedir.

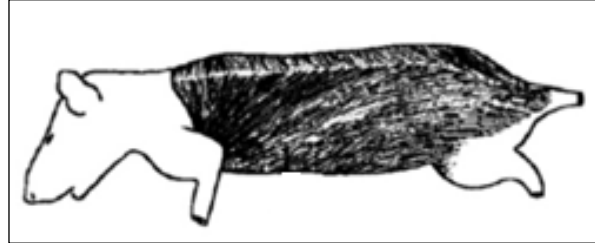
Çeşitli fizyolojik koşullarda verilen yanıtların ve hücre göçünün üç boyutlu olarak yara bölgesinde incelenebildiği 3D matriks modeli ise, *in vitro* çalışmalar için açılan yeni bir pencere haline gelerek, yara iyileşme mekanizmalarının incelenmesinde kritik bir öneme sahip olmaktadır (Nandi, & Brown, 2017). *In vitro* ve *in vivo* modellerin yara iyileşmesi ile ilgili yapılan çalışmalarında her ne kadar geliştirilmiş *in vitro* modeller olsa da, incelenen hücre tiplerine ek olarak *ECM* proteinleri, sitokin, büyüme faktörleri ve diğer tüm çevresel faktörlerin yara iyileşmesine olan etkilerini daha doğru bir biçimde incelemek ancak *in vivo* koşullar sağlandığında mümkündür (Baktır, 2019). Gottrup ve ark. (2000)' da yara iyileştirici bir ajanın tam olarak değerlendirilebilmesi için bir hayvan modelinin kullanılması gerektiğinden bahsetmektedir.

### **2.6.2. *In Vivo* (Deney Hayvanları) Yara Modelleri**

Yara oluşumu ve sonrasında organizmanın komplike bir şekilde çalışmasına neden olan iyileşme sürecinin farmakolojik alandaki gelişmeleri, geçmişten günümüze kadar çeşitli yara modellerinin en uygun deney hayvanları üzerinde oluşturulması ile sağlanmıştır. İnsanlardaki yara iyileşmesi, fizyolojik, çevresel ve lokalizasyon gibi faktörlere bağlı olan birçok özelliğe sahip eşsiz bir süreçtir; ancak bu yaraları süreç ve tedavi amaçlı deneysel bir temel oluşturmak için kullanma fırsatı çeşitli sebeplerden ötürü sınırlıdır. Bu durum bilim insanları ve araştırmacıları, yara iyileşmesindeki komplike sürecin incelenmesi için hem çevresel hem de genetik değişkenlerin minimum olduğu bir organizmayı araştırmaya itmiştir (Davidson, 1998).

İnsan ve sıçan türlerine ait dokulardaki temel bileşenler köken olarak benzerlik göstermektedirler (Tablo 6). Bu benzerlikler, dokuların hücresel tepkilerini ve homeostatik mekanizmaları içermektedir. Bir doku hasar görüp yara oluştuğu zaman, tüm bu yara iyileşme sürecinde benzer mekanizmalar devreye girmekte ve tür bazında farklı olmalarına rağmen görevli tüm hücreler benzer morfogenetik yollardan geçerek yapısal olarak birbirlerine çok yakın sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisinde hareket etmektedir. Bu benzerlikler dışında kalan ve esas farkı oluşturan etkenler ise hücre tipleri değil, oluşan hücresel yanıtın büyüklüğü ve etki hızı olmaktadır (Lansdown, Sampson, & Rowe, 1999). Yara çalışmalarında sıklıkla

tercih edilen fare, sıçan ve tavşan gibi türlerde, deri altında iyileşme sürecinin tamamlanmasında önemli rol oynayan *Musculus panniculus carnosus* katmanı bulunmaktadır (Şekil 9). Bu kas katmanı, kollajen ve kontraksiyon oluşumuna katkıda bulunarak iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Gottrup ve ark., 2000).



**Şekil 9.** Ratlarda bulunan *Musculus panniculus carnosus* kasının lokalizasyonu (Naldaiz- Gastesi, Bahri, Munain, McCullagh, & Izeta, 2018).

**Tablo 6.** Rat ve insan derisinin fizyolojik yönden karşılaştırılması (Dorsett-Martin, 2004, Table 1).

Özellikler	Rat	İnsan
Epidermis	Evet	Evet
Bazal Membran	Evet	Evet
Dermis	Evet	Evet
Pannikulus karnosus	Evet	Hayır
Pannikulus adipozus	Hayır	Evet
Kıl Büyümesi	Yamalı	Mozaik
Apokrin Bezler	Hayır	Evet
Ekrin Bezler	Hayır	Evet
Vitamin C Kaynağı	Endojen	Ekzojen
Termoregülasyon	Özellikle kuyrukte periferik vasküler dolaşım solunum sistemi, fiziksel hareket	Periferik vasküler dolaşım, solunum sistemi, fiziksel hareket

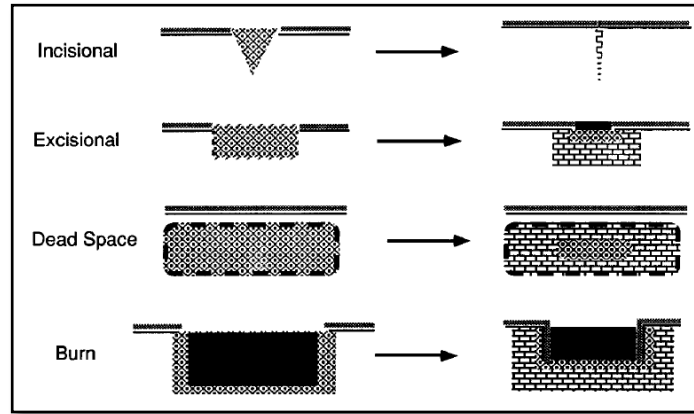
Deneylerde kullanılacak hayvanlar seçilirken genellikle satın alma ve barınma maliyetleri gibi konular göz önünde bulundurulmaktadır (Davidson, 1998). Sıçanlar genellikle kolay bulunabilirlik, üreme hızı, düşük maliyet ve boyut gibi olumlu yönleri ile tercih edilmektedir. Deri lezyonları oluşturulup iyileştirilmesi ve farklı tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak bu türler kullanılmaktadır. Ancak diğer deney hayvanlarında olduğu gibi sıçanlarda da deney için uygun olup olmadığı, türün tüm avantaj ve dezavantajlı yönleri ele alınarak belirlenmelidir (Dorsett-Martin, 2004). Lansdown ve ark. (1999)' na göre sıçanlarda kullanılan yara modelleri, bugüne kadar yapılan çalışmalarla bizlere doku

iyileşmesini olumlu yönde etkileyen kaynaklar ve aracı maddelerin değerlendirilmesi için bir başlangıç noktası olmaktadır.

## 2.6.2.1. Deney Hayvanlarında Yaygın Kullanılan Yara Modelleri

### 2.6.2.1.1. Akut Yara

Günlük hayatta karşılaşılan basit/komplike travmaların veya uygulanan cerrahi işlemlerin meydana getirdiği yaralar göz önünde bulundurulduğunda, kronik modellere kıyasla akut modellerin klinik sonuçlara çok daha hızlı ve kolay erişebildiği saptanmıştır (Davidson, 1998). Price ve ark. (2004) deney hayvanlarının mevcut herhangi sekonder bir patolojiye sahip olmaması durumunda, belirli akut modelleri temsil edebildiklerini belirtmiştir. Yaygın olarak kullanılan akut yara modellerinin sınıflandırılması Şekil 10' da gösterilmiştir.



Şekil 10. Akut yara modellerinin sınıflandırılması (Davidson, 1998, Fig. 1).

#### 2.6.2.1.1.1. İnsizyonel Yara Modeli

İnsizyonel yaralar geçmişte yaygın olarak kullanılmış ve günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir. Hem deri yüzeyinde hem de tüm organlarda ameliyat esnasında bistüri, lazer cerrahi aletler hatta elektrokoter gibi kesme işlevini yerine getiren alet/cihazlar kullanılarak tekli ya da çoklu şekilde yaralar oluşturulabilmektedir. Türler arası değişiklik gösteren deri altı yağ doku, bağ doku ve bölgedeki gerilim kuvveti gibi faktörler nedeniyle insizyon yarasının oluşturacağı alanın belirli bir standartta oluşturulması çok zordur, bu nedenle yara alanlarının farklı genişliklerde olduğu belirtilmiştir (Davidson, 1998). Yara organizmanın

herhangi bir noktada oluşturulabilmekte ve çoklu araştırmalar için uygun bir şekilde sayısı arttırılabilmektedir. Bu yara modeli daha çok yara mukavemeti ya da bölgedeki lokal faktörlerin etkilerini incelemek için kullanılmaktadır (Gottrup ve ark., 2000).

İnsizyonel yaraların kapanması primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmıştır. Primer iyileşmenin meydana gelmesi için, yara dudakları arasındaki mesafenin minimum olması gerekmektedir. Bu şekilde, dışarıdan uygulanan ve iyileştirmeye yardımcı olan mekanik etken ne olursa olsun, yara hızlı iyileşecektir. Ancak yara iyileşme mekanizmasında rol oynayan faktörlerin histolojik incelemeleri için yara alanı yetersiz kalmaktadır. Sekonder iyileşmelerde ise, granülasyon dokusu daha büyük bir alanda etkisini göstermeye çalışır. Eğer yara oluşturulan türün deri yapısı esnek bir yapıda ise, yara dudaklarının birbirlerine yaklaşmaları kolaylaşır. Ancak yine de iyileşmenin tamamen organizmaya bırakılması, bu modelde hem biyomekaniksel hem de histolojik incelemelerin daha uzun sürede tamamlanmasına sebep olacağından, hızlı sonuçlanması beklenen yara çalışmalarında tercih edilmemektedir (Davidson, 1998).

#### **b) Eksizyonel Yara Modeli:**

Açık yaralardan tarihteki çok eski kayıtlarda bile bahsedilmişse olsa da, iyileşme ile ilgili çalışmalar son yüzyılda artış göstermiştir. Çok sık karşılaşılan bu yaranın canlı ya da yapay bir organizma üzerinde oluşturularak, yara iyileşme mekanizmasının incelendiği model açık yara modeli olarak isimlendirilmektedir. Açık bir yara farklı şekillerde ve derinliklerde oluşturularak, farklı iyileşme tiplerini inceleme şansı verir. Tam kalınlıkta bir yara oluşturulurken, bistüri, makas ya da punch biyopsi iğneleri ile standart bir parça deriden çıkartılır ve yaranın iyileşme sürecindeki faktörlerin değişkenliği ile birlikte yara kenarları belirli zamanlarda ölçülerek kapanma hızı belirlenir. Açık yara modellerinde yaranın kurumaması için çeşitli pansumanlar uygulanabilmekte ancak kimi çalışmalarda yara tamamen açık olarak da bırakılabilmektedir. İyileşme süresi boyunca yara dokusunun total ölçümleri ise şeffaf bir materyal aracılığı ile izlenerek ya da dijital ortamda planimetri yardımı ile yapılabilmektedir. Aynı organizma üzerinde oluşturulabilecek birden fazla açık yara modeli, yaraların şekli ve uygulanacak tedaviler açısından

modellerin karşılaştırılması ya da çalışmaların daha hızlı sonuçlanması gibi avantajlara sahiptir. Aynı zamanda açık yaralarda histolojik ya da immunohistokimyasal değerlendirmelerin yapılması daha kolayken, yara kenarlarından alınan doku örnekleri ile moleküler biyoloji alanında da incelemelerin yapılabilmesi yara çalışmalarında bu modeli daha tercih edilir hale getirmektedir (Greenhalgh, 2005).

**Bantla sıyrılmış yara:** Deride uygulanan en basit yara modellerinden biri olan bu yöntemde, epidermis katmanı farklı yapıştırıcı özellikteki bantlarla eksize edilmektedir. Deri bariyeri, *stratum corneum* katmanının en altında bulunmaktadır (Gottrup ve ark., 2000). Bu yöntemle deri, uygulama tekrarına bağlı olarak, bazal keratinosit katmanına kadar açığa çıkarılabilmektedir. Genellikle epidermis üzerinde yapılan çalışmalar için yeterli bir model olmaktadır (Davidson, 1998).

**Kabarcık:** Epidermis'in hemen altında bulunan dermis katmanından yırtılarak ayrılmasını ve kabarcık oluşmasını sağlayan yara modelidir. Kabarcık boşluğundan alınacak sıvının incelenmesi ya da çeşitli hücrelerin aşılması gibi uygulamalar için kullanılmaktadır. Ancak kemirgenlerin deri yapısından ötürü bu model, hayvanlarda pek tercih edilmemektedir (Davidson, 1998).

**Kısmi kalınlıklı yara:** Kısmi kalınlıklı yara modelinde deriye keskin bir alet yardımı ile belirlenen derinlikte bir ensizyon yapılmaktadır. Ancak kemirgenler de dahil bir çok evcil hayvanda hem derinin ince olması hem de kılların yoğun olması sebebi ile araştırmalar için uygun bir model değildir (Davidson, 1998).

**Sabitleme/Atelleme:** Derideki dermis katmanının mekaniksel fonksiyonunu tamamen kaybettiği tam kalınlıklı yara modelinde, yara boyutlarında değişiklik gözlenebilmektedir. Bu durumun engellenebilmesi için halka, tıpa ya da farklı mekanik aletlerle yara alanının sabitlenmesi gerekmektedir. Bu

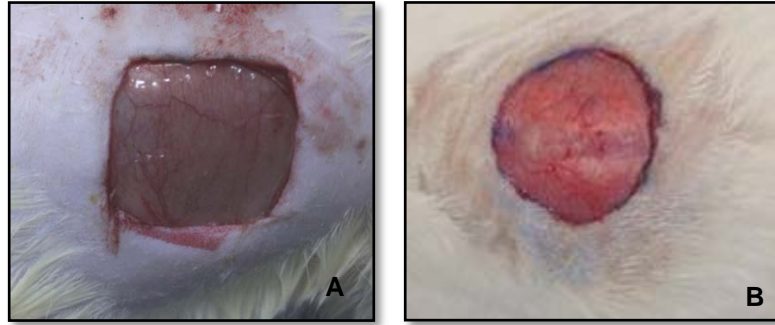
uygulamalar için ise, atelleme denilen bu yöntem tercih edilmektedir (Davidson, 1998).

**Tam kalınlıklı yara:** Bu yara modeli tür, ırk, yaş, cinsiyet ya da organizmada mevcut olan farklı bir patolojiden bağımsız olarak günlük yaşamda oluşması muhtemel, klinik vakalarda sıklıkla karşılaşılan doku kayıplı yarayı temsil etmektedir. Doku kaybını temel alan bu model, epidermis ve dermis tabakalarının, deri altı yağ doku ile birlikte tamamen çıkartılması şeklinde oluşturulmaktadır. Bazı türlerde bu model oluşturulurken, dermis tabakasının altında sıkıca yapışık, ince bir kas olan *Musculus panniculus carnosus* da diğer dokularla birlikte eksize edilmektedir. Bu modeldeki bir lezyonu belirli bir standartta oluşturabilmek için biyopsi zımbaları, bistüri ve dermatom da dahil çeşitli cerrahi aletler kullanılmaktadır. Tür bazında dermis tabakası incelendiğinde, farelerde insanlara oranla daha ince iken, domuz veya büyükbaş hayvanlarda insanlardakinden daha kalın olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, bu modelde ideal yara derinliği, dermis tabakasının türler arasındaki kalınlık farkından ötürü belli bir standardizasyona sahip değildir.

Oluşturulan yaranın iyileşme süreci, granülasyon dokusu tarafından oluşturulan fibrin pıhtısı ve bu iki yapı arasında epidermal bir uzantının göç etmesi ile yara dudaklarından ve taban kısmından başlayarak ilerlemektedir. İyileşme yönündeki başarı ise, angiyojenezis, total eksizyonel kesit alanının granülasyon dokusu ile doldurulması, dokunun yeniden epitelize olma derecesi, kollajen oluşumu, bağ dokuların histolojik düzeydeki bağlanma kapasiteleri ve bunlarla birlikte çeşitli glikoproteinlerin biyokimyasal tepkimelerine bağlıdır (Davidson, 1998). Bu modelin tercih edilmesinin temel sebeplerinden biri, daha önce de bahsedildiği üzere, klinik vakalarda sıkça karşılaşılması, bunun yanı sıra yüzeysel olan bu yaranın, yara tedavisinde kullanılan ya da kullanılacak olan lokal ajanların ve çeşitli pansuman yöntemlerinin araştırılması ve geliştirilmesine olanak sağlamasıdır. Model her defasında farklı araştırmacılar tarafından, farklı hayvan türleri üzerinde oluşturularak kolay uygulanabilmektedir. Hem küçük boyutlardaki deney hayvanlarında hem de büyük hayvanlarda oluşturulacak olan çok sayıdaki yaralarda bu modelin tercih

edilmesi ekonomik anlamda da olumlu sonuçlar doğuracaktır (Gottrup ve ark., 2000). Oluşturulan yaranın toplam hacmi, bölgedeki tüm dermal dokuların organizasyonu, epitelizasyonun sadece yara kenarlarından meydana gelmesi, bölgedeki hücre popülasyonları ile aktif diğer tüm faktörlerin sürekli gözlemlenebilir ve ölçülebilir olması, bu modelin en büyük avantajlarından biri haline gelmektedir. Ayrıca çeşitli biyopsi örneklerinin alınıp histolojik olarak incelenebilmesi ve bu örneklemelerle süreç sonrası alınabilecek erken sonuç da bu modelin araştırmacılar tarafından sık tercih edilmesini sağlamaktadır (Davidson, 1998; Gottrup ve ark., 2000).

Yara iyileşmesinin sonunu temsil eden yara dudaklarının kontraksiyonu aşaması ise; tam kalınlıkta olan açık yara modelinde belirgin bir şekilde çalışmakta olup, insizyonel yara modeline kıyasla iyileşmede önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmacılar tarafından kenarları kare şeklinde olan yara modelinin, dairesel şekilli modellere göre daha çok tercih edilmesinin nedeni ise; kare şekilli modellerde kontraksiyonun daha hızlı meydana gelmesidir (Şekil 11) (Ramasastry, 2005). Davidson (1998)' a göre bu modelin tek dezavantajı ise; kanama riski ve peşinden oluşacak sıvı kaybının diğer modellere oranla daha fazla olması, bu durumun da yarayı enfeksiyona daha duyarlı hale getirmesidir.



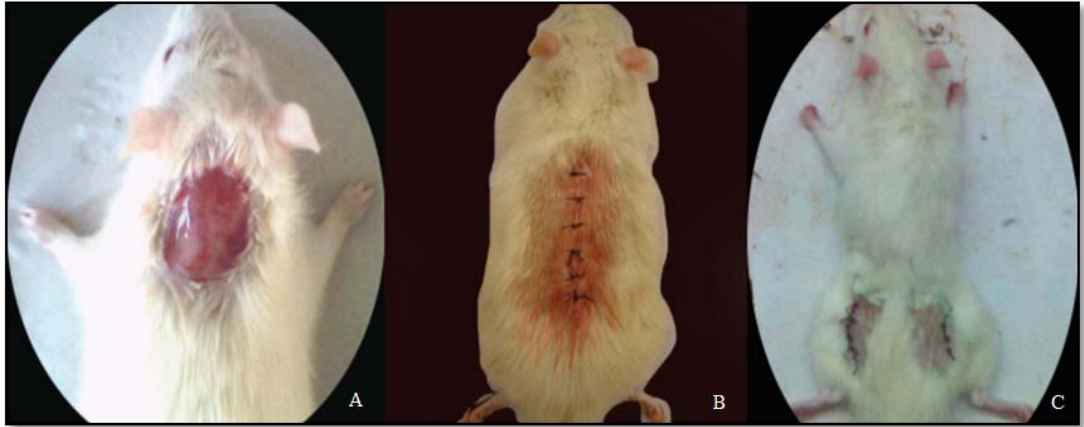
**Şekil 11.** A: Kare şekilli tam kalınlıklı yara modeli B: Dairesel şekilli tam kalınlıklı yara modeli (Nayak ve ark. 2011).

### **2.6.2.1.1.3. Ölü Alan Yara Modeli**

Biyolojik ortamda değişiklik göstermeyen, hareketsiz ve farklı materyallerden elde edilen implantlar bu modelin ana unsurudur. Modelin çalışma prensibinde amaç, oluşturulan yapay alanın içerisine plazma geçişini takiben önce fibrin, sonra granülasyon dokusunun oluşumunu sağlamaktır. Kullanılan implantlar viskoz ya da



selüloz yapıda süngerler, paslanmaz çelik, teflon, delikli silikon borular ya da polivinil süngerlerden oluşabilmektedir. Bu malzemeler sayesinde implantın yeri kolayca belirlenmektedir. Ayrıca bölgede yangı gelişmesi engellenerek, implant etrafını saran kollajen bağ doku kapsülünden kolayca ayrıştırılıp, uzaklaştırılabilmektedir. Bu modeller esnek yapısı ve hacimleri ile histolojik incelemelerde kullanılacak kesitler ve biyokimyasal belirlemeler açısından ideal modellerdir. Ancak bu modelin yara iyileşmelerindeki kullanımını sınırlayan en önemli sebeplerden biri, hücreler arası bileşenlerin etkileşimleri ve en nihayetinde yabancı cisim tepkisi ihtimali ile kullanılan implantın iyileşme mekanizmasının son aşamasıyla olan etkileşimidir. Bu sebeplerden ötürü, implant materyali kullanılarak yapılan çalışmalar, yara iyileşmesinin sadece akut dönemlerinde etkisini gösterebilmekte ve bununla sınırlandırılmaktadır (Şekil 12) (Davidson, 1998).



Şekil 12. Deney hayvanlarında kullanılan akut yara modelleri. A: Eksizyonel, B: İnsizyonel, C: Ölü Alan. (Chatterjee, Prakash, Kotrsha, Rao, & Goli, 2011, Figure 1).

#### 2.6.2.1.1.4. Yanık Yara Modeli

Yanık yara modeli, soğuk ve sıcak olmak üzere termal ve ayrıca kostik ve kimyasal olmak üzere üç farklı şekilde oluşturulabilmektedir (Greenhalgh, 2005). Canlı bir doku ve barındırdığı hücreler, deri ya da diğer organlara uygulanan termal, kimyasal ya da radyoaktif maddelerle oluşturulan yanıklar sonucunda birbirinden farklı hücresel tepkimeler oluşturabilmektedir (Davidson, 1998). Deneysel olarak oluşturulan termal yanık yaraları, hedeflenen organ üzerinde sınırlı ve küçük alanlardır. Klinik olarak görülen yanık dereceleri ise, deneysel uygulamalarda belirlenebilmektedir (Şekil 13). Termal olarak meydana gelmiş yanık yaralarına karşı

sistemik tepkilerin incelenmesi için farklı yara iyileşme modelleri kullanılmaktadır. Bu modelin en büyük avantajı, yanığın ilerlerken tek tip bir yanık oluşturarak bölgesel geçişlerin izlenebilmesidir (Greenhalgh, 2005). Kimyasal yanık modellerinde ise; çeşitli kostik ürünler, saf formda ve standart dozlarda kullanılmasına rağmen, hem araştırmacıya hem de çevreye zararlı olduğu bilinmektedir. Yanık modellerinde diğer modellerde olduğu gibi pre-operatif ve operatif aşamalar önemli iken, özellikle plazma ve hücrel proteinlerin denatürasyonu sonrası geniş nekrotik bölge oluşturmaları sebebi ile post-operatif aşamada ekstra bir bakıma ihtiyaç duyulmaktadır (Davidson, 1998).



**Şekil 13.** Deney hayvanında yanık yara modeli oluşturulması (Topal ve ark., 2018, Fig. 1a).

#### **2.6.2.1.2. Kronik Yara**

Kronik yaralar, süreçleri ve kısıtlı tedavi yöntemleri sebebiyle yara iyileşmesi alanında araştırmacıları en çok zorlayan konulardan biri olmaya devam etmektedir. Yaygın olarak deride görülmesine rağmen etiyojik açıdan oldukça çeşitli olmaları, tedavi seçeneklerinin de geniş bir yelpazede olmasına neden olmaktadır (Davidson, 1998).

Kronik yara iyileşme modelleri akut yaralardan biraz farklı bir seyir izler. Bu nedenle kronik yara iyileşme mekanizması dinamiklerinin uygun biçimde incelenebilmesi için iki parametrelili modellerin, iyileşmeyi geciktirici sebeplerin tespit edilmesi açısından yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle kronik yara modellerini standardize etmek amacıyla modellere yönelik kriterlerin tanımlanması, olası parametrelerin seçilmesi, kalite uygunluğu açısından değerlendirilmesi ve modellerin kıyaslanarak aralarından en iyisinin seçilmesi adımlarının uygulanması gerekmektedir (Cukjati ve ark., 2000).

Deney hayvanlarında normal şartlarda kronik yaraları görmek pek mümkün olmamakla birlikte farklı kronik yaraları oluşturmak ve kontrol altında tutmak oldukça zor bir süreçtir. Bazı türlere özgü anatomik koşullar, çevresel faktörlerden de etkilenerek kronik yara modelinin uyarlanmasını neredeyse imkansız hale getirmektedir (Davidson, 1998).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 12.12.2018 tarihli ve 2018-15/03 nolu kararı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Deneş Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Denekler, B.U.Ü. Deneş Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

Deneklere yapılan cerrahi girişimler ve iyileşmeye kadar olan süredeki tüm işlemler Deneş Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

##### 3.1.2. Materyal Seçimi

Denek olarak kullanılacak ratlar, ortama uyum sağlamaları için operasyondan 5 gün önce işlemlerin de yapılacağı B.U.Ü. Deneş Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki odalarına getirilerek, standart ebatlardaki kafeslere, her kafese bir rat düşecek şekilde yerleştirildi ve çalışma süresince bu ünite de hospitalize edildi (Şekil 14).

Ratların bakım ortamı günün 12 saati aydınlık, 12 saati karanlık, ortam ısısı 18-22 °C, nemi ise %50-55 olarak ayarlandı. Deneklerin gıda ve su ihtiyacı, standart rat yemi ve suyun *ad libitum* verilmesiyle karşılandı.

Çalışmamızda denek olarak kullanılan ratlar 3 aylık, dişi, Sprague Dawley ırkına aitti ve ağırlıkları 248,5±51,88 g (ortalama ağırlık ± standart sapma) olarak belirlendi. Eksizyonel yara modeli oluşturulurken, rutin küçük hayvan yumuşak doku ameliyat seti kullanıldı.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 80 adet rat, 10 gruba ayrılarak, her grupta 8' er denek yer aldı. Çalışma grupları ve uygulanan ilaçların detaylı bilgisi Tablo 7' de belirtildi.



Şekil 14. Çalışmada kullanılan ratların hospitalize edildiği ünite.

### 3.2. Yöntem

Gruplara Şubat 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında ekszyonel yara oluşturma işlemleri yapıldı. Kontrol, Madecassol® pomad ile Carravet® jel grupları Şubat ayında, *Aloe vera* solüsyonlarının %0,1, %0,25, %0,5 ve %1' lik grupları Mart ayında ve son olarak yine *Aloe vera* solüsyonlarının %2,5, %5 ve % 10' luk grupları da Nisan ayında olmak üzere uygulamalar üç farklı zaman diliminde gerçekleştirildi.

Her bir grubun işlemleri aynı gün içerisinde olmak üzere, tüm gruplara yapılan cerrahi uygulamalar aynı cerrah (Hakçahan Özkan Can) tarafından gerçekleştirildi.

### **3.2.1. Deneklerin hazırlanması**

#### **a. Anestezi**

Ratlar işlem öncesi 24 saat süreyle aç bırakıldı. Ratlar işlem öncesinde tartıldı. İşlem gününde (0. gün) sedasyon amacıyla volatil likit anestezi olan sevoflurane (Sevoran<sup>®</sup>, AbbVie Tıbbi İlaç San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), başlangıçta indüksiyon kutusunda (%4-5 v/v.) ve yine sonrasında anesteziyi sağlaması için anestezi cihazından maske yoluyla (%2,5-3,5 v/v) uygulandı.

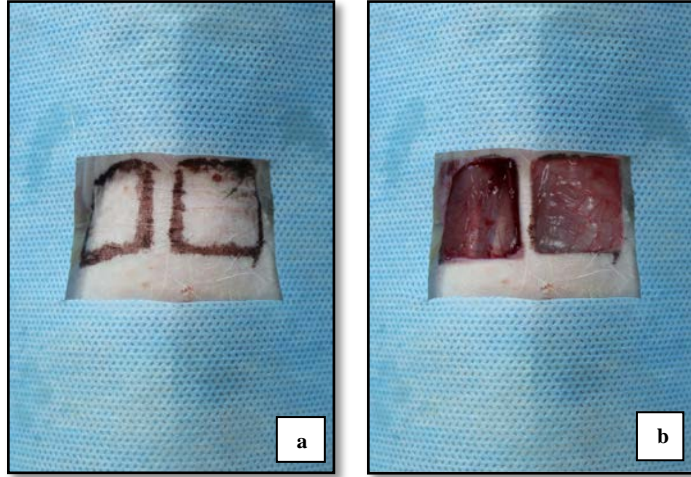
#### **b. İşlem bölgesinin hazırlanması**

Tüm gruplardaki ratlar sternal pozisyonda yatırıldı. Önce tıraş makinesi ile hayvanların scapula'dan ilium bölgesine kadar dorsal alandaki kılları kesildi. Sonra denek sternal pozisyonda ameliyat masasına sabitlendi. Eksizyonel yara oluşturulacak deri yüzeyinin önce benzalkonyum klorid (Zefiran Forte<sup>®</sup>, 1/1000, İlsan İltaş İlaç ve Hammaddeleri San. A.Ş., Kocaeli, Türkiye) ile, daha sonra povidine iodine (Betadine<sup>®</sup>, %10, Kansuk, İstanbul, Türkiye) kullanılarak antiseptisi sağlandı. İşlem bölgesi steril örtülerle sınırlandırıldı.

Profilaksi amacıyla işlemden hemen önce 8,8 mg/kg dozdan Tylosin (Tavilin<sup>®</sup>, Vilsan Veteriner İlaçları Tic. San. A.Ş., Ankara, Türkiye) intramusküler (i.m.) olarak tek doz uygulandı. Analjezi için ise 4 mg/kg dozdan Carprofen (Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer Inc., Zaventem, Belçika) subkutan (s.c.) yol ile enjekte edildi.

#### **c. Eksizyonel yara oluşturulması**

Dorsal orta hattın sağ ve sol tarafında, scapula'nın gerisinde, orta hattan yaklaşık 0,5 cm uzaklıkta, 2x2 cm ebatlı tam kalınlıkta olacak şekilde ensizyon yapıldı (Şekil 15a). Sivri uçlu bistüri (no: 11) ve makas kullanılarak, deri, deri altı bağ doku ve *panniculus carnosus* katmanını içerecek şekilde eksizyon ile tam kalınlıkta 2 adet deri yarası oluşturuldu (Şekil 15b). Hemostaz, steril pet ile yapılan basınçla sağlandı.



**Şekil 15.** Deneklere uygulanacak eksizyonel yara modelinde ensizyon hattının a: işlem öncesi ve b: eksizyon sonrası görünümü.

### 3.2.2. Tedavi Protokolü

Çalışmada kullanılan toplam 80 adet rat, uygulanacak tedavi ve kontrol grubu da dahil olmak üzere her grupta 8 rat olacak şekilde 10 farklı gruba ayrıldı. Tüm gruplara 21 gün boyunca ilaç uygulamaları günlük olarak, aynı saatte ve aynı kişi tarafından yapıldı (Hakçahan Özkan Can).

Grup 1’de % 0,9 NaCl solüsyonu 0,5 ml her iki yara alanına uygulandı. Grup 2’de Madecassol® pomad tüm yara alanını örtecek miktarda, Grup 3’te Carravet® jel 1 g miktarda topikal olarak ratların sırt bölgesindeki her 2 yara alanına uygulandı. Grup 4-10’deki *Aloe vera* gruplarında uygulanacak solüsyon formundaki ilaçlar, günlük ve taze olarak hazırlandı. Tüm *Aloe vera* gruplarında uygulanacak ilaçlar, Aleocorp® firmasından (Aleocorp Inc., Tacoma, WA, ABD) toz halinde temin edildi. Gruplara uygulanacak ilaçların solüsyon formunda olabilmesi için *Aloe vera* tozu Tablo 7’de belirtilen miktarlarda %0,9 NaCl ile sulandırıldı ve 0,5 ml olacak şekilde sırt bölgesindeki her 2 yara alanına uygulandı.

**Tablo 7.** Çalışma grupları ve yapılan ilaç uygulamaları.

Grup adı (n=8)	Uygulanan İlaç	İlaç Formu	İlaç Formülü	İlaç Miktarı	Uygulama Şekli
<b>Grup 1: Kontrol</b>	%0,9 NaCl	Solüsyon	Hazır	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 2: Madecassol®</b>	Madecassol®	Pomad	Hazır	Yara yüzeyini örtecek kadar	Topikal
<b>Grup 3: Carravet®</b>	Carravet®	Jel	Hazır	1 g	Topikal
<b>Grup 4: %0,1 Aloe vera sol.</b>	%0,1 Aloe vera	Solüsyon	1 mg/ml (0,1 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 5: %0,25 Aloe vera sol.</b>	%0,25 Aloe vera	Solüsyon	2,5 mg/ml (0,25 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 6: %0,5 Aloe vera sol.</b>	%0,5 Aloe vera	Solüsyon	5 mg/ml (0,5 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 7: %1 Aloe vera sol.</b>	%1 Aloe vera	Solüsyon	10 mg/ml (1 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 8: %2,5 Aloe vera sol.</b>	%2,5 Aloe vera	Solüsyon	25 mg/ml (2,5 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 9: %5 Aloe vera sol.</b>	%5 Aloe vera	Solüsyon	50 mg/ml (5 g toz)	0,5 ml	Topikal
<b>Grup 10: %10 Aloe vera sol.</b>	%10 Aloe vera	Solüsyon	100 mg/ml (10 g toz)	0,5 ml	Topikal

\* Aloe vera solüsyon gruplarının her biri, tabloda belirtilen uygun miktardaki Aloe vera içeren tozun 100 ml saline içerisinde çözülmesi ile hazırlanmıştır.

Tüm gruplarda yara alanları açık bırakıldı. Özellikle kontrol ve Aloe vera solüsyon gruplarında deneklerin yara alanında yeterli düzeyde ilaç emilimi için belirli süre beklendi.



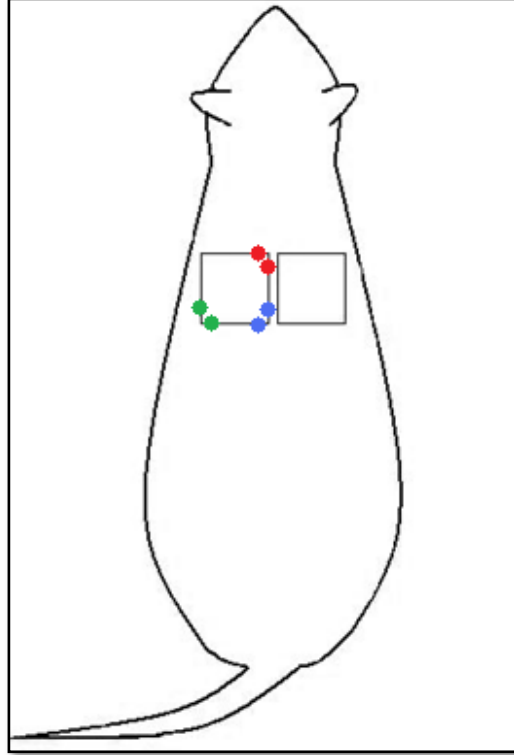
### 3.2.3. Eksizyonel yara alanı takibi

Tüm gruplarda yaralar günlük olarak kontrol edildi. Sağ taraftaki yaraların çizimleri 7., 14. ve 21. günlerde özel işaretleme kalemi ile asetat film üzerine yapılarak, yara ölçümleri alındı.

Sol taraftaki yaralardan ise, 3 mm çaplı punch biyopsi (KAI Group, Japonya) iğneleri ile (Şekil 17) yine 7., 14. ve 21. günlerde her hafta farklı köşelerden olmak üzere biyopsi örnekleri alındı (Şekil 17).



Şekil 16. Punch biyopsi iğnesi (3 mm).



Şekil 17. Ratların sol tarafında oluşturulmuş yaralardan alınan haftalık biyopsi örneklerinin yerleri. Kırmızı: 7. gün, Mavi: 14. gün, Yeşil: 21.gün.

### **3.2.4. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi**

#### **3.2.4.1. Günlük Yara Bakımı Esnasında Gözlemler**

Tüm deneklerin, 0. gün de dahil olmak üzere 21. güne kadar belirtilen dozlarda ilaç uygulamaları yapıldı. Günlük topikal ilaçların uygulanması esnasında her bir yara 21. güne kadar yara iyileşmesi ve eksudat varlığı yönünden değerlendirildi.

Topikal ilaçlar uygulanmadan önce steril gazlı bez ile yara üzerinde bulunan eksudat, kanama, vb. oluşumlar temizlendi. Yaralarda oluşan kabuklar kendiliğinden düşene kadar hiç bir müdahalede bulunulmadı. Yara çevresinde uzamaya başlayan tüyler 14. ve 21. günlerde, traş makinesi ile yara alanına zarar verilmeden nazikçe uzaklaştırıldı.

Granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, yara alanının deri seviyesine kadar granülasyon dokusu ile dolma zamanı ve yara alanının tamamen epitelize olarak kapandığı zaman gün olarak kaydedildi.

#### **3.2.4.2. Planimetri**

Eksizyonel yara oluşumu esnasında belirtilen anestezi protokolü ile anesteziye alınan hayvanlarda 7., 14. ve 21. günlerde özel işaretleme kalemiyle, steril bir parça şeffaf asetat üzerine yara alanı çevresinin izlenerek çizilmesi ve bu alanların  $mm^2$  cinsinden belirlenmesiyle planimetri uygulandı. Muayene eden kişi, normal deri ile yara arasındaki sınırdaki yara kenarlarını takip etti. Çizim içerisinde kalan alan, “total yara alanı” olarak tanımlandı. Daha sonra, muayene eden kişi ilerleyen epitelin ön ucundaki kenarı izledi. İlerleyen epitelin sınırı içindeki alan “epitelize olmayan (iyileşmemiş) yara alanı” olarak tanımlandı. Çizimler şeffaf asetatlardan, üzerinde 1x1 mm’lik küçük ve bunların oluşturduğu 5x5 mm’ lik büyük kareler olan milimetrik ölçüm kağıdına birebir aktarıldı.

Total yara iyileşme yüzdesi, Swaim ve ark. (1993)’ nın çalışmasında (aktaran Gul, Topal, Cangul & Yanık, 2007) belirtilen aşağıdaki iki aşamalı formül kullanılarak, deneklerin sağ taraflarındaki yaralar için hesaplandı. İyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesi her ölçüm gününde kaydedildi ve istatistiksel analiz için kullanıldı.

### 1. Aşama:

$$\text{Orijinal yara ile karşılaştırılan \% yara büyüklüğü (gün}_n\text{)} = \frac{\text{Total yara alanı (gün}_n\text{)}}{\text{Orijinal yara alanı (gün}_0\text{)}} \times 100$$

### 2. Aşama:

$$100 - \text{Orijinal yara ile karşılaştırılan \% yara büyüklüğü (gün}_n\text{)} = \% \text{ Total yara iyileşme (gün}_n\text{)}$$

#### 3.2.4.3. Histopatolojik değerlendirme

Planimetri uygulanmasını takiben, 3 mm çaplı punch biyopsi materyali ile ratların sol tarafları üzerindeki yaralardan, her seferinde farklı köşeler ve yanyana iki adet olacak şekilde, toplamda 6 mm çaplı deri örnekleri, 7, 14 ve 21. günde alındı. Deri biyopsilerinden biri ELISA için ayrılırken, diğeri histopatolojik ve immunohistokimyasal inceleme için %10 tamponlu formaldehid içerisinde 48 saat tespit edildi ve rutin doku işleme işlemlerine tabi tutuldu.

##### 3.2.4.3.1. Doku işleme ve hematoksilin&eoziin ile boyama prosedürü

Yüzde 10' luk tamponlu formaldehidde 48 saat tespit edilen biyopsi örnekleri ardından sırasıyla %70' lik, %80' lik, %90' lık ve %100' lük (iki ayrı alkolde) birer saat tutuldu. Bunu takiben ksilol 1'de bir saat bekletilen örnekler ksilol 2' ye alındı ve bir gece bekletildi. Ertesi sabah parafin 1 ve parafin 2' de ikişer saat bekletilen örnekler parafine gömüldü ve bir gün buzdolabında bekletildikten sonra mikrotomda (Leica RM2155, Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL, ABD) 4 µm kalınlığında iki kesit alındı. Kesitlerden biri hematoksilin & eoziin boyama için rodajlı lama, diğeri ise immunohistokimyasal inceleme için poli-L-lizinli lama çekildi.

Hematoksilen & eoziin boyama için alınan parafin kesitler sırasıyla ksilol 1 (15 dk), ksilol 2 (15 dk), %100 etanol (3 dk), %90 etanol (3 dk), %80 etanol (3 dk), %70 etanolde (3 dk) tutulduktan sonra 3 dk boyunca akan suda yıkandı. Ardından 10 dk hematoksilinde (hematoxylin solution, Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) boyamaya bırakılan örnekler tekrar 3 dk akan suda yıkandı, ardından bir kez asit

alkole daldırılıp çıkarıldı. Amonyak içerisinde mavileşene kadar 10 sn tutulan kesitler ardından eozin (eosin Y solution 0.5% alcoholic, Merck) ile boyandı ve ardından 3 dk akan suda yıkandı. Sırasıyla %70, %80, %90 ve %100 etanolden daldırma-çıkarma şeklinde geçirilen kesitler kurumaya alındı. Lamlara son olarak Entellan (Entellan new, Merck KGaA) damlatıldı ve lamel kapatıldı.

#### **3.2.4.3.2. Hematoksilen & Eozin ile boyanmış kesitlerin incelenmesi**

Haftalar içerisinde yangı hücresi sayısındaki değişimin ortaya konabilmesi için her doku kesitinde, epiderminin veya kabuk oluşumunun hemen altındaki bir alan rastgele seçildi. Daha sonra derin dermise doğru ilerleyen üç ardışık alan daha seçilerek toplam 4 alan x400 büyütme altında incelendi. Her alanda gözlenen nötrofil sayısı için şu şekilde bir skorlama kullanıldı: 0-25 arası nötrofil = 1, 26-50 arası nötrofil = 2, 51-75 arası nötrofil = 3, 75' ten fazla nötrofil için = 4. Tüm kesitler aynı araştırmacı (İ.Taci Cangül) tarafından kör olarak değerlendirildi.

#### **3.2.4.4. İmmunohistokimyasal değerlendirme**

Toplam 48 saat tamponlu formaldehidde bekletilen biyopsi örneklerine yukarıda bahsedildiği gibi doku işleme prosedürü uygulandı ve parafin bloklar hazırlandı.

##### **3.2.4.4.1 İmmunohistokimyasal boyama prosedürü**

İmmunohistokimyasal boyalamalar aşağıdaki basamaklarda belirtildiği şekilde yapıldı. Aksi belirtilmediği sürece tüm basamaklar oda sıcaklığında gerçekleştirildi:

1. Parafin bloklardan 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak poli-L-lizine kaplı lamlara alındı.
2. Hazırlanan lamlar en az 1 saat boyunca 60 °C'lik etüvde bekletilerek kesitlerin lamlara tam olarak yapışması sağlandı.
3. Deparafinizasyon işlemi için lamlar 2 kez, 5'er dk süreyle ksilolden geçirildi. Ardından lamlar 3'er dk süreyle sırasıyla 100°, 100°, 96°, 96°, 80° ve 70°'lik alkolden geçirilerek rehidre edildi ve daha sonra 2 kez, 5'er dk süreyle distile su içerisinde bekletildi.
4. Antijenin açığa çıkarılması için lamlar mikrodalgada, sitrat tampon içerisinde (Citrate Buffer, pH 6.0, Antigen Retriever, C9999, Sigma Life Sciences,

ABD) 300 Watt'da 3 kere 5'er dk tutuldu. Ardından aynı solüsyon içerisinde lamların oda sıcaklığına kadar soğuması için beklendi. Ardından lamlar 10 dk PBS içerisinde yıkandı.

5. Endojen peroksidaz aktivitesinin giderilebilmesi için metanolde hazırlanan %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% hydrogen peroxide solution, Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) solüsyonunda bekletilen lamlar, ardından 10 dk boyunca fosfatlı tampon solüsyonu (PBS) içerisinde yıkandı.
6. Lamlar üzerine protein bloklama solüsyonu (Immpress, Goat Anti-Rabbit, IgG, Polymer Kit, Peroxidase, MP 7451, Vector Laboratories Inc., ABD) dökülerek 20 dk inkübe edildi.
7. Protein bloklama solüsyonu dökülerek lamlar Antibody Diluent (ab64211, abcam) ile sulandırılmış primer antikor (Recombinant Anti-CD31, ab182981, Abcam, Cambridge, İngiltere) lamlara uygulandı. Tüm lamlar gece boyu buzdolabında inkübe edildi. Ardından lamlar 3 kere, 5'er dk PBS ile yıkandı.
8. Sekonder antikor (Immpress, Goat Anti-Rabbit, IgG, Polymer Kit, Peroxidase, MP 7451, Vector Laboratories Inc.) dokuları kapatacak şekilde 30 dk boyunca lamların üzerine uygulandı. Ardından tüm lamlar 3 kere, 5'er dk PBS ile yıkandı.
9. Kromojen olarak 3, 3-diaminobenzidin (Signal Strain® DAB Substrate Kit, 8059S, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, ABD) 1 ml substrat içerisinde 20 µl olacak şekilde lamların üzerine uygulandı. Ardından lamlar 5 dk distile su içerisinde bekletildi.
10. Fon boyaması için lamlar 2 dk boyunca Mayer's Modified Hematoksilen (ab 220365, Abcam) içerisinde bekletildi. Ardından lamlar akan suda 10 dk yıkandı.
11. Lamlar onar saniye süreyle sırasıyla 95° ve 100°'lik etanol içerisinde bekletildikten sonra, 10 dk boyunca ksilole alındı. Ardından tüm lamlar Entellan (Merck KGaA) damlatılarak lamel ile kapatıldı.

#### 3.2.4.4.2. İmmunohistokimya ile boyanmış kesitlerin incelenmesi

Haftalar içerisinde damar sayısındaki değişimin ortaya konabilmesi için her doku kesitinde, epiderminin veya kabuk oluşumunun hemen altındaki bir alan rastgele seçildi. Daha sonra derin dermise doğru ilerleyen üç ardışık alan daha seçilerek toplam 4 alan x400 büyütme altında incelendi. Her alanda gözlenen damar sayısı not edildi. Tüm kesitler aynı araştırmacı (İ.Taci Cangül) tarafından kör olarak değerlendirildi.

#### 3.2.4.5. Serolojik Değerlendirme

Ticari olarak temin edilen RAT *VEGF* (EK0540, Boster, CA, USA) ve RAT *TGF-β1* (EK0514) PicoKine ELISA kiti ilgili proteinlerin serumdaki miktarlarının ölçümü için kullanıldı.

*VEGF* ölçümleri için;

Tüm kimyasallar oda sıcaklığına getirildi. Standart hazırlığı için, 8 adet mikrosantrifüj tüpü etiketlendi (1-8). Birinci mikrosantrifüj tüpüne 900 µL diğer tüplere 300 µL örnek sulandırıcı pipetlendi. Kit içerisinde çıkan liyofilize haldeki *VEGF* standardı (10000 pg/ml) 1ml örnek sulandırıcısı ile çözdürüldü, hafifçe pipetlenerek karıştırıldı ve bir numaralı tüpe bu stoktan 100 µL alınarak 900 µL örnek sulandırıcı ile 1000 pg/ml' ye dilüe edildi. Birkaç pipetleme sonrası bir numaralı tüpten 300 µL alınarak 2 numaralı tüpe aktarıldı ve iyice karıştırıldı. İkinci tüp için yapılan bu uygulama 7. tüpte dahil olmak üzere yapıldı ve seri halde standart dilüe edildi.

1. Tüm standartlardan, örneklerden ve 8. tüpteki örnek sulandırıcıdan 100 µL alınarak ELISA kuyucuklarına konuldu. Kuyucukların üzeri kit içerisinde çıkan plastik membran ile kapatılarak 37 °C' de 90 dakika boyunca inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrası membran uzaklaştırıldı ve ELISA kuyucukları içerisine standartlar, örnekler ve örnek sulandırıcı döküldü. Kağıt havlular üzerine ELISA tabağı birkaç kez vurularak tüm kalan sıvılar uzaklaştırıldı.

3. Kit içerisinde çıkan 100X biotinli anti- *VEGF* sekonder antikor, yine kit içerisinde çıkan antikor sulandırıcı ile 1X olacak şekilde sulandırıldı ve hazırlanan sekonder antikor her bir kuyucuğa 100 µL olacak şekilde uygulandı. Plastik membran ile kuyucukların ağzı kapatılarak 37 °C’ de 60 dakika boyunca inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası membran uzaklaştırıldı ve ELISA kuyucukları içerisindeki sekonder antikor dökülerek kit içerisinde çıkan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuk için 300 µL kullanılarak 3 kez yıkandı ve son yıkamayı takiben kağıt havlular üzerine ELISA tabağı birkaç kez vurularak tüm kalan sıvılar uzaklaştırıldı.
5. Kit içerisinde çıkan 100X avidin-biotin-peroksidaz kompleks, yine kit içerisinde çıkan avidin-biotin-peroksidaz kompleks sulandırıcı ile 1X olacak şekilde sulandırıldı ve hazırlanan solüsyon her bir kuyucuğa 100 µL olacak şekilde uygulandı. Plastik membran ile kuyucukların ağzı kapatılarak 37 °C’ de 30 dakika boyunca inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası membran uzaklaştırıldı ve ELISA kuyucukları içerisindeki avidin-biotin-peroksidaz kompleks dökülerek kit içerisinde çıkan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuk için 300 µL kullanılarak 3 kez yıkandı ve son yıkamayı takiben kağıt havlular üzerine ELISA tabağı birkaç kez vurularak tüm kalan sıvılar uzaklaştırıldı. Yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.
7. Her bir kuyucuğa kit içerisinde çıkan renklendirici solüsyondan 90 µL eklendi ve plastik membran ile kuyucukların ağzı kapatılarak 37 °C’ de 15 dakika boyunca inkübe edildi.
8. Kuyucukların içindeki avidin-biotin-peroksidaz kompleks uzaklaştırılmadan ve herhangi bir yıkama yapılmaksızın her bir kuyucuğa 100 µL stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucusu kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri elde edildi.
9. Standart kuyucuklarından elde edilen absorbans değerleri ile standart eğri formülü hesaplandı ve örneklere ait absorbans değerleri bu formül yardımıyla hesaplanarak örneklerdeki *VEGF* seviyeleri belirlendi.

*TGF-β1* ölçümleri,

Ticari olarak temin edilen kit kullanılarak ölçümler yapıldı. *VEGF*' den farklı olarak analiz öncesinde örnekler aşağıda belirtilen solüsyonlar kullanılarak aktive edildi.

A solüsyonu: 1N HCl (91,67 ml distile su ve 8,33 ml 12 N HCl karıştırıldı).

B Solüsyonu: 2N NaOH/0,5 M HEPES (12 ml 10N NaOH, 11,9 gr HEPES ve 75 ml distile su karıştırıldı Son hacim distile su ile 100 ml' ye tamamlandı.

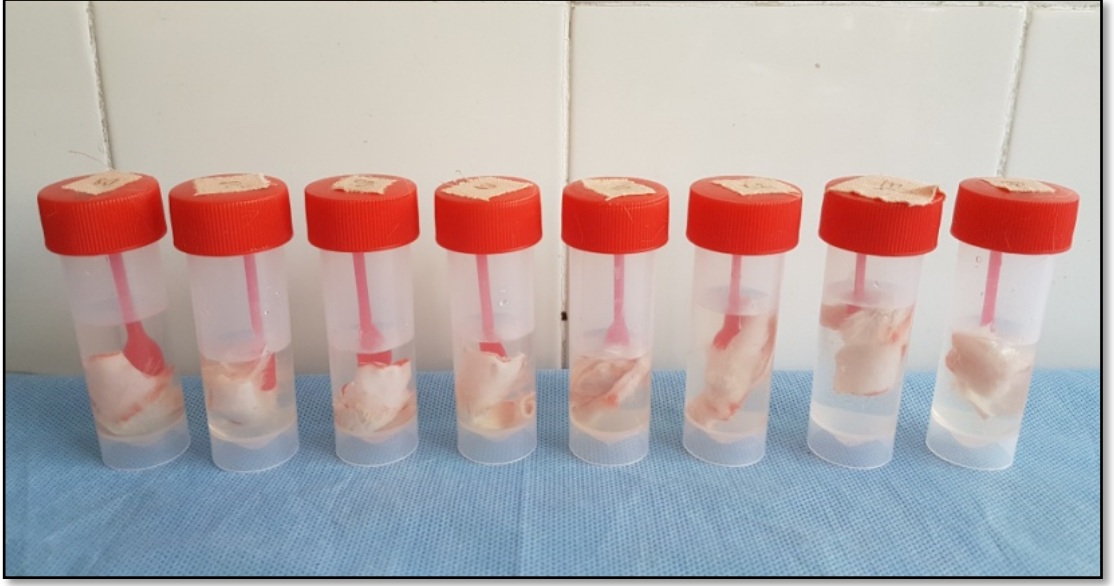
Serum örneklerinin aktivasyonu için 50 µL örnek üzerine 25 µL solüsyon A eklendi ve 10 dk beklendi. Ardından bu karışıma 25 µL solüsyon B eklendi ve her bir ELISA kuyucuğuna aktive edilmiş serum örneklerinden 100 µL yüklendi. Örneklerin aktivasyonu basamağı dışındaki tüm uygulamalar *VEGF* kitinde olduğu gibi yapılarak örneklerdeki *TGF-β1* seviyeleri ölçüldü.

#### **3.2.4.6. Biyomekaniksel Değerlendirme**

Biyomekaniksel incelemeler, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Fizik Laboratuvarı'nda, yaraların kapanmasını takiben uygulanan ötenazi işleminin hemen sonrasında materyal bekletilmeden yapıldı. İyileşme gözlenen yara bölgesinin kraniyal ve kaudalinden 2x2 ebatlı alanlar ölçülerek, deneklerden deri örneği alındı. Rezeksiyonu yapılan deri örnekleri steril fizyolojik tuzlu su içerisine konularak (Şekil 18) bekletilmeden yukarıda belirtilen fizik laboratuvarına götürüldü. Ölçümler sırasında bekletilen deri örneklerinin hepsi steril fizyolojik tuzlu su ile nemlendirilmiş steril gazlı bez arasına yerleştirildi.

Biyomekaniksel değerlendirme için Shimadzu AG-X HS cihazından (Şekil 19) yararlanıldı. Cihazın üzerinde bulunan alt ve üst klempler, zıt yönde çalışarak aralarına yerleştirilen ürüne germe işlemi yapmaktadır. Cihaz, analiz işlemleri için verileri Trapezium programı yoluyla dijital olarak bilgisayar sistemine aktarmaktadır. Çalışmamızda değerlendirilen deri dokusuna ait biyomekaniksel ölçümlerin tamamı aynı cihaz ve sistem üzerinden, aynı kişi (Yük.Müh. Mehmet Tiritoglu) tarafından yapıldı.



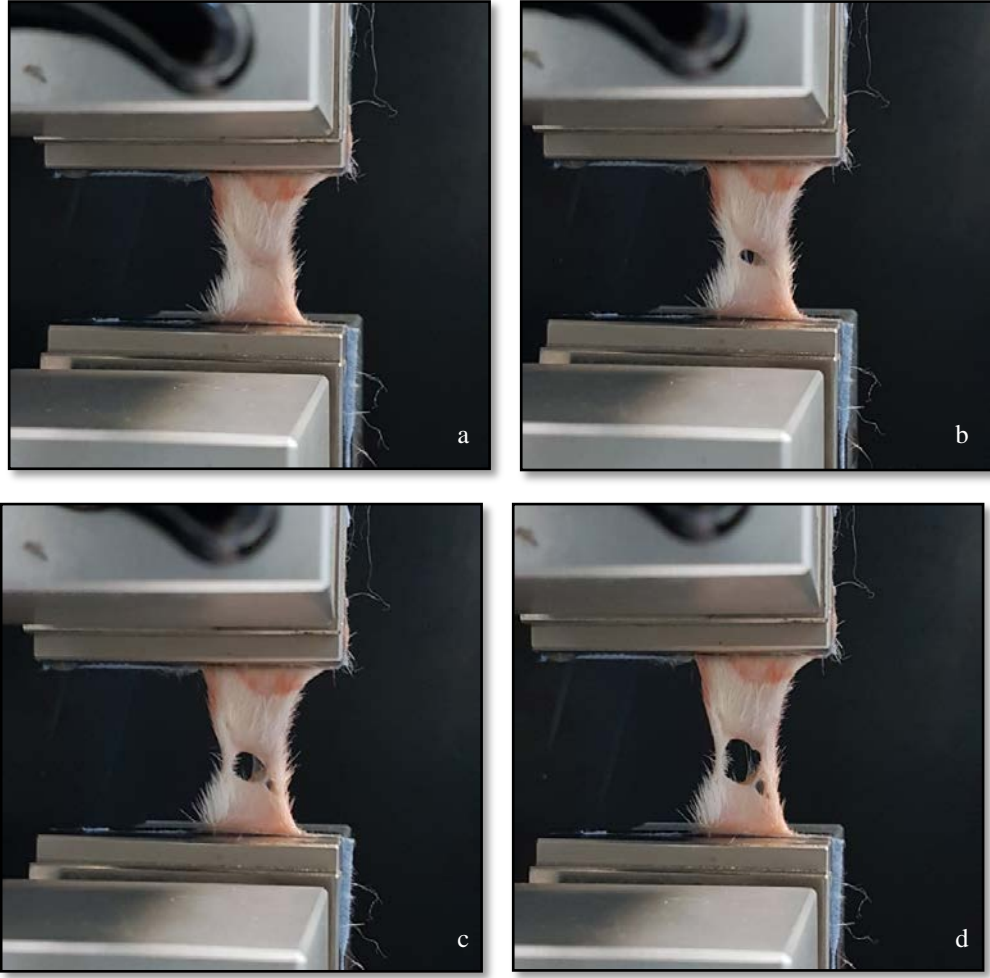


**Şekil 18.** Deneklerden alınan deri örneklerinin fizyolojik tuzlu su içerisine alınması.

Alınan 6x2 cm' lik deri örneklerinin kranial ve kaudal uçları Shimadzu AG-X HS cihazının klemplerine skar dokusu hattı tam ortada kalacak şekilde yerleştirildi. Klemplerin birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 20 mm/dk sabit hıza ayarlandı. Deri örneklerinin gösterdiği maksimum mukavemet kuvveti Newton (N) cinsinden ölçüldü, uzama oranları da yüzdeler olarak kaydedildi. Deri örneklerine yapılan test işlemi Şekil 20' de verilmiştir.



**Şekil 19.** Biyomekaniksel değerlendirmenin yapıldığı Shimadzu AG-X HS cihazı.



**Şekil 20.** Deri örneğine yapılan mukavemet testi. a: Örneğin cihaz klemplerine yerleştirilmesi, b: Örneğin ilk yırtılma anı, c: Örneğin farklı noktalardan yırtılmaya başlaması, d: Örneğin tam kopma öncesi gösterdiği maksimum direnç.

Yapılan biyomekaniksel değerlendirmeler sonucunda, çalışmada yer alan tüm grupların iyileşmiş yara alanlarından alınan deri örneklerinin mukavemet kuvvetleri Newton (N) cinsinden belirlenerek kaydedildi.

### 3.2.5. İstatistiksel Analizler

Yara kontraksiyonu yüzdesi, epitelize olmayan yara alanı, granülasyon dokusunun ilk belirlendiği gün, yaranın deri seviyesinde granülasyon dokusuyla dolduğu gün ve yaranın total epitelize olduğu gün her bir yara için orijinal yara boyutuyla karşılaştırılıp kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile araştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunması durumunda Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Gruplar içi

karşılaştırmalar Friedman testi ile yapıldı ve anlamlılık bulunması durumunda Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. Non-parametrik testlerle analizler yapılmasından dolayı betimleyici istatistikler medyan (min–maks) değer olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $\alpha=0,05$  alındı.

Biyomekaniksel değerlendirilmede; mukavemet testi sonrası elde edilen bütün verilerin analizi Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Gruplar arası ikili değerlendirmeler ise Dunn Bonferroni testi ile yapıldı.

Tüm verilerin analizi SPSS v22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Günlük Yara Bakımı Esnasında Gözlemler

Deneyssel olarak oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaraların takibi ile klinik değerlendirilmesi topikal ilaçların günlük uygulanması esnasında yapıldı ve veriler kayıt altına alındı. İlaçlar uygulanmadan önce steril gazlı bez ile yara üzerinde bulunan eksudat, kanama ve varsa diğer istenmeyen oluşumlar temizlenerek, yara üzerinde oluşan kabuk kendiliğinden düşene kadar başka bir müdahale yapılmadı.

Yara kapanmasının takip edilmesi için tüm gruptaki deneklerin sağ taraftaki yaraları 0., 7., 14. ve 21. günlerde fotoğraflandı (Şekil 21). Özel işaretleme kalemi ile 7., 14. ve 21. günlerde asetat film üzerine açık yara hattının çizimi yapılarak, yara ölçümleri alındı.

Örnekleme günlerinde (7., 14. ve 21. günler) her bir deneğin sol taraftaki yaralarından fotoğraf çekimi sonrası 6 mm çaplı punch biyopsi (KAI Group, Japan) iğneleri ile her hafta farklı köşelerden olacak şekilde biyopsi örnekleri Hakçahan Can tarafından alındı.

Tüm grupların granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının ortalama değerleri Tablo 8' de, medyan değerleri (Min.- Max.) ve karşılaştırılmaları ise Tablo 9' da verilmiştir.

#### 4.1.1. Grup 1-Kontrol Grubu (%0,9 NaCl)

Bu gruptaki tüm deneklere, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, %0,9 NaCl (fizyolojik tuzlu su) steril olarak uygulandı. Yaranın oluşturulduğu gün alanın hacmi (0,5 ml) hesaplanarak, tüm deneklerin her iki yarasına topikal fizyolojik tuzlu su uygulaması yapıldı. Yara kapanma derecesiyle eş zamanlı olarak sıvı miktarları azaltıldı ve tamamen kapanana kadar devam edildi. Uygulama esnasında herhangi bir ağrı bulgusu saptanmadı.

Gruptaki tüm deneklerin yara bölgesi incelendiğinde, 2. günden itibaren kabuk oluşumunun görülmeye başlandığı 6. güne kadar, günlük topikal sıvı uygulamasından önce açık yara alanının kurumuş ve matlaşmış olduğu görüldü. Sıvı

uygulamasından sonra emilimle birlikte dokudaki rengin daha parlak bir kırmızıya dönüştüğü gözlemlendi. Kabuğun hem altında hem de üzerinde denek 4 ve 6' da 6. gün, denek 3 ve 7' de 8. Gün, denek 4' te ise 13. günde noktasal tarzda serosanguinöz akıntı varlığı tespit edildi.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,75 \pm 0,46$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması süreci ise fizyolojik tuzlu su uygulanan grupta ortalama  $16,87 \pm 2,79$  gün olarak tespit edildi. Bu grup için yara alanlarındaki yeni doku oluşumu ile birlikte alanın tamamen kapanması (total yara iyileşmesi), yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup ortalama  $22,50 \pm 3,70$  gün olarak tespit edildi (Tablo 8).

#### **4.1.2. Grup 2-Madecassol® Grubu**

Bu gruptaki deneklerin yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına Madecassol® merhem tüm alanı kaplayacak şekilde uygulandı. Uygulama esnasında herhangi bir ağrı bulgusu saptanmadı.

Gruptaki tüm deneklerin yara bölgesinde ilk 5 gün boyunca koyu kırmızı renkte ve heterojen yapıda alanlar tespit edildi. Uygulanan topikal merhem 24 saat içerisinde dokular tarafından emildiği gözlemlendi. Altıncı günden itibaren kabuk oluşumunun başladığı belirlendi. Yine 6. günden 11. güne kadar olan süreçte, denek 6, denek 7 ve denek 8' de 6. gün, denek 1' de 8. ve 9. gün, denek 2' de 8. gün, denek 2 ve 5' te 11. günde kabuğun hem altında hem de üzerinde noktasal tarzda serosanguinöz akıntılarının olduğu gözlemlendi. Belirtilen günlerde de, diğer günlerde olduğu gibi, topikal ilaç uygulamalarından önce akıntılar mutlaka steril gazlı bez ile temizlendi ve sonrasında ilaçlar uygulandı.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,25 \pm 1,83$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması süreci Madecassol® uygulanan grupta ortalama  $17,12 \pm 3,48$  gün olarak belirlendi. Madecassol® grubu için yara alanlarındaki epitelizasyon ile birlikte alanın tamamen kapanması, yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup, ortalama  $22,50 \pm 3,70$  gün olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.1.3. Grup 3-Carravet® Grubu

Bu gruptaki deneklerin yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına Carravet® jel uygulandı. Yaranın oluşturulduğu gün alanın hacmi hesaplanarak tüm deneklerin her birine toplamda 1 g olacak şekilde topikal jel uygulaması yapıldı. Uygulama esnasında herhangi bir ağrı bulgusu saptanmadı.

Gruptaki tüm deneklerin yara alanları 0. günde parlak kırmızı olarak gözlemlendi. Günlük topikal ilaç uygulama sonrasında jelin tamamının 24 saat içerisinde emildiği gözlemlendi. Kabuk oluşumunun başladığı 6. güne kadar yara alanlarında herhangi bir akıntıya rastlanmadı. Altıncı günde denek 6' da ve 11. günde de denek 3' te kabuk üzerinde noktasal seröz sıvı biriktiği gözlemlendi. Ancak bu akıntılar 24 saat sonra gözlemlenmedi. Çalışma süresince topikal ilaç uygulamalarından önce akıntılar mutlaka steril gazlı bez ile temizlendi ve sonra ilaçlar uygulandı. Akıntı görülen deneklerde bu durumun sonrasında tekrarlanmadığı tespit edildi.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,12 \pm 0,83$  gün olarak belirlendi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması süreci ise, jel uygulanan bu grupta ortalama  $16 \pm 1,69$  gün olarak tespit edildi. Carravet® jel grubu için yara alanlarındaki yeni doku oluşumu ile birlikte alanın tamamen epitelize olup kapanması, yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup, ortalama  $21 \pm 1,41$  gün olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.1.4. Aloe vera Solüsyon Grubu

Bu gruptaki denekler uygulanacak *Aloe vera* solüsyonunun yoğunluğuna bağlı olarak 7 gruba ayrıldı. Oluşturulan gruplara ait uygulanacak topikal solüsyonlar, işlem gününde taze olarak hazırlandı. Belirlenen konsantrasyonlardaki *Aloe vera* solüsyonu, yara alanının hacmi hesaplanarak, tüm deneklerin her birine ve her bir yaraya 0,5 ml olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Yara kapanma derecesiyle eş zamanlı olarak solüsyon miktarları azaltıldı ve yaralar tamamen kapanana kadar uygulamaya devam edildi. Uygulama esnasında *Aloe vera* solüsyon gruplarında herhangi bir ağrı bulgusu saptanmadı.

#### 4.1.4.1. Grup 4- %0,1 *Aloe vera* Grubu

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına % 0,1 konsantrasyonda 0,5 ml *Aloe vera* solüsyon uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 3. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Denek 8' de 3. gün itibarı ile noktasal bir kanama odağı dikkati çekerken, 4. gün kanama odağının yerini seröz bir sıvının aldığı gözlemlendi. Denek 1 ve 2' de 5. günde yara üzerinde seröz nitelikte sıvı tespit edildi. Ancak 24 saat sonra yapılan kontrollerde, yara alanlarında seröz sıvı tespit edilen bu 3 denegin hiçbirinde olay tekrarının yaşanmadığı belirlendi.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $3,37 \pm 0,51$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma süresi ortalama  $11,87 \pm 0,83$  gün olarak belirlendi. Yara alanlarındaki epitelizasyon ile birlikte yara alanının tamamen kapanması, %0,1 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubu için yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup, ortalama  $19,25 \pm 2,49$  gün olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.1.4.2. Grup 5- %0,25 *Aloe vera* Grubu

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %0,25 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 4. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. 1 numaralı denekte 4. gün, 2 ve 3 numaralı deneklerde 5. gün, 4 numaralı denekte 6. gün ve 5 numaralı denekte de 9. günde olmak üzere yara bölgesinde seröz bir sıvının oluştuğu görüldü. Ancak 24 saat sonra yapılan kontrollerde, yara alanlarında seröz sıvı tespit edilen bu 5 denegin hiçbirinde olay tekrarı yaşanmadığı tespit edildi.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $3,62 \pm 0,51$  gün olarak belirlendi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması için gereken süre ise ortalama  $12 \pm 1,06$  gün olarak tespit edildi. Yara alanının epitelizasyon ile tam kapanması için gereken sürenin %0,25



konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubunda, ortalama  $20\pm 1,85$  gün olduğu saptandı (Tablo 8).

#### **4.1.4.3. Grup 6- % 0,5 *Aloe vera* Grubu**

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %0,5 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 3. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Yalnızca 6 numaralı deneğin yara alanında 3. gün noktasal bir kan odağı tespit edildi, 24 saat sonra bölge temiz olarak değerlendirildi. Fakat 5. gün kontrolünde yara alanında seröz bir akıntı odağı görüldü. Ancak 24 saat sonra yapılan kontrollerde, yara alanında seröz sıvı tespit edilen denekte olay tekrarı yaşanmadı.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $3,25\pm 0,70$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma süresi, ortalama  $12\pm 0,75$  gün olarak belirlendi. Yara alanının epitelizasyon ile tam kapanması için gereken sürenin %0,5 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubunda, ortalama  $19\pm 3,29$  gün olduğu saptandı (Tablo 8).

#### **4.1.4.4. Grup 7- %1 *Aloe vera* Grubu**

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %1 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 4. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Denek 2' de 4. ve 6. günlerde, denek 4' te 6. günde, denek 5' te 4., 5. ve 9. günlerde, olmak üzere yara bölgesinde seröz bir sıvının olduğu görüldü. Akıntının tespit edildiği son günden sonra olay tekrarının yaşanmadığı saptandı.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $3,25\pm 0,70$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması için gereken süre ortalama  $11\pm 0,75$  gün olarak belirlendi. Yara alanının epitelizasyon ile tam kapanması için gereken sürenin %1 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubunda ortalama  $17,37\pm 2,55$  gün olduğu saptandı (Tablo 8).

#### 4.1.4.5. Grup 8- %2,5 *Aloe vera* Grubu

Tüm deneklerin yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %2,5 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 3. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Denek 1' de 3. günde, denek 3' de 5. ve 8. gün, denek 6' da 6. gün, denek 7' de 6., 8. ve 11. günlerde, yara bölgelerinde seröz sıvı tespit edildi. Gruptaki denekler tümü ile değerlendirildiğinde sadece 3 ve 7 numaralı olanlarda 72 saat ara ile yarada 2 defa seröz sıvı görülüp, bu sıvının da son görülmeden 24 saat sonra tekrarlamadığı tespit edildi.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,87 \pm 0,35$  gün olarak belirlendi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolması için gereken süre ise ortalama  $11,12 \pm 1,24$  gün olarak tespit edildi. Yara alanının epitelizasyon ile tam kapanması için gereken süre, %2,5 konsantrasyondaki *Aloe vera* solüsyon grubunda ortalama  $20,87 \pm 1,12$  gün olarak belirlendi (Tablo 8).

#### 4.1.4.6. Grup 9- % 5 *Aloe vera* Grubu

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %5 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 4. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Denek 2' de 4., 8. ve 11. günlerde, denek 4, 6 ve 7' de 8. günde yara üzerinde seröz sıvı tespit edildi. Denek 5' in yarasında 8. gün bulanık, kahverengi bir akıntı görüldü. Ayrıca akıntılar dışında 1 numaralı denekte 5. gün kabuk altında sızıntı şeklinde, 8 numaralı denekte ise 8. gün noktasal kanama olduğu görüldü. Kanama odakları steril gazlı bez ile temizlenerek, sonrasında ilaç uygulaması yapıldı. Gruptan sadece 2 numaralı deneğin seröz akıntısının ilk görülmesinden 96 saat sonra tekrarladığı görüldü, ancak bundan 24 saat sonrasında herhangi bir yeni akıntı saptanmadı.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,75 \pm 0,70$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma süresi ise ortalama  $11,37 \pm 0,51$  gün olarak belirlendi. Eksizyonel yara alanının

epitelizasyon ile tam kapanması yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup, %5 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubunda ortalama  $21\pm0,92$  gün olarak saptandı (Tablo 8).

#### **4.1.4.7. Grup 10- %10 *Aloe vera* Grubu**

Tüm deneklerin, yaranın oluşturulduğu 0. gün de dahil olmak üzere, yara kapanması görülene kadar, oluşturulan tam kalınlıkta eksizyonel yaralarına %10 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon 0,5 ml miktarda topikal olarak uygulandı.

Gruptaki deneklere ait yaralarda 3. güne kadar herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Denek 2' de 3. günde, denek 4 ve 6' da 4. günde, denek 4' te 5. günde, denek 6' da 6. günde, denek 8'de 7. günde ve denek 7 ve 8'de 8. günde yara alanında seröz sıvı tespit edildi. Yalnızca denek 7' de seröz sıvı haricinde 4. günde yara üzerinde noktasal bir kanama odağı görüldü. Bu gruptaki denek 4 ve 8' de ilk seröz akıntıdan 24 saat ve denek 6' da 48 saat sonra tekrar akıntı saptandığı, ancak son akıntı görülmesinden 24 saat sonrasında olayın tekrarlanmadığı görüldü.

Yara alanlarında granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ortalama  $2,62\pm0,51$  gün olarak tespit edildi. Açık yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma süresi ise ortalama  $10\pm0,92$  gün olarak belirlendi. Eksizyonel yara alanının epitelizasyon ile tam kapanması yara iyileşmesinin tamamlandığının göstergesi olup, %10 konsantrasyonda *Aloe vera* solüsyon grubunda ortalama  $20,75\pm1,16$  gün olarak saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tüm gruptaki yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının ortalama değerleri.

Grup	Granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı (gün± SD)	Yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma zamanı (gün± SD)	Yara alanının tam kapanma zamanı (gün± SD)
1 (Kontrol)	2,75 ± 0,46	16,87 ± 2,79	22,50 ± 3,70
2 (Madecassol®)	2,25 ± 1,83	17,12 ± 3,48	22,50 ± 3,70
3 (CarraVet®)	2,12 ± 0,83	16 ± 1,69	21 ± 1,41
4 (%0,1 Aloe vera)	3,37 ± 0,51	11,87 ± 0,83	19,25 ± 2,49
5 (%0,25 Aloe vera)	3,62 ± 0,51	12 ± 1,06	20 ± 1,85
6 (%0,5 Aloe vera)	3,25 ± 0,70	12 ± 0,75	19 ± 3,29
7 (%1 Aloe vera)	3,25 ± 0,70	11 ± 0,75	17,37 ± 2,55
8 (%2,5 Aloe vera)	2,87 ± 0,35	11,12 ± 1,24	20,87 ± 1,12
9 (%5 Aloe vera)	2,75 ± 0,70	11,37 ± 0,51	21 ± 0,92
10 (%10 Aloe vera)	2,62 ± 0,51	10 ± 0,92	20,75 ± 1,16

- SD: standart sapma

Günlük yara bakımı esnasında gözlemlenen bulgulara ait gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemelerde tüm gruptaki granülasyon dokusunun ilk görülme zamanları arasında anlamlı fark bulundu ( $p= 0,002$ ) (Tablo 9). İlk granülasyon dokusu görülme zamanı %0,1 *Aloe vera* grubunda (Grup 4), Madecassol® ve %0,25 *Aloe vera* (sırasıyla grup 2 ve 5) gruplarına göre önemli ölçüde farklı idi ( $p< 0,05$ ) ( Tablo 10).

Grupların granülasyon dokusu ile tamamen dolma zamanları arasında anlamlı fark bulundu ( $p< 0,001$ ) (Tablo 9). Yaraların granülasyon dokusu ile dolma zamanları %1- 2,5- 5 ve 10 *Aloe vera* (sırasıyla grup 7, 8, 9 ve 10) gruplarında kontrol, Madecassol® ve Carravet® (sırasıyla grup 1, 2 ve 3) gruplarına göre önemli ölçüde farklı idi ( $p< 0,05$ ) (Tablo 10).

Gruplar arasında tam kapanmanın görüldüğü zamanlar değerlendirildiğinde anlamlı fark bulundu ( $p= 0,014$ ) (Tablo 9). Kontrol grubunda tam kapanmanın görüldüğü zaman %1 *Aloe vera* grubuna göre önemli ölçüde farklı idi ( $p< 0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 9.** Yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının gruplar bazında karşılaştırılması.

Grup	Granülasyon Dokusunun İlk Görülme Zamanı	Granülasyon Dokusu İle Tamamen Dolma Zamanı	Tam Kapanma Zamanı
1 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-3,0)	17,0 (14,0-21,0)	22,5 (17,0-28,0)
2 Medyan (min-maks)	1,5 (1,0-6,0)	16,0 (14,0-23,0)	22,0 (18,0-28,0)
3 Medyan (min-maks)	3,0 (3,0-4,0)	12,0 (11,0-13,0)	19,0 (15,0-23,0)
4 Medyan (min-maks)	4,0 (3,0-4,0)	12,0 (10,0-13,0)	19,5 (18,0-23,0)
5 Medyan (min-maks)	2,0 (1,0-4,0)	17,0 (14,0-18,0)	22,0 (19,0-22,0)
6 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-4,0)	12,0 (11,0-13,0)	19,5 (14,0-24,0)
7 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-4,0)	11,0 (10,0-12,0)	17,5 (14,0-20,0)
8 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-3,0)	11,0 (9,0-13,0)	21,0 (19,0-22,0)
9 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-4,0)	11,0 (11,0-12,0)	21,0 (19,0-22,0)
10 Medyan (min-maks)	3,0 (2,0-3,0)	10,0 (9,0-11,0)	20,5 (19,0-22,0)
<i>p</i> değeri	0,002	<0,001	0,014

**Tablo 10.** Yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması.

Gruplar	<i>p</i> değeri		
	Granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı	Yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma zamanı	Yara alanının tam kapanma zamanı
1-2	1,000	1,000	1,000
1-3	1,000	0,167	1,000
1-4	1,000	0,308	1,000
1-5	1,000	1,000	1,000
1-6	1,000	0,318	1,000
1-7	1,000	0,002	0,025
1-8	1,000	0,006	1,000
1-9	1,000	0,015	1,000
1-10	1,000	0,000	1,000
2-3	0,277	0,179	1,000
2-4	0,033	0,329	1,000
2-5	1,000	1,000	1,000
2-6	0,716	0,339	1,000
2-7	0,716	0,002	0,055
2-8	1,000	0,007	1,000
2-9	1,000	0,016	1,000
2-10	1,000	0,000	1,000
3-4	1,000	1,000	1,000
3-5	0,095	0,274	1,000
3-6	1,000	1,000	1,000
3-7	1,000	1,000	1,000
3-8	1,000	1,000	1,000
3-9	1,000	1,000	1,000
3-10	1,000	1,000	1,000
4-5	0,009	0,490	1,000
4-6	1,000	1,000	1,000
4-7	1,000	1,000	1,000
4-8	1,000	1,000	1,000
4-9	1,000	1,000	1,000
4-10	0,454	0,719	1,000
5-6	0,272	0,506	1,000
5-7	0,272	0,004	0,253
5-8	1,000	0,012	1,000
5-9	1,000	0,027	1,000
5-10	1,000	0,000	1,000
6-7	1,000	1,000	1,000
6-8	1,000	1,000	1,000
6-9	1,000	1,000	1,000
6-10	1,000	0,698	1,000
7-8	1,000	1,000	0,497
7-9	1,000	1,000	0,374
7-10	1,000	1,000	0,728
8-9	1,000	1,000	1,000
8-10	1,000	1,000	1,000
9-10	1,000	1,000	1,000

#### 4.2. Planimetri

Çalışmanın, 0. günü olan eksizyonel yara oluşumu esnasında belirtilen anestezi protokolü, aynı şekilde 7., 14. ve 21. günlerde de uygulandı. Tüm gruplardaki deneklerin her birinin sağ tarafında oluşturulan yara alanı özel işaretleme kalemiyle,

steril bir parça şeffaf asetat üzerine çizildi. Çizilen alan içerisinde kalan kısım “total yara alanı” olarak belirlendi. Bir sonraki aşamada ise epitel dokunun ilerleyen kenarındaki sınır, araştırmacı tarafından tekrardan çizildi. Çizilen bu kısım ise “iyileşmemiş yara alanı” olarak belirlendi. Son olarak çizimler şeffaf asetat kağıtlarından, üzerinde 1x1 mm’ lik küçük ve bunların oluşturduğu 5x5 mm’ lik büyük karelerden oluşan milimetrik ölçüm kağıdına birebir ölçülerde aktarıldı. Bu alanların mm<sup>2</sup> cinsinden belirlenmesiyle planimetri Hakçahan Can tarafından uygulandı.

Total yara iyileşme yüzdesi, Swaim et al. (1993)’ ın çalışmasında (aktaran Gul, Topal, Cangul, & Yanık, 2008) belirtilen formülle hesaplandı.

Tüm grupların 7., 14. ve 21. günlerdeki iyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesinin ortalama değerleri Tablo 11’ de, Medyan (min-maks) değerleri ve ikili karşılaştırılması ise Tablo 12 ve 13’ te verilmiştir.

Yapılan istatistiksel incelemelerde; deneklere ait yara alanlarına uygulanan planimetri sonrası elde edilen verilerden, gruplar içinde 7. , 14. ve 21. günler arasındaki istatistiki farkın daha yüksek anlama sahip olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). İyileşmemiş yara alanının 7. günden 21. güne doğru azalma gösterdiği (Tablo 12) , ayrıca total yara iyileşme yüzdesinin de (Tablo 13) aynı oranda arttığı görüldü. İstatistiki farkın en fazla gözlemlendiği gün 7. gün olarak belirlendi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 12 ve 13).

İyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesinin, gruplar arası yapılan istatistiksel ikili karşılaştırmaları gün bazında incelendiğinde; 7. günde %5’lik *Aloe vera* grubu (Grup 9), %0,1- 0,25- 0,5 ve 1 *Aloe vera* gruplarına (sırasıyla grup 4, 5, 6 ve 7) göre önemli ölçüde farklı idi ( $p < 0,05$ ). Grup 5 yani %0,25’ lik *Aloe vera* grubu ile %2,5’ luk *Aloe vera* grubu (Grup 8) arasındaki fark, istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 14).

Çalışmanın gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmalarında 14. günde iyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesinin tüm gruplarda oldukça azalmış olduğu görüldü ( $p = 0,024$ ) (Tablo 12 ve 13). Gruplar arasında fark olmasına rağmen, yapılan ikili karşılaştırmalarda işlem etkisi anlamlı farklılık oluşturacak kadar çok etkili değildi.

21. gün değerleri incelendiğinde ise; gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p= 0,069$ ) (Tablo 12 ve 13).

**Tablo 11.** Tüm gruplara ait iyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesinin 7., 14. ve 21. günlerdeki ortalama değerleri.

Grup	0.gün		7.gün		14.gün		21.gün	
	Yara Alanı (mm <sup>2</sup> )	İyileşme Yüzdesi (%)	İyileşmemiş Yara Alanı $\pm$ SD (mm <sup>2</sup> )	İyileşme Yüzdesi (%)	İyileşmemiş Yara Alanı $\pm$ SD (mm <sup>2</sup> )	İyileşme Yüzdesi (%)	İyileşmemiş Yara Alanı $\pm$ SD (mm <sup>2</sup> )	İyileşme Yüzdesi (%)
1 (Kontrol)	400	0	272 $\pm$ 75,22	32 $\pm$ 18,80	27,5 $\pm$ 16,33	93,12 $\pm$ 4,08	3,25 $\pm$ 3,05	99,18 $\pm$ 0,76
2 (Madecassol®)	400	0	273,62 $\pm$ 57,32	31,59 $\pm$ 14,33	16,87 $\pm$ 9,37	95,78 $\pm$ 2,34	1,87 $\pm$ 2,23	99,53 $\pm$ 0,55
3 (CarraVet®)	400	0	229,62 $\pm$ 56,43	45,40 $\pm$ 10,44	17,62 $\pm$ 8,10	95,59 $\pm$ 2,02	2,18 $\pm$ 2,87	99,45 $\pm$ 0,71
4 (%0,1 Aloe vera)	400	0	195,25 $\pm$ 57,30	51,18 $\pm$ 14,32	11,37 $\pm$ 8,36	97,15 $\pm$ 2,09	0,12 $\pm$ 0,35	99,96 $\pm$ 0,08
5 (%0,25 Aloe vera)	400	0	167,06 $\pm$ 35,08	58,23 $\pm$ 8,77	14 $\pm$ 4,84	96,50 $\pm$ 1,21	0,37 $\pm$ 1,06	99,90 $\pm$ 0,26
6 (%0,5 Aloe vera)	400	0	173,12 $\pm$ 59,53	56,71 $\pm$ 14,88	12,50 $\pm$ 10,73	96,87 $\pm$ 2,68	2,50 $\pm$ 4,89	99,37 $\pm$ 1,22
7 (%1 Aloe vera)	400	0	182,62 $\pm$ 105,14	53,96 $\pm$ 26,13	11,62 $\pm$ 13,27	97,09 $\pm$ 3,31	0	100 $\pm$ 0
8 (%2,5 Aloe vera)	400	0	287 $\pm$ 26,72	28,25 $\pm$ 6,68	24,37 $\pm$ 12,69	93,90 $\pm$ 3,17	1,37 $\pm$ 2,44	99,65 $\pm$ 0,61
9 (%5 Aloe vera)	400	0	345,87 $\pm$ 68,75	14,66 $\pm$ 16,80	30,62 $\pm$ 15,35	92,34 $\pm$ 3,83	0,87 $\pm$ 1,80	99,78 $\pm$ 0,45
10 (%10 Aloe vera)	400	0	273,75 $\pm$ 60,27	31,56 $\pm$ 15,06	24,87 $\pm$ 15,48	93,78 $\pm$ 3,87	1,62 $\pm$ 2,50	99,59 $\pm$ 0,62



**Tablo 12.** İyileşmemiş yara alanının gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	İyileşmemiş Yara Alanı			İkili Karşılaştırmalar			
	7.gün	14.gün	21.gün	p değeri	7. -14.gün	7. - 21.gün	14.- 21.gün
1 (Kontrol)	Medyan (min-maks) 251,0 (196,0-398,0)	26,5 (5,0-53,0)	3,0 (0,0-9,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
2 (Madecassol®)	Medyan (min-maks) 258,0 (208,0-376,0)	17,5 (5,0-35,0)	1,0 (0,0-5,0)	<0,001	0,012	0,012	0,018
3 (CarraVet®)	Medyan (min-maks) 215,0 (142,0-325,0)	15,5 (8,0-34,0)	1,0 (0,0-8,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
4 (%0,1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 191,5 (121,0-283,0)	9,0 (4,0-28,0)	0,0 (0,0-1,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
5 (%0,25 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 158,0 (129,0-232,0)	14,0 (8,0-21,0)	0,0 (0,0-3,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
6 (%0,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 189,0 (47,0-227,0)	9,0 (0,0-31,0)	0,0 (0,0-13,0)	<0,001	0,012	0,012	0,017
7 (%1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 154,5 (76,0-349,0)	6,0 (0,0-39,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,001	0,012	0,012	0,012
8 (%2,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 290,5 (250,0-322,0)	22,5 (7,0-44,0)	0,0 (0,0-7,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
9 (%5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 385,0 (207,0-397,0)	34,0 (4,0-47,0)	0,0 (0,0-5,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
10 (%10 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks) 249,0 (217,0-384,0)	20,5 (9,0-56,0)	0,0 (0,0-6,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
<b>p değeri (Gruplar arası)</b>	<0,001*	0,024*	0,069				

\* İkili karşılaştırmalar için Tablo 14' e bakınız.

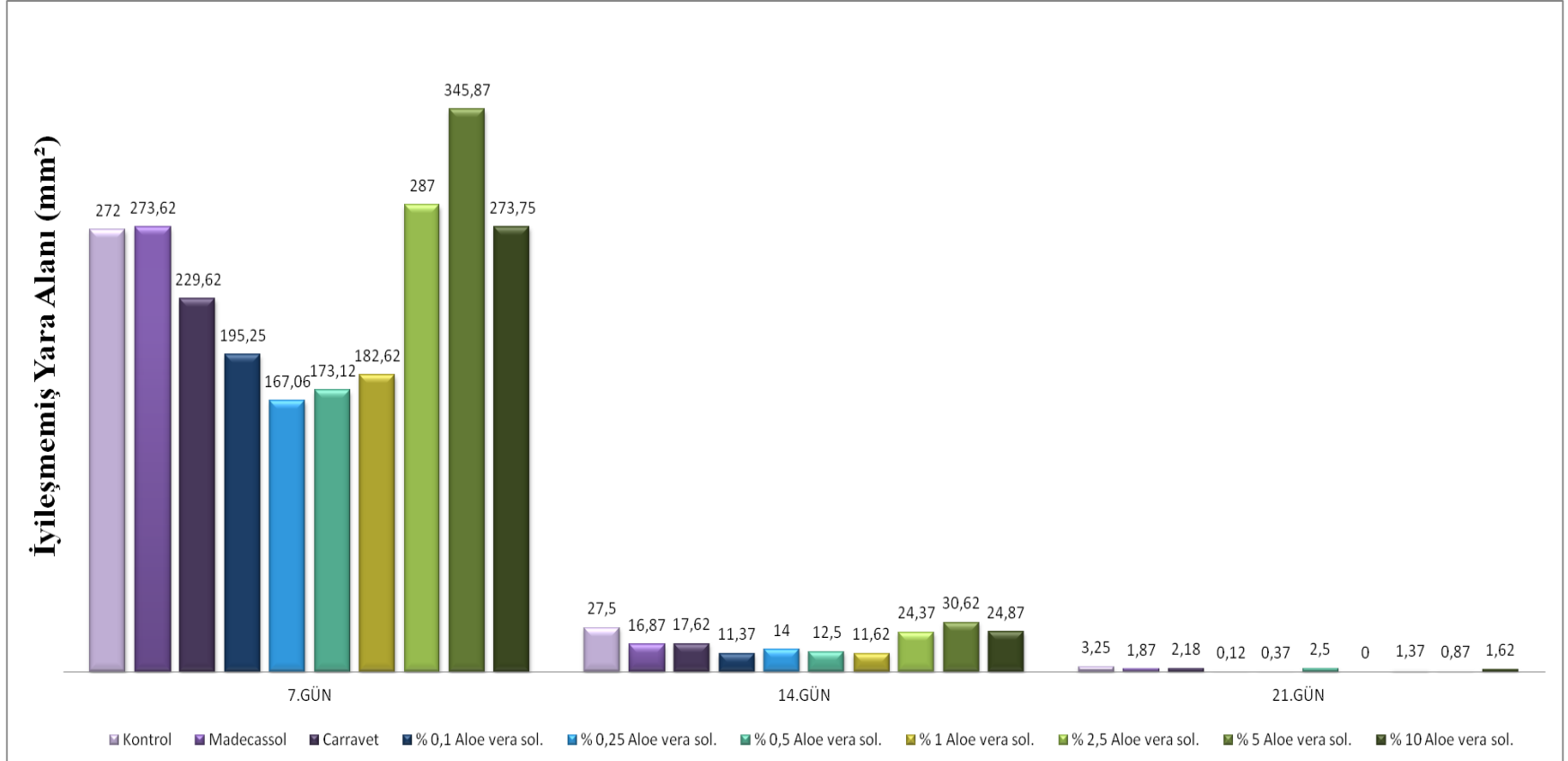
**Tablo 13.** Total yara iyileşme yüzdesinin gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.

Grup		Total Yara İyileşme Yüzdesi			İkili Karşılaştırmalar			
		7.gün	14.gün	21.gün	p değeri	7. - 14.gün	7. -21.gün	14. -21.gün
<b>1</b> (Kontrol)	Medyan (min- maks)	37,3 (0,5-51,0)	93,4 (86,8-98,8)	99,3 (97,8-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>2</b> (Madecassol®)	Medyan (min- maks)	35,5 (6,0-48,0)	95,6 (91,3-98,8)	99,8 (98,8-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,018
<b>3</b> (CarraVet®)	Medyan (min- maks)	46,3 (31,3-64,5)	96,1 (91,5-98,0)	99,8 (98,0-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>4</b> (%0,1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	52,1 (29,3-69,8)	97,8 (93,0-99,0)	100,0 (99,8-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>5</b> (%0,25 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	60,5 (42,0-67,8)	96,5 (94,8-98,0)	100,0 (99,3-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>6</b> (%0,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	52,8 (43,3-88,3)	97,8 (92,3-100,0)	100,0 (96,8-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,017
<b>7</b> (%1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	59,9 (12,8-81,0)	98,5 (90,3-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	<b>0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>8</b> (%2,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	27,4 (19,5-37,5)	94,4 (89,0-98,3)	100,0 (98,3-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>9</b> (%5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	8,3 (0,8-48,3)	91,5 (88,3-99,0)	100,0 (98,8-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>10</b> (%10 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min- maks)	37,8 (4,0-45,8)	94,9 (86,0-97,8)	100,0 (98,5-100,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,012	0,012	0,012
<b>p değeri (Gruplar arası)</b>		<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,024*</b>	<b>0,069</b>				

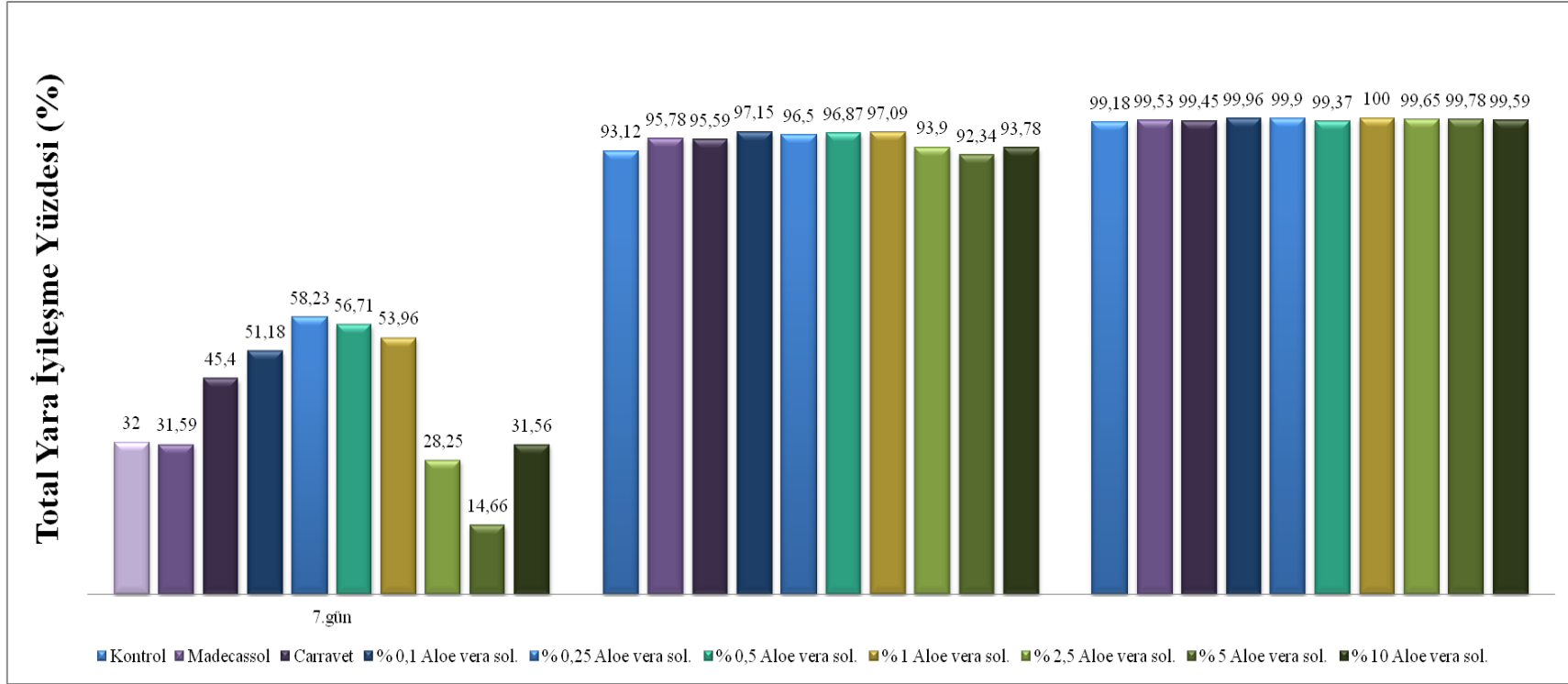
\* İkili karşılaştırmalar için Tablo 14' e bakınız.

**Tablo 14.** İyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesi bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.

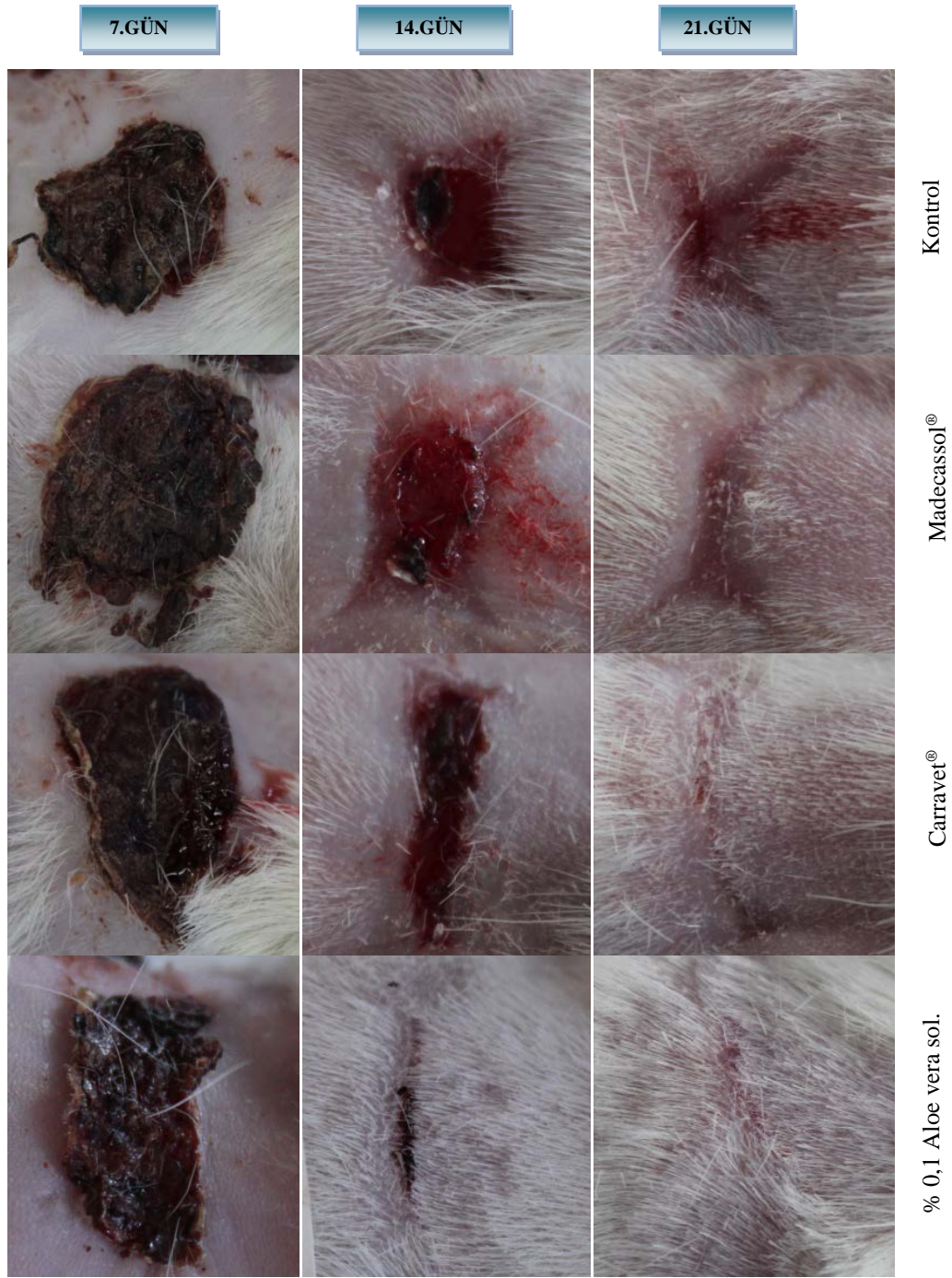
Gruplar	<i>p</i> değeri			
	İyileşmemiş Yara Alanı		Total Yara İyileşme Yüzdesi	
	7. gün	14. gün	7.gün	14.gün
1-2	1,000	1,000	1,000	1,000
1-3	1,000	1,000	1,000	1,000
1-4	1,000	0,748	1,000	0,748
1-5	0,322	1,000	0,273	1,000
1-6	0,973	1,000	0,867	1,000
1-7	1,000	0,770	1,000	0,770
1-8	1,000	1,000	1,000	1,000
1-9	1,000	1,000	1,000	1,000
1-10	1,000	1,000	1,000	1,000
2-3	1,000	1,000	1,000	1,000
2-4	1,000	1,000	1,000	1,000
2-5	0,157	1,000	0,127	1,000
2-6	0,516	1,000	0,442	1,000
2-7	0,959	1,000	0,932	1,000
2-8	1,000	1,000	1,000	1,000
2-9	1,000	1,000	1,000	1,000
2-10	1,000	1,000	1,000	1,000
3-4	1,000	1,000	1,000	1,000
3-5	1,000	1,000	1,000	1,000
3-6	1,000	1,000	1,000	1,000
3-7	1,000	1,000	1,000	1,000
3-8	1,000	1,000	1,000	1,000
3-9	0,476	1,000	0,224	1,000
3-10	1,000	1,000	1,000	1,000
4-5	1,000	1,000	1,000	1,000
4-6	1,000	1,000	1,000	1,000
4-7	1,000	1,000	1,000	1,000
4-8	0,435	1,000	0,349	1,000
4-9	0,032	0,225	0,035	0,255
4-10	1,000	1,000	1,000	1,000
5-6	1,000	1,000	1,000	1,000
5-7	1,000	1,000	1,000	1,000
5-8	0,023	1,000	0,016	1,000
5-9	0,001	1,000	0,001	1,000
5-10	0,160	1,000	0,130	1,000
6-7	1,000	1,000	1,000	1,000
6-8	0,091	1,000	0,068	1,000
6-9	0,005	0,555	0,005	0,555
6-10	0,524	1,000	0,449	1,000
7-8	0,189	1,000	0,165	1,000
7-9	0,011	0,264	0,014	0,264
7-10	0,973	1,000	0,945	1,000
8-9	1,000	1,000	1,000	1,000
8-10	1,000	1,000	1,000	1,000
9-10	1,000	1,000	1,000	1,000



Şekil 21. Tüm gruplardaki iyileşmemiş yara alanlarının ortalama değerlerinin (mm<sup>2</sup>) 7., 14. ve 21. günlerdeki seviyeleri.



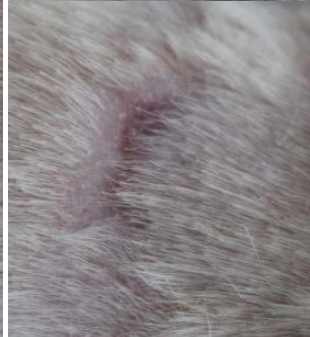
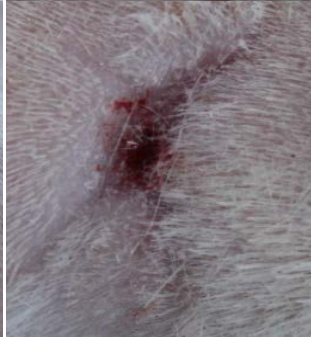
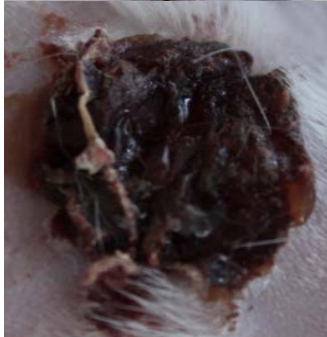
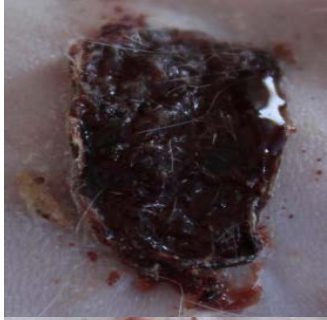
Şekil 22. Tüm gruplardaki total yara iyileşme yüzde değerlerinin (%) 7., 14. ve 21. günlerdeki seviyeleri.



7.GÜN

14.GÜN

21.GÜN

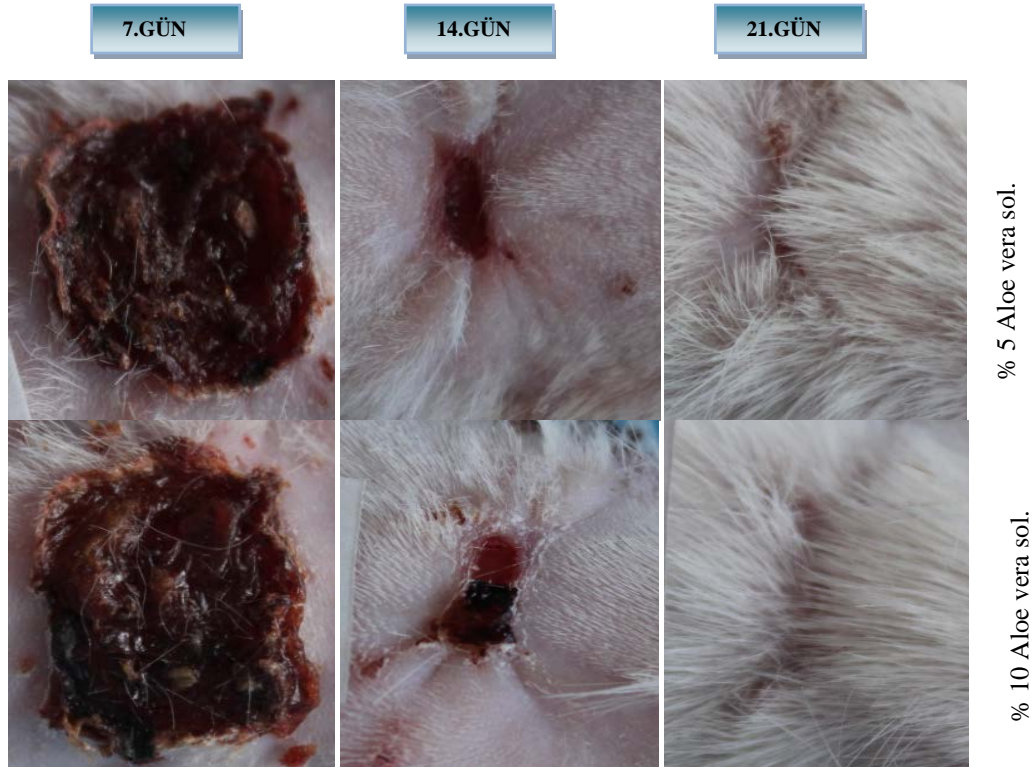


% 0,25 Aloe vera sol.

% 0,5 Aloe vera sol.

% 1 Aloe vera sol.

% 2,5 Aloe vera sol.



**Şekil 23.** Tüm gruplara ait sağ tarafta oluşturulmuş yaraların 7., 14. Ve 21. günlerdeki (soldan sağa) yara iyileşme süreci.

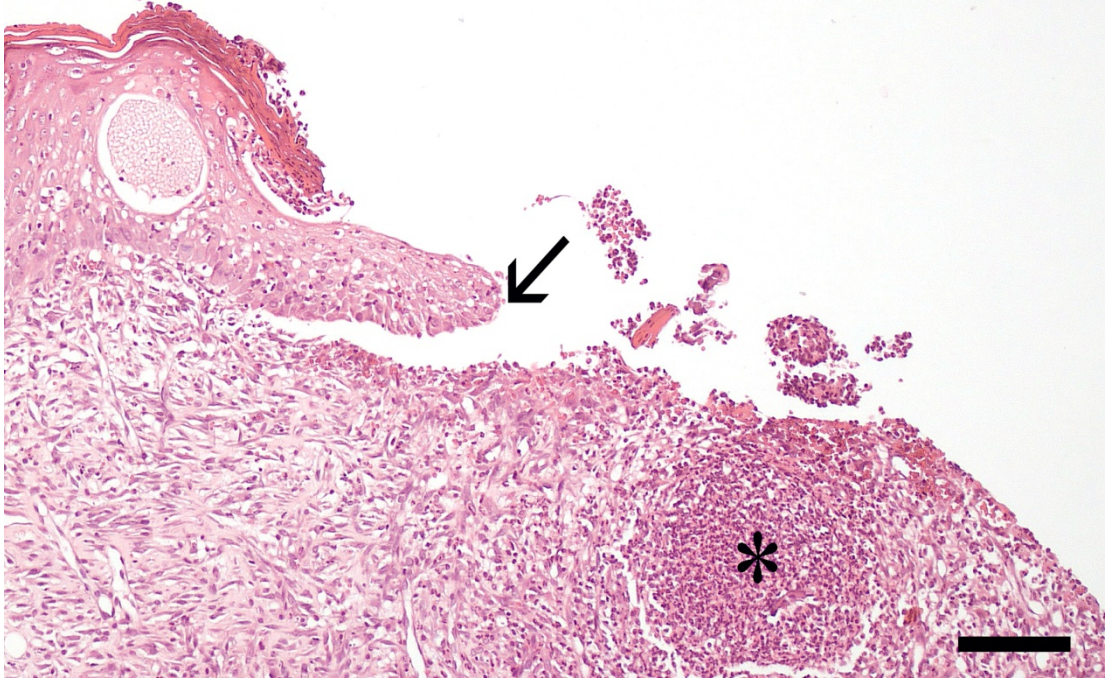
### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Yara iyileşmesinin histopatolojik açıdan değerlendirilmesinde; haftalar içerisindeki yangı hücresi sayıları ve damar sayıları kullanıldı. Yangı hücreleri hematoxilen-eozin ile boyanan preparatlarda toplam dört alanda skorlama yöntemiyle belirlenirken, damar sayılarının ortaya konulmasında immunohistokimya yönteminden yararlanıldı.

#### 4.3.1. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm gruplardaki deneklerde yara oluşturulan alanda damarlarda hiperemi, ödem ve bölgeye yangı hücresi infiltrasyonu ile karakterize olan yangı gelişimi gözlemlendi. Şekil 24 'te *Aloe vera* uygulanan deneklerden birinde 7. günde epidermis-yara alanı geçiş bölgesindeki yangı gösterilmektedir.

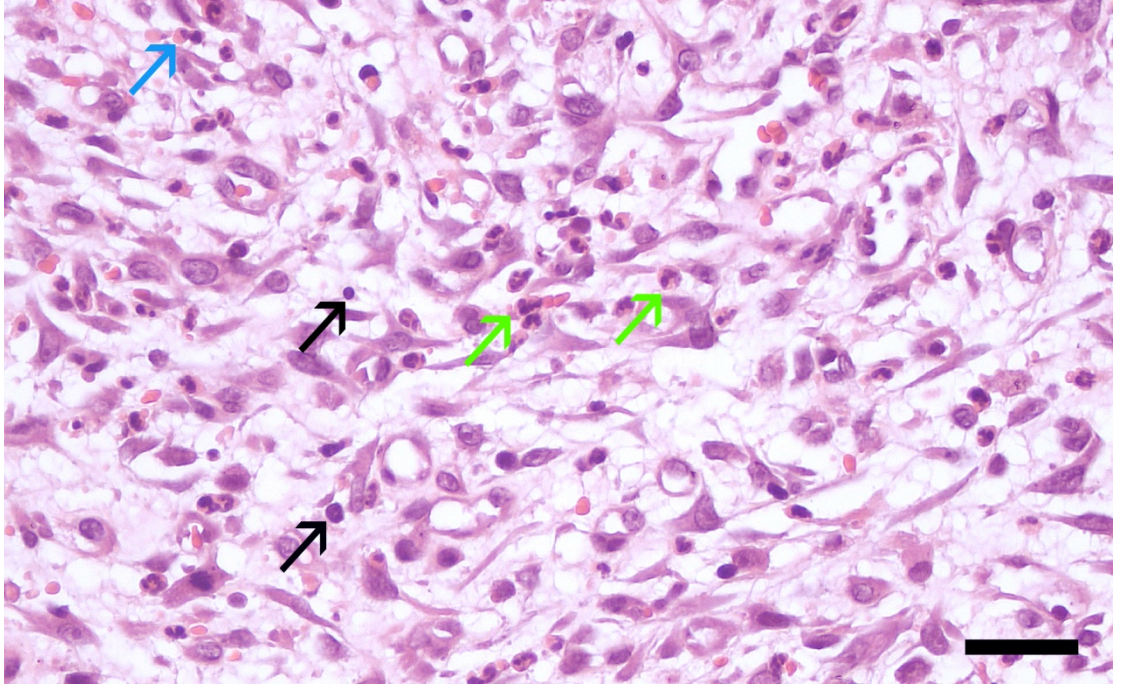




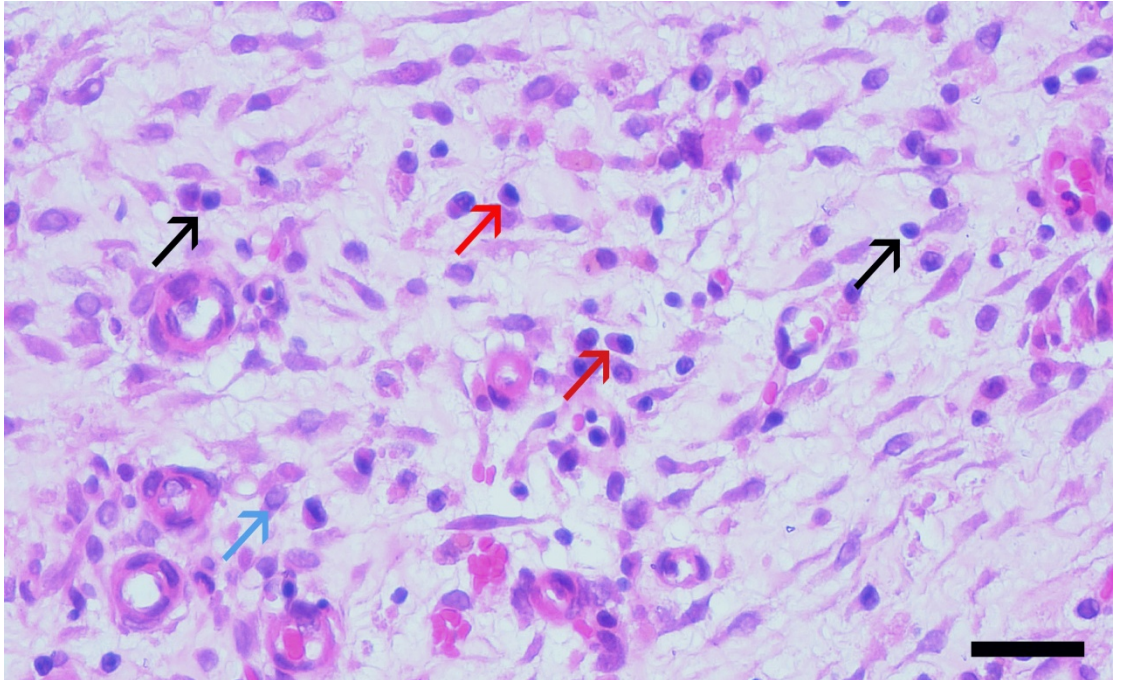
**Şekil 24.** Beşinci grupta (%0,25 *Aloe vera*) yer alan bir hayvanda 7. günde yangı hücresi infiltrasyonu. Resmin sol tarafında epidermis sağlam ve ok epidermis'in sonlandığı noktayı göstermekte. Resmin sağ tarafında ise epidermis yok ve yara alanı gözlenmekte. Yara alanının hemen altında yer alan dermis' te yangı hücresi infiltrasyonu şekillendiği görülmektedir. \*işareti ile gösterilen alanda yangı hücresi infiltrasyonu çok yoğun şekildedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 µm

Yangı hücrelerinin karakteri tüm gruplarda zaman içerisinde değişim gösterdi. Yedinci günde yangı hücresi olarak nötrofillerle birlikte lenfosit ve plazma hücreleri gözlenirken (Şekil 25), özellikle 14. ve 21. günlerde alınan biyopsilerde yara alanına yakın alanlar hariç olmak üzere tamama yakını lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan mononükleer yangı hücresi infiltrasyonları belirlendi (Şekil 26). Kanama olan alanlarda hemosiderinofajların varlığı dikkati çekti.

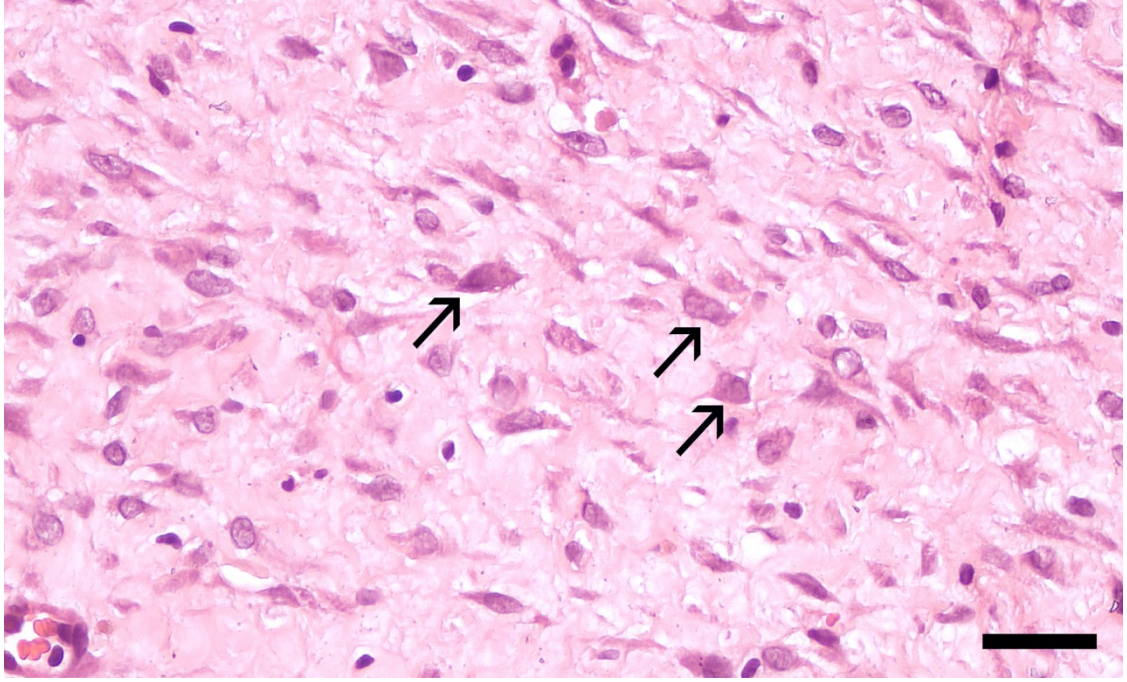
Yara iyileşmesinin göstergesi olarak dermis bölgesinde genç fibroblastlarla karakterize bağdoku oluşumu gözlemlendi. Genç fibroblastların olgun fibrositlerden farklı olarak çekirdeklerinin büyük ve daha yuvarlak yapıda olduğu, çekirdeğin ökromatik özellik gösterdiği dikkati çekti. Şekil 27' de beşinci grupta (%0,25 *Aloe vera*) yer alan deneklerden birinde 14. günde genç bağdokunun göstergesi olan fibroblastlar gösterilmektedir.



**Şekil 25.** Beşinci grupta (%0,25 *Aloe vera*) yer alan bir hayvanda yedinci günde yangı hücresi olarak ağırlıklı nötrofillerle (yeşil ok) birlikte lenfosit (siyah ok) ve plazma hücreleri (mavi ok) gözlenmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 µm

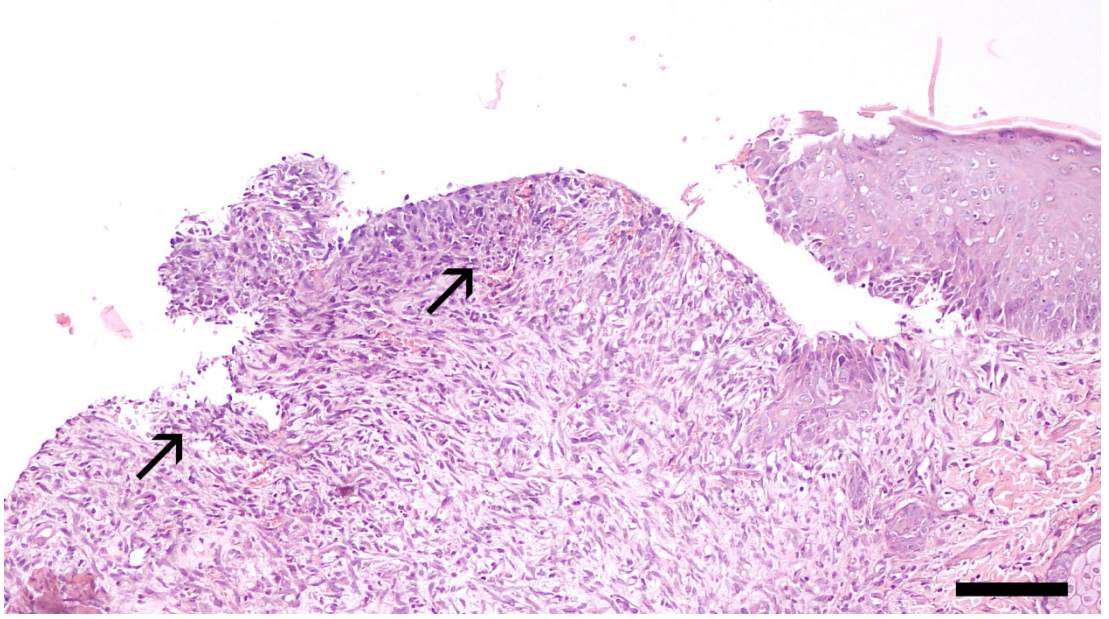


**Şekil 26.** Dördüncü grupta (%0,1 *Aloe vera*) yer alan bir hayvanda özellikle 14. ve 21. günlerde alınan biyopsilerde yara alanına yakın alanlar hariç olmak üzere yangı hücrelerinin tamamı lenfosit (siyah ok), plazma hücreleri (kırmızı ok) ve makrofajlardan (mavi ok) oluşmaktadır. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 µm

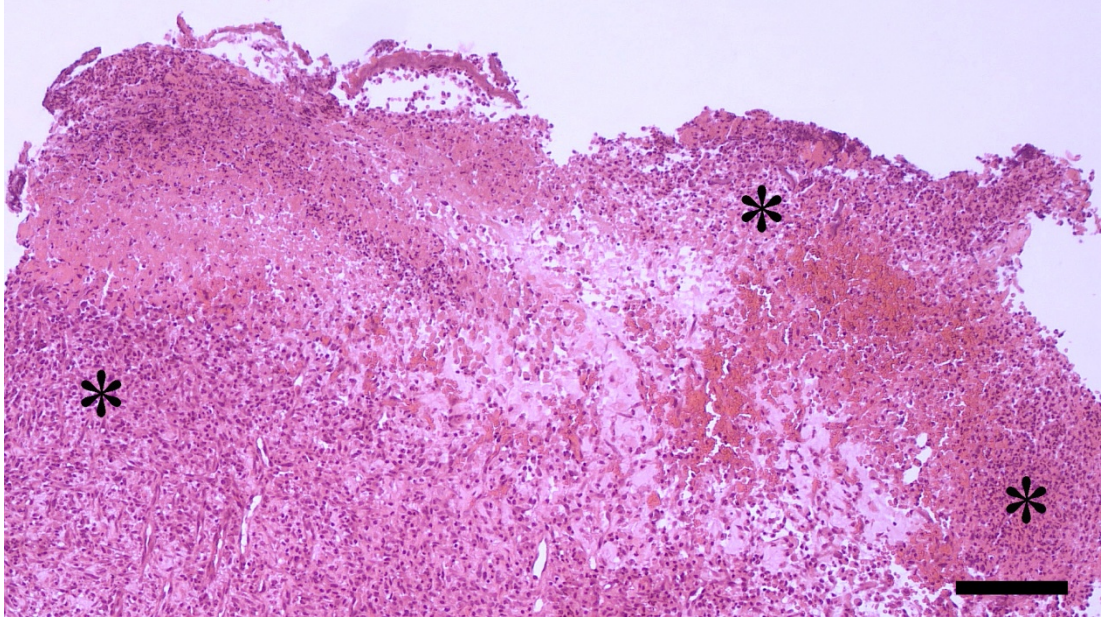


**Şekil 27.** Beşinci grupta (%0,25 *Aloe vera*) yer alan hayvanlardan birinde 14. günde oluşan genç bağdokunun göstergesi fibroblastlar (siyah ok) görülmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 µm

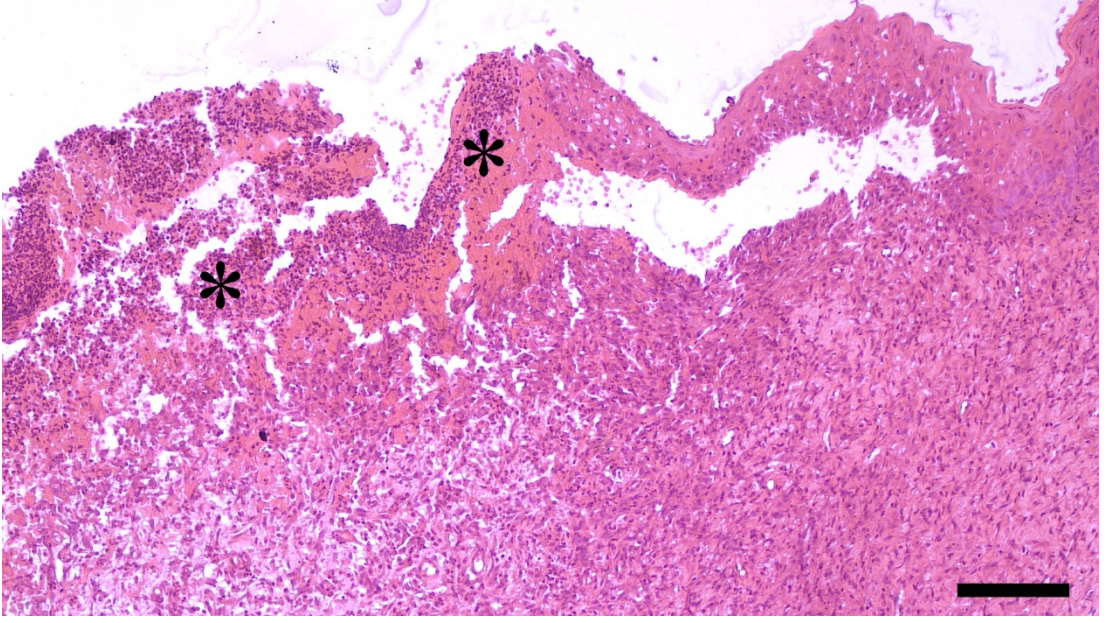
Yangı hücresi skorları Tablo 15' te, gruplar arası karşılaştırmalar ise Tablo 17' de verilmektedir. Yangı hücresi skoru *Aloe vera* uygulanan hayvanlarda (Grup 4- 10) Madecassol® uygulanan grup (Grup 2) ve Carravet® uygulanan grupla (Grup 3) kıyaslandığında daha düşük olarak belirlendi. Şekil 28' de 7. günde epidermis-ülser alan geçişi görülmekte olup, yangının son derece sınırlı olduğu gözlenmektedir. Şekil 29' de ise Carravet® uygulanan denekte ve Şekil 30' da Madecassol® uygulanan denekte yine 7. günde yara alanındaki şiddetli yangı görülmektedir. İstatistik değerlendirmede *Aloe vera* uygulanan hayvanlarla (Grup 4- 10) kontrol grubundaki (Grup 1), Madecassol® uygulanan gruptaki (Grup 2) ve Carravet® uygulanan gruptaki (Grup 3) hayvanlar arasında değişen derecelerde fark bulunmuştur. Öte yandan *Aloe vera* uygulanan gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde özellikle %0,25 ile %10 yoğunluk arasında (Grup 5-10) *Aloe vera* konsantrasyonunun yangı hücresi skorunu belirgin derecede etkilemediği gözlenmiştir.



**Şekil 28.** Dördüncü grupta (%0,1 *Aloe vera*) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte epidermis-yara alanı geçişinde sınırlı yangı hücresi infiltrasyonu (oklar) görülmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160  $\mu\text{m}$ .



**Şekil 29.** Üçüncü grupta (Carravet® uygulaması) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte yara alanında şiddetli yangı hücresi infiltrasyonu (\*) gözlenmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160  $\mu\text{m}$ .



**Şekil 30.** İkinci grupta (Madecazol® uygulaması) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte yara alanında şiddetli yangı hücresi infiltrasyonu (\*) gözleniyor. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 µm.

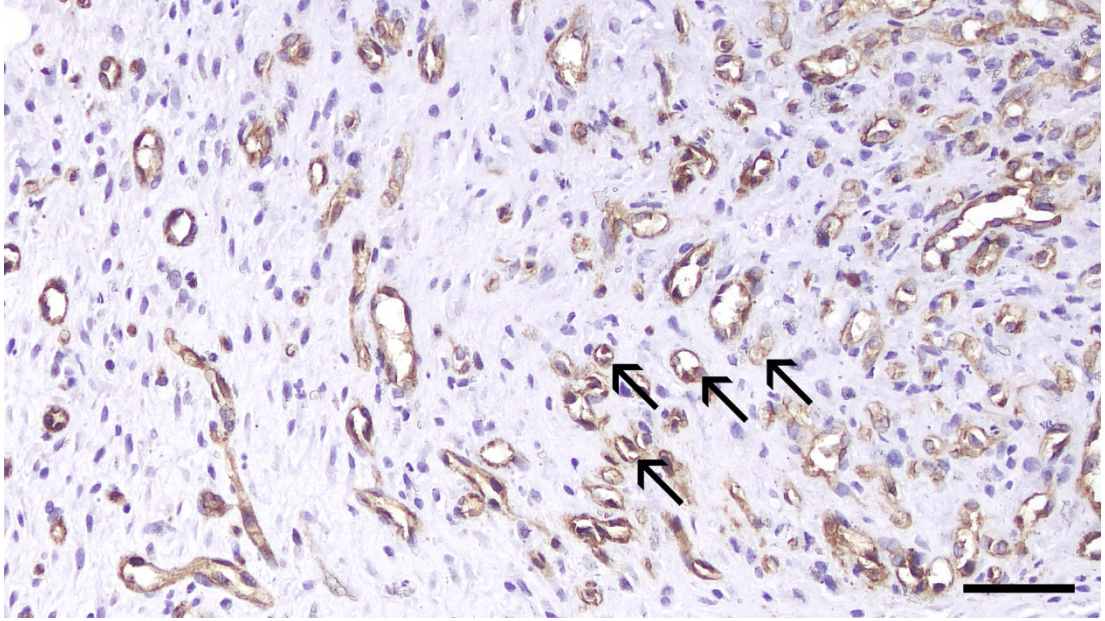
**Tablo 15.** Yangı hücresi skorunun gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	Nötrofil Skoru			p değeri	İkili Karşılaştırmalar* p değeri			
	7.gün	14.gün	21.gün		7.- 14.gün	7.- 21.gün	14.- 21.gün	
1 (Kontrol)	Medyan (min-maks)	13,0 (11,0-14,0)	11,0 (6,0-12,0)	9,5 (5,0-15,0)	<b>0,005</b>	0,011	0,028	0,156
2 (Madecassol®)	Medyan (min-maks)	13,0 (11,0-15,0)	11,0 (10,0-13,0)	8,0 (6,0-10,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,016	0,011	0,011
3 (CarraVet®)	Medyan (min-maks)	13,0 (10,0-16,0)	12,5 (8,0-16,0)	8,0 (6,0-12,0)	<b>0,002</b>	0,414	0,017	0,011
4 (%0,1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	6,5 (5,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-5,0)	<b>0,002</b>	0,047	0,011	0,038
5 (%0,25 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	8,5 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-9,0)	4,5 (4,0-6,0)	<b>0,002</b>	0,041	0,012	0,027
6 (%0,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	9,0 (6,0-11,0)	6,0 (5,0-9,0)	5,0 (4,0-6,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,011	0,011	0,014
7 (%1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	8,0 (7,0-8,0)	7,0 (5,0-9,0)	5,0 (4,0-7,0)	<b>0,006</b>	0,163	0,011	0,028
8 (%2,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	11,0 (8,0-12,0)	9,0 (7,0-12,0)	7,0 (6,0-9,0)	<b>0,001</b>	0,068	0,011	0,011
9 (%5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	8,0 (5,0-9,0)	8,0 (5,0-10,0)	5,5 (4,0-7,0)	<b>0,003</b>	0,480	0,016	0,018
10 (%10 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	8,5 (6,0-12,0)	7,5 (5,0-11,0)	5,0 (5,0-7,0)	<b>0,001</b>	0,040	0,011	0,016
<b>p değeri (Gruplar arası)</b>		<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>				

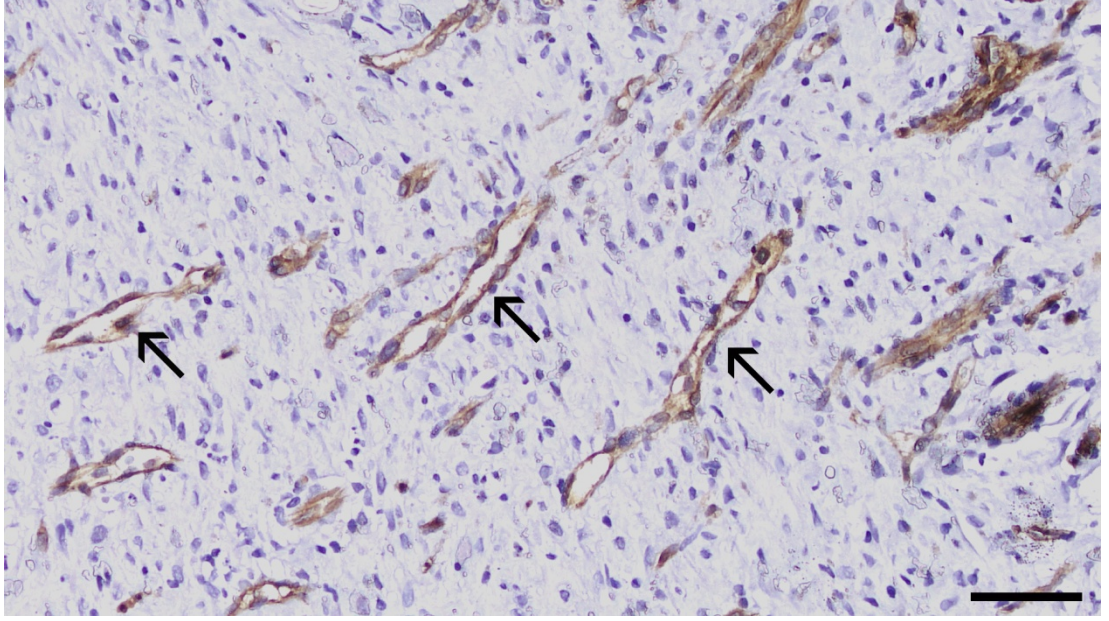
\*İkili karşılaştırmalar için Tablo 17' ye bakınız.

#### 4.3.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmada damarların gösterilmesi için immunohistokimya yöntemine başvuruldu. Bunun için anti- CD31 ile boyanmış kesitlerde damar sayısı değerlendirildi. Tüm gruplarda 7. günde damarların tamamının çok küçük lümenine sahip oldukları ve lümenlerinde çoğu kez eritrosit bulunmadığı (Şekil 31) gözlenirken, 14. ve 21. günlerde damarların daha büyük oldukları ve geniş bir lümenine sahip oldukları belirlendi (Şekil 32).



**Şekil 31.** Dokuzuncu grupta (%5 *Aloe vera*) yer alan bir denekte 7. günde alınmış bu biyopside gözlenen damarların (oklar) tamamının lümenleri çok dar ve genellikle içerisinde eritrosit yer almamaktadır. İmmunohistokimyasal boyama, DAB kromojen, çubuk: 80 µm.



**Şekil 32.** Aynı hayvandan 21. günde alınan biyopsi örneğinde ise damarların (oklar) büyük ve lümenlerinin geniş olduğu görülmektedir. İmmunohistokimyasal boyama, DAB kromojen, çubuk: 80 µm.

Dört alanda sayılan CD31+ hücre sayıları Tablo 16’ da istatistik değerlendirme sonucu grupların karşılaştırılması ise Tablo 17’ de gösterilmiştir. CD31+ hücre sayısı hafta bazında tüm gruplarda sayıca azalma gösterdi. Bu azalma, dördüncü grup (%0,25 *Aloe vera*) ve 10. grubun (%10 *Aloe vera*) 14-21. gün değerleri hariç tüm gruplarda ve haftalar içerisinde istatistiki açıdan önemli bulundu.

Kontrol grubundaki (Grup 1), Madecassol® uygulanan gruptaki (Grup 2) ve Carravet® uygulanan gruptaki (Grup 3) CD31+ hücre sayıları, *Aloe vera* uygulanan gruplardakinden (Grup 4-10) daha düşüktü ve ilk üç grubun kendi arasındaki kıyaslamasında gruplar arasında fark gözlenmedi. *Aloe vera* uygulanan hayvanlarda (Grup 4-10) ise ilk üç gruba göre daha yüksek CD31+ hücre sayılarına rastlandı. Bazı gruplar arasında ve bazı günlerde bu farklar istatistiki açıdan da önemliydi. *Aloe vera* grupları kendi aralarında solüsyon yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde ise toplam yangı hücresi skorunda olana benzer şekilde özellikle %0,25-%10 arasındaki yoğunluğun (Grup 5-10) CD31+ hücre sayısı üzerinde belirgin bir fark yaratmadığı görüldü.



**Tablo 16.** CD31+ hücre sayıları toplamının gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	CD31+ Hücre Sayısı			p değeri	İkili Karşılaştırmalar* p değeri			
	7.gün	14.gün	21.gün		7.- 14.gün	7.- 21.gün	14.- 21.gün	
<b>1</b> (Kontrol)	Medyan (min-maks)	88,5 (60,0-139,0)	54,5 (33,0-81,0)	38,0 (25,0-72,0)	0,001	0,012	0,012	0,161
<b>2</b> (Madecassol®)	Medyan (min-maks)	68,5 (46,0-85,0)	56,5 (43,0-64,0)	37,0 (23,0-56,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
<b>3</b> (CarraVet®)	Medyan (min-maks)	79,5 (57,0-88,0)	44,5 (30,0-94,0)	33,0 (20,0-44,0)	0,003	0,043	0,012	0,050
<b>4</b> (%0,1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	91,0 (49,0-146,0)	67,0 (53,0-89,0)	52,0 (32,0-145,0)	0,325	-	-	-
<b>5</b> (%0,25 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	117,5 (75,0-202,0)	83,5 (67,0-96,0)	61,5 (42,0-82,0)	0,001	0,012	0,012	0,017
<b>6</b> (%0,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	135,0 (91,0-194,0)	93,0 (65,0-104,0)	66,0 (36,0-81,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
<b>7</b> (%1 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	183,0 (145,0-272,0)	125,0 (83,0-159,0)	78,5 (51,0-159,0)	0,001	0,012	0,012	0,036
<b>8</b> (%2,5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	232,5 (193,0-273,0)	138,5 (107,0-253,0)	109,5 (74,0-130,0)	<0,001	0,012	0,012	0,012
<b>9</b> (%5 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	189,5 (150,0-214,0)	127,5 (98,0-159,0)	99,0 (73,0-130,0)	0,001	0,012	0,012	0,050
<b>10</b> (%10 <i>Aloe vera</i> )	Medyan (min-maks)	217,0 (132,0-264,0)	152,5 (119,0-252,0)	126,0 (80,0-196,0)	0,005	0,025	0,012	0,069
<b>p değeri</b> (Gruplar arası)		<0,001*	<0,001*	<0,001*				

\*İkili karşılaştırmalar için Tablo 17' ye bakınız.

**Tablo 17.** Yangı hücreleri skoru ve CD31+ hücre sayısı toplamı bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.

Gruplar	<i>p</i> değeri					
	Yangı Hücreleri Skoru			CD31+ Hücre Sayısı Toplamı		
	7. gün	14. gün	21.gün	7.gün	14.gün	21.gün
1-2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1-3	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1-4	0,000	0,001	0,000	1,000	1,000	1,000
1-5	0,138	0,508	0,009	1,000	1,000	1,000
1-6	0,153	0,050	0,018	1,000	1,000	1,000
1-7	0,005	0,365	0,016	0,186	0,020	0,243
1-8	1,000	1,000	1,000	0,002	0,001	0,009
1-9	0,006	1,000	0,192	0,144	0,007	0,021
1-10	0,287	1,000	1,000	0,032	0,000	0,001
2-3	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
2-4	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000
2-5	0,090	0,065	0,027	1,000	1,000	1,000
2-6	0,100	0,004	0,052	0,228	1,000	1,000
2-7	0,003	0,044	0,045	0,002	0,017	0,132
2-8	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,004
2-9	0,003	0,532	0,461	0,002	0,006	0,010
2-10	0,192	0,259	0,698	0,000	0,000	0,000
3-4	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000
3-5	1,000	0,050	0,025	1,000	1,000	0,904
3-6	0,297	0,003	0,049	0,600	1,000	1,000
3-7	0,013	0,033	0,043	0,009	0,015	0,019
3-8	1,000	1,000	1,000	0,000	0,000	0,000
3-9	0,013	0,428	0,440	0,007	0,005	0,001
3-10	0,534	0,205	0,668	0,001	0,000	0,000
4-5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
4-6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
4-7	1,000	1,000	1,000	0,174	0,383	1,000
4-8	0,025	0,011	0,008	0,002	0,020	0,434
4-9	1,000	0,639	1,000	0,134	0,162	0,783
4-10	1,000	1,000	1,000	0,029	0,006	0,063
5-6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
5-7	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
5-8	1,000	1,000	0,340	0,081	0,327	1,000
5-9	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
5-10	1,000	1,000	1,000	0,687	0,123	0,273
6-7	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
6-8	1,000	0,402	0,582	0,628	1,000	1,000
6-9	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
6-10	1,000	1,000	1,000	1,000	0,456	1,000
7-8	0,861	1,000	0,522	1,000	1,000	1,000
7-9	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
7-10	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
8-9	0,887	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
8-10	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
9-10	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

### 4.3.3. Serolojik Değerlendirme

Tüm gruplardaki deneklerde oluşturulan yara alanlarından alınan biyopsi örneklerinden, ELISA kitleri ile *TGF-β1* (Tablo 18) ve *VEGF* (Tablo 19) proteinlerinin serumdaki miktarlarının *pg/mL* cinsinden ölçümü yapıldı.

*TGF-β1* seviyeleri 7., 14. ve 21. günlerde gruplar bazında incelendiğinde sadece kontrol grubunda doğrusal ve belirgin oranda bir azalma olduğu görüldü (sırasıyla 138,74; 91,66 ve 41,81 *pg/mL*). Carravet grubunda hafif düzeyde bir yükselme görülürken (484,90; 545,83 ve 579,06 *pg/mL*), *Aloe vera* solüsyon gruplarından %0,25 (166,43; 194,12 ve 263,36 *pg/ mL*) ve %10 (61,20; 97,20 ve 166,43 *pg/mL*) yoğunluktaki gruplarda ise belirgin düzeyde yükselmeler görüldü.

Yine aynı şekilde gruplar bazında *VEGF* seviyeleri incelendiğinde kontrol (273,04; 389,37; 531,94 *pg/ mL*), Madecassol® (411,76; 726,67; 1028,85 *pg/ mL*) ve Carravet (349,85; 646,49; 698,01 *pg/ mL*) gruplarında doğrusal ve belirgin oranda bir artış görüldü. Sürecin değerlendirildiği son gün olan 21. günde ise Madecassol® (1028,85 *pg/ mL*), %2,5 (1027,72 *pg/ mL*) ve %10 (1028,75 *pg/ mL*) *Aloe vera* solüsyon gruplarındaki *VEGF* seviyelerinin diğer gruplara kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 18.** Tüm gruplara ait serumdaki *TGF-β1* seviyeleri.

<i>TGFβ1</i>	Serum Seviyeleri ( <i>pg/ mL</i> )									
	Kontrol	Madecassol®	Carravet®	% 0,1 <i>Aloe vera</i> sol.	% 0,25 <i>Aloe vera</i> sol.	% 0,5 <i>Aloe vera</i> sol.	% 1 <i>Aloe vera</i> sol.	% 2,5 <i>Aloe vera</i> sol.	% 5 <i>Aloe vera</i> sol.	% 10 <i>Aloe vera</i> sol.
7. gün	138,74	202,43	484,90	213,51	166,43	47,35	135,97	202,43	61,20	61,20
14. gün	91,664	158,12	545,83	205,20	194,12	224,59	293,82	133,20	44,58	97,20
21. gün	41,816	188,59	579,06	196,89	263,36	180,28	210,74	207,97	171,97	166,43

**Tablo 19.** Tüm gruplara ait serumdaki *VEGF* seviyeleri.

<i>VEGF</i>	Serum Seviyeleri (pg/ mL)									
	Kontrol	Madecassol®	Carravet®	% 0,1 Aloe vera sol.	% 0,25 Aloe vera sol.	% 0,5 Aloe vera sol.	% 1 Aloe vera sol.	% 2,5 Aloe vera sol.	% 5 Aloe vera sol.	% 10 Aloe vera sol.
7. gün	138,74	202,43	484,90	213,51	166,43	47,35	135,97	202,43	61,20	61,20
14. gün	91,664	158,12	545,83	205,20	194,12	224,59	293,82	133,20	44,58	97,20
21. gün	41,816	188,59	579,06	196,89	263,36	180,28	210,74	207,97	171,97	166,43

Serumdaki miktarları ölçülen *TGF-β1* ve *VEGF*' nin iyileşmemiş yara alanı, total iyileşme yüzdesi, damar sayısı toplamı ve nötrofil skoru korelasyonları da ayrıca ölçülmüştür. *TGF-β1*'e ait korelasyon sonuçları Tablo 20' de verilmiştir. *TGF-β1*' in iyileşmemiş yara alanı ve total iyileşme yüzdesinin 7. ve 21. gün değerlendirmesinde korelasyon bulunmadı. Damar sayısı toplamı değerlendirmesinde 21. günde korelasyon bulunmadı ( $r = -0,188$ ;  $p = 0,095$ ). Nötrofil skoru değerlendirmesinde 14. ve 21. günlerde korelasyon bulunmadı. İyileşmemiş yara alanı ile arasında, 14. gün değerlendirmesinde ters yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = -0,403$ ;  $p < 0,001$ ). Total iyileşme yüzdesi ile ise aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = 0,403$ ;  $p < 0,001$ ). Damar sayısı toplamı ile arasında 7. ve 14. günde ters yönde anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla  $r = -0,498$ ;  $p = <0,001$ ;  $r = -0,279$ ;  $p = 0,012$ ). Nötrofil skoru ile arasında 7. günde aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = 0,284$ ;  $p = 0,11$ ).

*VEGF*' ye ait korelasyon sonuçları Tablo 21' de verilmiştir. *VEGF*' nin iyileşmemiş yara alanı ve total iyileşme yüzdesinin 7. ve 21. gün

değerlendirmesinde, korelasyon bulunmadı. Damar sayısı değerlendirmesinde 14. ve 21. günlerde, nötrofil skorunda ise 14. günde korelasyon bulunmadı. İyileşmemiş yara alanı ile arasında, 14. gün değerlendirmesinde ters yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = -0,249$ ;  $p = 0,026$ ). Total iyileşme yüzdesi ile ise, aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = 0,249$ ;  $p = 0,026$ ). Damar sayısı toplamı ile arasında 7. günde aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = 0,726$ ;  $p < 0,001$ ). Nötrofil skoru ile arasında 7. günde ters yönde anlamlı bir ilişki var iken ( $r = -0,524$ ;  $p < 0,001$ ), 21.günde ise aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu ( $r = 0,375$ ;  $p = 0,001$ ).

**Tablo 20.** *TGF- $\beta$ 1* büyüme faktörünün iyileşmemiş yara alanı, total iyileşme yüzdesi, damar sayısı toplamı ve nötrofil skoru değerleri ile karşılaştırılması.

TGF $\beta$ 1	İyileşmemiş yara alanı		Total iyileşme yüzdesi		Damar sayısı toplamı		Nötrofil skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p
7.gün	-0,035	0,755	0,054	0,0637	-0,498	<0,001	0,284	0,11
14.gün	-0,403	<0,001	0,403	<0,001	-0,279	0,012	-0,133	0,241
21.gün	-0,203	0,071	0,203	0,071	-0,188	0,095	-0,090	0,429

**Tablo 21.** *VEGF* büyüme faktörünün iyileşmemiş yara alanı, total iyileşme yüzdesi, damar sayısı toplamı ve nötrofil skoru değerleri ile karşılaştırılması.

VEGF	İyileşmemiş yara alanı		Total iyileşme yüzdesi		Damar sayısı toplamı		Nötrofil skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p
7.gün	-0,039	0,733	0,020	0,864	0,726	<0,001	-0,524	<0,001
14.gün	-0,249	0,026	0,249	0,026	0,045	0,695	-0,009	0,937
21.gün	0,099	0,383	-0,099	0,383	0,154	0,171	0,375	0,001

#### 4.4. Biyomekaniksel Bulgular

Tüm gruplara ait dokuların mukavemet testi sonucu ölçülen maksimum kuvvet değerleri Newton (N) cinsinden Tablo 22’ de belirtilmiştir.

**Tablo 22.** Deneklere ait deri örneklerine uygulanan germe işlemi sonrası ölçülen maksimum kuvvet.

Denek no	Maksimum kuvvet (N)									
	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Madecassol®)	Grup 3 (CarraVet®)	Grup 4 (%0,1 AV)	Grup 5 (%0,25 AV)	Grup 6 (%0,5 AV)	Grup 7 (%1 AV)	Grup 8 (%2,5 AV)	Grup 9 (%5 AV)	Grup 10 (%10 AV)
1	11,55	8,77	10,14	8,94	19,06	8,44	13,86	5,64	10,87	7,72
2	26,00	-	27,77	11,14	7,76	10,31	14,55	5,60	7,07	13,58
3	20,62	7,79	13,59	8,36	19,64	7,26	13,59	10,09	7,07	15,71
4	16,53	15,15	8,96	8,91	5,93	7,59	14,23	5,95	5,13	7,69
5	21,12	11,62	19,88	9,58	7,51	5,16	14,32	12,61	14,30	10,37
6	26,00	7,90	22,77	6,67	12,81	12,07	11,03	6,10	11,09	6,67
7	17,43	11,93	17,01	14,57	7,19	18,61	7,37	5,59	7,92	12,08
8	17,07	11,86	16,67	11,37	9,37	5,01	9,19	5,67	8,56	9,18
<b>Ort. ± SD</b>	19,54 ± 4,93	9,38 ± 4,53	17,10 ± 6,33	9,94 ± 2,40	11,16 ± 5,45	9,30 ± 4,45	12,27 ± 2,74	7,16 ± 2,68	9,00 ± 2,92	10,37 ± 3,18

Tüm gruplara ait dokuların mukavemet testi sonucu ölçülen uzama değerleri yüzde (%) cinsinden Tablo 23' de belirtilmiştir.

**Tablo 23.** Deneklere ait deri örneklerine uygulanan germe işlemi sonrası ölçülen uzama yüzdesi.

Denek no	Uzama yüzdesi (%)									
	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Madecassol®)	Grup 3 (Carra Vet®)	Grup 4 (%0,1 AV)	Grup 5 (%0,25 AV)	Grup 6 (%0,5 AV)	Grup 7 (%1 AV)	Grup 8 (%2,5 AV)	Grup 9 (%5 AV)	Grup 10 (%10 AV)
1	40,19	56,47	132,19	53,89	230,37	58,67	68,51	50,44	66,71	155,29
2	235,04	-	211,31	204,26	181,29	71,37	86,56	54,27	41,14	172,62
3	64,12	77,77	172,06	58,82	182,16	54,61	55,86	141,87	48,39	196,36
4	80,16	61,49	65,66	75,32	62,59	61,57	216,37	134,16	96,44	228,59
5	119,04	75,36	59,77	227,56	100,51	37,87	91,81	143,92	193,41	189,64
6	207,59	135,14	192,69	234,87	73,86	57,64	69,86	47,79	210,86	162,72
7	67,62	36,52	69,19	197,29	77,96	151,67	203,52	47,22	58,91	49,72
8	66,82	66,12	191,16	61,36	65,47	48,56	67,34	49,97	136,61	202,49
Ort. ± SD	110,07 ± 72,47	63,61 ± 38,35	136,75 ± 63,76	139,17 ± 83,19	121,78 ± 65,81	67,75 ± 35,27	107,48 ± 64,33	83,71 ± 46,73	106,56 ± 66,49	169,68 ± 53,86

Tüm gruplara ait dokuların mukavemet ve uzama yüzdelerinin medyan (min-maks) cinsinden değerleri ise Tablo 24' te verilmiştir. Mukavemet ve uzama yüzdesi değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $0,042$ ).

Dokulara ait mukavemet ölçümlerinin gruplar arası yapılan istatistiksel ikili karşılaştırmaları incelendiğinde, kontrol grubuyla % 0,5-2,5 ve 5 *Aloe vera* (sırasıyla grup 6, 8 ve 9) grupları ayrıca Carravet® ile %2,5 *Aloe vera* grubu (Grup 8) arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 25).

Dokulara ait uzama yüzdesi ölçümlerinin, gruplar arası yapılan istatistiksel ikili karşılaştırmaları incelendiğinde ise gruplar arasında fark olmasına rağmen ( $p < 0,05$ ), yapılan ikili karşılaştırmalarda işlem etkisi anlamlı farklılık oluşturacak kadar çok etkili değildi.

**Tablo 24.** Gruplara ait mukavemet ve uzama yüzdelерinin medyan (min-maks) değeri.

Grup	Mukavemet (N)	Uzama Yüzdesi (%)
1 Medyan (min- maks)	19,0 (11,5-26,0)	73,8 (40,1-235,0)
2 Medyan (min- maks)	11,6 (7,7-15,1)	66,1 (36,5-135,1)
3 Medyan (min- maks)	16,8 (8,9-27,7)	152,1 (59,7-211,3)
4 Medyan (min- maks)	9,2 (6,6-14,5)	136,3 (53,8-234,8)
5 Medyan (min- maks)	8,5 (5,9-19,6)	89,2 (62,5-230,3)
6 Medyan (min- maks)	8,0 (5,0-18,6)	58,1 (37,8-151,6)
7 Medyan (min- maks)	13,7 (7,3-14,5)	78,2 (55,8-216,3)
8 Medyan (min- maks)	5,8 (5,5-12,6)	52,3 (47,2-143,9)
9 Medyan (min- maks)	8,2 (5,1-14,3)	81,5 (41,1-210,8)
10 Medyan (min- maks)	9,7 (6,6-15,7)	181,1 (49,7-228,5)
<i>p değeri</i>	<0,001	0,042



**Tablo 25.** Mukavemet ve uzama yüzdesi bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.

Gruplar	<i>p</i> değeri	
	Mukavemet	Uzama Yüzdesi
1-2	0,727	1,000
1-3	1,000	1,000
1-4	0,163	1,000
1-5	0,223	1,000
1-6	0,017	1,000
1-7	1,000	1,000
1-8	0,000	1,000
1-9	0,017	1,000
1-10	0,230	1,000
2-3	1,000	1,000
2-4	1,000	1,000
2-5	1,000	1,000
2-6	1,000	1,000
2-7	1,000	1,000
2-8	1,000	1,000
2-9	1,000	1,000
2-10	1,000	0,845
3-4	1,000	1,000
3-5	1,000	1,000
3-6	0,201	0,838
3-7	1,000	1,000
3-8	0,005	1,000
3-9	0,201	1,000
3-10	1,000	1,000
4-5	1,000	1,000
4-6	1,000	1,000
4-7	1,000	1,000
4-8	1,000	1,000
4-9	1,000	1,000
4-10	1,000	1,000
5-6	1,000	1,000
5-7	1,000	1,000
5-8	1,000	1,000
5-9	1,000	1,000
5-10	1,000	1,000
6-7	1,000	1,000
6-8	1,000	1,000
6-9	1,000	1,000
6-10	1,000	0,111
7-8	0,246	1,000
7-9	1,000	1,000
7-10	1,000	1,000
8-9	1,000	1,000
8-10	1,000	0,281
9-10	1,000	1,000

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada; ratlarda açık yara iyileşmesi üzerinde *Aloe barbadensis* Miller bitkisinden, freeze-dried yöntemi ile elde edilen toz ile hazırlanan farklı yoğunluklardaki solüsyonlar ile *Aloe vera* içeren ticari jel Carravet®' in etkilerinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyomekanik yönlerden değerlendirilmesi, ayrıca birbirleri, kontrol ve Madecassol® grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında; yara tedavisi uygulanan klinik hastalara *Aloe barbadensis* Miller toz içeren solüsyon ile daha hızlı ve oluşabilecek komplikasyonların minimize edildiği bir yara iyileşmesi sağlanması, ayrıca uzun süren tedavilerdeki zaman ve maddi kaybın önlenmesi hedeflenmiştir. Ratlarda gerçekleştirilen deneysel çalışma sonucunda, böyle bir tedavi seçeneği ile yara iyileşmesinin hızlandırılması insanlar için de bir model teşkil edecektir. Bu nedenle, sunulan tez çalışmasından elde edilen veriler doğrultusunda hayvan sağlığının yanı sıra insan sağlığı ve refahına da katkı sağlanması planlanmaktadır.

Vücuda ait herhangi bir dokunun travma ya da başka sebeplerle devamlılığı bozulup yara meydana geldiğinde, organizma bu patolojiyi iyileştirmeye yönelik bir dizi olayın tetiklendiği sürece, henüz daha yara oluşurken başlamaktadır (Wahedi, Jeong, Chae, Do, Yoon, & Kim, 2017). Yara oluşumundan sonra başlayıp, bir süre sonra dokunun tekrar eski durumunu almasına kadar geçen süredeki tüm olaylar yara iyileşmesi kapsamına girer. Organizmada ölü hücrelerin yenilenmesi ve lokal yaralanmalardaki onarım gücü, yaşam için kritik bir önem taşımaktadır (Kılınç, 2003) (aktaran Mutlu, 2014). Anatomik devamlılık ve fonksiyonel geri kazanım için yara iyileşmesinin uygun bir şekilde tetiklenmesi esastır (Haritha- Yadav, Kumar, Masha, Deshmukh, Gujjula, & Santhamma, 2012).

Deride epitel bütünlükteki bozulma olarak tanımlanan yara oluşumuna, alt katmanlardaki normal dokuların yapı ile işlevinin bozulması da eşlik edebilmektedir. Deri bütünlüğünün korunması, homeostazisin sağlanmasının temel şartlarından biri

olarak görülmektedir ve bu sebeple de en kısa sürede restore edilmelidir (Enoch, 2008). Dokunun oksijenizasyonu, perfüzyonu, anjiyogenezi ve yeterli orandaki nemi sağlanarak, yara için optimal bir iyileşme ortamı oluşturulur (Kumar ve ark., 2017). Yara iyileşmesi; doku oluşumu ve onarımı için son derece özelleşmiş hücrelerin ekstrasellüler matriksle etkileşime geçerek karmaşık (Goldberg, & Diegelmann, 2010), ama aynı zamanda birbiriyle örtüşen üç fazlı olaylar dizisinden oluşmaktadır: (1) inflamasyon, (2) proliferasyon ve (3) yeniden şekillenme (Lazarus ve ark., 1994; Wahedi ve ark., 2017). Yara iyileşmesinin aşamaları neredeyse tüm türlerde tanımlanabilmiştir. Klinik gözlemler; genellikle yara iyileşmesinin geniş taksonomiye rağmen aynı temel modeli izlediğini gösterdiğinden, türler arasında nispeten homojen bir süreç olduğu düşünülmektedir (Bohling ve ark., 2004).

Organizmaya ait kendini yenileme özelliğinin sırrı anlaşıldıkça, spontan iyileşme sürecini hızlandırma konusunda da yeni araştırmalar gündeme gelmektedir (Arab ve ark., 1994). Bu kompleks yapıdaki biyolojik süreç ise, moleküler düzeyde hala araştırılmaktadır (Arab ve ark., 1994; Berk, 2015).

Derideki ve vücudun diğer dokularındaki yara iyileşmesi; onarım süreçlerini gerçekleştirecek yetkin hücrelerin mevcudiyetine, hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemotaktik faktörlerle birlikte, uygun aktivasyon ile hücre hareketini, proliferasyonu, fonksiyonel olgunlaşmayı destekleyen bir mikro çevreye bağlıdır (Lansdown ve ark., 1999). Düzenli yara iyileşmesi sırasında gelişen olayların değişmesinde bir kısmı bilinmeyen, bir kısmı ise belirlenmiş olan çok sayıda etken rol oynar. Bu etkenler bazen onarım sürecinin kalitesini ve yeterliliğini bozar (Kılınç, 2003) (aktaran Mutlu, 2014). Yara iyileşme sürecinde bulunan yapılara etkiyerek, bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşumunu sağlamayı hedefleyen yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bir faktörün ekstra uyarılmasıyla yara iyileşmesinde oluşturulacak hızlanma; tedavi maliyetleri ve istirahat süresini azaltarak (Ferguson, 2004), hastanın günlük aktivitelerine daha hızlı dönmesini sağlayacaktır (Takzare ve ark., 2008).

Veteriner hekimlikte geniş, enfekte ya da aşırı doku hasarına sahip yaralar, açık yaralar olarak tanımlanır ve tedavi edilir. Açık yaraların tedavi periyodu esnasında, çeşitli ilaçlar ve bandaj uygulamaları vasıtası ile yara epitelizasyonu ve kontraksiyonu için optimal ortam sağlanması amaçlanmaktadır (Swaim ve ark., 1993). Kanamayı durdurmak, eksudatı emmek ve iyileşmeyi desteklemek için deri

yaralarında çeşitli materyaller kullanılmaktadır. İdeal bir yara örtüsü, yara ara yüzünde nemli bir ortam sağlamalı, aşırı eksudatı uzaklaştırmalı ve bu esnada ağrıyı azaltmalı, mikroorganizmalara karşı bir bariyer görevi görmelidir. Ayrıca toksik, alerjik ve tahriş edici olmayan özelliklerde olmalıdır (Sood, Granick, & Tomaselli, 2014; Zhao ve ark., 2016). Veteriner hekimlik alanında da hem mevcut hem de geliştirilen ürünlerin olası klinik sonuçlarını incelemek için ek araştırmalar gereklidir (Kietzmann, 1999).

Tarih boyunca önemini koruyan yara iyileşmesi cerrahinin temel konularından biri olup, günümüzde de araştırılmaya devam edilmektedir (Arab ve ark., 1994). Yara iyileşmesinin hızlandırılması; hem insan hem de veteriner hekimlikte önemli klinik hedefler arasında yer almaktadır (Ferguson, 2004). Yara iyileşmesinde kullanılan ajanlar için; inflamasyonu kontrol altına alma, fibroplaziyi hızlandırma ve en kısa sürede en az hasarla dokuyu eski haline getirme özellikleri aranmaktadır. İyileşmiş yaralar insanlarda estetik kaygıdan ötürü skar dokusunun boyutunu etkilerken, hayvanlar için dokunun biyomekanik olarak yüksek güce sahip olması ile ilişkilidir (Oryan ve ark., 2016).

Daha etkin ve finansal açıdan en ideal yöntemin araştırılmasına yönelik çalışmalar, birçok faktörün etkilediği yara iyileşmesinin tüm dünyadaki bilim insanları tarafından bu denli önemsenmesinin bir nedenidir (Kietzmann, 1999). Literatürde, yara tedavisine sistematik bir yaklaşımın savunulduğu görülmektedir. Yaklaşım aynı zamanda bütüncül olmalıdır, çünkü genel olarak yaraların tek başına tedavi edilmemesi gerektiği kabul edilir. İyileşmeyen bir yara, pahalı pansuman malzemelerinin kullanılması yanı sıra, sorunun temel nedeni teşhis edilip düzeltilmediği için daha fazla maddi kayba neden olacaktır (Lait, & Smith, 1998). Yara tedavisinin ekonomik maliyeti, kelimenin tam anlamıyla milyarlarca dolar ile ölçülmektedir. Sağlık sisteminde yaranın tam onarımı için gereken uygulamaların yüksek maliyet oranını düşürmek için, bu uygulamaların yerine bitkisel tedavi seçenekleri tercih edilmektedir (Kumar, Neelmani, & Kumar, 2016). Hücre proliferasyonu ve regülasyonu mekanizmaları ile yeni ürünlerin geliştirilmesi üzerine mevcut ve gelecekteki temel araştırmalar, yara tedavisi için yeni olanaklar yaratacaktır (Kietzmann, 1999).

Yapay kimyasal maddelerin sebep olduğu birçok olumsuz etkiden dolayı, zaman içerisinde araştırmalar daha çok doğal ilaçların kullanımına yönelmiştir. Özellikle de yara iyileşmesini stimüle edecek bitkisel ürünler bu araştırmalarda n sırada yer almıştır (Kumar ve ark., 2017). Dünya Sağlık rgt' ne göre (WHO, 2008), dünya nüfusunun yaklaşık 2/3'  hala bitki bazlı tedavi edici kaynak kullanmaktadır. Çeşitli modern açık yara bakım ve tedavilerine rağmen, *Aloe vera* gibi bitkisel ürünler özellikle tamamlayıcı tıpta yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır (Hashemi, Madani, & Abediankenari, 2015). Bitkisel yara tedavi yöntemleri; sağladıkları optimal şartlar ve faydaları sayesinde, henüz etki mekanizmalarının çoğu bilimsel olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen, dünya nüfusunun %80' i tarafından tercih edilmektedir (Subramanian, Sathish Kumar, & Arulselvan, 2006). Bu uygulamanın sürdürülmesini etkileyen ana faktörler ise; düşük maliyet ve kolay bulunabilirliktir (Rodrigues ve ark., 2018).

Bitki bilimi; yara iyileşme sürecini indükleyen bir dizi terapötik seçenek sağlamaktadır. Çeşitli bitkiler; antimikrobiyal, antiinflamatuvar, anjiyojenik, antioksidan veya hücre proliferasyonunu stimüle edici aktivitelerde görev almaktadır. Bitkilerden elde edilen fitokimyasal maddelerin özellikle dermatolojik hastalıklar ve yara tedavilerinde kullanımına dair çok eski kayıtlar bulunmaktadır. Yeryüzünde tahmini 390.900 bitki türü vardır ve bunlardan en az %7' lik bir dilimin bir veya daha fazla geleneksel tıp sisteminde (in tıbbı, ayurveda, şamanik şifa vb.) topikal şekilde yaygın tıbbi kullanımı olduğu belgelenmiştir (Quave, 2018). Yara iyileşmesini stimüle edici türlerin sayısı ile ilgili yayınlanmış net bir sayı bulunmamaktadır, ancak konuyla ilgili mevcut literatürlerde (Habeeb ve ark., 2007; Hashemi ve ark., 2015; Pazyar ve ark., 2014; Reynolds, & Dweck, 1999) *Aloe vera* baskın olan türler arasında yer almaktadır. Özellikle geleneksel tedavilerini günümüze kadar taşımış ve güncel olarak kullanan Hindistan ve in gibi Asya kıtası hem de Afrika kıtasındaki yerli halk, *Aloe vera* bitkisinin yara iyileştirme özelliğini değerlendirmiştir (Haritha- Yadav ve ark., 2012).

*Liliaceae* familyasında yer alan *Aloe vera* içerisinde enzim, glikoprotein, büyüme faktörleri, vitamin ve mineraller gibi yaklaşık 200 farklı maddeyi barındıran kompleks bir bitkidir (Subramanian ve ark., 2006). Bu bitki; çoğu kültürde geleneksel tedavilerde kullanım alanı bulurken (Rodrigues ve ark., 2018), yara

iyileştirici, antiinflamatuvar, antioksidan, immunmodülatör, skatriks önleyici ya da yeniden epitelizeasyon oluşumu gibi terapötik etkileri sayesinde modern tıpta da sıklıkla tercih edilen bitkisel ilaçlar arasında yer almaktadır (Ashkani-Esfahani ve ark., 2019). Subramanian ve ark. (2006)' nın yaptıkları çalışmada *Aloe vera*' nın sitokinler üzerindeki etkisi sayesinde oluşan immunmodülasyondan bahsetmişler ve ayrıca elde ettikleri bulguların *Aloe vera*' nın iyileştirici özelliğini bildiren daha önceki çalışmalarla (Athavale, Khandalkar, Mahawar, Shetty, & Lad, 2017; Davis, Leitner, Russo, & Byrne, 1989; Hegggers ve ark., 1995) uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

*Aloe vera* ile ilgili birçok çalışma bu bitkinin antibakteriyel (Pawar, 2005), analjezik (Eshghi, 2010), antitümöral (Kim, 1997; Majumder ve ark., 2019), antiinflamatuvar (Davis, 1994; Vázquez, 1996), antidiyabetik (Inpanya, 2012) ve ayrıca diş ve diş eti hastalıkları (Gupta, 2010; Sudarshan, 2012) gibi özelliklerinden bahsetmiş, ancak tüm bu geniş araştırmalara rağmen *Aloe vera*' nın esas etkinliğinin belirsiz olduğuna ilişkin tartışmalar gündeme gelmiştir. Bu farklılığın ise esasen yapılan çalışmalardaki metodlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

*Aloe vera* ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalara bakıldığında kandaki glikoz seviyesine (Shakib, 2010), barındırdığı polisakkaritlerin *ECM* faktörlerinin sentezine (Tabandeh, 2014), bağışıklık sisteminde rol oynayan makrofajların aktivasyonuna (Djeraba, 2000), plak kaynaklı oluşan gingivitis üzerindeki antiinflamatuvar (Ajmera, 2013) ya da spesifik olarak *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel (Qaragholi, 2015) etkilerinin incelendiği görülmüştür. Mevcut tez çalışmamızdaki esas hedef ise, *Aloe vera*' nın yara iyileşmesi üzerindeki etkisinde doza bağlı olarak bir farklılık görülüp görülmeyeceğini araştırmaktır.

*Aloe vera*; diğer bitkilere oranla çok büyük bir su tutma kapasitesine sahip yapıda olup, % 99- 99,5 arasında değişen yüksek su içeriği ile karakterize bir bitkidir. Yaprığın merkezindeki müsilaj benzeri katman *Aloe vera* jeli olarak isimlendirilmektedir (Vogler, & Ernst, 1999). *Aloe vera*' dan elde edilmiş taze jel, öz suyu veya çeşitli şekilde formüle edilmiş ürünler hem kozmetik hem de tıbbi amaçlar için kullanılmıştır (Chithra, Sajithlal, & Chandrakasan, 1998). Geleneksel

preparatlarda yaprak jeli ya doğrudan etkilenen bölgeye taze olarak uygulanır, ya da sıcak suda ekstrakte edilerek topikal olarak uygulanır (Quave, 2018).

*Aloe vera*, doğal bir biyopolimer olan polisakkaridler açısından zengin birkaç bitkiden biridir. Bu polisakkaridler esas olarak çeşitli bileşimlerden oluşan glukomannanlardır (Choi, & Chung, 2003; Hamman, 2008; Ni ve ark., 2004). *Aloe vera*'nın ana biyoaktif polisakkaridi olan acemannan, (1,4)-asetillenmiş çözünür bir polimannozdur (Liu, Cui, Pi, Cheng, Guo, & Qian, 2019) ve yaprakların merkezindeki jel katmanda bulunur (Radha, & Laxmipriya, 2015). Tüm bu bileşikler doku reepitelizasyonu, anjiyogenez (Syed ve ark., 1996) ve yara kontraksiyon mekanizmalarını primer olarak destekleyerek, iyileşmede önemli rol oynar (Agarwal, & Dwivedi, 2013; Haritha- Yadav ve ark., 2012). Ayrıca, makrofaj aktivasyonunu doğrudan etkilemesi de yara iyileşmesini stimüle etmesini açıklamaktadır (Zhang, & Tizard, 1996). Araştırmalar *Aloe vera*'nın olumlu yönlerini ortaya çıkartsa da, bazı araştırmalar da aksini iddia ederek iyileşme sürecini geciktirebileceğini belirtmektedir (Oryan ve ark., 2016).

*Aloe vera*'dan saflaştırılıp elde edilen acemannan'ın sahip olduğu biyolojik aktiviteler sayesinde, tıbbi ve endüstriyel alanda yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Ancak yapılan son araştırmaların daha çok yara iyileşmesi ve diş hekimliği üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür (Liu ve ark., 2019). Chithra ve ark. (1998)'nin yaptığı çalışmada; ratlarda oluşturulan tam kalınlıklı dermal yaralarda, *Aloe vera*'nın iyileştirici etkisi araştırılmıştır ve acemannan, yara pansuman jellerinde etkili bir şekilde kullanılmıştır. Jettanacheawchankit, Sasithanasate, Sangvanich, Banlunara, & Thunyakitpisal (2009)'in yaptığı çalışma sonucunda acemannan'ın, fibroblast proliferasyon indüksiyonu, *KGF-1*, *VEGF* ve tip I kollajen ekspresyonlarının uyarılması yoluyla oral yara iyileşme sürecinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Ayrıca acemannan'ın kedi ve köpeklerdeki fibrosarkom tedavilerinde kullanıldığı (Manna, & McAnalley, 1993), insanlarda aftöz ülserlerin iyileşmesini desteklediği (Grindlay, & Reynolds, 1986) ve sıçanlarda biyopsi sonucu oluşan açık yaraların iyileşmesini hızlandırdığı Tizard ve ark. (1994) (aktaran Zhang, 1996) tarafından bildirilmiştir. Bir bileşikte acemannan içeriği ne kadar yüksekse, yara iyileşmesi üzerindeki etkisi de aynı oranda artmaktadır (Kumar ve ark., 2017). Jel formdaki ilaçlar, yara iyileşmesinde primer olan nemli ortamı koruyabilme

özellikleri sayesinde iyileşme hızını arttırmaktadır. Bu nedenle, *Aloe vera* solüsyon gruplarına ek olarak sunulan tez çalışmamıza acemannan içerikli jel olan Carravet® grubu pozitif kontrol olarak dahil edildi. Sierra-García ve ark. (2014) da acemannan içerikli ticari ürünlerden Carravet®' in kedi, köpek ve atlarda hem ağrıyı azaltan hem de yara bölgesindeki nemli ortamı sağlayan özellikleriyle yara tedavisindeki faydalarından bahsetmiştir.

*Aloe vera* bitkisinin kimyasal yapısı, spesifik olarak organizmanın iç ve dış stres faktörlerine adaptasyon yeteneğini artıran adaptojen maddeler arasında yer almaktadır. Adaptojenler, organizmayı iyileştiren ya da olduğundan daha kuvvetli bir hale getiren maddelerdir (Anuradha, Patil, & Asha, 2016).

Hayvan çalışmalarında özellikle de yara iyileşmesi modellerinde, küçük laboratuvar hayvanları (fare, rat, kobay) sıklıkla kullanılmaktadır (Kietzmann, 1999; Lansdown ve ark., 1999). Denek olarak kullanılacak türün, insanlardaki fizyolojik yapıya en az bir özellikte benzerlik göstererek doğal olarak ya da sonradan oluşturulmuş bir patolojik sürece sahip canlı bir organizma olması gerekmektedir. Birden fazla araştırmanın yapılması, biyopsi örneğinin alınabileceği, kullanım ve çoğaltma kolaylığı olan, bilim dünyasına faydalı sonuçlar elde edebilmek için kabul edilebilir zaman diliminde yapılabilecek ve kolay temin edilebilecek bir model ancak deneysel bir sürece uygunluk gösterir (Gottrup ve ark., 2000). Yara iyileşme süreçlerine hem fizyolojik hem de çevresel etkilerin değerlendirilmesi için en uygun türlerden birinin ratlar olduğu, yıllar içinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Lansdown ve ark., 1999). Çalışmamızda daha önce yapılmış yara çalışmalarındaki (Ho, Ying, & Choi, 2002; Nayak ve ark., 2010; Topal ve ark., 2018) modeller de göz önünde bulundurularak, en uygun tür olan rat seçilmiştir. Murty ve ark. (2013); farklı fiziksel, histolojik, biyokimyasal parametreler ve antimikrobiyal aktivitenin gözlemlenmesi için üç farklı yara modelini içeren çalışmada, ratları kullanmayı tercih etmiştir. Sidhu ve ark. (1998)' nin ratlar ve kobaylarla yaptıkları yara çalışmasında zerdeçal uygulanan grubun kontrol grubuna kıyasla daha hızlı iyileştiği gözlemlenmiştir. Sadece ratlarda yaptıkları gözlem sonucu ise, yara kapanma süresinin % 35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için kullanılan birçok farklı model mevcuttur. Bunlar arasında en sık tercih edilenler ise; insizyonel (Saha, Mukherjee,



Das, Pal, & Saha, 1997; Süntar ve ark., 2010), eksizyonel (Shen ve ark., 2016; Singer, Nable, Cameau, Singer, & McClain, 2003), ölü alan (Nayak ve ark., 2010) ve yanık yarası (Azam ve ark., 2021; Oryan, Alemzadeh, Mohammadi, & Moshiri, 2019) modelleridir. Tez çalışmamızda da tercih ettiğimiz eksizyonel yaralardan tam kalınlıklı yara modeli; iyileşme sürecindeki değişkenleri değerlendirmek için basit ama ideal bir modeldir. Tam kalınlıktaki deri yaralarında iyileşme süreci; yara kontraksiyonu ve granülasyon dokusu oluşumunun yanı sıra, yeniden epitelizasyon ve dokunun yeniden şekillenmesini içerir (Kietzmann, 1999). Dorsett-Martin (2004) ratlarla ilgili yapılmış 55 makaleyi taradığında, %78,2' sinin yara bölgesi olarak ratların sırtını ve %38,2' lik bir oranın da eksizyonel modelleri tercih ettiği bulgusuna varmıştır.

*Panniculus carnosus*; memelilerin çoğunda derinin fonksiyonel bir tabakası olarak yer almaktadır. İnce bir çizgili kas katmanı olarak bulunan bu kas, deri ve fascia' lara sıkıca yapışık halde bulunmaktadır. Anatomi, dermatoloji, nöroloji, cerrahi gibi tıp bilimlerinin yanı sıra veteriner bilimlerinde de sıklıkla kullanılan kas modellerinden biridir. Bu kas insanlara oranla fare, rat, kobay ve tavşan gibi kemirgenlerde deri altında güçlü bir tabaka haline gelmiştir. Memelilerdeki *panniculus carnosus* kasının anatomik yerleşimi temelde aynı olmasına rağmen, tür bazındaki evrimi ve fonksiyonel önemi türler arasında farklılık göstermektedir (Naldaiz- Gastesi, Bahri, Munain, McCullagh, & Izeta, 2018). Diğer kemirgenlerde bu kas terminal sinirler tarafından inerve edilirken, Theriault & Diamond (1988) (aktaran Naldaiz- Gastesi ve ark., 2018), ratlardaki kasın rostrokaudal olarak çalışan motor nöronlar tarafından inerve edildiğini belirtmiştir. Yara iyileşmesi rat, tavşan vb. türlerde *panniculus carnosus*' un kontraksiyon özelliği ile meydana gelmektedir (Kwak, Son, Kim, & Han, 2014). Sunulan çalışmada da kontraksiyonu gözlemlemek amacıyla ratlarda oluşturulan tam kalınlıklı deri yaraları eksizyonu, *panniculus carnosus* ile birlikte yapıldı. Oryan ve ark. (2016)' nın ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada da deneklerin sırtlarında tam kalınlıklı yaraların aynı prosedür izlenerek oluşturulduğu görülmüştür. Çalışmamızda işlem sonrasında yaralar açık bırakıldı. Ratlarda eksizyonel yara modeli oluşturulurken izlenen bu prosedürün yine benzer çalışmalarda da (Haritha- Yadav ve ark., 2012; Shen ve ark. 2016) uygulandığı görülmektedir.

Gul Satar, Cangul, Topal, Kurt, Ipek, & Onel, (2017)' in *Tarantula cubensis* özütü (TCE) ile ratlarda yaptıkları bir yara çalışmasında; yaralar tamamen iyileşene kadar günlük olarak gözlemlenmiş, granülasyon dokusunun ilk görüldüğü gün, yaranın deri seviyesine kadar granülasyon dokusu ile dolduğu gün ve yaranın total olarak epitelize olduğu günler kaydedilmiştir. Sunulan tez çalışmasında da deneklere tam kalınlıklı deri yarası oluşturularak, iyileşme süreçleri bu parametrelerle değerlendirildi. Granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ve yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma zamanları dikkate alındığında tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Hem Carravet® hem de *Aloe vera* solüsyon grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iyileşmenin *Aloe vera* özütü içeren gruplarda daha hızlı olduğu gözlemlendi.

Greenhalgh (2005)' e göre açık yaralar çeşitli topikal ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Geleneksel tedavilere bakıldığında, farklı dozlarda ve formlarda kullanılan *Aloe vera*' nın yara iyileşme sürecinde daha etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir (Sierra-García, 2014). *Aloe vera*' nın deride oluşan yaralardaki kullanımı birçok farklı formda görülmektedir. Bunlar; krem, jel gibi topikal uygulanan preparatlar ve oral solüsyon şeklindedir (Pereira, & Bartolo, 2013). Sunulan tez çalışmasında deneklere günlük yara bakımı sonrası ilaçlar topikal olarak uygulandı. *Aloe vera*' nın farklı formlarını ve dozlarını kıyaslamak amacıyla Acemannan içerikli jel olan Carravet® grubu ve *Aloe vera* tozundan hazırlanan farklı dozlar içeren solüsyon grupları oluşturuldu (Tablo 7). Tameshloo, Norouzian, Zarein- Dolab, Dadpay, Mohsenifar, & Gazor (2012)' un ratlarla yaptıkları yara çalışmasında *Aloe vera*' nın yara iyileştirici özelliğinden ötürü jel formu kullanımı önerilmiş, ancak farklı ilaçlarla karşılaştırıldıkları ileriye yönelik çalışmaların yapılması gerektiğini de belirtmişlerdir. Yine yapılan başka çalışmalarda (Burusapat, Supawan, Pruksapong, Pitiseree, & Suwantemee, 2018; Chithra ve ark., 1998) *Aloe vera* içeren jelin açık yaraya uygulanmasının, yara alanı iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığı bildirilmiştir. Takzare ve ark. (2008); *Aloe vera* içeren jelin ratlardaki dermal yaralara günde iki kez uygulanmasının tek sefer uygulamaya kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Heggers, Kucukcelebi, Stabenau, Ko, Broemeling, & Robson, (1995)' un topikal *Aloe vera* jeli ile yaptıkları bir açık yara çalışmasında da ilaçlar bölgeye günde üç defa uygulanmıştır. Ancak mevcut çalışmamızda solüsyon

formundaki ilaçların taze olarak hazırlanması ve diğer ilaçlarla aynı koşulları sağlaması amacıyla uygulama günde bir kez yapıldı. İlaçların yaralara tek sefer uygulanmasının yara iyileşmesi için yeterli olduğu görüldü.

Açık yara oluşturulan deneysel çalışmalarda (Oryan ve ark., 2016) yaraların günlük izlenmesi bulgular açısından önemlidir. Açık yaraların günlük yara bakımı esnasındaki gözlemlerinde, bölgenin temiz olması ve akıntı varlığı dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar (Gul Satar ve ark., 2017). Cangul, Gul, Topal, & Yilmaz, (2006) tavşanların sırtlarında oluşturdukları tam kalınlıklı açık yaralarda yalnızca *Tripeptide- Copper Complex (TCC)* ile tedavi edilmiş yaralarda akıntıya rastlamış, kontrol ve çinko oksit gruplarında herhangi bir akıntıya rastlamamışlardır. Çalışmamızda yaralar üzerindeki akıntıların görüldüğü son günlere bakıldığında, 11. güne kadar tüm *Aloe vera* solüsyon gruplarında seröz, Carravet® grubunda ise serosanguinöz akıntı tespit edildi. Kontrol grubunda ise son olarak 13. günde serosanguinöz akıntıya rastlandı. Akıntının kaybolduğu en erken günler ise 5. gün olarak sadece %0,1 ve %0,5' lik *Aloe vera* solüsyon gruplarında görüldü. Sari, Purnawan, Kurniawan, & Sutrisna, 2018' nin ratlarda yaptıkları bir yara çalışmasında tedavi amacıyla *Aloe vera* jel tercih edilmiş ve günlük yara bakımı gözlemleri esnasında tüm gruplarda eksudat varlığı tespit edilmiştir. *Aloe vera* jel uygulanan grupta nekrotik dokuya rastlanmamıştır. Oryan, Mohammadalipour, Moshiri, & Tabandeh (2016)' in yaptığı bir çalışmada da *Aloe vera* jel içeren gruplarda diğerlerine kıyasla akıntının erken kaybolması, bu gruplardaki yaraların daha hızlı iyileşmesini sağlamıştır. Bu durum, yara iyileşme sürecinde *Aloe vera*' nın hem bölgedeki kanamayı durdurmada daha etkili olduğunu hem de eksudat oluşumunu daha hızlı baskıladığını düşündürmüştür.

Yine Oryan ve ark. (2016)' nin yaptıkları çalışmada *Aloe vera* jel uygulanan gruplar kontrolle karşılaştırıldığında granülasyon dokusunun hem düşük doz (25 mg/mL) hem de yüksek doz (50 mg/mL) *Aloe vera* gruplarında daha erken geliştiği görülmüştür. Ancak çalışmamızda yara iyileşmesinde sürecin tamamlandığını gösteren tam kapanmanın en kısa olduğu, yani yara iyileşme sürecini en hızlı tamamlayan grubun ise %1 oranındaki *Aloe vera* solüsyon grubu olduğu tespit edildi. *Aloe vera* sıvı ekstraktının sadece diğer geleneksel tedavilere değil, aynı zamanda *Aloe vera*' nın jel formuna kıyasla daha etkili olduğu Drudi ve ark. (2018) tarafından

yapılan yara iyileşmesi çalışmasındaki sonuçlarda da belirtilmektedir. Oryan, Naeini, Nikahval, & Gorjian (2010)' ın ratlar üzerinde yaptığı çalışma da *Aloe vera*' nın sulu ekstrakt formunun yara iyileşmesini hızlandırdığını desteklemektedir. *Aloe vera* ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla tercih edilen jel formun (Haritha-Yadav ve ark., 2012; Sari ve ark., 2018; Subramanian ve ark., 2006; Radha, & Laxmipriya, 2015) yara iyileşmesini hızlandırdığı bir gerçektir, ancak günlük yara bakımı esnasındaki gözlemler ile ilgili olarak, yaptığımız tez çalışması, açık yaralarda *Aloe vera*' nın solüsyon formunun, Acemannan maddesini içeren jel forma göre daha etkili olduğunu gösterdi.

*Aloe vera*' nın farklı dozları kullanılarak yapılan başka bir yara çalışmasında (Oryan ve ark., 2016) yüksek doz *Aloe vera* grubunda 15. günde yaralar tamamen kapanırken, düşük doz *Aloe vera* grubunda ise yaralar 20. günde tamamen kapanmıştır. Genel olarak, çalışmamızda *Aloe vera* solüsyon uygulanan yaralar kendi içerisinde kıyaslandığında %0,1' lik grupta ilk granülasyon görülme zamanı, %0,25' lik gruba göre daha geç idi. Ancak yaraların granülasyon dokusu ile tamamen dolduğu günler dikkate alındığında ise yüksek doz (%1- 2,5 - 5 ve 10) *Aloe vera* solüsyon uygulanan gruplarda granülasyon dokusu, kontrol, Madecassol® ve Carravet® uygulanan gruplara göre çok daha erken geliştiği belirlendi (Tablo 8). Yine çalışmamızda *Aloe vera* solüsyon uygulanan grupların hepsinde 4. güne gelindiğinde ilk kez yara alanında granülasyon dokusuna rastlandı, 12. günde alan tamamen granülasyon dokusu ile dolarak, 21. güne gelindiğinde yaralarda tamamen kapanma olduğu görüldü. Yaraların tam kapandığı zamanlar dikkate alındığında ise %1' lik *Aloe vera* grubuna ait yaraların diğer solüsyon gruplarına göre çok daha erken kapandığı tespit edildi. Sunulan çalışmalara ait bulgular, *Aloe vera* tozundan hazırlanan solüsyon formunda dozajlamanın önemini göstermektedir. Daha yüksek oranda hazırlanan solüsyonun etkisinin, yara iyileşmesi hızını aynı oranda arttırmadığı açıkça görülmüştür.

Yara modeli ile yapılan çalışmalarda yaranın yüzey alanında meydana gelen değişiklikler ve buna ilişkin parametreler, oluşturulacak tedavinin etkinliğini ölçmek için gereklidir (Dealey, 1991b; Lawrance, 2006). Flanagan (1994), açık bir yaranın yüzey alanındaki değişikliklerin doğru görsel kayıtlarını tutmanın lezyonun durumunu belirlemek için önemli olduğuna inanmaktadır (aktaran Lait, & Smith,

1998). Planimetri, yara temelli çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir ölçüm yöntemidir (Armstrong ve ark., 2020; Biondo-Simões ve ark., 2019; Meimeti, Tentolouris, Loupa, Roussis, & Rallis, 2019; Nica, Popa, Grecu, Chiuca, & Ciurea, 2019). Ölçümler manuel ve dijital olarak yapılabilmektedir. Burusapat ve ark. (2018) topikal *Aloe vera* uyguladıkları deneysel yara çalışmasındaki ölçümleri bilgisayar destekli planimetri ile değerlendirmiştir. Sunulan çalışmada yara boyutlarının değerlendirilmesi; Lait, & Smith, (1998)' in bahsettiği, Thomas ve Wysocki (1990) tarafından yara bölgesinin en doğru ölçüsü olarak görülen asetat kağıdı üzerine kalemle çizim şeklinde uygulandı. Gharaboghaz, Farahpour, & Saghaie (2020) farelerde yaptıkları deneysel bir çalışmada; *Aloe vera* jelini oluşturdukları yaralara topikal olarak uygulamış ve sonrasında planimetri için yara üzerine konulan şeffaf kağıtlarla ölçümleri yapmıştır.

Yara bölgesinin ölçümü ile ilgili ideal bir zamanlama olmadığı için düzenli aralıklarla ölçülmesi (Lait, & Smith, 1998) önerilmektedir. Benzer çalışmalarda (Gul ve ark., 2007; Topal ve ark., 2018) kullanıldığı gibi mevcut çalışmamızda da iyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesi ölçümleri 0., 7., 14., ve 21. günlerde yapıldı, sonrasında çizimleri ölçüm kağıdına aktararak planimetri uygulandı. Haritha- Yadav ve ark. (2012) yaptıkları yara çalışmasındaki planimetri ölçümlerini grafik kağıdı üzerine aktararak iyileşmemiş alanın denk geldiği karelerin sayısını hesaplayarak değerlendirmiştir.

Çalışmamızda ölçümler için uyguladığımız iki aşamalı formülü aynı şekilde Bohling ve ark. (2004) da kedi ve köpeklerde yaptıkları bir yara çalışmasında kullanmıştır. Ayrıca planimetri uygulanan benzer çalışma prosedürlerindeki gibi (Barbosa, Paggiaro, Carvalho, Isaac, & Gemperli, 2020; Gul Satar ve ark., 2017) ölçüm yapılan günlerde, tüm deneklerde oluşturulan yaraların fotoğrafları da çekildi.

Ortalama iyileşmemiş yara alanı gün bazında incelendiğinde istatistiki farkın en fazla gözleendiği zaman 7. gündü ( $p < 0,05$ ). İyileşmemiş yara alanının en büyük olduğu grup 7. ve 14. günlerde *Aloe vera* solüsyon gruplarından %5 yoğunluktaki (Grup 9) idi, ancak 21. güne gelindiğinde kontrol grubunun iyileşmemiş yara alanı en büyüktü. Deneyin sonlandırıldığı 21. güne kadar olan tüm süreç incelendiğinde ise; iyileşmemiş yara alanı en hızlı küçülen, *Aloe vera* solüsyon gruplarından %1 yoğunluktaki gruptu (Grup 7). Benzer çalışmalarda iyileşmemiş yara alanı açısından

7. günde gruplar arasında istatistiksel farklılık anlamlı iken, kontrol gruplarının 14. ve 21.günlerde iyileşmemiş yara alanlarının hep daha büyük kaldığı tespit edilmiştir (Cangul ve ark., 2006; Gul ve ark., 2007). Topal ve ark. (2018)' nın çalışmasında ise; 7. güne ait değerlerde istatistiksel bir fark bulunmazken, yine 14. ve 21. günlerde kontrol grubuna ait iyileşmemiş yara alanının daha büyük olduğu belirtilmiştir. Tüm gruplar incelendiğinde, yara iyileşmesinin değerlendirildiği son gün olan 21. günde kontrol grubu (medyan %99,3), Madecassol® ve Carravet® grupları (medyan %99,8) diğer tüm *Aloe vera* solüsyon gruplarına göre daha az iyileşme yüzdesine sahip olsa da, gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Prakoso, & Kurniasih (2018) ratlarda oluşturdukları yaralarda *Aloe vera*' nın krem formunu %1 ve %2 oranlarında hazırlamış ve hem kendi aralarında hem de Madecassol® ve kontrol gruplarıyla kıyaslamıştır. Çalışma sonucunda, %1-2 *Aloe vera* kremi ve Madecassol®' ün yaralara topikal uygulanmasının, yara iyileşme yüzdelerinde potansiyel etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu veri, mevcut çalışmada elde ettiğimiz verileri desteklemektedir.

Yara kapanmasında ölçülen parametreler arasında bölgenin kontraksiyonu da yer almaktadır. Yara kontraksiyonu farklı süreçlerin bir araya gelmesi ve birçok faktörün rol oynadığı komplike bir olaydır. Türler arasında yara iyileşmesindeki kontraksiyonu farklı kılan bir tür mekanizma olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlar da bu süreçte primer rol oynamaktadır (Bohling ve ark., 2004).

Yara ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, oluşturulan yara şeklinin kontraksiyon derecesini doğrudan etkilediği sonucuna varıldı. Oluşturulan yara boyutunun küçülmesi, uygun şartlarda ve hızlı epitelizasyon süreci ile olmaktadır. Bu süreci yöneten ise, dokudaki kontraksiyon oranıdır (Farahpour, Dilmaghalian, Faridy, & Karashi, 2016). Epitelizasyonun hızlı ilerlemesi, granülasyon dokusunu oluşturan miyofibroblastların da aynı oranda azalarak küçülmesini ve dokuda merkez bir kuvvet oluşturarak dokuda kontraksiyonu meydana getirmektedir (Bohling ve ark., 2004). Kare şeklinde oluşturulan yaralar yuvarlak şekilli yaralara göre daha fazla kontraksiyon oranına sahiptir (Hinrichsen, Birk-Sørensen, Gottrup, & Hjortdal, 1998). Billingham, & Rusell, (1956) yuvarlak şekilli yaraların kontraksiyon kuvvetine karşı daha dirençli olduğunu vurgulamıştır. Tez çalışmamızda ratların sırt bölgesine uygulanan eksizyonel yara modelinde kare şekil tercih edildi. Peacock

(1984) (aktaran Hinrichsen ve ark., 1998)' un domuzlarda ve Billingham, & Rusell, (1956)' in tavşanlarda yaptığı yara çalışmalarında, yuvarlak yaraların neredeyse hiç kasılmadığını gözlemlemiş, buna rağmen Kwak ve ark. (2014)' ı yine domuzlarda yaptığı çalışma sonucunda ise kare ve yuvarlak şekilli yaralar arasında kontraksiyon oranında önemli bir fark tespit edememişlerdir.

Yara kontraksiyonu aynı zamanda total yara iyileşmesi hakkında bilgi vermektedir. Yara iyileşmesindeki parametrelerden kontraksiyonu değerlendiren çalışmalar (Cangul ve ark., 2006; Topal ve ark., 2018) incelendiğinde, yara kontraksiyon yüzdesinin hesaplandığı formülün, mevcut çalışmamızdaki total yara iyileşme formülü ile aynı yüzdeler sonucunu verdiği görüldü. Total yara iyileşmesini değerlendiren farklı çalışmalara da ayrıca rastlandı (Gul ve ark., 2008).

Total yara iyileşme yüzdesi; 7. günde %5' lik *Aloe vera* grubunda (Grup 9) en az iken, %0,25' lik *Aloe vera* grubunda (Grup 5) en fazla şekilde gözlemlendi. Grup 7 (%1 *Aloe vera* solüsyonu), 14. günde en çok yüzdeler iyileşme oranına sahip idi (medyan %98,5). Tüm *Aloe vera* solüsyon gruplarında 21. gün değerleri incelendiğinde iyileşme % 100 iken kontrol, Madecassol® ve Carravet® gruplarının iyileşme yüzdesi (sırasıyla medyan %99,3- 99,8- 99,8) daha düşüktü. Planimetrik hesaplamada çıkan oran farkına rağmen gruplar arasında 7. ve 14. günlerde istatistiksel anlamda farklılık var iken, 21. gün karşılaştırmalarında farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Elde ettiğimiz veriler, Oryan ve ark. (2016)' nin açık yaraya farklı dozlarda *Aloe vera* sulu ekstrakt uyguladığı çalışma ile uyumludur. Haritha- Yadav ve ark. (2012) uyguladıkları *Aloe vera* jelin, farklı konsantrasyonlardaki etkilerini değerlendirdiklerinde; jelin hem %50 hem de %96,4 oranlarının yara kapanmasını büyük ölçüde stimüle ettiğini bildirmişlerdir. Yine Kumar ve ark. (2016) yaralar üzerinde %5, 25 ve 50 oranındaki *Aloe vera* jelin etkilerini değerlendirdiklerinde, %5 yoğunluktaki jelin yara iyileşmesini çok daha etkili bir şekilde hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Sunulan tez çalışmamızda da geniş aralıkta dozajı yapılan *Aloe vera* solüsyonlarından yoğunluğun fazla olduğu gruplardan ziyade az olanların (<%2,5) iyileşme sürecindeki fazların tamamlanmasında daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde çok farklı parametreler kullanılabilir. Bunlar arasında reepitelizasyon, hücresellik (Rodgers, Roda, Felix, Espinoza, Maldonado, & DiZerega, 2003; Tanaka, Nagate, & Matsuda, 2005), kollajen birikimi

ve yeni damar oluşumu (Rodgers ve ark., 2003; Rinastiti, Harijadi Santoso, & Sosroseno, 2006) gibi değerler vardır. Mevcut çalışmamızda yara iyileşmesinin histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla yangı hücresi infiltrasyonu ve damarlaşıma sayısındaki değişim değerlendirildi. Yangı hücresi infiltrasyonu hematoksil-eozin ile boyanmış preparatlardaki yangı hücresi sayısının skorlanması şeklinde yapılırken, yeni damar oluşumlarının gözlenmesi amacıyla immunohistokimya yöntemine başvuruldu.

Yangı hücresi skoru yedinci günde tüm gruplarda en yüksek düzeydeyken, 14. ve 21. günlerde ise azalma görüldü. Açık yaralarda yangı hücresi sayısının başlangıçta yüksek olması, zaman içerisinde ise azalma göstermesi beklenen bir durumdur ve daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (Cangul ve ark., 2006; Gul ve ark, 2008).

Çalışmamızda *Aloe vera* uygulaması yara iyileşme bölgesindeki yangı hücresi sayısının en alt düzeyde kalmasını sağladı. *Aloe vera* uygulanan ratlardaki yangı hücresi sayısı, Madecassol® ve Carravet® uygulanan hayvanlardakinin yanı sıra kontrol grubundaki hayvanların yangı hücresi sayısından da düşük bulunmuştur. Bu durum, özellikle de *Aloe vera* uygulanan hayvanlardaki yangı hücresi sayısının hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubundan düşük bulunması, *Aloe vera*'nin antiinflamatuvar özellik göstermiş olması olarak yorumlanabilir. Benzer bir çalışma sonucunda ratlardaki deneysel yaralara uygulanan %1 ve %2 yoğunluktaki *Aloe vera* kreminin nötrofil infiltrasyonuna karşı Madecassol®'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (Prakoso, & Kurniasih, 2018). Daha önce yara iyileştirici özelliği olan maddelerle yapılan bazı çalışmalarda en düşük yangı hücresi sayılarına herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu deneklerinde rastlanmış ve bu durum yara iyileşmesi için uygulanan maddelerin yangıyı uyarıcı ve yangı hücrelerini bölgeye çekici etki yapmış olabileceğine yorumlanmıştır (Rodgers ve ark., 2003; Cangul ve ark., 2006)

Öte yandan *Aloe vera* uygulanan gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde özellikle %0,25 ile %10 yoğunluk arasında *Aloe vera* konsantrasyonunun yangı hücresi skorunu belirgin derecede etkilemediği gözlenmiştir. En az yangı hücresi skoru en düşük dozda, yani %0,1 dozda yapılan uygulamada gözlenmiş, ancak bu dozla diğer dozlar ve günlerin çoğu arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark



bulunamamıştır. Bu açıdan *Aloe vera*'nın düşük ya da yüksek dozda uygulanmasının yangı hücresi yoğunluğunu çok fazla etkilemediği düşünülebilir.

Yeni damar oluşumu yara iyileşmesinin doğal bir bileşenidir ve yara iyileşmesinin takip edilmesi için sıklıkla kullanılan parametrelerden birisidir. Yaranın daha derin bölgelerinde yer alan damarlar tomurcuklanma benzeri bir mekanizmayla yeni damar oluşumunu sağlayarak yara bölgesinin beslenmesine ve daha hızlı iyileşmesine olanak sağlarlar (Slauson, Cooper, & Suter, 1990). Bu damarlar başlangıçta küçük ve dar bir lümenle sahipken, zaman içerisinde lümenleri genişler ve lümen içerisinde eritrositlere rastlanır. Sunulan tez çalışmamızda damarlaşmanın gösterilmesi için immunohistokimyasal yöntemle CD31 antijeninin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu molekül endotel hücrelerinin arasında yer alan bir proteindir (Gao, Nguyen, Suckow, Wolter, Gooyit, Mobashery, & Chang, 2015) ve anjiyogenez için bir belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Ling, Li, Meng, Wang, & Zhang, 2018; Yu ve ark., 2018). Yaptığımız immunohistokimyasal boyamada lümen oluşumunu tam olarak tamamlamamış ve içerisine henüz kan akışı başlamamış çok sayıda hücre de boyanmıştır. İmmunohistokimya kullanılmayan çalışmalarda (Cangul ve ark., 2006; Gul ve ark., 2008) henüz tam şekillenmemiş kılcal damarları tanımak zor olduğu için lümeninde eritrosit bulunan damarların sayımı esas alınmış ve bu durum damar sayısının daha düşük çıkmasına ancak zaman içerisinde bir artışın şekillenmesine yol açmıştır. Çalışmamızda lümen gelişimi tam olmasa bile pozitif boyanan hücreler sayılmış ve bu hücrelerin sayısı tüm gruplarda oldukça yüksek bulunmuştur. Ancak zaman ilerledikçe damarlar tam olarak şekillenip lümenleri gelişince incelenen mikroskop alanı başına düşen damar sayısı azalmış ve tüm gruplarda yedinci günden 21. güne doğru damar sayılarında düşme görülmüştür.

Çalışmamızda *Aloe vera* uygulanan gruplarla kontrol grubu, Madecassol® ve Carravet® uygulanan gruplar kıyaslandığında *Aloe vera* uygulamasının damarlaşma oranını arttırdığı gözlenmiş, bu artış bazı gün ve gruplarda istatistik olarak da belirgin olarak farklı bulunmuştur. Prakoso, & Kurniasih (2018), ratlarda oluşturulan yaralara uyguladıkları %1 ve %2 yoğunluktaki *Aloe vera* kreminin Madecassol® ve kontrol gruplarına kıyasla anjiyogenezi arttırdığı sonucuna varmıştır. Yine yara iyileşmesinin *Aloe vera* sulu ekstraktı ile değerlendirildiği Oryan ve ark. (2010)'nın

yaptığı çalışmada *Aloe vera* ile tedavi edilen gruplarda damarlaşmanın artmış olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmanın histopatoloji sonuçları da *Aloe vera*'nin anjiyogenezi uyardığını ortaya koymuştur (Morgan, & Nigam, 2013). Bu çalışmalara ait veriler, mevcut çalışma verilerimiz ile uyumludur. *Aloe vera* ile tedavi edilen yaralarda damar sayısının diğer gruplara oranla yüksek çıkması, bu bitkinin dokudaki perfüzyonu arttırarak yara iyileşme sürecinin başlangıcında gösterdiği anjiyogenik aktivitenin bir göstergesidir. Bununla ilişkili olarak yara iyileşmesi sürecine etkiyen faktörleri stimüle eden bileşenlerin ortamda bulunmasının, *Aloe vera*'nin kullanıldığı form fark etmeksizin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği düşünülebilir.

*Aloe vera* dozunun damarlaşma oranına olan etkisi incelendiğinde ise; değişken bir tablo ile karşılaşılmış, genel olarak dozun artışına bağlı olarak damar sayısı rakamsal olarak artmış gibi dururken, bunu istatistik olarak desteklemek mümkün olmamıştır. Bu durum gruplardaki değerlerin çok değişken olmasından kaynaklanabilir ve daha yüksek hayvan sayıları ile yapılacak olan çalışmalarda bu farkın ortaya konması mümkün olacağı düşünülebilir. Genel olarak *Aloe vera* dozunun artışının damarlaşmayı olumlu şekilde etkilediği düşünülebilir.

Büyüme faktörleri ve sitokinler, hem insanlarda hem de hayvanlarda meydana gelen iyileşme sürecinin normal ilerlemesinde, tek başlarına ya da birlikte etki göstererek önemli bir görev üstlenmektedir (Sidhu ve ark., 1998). Yara iyileşmesi iç içe geçmiş fazlardan meydana gelmektedir (Hashemi ve ark., 2015) ve bu fazlar özellikle *TGF-β1* ve *VEGF*'nin de aralarında bulunduğu birçok büyüme faktörü ve sitokin tarafından kontrol edilmektedir. Yara iyileşmesinin tüm evrelerinde aktif rol oynayan fibroblastlar da *TGF-β1* ve *VEGF* tarafından üretilmektedir (Negahdari, Galehdari, Kesmati, Rezaie, & Shariati, 2017). *PDGF*, *EGF*, *TGF*...vb büyüme faktörleri yara bölgesini hedef alarak ortama salınırlar ve çeşitli hücre tiplerinin aktivasyonunu sağlayarak farklı bölgelere taşınır, farklılaşmasını sağlarlar (Sidhu ve ark., 1998).

*TGF-β*'nin *TGF-β1*, *-β2* ve *β3* olmak üzere üç farklı izoformu mevcuttur. Kutanöz yara iyileşmelerinde ise, her üç izoformun da görev aldığı bilinmektedir. İnflamasyon, kollajen sentezi, yeniden şekillenme (Penn, Grobelaar, & Rolfe, 2012), anjiyogenez stimülasyonu, *ECM* proteinlerinin birikmesi, fibroblast

proliferasyonu ve miyofibroblastlara dönüşmesi gibi önemli olayların hepsinde aktif olarak rol oynamaktadır (Hashemi ve ark., 2015). Esas olarak *TGF-β1*, trombosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. *TGF-β1*, inflamatuvar fazda bölgedeki nötrofil ve fibroblastları baskılayarak şiddetli inflamasyonu kontrol altına alır ve yeniden şekillenme fazına geçişi sağlamış olur. Sonrasında ise *VEGF* ile birlikte anjiyogenezi destekler. Yara iyileşmelerindeki aksaklıklarda *TGF-β1* sinyal iletiminde kayıpların meydana gelmesi (Penn, 2012) sebebiyle, mevcut çalışmada spesifik olarak *TGF-β1* belirteç olarak seçildi ve iyileşme sürecindeki etkisi incelendi.

Sidhu ve ark. (1998) ratlardaki yara iyileşmesinde curcumin'in etkilerini araştırmış ve belirteç olarak büyüme faktörlerinden *TGF-β1* seviyelerini incelemiştir. Tedavi uygulanmayan gruplara oranla curcumin ile tedavi edilen gruptaki deneklerde *TGF-β1* seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin ise; hem *TGF-β1* mRNA' nın transkripsiyonundaki artışın hem de *TGF-β1*' in hücre migrasyonu sonucu ortama salınması olduğu düşünülmektedir. Yine Bryan, Walker, Ferguson, & Thorpe (2005) yara bölgesinde *TGF-β1* seviyesindeki artışın iyileşmeye hız kazandırabileceğini belirtmiştir. Mevcut çalışmada yara iyileşme sürecinin incelendiği 0.-21. günler arasında *TGF-β1* seviyeleri, kontrol grubuna hem de diğer ilaçlara kıyasla %0,25 ve %10 yoğunluktaki *Aloe vera* solüsyon gruplarında yüksek seyretti. Ancak istatistiksel veriler sadece 14. günde, iyileşmemiş yara alanının azalması ile *TGF-β1* seviyesinin yüksek olduğunu gösterdi. Nötrofil skoru ile *TGF-β1* arasındaki ilişki incelendiğinde, sadece 7. günde inflamasyonun var olması sebebiyle nötrofille doğru orantılı olarak *TGF-β1*' in de seviyesinin yüksek olduğu, anjiyogenezin 7. günden 14. güne doğru giderek azalmasına bağlı olarak ise damar sayısı toplamlarındaki düşüşle, *TGF-β1* seviyesinin artmış olduğu görüldü. Bu veriler bize *TGF-β1*' in yara iyileşme süreçlerinde etkin rol oynadığını ve spesifik bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterdi. Ayrıca *Aloe vera* tozdan elde edilmiş ve hem düşük hem de yüksek orandaki solüsyonların, hiçbir tedavi uygulanmamış bir yara alanına ve hatta farklı bitkisel ajan ve ürünlere kıyasla yara bölgesindeki *TGF-β1* seviyelerine ciddi oranda olumlu etkisi olduğunu düşündürdü.

*VEGF*; fibroblastlar, makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri ile birlikte birkaç farklı hücre tarafından üretilmektedir (Bao ve ark., 2009). Endotel hücrelerinin

vasküler permeabilitesini artırıp (Tammela, Enholm, Alitalo, & Paavonen, 2005), proliferasyon ve başka bölgelere taşınmasını kolaylaştırarak yara iyileşme sürecine katkı sağlar. Ayrıca anjiyogenezi ise desteklerken, aynı zamanda ilerlemesini de sağlar (Gharaboghaz ve ark., 2020). Yapılan çalışmalar (Olczyk, Mencner, & Komosinska-Vassev, 2014; Coppé, Kauser, Campisi, & Beauséjour, 2006) *VEGF*'nin yara iyileşme sürecindeki fazlara olan etkisinden bahsetmiştir. Skar dokusu oluşumunda da yine diğer mekanizmalarla senkronize bir şekilde *VEGF* etkisi görülmektedir (Negahdari ve ark., 2017). Benzer bir yara çalışmasında (Gao ve ark., 2015) belirteç olarak *VEGF* tercih edilmiş ve ELISA yöntemi kullanılarak *VEGF* seviyeleri süreç boyunca incelenmiştir. Tammela ve ark. (2005) *VEGF*'nin etkilerinin incelenmesinde sıklıkla in vivo olarak deri tercih edildiğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada da kutanöz yara iyileşmesinin tüm fazlarında rol oynayan ve fibroblastların ürettiği *VEGF* de bir diğer belirteç olarak seçildi.

Jettanacheawchankit ve ark. (2009) *Aloe vera*'nin içerdiği acemannan maddesinin yara iyileşmesinde fibroblast proliferasyonunu indüklediği ve *VEGF* stimülasyonunu sağladığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde Gharaboghaz ve ark. (2020)'nin farelerdeki yaralara *Aloe vera* jel uyguladıkları çalışma sonucunda *Aloe vera*'nin *VEGF* seviyesini önemli ölçüde arttırdığını ortaya konmuştur. Mevcut çalışmada 7. günden 21. güne kadar olan süreçte kontrol, Madecassol®, Carravel®, %0,25 ve %5 yoğunluktaki *Aloe vera* solüsyon gruplarındaki *VEGF* seviyelerinde artış gözlemlendi. Ancak 21. güne gelindiğinde sadece %2,5 ve %10 yoğunluktaki gruplarda *VEGF* seviyesinin yüksek seyrettiği gözlemlendi. Ancak istatistiksel verilere göre, iyileşmemiş yara alanı ile ilişkili sadece 14. günde *VEGF* oranı artış göstererek korelasyon görüldü. Nötrofil skoru ile *VEGF* arasındaki ilişki incelendiğinde 7. günde nötrofillerin artmasıyla *VEGF* seviyesi düşük gözlenirken, yara iyileşmesinin değerlendirildiği son gün olan 21. günde her ikisinde de düşüş gözlemlendi. Anjiyogenezin ise 7. gündeki yüksek seviyesi ile doğru orantılı olarak da *VEGF* seviyesinde artış görüldü. Bu veriler doğrultusunda, yara iyileşme sürecinin incelendiği 21 günlük süreçte genel olarak *VEGF* seviyelerinin hem tedavi edilen hem de edilmeyen gruplarda benzer artış göstermiş olması, *Aloe vera*'nin *VEGF* üzerinde primer bir etki oluşturmadığını düşündürmüştü, ancak 21. gün olan son değerlendirme gününe gelindiğinde yalnız *Aloe vera* solüsyon gruplarından %2,5 ve

en yüksek yoğunluğa sahip %10' luk gruplardaki oranı bize aslında normal şartlarda ortamda bulunan VEGF' nin, *Aloe vera* sayesinde yara bölgesinde daha uzun bir süre bulunduğunu gösterdi.

Negahdari ve ark. (2017)' nın yaptıkları bir çalışmada, aralarında *Aloe vera*' nın da bulunduğu çeşitli bitki ekstraktları kullanılarak farelerde oluşturulan yaraların iyileşmesi gözlemlenmiş ve esas olarak ise bölgedeki fibroblast yanıtı ölçülmüştür. Fibroblast hücre göçünün deneyin son ölçüm günündeki anlamlı artışı, *Aloe vera*' nın hem kontrol hem de diğer bitki ekstrakt gruplarına kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak çalışma sonucunda *Aloe vera* ekstraktının yara iyileşmesi üzerinde etkisi olmasına rağmen primer olarak *TGF-β1* ve *VEGF* ekspresyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Mevcut çalışmada elde edilen verilerden, genel olarak yara iyileşme süreci boyunca bölgedeki *TGF-β1* ve *VEGF* oranlarının kontrol, Madecassol® ve Carravet® gruplarına göre yüksek seyretmesinden dolayı, *Aloe vera*' nın bu büyüme faktörlerinin stimülasyonunda rol oynadığı düşünüldü. Ancak Acemannan içerikli ticari jel olan Carravet ile taze olarak tozdan elde edilen *Aloe vera* solüsyonları arasındaki farkı oluşturan esas kaynağın, gelecekte daha gelişmiş çalışmalarla detaylandırılması önerilmektedir.

Yara iyileşmesinde yer alan, yaranın kapanması ve eski mukavemetine kavuşmasını sağlayan en önemli parametrelerden biri de granülasyon dokusu oluşumudur (Madden, & Peacock, 1971). Grinell (1994) oluşan granülasyon dokusunu, kontraksiyon meydana getiren organ şeklinde tanımlamıştır. Mevcut çalışmada özellikle granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı ve yara alanının granülasyon dokusuyla tamamen dolduğu zamanlar izlenmiş ve veriler kaydedilmiştir. Yaraların iyileşme sonrası biyomekanik kuvvetinin tekrar oluşabilmesi için primer olarak granülasyon dokusu ve bu dokunun sağladığı kollajen oluşumuna ihtiyaç vardır. Sağlam dokuda bulunan kollajen içeriği oluşan bir yaradaki mukavemetle doğrudan ilişkilidir. (Gottrup, 2000). Kollajen içeriği, normal anatomik yapıdaki bir deride yüksek oranda bulunmaktadır. Ancak hayvanın içerisinde bulunduğu fizyolojik durum bu içeriği önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Granülasyon dokusunda bulunan kollajen, sürekli farklı hacim ve formlarda sentezlenebilmektedir. İntermoleküler kovalent bağın artmasıyla ise bu fibriller, zamanla daha güçlü bir hale gelmektedir (Madden, & Peacock, 1971).

(Madden, & Peacock, 1971). Özellikle cerrahi olarak yaranın mekanik kuvveti çok önemlidir (Gottrup, 2000). Bu sebepten ötürü yara mukavemeti, yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen bir ölçüdür. Ölçme işlemi ise, bu amaç için özel olarak tasarlanmış test cihazlarıyla yapılmaktadır (Zivcak, 2012). Biyomekanik gerilme mukavemeti testi; benzer çalışmalarda da (Bellare, 2012; Demling, 2000; Oryan ve ark., 2010) olduğu gibi, tez çalışmamızda yara iyileşmesinde değerlendirilen bir parametre olmuştur.

Oryan ve ark. (2010) yaptıkları yara çalışmasının sonunda ratlardan aldıkları deri örneklerini -20°C derecede saklayarak ve sonrasında ölçüm günü oda sıcaklığına getirerek uluslararası kullanımı olan Instron cihazında tensiometri uygulamışlardır. Ayrıca Bohling ve ark. (2004) da kedi ve köpeklerde yaptıkları yara çalışmasının tensiometrisini 7. günde alınan deri örnekleriyle yine Instron cihazı kullanarak belirlemiştir. Sunulan çalışmamızda tercih edilen cihazın (Şekil 19) son teknolojik özelliklere sahip olması sayesinde, daha önceki çalışmalarda tercih edilen cihazlardan daha hassas ölçüm yapacağı düşünüldü. Ayrıca deneklerden alınan deri örnekleri ölçümlerde taze olarak kullanılırsa, dondurulup bekletilmiş deri örneklerine kıyasla daha verimli sonuçlar elde edilebileceği belirtilmiştir (Bellare, 2018). Mevcut tez çalışmamızda deneklere ötenazi uygulanan gün biyomekanik test uygulanarak, ölçüm hassasiyeti korunmaya çalışıldı.

Çalışmamızda 21. günün tamamlanmasından sonra iyileşen yaraların gerilme mukavemet ölçümleri, doku şeritlerinin yırtılmasından hemen önceki maksimum güç ölçülerek elde edildi. Demling (2000)' in ratlarda yaptığı yara çalışmasında da, yara dokusu ayrılmadan hemen önce üretilen maksimum çekme gücü (N) ölçülmüştür. Sunulan çalışmada, tüm ratların elde edilen deri örneklerinde biyomekaniksel ölçüm işlemi yapılmış, sadece Grup 2' ye ait 2 numaralı denekten alınan deri örneğinin işlem esnasında yırtılmasından ötürü bu denek yapılan istatistiksel analiz dışında tutuldu. *Aloe vera* solüsyon gruplarından %1 yoğunluktaki Grup 7' nin diğer solüsyon gruplarına göre mukavemetinin daha büyük olduğu görüldü. Kumar ve ark. (2017) farelerde oluşturdukları yaralara %5- 25 ve 50 oranlarında hazırladıkları *Aloe vera* sıvı ekstraktını uygulamış olup, %5 oranındaki ekstraktın uygulandığı gruptaki kollajen miktarı, kalınlığı ve yoğunluğunun 12. günde diğerlerine oranla maksimum seviyede olduğunu belirlemiş ve *Aloe vera*' nın yara kontraksiyonunu etkilediği

sonucuna varmıştır. Yine bir başka çalışmada (Subramanian ve ark., 2006) kutanöz lezyon oluşturulan ve 14 gün boyunca günde iki kez *Aloe vera* jeli ile topikal olarak tedavi edilen tavşanlarda *Aloe vera*'nın iyileşme potansiyelini incelenmiştir. Sonuçlar, 7. ve 14. günlerde daha yüksek bir kollajen lif içeriği göstermiştir. Bu sonuçlar mevcut verilerimizi desteklerken aynı zamanda yara iyileşme sürecinde uygulanan farklı *Aloe vera* dozajlamasının iyileşmeyi ne derece etkilediğini kıyaslamak için önemli bir parametre olduğunu gösterdi. Ancak mevcut çalışmada istatistiksel olarak kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedeninin ise; çalışmada kullanılan ratlar arasındaki bireysel farklılıkların olduğu düşünüldü.

Oryan ve ark. (2016)'nın ratların sırtlarında oluşturdukları yaraya topikal *Aloe vera* uygulayarak yaptıkları bir yara çalışmasında, alınan numunelere biyomekaniksel ölçümler yapılmış ve sonuçlar hem birbirleri ile hem de yine ratlardan alınan sağlam deri örneği ile karşılaştırılmıştır. Mevcut tez çalışmamızda denek sayısı (n=8), oluşturulan yara modelinin simetrik olarak 2 adet oluşturulmasına rağmen sağ taraftaki yaralardan biyopsi alınması sebebi ile iyileşen doku ile karşılaştırılabilecek bir deri parçasının uygun şekilde temin edilememesi gibi sebeplerden ötürü biyomekanik ölçümler sağlam deri ile kıyaslanamamıştır.

Uzama yüzdeleri ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). *Aloe vera* solüsyon gruplarından %10 (medyan 181,1) yoğunluktaki grubun uzama yüzdesinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Onu takip eden gruplar ise sırasıyla Carravet® ve %0,1 *Aloe vera* solüsyon gruplarıdır. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark olmasına rağmen, ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık oluşturacak verilere rastlanmamıştır. Benzer şekilde, Klein (1988) de farelerdeki yaralara *Aloe vera* içeren krem uyguladığı çalışmasında, 21. gün sonrasında şerit yöntemi ile aldığı deri örneklerini mukavemet ölçümü için kullanmıştır. İyileşen deri segmentinin dayanacağı maksimum kuvvetin ölçüldüğü bu çalışmada, *Aloe vera* krem ile tedavi edilen yaraların 9. ve 14. günlerdeki yara mukavemetinde istatistiksel anlamda fark bulunurken, çalışmanın sonlandığı 21. gün verilerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada değerlendirildiği gibi mevcut çalışmada da sadece çalışmanın sonlandığı 21. günde değil, yara ölçümlerinin yapıldığı 7. ve 14. günlerde de ek denekler ile ölçüm ilavesi

yapılması, iyileşme sürecinin muamelesini daha detaylı değerlendirmemiz açısından faydalı olabilirdi.

Yine bir başka benzer çalışmada (Bohling, 2004) kedi ve köpeklerde oluşturulan yaralardan alınan deri örneklerine tensiometri cihazında ölçüm yapılmış, ancak bu sefer gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık çıkmıştır. Bunun sebebinin türler arasındaki fark olarak yorumlanması mümkündür. Mevcut çalışmamızda elde edilen biyomekaniksel verilerin, sadece *Aloe vera*'nın dokuya kazandırdığı esneklikten değil, aynı zamanda tercih edilen denek türünün rat olması ve ratlardaki yara iyileşmesinde görülen kontraksiyon süreci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sunulan tez çalışmasında ratlarda oluşturulan eksizyonel deneysel yaralara uygulanan *Aloe vera*'dan freeze-dried olarak elde edilen toz ile taze şekilde hazırlanan farklı yoğunluktaki solüsyonların klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyomekanik yönlerden etkileri değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Yara iyileşmesinde *Aloe vera*'nın solüsyon formunun jel forma göre daha etkili olduğu,
2. Açık yaralar üzerine uygulanan %1 orandaki *Aloe vera* solüsyon formun yara iyileşme sürecini hızlandıracak aktivitelerle etkileşime girmesinde yeterli olduğu ve ayrıca solüsyon yoğunluğunun yüksek olmasının ilave bir avantaj sağlamadığı,
3. Yara iyileşme sürecinde meydana gelen ve iyileşmenin temel basamaklarından biri olan yara alanının granülasyon dokusu ile tamamen dolma zamanını maksimum düzeyde %10' luk *Aloe vera* solüsyon grubu; onu takiben diğer tüm *Aloe vera* solüsyon gruplarının bu süreci hızlandırdığı,
4. Açık yaralarda yara iyileşmesinin tamamlandığını gösteren tam kapanma zamanı açısından *Aloe vera* solüsyon formun belirgin düzeyde en kısa süreye sahip olduğu, ancak %1' lik *Aloe vera* solüsyon grubunun en kısa sürede tamamladığı,
5. *Aloe vera*'nın sadece yara iyileşme sürecini kısaltmadığı, aynı zamanda antiinflamatuvar etkisinin de oldukça yüksek olduğu,
6. *Aloe vera*'nın yara iyileşmesinde önemli bir basamak olan anjiyogenezisi hızlandırdığı,



7. Madecassol® gibi farklı fitoterapötik ajanla birlikte yapılan karşılaştırmalarda, ajanın hangi formda olduğu gözetilmeksizin, bitkisel ajanların yara iyileşme sürecine etkilerinin farklı fazlarda ve yollardan olduğu,
8. *Aloe vera*'nın büyüme faktörlerinin indüklenmesi ve stimülasyonunda etkin rol oynadığı,
9. Yara iyileşmesindeki önemli parametrelerden biri olan *VEGF*'nin, *Aloe vera* sayesinde yara bölgesinde daha uzun süre kalarak süreci olumlu etkilediği,
10. Genel anlamda, solüsyon yoğunluğu fark etmeksizin *Aloe vera*'nin ortamdaki *TGF-β1* seviyesini arttırdığı,
11. Yara kapanmasını takiben oluşan doku mukavemetinde, yüksek yoğunluktaki (%10) *Aloe vera*'nin kollajen oluşumu destekleyerek daha etkili olduğu belirlenmiştir.

*Aloe vera* özütünün sağladığı geniş fitoterapötik etkiler detaylandırıldıkça, deneysel çalışmalar bize zamanla dozaj yönetimi ve organizmanın verdiği yanıt düzeyi üzerine daha hassas sonuçlar verecektir. Ayrıca gelecekteki çalışmalar mevcut olan *Aloe vera* ticari ürünlerin daha da geliştirilerek farklı formülasyonların ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Bu da hem insan hem de hayvan sağlığında kullanılabilir etkili, pratik ve uygun maliyetli ajanların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abou Auda, M. (2011) An Ethnobotanical uses of Plants in the Middle Area, Gaza Strip, Palestine. *Advance in Environmental Biology*, 5(11), 3681- 3687. Erişim adresi:  
[https://www.researchgate.net/publication/330010221\\_An\\_Ethnobotanical\\_uses\\_of\\_Plants\\_in\\_the\\_Middle\\_Area\\_Gaza\\_Strip\\_Palestine](https://www.researchgate.net/publication/330010221_An_Ethnobotanical_uses_of_Plants_in_the_Middle_Area_Gaza_Strip_Palestine)
- Aburjai, T., & Natsheh, F. (2003) Plants Used in Cosmetics. *Phytother. Res.*, 17, 987–1000. <https://doi.org/10.1002/ptr.1363>
- Agaiyby, A. D., Dyson, M. (1999) Immuno-inflammatory cell dynamics during cutaneous wound healing. *J. Anat.*, 195, 531- 542. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1999.19540531.x>
- Agarwal, A., & Dwivedi, N. (2013) *Aloe vera*: Magic or myth. SRM. *Journal of Research in Dental Sciences*, 4(3), 119- 124. Erişim adresi:  
<https://www.srmjfds.in/article.asp?issn=0976433X;year=2013;volume=4;issue=3;spage=119;epage=124;aulast=Agarwal>
- Ajmera, N, Chattarjee, A., & Goyal, V. (2013) *Aloe vera*: It's effect on gingivitis. *J Indian Soc Periodontol*, 17(4), 435- 438. Erişim adresi:  
<https://www.jisponline.com/text.asp?2013/17/4/435/118312>
- Akev, N., Can, A., Sütlüpinar, N., Çandöken, E., Özsoy, N., Özden, T. Y.,...Üzen, E. (2015) Twenty years of research on *Aloe vera*. *İstanbul Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Istanbul*, 45(2), 191-215. Erişim adresi:  
[https://www.researchgate.net/publication/334227062\\_Twenty\\_years\\_of\\_research\\_on\\_Aloe\\_vera](https://www.researchgate.net/publication/334227062_Twenty_years_of_research_on_Aloe_vera)
- Aloe vera* Analytical Profile. (2020, 15 Eylül).Erişim adresi:  
<https://www.drwolfe.com/aloe-vera/analytical-profile/>
- Aloecorp. (2020, 15 Haziran).Erişim adresi: <https://aloecorp.com/>
- Amadeu, T. P., Coulomb, B., Desmouliere, A., & Costa, A. M. A. (2003) Cutaneous Wound Healing: Myofibroblastic Differentiation and In Vitro Models. *Lower Extremity Wounds*, 2(2), 61- 68. <https://doi.org/10.1177/1534734603256155>

- Ambika, A. P., Nair, S. N. (2019) Wound Healing Activity of Plants from the Convolvulaceae Family. *Advances in Wound Care*, 8(1), 28- 37. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0781>
- Añibarro-Ortega, M., Pinela, J., Barros, L., Ćirić, A., Silva, S. P., Coelho,...Ferreira, I. C. F. R. (2019) Compositional Features and Bioactive Properties of *Aloe vera* Leaf (Fillet, Mucilage, and Rind) and Flower. *Antioxidants*, 8(10), 444, 1- 22. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fantiox8100444>
- Anteplioglu, H. , Samsar, E. , Akın, F. (1996) *Klinik Tanı Yöntemleri Ve Genel Cerrahi* (6.Baskı) içinde (s : 361). Ankara: Tamer Matbaacılık ve Yayıncılık Tanıtım Hizmetleri.
- Anuradha, A. , Patil, B. , & Asha, V. R. (2016) Evaluation of efficacy of *Aloe vera* in the treatment of oral submucous fibrosis – a clinical study. *J Oral Pathol Med*, 1- 6. <https://doi.org/10.1111/jop.12463>
- Arab, A., Orakçı, V., Erbilien, M., & Şahin, M. (1994) Yara iyileşmesi. *Journal of Turгут Özal Medical Center*, 1(2), 160-166.
- Armstrong, D. G., Orgill, D. P., Galiana, R., Glat, P. M., Carter, M., Zelen, C. M., & Li, W. W. (2020) Complete wound closure following a single topical application of a novel autologous homologous skin construct: first evaluation in an open-label, single-arm feasibility study in diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 19(1), 64-75. <https://doi.org/10.1111/iwj.13404>
- Arslan, M. K., & Kurt, N. (Ed.). (2003). *Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler: Akut ve Kronik Yara Bakımı* (s: 9- 34). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ashkani- Esfahani, S., Khoshneviszadeh, M., Noorafshan, A., Miri, R., Rafiee1, S., Hemyari, K., Kardeh, S., Koochi Hosseinabadi, O., Fani, D., & Faridi, E. (2019) The Healing Effect of *Plantago Major* and *Aloe Vera* Mixture in Excisional Full Thickness Skin Wounds: Stereological Study. *World J Plast Surg*, 8(1), 51- 57. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409144/>
- Athavale, V. S., Khandalkar, S. N., Mahawar, M., Shetty, I., & Lad, A. (2017) A comparative study between *Aloe vera* gel dressing and conventional dressing in chronic wounds. *International Surgery Journal*, 4(10), 3427- 3432. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20174510>
- Atherton, P. (1998) *Aloe vera*: magic or medicine? *Nursing Standard*. 12 (41), 49- 54. Erişim adresi: <http://journals.rcni.com/nursing-standard/aloe-vera-magic-or-medicine-ns.12.41.49.s40>
- Azam, M., Ghufran, H., Butt, H., Mehmood, A., Ashfaq, R., Ilyas, A. M., Ahmad, M. R., & Riazuddin, S. (2021) Curcumin preconditioning enhances the efficacy

of adipose-derived mesenchymal stem cells to accelerate healing of burn wounds. *Burns & Trauma*, 9, 1- 16. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab021>

Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., & Rahimi, R. (2014) Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Archives of Dermatology*, 306, 601– 617. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00403-014-1474-6>

Baktır, G. (2019) Yara İyileşmesi ve Deneysel Yara Modelleri. *Derleme*, 9(3), 130-137.

Balsa, I. M., & Culp, W. T. N. (2015) Wound Care. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(5), 1049-1065. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.04.009>

Bao, P., Kodra, A., Tomic- Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P., & Brem, H. (2009) The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*, 153, 347- 358. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>

Barbosa, M. A. G., Paggiaro, A. O., Carvalho, V. F. , Isaac, C. , & Gemperli, R. (2020) Effects of Hydrogel With Enriched Sodium Alginate in Wounds of Diabetic Patients. *Plastic Surgical Nursing*, 40(2), 110– 115. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000228>

Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S. , Brem, H., & Tomic- Canic, M. (2008) Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg*, 6, 585– 601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>

Behm, B., Babilas, P., Landthaler, M., & Schreml, S. (2011) Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *JEADV*, 26(7), 812- 820. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04415.x>

Billingham, R. E., & Rusell, P. S. (1956) Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in ezperimental wounds in rabbits skin. *Annals of Surgery*, 144(6), 961- 981. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1956/12000/Studies\\_on\\_Wound\\_Healing,\\_with\\_Special\\_Reference.5.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1956/12000/Studies_on_Wound_Healing,_with_Special_Reference.5.aspx)

Biondo-Simões, M. L. P., Junior, L. H., Boeno, B. R. O., Prado, J. L., Costa, L. R., Robes, R. R., & Ioshii, S. O. (2019) Comparative analysis of the effects of honey, copaiba oil-resin and a commercial product (fibrinolysin, deoxyribonuclease and chloramphenicol) on second intention healing, in rats. *Rev Col Bras Cir*, 46(5), 1-11. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192245>

Biswas, T. K., & Mukherjee, B. (2003) Plant medicines of Indian origin for wound healing activity: a review. *Int J Low Extrem Wounds*, 2(1), 25- 39. <https://doi.org/10.1177/1534734603002001006>

- Bohling, M. W., Henderson, R. A., Swaim, S. F., Kincaid, S. A., & Wright, J. C. (2004) Cutaneous Wound Healing in the Cat: A Macroscopic Description and Comparison with Cutaneous Wound Healing in the Dog. *Veterinary Surgery*, 33, 579– 587. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2004.04081.x>
- Braddock, M., Campbell, C. J., & Zuder, D. (1999) Current therapies for wound healing: electrical stimulation, biological therapeutics, and the potential for gene therapy. *International Journal of Dermatology*, 38(11), 808– 817. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00832.x>
- Braithwaite, M. C., Tyagi, C., Tomar, L. K., Kumar, P., Choonara, Y. E., & Pillay, V. (2014) Nutraceutical-based therapeutics and formulation strategies augmenting their efficiency to complement modern medicine: an overview. *J Funct Foods*, 6, 82- 99. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.09.022>
- Bryan, D., Walker, K. B., Ferguson, M., & Thorpe, R. (2005) Cytokine gene expression in a murine wound healing model. *Cytokine*, 31, 429- 438. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.06.015>
- Burusapat, C., Supawan, M., Pruksapong, C., Pitiseree, A., & Suwantemee, C. (2018) Topical *Aloe Vera* Gel for Accelerated Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial and Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 217- 226. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004515>
- Cangul, I. T., Gul, N. Y., Topal, A., & Yilmaz, R. (2007) Evaluation of the effects of topical tripeptide-copper complex and zinc oxide on open-wound healing in rabbits. *European Society of Veterinary Dermatology*, 17, 417– 423. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00551.x>
- Chandegara, V., & Varshney, A. K. (2012) *Aloe vera: Development of gel extraction process for Aloe vera leaves*. Saarbrücken: Lambert Academic Publication. Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/274315362\\_Aloe\\_vera\\_Development\\_of\\_gel\\_extraction\\_process\\_for\\_Aloe\\_vera\\_leaves](https://www.researchgate.net/publication/274315362_Aloe_vera_Development_of_gel_extraction_process_for_Aloe_vera_leaves)
- Chen, R. F., Chang, C. H., Wang, C. T., Yang, M. Y., Wang, J. G., & Kuo, Y. R. (2018) Modulation of vascular endothelial growth factor and mitogen-activated protein kinase-related pathway involved in extracorporeal shockwave therapy accelerate diabetic wound healing. *Wound Rep Reg*, 27, 69– 79. <https://doi.org/10.1111/wrr.12686>
- Chen, X., Peng, L. H., & Chee, S. S. (2019) Nanoscaled pearl powder accelerates wound repair and regeneration *in vitro* and *in vivo*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1- 8. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1593436>

- Chithra, P., Sajithlal, G. B., & Chandrakasan, G. (1998) Influence of *Aloe vera* on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 181, 71– 76. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1006813510959>
- Choi, S., & Chung, M. (2003) A review of the relationship between *Aloe vera* components and their biologic effects. *Semin Integr Med*, 1, 53– 62. [https://doi.org/10.1016/S1543-1150\(03\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1543-1150(03)00005-X)
- Choi, J., Park, Y. G., Yun, M. S., & Seol, J. W. (2018) Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 326– 332. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.141>
- Chong, D. L. W., Trinder, S., Labelle, M., Rodriguez-Justo, M., Hughes, S., Holmes, A. M., Scotton, C. J., & Porter, J. C. (2020) Platelet derived *Transforming Growth Factor-β1* promotes keratinocyte proliferation in cutaneous wound healing. *J Tissue Eng Regen Med*, 18. <https://doi.org/10.1002/term.3022>
- Coelho, F. H., Salvadori, G., Rados, P. V., Magnusson, A., Danilevicz, C. K., Meurer, L., & Martins, M. L. (2015) Topical *Aloe Vera* (*Aloe barbadensis* Miller) Extract Does Not Accelerate the Oral Wound Healing in Rats. *Phytotherapy Research*, 29, 1102- 1105. <https://doi.org/10.1002/ptr.5352>
- Coger, V., Million, N., Rehbock, C. (2018) Tissue Concentrations of Zinc, Iron, Copper, and Magnesium During the Phases of Full Thickness Wound Healing in a Rodent Model. *Biological Trace Element Research* : 1-10. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-018-1600-y>
- Coppé, J. P., Kauser, K., Campisi, J., & Beauséjour, C. M. (2006) Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *J Biol Chem*, 281, 29568-74. Erişim adresi: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)33862-1/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)33862-1/fulltext)
- Crovetti, G., Martinelli, G., Issi, M., Barone, M., Guizzardi, M., Campanati, B., Moroni, M., & Carabelli, A. (2004) Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and Apheresis Science* 30 : 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2004.01.004>
- Cukjati, D., Reberšek, S., Karba, R., & Miklavčič, D. (2000) Modelling of chronic wound healing Dynamics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 38, 339–347. <https://doi.org/10.1007/bf02347056>
- Curto, E. M., Labelle, A., & Chandler, H. L. (2014) *Aloe vera*: an in vitro study of effects on corneal wound closure and collagenase activity. *Veterinary Ophthalmology*, 17(6), 403– 410. <https://doi.org/10.1111/vop.12163>

- Dal’Belo, S. E., Gaspar, L. R., Gonçalves, P. M. B., & Campos, M. (2006) Moisturizing effect of cosmetic formulations containing *Aloe vera* extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Research and Technology*, 12, 241– 246. <https://doi.org/10.1111/j.0909-752X.2006.00155.x>
- Das, U., Behera, S. S., Pramanik, K. (2017) Ethno-Herbal-Medico in Wound Repair: An Incisive Review. *Phytotherapy Research*, 31, 579– 590. <https://doi.org/10.1002/ptr.5786>
- Davidson, J. M. (1998) Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res*, 290, S1– S11. <https://link.springer.com/article/10.1007%2FPL00007448>
- Davis, R. H., Leitner, M. G., Russo, J. M., & Byrne, M. E. (1989) Wound Healing, Oral & Topical Activity Of *Aloe Vera*. *J Am Podiatr Med Assoc*, 79(11), 559-562. <https://doi.org/10.7547/87507315-79-11-559>
- Davis, R. H., Donato, J. J., Hartman, G. M., & Haas, R. C. (1994) Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in *Aloe vera*. *J Am Podiatr Med Assoc.*, 84, 77-81. <https://doi.org/10.7547/87507315-84-2-77>
- Demling, R. H. (2000) Oxandrolone an anabolic steroid enhances the healing of a cutaneous wound in the rat. *Wound rep. Reg.*, 8, 97- 102. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00097.x>
- Demoyer, J. S., Skalak, T. C., Durieux, M. E. (2000) Lysophosphatidic acid enhances healing of acute cutaneous wounds in the mouse. *Wound Repair and Regeneration*, 8(6), 530- 537. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00530.x>
- Diallo, D., Sogn, C., Samaké, F. B., Paulsen, B. S., Michaelsen, T. E., & Keita, A. (2002) Wound Healing Plants in Mali, the Bamako Region. An Ethnobotanical Survey and Complement Fixation of Water Extracts from Selected Plants. *Pharmaceutical Biology*, 40(2), 117- 128. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.2.117.5846>
- Djeraba, A., & Quere, P. (2000) In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *International Journal of Immunopharmacology*, 22, 365- 372. [https://doi.org/10.1016/S0192-0561\(99\)00091-0](https://doi.org/10.1016/S0192-0561(99)00091-0)
- Dorsett- Martin, W. A. (2004) Rat models of skin wound healing. *Wound Repair Regen*, 12(6), 591- 599. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x>
- Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015) Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering*, 48, 651– 662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.068>

- Drudi, D., Tinto, D., Ferranti, D., Fiorelli, F., Pozzo, M. D., & Capitani, O. (2018) *Aloe barbadensis* miller versus silver sulfadiazine creams for wound healing by secondary intention in dogs and cats: A randomized controlled study. *Research in Veterinary Science*, 117, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.10.010>
- El-Shemy, H. A., Aboul-Soud, M. A. M., Nassr-Allah, A. A., Aboul-Enein, K. M., Kabash, A., & Yagi, A. (2010) Antitumor Properties and Modulation of Antioxidant Enzymes' Activity by *Aloe vera* Leaf Active Principles Isolated via Supercritical Carbon Dioxide Extraction. *Current Medicinal Chemistry*, 17, 129-138. <https://doi.org/10.2174/092986710790112620>
- Eming, S. A., Martin, P., Tomic-Canic, M. (2014) Wound repair and regeneration : mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 1- 36.
- Emanuelsson, P., & Kratz, G. (1997) Characterization of a new in vitro burn wound model. *Burns*, 23, 32- 36. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Enoch, S., & Leaper, D. J. (2008) Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31– 37. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2006/06001/The\\_Basic\\_Science\\_of\\_Wound\\_Healing.5.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2006/06001/The_Basic_Science_of_Wound_Healing.5.aspx)
- Eshghi, F., Hosseinimehr, S. J., Rahmani, N., Khademloo, M., Norozi, M. S., & Hojati, O. (2010) Effects of *Aloe vera* cream Posthemorrhoidectomy Pain and Wound Healing: Results of a Randomized, Blind, Placebo-Control Study. *The Journal Of Alternative And Complementary Medicine*, 16(6), 647–650. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0428>
- Eshun, K., & He, Q. (2004) *Aloe Vera*: A Valuable Ingredient for the Food, Pharmaceutical and Cosmetic Industries: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44, 91– 96. <https://doi.org/10.1080/10408690490424694>
- Falanga, V. (1993) Growth factors and wound healing. *Dermatologic clinics*, 11(4), 667- 675. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1993.tb00414.x>
- Farahpour, M. R., Dilmaghanian, A., Faridy, M., & Karashi, E. (2016) Topical *Moltkia coerulea* hydroethanolic extract accelerates the repair of excision wound in a rat model. *Chinese Journal of Traumatology*, 19, 97- 103. [https://www.researchgate.net/publication/282151278\\_Topical\\_Moltkia\\_coerulea\\_hydroethanolic\\_extract\\_accelerating\\_the\\_repair\\_of\\_excision\\_wound\\_in\\_animal\\_models](https://www.researchgate.net/publication/282151278_Topical_Moltkia_coerulea_hydroethanolic_extract_accelerating_the_repair_of_excision_wound_in_animal_models)
- Farrugia, C. J. E., Burke, E. S., Haley, M. E., Bedi, K. T., & Gandhi, M. A. (2019) The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.01.013>



- Ferguson, M. W. J. (2004) Acceleration of healing and improvement of scarring: from laboratory discovery to clinical practice. *Veterinary Dermatology*, 15 (1), 1– 19. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-3164.2004.00410\\_4-1.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-3164.2004.00410_4-1.x)
- Fossum, T. W. (2013). *Küçük Hayvan Cerrahisi* (D. S. İntaş, Çev.) (4.baskı) içinde (s: 199). Malatya: Medipres Yayınevi.
- Fu, X., Li, X., & Cheng, B. (2005) Engineered growth factors and cutaneous wound healing: Success and possible questions in the past 10 years. *Wound Repair and Regeneration*, 13, 122– 130. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130202.x>
- Gabiani, G. (2003) The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *Forensic Science International*, 203, 93– 98. <https://doi.org/10.1002/path.1427>
- Gao, M., Nguyen, T. T., Suckow, M. A., Wolter, W. R., Gooyit, M., Mobashery, S., & Chang, M. (2015) Acceleration of diabetic wound healing using a novel protease-anti-protease combination therapy. *PNAS*, 112(49), 15226- 15231. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517847112>
- Gebremedhin, Y. (2018) Review on Medicinal Value of *Aloe Vera* in Veterinary Practice. *Biomed J Sci&Tech Res.*, 6(1), 1-6. Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/329108284\\_Review\\_on\\_Medicinal\\_Value\\_of\\_Aloe\\_Vera\\_in\\_Veterinary\\_Practice](https://www.researchgate.net/publication/329108284_Review_on_Medicinal_Value_of_Aloe_Vera_in_Veterinary_Practice)
- Geoffrey, C., Gurtner, G. C., Werner, S., & Barrandon, Y. (2008) Wound repair and regeneration. *NATURE: International Journal of Science*, 45, 314- 321. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nature07039>
- Gharaboghaz, M. N. Z., Farahpour, M. R., & Saghaie, S. (2020) Topical co-administration of *Teucrium polium* hydroethanolic extract and *Aloe vera* gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 1- 12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110189>
- Ghosh, P. K., & Gaba, A. (2013) Phyto-Extracts in Wound Healing. *J Pharm Pharm Sci*, 16(5), 760– 820. Erişim adresi: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/21054>
- Ghosh, P. K., Gupta, V. B., Rathore, M. S., & Hussain, I. (2011) Wound-healing potential of aqueous and ethanolic extracts of apamarga leaves. *Int J of Green Pharm*, 5, 12- 15. Erişim adresi: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/21054>

- Godoy D. J. D., Chokboribal, J., Pauwels, R., Banlunara, W., Sangvanich, P., Jaroenporn, S., & Thunyakitpisal, P. (2018) Acemannan increased bone surface, bone volume, and bone density in a calvarial defect model in skeletally-mature rats. *Journal of Dental Sciences*, 13, 334- 341. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.06.004>
- Goldberg, S. R., & Diegelmann, R. F. (2010) Wound Healing Primer. *Surgical Clinics of North America*, 90(6), 1133– 1146. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.08.003>
- Gottrup, F., Ågren, M. S., & Karlsmark, T. (2000) Models for use in wound healing research: A survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Repair Regen*, 8(2), 83- 96. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00083.x>
- Gowda, D. C., Neelisiddaiah, B., & Anjaneyalu, Y. V. (1979) Structural studies of polysaccharides from *Aloe vera*. *Carbohydrate Research*, 72, 201-215. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)83936-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)83936-1)
- Greenhalgh, D. G. (2005) Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil*, 26, 293-305. <https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000169885.66639.b5>
- Guo, X., & Mei, N. (2016) *Aloe vera*: A review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.*, 34(2), 77–96. <https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>
- Güneş, H. (1999) Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. *Tr. J. of Biology*, 23, 283– 292. <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TIRJME5UUTA>
- Grindlay, D., & Reynolds, T. (1986) The *Aloe vera* phenomenon: A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *Journal of Ethnopharmacology*, 16(2-3), 117– 151. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(86\)90085-1](https://doi.org/10.1016/0378-8741(86)90085-1)
- Gul, N. Y., Topal, A., Cangul, I. T., & Yanık, K. (2008) The effects of topical tripeptide copper complex and helium-neon laser on wound healing in rabbits. *Vet Dermatol*, 19(1), 7- 14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00647.x>
- Gul Satar, N. Y., Cangul, I. T., Topal, A., Kurt, H., Ipek, V., & Onel, G. I. (2017) The effects of *Tarantula cubensis* venom on open wound healing in rats. *Journal of Wound Care*, 26(2), 66– 71. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.2.66>
- Gupta, N., Bhat, M., Devi, P., Girish (2010) *Aloe-vera*: A Nature's gift to children. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 3,:87-92. Erişim adresi: <https://www.ijcpd.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10005-1059>

- Habeeb, F., Stables, G., Bradbury, F., Nong, S., Cameron, P., Plevin, R., & Ferro, V. A. (2007) The inner gel component of *Aloe vera* suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. *Methods*, 42(4), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2007.03.005>
- Hamman, J. H. (2008) Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules*, 13, 1599–1616. <https://doi.org/10.3390/molecules13081599>
- Han, G., & Ceilley, R. (2017) Chronic Wound Healing : A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*, 34, 599- 610. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0478-y>
- Haritha- Yadav, K. C., Ravi Kumar, J., Ilias Basha, S., Deshmukh, G. R., Gujjula, R., & Santhamma, B. (2012) Wound Healing Activity Of Topical Application Of *Aloe Vera* Gel In Experimental Animal Models. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(2), 64- 72. Erişim adresi: <https://www.ijpbs.net/details.php?article=1277>
- Hashemi, S. A., Madani, S. A., & Abediankenari, S. (2015) The Review on Properties of *Aloe Vera* in Healing of Cutaneous Wounds. *BioMed Research International*, 1- 6. <https://doi.org/10.1155/2015/714216>
- Hassan, W. U., Greiser, U., & Wang, W. (2014) Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22, 313– 325. <https://doi.org/10.1111/wrr.12173>
- Heggens, J. P., Kucukcelebi, A., Stabenau, C. J., Ko, F., Broemeling, L. D., & Robson, M. C. (1995) Wound Healing Effects of *Aloe* gel and Other Topical Antibacterial Agents on-Rat Skin. *Phytotherapy Research*, 9, 455- 457. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650090615>
- Hinrichsen, N., Birk-Sørensen, L., Gottrup, F., & Hjortdal, V. (1998) Wound Contraction In An Experimental Porcine Model. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*, 32, 243– 248. <https://doi.org/10.1080/02844319850158561>
- Ho, W. S., Ying, S. Y. , & Choi, P. C. L. (2002) Evaluation of Hyphecan (1-4,2-acetamide-deoxy-B-D-glucan polymer) on wound healing in a rodent model. *Ann. Coll. Surg. H.K.*, 6, 113– 117. <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Wai-Sun-Ho-2017378923>
- Hoffman M, Harger A, Lenkowski A., Hedner, U., Roberst, H. R., & Monroe, D. M. (2006) Cutaneous wound healing is impaired in hemophilia B. *Blood*, 108(9), 3053– 3060. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-020495>

- Huseini, H. F., Kianbakht, S., Hajiaghaee, R., & Dabaghian, F. H. (2012) Anti hyperglycemic and Anti-hypercholesterolemic Effects of *Aloe vera* Leaf Gel in Hyperlipidemic Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Planta Med*, 78, 311–316. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1280474>
- Inpanya, P., Faikruea, A., Ounaroon, A., Sittichokechaiwut, A., & Viyoch, J. (2012) Effects of the blended fibroin/ aloe gel film on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed. Mater.*, 7, 1- 13. Erişim adresi: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-6041/7/3/035008>
- Ishii, Y., Tanizawa, H., & Takino, Y. (1994) Studies of Aloe. V. Mechanism of cathartic effect. *Biol Pharm Bull*, 17(5), 651-653. <https://doi.org/10.1248/bpb.17.651>
- Jensen, G., Lenninger, M., Beaman, J., Taylor, R., & Benson, K. (2015) Support of Joint Function, Range of Motion and Physical Activity Levels by Consumption of a Water-Soluble Egg Membrane Hydrolyzate. *Journal of Medicine and Food*, 18(9), 1042-1048. <https://dx.doi.org/10.1089%2Fjmf.2015.0041>
- Jettanacheawchankit, S., Sasithanasate, S., Sangvanich, P., Banlunara, W., & Thunyakitpaisal, P. (2009) Acemannan Stimulates Gingival Fibroblast Proliferation; Expressions of Keratinocyte Growth Factor-1, Vascular Endothelial Growth Factor, and Type I Collagen; and Wound Healing. *J Pharmacol Sci*, 109, 525– 531. <https://doi.org/10.1254/jphs.08204FP>
- Jia, Y., Zhao, G., & Jia, J. (2008) Preliminary evaluation: The effects of *Aloe ferox* Miller and *Aloe arborescens* Miller on wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 120, 181– 189. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.008>
- Johnstone, C.C., Farley, A., & Hendry, C. (2005) The physiological basics of wound healing. *Nursing Standard.*, 19(43), 59- 65. Erişim adresi: <https://rcnpublishing.com/doi/abs/10.7748/ns2005.07.19.43.59.c3906>
- Kaltalıoğlu, K. (2012) *Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü'nün yara dokusu oksidatif olayları üzerine etkileri*. [Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü] Erişim adresi: <https://dspace.gazi.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12602/147150/?sequence=1&isAllowed=y>
- Karasu, A., & Bakır, B. (2008) Yara ve Yara İyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 14(1), 36- 43.
- Kazancıgil, A. (1979) *Textbook of Surgery* ( A, Salepçioğlu, Çev.). Ankara: Güven Kitapevi Yayınları.
- Kemper, K. J., & Chiou, V. (1999) *Aloe Vera*. Longwood Herbal Task Force. Erişim adresi: <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>

- Kietzmann, M. (1999) Improvement and retardation of wound healing: effects of pharmacological agents in laboratory animal studies. *Veterinary Dermatology*, 10, 83- 88. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.1999.00155.x>
- Kim, H. S., & Lee, B. M. (1997) Inhibition of benzo a pyrene-DNA adduct formation by *Aloe barbadensis* Miller. *Carcinogenesis*, 18, 771-776. <https://doi.org/10.1093/carcin/18.4.771>
- Kim, M. W., Kang, J. H., Shin, E., Shim, K. S., Kim, M. J., Lee, C. K., Yoon, Y. S., & Hyun-Oh, S. (2019) Processed *Aloe vera* gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct.*, 10, 6088- 6097. <https://doi.org/10.1039/C9FO01307E>
- Klein, A. D., & Penneys, N. S. (1988) *Aloe vera*. *J Am Acad Dermatol*, 18(7), 714-20. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70095-](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70095-)
- Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011) Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213. Erişim adresi: [https://www.ons.org/sites/default/files/publication\\_pdfs/1%20SS%20Skin%20Cancer\\_chapter%201.pdf](https://www.ons.org/sites/default/files/publication_pdfs/1%20SS%20Skin%20Cancer_chapter%201.pdf)
- Kondo, T., & Ishida, Y. (2010) Molecular pathology of wound healing. *Forensic Science International*, 203(1-3), 93– 98. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.07.004>
- Kumar, M., Neelmani, & Kumar, N. (2016) Healing effect of *Aloe vera* on wound in Albino mice. *International Journal of Advanced Technology in Engineering and Science*, 4(8), 374- 382. Erişim adresi: [http://ijates.com/images/short\\_pdf/1471603412\\_204ijates.pdf](http://ijates.com/images/short_pdf/1471603412_204ijates.pdf)
- Kumar, M., Neelmani, & Kumar, N. (2017) Skin repair properties of *Aloe vera* in Albino mice. *Journal of Information and Computational Science*, (14), 31- 40. Erişim adresi: <http://www.ijirse.com/wp-content/upload/2016/02/532ijirse.pdf>
- Kwak, M., Son, D., Kim, J., & Han, K. (2014) Static Langer's line and wound contraction rates according to anatomical regions in a porcine model. *Wound Rep Reg*, 22, 678– 682. <https://doi.org/10.1111/wrr.12206>
- Lait, M. E., & Smith, L. N. (1998) Wound management: a literature review. *Journal of Clinical Nursing*, 7, 11– 17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.1998.00133.x>
- Lania, B. G., Morari, J., Almeida, A. R. D., Silva, M. N. D., Vieira-Damiani, G., & Lins, K. D. A., ... Velho, P. E. N. F. (2019) Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. *Plos One*, 14(1), 1- 15. . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210059>

- Lans, C., Turner, N., Khan, T., & Brauer, G. (2008) Ethnoveterinary medicines used to treat endoparasites and stomach problems in pigs and pets in British Columbia, Canada. *Veterinary Parasitology* 148(3-4), 325-340. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.06.014>
- Lansdown, A. B. G., Sampson, B., & Rowe, A. (1999) Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *Journal of Anatomy*, 195(3), 375– 386. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1999.19530375.x>
- Lawrence, R., Tripathi, P., & Jeyakumar, E. (2009) Isolation, Purification And Evaluation Of Antibacterial Agents From *Aloe Vera*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 40, 906-915. <https://doi.org/10.1590/s1517-838220090004000023>
- Lazarus, G. S. , Cooper, D., Knighton, D. R., Margolis, D. J., Pecoraro, R. E., Rodeheaver, G., & Robson, M. C. (1994) Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Archives of Dermatology*, 130(4), 489- 493. <https://doi.org/10.1001/archderm.1994.01690040093015>
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007) Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 9– 18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- Liarte, S., Bernabé-García, A., & Nicolás, F. J. (2020) Role of TGF-  $\beta$  in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells*, 9(306), 1- 17. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcells9020306>
- Lindley, L. E., Stojadinovic, O., Pastar, I., & Tomic-Canic, M. (2016) Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 138(3), 18- 28. <https://dx.doi.org/10.1097%2FPRS.0000000000002682>
- Ling, L., Li, G., Meng, D., Wang, S., & Zhang, C. (2018) Carvedilol ameliorates intrahepatic angiogenesis, sinusoidal remodeling and portal pressure in cirrhotic rats. *Med Sci Monit*, 24, 8290- 8297. Erişim adresi: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/913118>
- Liu, C., Cui, Y., Pi, F., Cheng, Y., Guo, Y., & Qian, Y. (2019) Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from *Aloe vera*: A Review. *Molecules*, 24(1554), 1- 21. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1554>
- Maan, A. A., Nazir, A., Khan, M. K. I., Ahmad, T., Zia, R., Murid, M., & Abrar, M. (2018) The therapeutic properties and applications of *Aloe vera*: A review. *Journal of Herbal Medicine*, 12, 1– 10. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.01.002>

- Madden, J. W. & Peacock, E. E. (1971) Studies on the Biology of Collagen During Wound Healing: III. Dynamic Metabolism of Scar Collagen and Remodeling of Dermal Wounds. *Ann. Surg.*, 174(3), 511- 518. <https://dx.doi.org/10.1097%2F00000658-197109000-00017>
- Majumder, R., Das, C. K., & Mandal, M. (2019) Lead Bioactive Compounds of *Aloe vera* as Potential Anticancer Agent. *Pharmacological Research*, 1- 35. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104416>
- Manna, S., & McAnalley, B. H. (1993). Determination of the position of the O-acetyl group in a  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  4)-mannan (acemannan) from *Aloe barbardensis* Miller. *Carbohydrate Research*, 241, 317–319. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(93\)80122-U](https://doi.org/10.1016/0008-6215(93)80122-U)
- Marques, M. E. M., Laposy, C. B., Silva, M. L. D. S., Matsumoto, M. M., Junior, L. A. J., Nai, G. A., Ozaki, G. A. T., Filho, J. C. C., & Nogueira, R. M. B. (2017) Collagen quantification in rabbit dermal wounds treated with heterologous platelet-rich plasma gel. *Ciências Agrárias*, 38(1), 249- 258. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2017v38n1p249>
- Martin, P. (1997) Wound healing -aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276, 75- 81. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.276.5309.75>
- Martin, P., & Leibovich, S. J. (2005) Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 15(11), 600- 607. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.09.002>
- Maver, T., Maver, U., Kleinschek, K. S., Smrke, D. M., & Kreft, S. (2015) A review of herbal medicines in wound healing. *International Journal of Dermatology*, 54(7), 740-751. 1-12. <https://doi.org/10.1111/ijd.12766>
- Maxwell, B., Chinnah, H., & Tizard, I. (1996) Activated macrophages accelerate wound healing in aged rats. *Wound Repair Regeneration*, 4, 165.
- McLafferty, E., Hendry, C., & Alistair, F. (2012) The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing standard: official newspaper of the Royal College of Nursing*, 27(3), 35- 42. <https://rcnpublishing.com/doi/abs/10.7748/ns2012.10.27.7.35.c9358>
- Medelli'n-Luna, M. F., Castañeda-Delgado, J. E., Martí'nez-Balderas, V. Y., & Cervantes-Villagrana, A. R. (2019) Medicinal Plant Extracts and Their Use As Wound Closure Inducing Agents. *Journal Of Medicinal Food*, 1– 9. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0145>

- Meimeti, E., Tentolouris, N., Loupa, C., Roussis, V., & Rallis, M. (2019) Marine Isopod *Ceratothoa Oestroides* Extract: a Novel Treatment for Diabetic Foot Ulcers? Case Report of an Immunosuppressed Patient. *Med Arch*, 73(2), 131-133. Erişim adresi: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/10/10-1554628467.pdf?1638399649>
- Mellin, T. N., Cashen, D. E., & Ronan, J. J. (1995) Acidic Fibroblast Growth Factor Accelerates Dermal Wound Healing in Diabetic Mice. *The Journal of Investigative Dermatology*, 104, 850- 855. Erişim adresi: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)42142-6/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)42142-6/pdf)
- Mendonça, F. A. S., Passarini Junior, J. R., Sampaio, M. A. M., Mendonça, J. S., Franchini, C. C., Tech dos Santos, G. M. (2009) Effects of the application of *Aloe vera* (L.) and microcurrent on the healing of wounds surgically induced in Wistar rats. *Acta Cir. Bras.*, 24 (2). <https://doi.org/10.1590/S0102-86502009000200013>
- Moghadassi, S. (2010) *Aloe Vera* Chemicals and Usages. *Advances in Environmental Biology*, 4(3). Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/265009522\\_Aloe\\_Vera\\_Chemicals\\_and\\_Usages](https://www.researchgate.net/publication/265009522_Aloe_Vera_Chemicals_and_Usages)
- Morgan, C., & Nigam, Y. (2013) Naturally derived factors and their role in the promotion of angiogenesis for the healing of chronic wounds. *Angiogenesis*, 16, 493- 502. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10456-013-9341-1>
- Munger, J. S., & Sheppard, D. (2011) Cross Talk among TGF- $\beta$  Signaling Pathways, Integrins, and the Extracellular Matrix. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 3(11). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220354/>
- Murthy, S., Gautam, M. K., Goel, S., Purohit, V., Sharma, H., & Goel, R. K. (2013) Evaluation of In Vivo Wound Healing Activity of *Bacopa monniera* on Different Wound Model in Rats. *BioMed Research International*, 1- 9. Erişim adresi: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/972028/>
- Mutlu, G. (2014). *Doku Rejenerasyonunda Kullanılmak Üzere Etken Madde Yüklü Nanofibriler Yapıların Hazırlanması Ve Karakterizasyonu*. [Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü] Erişim adresi: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/2247/eea306ab-0470-4a9b-99aa-7a205b4461c9.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Naldaiz- Gastesi, N., Bahri, O. A., Munain, A. L., McCullagh, K. J. A., & Izeta, A. (2018) The panniculus carnosus muscle: an evolutionary enigma at the intersection of distinct research fields. *J. Anat.*, 1- 14. <https://doi.org/10.1111/joa.12840>



- Nanadini, N., Nagababu, P., Umamaheswara Rao, V., & Venugopal, N. (2014) Phytochemical, Antimicrobial And Antioxidant Properties Of An Invasive Weed *Chromolaena odorata* (L.) king Robinson. *Int J of Phytomedicine*, 6(2), 286- 292. Erişim adresi: <https://www.arjournals.org/index.php/ijpm/article/view/1390>
- Nandi, S., & Brown, A. C. (2017) Characterizing Cell Migration Within Three-dimensional *In Vitro* Wound Environments. *Journal of Visualized Experiments*, 126. <https://doi.org/10.3791/56099>
- Nayak, B. S., & Pereira, L. M. P. (2006) Catharanthus roseus flower extract has wound-healing activity in Sprague Dawley rats. *BMC Comp and Alt Med*, 6, 1- 6. <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-6-41>
- Nayak, B. S., Kanhai, J., Milne, D. M., Swanston, W. H., Mayers, S., Eversley, M., & Chalapathi Rao, A. V. (2010) Investigation of the Wound Healing Activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) Bark Extract in Rats Using Excision, Incision, and Dead Space Wound Models. *J Med Food*, 13(5), 1141– 1146. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0214>
- Nayak, B. S., Kanhai, J., Milne, D. M., Pereira, L. P., & Swanston, W. H. (2011) Experimental Evaluation of Ethanolic Extract of *Carapa guianensis* L. Leaf for Its Wound Healing Activity Using Three Wound Models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1- 6. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep160>
- Negahdari S, Galehdari H, Kesmati M, Rezaie A, Shariati G. (2017) Wound healing activity of extracts and formulations of *Aloe vera*, henna, *Adiantum capillus-veneris*, and myrrh on mouse dermal fibroblast cells. *Int J Prev Med*, 8, 18. Erişim adresi: <https://www.ijpvmjournal.net/text.asp?2017/8/1/18/201922>
- Ni, Y., Turner, D., Yates, K. M., & Tizard, I. (2004) Isolation and characterization of structural components of *Aloe vera* L. leaf pulp. *Int Immunopharmacol*, 4, 1745– 1755. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.006>
- Nica, O., Popa, D. G., Grecu, A. F., Chiuca, E. M., & Ciurea, M. E. (2019) Effects of Platelet Rich Fibrin on Full Thickness Skin Grafts in the Rat Model- Planimetry Results. *Current Health Sciences Journal*, 45(3), 278- 284. <https://doi.org/10.12865/chsj.45.03.05>
- Nimma, V. L., Talla, H. V., Bairi, J. K., Gopaldas, M., Bathula, H., & Vangdoth, S. (2017) Holistic Healing Through Herbs: Effectiveness of *Aloe Vera* on Post Extraction Socket Healing. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3), 83- 86. Erişim adresi: [https://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=3&page=ZC83&issn=0973-709x&id=9627](https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=3&page=ZC83&issn=0973-709x&id=9627)

- Oda, D., Gown, A. M., Vande Berg, J. S., & Stern, R. (1988) The fibroblast-like nature of myofibroblast. *Experimental and Molecular Pathology*, 49(3), 316–329. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(88\)90004-4](https://doi.org/10.1016/0014-4800(88)90004-4)
- Oike, Y., Ito, Y., & Maekawa, H. (2004) Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *The American Society of Hematology. Blood*, 103(10), 3760- 3765. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1272>
- Olczyk, P., Mencner, L., & Komosinska-Vassev, K. (2014) The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *BioMed Research International*, 1- 8. <https://doi.org/10.1155/2014/747584>
- OpenStax College (2013). *Anatomy & Physiology*. Erişim adresi: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/5-1-layers-of-the-skin>.
- Oryan, A., Naeini, A. T., Nikahval, B., & Gorjian, E. (2010) Effect of aqueous of *Aloe vera* on experimental cutaneous wound healing in rat. *Veterinarski Arhiv*, 80(4), 509- 522. Erişim adresi: <https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-aqueous-extract-of-Aloe-vera-on-cutaneous-Oryan-Naeini/34d9395c103c55d738f2c8a2dc79aa075caba707>
- Oryan, A., Mohammadalipour, A., Moshiri, A., & Tabandeh, M. R. (2016) Topical Application of *Aloe vera* Accelerated Wound Healing, Modeling, and Remodeling An Experimental Study. *Annals of Plastic Surgery*, 77 (1), 37- 46. [https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2016/07000/Topical\\_Application\\_of\\_Aloe\\_vera\\_Accelerated\\_Wound.9.aspx](https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2016/07000/Topical_Application_of_Aloe_vera_Accelerated_Wound.9.aspx)
- Oryan, A., Alemzadeh, E., Mohammadi, A. A., & Moshiri, A. (2019) Healing potential of injectable *Aloe vera* hydrogel loaded by adipose-derived stem cell in skin tissue-engineering in a rat burn wound model. *Cell and Tissue Research*, 377, 215– 227. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00441-019-03015-9>
- Öztopalan, D. F., Işık, R., & Durmuş, A. S. (2017) *Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü*. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 10(1), 83-88. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/378556>
- Pandey, R., & Mishra, A. (2010) Antibacterial Activities of Crude Extract of *Aloe barbadensis* to Clinically Isolated Bacterial Pathogens. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 160(5), 1356-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-009-8577-0>
- Pandey, A., & Singh, S. (2016) *Aloe Vera*: A Systematic Review of its Industrial and Ethno-Medicinal Efficacy. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 5(1), 21-33. Erişim adresi: <https://ijpras.com/article/aloe-vera-a-systematic-review-of-its-industrial-and-ethno-medicinal-efficacy>

- Pawar, V. C., Bagatharia, S. B., & Thaker, V. S. (2005) Antibacterial activity of *Aloe vera* leaf gel extracts against *Staphylococcus aureus*. *Indian Journal of Microbiology*, 45(3), 227- 229. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391416/>
- Pazyar, N., Yaghoobi, R., Rafiee, E., Mehrabian, A., & Feily, A. (2014) Skin Wound Healing and Phytomedicine: A Review. *Skin Pharmacol Physiol*, 27, 303– 310. <https://doi.org/10.1159/000357477>
- Penn, J. W., Grobbelaar, A. O., & Rolfe, K. J. (2012) The role of the TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma*, 2(1), 18-28. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928164/>
- Pereira, R. F., & Bártolo, P. J. (2016) Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 5(5), 208- 229. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>
- Prakoso, Y. A., Rini, C. S., & Wirjaatmadja, R. (2018) Efficacy of *Aloe vera*, *Ananas comosus*, and *Sansevieria masoniana* Cream on the Skin Wound Infected with MRSA. *Advances in Pharmacological Sciences*, 1- 7. <https://doi.org/10.1155/2018/4670569>
- Price, R., Das-Gupta, V., Harris, P., Leigh, I., & Navsaria, H. (2004) The Role of Allogenic Fibroblasts in an Acute Wound Healing Model. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 113(6), 1719-1729. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000117367.86893.ce>
- Pushparani, D. S., Hemalatha, R., Nivethitha, D. K., & Pushpanjali, C. (2018) Role of Herbal Extracts in Wound Healing Process – A Review, 11(10), 280- 286. Erişim adresi: [https://www.sphinxesai.com/2018/ch\\_vol11\\_no10/3/\(280-286\)V11N10CT.pdf](https://www.sphinxesai.com/2018/ch_vol11_no10/3/(280-286)V11N10CT.pdf)
- Qaragholi, Z. M. F., & AlKayyat, A. (2015) The Effect of *Aloe vera* Leaf Gel in Promoting Wound Healing and As an Antibacterial Agent. *Global journal of Bio-Science and Biotechnology*, 3(4). Erişim adresi: <https://jcovm.uobaghdad.edu.iq/index.php/Iraqijvm/article/download/738/646>
- Quave, C. L. (2018) Wound Healing with Botanicals: a Review and Future Perspectives. *Current Dermatology Reports*, 1- 9. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0247-4>
- Radha, M. H., & Laxmipriya, N. P. (2015) Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(1), 21– 26. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.006>

- Rahman, S., Carter, P., & Bhattarai, N. (2017) *Aloe Vera* for Tissue Engineering Applications- A Review. *J. Funct. Biomater*, 8(6), 1- 17. <https://doi.org/10.3390/jfb8010006>
- Ramasastri, S. S. (2005) Acute Wounds. *Clinics in Plastic Surgery*, 32, 195– 208. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2004.12.001>
- Redda, Y. T., Kebede, E., Cruz, C., Gugsu, G., Awol, N., & Mengeste, B. (2014) Potential Antibacterial Activity of Crude Extracts from *Aloe vera*, *Zingiber officinale* and *Vinca major* Medicinal Plants. *International Journal of Microbiological Research*, 5 (3), 202-207. <https://dx.doi.org/10.5829/idosi.ijmr.2014.5.3.86177>
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012) Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, 49, 35– 43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Reuter, J., Jocher, A., Stump, J., Grossjohann, B., Franke, G., & Schempp, C. M. (2008) Investigation of the Anti-Inflammatory Potential of *Aloe vera* Gel (97.5%) in the Ultraviolet Erythema Test. *Skin Pharmacol Physiol*, 21, 106– 110. <https://doi.org/10.1159/000114871>
- Reynolds, T. & Dweck, A. (1999) *Aloe vera* leaf gel: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1-3), 3– 37. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00085-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00085-9)
- Rinastiti, M., Harijadi Santoso, A. L., & Sosroseno, W. (2006) Histological evaluation of rabbit gingival wound healing transplanted with human amniotic membrane. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35, 247– 251. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.09.012>
- (a) Robson, M. C., Phillips, T. J., Falanga, V., Odenheimer, D. J., Parish, L. C., Jensen, J. L., & Steed, D. L. (2001) Randomized trial of topically applied repidermin ( recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 9(5), 347-352. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00347.x>
- (b) Robson, M. C., Steed, D.L., & Franz, M. G. (2001) Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current problems in surgery*, 38, 72- 140. <https://doi.org/10.1067/msg.2001.111167>
- Rodgers, K. E., Roda, N., Felix, J. C., Espinoza, T., Maldonado, S., & DiZerega, G. (2003) Histological evaluation of the effects of angiotensin peptides on wound repair in diabetic mice. *Experimental Dermatology*, 12, 784– 790. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2003.00087.x>

- Rodrigues, L. L. O., Oliveira, A. C. L., Tabrez, S., Shakil, S., Khan, M. I., ... Melo-Cavalcante, A. A. C. (2018) Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of *Aloe vera*. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 191– 197. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.034>
- Rodriguez, D. J., Angula-Sanchez, J. L, Silva, J. A. T., & Aguilar-Gonzalez, C. N. (2006) Review of Aloe Species' Medicinal Properties and Bioactive Compounds. *Floriculture, Ornamental and Plant Biotechnology*, 4(51), 460-471. Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/283348154\\_Review\\_of\\_Aloe\\_Species'\\_Medicinal\\_Properties\\_and\\_Bioactive\\_Compounds](https://www.researchgate.net/publication/283348154_Review_of_Aloe_Species'_Medicinal_Properties_and_Bioactive_Compounds)
- Roman, D. C., Choy, H., Nanney, L., Riordan, C., Parman, K., Johnson, D., & Beauchamp, R. D. (2002) Vascular Endothelial Growth Factor-Mediated Angiogenesis Inhibition and Postoperative Wound Healing in Rats. *Journal of Surgical Research*, 105, 43– 47. <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6444>
- Romanovsky, A. A. (2014) Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol*, 210, 498– 507. <https://doi.org/10.1111/apha.12231>
- Russo, R., Autore, G., & Severino, L. (2009) Pharmacotoxicological Aspects of Herbal Drugs Used in Domestic Animals. *Natural Product Communications*, 4(0), 1- 8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20120122/>
- Sadeghi, B., & Gholamhoseinpoor, F. (2014) A study on the stability and green synthesis of silver nanoparticles using *Ziziphora tenuior* (Zt) extract at room temperature. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.06.046>
- Saha, K., Mukherjee, P. K., Das, J., Pal, M., & Saha, B. P. (1997) Wound healing activity of *Leucas lavandulaefolia* Rees. *Journal of Ethnopharmacology*, 56, 139- 144. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)01522-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)01522-5)
- Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., Kumar, A., & Pandey, K. D. (2013) Therapeutic and Medicinal Uses of *Aloe vera*: A Review. *Pharmacology & Pharmacy*, 4, 599-610. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2013.48086>
- Samsar, E., & Akın, F. (2003). *Genel Cerrahi*. Malatya: Medipres Matbaacılık.
- Sari, Y., Purnawan, I., Kurniawan, D. W., & Sutrisna, E. (2018) A Comparative Study of the Effects of *Nigella sativa* Oil Gel and *Aloe Vera* Gel on Wound Healing in Diabetic Rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 1-6. <https://doi.org/10.1177/2515690X18772804>
- Schultz, G. S., & Wysocki, A. (2009) Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 17, 153– 162. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x>

- Sen, C. K., Khanna, S., Venojarvi, M., Trikha, P., Ellison, E. C., Hunt, T. K., & Roy, S. (2002) Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282, 1821– 1827. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01015.2001>
- Seymen, G. (2013). *Tıbbi Bir Bitki Ekstresi Olan Ankaferd Blood Stopper Uygulamasının Sekonder Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik Ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi*. [Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Erişim adresi: <http://acikarsiv.gazi.edu.tr>
- Shakib, Z., Shahraki, N., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2010) *Aloe vera* as an herbal medicine in the treatment of metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*, 33, 2649–2660. <https://doi.org/10.1002/ptr.6465>
- Shen, G. Y., Park, I. H., Song, Y. S., Joo, H. W., Lee, Y., Shin, J. H., Kim, K. S., & Kim, H. (2016) Local Injection of Granulocyte-Colony Stimulating Factor Accelerates Wound Healing in a Rat Excisional Wound Model. *Tissue Eng Regen Med*, 13(3), 297- 303. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13770-016-9054-9>
- Sidhu, G. S., Singh, A. K., Thaloor, D., Banaudha, K. K., Patnaik, G. K., Srimal, R. C., & Maheshwari, R. K. (1998) Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*, 6, 167- 177. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1998.60211.x>
- Sierra-García, G. D., Castro-Ríos, R., González-Hortaa, A., Lara-Arias, J., & Chávez-Montes, A. (2014) Acemannan, an Extracted Polysaccharide from *Aloe vera*: A Literature Review. *Natural Product Communications*, 9(8), 1217- 1221. <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900836>
- Singer, A. J., Nable, M., Cameau, P., Singer, D. D., & McClain, S. A. (2003) Evaluation of a new liquid occlusive dressing for excisional wounds. *Wound rep reg*, 11, 181- 187. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.2003.11306.x>
- Sinno, H., & Prakash, S. (2013) Complements and the Wound Healing Cascade: An Updated Review. *Plastic Surgery International*, 1- 7. <https://doi.org/10.1155/2013/146764>
- Slauson, D. O., Cooper, B. J., & Suter, M. M, (1990) *Inflammation and repair*. In: *Mechanisms of Disease: A Textbook of Comparative General Pathology*. Maryland: Williams & Wilkins, 167– 301.
- Sood, A., Granick, M. S., & Tomaselli, N. L. (2014) Wound dressings and Comparative effectiveness data. *Advances In Wound Care*, 3(8), 511- 529. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0401>

- Steenkamp, V., & Stewart, M. J. (2007) Medicinal Applications and Toxicological Activities of Aloe Products. *Pharmaceutical Biology* ,45(5), 411- 420. <https://doi.org/10.1080/13880200701215307>
- Steenfos, H. H. (1994) Growth Factors and Wound Healing. *Scandinavian Journal Plastic Reconstructive Surgery*, 28, 95- 105. <https://doi.org/10.3109/02844319409071186>
- Subramanian, S., Sathish Kumar, D., & Arulselvan, P. (2006) Wound healing potential of *Aloe vera* leaf gel studied in experimental rabbits. *Asian Journal of Biochemistry*, 1(2), 178- 185. <http://dx.doi.org/10.3923/ajb.2006.178.185>
- Sudarshan, R., Annigeri, R. G., & Sree Vijayabala, G. (2012) *Aloe vera* in the treatment for oral submucous fibrosis — A preliminary study. *J Oral Pathol Med.*, 41, 755-761. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01168.x>
- Summer, R., Krishna, R., Schriener, D., Cuevas-Mora, K., Sales, D., Para, R., Roman, J., Nieweld, C., Gochuico, B. R., & Romero, F. (2019) Matrix metalloproteinase activity in the lung is increased in Hermansky-Pudlak syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(162), 1- 11. Erişim adresi:<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1143-0>
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. G. (2008) *Aloe vera*: A short review. *Indian J Dermatol*, 53, 163- 166. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0019-5154.44785>
- Süntar, I. P., Akkol, E. K., Yılmaz, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., & Yeşilada, E. (2010) Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 124, 468– 477. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.011>
- Swaim, S. F., Bradley, D. M., Spano, J. S., McGuire, J. A., Hoffman, C. E., & Trachy, R. E. (1993) Evaluation of multi-peptide copper complex medications on open wound healing in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 29, 519– 527.
- Syed, T. A., Ahmad, A. S., Holt, A. H., Ahmad, S. A., Ahmad, S. F., & Afzal, M. (1996) Management of psoriasis with *Aloe vera* extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health*, 505– 509. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1996.d01-91.x>
- Tabandeh, M. R., Oryan, A., & Mohammadalipour, A. (2014) Polysaccharides of *Aloe vera* induce MMP-3 and TIMP-2 gene expression during the skin wound repair of rat. *International Journal of Biological Macromolecules*, 65, 424– 430. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.055>
- Takzare, N., Hosseini, M., Hasanzadeh, G., Mortazavi, H., Takzare, A., & Habibi, P. (2008) Influence of *Aloe vera* Gel on Dermal Wound Healing Process in Rat.

*Toxicology Mechanisms and Methods*, 19, 73- 77.  
<https://doi.org/10.1080/15376510802442444>

- Tammela, T., Enholm, B., Alitalo, K., & Paavonen, K. (2005) The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovascular Research*, 65, 550- 563.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.12.002>
- Tanaka, A., Nagate, T., & Matsuda, H. (2005) Acceleration of wound healing by gelatin film dressings with epidermal growth factor. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67, 909- 913. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.909>
- Tarameshloo, M., Norouzian, M., Zarein- Dolab, S., Dadpay, M., Mohsenifar, J., & Gazor, R. (2012) *Aloe vera* gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. *Anat Cell Biol*, 45, 170- 177.  
<http://dx.doi.org/10.5115/acb.2012.45.3.170>
- Thakur, R., Jain, N., Pathak, R., & Sandhu, S. S. (2011) Practices in Wound Healing Studies of Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1- 17. <https://doi.org/10.1155/2011/438056>
- Theoret, C. (2009) Tissue engineering in wound repair: The three “R”s—Repair, replace, regenerate. *Veterinary Surgery*, 38, 905– 913.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00585.x>
- Tıbbi sarısabır. (2022, 1 Ocak).Erişim adresi:  
[https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C4%B1bbi\\_sar%C4%B1sab%C4%B1r](https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C4%B1bbi_sar%C4%B1sab%C4%B1r)
- Topal, A., Gul Satar, N. Y., Cangul, I. T., Oktay, M. A., Inan, K., Cecen, G, Akarsu, E. P., Can, H. (2018) Ankaferd blood stopped accelerates deep second degree burn wound healing in rats. *Acta Vet. BRNO*, 87, 261- 267.  
<https://doi.org/10.2754/avb201887030261>
- Türker, G. E. (2009) *Sıçanlarda Er: Yag İle Oluşturulmuş Yarada Bitki Ekstrelerinin Karışımı Topikal Hemostatik Bir Ajanın Yara İyileşmesine Etkisi*. [S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği]. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/2914571-Sicanlarda-er-yag-ile-olusturulmus-yarada-bitki-ekstrelerinin-karisimi-topikal-hemostatik-bir-ajanin-yara-iyilesmesine-etkisi.html>
- Vázquez, B., Avila, G., Segura, D., & Escalante, B. (1996) Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. *J Ethnopharmacol*, 55, 69-75.  
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(96\)01476-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(96)01476-6)
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009) The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of International Medical Research*, 37, 1528- 1542.  
<https://doi.org/10.1177/147323000903700531>



- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2010) Basic physiology of the skin. *Surgery*, 29(10), 471- 474. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.07.011>
- Vogler, B. K., & Ernst, E. (1999) *Aloe vera*: a systematic review of its clinical effectiveness. *British Journal of General Practic*, 49, 823- 828. Erişim adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1313538/>
- Wahedi, H. M., Jeong, M., Chae, J. K., Do, S. G., Yoon, H., & Kim, S. Y. (2017) Aloesin from *Aloe vera* accelerates skin wound healing by modulating MAPK/Rho and Smad signaling pathways in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 28, 19– 26. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.02.005>
- Wang, Y. T., & Strong, K. J. (1993) Monitoring Physical and Chemical Properties of Freshly Harvested Field-grown *Aloe Vera* Leaves. A Preliminary Report. *Phytotherapy Research*, 7, 1-4. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650070704>
- Wang, P. H., Huang, B. S., Horng, H. C., Yeh, C. C., & Chen, Y. C. (2018) Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 94- 101. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.02.005>
- Wani, M. Y., Hasan, N., Malik, M. A. (2010) Chitosan and *Aloe Vera*: Two Gifts of Nature. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 31, 799– 811. <https://doi.org/10.1080/01932690903333606>
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015) Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances In Wound Care*, 4(3), 119- 136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
- Yagi, A., Egusa, T., Arase, M., Tanabe, M., & Tsuji, H. (1997) Isolation and Characterization of the Glycoprotein Fraction with a Proliferation-Promoting Activity on Human and Hamster Cells in Vitro from *Aloe vera* Gel. *Planta Medica*, 63, 18-21. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957595>
- Yıldırım, Y. (2013) Anjiogenez ve VEGF'nin Rolü. *Türkiye Klinikleri Retina Hastalıklarında Anti-VEGF lerin Kullanımı Özel Sayısı*, 6(2), 1- 7. Erişim adresi:<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-anjiogenez-ve-vegnin-rolu-65391.html>
- Yu, Z., Cai, Y., Deng, M., Li, D., Wang, X., Zheng, H., Xu, Y., Li, W., & Zhang, W. (2018) Fat extract promotes angiogenesis in a murine model of limb ischemia: a novel cell-free therapeutic strategy. *Stem Cell Res Ther*, 9(1), 294. Erişim adresi:<https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-018-1014-y>

- Zadeh, J. B., & Kor, N. M. (2014) Component and Application *Aloe Vera* Plant in medicine. *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, 2(5), 1876-1882. Erişim adresi:[http://www.ijabbr.com/article\\_7380\\_aa8c5f018214c2a80131737ed453cac4.pdf](http://www.ijabbr.com/article_7380_aa8c5f018214c2a80131737ed453cac4.pdf)
- Zhang, L., & Tizard, I. R. (1996) Activation of a Mouse macrophage cell line by acemannan: The major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel. *Immunopharmacology*, 35, 119-128. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(96\)00135-X](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(96)00135-X)
- Zhang, Z., & Michniak-Kohn, B. B. (2012) Tissue Engineered Human Skin Equivalents. *Pharmaceutics*, 4, 26-41. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010026>
- Zhao, X., Sun, X., Yildirimer, L., Lang, Q., Lin, Z. Y. W., Zheng, R., Zhang, Y., Cui, W., Annabi, N., & Khademhosseini, A. (2016). Cell infiltrative hydrogel fibrous scaffolds for accelerated wound healing. *Acta Biomaterialia*. *S1742706116306043*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.017>

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	: Yüzde
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mm<sup>2</sup></b>	: Milimetre kare
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>Aloe vera sol.</b>	: <i>Aloe vera</i> solüsyonu
<b>BUÜ</b>	: Bursa Uludağ Üniversitesi
<b>CTGF</b>	: Connective Tissue Growth Factor (Bağ dokusu büyüme faktörü)
<b>CFU</b>	: Colony Forming Unit
<b>ECM</b>	: Extracellular Matrix (Ekstraselüler matriks)
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor (Epidermal büyüme faktörü)
<b>FGF</b>	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast büyüme faktörü)
<b>FGF-2</b>	: Fibroblast Growth Factor- 2 (Fibroblast büyüme faktörü- 2)
<b>HADYEK</b>	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör)
<b>IASC</b>	: International Aloe Science Council (Uluslararası Aloe bilim konseyi)
<b>IGF-1</b>	: Insuline-like Growth Factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1)
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MPS</b>	: Mercaptopropylsilica (Metanol ile çökeltilbilir katılar)
<b>N</b>	: Newton
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü- 1
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor (Platelet kaynaklı büyüme faktörü)
<b>r</b>	: Korelasyon katsayısı
<b>SD</b>	: Standart deviation (Standart sapma)
<b>TCC</b>	: Tripeptide Copper Complex
<b>TCE</b>	: <i>Tarantula cubensis</i> extract ( <i>Tarantula cubensis</i> özütü)
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Factor (Transforme edici büyüme faktörü)
<b>TGF-1</b>	: Transforming Growth Factor- 1 (Transforme edici büyüme faktörü- 1)
<b>TGF-β</b>	: Transforming Growth Factor- β (Transforme edici büyüme faktörü- β)
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor (Tümör nekroz faktörü)
<b>TNF-α</b>	: Tumor Necrosis Factor-α (Tümör nekroz faktörü -α)
<b>VEGF</b>	: Vascular Endotelial Growth Factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
<b>WHO</b>	: World Health Organization (Dünya sağlık örgütü)

## 8. EKLER

### TABLO LİSTESİ

<b>Tablo No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b>	<i>Aloe vera</i> bileşenlerinin analitik profili (“ <i>Aloe vera</i> Analytical Profile”, 2020).	37
<b>Tablo 2.</b>	Aleocorp firmasına ait <i>Aloe vera</i> jelinin fizikokimyasal analizi (“Aloecorp”, 2020).	39
<b>Tablo 3.</b>	Aleocorp firmasına ait <i>Aloe vera</i> jelinin mikrobiyal analiz raporu (“Aloecorp”, 2020).	40
<b>Tablo 4.</b>	<i>Aloe vera</i> jelinin kimyasal bileşimi (Wang ve Strong, 1993).	41
<b>Tablo 5.</b>	<i>Aloe vera</i> jelinin içerisindeki şeker analizi (Waller ve ark., 1978).	41
<b>Tablo 6.</b>	Rat ve insan derisinin fizyolojik yönden karşılaştırılması (Dorsett-Martin, 2004, Table 1).	49
<b>Tablo 7.</b>	Çalışma grupları ve yapılan ilaç uygulamaları.	62
<b>Tablo 8.</b>	Tüm gruplardaki yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının ortalama değerleri.	82
<b>Tablo 9.</b>	Yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının gruplar bazında karşılaştırılması.	83
<b>Tablo 10.</b>	Yaralara ait granülasyon dokusunun ilk görülme zamanı, granülasyon dokusu ile tamamen dolma ve tam kapanma zamanlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması.	84
<b>Tablo 11.</b>	Tüm gruplara ait iyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesinin 7., 14. ve 21. günlerdeki ortalama değerleri.	86
<b>Tablo 12.</b>	İyileşmemiş yara alanının gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.	87
<b>Tablo 13.</b>	Total yara iyileşme yüzdesinin gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.	88
<b>Tablo 14.</b>	İyileşmemiş yara alanı ve total yara iyileşme yüzdesi bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.	89
<b>Tablo 15.</b>	Yangı hücresi skorunun gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.	100
<b>Tablo 16.</b>	CD31+ hücre sayıları toplamının gruplar bazında 7., 14. ve 21.gün değerlerinin karşılaştırılması.	103
<b>Tablo 17.</b>	Yangı hücresi skoru ve CD31+ hücre sayısı toplamı bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.	104
<b>Tablo 18.</b>	Tüm gruplara ait serumdaki TGF- $\beta$ 1 seviyeleri.	105
<b>Tablo 19.</b>	Tüm gruplara ait serumdaki VEGF seviyeleri.	106
<b>Tablo 20.</b>	TGF- $\beta$ 1 büyüme faktörünün iyileşmemiş yara alanı, total iyileşme yüzdesi, damar sayısı toplamı ve nötrofil skoru değerleri ile karşılaştırılması.	107

<b>Tablo 21.</b>	VEGF büyüme faktörünün iyileşmemiş yara alanı, total iyileşme yüzdesi, damar sayısı toplamı ve nötrofil skoru değerleri ile karşılaştırılması.	107
<b>Tablo 22.</b>	Deneklere ait deri örneklerine uygulanan germe işlemi sonrası ölçülen maksimum kuvvet.	108
<b>Tablo 23.</b>	Deneklere ait deri örneklerine uygulanan germe işlemi sonrası ölçülen uzama yüzdesi.	109
<b>Tablo 24.</b>	Gruplara ait mukavemet ve uzama yüzdelerinin medyan (min.-max.) değerleri.	110
<b>Tablo 25.</b>	Mukavemet ve uzama yüzdesi bakımından gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalar.	111

### ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b>	Deri katmanlarının kesit görüntüsü {James, Berger, & Elston, 2006} (aktaran Kolarsick, Kolarsick, & Goodwin, 2011).	5
<b>Şekil 2.</b>	Epidermis katmanları ve barındırdığı hücreler ( <a href="https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/5-1-layers-of-the-skin">https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/5-1-layers-of-the-skin</a> ).	6
<b>Şekil 3.</b>	<i>Aloe barbadensis</i> (Pandey, & Singh, 2016, Fig. 1).	33
<b>Şekil 4.</b>	<i>Aloe vera</i> yaprağının kesit görünümü. A: Dış katman / kabuk, B: Orta katman, C: İç katman ( <a href="http://www.microscopyuk.org.uk/mag/artnov08macro/GDoherty/imagallery.html">http://www.microscopyuk.org.uk/mag/artnov08macro/GDoherty/imagallery.html</a> ).	34
<b>Şekil 5.</b>	<i>Aloe vera</i> yaprağının anatomik yapısı (Rodriguez ve ark., 2006).	34
<b>Şekil 6.</b>	<i>Aloe vera</i> jeli. a: Yaprığın dış katmanını ile birlikte doğrudan kesilmiş hali, b: Jelin dış katmandan ayrılıp kesilmiş saf hali (Akev ve ark., 2015, Fig. 5).	38
<b>Şekil 7.</b>	IASC Amblemi (The International Aloe Science Council, 2020).	39
<b>Şekil 8.</b>	<i>Aloe vera</i> ' dan ekstrakte edilen mukopolisakkarid acemannan'ın yapısı (Sierra-García ve ark., 2014, Fig. 1).	41
<b>Şekil 9.</b>	Ratlarda bulunan <i>Musculus panniculus carnosus</i> kasının lokalizasyonu (Naldaiz- Gastesi, Bahri, Munain, McCullagh, & Izeta, 2018)	49
<b>Şekil 10.</b>	Akut yara modellerinin sınıflandırılması (Davidson, 1998, Fig. 1).	50
<b>Şekil 11.</b>	A: Kare şekilli tam kalınlıklı yara modeli (tez fotosu açıklama?) B: Dairesel şekilli tam kalınlıklı yara modeli (Nayak ve ark. 2011)	54
<b>Şekil 12.</b>	Deney hayvanlarında kullanılan akut yara modelleri. A: Eksizyonel, B: İnsizyonel, C: Ölü Alan. (Chatterjee, Prakash, Kotrsha, Rao, & Goli, 2011, Figure 1).	55
<b>Şekil 13.</b>	Deney hayvanında yanık yara modeli oluşturulması (Topal ve ark., 2018, Fig. 1a)	56
<b>Şekil 14.</b>	Çalışmada kullanılan ratların hospitalize edildiği ünite.	59
<b>Şekil 15.</b>	Deneklere uygulanacak eksizyonel yara modelinde ensizyon hattının a: işlem öncesi ve b: eksizyon sonrası görünümü.	61
<b>Şekil 16.</b>	Punch biyopsi iğnesi (6 mm).	63

<b>Şekil 17.</b>	Ratların sol tarafında oluşturulmuş yaralardan alınan haftalık biyopsi örneklerinin yerleri. Kırmızı: 7. gün, Mavi: 14. gün, Yeşil: 21.gün.	63
<b>Şekil 18.</b>	Deneklerden alınan deri örneklerinin fizyolojik tuzlu su içerisine alınması.	71
<b>Şekil 19.</b>	Biyomekaniksel değerlendirmenin yapıldığı Shimadzu AG-X HS cihazı.	72
<b>Şekil 20.</b>	Deri örneğine yapılan mukavemet testi. a: Örneğin cihaz klemplerine yerleştirilmesi, b: Örneğin ilk yırtılma anı, c: Örneğin farklı noktalardan yırtılmaya başlaması, d: Örneğin tam kopma öncesi gösterdiği maksimum direnç.	73
<b>Şekil 21.</b>	Tüm gruplardaki iyileşmemiş yara alanlarının ortalama değerlerinin ( $mm^2$ ) 7., 14. ve 21. günlerdeki seviyeleri.	90
<b>Şekil 22.</b>	Tüm gruplardaki total yara iyileşme yüzde değerlerinin (%) 7., 14. ve 21. günlerdeki seviyeleri	91
<b>Şekil 23.</b>	Tüm gruplara ait sağ tarafta oluşturulmuş yaraların 7., 14. Ve 21. günlerdeki (soldan sağa)	94
<b>Şekil 24.</b>	Beşinci grupta (%0,25 <i>Aloe vera</i> ) yer alan bir hayvanda 7. günde yangı hücresi infiltrasyonu. Resmin sol tarafında epidermis sağlam ve ok epidermis'in sonlandığı noktayı göstermekte. Resmin sağ tarafında ise epidermis yok ve yara alanı gözlenmekte. Yara alanının hemen altında yer alan dermis' te yangı hücresi infiltrasyonu şekillendiği görülmektedir. * işareti ile gösterilen alanda yangı hücresi infiltrasyonu çok yoğun şekildedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 $\mu m$	95
<b>Şekil 25.</b>	Beşinci grupta (%0,25 <i>Aloe vera</i> ) yer alan bir hayvanda yedinci günde yangı hücresi olarak ağırlıklı nötrofillerle (yeşil ok) birlikte lenfosit (siyah ok) ve plazma hücreleri (mavi ok) gözlenmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 $\mu m$	96
<b>Şekil 26.</b>	Dördüncü grupta (%0,1 <i>Aloe vera</i> ) yer alan bir hayvanda özellikle 14. ve 21. günlerde alınan biyopsilerde yara alanına yakın alanlar hariç olmak üzere yangı hücrelerinin tamamen yakını lenfosit (siyah ok), plazma hücreleri (kırmızı ok) ve makrofajlardan (mavi ok) oluşmaktadır. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 $\mu m$	96
<b>Şekil 27.</b>	Beşinci grupta (%0,25 <i>Aloe vera</i> ) yer alan hayvanlardan birinde 14. günde oluşan genç bağdokunun göstergesi fibroblastlar (siyah ok) görülmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 40 $\mu m$	97
<b>Şekil 28.</b>	Dördüncü grupta (%0,1 <i>Aloe vera</i> ) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte epidermis- yara alanı geçişinde sınırlı yangı hücresi infiltrasyonu (oklar) görülmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 $\mu m$	98
<b>Şekil 29.</b>	Üçüncü grupta (Carravet® uygulaması) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte yara alanında şiddetli yangı hücresi İnfiltrasyonu (*) gözlenmektedir. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 $\mu m$	98

- Şekil 30.** İkinci grupta (Madecazol® uygulaması) yer alan bir denekte 7. günde alınan örnekte yara alanında şiddetli yangı hücresi İnfiltrasyonu (\*) gözleniyor. Hematoksilen-eozin boyama, çubuk: 160 µm 99
- Şekil 31.** Dokuzuncu grupta (%5 *Aloe vera*) yer alan bir denekte 7. günde alınmış bu biyopside gözlenen damarların (oklar) tamamı yakınının lümenleri çok dar ve genellikle içerisinde eritrosit yer almamaktadır. İmmunohistokimyasal boyama, DAB kromojen, çubuk: 80 µm 101
- Şekil 32.** Aynı hayvandan 21. günde alınan biyopsi örneğinde ise damarların (oklar) büyük ve lümenlerinin geniş olduğu görülmektedir. İmmunohistokimyasal boyama, DAB kromojen, çubuk: 80 µm 102

## 9. TEŞEKKÜR

Başta hayatımdaki her evrede, her daim yanımda olarak, büyük fedakarlık yaparak bu günlere gelmemde emeği en çok olan canım babam Mehmet Rıza ÖZKAN ve tüm aileme, sonsuz sevgisiyle, sabrıyla, her koşulda yanımda durarak desteğiyle beni cesaretlendiren sevgili eşim Atakan CAN ve varlığıyla bana güç veren biricik oğlumuz Atahan' a olmak üzere doktora programına başladığım günden itibaren hem bilgi hem manevi desteğini benden asla esirgemeyerek, bana sadece danışman hoca değil bir anne gibi her daim yanımda olan öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Nihal Y.GÜL SATAR' a, tez çalışmasının yapılabilmesi için maddi destek sağlayan (DDP(v)2019/11) Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne, olguların patolojik verilerinin analizinde bize destek olan Doç.Dr.İ.Taci CANGÜL' e ve Doç.Dr.Ahmet AKKOÇ' a, tezin biyomekaniksel analizleri için bilgi ve hizmet alımı sağladığımız Yük.Müh. Mehmet TİRİTOĞLU' na, istatistiksel verilerin analizlerini yaparak yardımını bizden esirgemeyen Prof.Dr. İlker ERCAN' a, solüsyonların hazırlanmasında bize destek olan Uzm.Ecz.H.Aysin USTA' ya, tez çalışması esnasında yardımlarını esirgemeyen Özge Pamukçular ATEŞ, Özkan YAVAŞ ve Ayşe Meriç MUTLU' ya mesleki olarak gelişmemde katkıları olan Cerrahi Anabilim Dalı' ndaki hocalarım ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ve şükranlarımı sunarım.



## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu ve Ortaokulu Bahariye İlköğretim Okulu' nda, lise eğitimini ise 2008 yılında General Ali Rıza Ersin Lisesi' nde tamamladım. Üniversite eğitimime 2009' da başlayarak İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi' nden 2014 bahar yarıyılında mezun oldum ve 2014 güz yarıyılında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' ne kaydımı yaparak Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı' nda doktora eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.