

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI**



**ALOE VERA VE NİGELLA SATİVA'NIN
YANIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞEYDA HİLAL KAYA

ELAZIĞ-2023

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa İSSİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Prof. Dr. Fahrettin ALKAN

Prof. Dr. Aydın SAĞLIYAN



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Şeyda Hilal KAYA
Tarih
İmza

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ
Danışman
Cerrahi Anabilim Dalı
ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Eđitim ve öğretim hayatımın her aŐamasında desteğiyle yanımda olan ailem baŐta olmak üzere yüksek lisans programına baŐladığım günden itibaren bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım teknik ačıdan çalıŐma süresince hoŐgörüyle bana destek olan danıŐman hocam Prof. Dr. Ali Said DURMUŐ'a, Patolojik değerlendirmelerin gerçekteŐirilmesinde Prof. Dr. Mustafa ÖZKARACA ve Ali Sefa MENDİL'e, biyokimyasal değerlendirmelerin gerçekteŐirilmesinde Doç. Dr. Emre KAYA'ya teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii-viii
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Deri	5
3.1.1.Epidermis	6
3.1.2.Dermis	9
3.1.3.Hipodermis	10
3.2 Yara	10
3.2.1 Yaraların Sınıflandırılması	11
3.3.Yara İyileşmesi	12
3.3.1 Hemostaz ve İnflamasyon (İnflamatuvar Aşama)	13
3.3.2 Proliferasyon	16
3.3.3 Maturasyon	19
3.4 Yara İyileşme Tipleri	20
3.4.1 Primer İyileşme	20
3.4.2 Sekonder İyileşme	20
3.4.3 Tersiyer İyileşme	21
3.5 Yanık	21
3.5.1 Yanıkların Sınıflandırılması	22
3.5.1.1 Etiyolojisine Göre Yanıklar	22
3.5.1.2 Derinliğine Göre Yanıklar	24
3.5.2 Yanığın Fizyopatolojisi	26
3.5.3 Yanıklarda Tedavi	28
Aloe vera	30
Nigella sativa	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
5. BULGULAR	44
6. TARTIŞMA	55
7. KAYNAKLAR	70
8. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Derinliğine göre sınıflandırılan yanıkların özellikleri	26
Tablo 2.	Deney grupları ve izleme süreleri.	36
Tablo 3.	Histopatolojik Skorlama.	43
Tablo 4.	Yanık yarası oluşturulduktan sonra geçen süreye göre kalan yanık yarası alanı	46
Tablo 5.	Yanık uygulanan ratların kan dokusunda 7. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.	48
Tablo 6.	Yanık uygulanan ratların kan dokusunda 14. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.	48
Tablo 7.	Yanık uygulanan ratların deri dokusunda 7. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.	51
Tablo 8.	Yanık uygulanan ratların deri dokusunda 14. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.	51
Tablo 9.	Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analizi*	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Derinin yapısı	6
Şekil 2.	Epidermisin katmanları	7
Şekil 3.	Deride kısmi kat ve tam kat yara	11
Şekil 4.	Yara iyileşme tipleri	21
Şekil 5.	Köpek gövdesindeki termal yara	23
Şekil 6.	Aloe barbadensis	31
Şekil 7.	Aloe vera bitkisinin jeli	32
Şekil 8.	Cold krem, Aloe vera, Nigella sativa	35
Şekil 9.	Nigella sativa ve Aloe vera'nın Ratlarda Kutanöz Yanık Yaralarının İyileşmesine Etkileri	45
Şekil 10.	Yanık oluşturulduktan sonra geçen süreye göre kalan yanık alanı.	45
Şekil 11.	Yanık gruplarında 7. ve 14. günlerde Nekroz, Mn Hücre İnfiltrasyonu ve Epitelizasyon durumu	53
Şekil 12.	Yanık gruplarının 7. ve 14. Günde histopatolojik görüntüleri	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AV:** Aloe vera
NS: Nigella sativa
K: Kontrol
MDA: Malondialdehid
GSH: Glutasyon
KAT: Katalaz
GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
GST: Glutasyon-S-transferaz
SOD: Süperoksit dismutaz
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
IL-1: İnterlökin-1
TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
EGF: Epidermal büyüme faktörü
IL-2: İnterlökin-2
SIRS: Sistemik İnflamatuar Response Sendromu
ARDS: Adult respiratory failure syndrome
MODS: Organ disfonksiyonu sendromu
EDTA: Antikoagülan
HB: Hemogloblin
LPO: Peroksidasyonu
TBA: Tiyobarbitürik asit
DTNB: 5.5'-dithiobis-(2-nitrobenzoik asit)
GR: Glutasyon redüktaz
H₂O₂: Hidrojen peroksit
GSSG: Okside glutasyon
t-BOOH: t-butilhidroperoksidin

NADPH: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

OD: Optik dansite

CDNB : 1-2 dikloro,4 nitrobenzenin

O₂^{-·}: Süperoksit radikali

NBT: Nitroblue tetrazolium

KCN : Potasyum siyanid

Mn: Mononükleer hücre infiltrasyonu

ANOVA: Tek yönlü varyans analizi

TAS : Toplam antioksidan seviyesinde

TOS: Toplam oksidan seviyesinde

ROT: Reaktif oksijen türleri

RNT: Reaktif nitrojen türleri

OH: hidroksil radikali

OHH[·]: Peroksit

iNOS: İndüklenebilir NOS

NO: Nitrik oksit

NF-kB: Nükleer faktör kappa B'nin

O₂: Süperoksit

ONOO^{-·}: Peroksinitriti

CAPE: Kafeik asit fenetil ester

TQ: Timokinonun

HP : Hypericum perforatum

NSO : NS yağının

GSSG: Okside glutatyon

1. ÖZET

Aloe Vera ve Nigella Sativa'nın Yanık İyileşmesi Üzerine Etkileri

Ratlarda deneysel deri yanıklarında *Aloe vera* (AV) ve *Nigella sativa*'nın (NS) yanık iyileşmesi üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada 36 adet rat kullanıldı.

Ratlar her grupta 12 adet rat olacak şekilde ve kontrol (K), AV ve NS grupları olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Her bir ana grup ise kendi içerisinde 7 ve 14 günlük postoperatif takipleri yapılmak üzere 6'şar adetlik 2 alt gruba ayrıldı. Ratların dorsal torasik bölgesi üzerinde 1.5 cm çapında tam katlı 2. derece termal deri yanığı oluşturuldu. 36 yanık bölgesini ince bir tabaka halinde kaplayacak şekilde 12 yanığa cold krem (kontrol), 12 yanığa AV ve kalan 12 yanığa ise NS topikal olarak günde iki kez uygulandı. Yanık oluşturulduktan hemen sonra, 4, 7, 10 ve 14. günlerde yanık ve epitelizasyon bölgeleri ölçüldü. Operasyondan sonra 7 ve 14. günlerde her üç gruptan da 6'şar adet rat ötenazi edildi. Biyokimyasal incelemeler için kan ve deri dokuları, histopatolojik muayeneler için deri örnekleri alındı.

Makroskopik muayenelerde 4, 7 ve 10. günlerde AV grubundaki iyileşmenin diğer gruplardan daha iyi olduğu, 14. günde ise AV ve NS gruplarındaki iyileşmenin kontrol grubundan daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0,0001$).

Çalışmada malondialdehid (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri, katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri tespit edildi. Kan dokuda 7. ve 14. günlerde kontrol grubu ile kıyaslandığında NS ve AV uygulanan gruplarda SOD dışındaki diğer antioksidan parametrelerde istatistiki olarak belirgin değişiklikler gözlemlendi ($p<0,05$ ve $p<0,001$). Deri dokusunda ise 7. ve 14. günde NS ve AV uygulanan

gruaplarda belirlenen tüm parametrelerde kontrol grubuna göre istatistiki olarak belirgin değişiklikler gözlemlendi ($p < 0,001$).

Histopatolojik muayenelerde gruplar arasında 7. ve 14. günlerde nekroz, mononükleer (Mn) hücre infiltrasyonu, ödem, epitelizasyon şekillenmesi, granülasyon dokusu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Kontrol grubunda 7. günde şiddetli düzeyde nekroz gözlenirken 7 ve 14. günlerde şiddetli düzeyde Mn hücre infiltrasyonu belirlendi. Ödem 7. günde AV ve NS gruplarında şiddetli olarak tespit edildi. Yedinci günde epitelizasyon kontrol grubu ratlarda henüz tam olarak şekillenmemiş iken, NS grubunda orta düzeyde, AV grubunda ileri düzeydeydi. Ondördüncü günde ise AV ve NS grubunda epitelizasyon tam olarak oluşmuştu. Granülasyon dokusu oluşumunun AV grubunda ileri düzeyde olduğu belirlendi.

Klinik, biyokimyasal ve histolojik bulgular, AV'nin NS'ye göre daha fazla antioksidan özelliğe sahip olduğunu ve AV'nin nekroz oluşumunu önlemede ve epitelizasyon üzerindeki olumlu etkileri ile deri yanıklarının iyileşmesini artırdığını göstermiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, AV ve NS'nin termal deri yanıklarının tedavisinde güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aloe vera, Nigella sativa, yanık, rat

2. ABSTRACT

Effects of Aloe Vera and Nigella Sativa on Burn Healing

Thirty-six rats were used in this study to determine the effects of Aloe vera (AV) and Nigella sativa (NS) on burn healing in experimental skin burns in rats.

The rats were divided into three main groups: control (C), AV and NS groups, with twelve rats in each group. Each main group was divided into two subgroups of six each for seven and fourteen day postoperative follow up. A full thickness 2nd degree thermal skin burn with a diameter of one and a half (1.5) centimeters was created on the dorsal thoracic region of the rats. Cold cream (control) was applied to twelve burns, AV was applied to twelve burns, and NS was applied topically to the remaining twelve burns twice a day, covering thirtysix burn areas in a thin layer. Burn and epithelialization areas were measured immediately after the burn was created, on days four, seven, ten and fourteenth. Six rats from each of the three groups were euthanized on the seventh (7th) and fourteenth (14th) days old after the operation. Blood and skin tissues were taken for biochemical examinations, and skin samples were taken for histopathological examinations.

In macroscopic examinations, it was observed that the recovery in the AV group was better than the other groups on the fourth(4th), seventh (7th) and on the tenth (10th) days, and the recovery in the AV and NS groups was better than the control group on the fourteenth (14th) days old ($p < 0.0001$).

In the study, malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) levels, catalase (KAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione-S-transferase (GST), superoxide dismutase (SOD) activities were determined. Statistically

significant changes were observed in antioxidant parameters other than SOD in the blood tissue in the NS and AV applied groups compared to the control group on the 7th and 14th days ($p<0.05$ and $p<0.001$). In the skin tissue, statistically significant changes were observed in all parameters determined in the NS and AV applied groups on the 7th and 14th days compared to the control group ($p<0.001$).

In histopathological examinations, a statistically significant difference was detected between the groups in terms of necrosis, mononuclear (Mn) cell infiltration, edema, epithelialization formation and granulation tissue on the 7th and 14th days.

While severe necrosis was observed on the 7th day in the control group, severe Mn cell infiltration was detected on the 7th and 14th days. Edema was detected as severe in the AV and NS groups on the 7th day. While epithelialization was not yet fully formed in the control group rats, it was at a moderate level on the 7th day in the NS group and at an advanced level in the AV group. On the 14th day, epithelialization was fully formed in the AV and NS groups. Granulation tissue formation was determined to be advanced in the AV group.

Clinical, biochemical and histological findings have shown that AV has more antioxidant properties than NS and that AV increases the healing of skin burns with its positive effects on preventing necrosis and epithelialization. In conclusion, the findings obtained in this study show that AV and NS can be safely applied in the treatment of thermal skin burns.

Keywords: Aloe vera, Nigella sativa, burn, rat

3. GİRİŞ

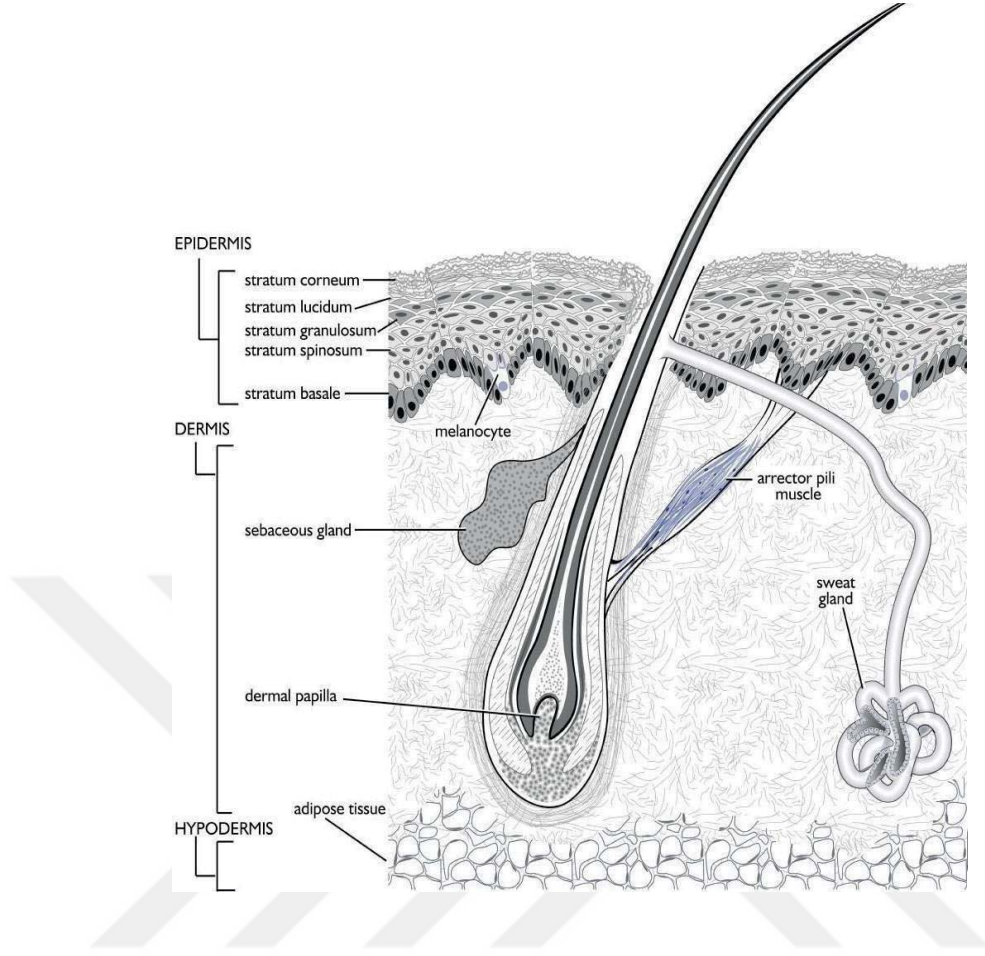
3.1 Deri

Deri organizmada diğer organlardan daha büyük ve birden fazla glandula, nöral ve vasküler yapıya sahip olan dokudur (1).

Organizmayı dış faktörlerden muhafaza etmek, sıcaklığı düzenleme ve dokunma duyusu derinin sağladığı yaşamsal fonksiyonlardır (2). Deri katabolize etme kabiliyeti bulunurken metabolik açıdan da etkindir. Derinin transdermal absorpsiyon özelliği de mevcuttur. Bağışıklık sisteminde önemli bir eleman olan deri D vitaminin sentezinde de görevlidir (3). Deri birtakım omurgalılarda solunum görevi de görmektedir (4, 5).

Deri epidermis, dermis ve hipodermisten meydana gelmektedir (5). Epidermis fazlaca hücre bulundururken dermis ona göre az hücre, bol kollajen bulundurur ve daha kalındır (2). Hipodermis ise gevşek bağ dokuda bulunan yağ hücreleriyle karakterizedir ve deriyle bağ dokuyu birleştirir (4).

Derinin katmanları dıştan içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis olarak sıralanmaktadır (Şekil 1).

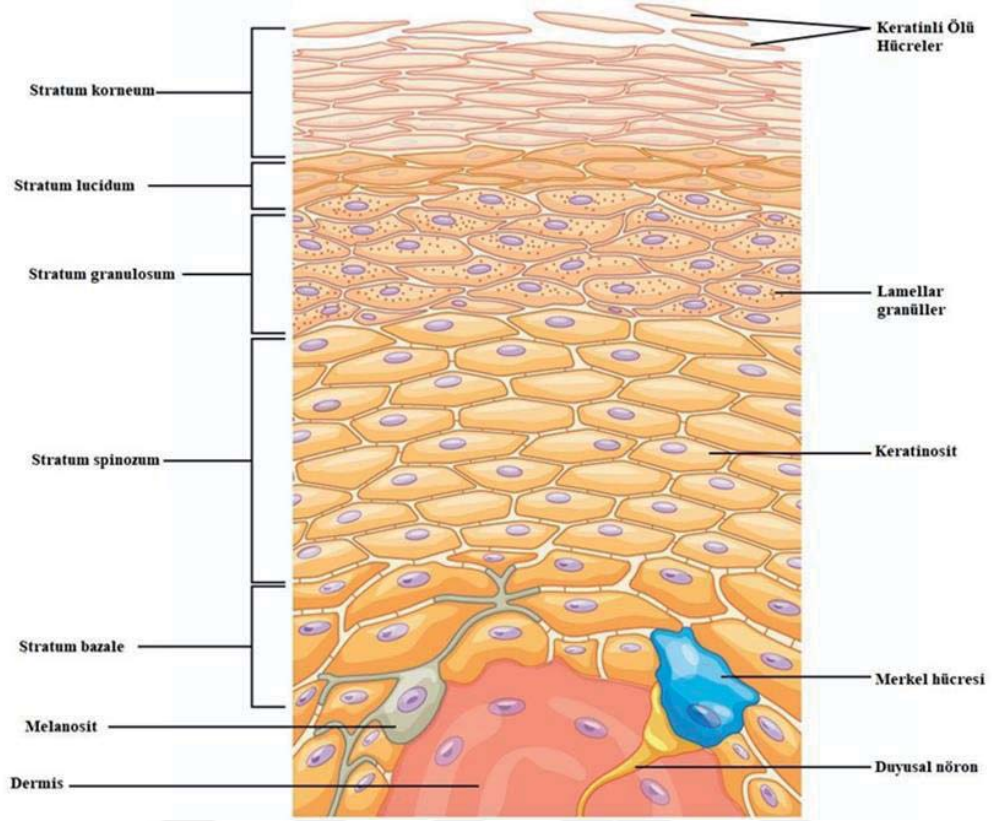


Şekil 1. Derinin yapısı (5).

3.1.1 Epidermis

Bu katman derinin en dışında bulunur. Organizmayı çevresel etkenlerden muhafaza eder, dehidrasyonu denetler ve etkili bir geçirgenlik sağlar (2). Keratinize çok katlı yassı epitel sadece epidermiste bulunur ve esas hücresi keratinositlerdir (3).

Epidermis beş katmandan oluşur (3, 4). Dıştan içe doğru stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum basale olmak üzere sıralanır (Şekil 2).



Şekil 2. Epiderminin katmanları (4).

Stratum bazale ile stratum spinosum katmanları aynı zamanda stratum germinatum şeklinde isimlendirilir (1).

Stratum corneum

Epidermisteki en dış katman olmakla birlikte ölü hücreler barındırmaktadır (5). Stratum corneum çevresel etkenlere karşı deriye bariyer olur (5, 6). Epidermisteki diğer tabakalarda keratinosit hücrelerinde çekirdek bulunurken stratum corneumdaki keratinositlerde bulunmaz (6).

Stratum lusidum

Stratum corneumdan daha ince olan ve bunun altında yerleşim gösteren Stratum lucidum şeffaf, düz hücrelerden meydana gelir (5). Aşınmaya uğrayan alanlarda stratum granulosumla stratum spinosum arası sürtünme oranını düşürür (7).

Stratum granulosum

Bu katmanı sitoplazmasında bazofilik granüller barındıran hücreler oluşturur (7). Granüller bolca sistinle histidin bulunduran “Filaggrin” proteinine sahiptir ve keratin filamentlerinin toplu durmasını sağlar (3). Buradaki hücrelerin ürettiği lamellar granüller bariyer işleviyle buharlaşmaya engel olurlar (7).

Stratum spinosum

Poligonal hücreler uzantılarıyla birbirine tutunarak epidermisin en kalın katmanı olan stratum spinosumu oluşturur (5), epidermisin direncini sağlarlar (3).

Stratum bazale

Epidermisin en iç tabakası olan stratum bazale, bazal dokuya hemidesmozomlarıyla bağlanan tek katlı hücrelerin birleşimidir. Cildin renginin oluşmasını sağlar (5). Bu tabakadaki hücreler bazal kök hücre olarak bilinirken fazlaca mitotik etkinliğe sahiptirler (3).

3.1.2 Dermis

Deriye esneklik veren bu katmanda (3) genellikle fibroblastlar bulunur ve derinin elastikiyetini sağlayan elastin, kollajen sekresyonunda görevlidir (5). Fibroblastlar yara iyileşmesinde önemli rolü bulunan proteaz ve kollejenaz enzimlerinin de üretimini sağlamaktadır (8). Vücut ısısını düzenlemede ciddi işlevler gerçekleştiren dermis tabakası aynı zamanda avasküler yapıdaki epidermise besin taşınmasında yardımcı olmaktadır (5). Bariyer fonksiyonuyla enfeksiyona sebep olabilecek etkenleri engeller. Dermis su deposu konumundadır (4). Dermis damarlı yapısında çeşitli duyu reseptörlerini barındırmaktadır (2). Bunların yanı sıra nöral ve vasküler yapı, yağ ve terden sorumlu glandulalar, bağ doku hücreleri, kıl folikülleri mevcuttur (5). Dermis dokularla kaslara subkutis aracılığıyla tutunur (1).

Stratum papillare

Kılsız deri alanlarında epidermal katın papillalarıyla birleştiği için stratum papillare şeklinde adlandırılır (5). Bu katman yapısında mast hücreleri, fibroblastlar, langerhans hücreleri, histiositlerle ve lenfositleri bulundurur (6). Dokunma duyusunda görevli Meissner cisimcikleri burada bulunur. Çokça Tip3 kollajen barındırır (3).

Stratum retikülare

Bu katman dermisi oluşturan yapılardan derinde olanıdır (5). Stratum papillareye kıyasla daha kalın olmakla beraber düzensiz bağ dokudan meydana

gelmiştir (3). Kıl folikülleri, yağ ve ter glandulaları da bulunur (3). Hücreyle vasküler yapı açısından fakirdir (5).

Kollajen memeli grubunda bağ doku içerisinde çokça yer alan bir proteindir. Deride %80 Tip 1 kollajen, %15 Tip 3 kollajen, %5 Tip 5 ve Tip 6 kollajen vardır. Dermiste en çok yer alan Tip 1 kollajendir (7).

3.1.3 Hipodermis

Dermisin aşağıdaki oluşumlara tutunmasını gerçekleştirir. Diğer ismi subkutistir (5). Vasküler ve nöral yapıların bolca bulunduğu katmandır. Isı regülasyonunun yanı sıra çevresel etkenlere karşı bariyer işlevi sağlar (3).

3.2 Yara

Yara organizmadaki patolojik olaylar veya çevresel etkenler sebebiyle şekillenen anatomideki yapısal ve işlevsel bozukluklardır. Bu doku hasarı hemoraji, vazokonstrüksiyon, koagülasyon ve diğer inflamatuvar cevaplarla tamamlanır (9). Yara temelde doku ve hücrelerin fonksiyonel sürekliliğini etkileyerek bölgede değişikliklere sebep olmaktadır (10).

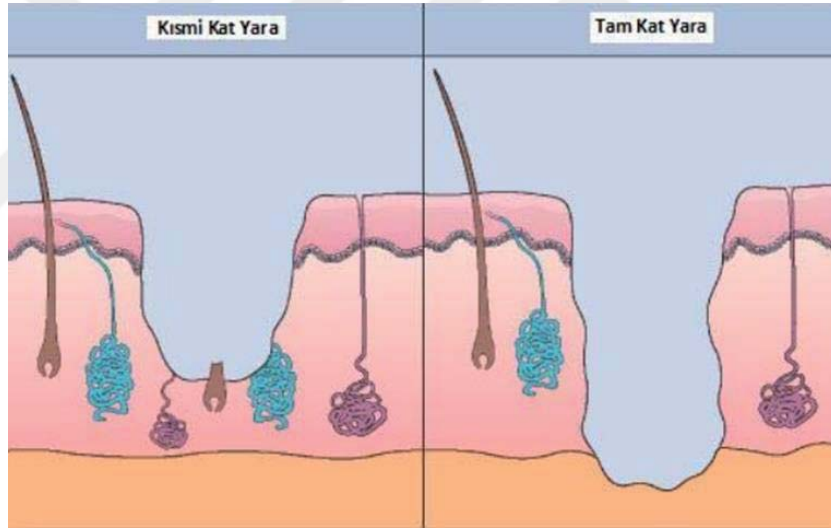
Yaranın derinliğine göre kapsadığı dokular değişmektedir. Yüzeysel yaralar epitel dokuda, derin yaralar ise tendonlar, kaslar, vasküler ve nöral yapılarda oluşan hasarlardır (11). Hasarın bulunduğu bölgedeki onarım kabiliyeti hasarın büyüklüğü, yaş, cinsiyet, immun sistem, stres, obezite ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir (10, 12).

3.2.1 Yaraların Sınıflandırılması

Yaralar derinliğine, kronolojisine ve kontaminasyon varlığına göre sınıflandırılabilir.

Derinliğine Göre Yaralar

Yaralar derinlik açısından kısmi kat yara ve tam kat yara olarak isimlendirilmektedir. Kısmi kat yaralar epidermis ve dermisen üst tabakalarında tahribatı belirtirken tam kat yara epidermis ve altındaki tabakaların tahribatını belirtmektedir (13) (Şekil 3).



Şekil 3. Deride kısmi kat ve tam kat yara (13).

Kronolojisine Göre Yaralar

Yaralar sınıflandırılırken kronolojik açıdan iki gruba ayrılmaktadır. Bu kronolojik ayırım genellikle yaraların etiyojisini de içine almaktadır (8).

Akut Yaralar

Gereken sürede ve oranlı bir şekilde onarımını tamamlayan yaralardır. Bu yara türünde sebep olan etkenin geçici olması ve engel olacak faktörün azlığı iyileşmenin normal süre içinde gerçekleşmesini sağlamaktadır (14). Travma, operasyon gibi sebepler sonucu oluşan bu yaralar çoğunlukla 5, 10 ya da 30 gün gibi farklı sürelerde iyileşmeyi tamamlamaktadır (11). Akut yaralar açık yara ve kapalı yara olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4, 15-18).

Kronik Yaralar

Yara iyileşmesinin bazı etkenlerden dolayı düzgün ve zamanında tamamlanmadığı yaralardır (9). Çoğunlukla tam olarak iyileşmez, tekrar eder ve iyileşmesi çok uzun zaman alır (15). Bu tür yaralar devamlı olarak sağlıklı bir inflamasyon aşamasında kalırlar (8). Kronik yara metabolik hastalıklar, bağışıklık düzeyi, ilaç kullanımı, yanıklar (19), bası ülserleri, diyabetik ayak yaraları, venöz ve arteriyel yaralar gibi faktörlerden dolayı şekillenebilir (14).

Kontaminasyon varlığına göre yaralar

Yaralar kontaminasyon durumuna göre temiz, temiz-kontamine, kontamine, kirli yaralar şeklinde 4 grupta incelenir (8).

3.3 Yara İyileşmesi

Canlının yaşama tutunabilmesi için yara iyileşmesi ilk şarttır. Aksi takdirde canlı kontaminasyon ya da kanama sonucu hayatını kaybeder (20).

İyileşmedeki esas unsur olan hücre üremesiyle yeni hücreler hasarlı dokuda gerekli yerlere ulaşır. Bunun yanında onarım sürecinin her basamağında kollajen üretimi önemli bir yere sahiptir. Dokunun tamamlanması ve sağlamlığı çapraz bağlanan yeni kollajen lifleriyle gerçekleşmektedir (8). Bu dönemde farklı birçok mediyatör (kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri, vazoaktif aminler), kan hücreleri (nötrofil, monosit, trombosit), parankimal hücreler (fibroblastlar, makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri) ile ekstrasellüler matriks elemanları (elastin, kollajen, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler) rol oynamaktadır (4).

Yara iyileşmesi birbiriyle bağımsız aynı zamanda iç içe girmiş hemostaz ve inflamasyon (substrat hazırlık fazı), proliferasyon (kollajen yapım fazı) ve maturasyon (remodelizasyon) olmak üzere 3 evreden meydana gelmektedir (8). Bu evrelerden birinde yaşanan herhangi aksaklık iyileşmenin gecikmesine ve tamamlanmamasına sebep olmaktadır (15).

3.3.1 Hemostaz ve İnflamasyon (İnflamatuvar Aşama)

İnflamatuvar aşama organizmanın tahribat karşısında gösterdiği ilk yanıtıdır (15). Bu aşama canlıda yabancı madde girişini önler, koagülasyon mekanizmasıyla doku yıkımını engeller. Böylece yara iyileşmeye hazır hale getirilir (4).

Yara şekillendikten hemen sonra kan kaybını engellemek amacıyla hemostaz devreye girer (9). Hemostaz vasküler yapıdaki tahribatla başlamakta pıhtı meydana gelmesi ve kanamanın durmasıyla son bulmaktadır. Bu dönemin arkasından kapiller permeabilite artışıyla inflamasyon da başlamış olur ve hasar oluşumuyla birlikte 24-48 saati içerir (8). Kimi olgularda bu süre 2 haftayı bulabilmektedir (4).

Yaralanma sonucu kanamaya neden olan damarda katekolamin, prostaglandin F2 α , tromboksan A2 benzeri damar çapını etkileyen maddeler sayesinde ilk 5-10. dakikada vazokonstrüksiyon meydana gelmektedir. Bu vazokonstrüksiyonla kan kaybının önüne geçilmiş olur (8).

Vasküler yapıdaki hasarla meydana gelen subendotelial kollajenler trombositlerle etkileşime girerek Hageman faktörünü harekete geçirir. Harekete geçen bu faktör pıhtılaşma, kompleman, kinin sistemi, plazmin gibi bazı biyokimyasal olayları aktifleştirir (15). Etkinleşen trombositler yapısındaki trombosit faktör IV, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), serotonin, fibronektin, fibrinojen, von Willebrand faktör, tromboksan A2, trombospondin gibi faktörlerle interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) vb. sitokinlerin sekresyonu sağlar (2, 21). Pıhtılaşma trombin, fibrinojen ile diğer pıhtılaşma faktörlerinin katkısıyla pıhtılaşma şekillenmektedir. Meydana gelen bu pıhtı fibrin, fibronektin, vitronektin, Von Willebrand Faktörü, trombospondin içerir (8). Ayrıca dehidrasyon ve kontaminasyonu da engellemektedir (4).

Hemostazda önemli noktalarda rol oynayan trombositlerin yara iyileşmesinin diğer aşamalarında da faydaları bulunmaktadır (22). Trombositler ve şekillenen pıhtı bu aşama sonrasındaki aşamalarda da hücrel migrasyon için geçici matriks oluşturur (11). Bu matriks fibrinle fibronektin tarafından meydana getirilmekle beraber endotel, monosit ve fibroblast gibi hücrelerin taşınmasını sağlamaktadır (4). Hasarlı lenf damarlarını kapatan fibrin pıhtıları sıvının yara bölgesinden çıkışını engeller. Bu sayede bölgesel kalan yangıda kızarıklık, şişkinlik, ısı artışı ve ağrı gibi semptomlar görülmektedir (2).

Kanama kesilince serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 ve histamin gibi vazodilatör aminler sayesinde damarda vazodilatasyonla permeabilite artışı meydana gelmektedir. Bunun sonucunda plazma ve proteinler diapedezisle damardan çıkar (8).

İnflamasyon aşamasında immün yanıt yara alanına lökosit göçüyle nitelenmektedir. Hasarlı alanda nötrofil ve monosit hücreleri dominant olmakla beraber yaranın şekillenmesinden az bir zaman sonra kapiller damarlarla bölgeye ulaşırlar. İlk ve çok giden nötrofil hücreleri olmasına rağmen ilerleyen zamanlarda çoğunluğu makrofajlar oluşturmaktadır (22). Kontaminasyon varlığında nötrofillerin yara bulunma süreleri artmakta kontaminasyon olmadığı durumlarda üç gün sonunda sayıca azalmaktadır (8). Nötrofiller yara bölgesine geldiklerinde bakteri ve yabancı cisimleri fagosite ederken proteaz enzimiyle hasar gören hücre artıklarını ortadan kaldırmaktadır (15).

Nötrofillerden sonra yara alanına gelen aynı zamanda iyileşmede kilit olan hücreler monosit/makofajlardır (22). Yara bölgesine gelen monositlerden orijin alan doku monositi makrofaja dönüşür (5). Monosit miktarı 48-72. saatlerde artmaya başlamaktadır. 72-120. saatlerde bölgede makrofajlar baskın hale gelmektedir. İyileşme sürecinde nötrofil bulunmadığı takdirde aksama olmazken makrofaj bulunmazsa aksama olmaktadır (15). Makrofajlar işlevini yitirmiş nötrofil ve doku artıklarını, patojenik organizmaları fagosite etmektedir. Bunun yanında nitrik asit sentezi ve serbest oksijen radikalleri aracılığı ile patojenleri ortadan kaldırır (2). Aktifleşen makrofajlar inflamatuar aşamayla proliferasyon aşaması arasında köprü işlevi görmektedir (8). Bunun yanı sıra anjiogenez, yara debritleme, hücre aktivasyonu ve matris sentez regülasyonu görevleri de bulunmaktadır (15).

Makrofajlar yara iyileşmesinde lazım olan TNF- α , TGF- β , IL-1 PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörlerin sentezini sağlamaktadır (2). Yara debridmanında etki gösteren kollajenaz vb. proteolitik enzimleri üretmektedir. Kollajen üretimini harekete geçirmek amacıyla fibroblastları stimüle eder (8).

Lenfositler yara alanına makrofajlarla aynı zamanda gelirler ve bu hücreleri makrofajlar etkinleştirmektedir. T lenfositler ise hasarlı alana 5-7. günler içerisinde gelmekle birlikte buraya göç eden son hücre grubudur. Ayrıca bu alana EGF, TGF-beta, IL-1, IL-2, TNF- α ve fibroblast aktive edici faktörün salgılanmasını sağlamaktadır. Herhangi bir aksaklıkla dolaşımdaki lenfositlerin durması iyileşmeyi geciktirmektedir (15).

İnflamatuar aşamanın son anlarında savunma hücreleri miktarındaki düşüşle beraber fibroblastlarla endotel hücreler yara alanında meydana çıkarak proliferasyonun başlamasını sağlarlar (4).

3.3.2 Proliferasyon

Proliferasyon hasarlı bölgede şekillenen eksikliğin kapatılması ve yüzeyinin epitelle çevrenmesinin gerçekleştiği aşamadır. Bu olay inflammatuar aşamada meydana gelen ürünlerle sağlanmaktadır (19, 22). İnflamatuar dönemden sonra 3-5. günlerde bölgedeki ölü doku, pıhtı ve kontaminasyon eradike edildikten sonra devreye girmektedir (4). Epitelizasyonla yara kontraksiyonunun gerçekleşmesi sonucu bu dönem tamamlanmaktadır (8). Olağan bir iyileşmede en önemli belirti olan granülasyon dokusunun şekillenmesi aşağı yukarı 3-6. günlerde başlamaktadır. Bu doku fibroblast, fibronektin, hyaluronik asit, kollajen, yeni kan damarlarıyla yangı hücrelerinden meydana gelmektedir (4).

Proliferasyon fazı fibroplazi, anjiogenezis ve epitelizasyon olmak üzere 3 basamaktan oluşmaktadır (14).

Fibroplazi

Fibroblast hücrelerinin arttığı, fibrin pıhtıdaki liflerle ve yeni şekillenen kapiller damarlarla birlikte yaraya yol aldığı dönemdir. Bunun yanı sıra granülasyon dokusunun meydana gelmesine destek olan yeni kollajenle matriks proteinlerinin de bu dönemde oluşturulması sağlanmaktadır (4). Yangı hücreleriyle hücre dışı fragmentlerden PDGF, IL-1, EGF, TNF- α , FGF, TGF- β 1 ve TGF- β 2 vb. kemoatraktanlar salgılanmaktadır. Bunlar fibroblastların çoğalmasında ve yaraya doğru yol almalarında görev üstlenmektedir (2). Bu dönem yara oluştuktan 3-4 gün sonra devreye girerek anjiogenezis ile epitelizasyonun gerçekleşmesini sağlar (19). Fibroblastlar 7. günde pik seviye yaparlar ve yarada 15-21. güne kadar etkin bir şekilde rol oynar. Fibroblastlar kasılabilme niteliği elde ederek miyofibroblastlara dönüşür. İçeriklerindeki aktin mikrofilamanları ile yara kontraksiyonu şekillenir (4). Miyofibroblastlar iyileşmenin 2. haftasında kontraksiyonda yer alırlar (2).

Anjiogenezis

Yara iyileşmesinde önemli kısımlardan biri de anjiogenezdir. Anjiogenezis kapiller damarlardan bunun yanı sıra yara bölgesini saran damarlaşmadan yeni kan damarlarının meydana gelmesidir. Bu damarlanma ekstrasellüler matriksin etkisinin yanında makrofaj ve trombositlerin meydana getirdiği sitokinlerce stimüle edilmektedir (7). Fibroplaziyle birlikte 3-5. günlerde şekillenir ve gerçekleşmesi mecburidir. Fibroblast ile epitel hücrelerin gelişimi için oksijene ihtiyaç

bulunmaktadır (5). Bu yeni damarlar aynı zamanda granülasyon dokusunun yapısında yer alır ve gelişen dokulara oksijenle besin taşımaktadır. Anjiogenez sürecinde endotel hücreleri biyolojik açıdan etkin maddeler ya da sitokinler sentezleyip salgılanmasını sağlar (22). Bu aşama sayesinde oksijen seviyesindeki artışla gelişimini tamamlamamış kollajen lifleri birbirlerine tutunup gelişmiş kollajeni meydana getirir (19). Vasküler endotelyal büyüme faktörünü ve anjiyopöietinleri içeren farklı büyüme faktörlerinin anjiogenez aşamasında önemli görevleri bulunmaktadır (22). VEGF'nin stimüle edilmesindeki en önemli neden yaradaki düşük oksijen seviyesidir (4).

Epitelizasyon

Derideki yaralanmanın ardından epidermis katmanının yeniden şekillendiği aşamadır. Bu aşama epitel hücrelerinin ayrılması, migrasyonu, üremesi ve keratinize yapıya dönüşmesini içermektedir (8). İlk zamanlar gözle görülebilen bir belirti olmamasıyla beraber aslında yaralanmanın olduğu saatlerde yara kenarlarında epitelizasyon devreye girmektedir (7).

Makrofajlar, epitel hücreler, trombositlerce salınan sitokinlere ve büyüme faktörlerine karşılık yarada çoğalırlar. Bazal epitelyal hücreler yaradan dışarı doğru yol alır. Yaranın şiddetine bağlı bu hareketlenme haftalarca devam edebilir (14). Devam eden bu hareketlenme farklı bir taraftan gelmekte olan hücrelere rastlayıp temas kurmayla sonlanır. Açık yaralarda gereken granülasyon dokusunun meydana gelmesiyle birlikte dokunun yüzünde 4-5 gün belirti göstermedikten sonra migrasyon devreye girmektedir. Yara kabuğu bulunduğu durumlarda bu olay kabuklanmanın aşağısında sürer (2).

3.3.3 Maturasyon

Maturasyon yara iyileşmesinde son dönem olmakla birlikte yaraya direnç ve bariyer özelliği kazandırır (7). Bu dönem yeni epitel doku ve skar oluşumuyla ayırt edilir. Buradaki hedef yara oluşumundan önceki fonksiyonel ve anatomik yapıyı elde etmektir (19). Uygun bir yara onarımında bu dönem hasarın oluşmasından 3 hafta sonra devreye girer. Skar dokusu 6-12 hafta süresince hücre içermeyen, gelişmiş aynı zamanda damarsız özelliğe sahiptir (5).

Yara onarımının en uzun aşaması olan maturasyon 1-2 yıl ya da daha fazla sürebilmektedir (11). Maturasyonun süresi hastanın yaşı, genetiği, hasarın türüne, yangı evresinin uzunluğu ve yaranın lokasyonuna bağlı olarak değişebilmektedir (15). Yeniden şekillenme sürecinde yangı hücrelerinin miktarındaki düşüşün yanında fibroplazi ve anjiogenez sonlanmaktadır. Bu aşamada üretilen kollajenler onarımın diğer aşamalarına oranla daha kalın ve fazladır (8). Kollajenin yapısı farklılaştıkça matriks daha sert bir forma kavuşur (7). Kollajen üretilirken bir yandan da yıkımlanarak oluşan dengeyle kollajen oranı aynı kalmaktadır (8). Şekillenen bu dengenin bazı sebeplerden dolayı bozulmasıyla birlikte matriks miktarındaki fazlalık ya da azlık sonucu yara iyileşmesi tamamlanamaz (19). Kollajen sentezi devamlı bir şekilde yara oluşumunun ardından 4-5 haftaya dek sürmektedir. Yara alanında görülen değişiklikler gerilme direncinde artış, renkte solma ve skar dokusunda azalmadır (4). Fibroblastların meydana getirdiği fibrin, fibronektinin yerini alan glikozaminoglikanla proteoglikanlar matriksin şekillenmesine yardım eder. TGF- β , PDGF gibi sitokinler tarafından yara hacminin küçülmesi ve direncin artması sağlanır (7).

3.4 Yara İyileşme Tipleri

İşleyişine göre yara iyileşmesi primer, sekonder ve tersiyer iyileşme olmak üzere 3 çeşittir (15).

3.4.1 Primer İyileşme

Yara kapanmasının yara dudaklarının karşı karşıya gelip birbirine değmesiyle gerçekleştiği onarımdır. Aseptik, cerrahi ve eksizyon sonucu şekillenen yaraları kapsamaktadır (14). Primer iyileşme belli koşullarla meydana gelmektedir. Bu koşullar yaranın taze olması, temiz olması, kanamanın durmuş olması, yabancı cisim olmaması, doku kaybı veya değişikliğin bulunmamasıdır (5). Yara dudaklarındaki epidermis kalın bir hal alır ve derinlikle beraber devam etmektedir. 24-48 saatte median hatta birleşik ince bir tabaka şekillendirir. Bu tabaka kontaminasyona engel olur (15).

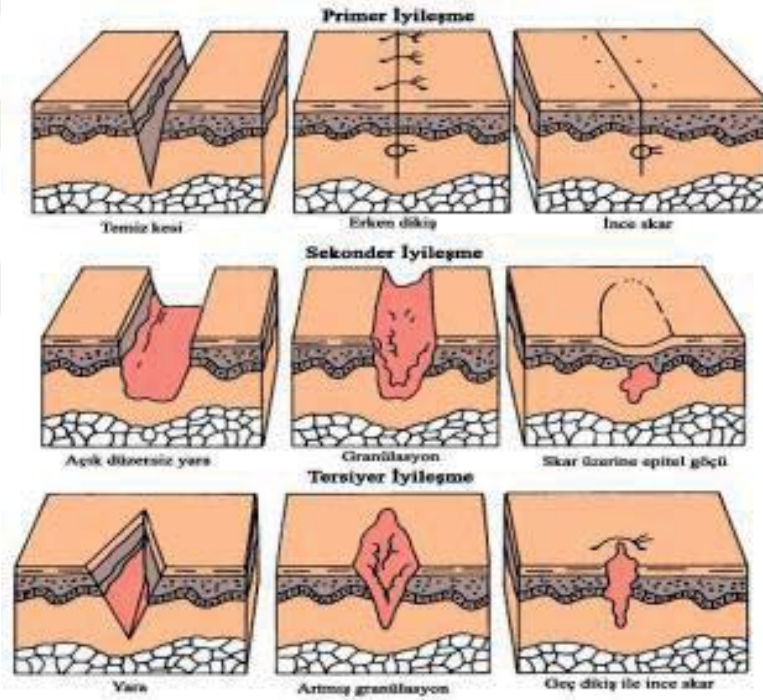
3.4.2 Sekonder İyileşme

Yara dudaklarının bir araya gelemediği, doku kaybının bulunduğu yaralarda şekillenen iyileşme tipidir. Sekonder iyileşmede granülasyon dokusu ve yarada büzüşme meydana gelir (14). Yangısal cevabın, granülasyon dokusunun daha fazla olmasıyla ve yara büzüşmesinin bulunmasıyla birincil iyileşmeden ayrılır (15). Bu yaralar iyileşme sürecini bitiremeyebilir. Bunun yanında yapılan yara bakımı uzun sürmektedir. Yeni şekillenen doku güçsüz ve yaralanmaya daha eğilimlidir (14).

3.4.3 Tersiyer İyileşme

İlk etapta çok fazla kontamine olduğu için kapatılamayacak fakat belli bir süre açık bırakılarak kanlanma sağlanabilecek yaralarda kullanılır. Bu metot yara bölgesindeki yangıya bakteri yükünün azalması için süre sağlar (15) (Şekil 4.).

Enfeksiyon ortadan kalktığında yarayı kapatma aşamasına geçilir. Granülasyon dokusu şekillenmeden ya da şekillendiği durumda kapatılabilir. Granülasyon şekillendikten sonra kapatılması seçeneği damarlanma artışından dolayı iyileşmeye yardımcı olur (14).



Şekil 4. Yara iyileşme tipleri (15).

3.5 Yanık

Yanık yarası sıklıkla görülen bazı komplikasyonlar sonucu ölüme sebebiyet verebilen, dokudaki bölgesel hasarla sınırlı kalmayan sistemik olarak da tehlike oluşturabilen ve canlının refah seviyesini düşüren bir travma şeklidir (23). Deri ve

deri altı dokularda yanık yaraları kimyasal ya da elektrik enerjisinin yanı sıra friksiyon, radyasyon, soğuk, ısı gibi etkenler sebebiyle oluşabilir. Fakat bu yara şekli genellikle termal kaynaklı gerçekleşir (17). Yanık yaralarında hasta ve sahibi için iyileşme dönemiyle bu dönemde şekillenebilecek komplikasyonlar tedavi döneminin uzamasına, psikolojik ve aynı zamanda ekonomik olarak zorlu geçmesine sebep olur (7).

Yanık büyüklüğüne göre deri dışında organizmaya da etki etmektedir (24). Organizma temas sonucu ısı enerjisini emer ve dokulara iletir. Bu enerjiyle metabolizmaya ait farklılıklar şekillenir. Hasarın boyutu sebep olan faktörün sıcaklığı, deriyle mesafesi, büyüklüğü ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yanık sebep olan etkene ve yıkımın büyüklüğüne göre gruplandırılmaktadır. Etiyolojisine göre yanıklar termal, elektrik enerjisi, kimyasal ve radyasyon yanıkları şeklinde ayrılmaktadır. Yıkımın büyüklüğüne ve derinliğine göre 1. derece, 2. derece, 3. derece ve 4. derece olarak gruplandırılır (5).

3.5.1 Yanıkların Sınıflandırılması

3.5.1.1 Etiyolojisine Göre Yanıklar

Termal Yanıklar

Ateş, sıcak sıvı veya metal, arabaların egzoz boruları, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli fazla ısıya maruziyet gibi sebeplerle gelişen yanık çeşididir (5). Genellikle sıcak sıvılarla oluşan yanıklar gözlemlenmektedir. Alev, yanıcı gazlar

kısa zamanda fazla ısıya ve temas ettiği yüzeyin genişliğine bağlı olarak mortalite oranı fazla olan yanıklardır (7) (Şekil 5).



Şekil 5. Köpek gövdesindeki termal yara (7).

Elektrik Yanıkları

Doğrudan elektrik akımına veya elektrik tellerine temasla oluşan yanıklardır (5). Çoğunlukla evde ya da yıldırım düşmesiyle dışarıda şekillenebilmektedir. Elektrik kablolarının ısırılması, iletken madde sebebiyle meydana gelebilmektedir. Bu yanıklar vücuttan geçmekte olan akımın karşılaştığı kuvvetin neticesinde çıkan ısıdan dolayı gelişmektedir. Oluşan kuvvet ve maruziyet süresi yanık derecesi ve şiddetini belirlemektedir (24, 25). Elektrik akımının vücutta giriş ve çıkış noktaları bulunur ve iki nokta arasında hasar oluşabilir (5).

Kimyasal Yanıklar

Kimyasal yanıklar termal yanıklara benzer bir görüntüye sahiptirler. Dokunun yıkımlanmasında da termal kaynaklı yanıklardaki gibi protein denatürasyonu esastır (26). Hasarı meydana getiren etkenler fenol, eter, bazik ve

asidik benzeri organik maddeler ya da klorla sodyum benzeri inorganik maddelerdir (24). Yanığın şiddetini kimyasal yapısı, yoğunluğu, temas şekli ve süresi şekillendirir (26).

Radyasyon Yanıkları

İyonize olmuş radyasyon enerji taşıırken dokularda yıkıma sebep olmaktadır. Radyasyon yanıkları elektromanyetik radyasyon ya da parçacık radyasyonuna temasta gerçekleşebilir (5). Bu yanıklar öteki yanıklara göre daha çabuk iyileşiyor gibi dursa da 10-15 günün ardından ortaya şiddetli yanıtlar çıkabilmektedir (24). Radyoterapi tedavisi alan hastalarda fazla dozda radyoaktif ışınlar da yanık yaraları oluşturur (5).

3.5.1.2 Derinliğine Göre Yanıklar

Birinci Derece Yanıklar

Yıkımın sadece epidermis tabakasında şekillendiği yanık türleridir. Kuru, bül oluşmayan, hiperemik ve ağrılı olmasıyla beraber skarsız bir şekilde 7 günde iyileşen yanık türüdür (26). Bu yanıklara güneşten gelen UV ışınları ve temasın kısa sürdüğü alevler sebebiyet vermektedir. Tedavisinde analjezik kullanımı yeterlidir (7).

İkinci Derece Yanıklar

Epidermisi tamamen dermisi kısmi olarak kapsayan yanıklardır. Deri ekleri de (kıl, glandula) çoğunlukla bu yaralanmaya dahildir. Patolojik açıdan farklılıklar

kompleks bir haldedir. Belirtileri bül oluşumu ve genellikle ağrılı oluşudur (5). Bu yanık türündeki en belirgin belirti olan büller içerik olarak fazlaca A vitamini ve plazma barındırmaktadır. Sağlıklı dermis ile ölü epidermis dokusu arasında protein içerikli sıvının birikmesi sonucu büller meydana gelmektedir. İkinci derece yanıklar kaynar su, patlama alevi ve farklı kimyasallara kısa süre maruz kalınan durumlarda gelişmektedir (7).

Üçüncü Derece Yanıklar

Epitel doku ve dermal dokunun canlılığını kaybettiği yanıklardır. Damarlanma az olduğu için bu yanıklarda düşük miktarda ödem bulunur. Rengi beyaz, kahvrenge ya da siyahtır. Herhangi bir dış etki olmadığı sürece epitelizasyon şekillenmez (5). Buradaki doku sert bir yapı haline gelir. Nöral dokuda da yıkım geliştiği için ağrı olmaz ve hissizleşir (7).

Dördüncü Derece Yanıklar

Derinin yanı sıra kas tendon ve kemik dokularının da yıkıma uğradığı yanık türüdür. Kendiliğinden onarım gerçekleşmeyen vakalardır (26).

Derinliğine göre sınıflandırılan yanıkların özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Derinliğine göre sınıflandırılan yanıkların özellikleri (7).

Yanık derecesi	Birinci derece	İkinci derece
Derinlik	Yüzeysel	Orta
Bölge	Tüm epidermis	Tüm epidermis, epidermisin bir bölümü
Yara izi	Sıklıkla oluşmaz	Çoğunlukla oluşur
Ağrı	Var	Şiddetli
Doku iyileşmesi	Epitelizasyon var	Epitelizasyon var
Görüntü	Eritem ve kızamıklık	Bül ve ödemli doku
Yanık derecesi	Üçüncü derece	Dördüncü derece
Derinlik	Derin	Çok derin
Bölge	Tüm epidermis ve dermis	Tüm deri, kemik ve kas doku
Yara izi	Oluşur	Oluşur
Ağrı	Yok	Yok
Doku iyileşmesi	Epitelizasyon yok	Epitelizasyon yok
Görüntü	Kuru ve sert doku	Soluk renkli Karbonlaşmış

3.5.2 Yanığın Fizyopatolojisi

Yanık yaralarında kapiller permeabiliteyle mikrovasküler sistemde su basıncı yükseliş göstermektedir. İntravasküler sıvı doku arasına protein ve sıvı transferini sağlar. Kan basıncı artar, kalp atışı azalır, hipovolemi şekillenir. Son olarak bu tabloda şokla karşılaşılır. Yaralanmada 8 saatin ardından dokular arası boşlukta ödem oluşur. Ödem 18 saat içinde yavaş bir şekilde şekillenmeyi sürdürür (5).

Yanık yaralarında fizyopatolojiyi bilmek iyi bir sağaltım açısından gereklidir. Yanığın şiddeti ve büyüklüğüne bağlı olarak birtakım fizyopatolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler lokal ve sistemik olarak 2 gruba ayrılır (25).

Lokal Değişiklikler

Epidermisteki bazal membran yanıkta önemli bir göreve sahiptir. Bazal membran hasara uğrarsa skarla iyileşme gerçekleşir (7).

Termal yaralarda deri ve deri altı dokularda iskemi ve hipoksiyle endike olan koagülasyon nekrozuyla karşılaşılır. Nekrozun büyüklüğü etkenin sıcaklığına, maruziyet süresine ve özelliğine bağlı olarak şekillenir. Yanık hasarı günümüzde zon olarak isimlendirilen halka biçimindeki yoğun alanların sınıflandırılmasıdır. Bu sınıflandırma koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonudur (24). Isının direkt ulaştığı deride nekroz oluşarak etrafa doğru genişler. Koagülasyon zonu veya doku ölümü olarak isimlendirilen bu zon skar dokusu bulundurur (26). Buranın dışındaki alan iskeminin olduğu staz zonudur. Nekroz dokusunu çevrelemektedir ve dokudaki hiperemi bozulmuş durumdadır (24).

Staz zonu yangının ve ödemin az şekillendiği onarıma ihtimalinin olduğu alanlardır. Hipereminin bozulması sürerse hücre ölümü gerçekleşir (26). Tromboksan A2 inhibitörleri ve farklı antioksidan maddelerle vazodilatör işlevdeki bradikinin antagonistlerinin, ödem miktarını düşürerek perfüzyonu arttırıp staz zonunu küçülttüğü tespit edilmiştir (24).

Küçük kan dolaşımındaki bozuklukların ardından 1-2 gün içinde endotel hücreleri, trombositler, lökositler yara alanına doğru yol alırlar. Bundan dolayı aktifleşen kompleman ve koagülasyonlarca sitokinler, prostaglandinler, kininler, vazoaaktif aminler, serbest oksijen radikalleri şeklinde mediyatörler salgılanmaktadır (24).

Staz zonunun dışındaki halka hiperemi zonu olarak adlandırılmaktadır. Tekrar hasar almazsa kendi kendini 7-10 günde onarır (7).

Sistemik Değişiklikler

Mediyatörlerden pek çoğu bilhassa oksidanlar fiziksel değişiklere sebebiyet verir. Koagülasyon sistemi ısıyla beraber harekete geçer. Damar geçirgenliğini arttırır. Histaminin salınmasına sebep olan proteinleri değiştirip vazokonstrüksiyona sebep olan ve geçirgenliği arttıran bradikininin salınmasına sebep olmaktadır (5). Bu değişiklikler enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, Sistemik İnflamatuvar Response Sendromu (SIRS), erişkin respiratuvar yetmezlik sendromu (ARDS), progresif organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) sebep olabilmektedir (25).

3.5.3 Yanıklarda Tedavi

Yanık oluşumunun ardından şekillenen inflamatuvar cevapla immün sistemdeki artan etkinlik, çeşitli lökositler ve bunlardan salgılanan sitokinlerle mediyatörlerin kontrolünde olan kompleks bir olaydır. Bundan dolayı sağaltım yöntemi seçilirken yanığın türü ve şiddeti göz önüne alınmalıdır (7, 24). Yanığın şiddeti yanığa sebep olan faktörün türü, etki ettiği süre, ısının miktarı ve etkilediği bölgedeki dokunun yapısına göre şekillenmektedir (25).

İlk olarak bölgedeki tüyler temizlenir. Deri dokusunun ısı iletkenliği az olduğu için ısıyı geç salmaktadır. Isının gerçekleştirdiği yıkım yara oluşumunun başından itibaren sürmektedir. Yanığın şekillenmesinin ardından 2 saat içerisinde buzla karışık fizyolojik tuzlu suyla normal su hasarlı alana uygulanmaktadır. Bu uygulama sayesinde ısının aktif olduğu süreyle yaranın derinliği azaltılmış olur. Geniş bir yaraya sahip şoka girmiş hastada soğuk uygulama yapılırken hipotermi

göz önüne alınmalıdır. Yanık tedavi edilirken kesinlikle analjezik uygulanmalıdır. Ağrıya sebep olacak işlemler yapılacaksa sakinleştirici veya genel anestezi kullanılabilir (5). Yanık olgularında yanık derecesinin bilinmesi karar verilecek sağaltım yöntemi yönünden önem arz etmektedir. Birinci ve ikinci derece yanıklarda derinin alt tabakaları bozulmadığı için epitelizasyon gelişir ve iyileşme şekillenebilir. İyileşmenin devamının sağlanması açısından topikal veya cerrahi uygulamalara gerek olabilir (7).

Yüzeysel yanık yaraları topikal preparatlarla sağaltılabilirken derin yanık yaraları çok yönlü ve cerrahi yöntemlerle sağaltım gerektirir. Derin yanıklara göre daha fazla görülen yüzeysel yanıkların sağaltımında antibiyotik, antimikrobiyal, antiseptik içeren ve epitelizasyona yardımcı, antioksidan özellikli vitamin, bitki özü içeren pomatlar uygulanabilmektedir (7, 24). Sağaltımda en çabuk şekilde epitalizasyonun onarımı hedeflenmektedir (6). Yanık yaralarının sağaltımında hedef kontaminasyonu engelleyip kısa sürede işlevsel ve görsel açıdan en iyi sonucu en az maliyetle elde etmektir (27). Yanıkla ilgili en ideal sağaltım şekline ulaşmak için geçmişten beri bilimsel araştırmalar yapılmakta olup günümüzde de sürdürülmektedir (24).

Birçok hastalığın sağaltımında dünyada genel olarak kullanılan tedavi şekillerinden farklı olan fitoterapi, akupunktur gibi metotları uygulayan kişi sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. Fitoterapide kullanılan etkenler bitki kökenli olmakla beraber vücuttaki sistemlerle uyumlu bir şekilde etki etmektedir. Fitoterapi sağaltım beşeri ve veteriner hekimliklerinde çokça uygulanan metotlardan biri olmuştur (19).

Tıbbi bitkilerin sağaltım amacıyla uygulanması yerleşik hayata geçişle başlayan eski bir alışkanlıktır (28). Yapılan çalışmalarda modern ilaçların %25'inin bitkisel kökenli olduğu belirlenmiştir. Bitkisel ürünlerin sentetik ilaçlara göre toksik olmayan ya da daha düşük toksik etkiyle orta düzeyde aktivitesi bulunduğu ve bunun yanında uygun maliyetli olduğu bilinmektedir. Çok sayıda bitki ile bitkisel ürünün yara iyileşmesini sağlayan kuvvetli etkinliği bulunduğu belirtilmiştir (29). Bitki özleri yara sağaltımında antioksidan ile epitelizan işlevinden ötürü halk hekimliği ve ilaç endüstrisinde fazlaca uygulanmaktadır (23).

Aloe vera

Aloe vera (AV), *Liliaceae* familyasına ait eski zamanlardan beri tıbbi olarak uygulanan bir bitkidir (30). Sıcak ve kurak iklimde su tutan yapraklarından dolayı etli bir bitki şeklinde tanınır (31). Etli yapıya sahip bu yapraklar üçgen şeklinde ve tırtıklıdır (Şekil 6) (19). Sıcak iklimde hayatta kalabilmek için su depolayan bitki bu adaptasyonu sayesinde fitokimyasalların bol bulunduğu bir kaynaktır. Bundan dolayı AV, Sahra altı Afrika, Suudi Arabistan Yarımadasıyla birkaç Hint Okyanusu adasına özgü bir bitkidir. Bu bitkinin sağaltıcı etkinliğinden yanık yaraları, ışınlanma sonucu oluşan yıkımlarda ve iskemik ülser gibi deri lezyonlarında fayda sağlanabilir. AV bitkisinde topikal anestezi, doku penetrasyonu, antimikrobiyal etkinlik, antiinflamatuvar ve immünomodölatör işlevi şeklinde birtakım özellikler bulunur (32). AV'nın yapraklarının ortasında yoğun ve saydam olarak bulunan jel çeşitli yaraların sağaltımında kullanılmaktadır. Bu jel hücre rejenerasyonu için gerekli olan C ve E vitaminleri, esansiyel amino asitler ile polisakkaritler barındırır. Aynı zamanda kuvvetli bir nemlendirici ve cilt bariyerini koruyan bir etkendir (33).



Şekil 6. Aloe barbadensis (19).

Bu bitkinin yaprakları üzerinde bulunan sarımsı acı özsu antrakoin bileşikleriyle birlikte laksatif işlevi taşır (30). Eski zamanlardan beri yanık yaralarına uygulanan AV jel özütünün vaskularizasyona yardımcı olduğu belirtilmiştir (34). Yanık yaralarının enfekte olmasına sebep olan *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* gibi pek çok bakterilerle birtakım *Candida* çeşitlerine etki etmektedir (7) (Şekil 7). AV jelinin 1. ve 2. derece yanıklarda da iyileşmede yan etki göstermeden etkin olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra yara, donma, deri enfeksiyonları gibi doku hasarlarında iyileştirmeyi hızlandırması açısından topikal uygulama tavsiye edilmiştir (30). Yapılan çalışmalarda AV'nın iyileşme sürecini ve epitelizasyonu hızlandırdığı sağaltım süresini azalttığı bildirilmiştir (34).



Şekil 7. Aloe vera bitkisinin jeli (7).

Nigella sativa

Nigella sativa (NS), *Ranunculaceae* ailesinden olmakla beraber asırlardır pek çok hastalıkta ilaç olarak uygulanmıştır. Bu bitki çoğunlukla Orta Doğu, Doğu Avrupa ve Batı'da yetiştirilmektedir (35). Yıllık otsu bir bitki olarak yetişen NS, %36–38 sabit yağ, proteinler, alkaloidler, saponinler ve %0.4–2.5 uçucu yağ içeriğine sahiptir (36). Timokinon, ditimokinon, timol gibi pek çok aktif bileşik de içermektedir. Bu aktif bileşikler sayesinde antineoplastik, antibakteriyel, antifungal, antelmintik, antidiyabetik ve antioksidan gibi etkiler sağlanmaktadır. Timokinonun antioksidan işlevi sayesinde dokuda lipid peroksidasyonunu engellediği aktarılmıştır (37). Bu bitki kapsül içerisinde çokça siyah üç köşeli tohum bulunduran bir meyveye sahiptir (38). Konveksiyonel olarak iltihaplanma, bronşit, astım, egzama benzeri hastalıklarının sağaltımında kullanılan NS tohumu özünün biyolojik açıdan önemli etkileri bulunduğu araştırmalarla belirtilmiştir (39). NS yara iyileşmesinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etkinin temeli anjiyogenezisin

uyarılması, fibroblast proliferasyonun artması ve sonrasındaki kollajen sentezinden dolayıdır. Ayrıca mevcut lökosit miktarını, doku hasarını ve bakteriyel kontaminasyonu azalttığı bildirilmiştir (40).

Bu çalışma, ratlarda deneysel deri yanıklarının iyileşmesi üzerine AV ve NS'nın etkilerinin belirlenmesi ve gruplar arasındaki etkinlik farkını belirleme amacıyla gerçekleştirilmiştir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan bu çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından uygun bulunarak onaylanmıştır (30.06.2021 tarihli, 2021/11 Oturum Sayısı). Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Biriminde (FÜDAM) gerçekleştirilen bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: VF.21.20).

4.1 Deneysel Hayvanlar ve Protokol Dizaynı

Çalışmada 36 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele ve her grupta 12 adet rat olacak şekilde 3 ana gruba ayrıldı. Her bir ana grup ise kendi içerisinde 7 ve 14 günlük postoperatif takipleri yapılmak üzere 6'şar adetlik 2 alt gruba ayrıldı.

Ratlar çalışmaya başlamadan önce en az 1 hafta ortama alışmaları için uygun ısı ve nem olan bir ortamda, *ad libitum* standart rat yemi ve su bulunan plastik kafeslerde FÜDAM'da barındırıldı.

4.2 Anestezi

Anestezi için 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer 23,32 mg/ml) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 85 mg/kg kas içi Ketamin hydrochlorur (Ketalar, Parke-Davis, 50 mg/ml) uygulandı.

4.3 Yanık Modeli Oluşturulması

Operasyon yeri olarak seçilen dorsal torasik bölgenin tıraş ve %10'luk povidon iodine ile dezenfeksiyonu gerçekleştirildi. Hayvanlarda pirinç prop ile her hayvanda bir adet olacak şekilde 1.5 cm çapında tam katlı ikinci derece deri yanığı oluşturuldu. Pirinç prop termal dengeye ulaşınca kadar kaynamış suda (100 °C) bekletildikten sonra prop basınç uygulamaksızın ratların seçilen bölgesi üzerine yerleştirilerek 15 saniye süre ile bekletildi. Bütün hayvanlar intraperitoneal olarak (2 ml/100 gram vücut ağırlığı) Laktatlı Ringer solusyonu ile resusite edildi (36, 40-43).

Daha sonra yanık bölgelerinin üzerini ince bir tabaka halinde kaplayacak şekilde 36 adet yanık bölgesinden 12 adet yanığa cold krem (kontrol, K) (Şekil 8 A), 12 adet yanığa AV (Şekil 8 B) ve kalan 12 adet yanığa ise NS (Şekil 8 C) topikal olarak uygulandı. Uygulamalar tüm gruplarda günde iki kez gerçekleştirildi. Deney grupları ve izleme süreleri Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 8. A. Cold krem, B. Aloe vera, C. Nigella sativa

Tablo 2. Deney grupları ve izleme süreleri.

Gruplar	Postoperatif izleme süreleri		Toplam
	7 Gün	14 Gün	
1 Kontrol	6	6	12
2 Aloe vera	6	6	12
3 Nigella sativa	6	6	12
Toplam	18	18	36

4.4 Klinik Muayeneler

Yanık oluşturulduktan hemen sonra, 4, 7, 10 ve 14. günlerde yanık oluşturulan bölgelerin 8 cm uzaklıktan cep telefonu kamerası (Samsung, Galaxy Note 8, Güney Kore) kullanılarak fotoğrafları çekilerek yara iyileşmesinin hızı izlendi. Yanık iyileşmesinin gözlemlenmesi ve değerlendirilmesi Image J yazılımı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılarak yapıldı (44).

Yara iyileşme ve yara kapanma oranları aşağıdaki şekillerde hesaplanmıştır.

Yanık iyileşme oranı = (orijinal alan-artık alan)/orijinal alan × %100.

Yara kapanması = 100-[(orijinal alan-artık alan)/orijinal alan × %100].

Operasyondan sonra 7 ve 14. günlerde her üç gruptan da 6'şar adet rat ötenazi edildi ve yanık bölgelerinden sağlam deri kısımlarını da içeren deri örnekleri histopatolojik ve biyokimyasal kontroller için alındı. Ayrıca kan örnekleri biyokimyasal kontroller için alındı.

4.5 Örneklerin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Çalışmada malondialdehid (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri, katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri kantitatif spektrofotometrik yöntemlerle tespit edilmiştir. Antikoagulan olarak EDTA bulunduran tüpler kullanılarak alınan

kanlar ve 3.000 rpm'de ve +4°C'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek plazmaları ayrılarak toplanmıştır. Serum fizyolojik kullanılarak 3 defa yıkanan kan örnekleri KAT ve SOD aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılmış iken tam kan redükte GSH ile GSH-Px tayininde kullanılmıştır, toplanan plazmalar ise MDA düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Toplanan deri dokusu örnekleri ile hazırlanan kan örnekleri biyokimyasal analizlere kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir. Analizler öncesinde deri doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra iki süzgeç kağıdı arasında kurutulup tartılmış, ardından trim edilmiştir, sonra distile su ile 1:10 (ağırlık:hacim) oranda sulandırılarak homojenizatörde (IKA T18 basic, ULTRA TURRAX) homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenatlar soğutmalı santrifüj kullanılarak (NF NÜVE 800R) MDA, GSH, KAT, GST ve SOD analizleri için 15 dk 3.500 rpm'de, GSH-Px analizi için ise 55 dk 14.000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantlar ayrılmış ve analizlerde kullanılmıştır.

Kan Örneklerinin Hazırlanması

MDA Tayini İçin Hazırlanması

Antikoagulan olarak EDTA bulunduran tüpler kullanılarak alınan kan örnekleri 3.000 rpm'de ve +4°C'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek plazmaları ayrılarak toplanmış ve MDA analizinde kullanılmıştır.

GSH Tayini İçin Hazırlanması

Distile su ile 1:10 oranında dilüe edilen tam kan örneklerinde hemoglobin (Hb) tayini yapılmıştır, sulandırılmış olan hemolizatın 1:2,5 oranında, çöktürücü

solüsyonla dilüsyonu sonrası elde edilen örneklerde de GSH seviyeleri belirlenmiştir.

KAT Tayini İçin Hazırlanması

Antikoagulanlı kan örnekleri plazmaları ayrıldıktan sonra, 3 defa serum fizyolojik ile yıkanmanın ardından eritrositler distile su ile 1:5 oranında dilüe edilip Hb tayini yapılmıştır. Ardından sulandırılmış bu kan örnekleri fosfat tamponuyla (pH:7.0, 50 mM KH_2PO_4 / Na_2HPO_4) 1:100 oranında tekrar dilüe edilmiş ve hazırlanan bu örneklerde KAT aktiviteleri belirlenmiştir.

GSH-Px Tayini İçin Hazırlanması

Distile su ile tam kan örneklerinin 1:20 oranında dilüe edilmesi sonucu oluşan örneklerde GSH-Px aktivite tayini gerçekleştirilmişken, Hb tayini ise 1:5 oranında dilüsyonu ile elde edilmiş hemolizatlarda gerçekleştirilmiştir.

SOD Tayini İçin Hazırlanması

Antikoagulanlı kan örnekleri plazmaları ayrıldıktan sonra, 3 defa serum fizyolojik ile yıkanmanın ardından, Hb tayini 1:5 oranında eritrositler deiyonize su ile dilüe edilerek gerçekleştirilmiştir. Ardından sulandırılmış olan kan örnekleri, 1:2 oranında kloroform/etanol karışımı (3/5-V/V) ile tekrar sulandırılarak SOD aktiviteleri belirlenmiştir.

Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Homojenizasyonu

Doku numuneleri süzgeç kağıtları ile suyu alındıktan sonra tartılmış ve distile su ile 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırılıp, kırılmış buz parçaları içerisinde homojenizatör vasıtasıyla homojenize edilmiş ve soğutmalı santrifüjde 3.500 rpm'de 15 dk santrifüjlendikten sonra meydana gelen süpernatantlarda MDA, GSH, KAT, GST, SOD ve protein tayini yapılmıştır. GSH-Px tayini için ise homojenatlar 14.500 rpm'de 55 dk santrifüjlendikten sonra toplanan süpernatantlarda GSH-Px ve protein tayini yapılmıştır.

Plazma ve Dokuda MDA Düzeyinin Tayini

Prensip: Placer ve ark. (45) tarafından modifikasyonu gerçekleştirilen metoda göre MDA tayini gerçekleştirilmiştir. Bu metot, lipid peroksidasyonu (LPO)'nun ürünlerinden (aldehit) biri olan MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA)'in reaksiyonu prensibine dayanmaktadır. Meydana gelen MDA, TBA ile birleşerek rengi pembe olan kompleks meydana getirmekte ve spektrofotometrik olarak bu kompleksin absorbansı 532 nanometre (nm)'de dalga boyunda ölçülerek LPO'nun düzeyi belirlenmektedir.

Kan ve Dokuda GSH Düzeyinin Tayini

Prensip: Ellman ve ark. (46) tarafından geliştirilen yöntem ile GSH tayini gerçekleştirilmiştir. NADPH, 5.5'-dithiobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ve glutatyon redüktaz (GR) olduğunda enzimatik bir döngü metodu ile belirlenmektedir. Bu yöntem DTNB ilavesi ile birlikte sülfidril gruplarının sarı

renkli ve oldukça stabil renk oluşturması prensibine dayanan spektrofotometrik bir metoddur.

Kan ve Dokuda KAT Aktivitesinin Tayini

Prensip: Aebi (47) metodu KAT aktivitesini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. KAT, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in yıkımlanmasını katalize eden enzimdir. H_2O_2 'in KAT vasıtasıyla yıkımlanma hızı, spektrofotometrik olarak H_2O_2 'in 240 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak belirlenmiştir.

Kanda ve Dokuda GSH-Px Aktivitesinin Tayini

Prensip: Beutler (48) metodu doku ve eritrosit GSH-Px aktivitesinin belirlenmesinde kullanılmıştır. GSH-Px, H_2O_2 kullanarak, GSH'un okside glutasyon (GSSG)'a oksidasyonunu katalize eder. GR reaksiyonu vasıtasıyla GSSG'nin oluşum hızı belirlenir.

Deney ortamındaki t-butilhidroperoksidin (t-BOOH) (en uygun peroksit substratı) her bir molekülünün indirgenmesi için 1 mol GSSG meydana gelir. GSSG'nin GSH'a indirgenmesi ise GR'ın katalize ettiği reaksiyonla meydana gelir. Bu reaksiyonda 1 mol NADPH, GSSG'nin her bir molünün indirgenmesi için okside olur. NADPH oksidasyonunun ardında GSH-Px enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak 340 nm dalga boyunda optik dansite (OD)'deki azalıştan hesaplanmaktadır.

Dokuda GST Aktivitesinin Tayini

Prensip: GSH ve 1-2 dikloro,4 nitrobenzenin (CDNB) birleşmesi ile meydana gelen ürünün (1-(S-glutatyonyl)- 2,4 dinitrobenzen)) spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda oluşturduğu absorbansın saptanması prensibine dayanan, Habig ve ark. (49)'nın metoduna göre GST aktivitesi belirlenmiştir.

Bir ünite enzim, 25°C'de bir dk'da 1 µmol substratı (CDNB), 1-(S glutatyonyl)-2,4 dinitrobenzene dönüştüren enzim aktivitesi olarak ifade edilir.

Kanda ve Dokuda SOD Aktivitesinin Tayini

Prensip: SOD aktivitesinin belirlenmesi ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)'nin nitroblue tetrazolium (NBT)'u redükte ederek renk meydana gelmesi prensibine dayanmaktadır. Meydana gelen $O_2^{\cdot-}$ 'nin NBT'ü indirgemesi 560 nm dalga boyunda maksimum düzeyde absorbans oluşturan mavi renkli formazon meydana gelmesi ile sonuçlanır (50).

Bu indirgenme, ortamda enzim olmadığı durumda maksimum düzeyde meydana gelip, koyu mavi bir renk belirmektedir. Ortamda SOD enzimi olduğunda ise enzim $O_2^{\cdot-}$ 'ni H_2O_2 'e dönüştürmekte ve sonucunda NBT indirgenmesi düşmekte ve renk değişikliği oluşmamaktadır. Ortamın enzim konsantrasyonu ile ters orantılı olarak, renkli formazon oluşumu meydana gelmektedir. Bunun sonunda oluşan formazonun 560 nm'de verdiği absorbanstan SOD enzim aktivitesi hesaplanabilmektedir.

Hemoglobin Tayini

Prensip: Siyanomethemoglobin yöntemi (51) vasıtasıyla hemolizatlarda Hb tayini gerçekleştirilmiştir. Ferrisiyanür, Hb'deki Fe⁺²'yi okside ederek +2 değerli halden +3 değerlikli Fe'e dönüştürür ve methemoglobin oluşmasına neden olur. Bunun ardından potasyum siyanid (KCN) ile birleşme sonucu stabil bir pigment olan siyanomethemoglobin oluşur. Siyanomethemoglobinin spektrofotometrede verdiği absorbansı 546 nm'de belirlenir.

Biyolojik Sıvılarda Protein Tayini

Prensip: Doku homojenatlarındaki protein düzeyleri modifiye Lowry (52) metoduna göre belirlenmiştir. Alkali bakır tartarat solüsyonu peptit bağları varlığında bunlarla birleşerek kompleks oluşturur. Her 7 veya 8 amino asit artığı ortamda 1 atom Cu ile birleşir. Fenol ayırıcı, Cu ihtiva eden karışıma eklendiğinde mor-mavi renk bir renk meydana gelir. Bu rengin şiddeti 650 nm'de belirlenmiştir. Protein konsantrasyonu ile oluşan renk arasında yüksek konsantrasyonlar için lineer bir ilişki olmadığından örnekler belirli oranlarda sulandırılarak sulandırılarak deney gerçekleştirilmiştir.

4.6 Histopatolojik Muayeneler

Ratların nekropsileri yapılarak alınan deri dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular rutin alkol-ksilol takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara alındı. Poly-lysinli lamlara alınan 4 µ'lik kesitler hematoksilin-eosin ile boyanarak nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu (Mn), ödem, epitelizasyon oluşumu yönünden ve Masson's Trichrome ile boyanarak

granülasyon dokusu oluşumu yönünden yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Histopatolojik Skorlama.

Nekroz, Mn hücre infiltrasyonu, Epitelizasyon	- : Yok + : Yara hattının 3/1'i ++ : Yara hattının 3/2'si +++ : Tüm yara hattı boyunca
Granülasyon dokusu oluşumu, Ödem	- : Yok + : Sahanın %5-20'si ++ : Sahanın %20-40'ı +++ : Sahanın %40 ve üzeri

4.7 İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler SPSS paket programı (IBM SPSS versiyon 22) ile analiz edildi. Ölçülen tüm parametrelere ait ham değerlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılım gösteren parametrik veriler için; gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ikili karşılaştırmalar için de *post hoc* Tukey testi uygulanmıştır. Histopatolojik bulgulara ait gruplar arasındaki farklılık nonparametrik testlerden olan Kruskal Wallis ile farklılığı oluşturan grup ise Mann Whitney U testi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

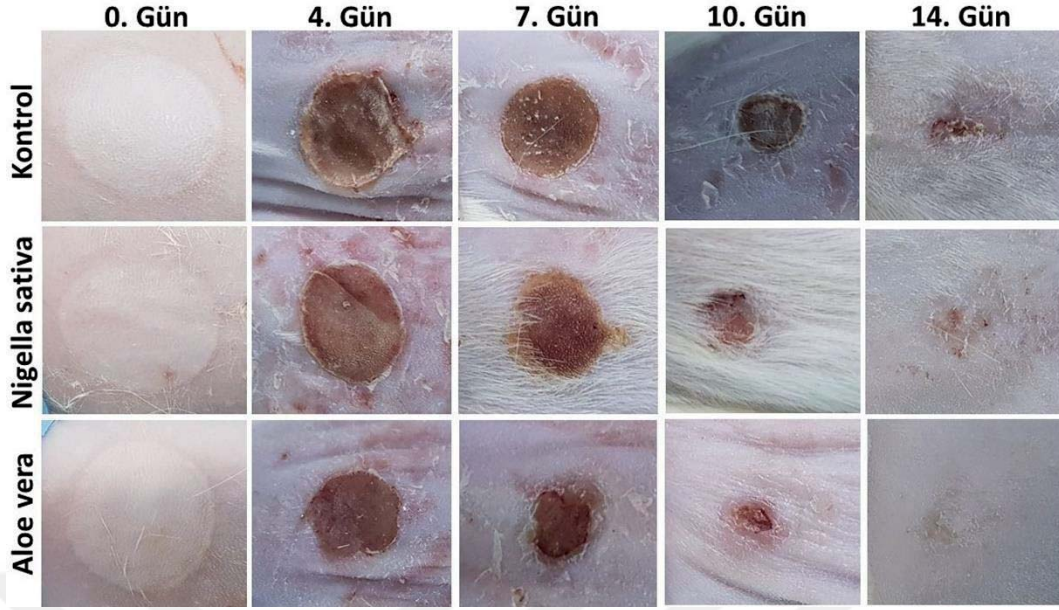
5. BULGULAR

5.1 Klinik ve Makroskopik Bulgular

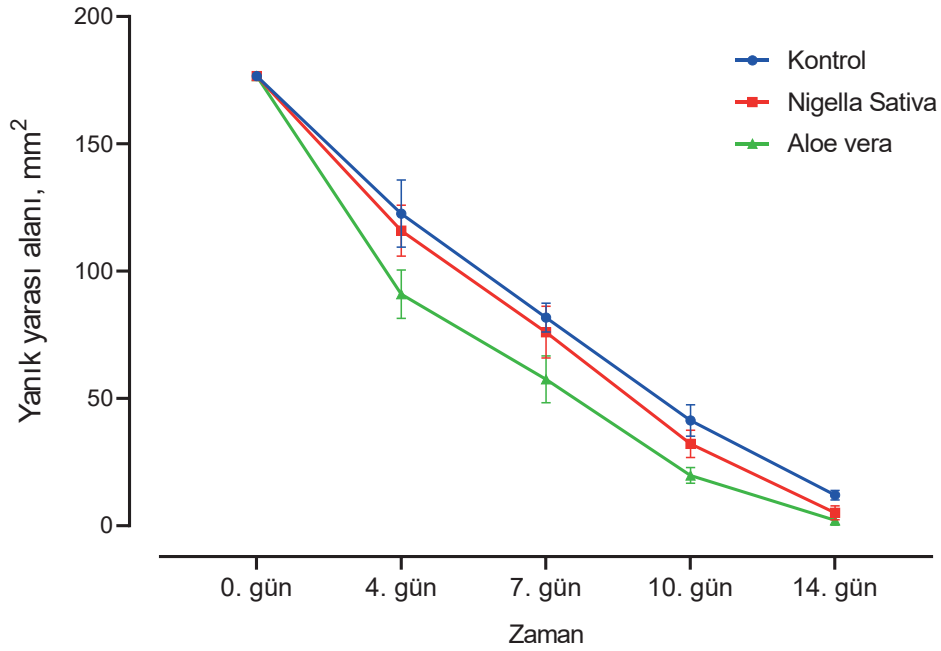
Çalışma süresi boyunca herhangi bir rat ölümü gerçekleşmedi. Tüm ratların yanık yaraları izleme süresi boyunca günde iki kez topikal uygulamalardan önce kontrol edildi. Bütün ratlarda izleme süresince herhangi bir enfeksiyon veya anormal bir durumla karşılaşılmadı.

Makroskopik muayenelerde 1. günde yanık alanında belirgin olarak inflamasyon ve eritem gözlemlendi. Dördüncü ve 7. günlerde AV grubundaki iyileşmenin diğer gruplardan daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0,0001$). AV grubunda NS grubuna göre kabuk düşmesi daha erken gözlemlenirken kontrol grubunda 14 günlük tedavi süresince kabuk düşmesi gözlemlenmedi. Onuncu günde NS ve AV gruplarındaki ratlardaki yanık iyileşmesinin kontrol grubundaki ratlardaki yanık iyileşmesinden daha iyi olduğu gözlemlenirken, AV grubundaki ratlardaki iyileşmenin en iyi olduğu belirlendi ($p<0,0001$). On dördüncü günde ise tedavi gruplarındaki iyileşmenin kontrol grubundan daha iyi olduğu saptandı ($p<0,0001$). On dördüncü günde NS ve AV grupları arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemesine rağmen rakamsal olarak AV grubundaki iyileşmenin NS grubundaki ratlarda gözlenen iyileşmeden daha iyi olduğu belirlendi.

NS ve AV'nın ratlarda kutanöz yanık yaralarının iyileşmesine etkilerini temsil eden resimler Şekil 9'da, yanık yarası oluşturulduktan sonra geçen süreye göre kalan yanık yarası alanı ile ilgili bilgiler ise Şekil 10 ve Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 9. Nigella sativa ve Aloe vera'nın Ratlarda Kutanöz Yanık Yaralarının İyileşmesine Etkileri. Şekilde ratlardan alınan temsili yanık yara görüntüleri verilmiştir. Nigella sativa ve Aloe vera ile tedavi edilen ratlarda iyileşmenin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülmektedir. Zamana bağlı olarak tüm gruplarda yanık yaralarında iyileşme gözlenmiştir.



Şekil 10. Yanık oluşturulduktan sonra geçen süreye göre kalan yanık alanı.

Tablo 4. Yanık yarası oluşturulduktan sonra geçen süreye göre kalan yanık yarası alanı.

Zaman	Gruplar			<i>p</i> -değeri*
	Kontrol	Nigella sativa	Aloe vera	
0. Gün	176,625	176,625	176,625	-
4. Gün	122,62±13,21 ^{a, A}	115,89±10,03 ^{a, A}	90,97±9,52 ^{b, A}	<0,0001
7. Gün	81,79±5,67 ^{a, B}	76,04±10,12 ^{a, B}	57,51±9,16 ^{b, B}	<0,0001
10. Gün	41,36±6,15 ^{a, C}	32,21±5,36 ^{b, C}	19,77±3,09 ^{c, C}	<0,0001
14. Gün	12,02±1,88 ^{a, D}	5,12±2,71 ^{b, D}	2,14±1,89 ^{b, D}	<0,0001
<i>p</i> -değeri**	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

* Aynı satırda farklı harfi taşıyan (a-c) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

** Aynı sütunda farklı harfi taşıyan (A-D) zamanlar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

5.2 Biyokimyasal Bulgular

5.2.1 Kan Antioksidan Düzeyleri

Kontrol, NS ve AV gruplarına ait ratlarda plazma MDA, eritrosit GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktiviteleri Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

5.2.2 Plazma MDA Düzeyleri

Plazma MDA düzeyleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde artmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre düşüş gözlenmiş olup bu düşüşün AV gruplarında daha belirgin olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

5.2.3 Eritrosit GSH Düzeyleri

Eritrosit GSH düzeyleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde düşmüştür ($p<0,05$ ve $p<0,001$). NS ve AV gruplarında kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir ($p<0,001$). NS ve AV gruplarının 7. günleri arasında bir fark gözlenmemişken 14 günlük AV grubunki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır.

5.2.4 Eritrosit KAT Aktiviteleri

Eritrosit KAT aktiviteleri kontrol grubunun 7 ve 14. günlerinde, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup, bu artışın 7 hem de 14 günlük AV gruplarında daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

5.2.5 Eritrosit GSH-Px Aktiviteleri

Eritrosit GSH-Px aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Hem 7 hem de 14 günlük NS ve AV grupları arasında bir fark gözlenmemiştir.

5.2.6 Eritrosit SOD Aktiviteleri

Eritrosit SOD aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol grupları ile NS ve AV uygulanan tüm gruplar arasında istatistiki olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 5. Yanık uygulanan ratların kan dokusunda 7. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.

	MDA (nmol/ml)	GSH (µmol/ml)	KAT (k/mg Hb)	GSH-Px (U/mg Hb)	SOD (U/mg Hb)
Kontrol	10,48±0,17 ^a	101,86±1,44 ^a	31,60±0,97 ^a	77,76±1,84 ^a	73,50±0,67
Nigella sativa	9,15±0,11 ^b	116,57±1,55 ^b	55,38±3,05 ^b	94,78±2,44 ^b	73,07±0,31
Aloe vera	8,15±0,11 ^c	121,61±3,29 ^b	64,37±2,31 ^c	104,68±3,58 ^b	73,25±0,57
p	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001

a, b, c: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 6. Yanık uygulanan ratların kan dokusunda 14. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.

	MDA (nmol/ml)	GSH (µmol/ml)	KAT (k/mg Hb)	GSH-Px (U/mg Hb)	SOD (U/mg Hb)
Kontrol	10,11±0,13 ^a	94,56±2,02 ^a	40,63±1,95 ^a	81,49±1,01 ^a	74,16±0,73
Nigella sativa	8,79±0,16 ^b	112,15±1,61 ^b	52,31±0,66 ^b	94,39±1,37 ^b	73,58±0,31
Aloe vera	7,46±0,11 ^c	126,27±1,32 ^c	65,64±3,29 ^c	101,90±4,93 ^b	73,51±0,42
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

a, b, c: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.2.7 Deri Dokusu Antioksidan Düzeyleri

Kontrol, NS ve AV gruplarına ait ratlarda deri dokusunda MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px, GST ve SOD aktiviteleri Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

5.2.8 Deri Dokusu MDA Düzeyleri

Deri MDA düzeyleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarının her ikisinde de, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde artmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre düşüş gözlenmiş olup bu düşüşün AV gruplarında daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

5.2.9 Deri Dokusu GSH Düzeyleri

Deri GSH düzeyleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarının her ikisinde de, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup bu artışın AV gruplarında daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

5.2.10 Deri Dokusu KAT Aktiviteleri

Deri KAT aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca NS ile AV grupları arasında istatistiki olarak bir fark saptanmamıştır.

5.2.11 Deri Dokusu GSH-Px Aktiviteleri

Deri GSH-Px aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarının her ikisinde de, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup bu artışın 14 günlük AV grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

5.2.12 Deri Dokusu GST Aktiviteleri

Deri GST aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup, bu artışın 7 ve 14 günlük AV gruplarında NS gruplarına göre belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

5.2.13 Deri Dokusu SOD Aktiviteleri

Deri SOD aktiviteleri 7 ve 14 günlük kontrol gruplarında, tüm NS ve AV gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında (7 ve 14 günlük) kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir ($p<0,001$). NS ve AV gruplarında kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup bu artışın 14 günlük AV grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 7. Yanık uygulanan ratların deri dokusunda 7. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.

	MDA (nmol/gr doku)	GSH (μ mol/ml)	KAT (k/gr Protein)	GSH-Px (U/gr Protein)	GST (U/mg Protein)	SOD (U/mg Protein)
Kontrol	0,65 \pm 0,02 ^a	10,75 \pm 0,23 ^a	17,00 \pm 2,03 ^a	90,98 \pm 5,80 ^a	14,95 \pm 0,58 ^a	0,76 \pm 0,02 ^a
Nigella sativa	0,49 \pm 0,01 ^b	11,73 \pm 0,12 ^b	30,54 \pm 1,51 ^b	127,83 \pm 1,92 ^b	19,52 \pm 0,60 ^b	0,83 \pm 0,01 ^b
Aloe vera	0,35 \pm 0,01 ^c	12,30 \pm 0,10 ^c	34,47 \pm 0,96 ^b	138,15 \pm 2,22 ^b	23,60 \pm 0,55 ^c	0,87 \pm 0,01 ^b
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

a, b, c: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir

Tablo 8. Yanık uygulanan ratların deri dokusunda 14. gündeki MDA, GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki değişimler.

	MDA (nmol/gr doku)	GSH (μ mol/ml)	KAT (k/gr Protein)	GSH-Px (U/gr Protein)	GST (U/mg Protein)	SOD (U/mg Protein)
Kontrol	0,55 \pm 0,01 ^a	11,08 \pm 0,07 ^a	22,47 \pm 1,42 ^a	101,03 \pm 4,10 ^a	16,04 \pm 0,63 ^a	0,78 \pm 0,01 ^a
Nigella sativa	0,48 \pm 0,01 ^b	11,81 \pm 0,15 ^b	32,72 \pm 2,47 ^b	132,08 \pm 5,80 ^b	19,78 \pm 0,57 ^b	0,86 \pm 0,01 ^b
Aloe vera	0,29 \pm 0,02 ^c	12,58 \pm 0,17 ^c	36,47 \pm 1,62 ^b	152,73 \pm 5,93 ^c	27,25 \pm 1,31 ^c	0,90 \pm 0,01 ^c
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

a, b, c: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.3 Histopatolojik Bulgular

Gruplar arasında 7. ve 14. günlerde nekroz, Mn hücre infiltrasyonu, ödem, epitelizasyon şekillenmesi, granülasyon dokusu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analizi*

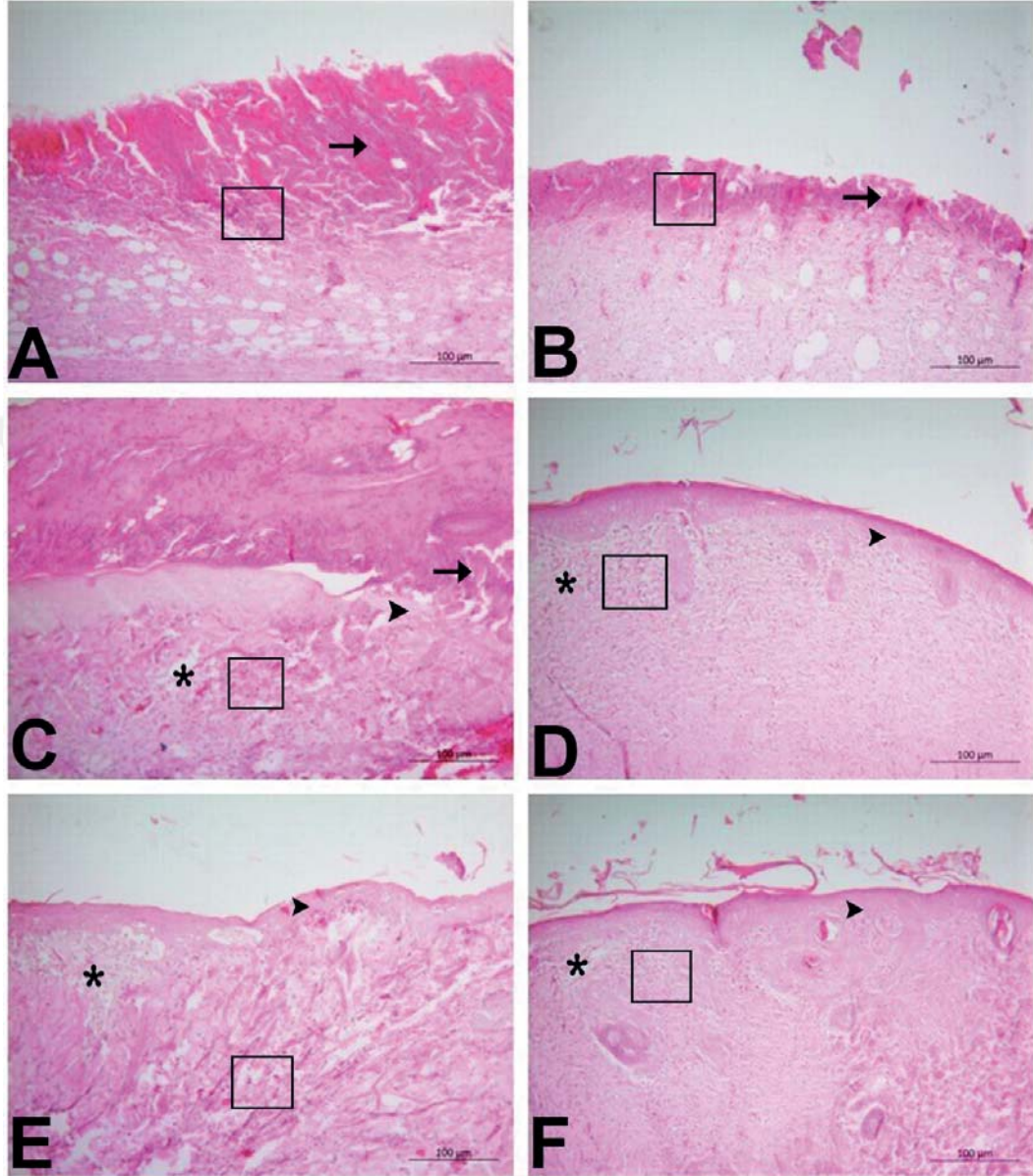
	Nekroz	Mn hücre infiltrasyonu	Ödem	Epitelizasyon	Granülasyon dokusu
7. gün Kontrol	2,83±0,51 ^a	2,66±0,40 ^a	0,33±0,51 ^a	0,12±0,40 ^a	0,33±0,51 ^a
7. gün Nigella sativa	1,12±0,40 ^b	1,83±0,51 ^b	2,66±0,40 ^b	0,12±0,40 ^a	1,12±0,40 ^b
7. gün Aloe vera	0,33±0,51 ^c	1,83±0,51 ^b	2,83±0,51 ^b	1,66±0,40 ^b	1,00±0,00 ^b
14. gün Kontrol	0,12±0,40 ^c	2,66±0,40 ^a	0,33±0,51 ^a	0,33±0,51 ^a	1,66±0,40 ^c
14. gün Nigella sativa	0,33±0,51 ^c	1,66±0,40 ^b	1,83±0,51 ^c	2,83±0,51 ^c	1,83±0,51 ^c
14. gün Aloe vera	0,12±0,40 ^c	0,83±0,40 ^c	1,00±0,00 ^d	2,66±0,40 ^c	2,83±0,51 ^d

* a,b,c,d, Aynı sütündeki farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0,05).

Nekroz en az görülen histopatolojik bulgulardandı. Kontrol grubunun 7. gününde şiddetli düzeyde nekroz görülürken, aynı grubun 14. gününde hafif düzeyde görüldü. Uygulama gruplarından NS grubunda 7. günde hafif düzeyde nekroz görülürken, NS grubunun 14. günde nekroza rastlanmadı. AV grubunda ise herhangi bir nekroza rastlanmadı.

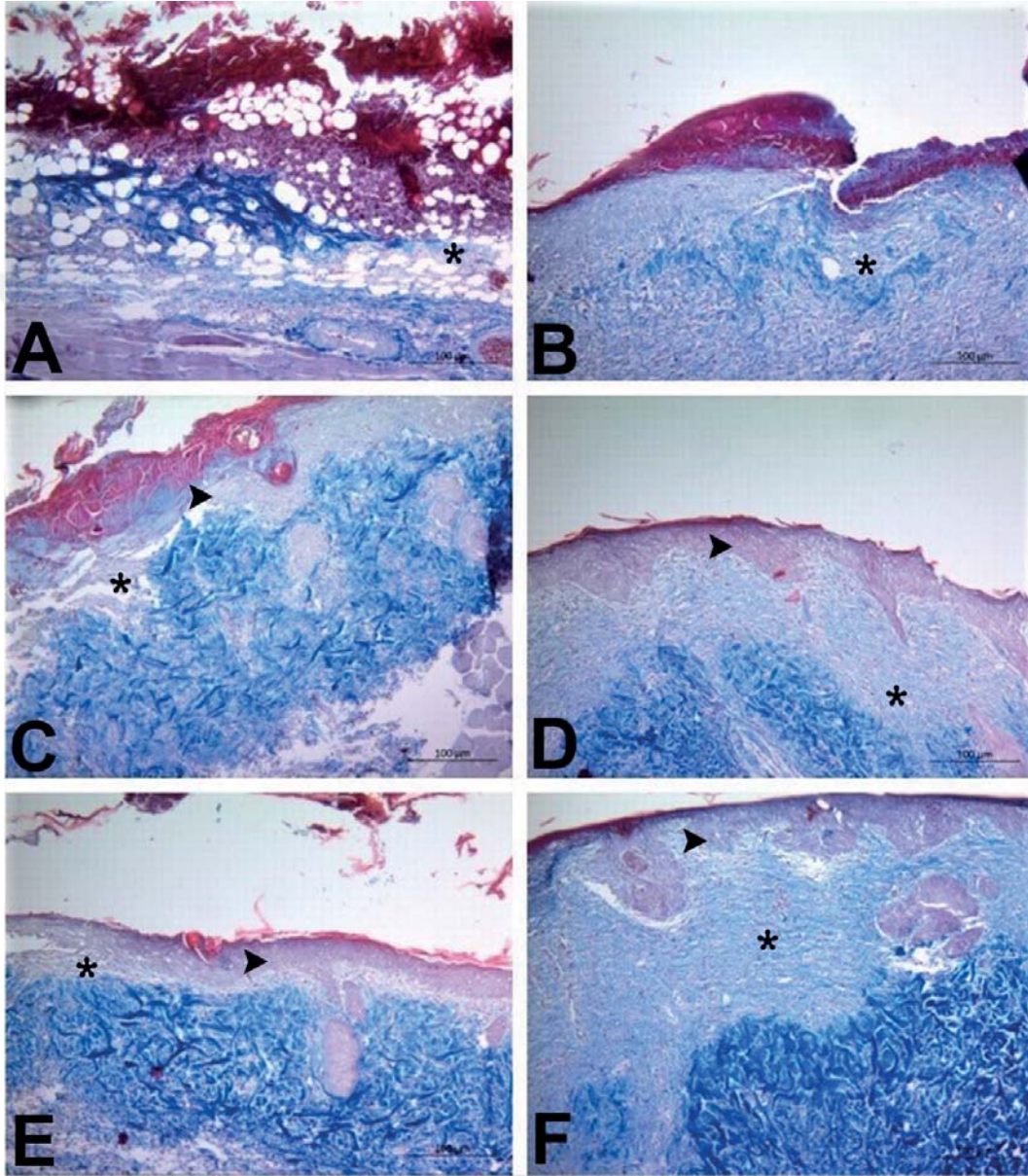
Mn hücre infiltrasyonları kontrol grubunda şiddetli düzeyde seyrederken, NS grubunda orta düzeyde tespit edildi. AV grubunda da 7. günde orta düzeyde seyreden Mn hücre infiltrasyonunun, 14. günde hafif düzeye indiği belirlendi. Ödem, NS ve AV gruplarının 7. günlerinde şiddetliydi fakat NS grubunun 14. gününde orta, AV grubunun 14. gününde ise hafif düzeye inmiş durumdaydı. Bir diğer bulgu olan epitelizasyon kontrol grubu ratlarda henüz tam olarak şekillenmemiş iken, NS grubunun 7. gününde orta düzeyde belirlendi. Bununla

birlikte aynı günde AV grubunda ileri düzeydeydi. 14. günlerde ise her iki grupta da epitelizasyon tam olarak oluşmuş vaziyetteydi (Şekil 11).



Şekil 11. A- Kontrol grubu (7. Gün). Şiddetli düzeyde nekroz (ok) ve Mn hücre infiltrasyonu (□), **B- Kontrol grubu (14. Gün).** Hafif düzeyde nekroz (ok) ve şiddetli düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (□), **C- Nigella sativa grubu (7. Gün).** Hafif düzeyde nekroz (ok), orta düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (□), orta düzeyde epitelizasyon (okbaşı) ve şiddetli düzeyde ödem (*). **D- Nigella sativa grubu (14. Gün).** Orta düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (□), ve şiddetli düzeyde ödem (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı), **E- Aloe vera grubu (7. Gün).** Orta düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (□), şiddetli düzeyde ödem (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı), **F- Aloe vera grubu (14. Gün).** Hafif düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (□), hafif düzeyde ödem (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı). **H-E.**

Granülasyon dokusu oluşumu kontrol grubunda 7. günde henüz tam olarak şekillenmeye başlamamasına rağmen, uygulama gruplarında 7. günde hafif düzeyde oluşmuştu. Kontrol ve NS gruplarının 14. gününde orta düzeyde oluşan granülasyon dokusunun, AV grubunda ileri düzeyde olduğu belirlendi (Şekil 12).



Şekil 12. A- Kontrol grubu (7. Gün). Önemsiz derece granülasyon dokusu oluşumu (*), B- Kontrol grubu (14. Gün). Orta düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*), C- *Nigella sativa* grubu (7. Gün). Hafif düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*) ve orta düzeyde epitelizasyon (okbaşı). D- *Nigella sativa* grubu (14. Gün). Orta düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı), E- *Aloe vera* grubu (7. Gün). Hafif düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı). F- *Aloe vera* grubu (14. Gün). Şiddetli düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*) ve şiddetli düzeyde epitelizasyon (okbaşı). MST.

6. TARTIŞMA

Yanıklar, özellikle morbidite ve uzun süreli sakatlık açısından tüm dünyada bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yanık yaraları karmaşık bir iyileşme süreci gerektirir, ciddi rahatsızlığa neden olur, enfeksiyona ve diğer komplikasyonlara eğilimlidirler.

Yanık iyileşmesi üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Yanık yaralarının enfekte olmadan, kısa sürede, skarsız ve düzgün bir şekilde iyileşmesi istenilen bir durumdur (36, 40, 41, 43, 53).

Bitkisel ilaçlar eski çağlardan beri tedavi edici olarak kullanılmaktadır (53). NS ekstraktlarının antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antelmintik, antidiyabetik ve antitümör etkileri dahil birçok terapötik etkisi bildirilmiştir (36, 54-57). Yanık yaralanmaları artan oksidatif stres ve morbidite ile yakın ilişkilidir (56). Antioksidan özellik ise yara iyileşme hızının artmasına katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir (58). Yan ve ark. (59) tarafından yanık yaralanması üzerine yapılan klinik bir çalışma, antioksidanların yanık yaralanmasında morbiditeyi azalttığını ortaya çıkarmıştır. Cilt yaralanması sırasında antioksidanların düzeyi üzerine yapılan çalışmada, hem timokinon hem de NS, yüksek antioksidan özellik göstererek toplam antioksidan seviyesinde (TAS) artış ve toplam oksidan seviyesinde (TOS) düzeylerinde düşüş göstermiştir. Araştırmacılar timokinon ve NS'nin sıçanlarda serebral iskemi ve reperfüzyon hasarında lipid peroksidasyon sürecini inhibe ettiğini bildirmiştir (55).

AV jeli, anti-enflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle dünya çapında eski ve modern kültürler tarafından topikal olarak uygulanmıştır. Yaralar ve yanıklar dahil olmak üzere çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. AV

uzun süredir yanıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır ve genellikle yanık ağacı ve ilk yardım bitkisi olarak bilinir (60). Taze jel, meyve suyu veya formüle edilmiş ürünler, tıbbi ve kozmetik amaçların yanı sıra genel sağlık için de kullanılmaktadır. AV, farklı metabolik yollardaki çeşitli enzim sistemlerinin düzgün işleyişi için gerekli olan inorganik maddeleri ve serbest radikalleri nötralize eden A, C ve E vitaminlerini yapısında bulundurur (61). AV'nin biyolojik aktivitelerinin çokluğu, kimyasal bileşenlerinin çeşitliliğine bağlanmıştır; gerçekten de bileşenler arasındaki sinerjistik ilişki, faydalı etkilerin sürdürülmesinde yararlı olabilir (62).

Yapılan bu çalışmada ratlarda oluşturulan deneysel deri yanıklarında AV ve NS'nın yanık iyileşmesi üzerine olan etkilerinin ve gruplar arasındaki etkinlik farkının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yanık iyileşmesi ile ilgili yapılan birçok çalışmada rat modeli kullanılmıştır (36, 40-42). Yapılan bu çalışmada da model olarak rat seçilmiş ve denemeler kontrol ve tedavi grupları olmak üzere 3 gruba ayrılan ratlarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan ratlardaki yanık yarası iyileştirme modelinin basit ve tekrarlanabilir olmakla birlikte evcil hayvanlarda yanık yaralarının tedavisinin araştırılması için in vivo bir yaklaşım sağladığı düşünülmektedir.

Ratların genel anesteziinde farklı anesteziik maddeler değişik dozlarda uygulanabilmektedir. Yapılan bu çalışmada literatürde belirtildiği gibi (36, 40, 41, 43, 53) 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride ve 85 mg/kg Ketamin hydrochlorur'un kas içi uygulaması ile ratların anesteziye alınmış ve cerrahi işlemlerin gerçekleştirilmesine imkan verecek anestezi devamlılığının sağlandığı saptanmıştır. Hayvanlarda anestezisi ile ilgili herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmasıdır.

Yanık yarası iyileşmelerinin konu edildiği çalışmalarda farklı şekillerde yanıklar oluşturulmaktadır. Yapılan bu çalışmada yanık modeli oluşturmada daha önceden yapılan çalışmalarla (36, 40-43) benzer şekilde 100 °C sıcaklığa ulaştırılan 1.5 cm çapındaki bir pirinç prop basınç uygulamaksızın ratların seçilen bölgesi üzerine yerleştirilerek 15 saniye süre ile bekletilerek her hayvanda bir adet olacak şekilde tam katlı ikinci derece deri yanığı oluşturulmuştur. Uygulanan bu yöntemle çalışma için gerekli ve yeterli yanık modelinin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ratların sırt bölgesi yanık iyileşmesi çalışması için uygun bir model gibi görünmektedir ve daha önce yapılmış deneysel ve klinik yanık araştırmalarındaki (36, 40-42, 53) yöntemlere benzer şekilde basit olması nedeniyle bu model tercih edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada AV ve NS'nın daha önce rapor edilen çalışmalardaki (36, 37, 41) bulgulara benzer şekilde kolayca yanık yaralarına uygulanabildiği gözlenmiştir.

Yara alanlarının ölçümlerinde farklı yöntemlerin kullanıldığı bildirilmektedir. Bunlar arasında asetatlı kağıda yara alanının çiziminin yapılması ve bu çizimin milimetrik kağıda aktarılması alan ölçümünün gerçekleştirildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (40, 41). Bu yöntemde yara alanı çizimlerinin canlı hayvanlarda gerçekleştirilmesindeki zorluk ile birlikte oluşabilecek bireysel çizim hatalarının alan hesaplamalarındaki hata payını artırabileceği düşünülmektedir. Diğer bir yöntem ise belirli bir uzaklıktan bir skala ile birlikte yara alanının fotoğrafının alınması sonrasında bir bilgisayar programı kullanılarak yara alanının hesaplanması şeklinde uygulanmaktadır (43, 44). Yapılan bu çalışmada 4, 7, 10 ve 14. günlerde yanık oluşturulan bölgelerin 8 cm uzaklıktan

fotoğrafları çekilerek yara alanlarının ölçümleri Image J yazılımı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uygulanan yöntem ile yanık yarası alanı hesaplamalarında meydana gelebilecek hataların minimuma indirildiği düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmada makroskopik muayenelerde geçen süreye göre kalan yanık yarası alanının 4, 7 ve 10. günlerde AV grubunda diğer gruplara göre daha az olması ($p<0,0001$), yanık tedavisinde AV'nın iyileşme üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir. On dördüncü gündeki yanık yarası alanı ölçümlerinde kontrol grubuna göre tedavi gruplarındaki iyileşmenin daha iyi olduğu belirlenmiştir ($p<0,0001$). Bununla birlikte 14. günde NS ve AV grupları arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemesine rağmen rakamsal olarak AV grubundaki iyileşmenin NS grubundaki ratlarda gözlenen iyileşmeden daha iyi olduğunun belirlenmesi AV'nın yanık tedavisindeki üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

Yanık yarası, merkezi bir nekrotik alana ve nekroza ilerleyebilen komşu staz alanına sahiptir (63). Nekroza ilerleme, cerrahi tedavi gerektiren alanı genişleterek deri grefti için ek donör alanlara dönüşür ve yara kontraktürüne neden olur. Perfüzyondaki değişiklik, enflamasyon ve oksidatif stres yanık bölgesindeki nekrozun ilerlemesinde rol oynar (64). Sitokinler, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) gibi sitotoksik maddelerin salınımı, hücre hasarına ve yanığın boyutuna katkıda bulunur (65). Oksidatif stres, hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$) ve peroksit (OHH^-) gibi ROT üretimi ile oluşur.

Yanık staz alanı nekroza ilerleyebilir. Bu ilerlemeye yol açan kesin mekanizmalar net olmamakla birlikte, oksidatif stres ile birlikte iskemi ve reperfüzyon fenomeni önemli rol oynamaktadır. Yanıklar gibi travmatik bir

yaralanmadan sonraki ilk saatlerde, indüklenebilir NOS (iNOS) sentezinde artış inflamatuvar yanıtta dahildir. iNOS aracılı nitrik oksit (NO) üretimi artar (65) ve önemli hücre hasarına neden olur. NO, nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) transkripsiyonunu artırabilir ve birkaç inflamatuvar sitokini aktive eden bir inflamatuvar sinyal yolunu başlatabilir (66). NO, süperoksit anyonuyla (O_2^-) etkileşime girerek peroksinitriti ($ONOO^-$) oluşturur; bu, ayrı ayrı süperoksit veya tek başına NO tarafından üretilen hasarı artıran oldukça reaktif bir bileşiktir (67).

Oksidatif hasar yanık sonrası hem lokal hem de uzak patofizyolojik olaylardan sorumlu mekanizmalardan biridir ve bu nedenle antioksidan tedavisi yanık hastalarında hasarı en aza indirmede faydalı olabilir (65). Yanık vakalarının tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, yaralanmanın ilerlemesini ve yüzeysel yanığın tipik olarak lezyondan sonraki ilk günlerde ortaya çıkan daha derin yanıklara dönüşmesini sınırlayacak tedaviler geliştirmektir (64). Yara iyileşmesi, biyolojik süreçlerin belirli bir düzende ve belirli bir zaman diliminde tamamlanmasıyla karakterize edilen bir olaylar dizisini içerir. Bu olaylar, mümkün olduğu kadar normal bir durumu eski haline getirmek amacıyla hasarlı dokunun yeniden yapılandırılmasını temsil eder. Canlı bir organizmanın doğal tepkisi, yaraları mümkün olan en kısa sürede onarmak ve yapıların normal sürekliliğini yeniden kurmaktır (68).

Serbest radikaller, lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA gibi hücrenin önemli bileşenleri üzerinde etki ederek hücre hasarına ve ölümüne yol açar. Serbest radikaller diabetes mellitus, kanser ve yaşlanmanın patogenezinde rol oynamakta ve kollajen ve kıkırdak dokuları ile birlikte yara iyileşmesi, granülasyon dokusu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (69).

Yanık yaralanmasının tedavisinde hem klinik hem de deneysel olarak glutasyon, Vitamin A, C ve E, melatonin, eksojen süperoksit dismutaz (SOD), selenyum, seruloplazmin, ürik asit, dimetil sülfoksit, β -karoten, ubiquinol, kumarin, kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve glikolik asit olmak üzere çok çeşitli antioksidanlar kullanılmıştır (42, 70). Hosseinzadeh ve ark. (55) sıçanlarda serebral iskemi ve reperfüzyon hasarında timokinon ve NS'nin lipid peroksidasyon sürecine karşı inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir. NS'nin topikal uygulamasının antioksidan özelliği ile yara iyileştirici etki gösterdiği bildirilmiştir (37).

NS ve aktif bileşeni timokinonun (TQ), çeşitli in vivo çalışmalarda ortaya çıkarılan antiinflamatuvar, antioksidan, antikanserojen, antibakteriyel, antihistaminik, gastroprotektif, nefroprotektif, nöroprotektif ve hepatoprotektif özelliklerine atfedilen geniş bir terapötik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (71-74).

Han ve ark. (37) NS ve *Hypericum perforatum* (HP) uygulamalarının yara iyileşmesine etkisinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, çalışma gruplarında yaraların kontrol grubuna göre daha hızlı iyileştiğini ortaya koymuşlardır ($P < 0.001$). Çalışmalarında MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu, GSH düzeyleri ve KAT, GSH-Px, SOD gibi antioksidan enzim aktivitelerinin NS uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre farklı olduğunu belirlemişlerdir. NS'nin diğer tedavilere göre daha fazla antioksidan özelliğe sahip olduğu ve HP'nin epitelizasyon ve granülasyon üzerindeki olumlu etkileri ile yara iyileşmesini arttırdığı saptamışlardır. Ayrıca klinik, biyokimyasal ve histolojik bulguların, NS ve HP'nin cilt yaralarının iyileşmesini arttırdığını sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Kumandaş ve ark. (75) tavşanlarda oluşturdukları

yanık yara modelinde NS yağının (NSO) yara iyileşmesini hızlandırma etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında oksidatif stres değerlendirmesinde MDA ve NO düzeyleri ile KAT ve SOD aktivitelerindeki değişimleri belirlemişlerdir. Tüm parametrelerde değişen derecelerde kontrol grubuna göre farklılıklar tespit etmişlerdir.

Gerçekleştirilen çalışmada hem 7. günde hem de 14. günde MDA ve GSH düzeyleri ile bazı antioksidan enzim aktivitelerindeki değişimler belirlenmiş olup 7. günde belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak NS uygulamasının lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA düzeyleri üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Çalışmada 7. günde hem plazmada hem de deri dokusunda kontrol grubuna göre MDA düzeyleri istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Benzer şekilde 7. günde GSH düzeyleri ile KAT ve GSH-Px aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Bu bulgular uygulamanın 7 gününde dahi antioksidan özelliğini belirlemeye çalıştığımız NS'nin olumlu etlilerini göstermektedir. 14. günde ise 7. gün sonuçlarına benzer etkiler gözlenmiştir.

AV, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır ve tıp bilimlerinde dikkate alınmaktadır (76, 77). Dat ve ark. (78). AV'nın kronik yaralarda akut yaralardan daha etkili olduğunu göstermiştir. AV esas olarak birinci ve ikinci derece yanık yaralarını tedavi etmek için kullanılır ve bu da iyileşme süresini 9 güne düşürür. Günde bir veya iki kez AV sargısı, petrol jelli gazlı bez sargısı, gümüş sülfadiazin %1 merhem ve framisetin kremi dahil olmak üzere mevcut tedavilerden daha etkili olmuştur. İyileşme süresinin kısalması, yara enfeksiyonunun olmaması ve kızarıklık ve kaşıntı olmaması ile

sonuçlanmıştır (79-81). AV antiinflamatuvar, arttırılmış bağışıklık aktivitesi, antibakteriyel ve antiviral etkileri ve azaltılmış histamin aktivite özellikleri nedeniyle yanık yaralarının iyileşme sürecini hızlandırır. Haritha Yadav ve ark. (82) ratlarda %50 ve %96.4'lük AV jeli ile topikal uygulama ile yara iyileştirme aktivitesi açısından etkinliğini test ettikleri çalışmada AV jelinin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisinin, kontrol ile karşılaştırıldığında kollajende önemli bir artış ve heksosamin içeriği ve malondialdehit seviyelerinde azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Akgun ve ark. (83) Nerium zakkumunun AV bazlı ekstraktının yara iyileştirme potansiyelinin değerlendirdikleri çalışmalarında yanık+AV bazlı ekstraktın uygulandığı grupta lipid peroksidasyon göstergesi MDA düzeylerinin yanık grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu GSH düzeylerinin yanık grubuna göre yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Anshoo ve ark. (84) sülfür hardalı kaynaklı sistemik toksisite ve cilt lezyonlarına karşı AV L. jelinin koruyucu etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada sülfür hardalının, GSH, okside glutatyon (GSSG) ve WBC sayısını önemli ölçüde azalttığını ve malondialdehit (MDA) seviyesini, RBC sayısını ve Hb konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığını belirlemişlerdir. AV jelinin ise sadece MDA seviyesinin sülfür hardalı uygulaması ile artmasında koruma sağladığını saptamışlardır.

Yapılan bu çalışmada 7. ve 14. günde belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak AV uygulamasının lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA düzeyleri üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Çalışmada 7. ve 14. günde hem plazmada hem de deri dokusunda kontrol grubuna göre MDA düzeyleri istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Benzer şekilde 7. ve 14. günde GSH düzeyleri ile KAT ve GSH-

Px aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir.

Deride meydana gelen hasar, reaktif oksijen türlerinin üretilmesine ve ayrıca çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicilerin azalmasına ve dolayısıyla iyileşme sürecinin aksamasına neden olur (85). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimler, yara iyileşmesini hızlandırmak için serbest radikalleri parçalar. Kanter ve ark. (86), NS yağı ile tedavinin doku malondialdehit (MDA) ve protein karbonil seviyelerini düşürürken SOD, GSH-Px ve KAT enzimlerinin inhibisyonunu engellemiş olduğunu göstermişlerdir.

Oksidatif stres meydana geldiği sürece hücrelerde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. MDA, LPO sonrasında meydana gelen ve LPO'nun derecesini gösteren çok önemli bir biyobelirteçtir. Bir çok deneysel çalışmada yanık uygulamasının doku lipid peroksidasyon düzeylerini arttırdığını göstermektedir (37, 75, 81). Gerçekleştirilen çalışmada da antioksidan etkinliklerini değerlendirdiğimiz NS ve AV uygulamalarından sonra MDA düzeylerinde düşüş gözlenmesi NS ve AV'nin lipid peroksidasyon ürünleri üzerinde azaltıcı bir etkiye sahip olabileceğini veya kendisinin güçlü bir antioksidan etkiye sahip olabileceğini doğrulamaktadır.

Redükleyici bir ajan ve antioksidan olan GSH, hücrelerde oksido-redüksiyon dengesini devam ettirerek eksojen ve endojen kaynaklı oksidan maddelerin tüm zararlı etkilerine karşı hücrenin oksidoredüksiyon dengesini sürdürüp endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden hücreleri korumaktadır. Okside ve redükte olarak iki farklı formda bulunan GSH, bağırsak, akciğer, böbrek ve

kısmen karaciğer gibi eksojen zararlı oksidanlara direkt olarak temas edebilen doku ve organlar için oldukça önem arz etmektedir. Ksenobiyotiklerin detoksifiye edilmesinde olaya katılan ve beraberinde GSH için en önemli depo organ karaciğerdir. Bu sebeple, GSH hücre içinde maksimum konsantrasyonlara (~10 mM) hepatositler içerisinde ulaşmaktadır. Enzim ve proteinlerdeki tiyol gruplarının redüksiyonu ile redükte formlarının gerekli miktarlarda kontrol edilmesini sağlamakta görevli olan GSH, tiyol grubu içeren birçok enzim yavaş bir şekilde okside olarak ya da oksijenin direk etki etmesi sonucu hızlı bir şekilde aktivitelerini kaybederler. GSH'un kendisi yükseltgenip tiyol gruplarını tekrar ise indirgeyerek bunların aktive olmasını sağlamaktadır. Özellikle H₂O₂'nin ortadan kaldırılmasında GSH'un oksitlenebilirliğinden yararlanır. GSH, hücrenin metabolizmasına dahil olan, hücrenin bütünlüğünün korunması için önemli ve gerekli olan bir moleküldür ve canlıda GSH gereksiniminin en önemli kaynağını karaciğer meydana getirir. LPO'nun oranının yükselmesi ile GSH'nun konjuge bileşiklerinin oluşması dokularda GSH seviyelerinin düşmesi ile sonuçlanabilir. Bir diğer taraftan ksenobiyotikler ve birçok toksik maddelerin meydana getirdikleri oksidatif hasarlarda meydana gelen doku GSH düzeyleri ve antioksidan enzimlerin aktivitelerinde meydana gelen artış ve azalışlar şu an dahi üzerinde durulan konudur. GSH ile GST, dokuların oksidanlardan etkilerinden korunmasında önemli bir yere sahiptirler. GSH redükte edici etki ile birlikte reaktif -SH grubu içeren sistin bulunduran bir tripeptiddir. GSH, ROT ile -SH grubunun direk etkileşmesi ile enzim olmayan bir antioksidan olarak görev alabilir veya bir koenzim veya bir kofaktör gibi ROT'lerinin detoksifikasyonunu gerçekleştirebilir (87). Bu çalışmada kontrol grubunda GSH seviyesinde gözlenen düşüklük, muhtemelen yara

mekanizması sırasında ROS üretimiyle mücadele etmek için hücrenin GSH'ye olan artan talebini yansıtabilir. NS ve AV uygulamaları sonrası görülen yükselme de bunu desteklemektedir.

Birincil enzimatik savunma sistemlerinden birisi KAT'dır ve kanser başta olmak üzere diyabet, beslenme yetersizliği, katarakt, iskemik-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, norodejeneratif hastalıklar, artrit ve yaşlanmayı da içeren birçok durumda meydana gelen oksidatif strese durumlarında antioksidan sistem için öncelikli bir enzimdir (88). Yaralı dokuda serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun artması, bozulmuş hücre zarı yapısı ve geçirgenliği nedeniyle zayıf yara iyileşmesi yavaşlamış KAT ve katalitik aktiviteye zemin hazırlayabilir. Bu çalışmada NS ve AV uygulamaları sonrası artmış bir KAT aktivitesi gözlenmiştir. Bu sonucun NS ve AV'nin antioksidan etkilerine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

GSH-Px, detoksifikasyon esnasında artmış hücre içi antioksidanları redükte ederek yenilenmelerini sağlamaktadır. Bu sırada kendisi de okside olmuş olur. GSH-Px tarafından katalizlenen bu kimyasal reaksiyonda, GSH'ın GSH-Px enzim aktivitesi için elzem olduğu görülmektedir. GSH hücreler tarafından sürekli olarak kullanıldığından, sentezinin inhibe edilmesi hızlı bir şekilde azalmasına neden olabilir (88). LPO'na karşı meydana gelen savunma mekanizmasında GSH-Px ve KAT etkili enzimatik antioksidanlar olarak bilinmektedirler. GSH-Px, GSSG meydana gelmesi esnasında GSH ile H_2O_2 gibi etkili serbest radikallerin redüksiyonunda etkili bir enzimken; KAT ise karaciğerde fazlaca bulunan ve H_2O_2 'in H_2O ve O_2 'ye redüksiyonunda GSH-Px ile beraber etki eden bir enzimdir. Bu iki enzim de vücutta hücrel savunmada önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu

sebeple oksidatif strese bağlı birçok olayda GSH-Px ve KAT aktivitelerinde artış ve azalışların meydana geldiği gösterilmektedir (89). Antioksidan bir enzim olan GSH-Px, ROS'a karşı savunma hattı olarak üretilen ilk enzimlerden biridir ve yanık uygulanmasından sonra enzim aktivitelerinde NA ve AV uygulanan gruplara göre azalma gözlenmektedir. Yanık yarası kaynaklı oksidatif streste GSH-Px aktivitesinin azalmasının birincil nedeni, enzimatik aktivitelerin ROS tarafından engellenmesidir. İkincil bir neden ise ROS'un proteinlere bağlanması ve yapılarında meydana gelen yapısal değişikliklerin bunun sonucunda oksidasyona uğraması olabilir. NS ve AV uygulamaları sonrası görülen yükselme de bunu desteklemektedir.

SOD, süperoksit radikalini hidrojen peroksite ve moleküler oksijene dönüştüren oksidatif strese karşı koruyucu bir enzim olarak bilinir. SOD'lar vücutta oksidatif strese karşı çok önemli bir antioksidan savunma oluşturur. Enzim, antiinflamatuvar bir ajan olarak görev yapabilir ve aynı zamanda kanser öncesi hücre değişikliklerini de önleyebilir. Vücut yaşlandıkça vücuttaki doğal SOD seviyeleri düşer ve dolayısıyla kişi yaşlandıkça oksidatif strese bağlı hastalıklara daha yatkın hale gelir. SOD, serbest radikallerin ciltteki hasarını azaltıp kırılıkları, ince çizgileri ve yaşlılık lekelerini nleme özelliğinden dolayı yaşlanma karşıtı bir bileşen ve antioksidan olarak kozmetik ve kişi sel bakım ürünlerinde kullanılır, ayrıca yara iyileşmesine yardımcı olur, yumuşatır, yara dokusunu UV ışınlarına karşı korur ve diğer yaşlanma belirtilerini azaltır (90) alışma sırasında kan dokuda kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiki olarak belirgin bir fark gözlenmemesi uyguladığımız sıçan yara modelinin iyileşme sürecinde SOD'un yer almayabileceğini akla getirirse de deri dokusunda kontrol grubuna göre istatistiki

olarak önemli düzeyde belirlenen değişimlere göre oluşturulan yara modelinde NS ve AV'nın etkilerinin değerlendirilmesinde SOD'un da yer alabileceği üzerinde durulmuştur.

Yapılan bu çalışmada kan ve deri dokusunda MDA, GSH, KAT, GSH-Px ve SOD düzeylerinin yapılan çalışmalarla benzer şekilde değişiklikler gözlenmesi, AV ve NS'nin antioksidan özelliğini göstermekte ve AV ve NS yanık iyileşmesine antioksidan özelliği ile olumlu katkıda bulunduğu düşünölmektedir.

İyileşme sürecinin proliferatif aşamasında gözlenen kollajen birikimi yara iyileşmesini gösterir (91). Kollajen lifler bulunduğu dokulara dayanıklılık kazandırmaktadır (92). Yara iyileşme mekanizmasının yangısal evresinde ilk 4-5. günde yara dokusu, düşük gerilme kuvvetine sahiptir. Yara direnci proliferasyon evresinde kollajen birikimi ile ikinci haftanın sonunda ise kollajen birikiminden bağımsız olarak artmaktadır (93, 94). Yara iyileşmesinin başında kollajen sentezi gerilme kuvvetini sağlarken, daha sonra kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar yara direncinin oluşumuna katkıda bulunurlar (95, 96).

NS'nin antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodölatör özelliklere sahip olduğu ve yanık modelinde kullanılan NS'nin histolojik olarak iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (36). NS'nin cilt yara iyileşmesindeki olumlu etkileri, esas olarak anjiyogenezin indüklenmesi, artmış fibroblast proliferasyonu ve müteakip kollajen sentezinden kaynaklanmaktadır (97). Ayrıca NS'nin beyaz kan hücrelerinin varlığı ile doku hasarını ve bakteriyel enfeksiyonu azalttığı bildirilmiştir (98).

AV'nın ham jel (99-101) veya formüle edilmiş bir ürün (102) olarak kullanıldığında yarayı daha hızlı iyileştirdiğı gösterilmiştir. Jelin birçok bileşeninin

AV'nın yara iyileştirme özelliğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür, ana bileşen jel polisakkaritlerdir (60). Yapılan bir çalışmada (32) AV'nın antimikrobiyal aktivitesi, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri, lökosit adezyonunu ve proinflamatuvar sitokinleri azaltmasından kaynaklanan inflamatuvar sürecin inhibisyonu yoluyla postoperatif peritoneal adezyon gelişimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Sıçanlarda yanık oluşturduktan sonra AV'nın mikro sirkülasyon ve TNF- α ve IL-6 seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır (103). Tedavi edilen sıçanlarda lökosit adezyon miktarının ve TNF- α ve IL-6 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. AV, lökosit adezyonunun azalmasının yanı sıra proinflamatuvar sitokin seviyeleri azalttığı gibi, yanık yaralanmasını takiben inflamatuvar süreci inhibe edebilir.

Bu çalışmada NS ve AV gruplarında yanık sonrası 7. günde yara bölgesindeki granülasyon dokusu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde sürekli olarak artmıştır. 14. günde yara bölgesindeki granülasyon dokusunun kontrol ve NS grubunda benzer olduğu, AV grubunda ise anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte 7. günde epitelizasyonun AV grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek olması AV'nin erken dönemde epitelizasyon üzerine olan olumlu katkısını göstermektedir. 14. günde AV ve NS gruplarında gözlenen epitelizasyonun kontrol grubundakine göre daha yüksek olduğunun belirlenmesi, 7. günde nekrozun, 7 ve 14. günlerde ise mononükleer hücre infiltrasyonunun anlamlı derecede kontrol grubunda yüksek olarak belirlenmesi AV ve NS'nin iyileşmeye olan olumlu etkisini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, AV ve NS'nin termal deri yanıklarının tedavisinde güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir.

Klinik, biyokimyasal ve histolojik bulgular, AV'nin NS'ye göre daha fazla antioksidan özelliğe sahip olduğunu ve AV'nin nekroz oluşumunu önlemede ve epitelizasyon üzerindeki olumlu etkileri ile deri yanıklarının iyileşmesini artırdığını göstermiştir. Bu deneysel çalışmada rat modelinin sınırlamalarını kabul ederek, AV ve NS'nin yanık yarası olan evcil hayvanlardaki iyileşmeye olan katkılarını araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Gültekin Ç, Koç B. Geniş torakolumbal yaranın punch greft uygulaması ile sağaltımı. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2015; 12(2): 141-146.
2. Ayaz BA. EGF, Gümüş ve Naftalan ile Zenginleştirilmiş Jelatin Bazlı Yara Örtülerinin Klinik Uygulamalar ile Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
3. Eroğlu FP. Adipoz Doku Kökenli Erişkin Kök Hücre Uygulamasının D-galaktoz ile Yaşlanma Modeli Oluşturulmuş Deride Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Moleküler Düzeyde Gösterilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.
4. Özgün Oİ. Sıçanlarda Oluşturulacak Cerrahi Yaralarda Doku Transglutaminazı Etkisinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2018.
5. Sancak, T. İkinci derece yanık yaralarının sağaltımında enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin kullanımının termografik ve histopatolojik değerlendirilmesi: Tavşan modeli. Doktora Tezi, Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
6. Merev HF. İkinci Derece Yanık Yarasında % 1'lik Gümüş Sulfadiazin ile Chitosan, Aloe Vera, Panthenol Kombinasyonu Lokal Etkilerinin Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2016.
7. Soykan B. Sıçanlarda Yanık Yarasının Murt Ağacı Ekstresi, Amnion Sıvısı Ve Gümüş Sülfadiazin İle Sağaltımının Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2020.
8. Kale ÖS. Yara Sağaltımında Biyogümüş'ün Etkinliğinin Klinik Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
9. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. Current Problems in Surgery, 2001; 38(2): 72-140.
10. Ghosh PK, Gaba A. Phyto-extracts in wound healing. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2013; 16(5): 760-820.
11. Konca M. Ratlarda Oral ve Lokal Olarak Uygulanan Borun Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
12. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. European Surgical Research, 2012; 49(1): 35-43.
13. Erfan Türker G. Sıçanlarda Er: Yag İle Oluşturulmuş Yarada Bitki Ekstrelerinin Karışımı Topikal Hemostatik Bir Ajanın Yara İyileşmesine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, 2009.
14. Akdoğan C. Farelerde Sarı Kantaron (Hypericum perforatum) Yağının Deri Yarası İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
15. Kemaloğlu CA. Ratlarda Sefazolin Sodyumun Ratlarda Kutanöz Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2011.
16. Avşar G, Kaşıkçı M. Subkütan heparin enjeksiyonlarında ekimoz, hematoma ve ağrıyı önlemek için nelere dikkat edilmeli? Florence Nightingale Journal of Nursing, 2012; 20(3): 239-246.
17. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. Nature Reviews Disease Primers, 2020; 6(1): 1-25.

18. Varol Y. Nigella Sativa Yağının Sıçanlarda Oluşturulan Yara Modeli Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
19. Can H. Aloe Vera (Aloe Barbedensis Miller) İçeren Solüsyon ve Jelin Açık Yara İyileşmesi Üzerine Etkiğinin Klinik, Histopatolojik, İmmunohistokimyasal, Serolojik ve Biyomekaniksel Yönden Araştırılması: Ratlarda Deneysel Çalışma. Doktora Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı, 2021.
20. MacLellan DG. (2000). Chronic wound management. Australian Prescriber, 2000; 23(1): 6-9.
21. Fırat Öztöpalan D, Işık R, Durmuş AS. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2017; 10(1): 83-88.
22. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clinics in Dermatology, 2007; 25(1): 9-18.
23. Güngör M. Ratlarda Vişne (Prunus cerasus) Çekiderdeği Yağı, Çörek Otu (Nigella sativa) Yağı ve Toros Göknarı (Abies cilicica Carr.) Reçinesinin Yara İyileşmesine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
24. Kaymaz MB. Yanık Yarası Üzerine Cotinus Coggygria (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 2018.
25. Pertek S. Deneysel Olarak Yanık Oluşturulmuş Sıçanlarda Elektromanyetik Alan ve Pknogenol® Uygulamalarının Yanık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
26. Açıklol S. İkinci ve Üçüncü Derece Termal Yanıklarda AOPP Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
27. Arslan A. Diyabetik Sıçanlarda Karnitinin Yara İyileşmesi ve Flep Yaşayabilirliğine Etkisi: Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2010.
28. Njume C, Afolayan AJ, Ndip RN. An overview of antimicrobial resistance and the future of medicinal plants in the treatment of Helicobacter pylori infections. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009; 3(13): 685-699.
29. Upadhyay NK, Kumar R, Siddiqui MS, Gupta A. Mechanism of wound-healing activity of Hippophae rhamnoides L. leaf extract in experimental burns. Evid Based Complement Alternat Med, 2011; 659705.
30. Molazem Z, Mohseni F, Younesi M, Keshavarzi S. Aloe vera gel and cesarean wound healing: a randomized controlled clinical trial. Global Journal of Health Science, 2015; 7(1): 203-209.
31. Rahman S, Carter P, Bhattarai N. Aloe vera for tissue engineering applications. Journal of Functional Biomaterials, 2017; 8(1): 6.
32. Kılıç N. The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. Revue Méd Vét, 2005; 156(7): 409-413.
33. Majumder R, Das C K, Mandal M. Lead bioactive compounds of Aloe vera as potential anticancer agent. Pharmacological Research, 2019; 148: 104416.
34. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu M. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2013; 6(2): 233-265.

35. Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar N, et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005; 101(1-3): 116-119.
36. Yaman İ, Durmuş AS, Çeribaşı S, Yaman M. Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Vet Med-Czech*, 2010; 55(12): 619-624.
37. Han MC, Durmuş AS, Sağlıyan A, et al. Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turk J Vet Anim Sci*, 2017; 41(1): 99-105.
38. Sallehuddin N, Nordin A, Bt Hj Idrus R, Fauzi M B. *Nigella sativa* and its active compound, thymoquinone, accelerate wound healing in an in vivo animal model: a comprehensive review. *Int J Environ Res Public Health*, 2020; 17(11): 4160.
39. El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, et al. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International Immunopharmacology*, 2006; 6(7): 1135-1142.
40. Durmuş AS, Han MC, Yaman İ. Comparative evaluation of collagenase and silver sulfadiazine on burned wound healing in rats. *FÜ Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 2009; 23(3): 135-139.
41. Han MC, Durmuş AS, Karabulut E, Yaman İ. Effects of Turkish propolis and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Revue Med Vet*, 2005; 156(12): 624-627.
42. Hosnuter M, Gurel A, Babuccu O, et al. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns*, 2004; 30: 121-125.
43. Uckun FM, Orhan C, Tuzcu M, et al. RJX improves wound healing in diabetic rats. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 874291.
44. Cheng KY, Lin ZH, Cheng YP, et al. Wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats using atmospheric-pressure argon plasma. *Jet. Sci Rep*, 2018; 8: 12214.
45. Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. Estimation of products of lipid peroxidation in biological fluids. *Analytical Biochemistry*, 1966; 16: 359-364.
46. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 1961; 7: 88-95.
47. Aebi H. Catalase. In vitro. *Methods in Enzymology*, 1984; 105: 121-126.
48. Beutler E. 1984. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd ed. Sayfa 160, Grune and Starton, New York.
49. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 1974; 249: 130-139.
50. Sun Y, Oberly LW, Ying LA. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 1988; 34: 497-500
51. Frankel SS, Reitman S, Sonnenwirth AC. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. In: Sonnenwirth AC, Jarett L. (Editors). *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis 7th Edition*, The C. V. Mosby Company, St Louis, USA 1970: 403-404.
52. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 1951; 193: 265-257.
53. Durmus AS, Yaman M, Can HN. Effects of extractum cepae, heparin, allantoin gel and silver sulfadiazine on burn wound healing: An experimental study in a rat model. *Vet Med-Czech* 2012; 57(6): 287-292.
54. Alenzi FQ, Alsakran Altamimi MA, Kujan O, et al. Antioxidant properties of *Nigella sativa*. *J Mol Genet Med* 2013; 7(3): 1000077.

55. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine*, 2007; 14: 621-627.
56. Mansour MA, Nagi MN, El-Khatib AS, Al-Bekairi AM. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action. *Cell Biochem Funct*, 2002; 20: 143- 151.
57. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *J Burn Care Res*, 2017; 38: 469–481.
58. Dunnill C, Patton T, Brennan J. et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: The functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J* 2017; 14: 89–96.
59. Yan H, Peng X, Huang Y. et al. Effects of early enteral arginine supplementation on resuscitation of severe burn patients. *Burns* 2007; 33: 179–184.
60. Grindlay G, Reynolds T. The Aloe vera phenomenon. A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethnopharmacol*, 1986; 16: 117-151.
61. Sharrif Moghaddasi M, Res M. Aloe vera their chemicals composition and applications: A review. *Int J Biol Med Res*, 2011; 2(1): 466-71.
62. Mahomoodally MF. Traditional medicines in Africa: an appraisal of ten potent African medicinal plants. *Evidence-Based Comp Alt Med*, 2013; 1-14.
63. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg*, 1953; 40: 588-596.
64. Singer AJ, Taira BR, Lin F, et al. Curcumin reduces injury progression in a rat comb burn model. *J Burn Care Res*, 2011; 32: 135-142.
65. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008; 34: 6-17.
66. Szabo C. Potential role of the peroxynitrate-poly(ADP-ribose) synthetase pathway in a rat model of severe hemorrhagic shock. *Shock*, 1998; 9(5): 341-344.
67. Szabo C, Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock*, 1999; 12(1): 1-9.
68. Nayak S, Nalabothu P, Sandiford S, Bhogadi V, Adogwa A. Evaluation of wound healing activity of *Allamanda cathartica* L. and *Laurus nobilis*. L. Extracts on rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2006; 6: 12. doi:10.1186/1472-6882-6-12
69. Keskin D, Karsan O, Ezirmik N, Ciftcioglu A. The effects of alpha-tocopherol on fracture healing in rabbits. *Turkish Journal of Arthroplasty*, 1999; 10: 207-210.
70. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (Propolis). *Food Chem Toxicol*, 1998; 36: 347-363.
71. Cascella M, Palma G, Barbieri A, et al. Role of *Nigella sativa* and its constituent thymoquinone on chemotherapy-induced nephrotoxicity: Evidences from experimental animal studies. *Nutrients*. 2017; 9: 625.
72. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, et al. Dissecting the Potential Roles of *Nigella sativa* and Its Constituent Thymoquinone on the Prevention and on the Progression of Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci*. 2018; 10: 16.
73. Darakhshan S, Bidmeshki PA, Hosseinzadeh CA, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol. Res.* 2015; 95-96: 138-158.
74. Khader M, Eckl PM. Thymoquinone: An emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2014; 17: 950-957.

75. Kumandaş A, Karslı B, Kürüm A, Çınar M, Elma E. Comparison of the effects of zinc-silver cream and *Nigella sativa* oil on wound healing and oxidative stress in the wound model in rats. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 2020; 67: 33-40.
76. Reddy CU, Reddy KS, Reddy JJ. Aloe vera-A wound healer. *Asian Journal of Oral Health and Allied Sciences*, 2011; 1: 91-92.
77. Sahu PK, Giri DD, Singh R. et al. Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: A review. *Pharmacol Pharm*, 2013; 4: 599-610.
78. Dat AD, Poon F, Pham KBT, Doust J. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; 2: CD008762. DOI: 10.1002/14651858.CD008762.pub2.
79. Malek Hosseini A, Ghaffarzadegan R, Alizadeh SA, et al. Effect of aloe vera gel, compared to 1% silver sulfadiazine cream on second-degree burn wound healing. *Complementary Medicine Journal of Faculty of Nursing and Midwifery*. 2013;3:418-428.
80. Moghbel A, Ghalambor A, Allipanah S. Wound healing and toxicity evaluation of Aloe vera cream on outpatients with second degree burns. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007; 3: 157-160.
81. Thamlikitkul V, Bunyaphatsara N, Riewpaiboon W, et al. Clinical trial of aloe vera linn. for t treatment of minor burns. *Siriraj Med J*, 1991;43: 313-316.
82. Haritha Yadav KC, Ravi Kumar J, Basha SI, et al. Wound healing activity of topical application of Aloe vera gel in experimental animal models. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2012; 3(2): 63-72.
83. Akgun SG, Aydemir S, Ozkan N, Yuksel M, Sardas S. Evaluation of the wound healing potential of Aloe vera-based extract of *Nerium oleander*. *Northern Clinics of Istanbul*, 2017; 4(3): 205-212.
84. Anshoo G, Singh S, Kulkarni AS, Pant SC, Vijayaraghavan R. Protective effect of Aloe vera L. gel against sulphur mustard-induced systemic toxicity and skin lesions. *Indian Journal of Pharmacology*, 2005; 37(2): 103-110.
85. Serarslan G, Altug ME, Kontas T. The effects of caffeic acid phenethyl ester on plasma lipid peroxidation, antioxidant status and nitric oxide levels in incisional wound model. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*, 2007; 41(1): 11-14.
86. Kanter M, Coskun O, Kalayci M, Buyukbas S, Cagavi F. Neuroprotective effects of *Nigella sativa* on experimental spinal cord injury in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 2006; 25: 127-133.
87. Farombi EO, Fakoya A. Free radical scavenging and antigenotoxic activities of natural phenolic compounds in dried flowers of *Hibiscus sabdariffa* L. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(12): 1120-1128.
88. Ozkan A, Fiskin K. Free radicals, carcinogenesis and antioxidant enzymes. *Tr J Hematol Oncol*, 2004; 14: 52-60.
89. Mittal G, Kaur, M, Soni G. Impact of hypercholesterolemia on in vitro toxicity on Nnitrosodiethylamine: Effect on lipidperoxidation of blood and tissue. *Indian J Exp Biol*, 2002; 40(9): 1071-1073.
90. Luisa Corvo M, Jorge JC, van't Hof R, Cruz ME, Crommelin DJ, Storm G, et al. Superoxide dismutase entrapped in long-circulating liposomes: Formulation design and therapeutic activity in rat adjuvant arthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1564:227-236.
91. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89: 219-229.
92. Çiçek M. Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Akupunktur'un Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, 2015.

93. Karasu A. Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Deri Ensizyonlarının Kapatılmasında Oktil-Siyanoakrilatın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
94. Jorgensen PH, Jensen KH, Andreassen TT. Mechanical strength in rat skin incisional wounds treated with fibrin sealant. *J Surg Res* 1987; 42: 237-241.
95. Şenol M. Yara iyileşmesi. *T Klin Dermatol*, 1995; 5: 49-53.
96. Peacock EE. Collagenolysis and the Biochemistry of Wound Healing, Wound Repair. Philadelphia; WB Saunders, 1984.
97. Shahani MY, Memon S, Shahani SB, Bano U, Arain SN. Effect of Nigella sativa extract oil on granulation tissue in cutaneous wound: An experimental study in a rabbit model. *Med Forum Mon*, 2013; 24: 72-77.
98. Abu-Al-Basal M.A. Influence of Nigella sativa fixed oil on some blood parameters and histopathology of skin in staphylococcal infected BALB/c mice. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011;14:1038–1046.
99. Davis RH, Kabbani JM, Maro NP. Aloe vera and wound healing. *J Am Pediatr Med Assoc*, 1987; 77: 165-169.
100. Davis RH, Leitner MG, Russo JM. Aloe vera: A natural approach for treating wounds, edema and pain in diabetes. *J Am Pediatr Med Assoc*, 1988; 78: 60-68.
101. Miller MB, Koltai PJ. Treatment of experimental frostbite with pentoxifylline and Aloe vera cream. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 1995; 121: 678-680.
102. Hegggers JP, Kucukcelebi A, Stabenau CJ. Wound healing effects of Aloe vera gel and other topical antimicrobial agents on rat skin. *J Phytotherapy Res*, 1995; 9: 455-457.
103. Duansak D, Somboonwong J, Patumraj S. Effects of Aloe vera on leukocyte adhesion and TNF-alpha and IL-6 levels in burn wounded rats. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2003; 29: 239-246.