

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**AYVA ÇEKİRDEĞİNDEN (*CYDONIA OBLONGA*) ELDE
EDİLEN MUSİLAJIN *IN VİTRO* VE *IN VİVO* YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Mustafa TAŞTAN

Danışman
Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

Doktora Tezi

ŞUBAT 2025
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**AYVA ÇEKİRDEĞİNDEN (*CYDONIA OBLONGA*) ELDE
EDİLEN MUSİLAJIN *IN VİTRO* VE *IN VİVO* YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Hazırlayan
Mustafa TAŞTAN

Danışman
Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2023-12986 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

ŞUBAT 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Mustafa TAŞTAN

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

Ayva Çekirdeğinden (*Cydonia Oblonga*) Elde Edilen Musilajın *In Vitro* Ve *In Vivo* Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması adlı **Doktora Tezi** Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Mustafa TAŞTAN

Danışman
Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

Anatomi ABD Başkanı
Prof. Dr. Harun ÜLGER

KABUL ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Mehtap NİSARİ danışmanlığında **Mustafa TAŞTAN** tarafından hazırlanan “**Ayva Çekirdeğinden (*Cydonia Oblonga*) Elde Edilen Musilajın *In Vitro* Ve *In Vivo* Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Anatomi** Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

26/02/2025

JÜRİ:

İmza

Danışman	: Doç. Dr. Mehtap NİSARİ	
Üye	: Prof. Dr. Gökçen DİNÇ	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Özge AL	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖMERLİ	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT	

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2025

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimime başladığım ilk günden başlayarak bugüne kadar zaman ve mekân ayrımı gözetmeden yardımını bir an dahi olsa esirgemeyen, en zor günlerimde verdiği desteklerle doktora eğitimimi tamamlamama yardımcı olan, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren kıymetli danışmanım Doç. Dr. Mehtap NİSARİ'ye,

Katkılarından dolayı ERÜ Anatomi ABD öğretim elemanlarından Prof. Dr. Harun ÜLGER, Prof. Dr. Erdoğan UNUR, Prof. Dr. Nihat EKİNCİ, Prof. Dr. Kenan AYCAN, Prof. Dr. Niyazi ACER, Doç. Dr. İlyas UÇAR, Dr. Öğr. Üyesi Hatice GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Özge AL ve Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye UÇAR'a ve değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Serhat AL, Dr. Öğr. Üyesi Dilara PATAT ile Anatomi ABD personellerine,

Lisansüstü eğitimime ilk adım atmamı sağlayan, hem ders hem tez dönemimde yıprandığım en zor süreçlerde üzerimden emeğini esirgemeyen bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli büyüğüm, kıymetli hocam Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN'a, Anatomi'de verimli dersin nasıl anlatılacağını titizlikle beynime işleyen muteber hocam Prof. Dr. Hasan OZAN'a ve tüm desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Tayfun CEYLAN, Dr. Öğr. Üyesi Ali Tuğrul AKIN'a, histolojik aşamalarda dokularımın takibinde sağladıkları katkıdan dolayı Prof. Dr. Arzu Hanım YAY ve Arş. Gör. Eda KÖSEOĞLU'na, lisansüstü eğitimimde desteklerden dolayı arkadaşlarım Arş. Gör. Dt. Fatma Bilgesu ERDEN, Arş. Gör. Şükrü ATEŞ, Dr. Sami TÜRKDAMAR, Arş. Gör. Fatih Mehmet KOCA, Arş. Gör. Emre UĞUZ, Ahmet S. MUTLU ve Kardelen TUR, Hüseyin TEMİR, Enes ANDAÇ'a, musilajın hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Akif BELEN, Arş. Gör. Sena MUTLU ve eşi Nail MUTLU'ya,

Tez projeme sağlanan maddi destekten dolayı Erciyes Üniversitesi BAP Birimi ve personellerine, deneysel çalışmalarımın bir kısmını gerçekleştirdiğim Betül Ziya EREN Genom ve Kök Hücre Merkezi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi yöneticileri ve personellerine,

Hiç şüphesiz bugünlere gelmemde en fazla emeği olan ilk öğretmenim ve anneannem Saniye KUŞCULUO ve dedem Mehmet KUŞCULUO ile başarımın asıl kahramanları annem, babam ve kardeşim Hikmet TAŞTAN, Cemalettin TAŞTAN ve Vet. Hek. Samet TAŞTAN'a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa TAŞTAN

Kayseri, Şubat 2025

**AYVA ÇEKİRDEĞİNDEN (*CYDONIA OBLONGA*) ELDE EDİLEN MUSİLAJIN
IN VİTRO VE IN VİVO YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mustafa TAŞTAN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Şubat, 2025

Danışman: Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

ÖZET

Yara iyileşmesinde tedavi için kullanılan doğal ürünlerden birisi de ayva çekirdeğinden elde edilen musilajdır. Çalışmanın *in vitro* bölümünde ayva çekirdeği musilajının (%5, %10 ve %15 konsantrasyonları) L929 fibroblast hücre hattı üzerindeki etkisi çizik testinde 0., 12., 24. ve 36. saatlerde analiz edildi. 24 saat sonunda ayva çekirdeği musilajının hücre proliferasyonuna olan etkisi AgNOR testi ile incelendi. İn vivo 3 ayrı zaman dilimine göre (Sakrifikasyon 3. gün, 7. gün, 21. gün) üçer grup oluşturulup ayva çekirdeği musilajının (%10 ve %15) eksizyon ve insizyon yaraları üzerine etkisi morfolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. L929 fibroblast hücreleri üzerine yapılan çizik testinde en fazla kapanma tüm gruplarda 24 saatte gözlemlendi. 36 saat sonunda en az çizik alanı ve çizik kenarları arası mesafe %10 ayva çekirdeği musilajı grubunda gözlemlendi. AgNOR testinde ise 24 saat sonunda kontrol grubuna göre NOR sayıları %10 ve %15 ayva çekirdeği musilajı grubunda fazla bulundu. NOR alanı / toplam nükleer alan oranı en fazla %10 ayva çekirdeği musilajı grubunda gözlemlendi. İn vivo bölümde eksizyon ve insizyon yaralarında her üç sakrifikasyon grubunda 3. günde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık meydana gelmezken, S7 gruplarında 7. günde eksizyon ve insizyon yaralarında %15 ayva çekirdeği musilajı grubu yara alanı küçülmesinin kontrol grubundan anlamlı ölçüde fazla olduğu bulundu. S21 gruplarında 21 gün sonunda insizyon yaralarındaki kapanma anlamlı olmayıp, eksizyon yaralarında en fazla kapanmanın % 10 ayva çekirdeği musilajı grubuna ait olduğu bulundu. Fibroblast hücre proliferasyonu ile hücre göçünü artıran, deneysel yara modellerinde kontrol grubuna göre yara alanının kapanmasının daha hızlı olmasını sağlayan ayva çekirdeği musilajı yara iyileştirme özelliği göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, Ayva Çekirdeği Musilajı, Çizik Testi, AgNOR

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF MUCILAGE OBTAINED FROM
QUINCE SEED (*CYDONIA OBLONGA*) ON *IN VITRO* AND *IN VIVO* WOUND
HEALING**

Mustafa TAŞTAN

Erciyes University Institute of Health Sciences

Department of Anatomy Doctoral Thesis, February, 2025

Supervisor: Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

ABSTRACT

Mucilage obtained from quince seeds is one of the natural products employed in the treatment of wound healing. In the *in vitro* part of the study, the effect of quince seed mucilage at concentrations of 5%, 10% and 15% on the closure of scratches in the scratch test on the L929 fibroblast cell line was analyzed at 0, 12, 24 and 36 hours. Furthermore, the effect of quince mucilage on cell proliferation was examined after 24 hours using AgNOR staining. In the *in vivo* study, the effects of 10% and 15% quince seed mucilage on excision and incision wound were evaluated morphologically and histopathologically at three different time points (day 3, day 7, day 21). In the scratch assay, maximum closure was observed at 24 hours in all groups on L929 fibroblast cell. At the end of 36 hours, the smallest scratch area and the shortest distance between scratch edges were observed in the 10% quince seed mucilage group. In the AgNOR test, after 24 hours, the number of NORs was higher in the 10% and 15% quince seed mucilage groups than in the control group and the NOR area / total nuclear area ratio was highest in the 10% quince seed mucilage group. In the *in vivo* part, no significant difference was observed in excision and incision wounds among the three sacrifice groups on day 3 compared to control group. However, in the S7 groups, the reduction in wound area was significantly greater in the 15% quince seed mucilage group than in the control group on day 7 in both excision and incision wounds. In the S21 groups, incision wound closure after 21 days was not statistically significant, and while the highest closure rate in excision wounds was observed in the 10% quince seed mucilage group the study concluded that quince seed mucilage exhibits wound healing properties by promoting faster wound closure compared to the control group in experimental wound models, as well as enhancing fibroblast cell proliferation and migration.

Keywords: Wound healing, Quince seed mucilage, Scratch assay, AgNOR

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
TABLO LİSTESİ.....	xvii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara İyileşmesinin Tarihçesi.....	3
2.2. Yara İyileşmesinde Türk Tarihi	6
2.3. Yara İyileşmesi ve Yara İyileşme Evreleri.....	8
2.4. Yaraların Sınıflandırılması.....	8
2.4.1. Akut yaralar	8
2.4.2. Kronik yaralar.....	9
2.4.3. Açık yara	9
2.4.4. Kapalı yara.....	9
2.4.5. Temiz yaralar.....	9
2.4.6. Enfekte yaralar.....	10
2.5. Yara İyileşmelerinin Sınıflandırılması	10
2.5.1. Primer (birincil) iyileşme	10

2.5.2. Gecikmiş primer iyileşme.....	11
2.5.3. Sekonder iyileşme	11
2.5.4. Tersiyer iyileşme	12
2.5.5. Karışık iyileşme.....	12
2.5.6. Kabuk altı iyileşme.....	12
2.5.7. Anormal granülasyon veya sikatrizasyon.....	12
2.6. Yara İyileşme Fazları	13
2.6.1. İnflamatuar (Eksüdatif) ve Hemostaz Faz.....	13
2.6.1.1. Hemostaz fazı	13
2.6.1.2. İnflamasyon fazı	15
2.6.2. Proliferasyon Fazı.....	16
2.6.3. Yeniden şekillenme fazı (Remodelling).....	17
2.7. Yara İyileşmesinde Klinikte Uygulanan Tedaviler ve Tedavi Edici Ajanlar	18
2.8. Yara İyileşmesinde Alternatif Tedavi	19
2.9. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	21
2.9.1. Beslenme	21
2.9.2. Oksijen seviyesi.....	22
2.9.3. Sigara kullanımı.....	22
2.9.4. Enfeksiyon	22
2.9.5. İmmünosüpresyon ve ilaçlar.....	23
2.9.6. Kronik hastalıklar	23
2.9.7. Yaş ve cinsiyet.....	23
2.9.8. Genetik faktörler.....	24
2.9.9. Cerrahi faktörler	24
2.9.10. Büyüme faktörleri.....	24

2.9.10.1 FGF (Fibroblast büyüme faktörü).....	25
2.9.10.2. EGF (Epidermal büyüme faktörü)	25
2.9.10.3. TGF- β (Transforming büyüme faktörü beta).....	25
2.9.10.4. TGF- α (Transforming büyüme faktörü alfa)	25
2.9.10.5. PDGF (Trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri) .	25
2.9.10.6. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)	26
2.9.10.7. Proinflamatuvar sitokinler	26
2.9.10.8. Interlokinler	26
2.9.10.9. IL-1 (İnterlokin I)	27
2.9.10.10. IL-2 (İnterlokin II)	27
2.9.10.11. TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)	27
2.9.10.12. Somatomedinler	27
2.9.11. Dolaşım problemleri	27
2.9.12. Mekanik gerilmeden kaynaklanan stres	27
2.9.13. Ölü boşluklar	28
2.9.14. Sutürler	28
2.9.15. Yara dokunun hidratasyonu.....	28
2.9.16. Ortam ve vücut ısısı.....	28
2.9.17. Ödem ve hematoma.....	28
2.9.18. Kanseri ve kanseri tedavisi	29
2.9.19. Radyoterapi.....	29
2.9.20. Yarının topografik olarak bulunduğı bölge.....	29
2.10. Ayva (<i>Cydonia Oblonga</i>)	29
2.11. Ayva Çekirdeğı Musilajı	30
2.12. Ayva ve Ayva Çekirdeğinin Yara İyileşmesine Etkisi.....	31
2.13. Ayva Çekirdeğı Bileşenleri/İçerikleri	32

2.14. Derinin Embriyolojik Gelişimi.....	33
2.15. Integumentum Commune (Deri)	34
2.15.1. Epidermis.....	35
2.15.1.1. Stratum corneum.....	37
2.15.1.2. Stratum lucidum.....	37
2.15.1.3. Stratum granulosum	38
2.15.1.4. Stratum spinosum	38
2.15.1.5. Stratum basale.....	38
2.15.2. Dermis (Corium)	39
2.15.2.1. Stratum papillare.....	39
2.15.2.2. Stratum reticulare.....	40
2.15.3. Deri Eklentileri	40
2.15.4. İnsan ve Rat Derisi Özellikleri	41
2.16. Hücre Kültürü.....	42
2.17. Hücre Hatları	44
2.17.1 Kültür Çalışmalarında Kullanılan Hücre Tipleri.....	45
2.18. L929 Fibroblast Hücre Hattı	46
2.19. Çizik Testi (Scratch Assay).....	46
2.20. Hücre Proliferasyonu ve AgNOR Testi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Kullanılan Malzemeler	48
3.1.1. Deneyde Kullanılan Demirbaş Malzemeler Listesi.....	48
3.1.2. Deneyde Kullanılan Sarf Malzeme Listesi.....	49
3.2. Çalışma Yönteminin Belirlenmesi ve Deneysel Çalışmanın Planlanması....	51
3.3. Ayva Çekirdeğinin Elde Edilmesi ve Kurutulması	51

3.4. Ayva Çekirdeği Musilajının Elde Edilmesi Ve Konsantrasyonların Belirlenmesi	52
3.5.1. Deneyde Kullanılan Hücre Hattı	54
3.5.2. Hücre Besiyeri	54
3.5.3. Hücrelerin Çözdürülmesi.....	54
3.5.4. Hücrelerin Sayımı.....	55
3.5.5. Hücrelerin Pasajlanması	55
3.6. <i>İn Vitro</i> Çizik Testi.....	56
3.7. Çizik Testi Deney Grupları	59
3.8. AgNOR Boyama Protokolü	59
3.8.1. AgNOR Boyaması Çözeltilerinin Hazırlanması	59
3.8.2. AgNOR Boyaması Gerçekleştirilmesi	60
3.9. <i>İn Vivo</i> Deney Gruplarının Belirlenmesi ve Oluşturulması	62
3.9.1. <i>İn Vivo</i> Deney Grupları;	63
3.9.2. İnsizyon ve Eksizyon Yaralarının Oluşturulması.....	64
3.9.3. Ayva Çekirdeği Musilajının Uygulanması	65
3.9.4. Deneysel Yara Bölgesinin Morfometrik Analizi.....	66
3.9.5. Doku Takibi ve Histolojik Analizler	68
3.9.5.1. Doku Takibi	69
3.9.5.2. Hematoksilen&Eozin (H&E) Boyama Yöntemi	70
3.10. İstatistiksel Analiz	72
4. BULGULAR.....	73
4.1. <i>İn Vitro</i> Çizik Testi (Scratch Assay) Sonuçları	73
4.1.1. Çizik Alanda Bulunan L929 Fibroblast Hücre Sayısı Sonuçları...73	
4.1.2. Çizik Testi Çizik Alanı Analizi Sonuçları.....	75
4.1.3. Çizik Testi Yara Kenarları Arası Mesafe Analizi Sonuçları	82

4.2. AgNOR Sonuçları	83
4.2.1. AgNOR Sayıları	83
4.2.2. TAA / NA Analizi Sonuçları	85
4.3. <i>İn Vivo</i> Yara İyileşmesi Sonuçları.....	87
4.3.1. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Sonuçları.....	87
4.3.2. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Sonuçları.....	91
4.4. <i>İn Vivo</i> Histopatolojik Analiz Sonuçları	93
4.4.1. Eksizyon Yaraları Damar Sayıları.....	93
4.4.1.1. S3 Grupları Damar Sayıları	93
4.4.1.2. S7 Grupları Damar Sayıları	95
4.4.1.3. S21 Grupları Damar Sayıları	96
4.4.2. İnsizyon Yaraları Damar Sayıları.....	97
4.4.2.1. S3 Grupları Damar Sayıları	97
4.4.2.2. S7 Grupları Damar Sayıları	98
4.4.2.3. S21 Grupları Damar Sayıları	98
4.4.3. Eksizyon Yaraları Epitel Uzunlukları	98
4.4.3.1. S3 Grupları Epitel Uzunluğu	98
4.4.3.2. S7 Grupları Epitel Uzunluğu	100
4.4.3.3. S21 Grupları Epitel Uzunluğu	101
4.4.4. İnsizyon Yaraları Epitel Uzunlukları.....	102
4.4.4.1. S3 Grupları Epitel Uzunluğu	102
4.4.4.2. S7 Grupları Epitel Uzunluğu	103
4.4.4.3. S21 Grupları Epitel Uzunluğu	103
4.4.5. Eksizyon Yaraları Epitel Alanları	104
4.4.5.1. S3 Grupları Epitel Alanları.....	104
4.4.5.2. S7 Grupları Epitel Alanları.....	105

4.4.5.3. S21 Grupları Epitel Alanları	106
4.4.6. İnsizyon Yaraları Epitel Alanları.....	107
4.4.6.1. S3 Grupları Epitel Alanları	107
4.4.6.2. S7 Grupları Epitel Alanları	108
4.4.6.3. S21 Grupları Epitel Alanları	108
4.4.7. Dokulardan Elde Edilen Histopatolojik Bulgular.....	109
4.4.7.1. S3 Grupları Eksizyon Yaraları.....	109
4.4.7.2. S3 Grupları İnsizyon Yaraları.....	110
4.4.7.3. S7 Grupları Eksizyon Yaraları.....	110
4.4.7.4. S7 Grupları İnsizyon Yaraları.....	111
4.4.7.5. S21 Grupları Eksizyon Yaraları.....	113
4.4.7.6. S21 Grupları İnsizyon Yaraları.....	114
5. TARTIŞMA	116
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	127
7. KAYNAKLAR	130
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

$^{\circ}\text{C}$	: Santigrad derece
5-FU	: 5-Fluorouracil associated bradycardia
AÇM	: Ayva çekirdeği musilajı
AgNOR	: Arjirofilik nonhiston proteini
Ca	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
cm^2	: Santimetrekare
CO_2	: Karbondioksit
dH_2O	: Distile su
dk	: Dakika
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FBS	: Fetal bovine serum
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
g	: Gram
G	: Gravite
GC/FID	: Gaz kromatografisi
HCl	: Hidroklorik asit
HIV	: Human immunodeficiency virus
HPLC/DAD	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HPLC/UV	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1	: Interlokin - 1
IL-2	: Interlokin - 2
IL-6	: Interlokin - 6
K	: Potasyum
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
KG	: Kontrol grubu
KOH	: Potasyum hidroksit
m ²	: Metrekare
max	: Maximum
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
mg/kg	: Miligram/ kilogram
min	: Minimum
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
MÖ	: Milattan önce
MS	: Milattan sonra
MTT	: Hücre proliferasyon testi
NA	: Nükleer Alan
Na	: Sodyum
NaOH	: Sodyum hidroksit
NOR	: Nükleolar organizatör protein
O ²	: Oksijen

p	: İstatistiksel anlamlılık değeri
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PDGF	: Trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri
pH	: Hidrojen potansiyeli (asit ve baz ölçüm analizi)
rDNA	: Ribozomal DNA
S21	: Sakrifikasyon 21. gün grubu
S3	: Sakrifikasyon 3. gün grubu
S7	: Sakrifikasyon 7. gün grubu
TAA	: Toplam AgNOR alanı
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TGF- α	: Transforme edici büyüme faktörü - α
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü - β
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF- α	: Tümör nekroz faktör - α
TNF- β	: Tümör nekroz faktör - β
vb	: Ve benzeri
ve ark.	: Ve arkadaşları
VEGF	: Vasküler entotelyal büyüme faktörü
Yy	: Yüzyıl
μg	: Mikrogram
$\mu\text{g/mL}$	: Mikrogram / mililitre
μL	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
μm^2	: Mikrometrekare

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Doku takibi aşamaları.	69
Tablo 3.2. Hematoksilen&Eozin boyama aşamaları	71
Tablo 4.1. Kuyucuklarda Sayılan Toplam L929 Fibroblast Hücre Sayısı Analizi.....	74
Tablo 4.2. Çizik Alanı Görüntülerinin ImageJ programı ile analizi sonrası veriler (μm^2)	76
Tablo 4.3. Yara Kenarları Arası Uzunluğunun ImageJ Programı İle Analizi	82
Tablo 4.4. AgNOR Testi 24. Saat Çekirdekte Bulunan NOR Sayıları.....	84
Tablo 4.5. 24. saatte AgNOR boyaması sonunda elde edilen TAA / NA oranları.....	86
Tablo 4.6. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yara Alanı Verileri (%).....	87
Tablo 4.7. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yara Alanı Verileri (%).....	92
Tablo 4.8. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Sonucu Elde Edilen Damar Sayıları.....	94
Tablo 4.9. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Sonucu Elde Edilen Damar Sayıları.....	98
Tablo 4.10. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Uzunluğu (μm)	99
Tablo 4.11. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Uzunluğu (μm)	103
Tablo 4.12. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Alanı (μm^2).....	104
Tablo 4.13. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Alanı (μm^2).....	108
Tablo 4.14. Histolojik olarak görüntülerde yapılan analizler Ehrlich ve Hunt skorlaması	113

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	A. Ebers papirüsleri, B. Yılanlar ile yara tedavisi, C. Sıraca ve kralın dokunuşu, D-E. Dağlama.....	3
Şekil 2.2.	Primer, sekonder, tersiyer (gecikmiş primer) yara iyileşmesi	11
Şekil 2.3.	Yara iyileşmesinin fazları	13
Şekil 2.4.	Yara iyileşmesinde iyileşme fazlarının temsili resmi	14
Şekil 2.5.	A. Ayva (<i>Cydonia Oblonga</i>), B. Ayva (<i>Cydonia oblonga</i>) çekirdeği, C. Ayva (<i>Cydonia oblonga</i>) çekirdeği musilajı.....	30
Şekil 3.1.	<i>İn vitro</i> hücre kültürü çalışmalarında kullanılan malzemeler	51
Şekil 3.2.	A. Toplanan ayvalar (<i>Cydonia Oblonga</i>), B. Ayvalardan elde edilmiş ayva çekirdekleri	52
Şekil 3.3.	Ayva çekirdeklerinin distile su ile hidratlanmasıyla musilaj oluşumu	53
Şekil 3.4.	<i>İn vitro</i> ortamda kullanılan ayva çekirdeği musilajının liyofilizatörde kurutma işlemi	53
Şekil 3.5.	L929 fibroblast (<i>Mus musculus</i>) hücresi (20x).....	54
Şekil 3.6.	A. Steril tam yalıtımlı kabinde thoma lam yardımıyla hücre sayımı, B. Thoma lamında alanlarda L929 fibroblast hücre sayımı (4x).....	55
Şekil 3.7.	<i>İn vitro</i> çizik testi (sol görüntü 4x, sağ görüntü 10x).....	56
Şekil 3.8.	Çizik testinde ImageJ programı yardımıyla çizik alanının belirlenmesi (4x).....	58
Şekil 3.9.	Çizik testinde ImageJ programı yardımıyla çizik kenarları arası mesafenin belirlenmesi (4x)	58
Şekil 3.10.	Çizik testinde çizik alanlarının zamanlara göre ölçümü (4x)	58
Şekil 3.11.	AgNOR testi gümüş nitrat boyaması sonrasında inverted mikroskoptan elde edilen görüntü (40x).....	61
Şekil 3.12.	AgNOR boyamasında ImageJ programında rastgele belirlenmiş hücrelerde toplam NOR sayısı, TAA / NA oranlarının ölçümü	62
Şekil 3.13.	Ad libitum beslenme ile sosyal kafeslere tek tek ayrılan ratlar	64
Şekil 3.14.	Ratların sırt kısmının temizlenmesi ile eksizyon ve insizyon yaralarının oluşturulması.....	65

Şekil 3.15.	Ayva çekirdeği musilajının taze olarak hazırlanarak yara bölgesine uygulanması	66
Şekil 3.16.	Eksizyon ve insizyon yaralarının kumpas ile ölçümü	67
Şekil 3.17.	Solidworks (KS 2021) yazılımında eksizyon yaralarının kenar uzunluklarına göre yara alanının belirlenmesi.....	68
Şekil 3.18.	Solidworks (KS 2021) yazılımında elde edilen yara alanı verilerinin ImageJ yazılımına aktarılarak doğruluğunun teyit edilmesi.....	68
Şekil 3.19.	Histopatolojik doku takibinin başlatılması için eksizyon ve insizyon yara örneklerinin anestezi altında ratlardan alınması	69
Şekil 3.20.	Parafin içerisine uygun yönde eksizyon ve insizyon dokularını gömme işlemi.....	70
Şekil 3.21.	Parafin içerisinde bulunan eksizyon ve insizyon dokularından mikrotom yardımıyla kesit alınıp, lam üzerine aktarılma işlemi.....	71
Şekil 4.1.	Çizik Alanında 0., 12., 24. ve 36. Saatte Kuyucuklarda Sayılan Toplam L929 Fibroblast Hücre Sayısı Analizi	75
Şekil 4.2.	Kontrol grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).	77
Şekil 4.3.	Kontrol grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).	77
Şekil 4.4.	%5 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).....	78
Şekil 4.5.	%5 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).....	78
Şekil 4.6.	%10 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).....	79
Şekil 4.7.	%10 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).....	79
Şekil 4.8.	%15 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).....	80
Şekil 4.9.	%15 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).....	80
Şekil 4.10.	0., 12., 24. ve 36. Saatte Çizik Alanı Verileri	81

Şekil 4.11.	Çizik Testi 0., 12., 24. ve 36. Saatte Yara Kenarları Arası Uzunluk (μm)	83
Şekil 4.12.	AgNOR Testi 24. Saatte NOR Sayıları	85
Şekil 4.13.	AgNOR Testi 24 Saat NOR Alanı/Nükleer Alan	86
Şekil 4.14.	S3 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün)	88
Şekil 4.15.	S7 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün-7. Gün)	89
Şekil 4.16.	S21 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün-7. Gün-21. Gün).....	90
Şekil 4.17.	S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yara Alanı Verileri (%)	91
Şekil 4.18.	S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yara Alanı Verileri (%).....	93
Şekil 4.19.	Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları	95
Şekil 4.20.	Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları	96
Şekil 4.21.	Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları	97
Şekil 4.22.	Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (μm).....	100
Şekil 4.23.	Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (μm).....	101
Şekil 4.24.	Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (μm).....	102
Şekil 4.25.	Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (μm^2).....	105
Şekil 4.26.	Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (μm^2).....	106
Şekil 4.27.	Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (μm^2).....	107
Şekil 4.28.	S3 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü	109

Şekil 4.29.	S3 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü	110
Şekil 4.30.	S7 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü.	111
Şekil 4.31.	S7 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü	112
Şekil 4.32.	S21 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü	114
Şekil 4.33.	S21 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü	115



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi zarar görmüş olan dokuların eski morfolojik yapısı kazandırmak üzere doku onarımının gerçekleştiği, birbirini takip eden inflamatuvar ve hemostaz, proliferasyon ve remodelling (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazdan oluşan kompleks bir süreçtir (Warhi ve ark., 2022; Zahran ve ark., 2024). Bu iyileşme sürecinde büyüme faktörleri gibi hücrel etkileşimlerin olmasının yanında fibroblastik hücre göçü de iyileşmeye önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (Hoyle ve ark., 2017; Zahran ve ark., 2024). Sistemik hastalıklar devreye girdiğinde, yara iyileşmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Sağlık sistemi içerisinde iyileşmemiş yaralar ülkeler için oldukça fazla sağlık harcamalarına sebep olmaktadır (Guo ve Dipietro, 2010). Bitkisel ajanlar ile yapılan tedavi yöntemleri özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda tıbbi ilaçların yan etkilerinin fark edilmesiyle birlikte bitkisel tedavilere olan ilgi artmaktadır. Bu bitkisel ajanlar arasında yer alan ayva çekirdeğinden elde edilen musilaj, yara tedavisinde tıbbi ilaçlara alternatif olarak oldukça fazla tercih edilmektedir. Günümüze değin yapılan araştırmalar ayva çekirdeğinin yara iyileşmesinde güçlü bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Hemmati ve Mohammadian, 2000; Tamri ve ark., 2014). Elma, armut gibi meyvelerle aynı familyaya (*Rosaceae*) ait olan ayva'nın tarihi milattan öncelere dayanmaktadır ve anavatanı İran'ın kuzey ve batısı, Kafkasya'nın kuzeyi, Hazar Denizi çevresi ile Anadolu'nun kuzeyi olarak bilinmektedir (de Almeida Lopes, 2018; Şirikçi ve Gül, 2017). Dalından koparıldıktan sonra olgunlaşmaya devam eden klimaterik olarak isimlendirilen bitkilere dahil edilen ayva bu olgunlaşma sürecinde yoğun bir şekilde transpirasyon (terleme), respiration (solunum) reaksiyonları göstermesiyle beraber

Etilen de üretmektedir (Carneiro ve ark., 2015). Dalından koparılmış olan ayvanın en iyi olgunlaşma sıcaklığı 20⁰C'dir (Carmen ve ark., 2015). Ayva olgunlaşmadan önce yeşil renkli ve ince gri renkli tüylere sahiptir. Olgunlaşmasıyla beraber üzerinde bulunan tüyler dökülür ve sarımtırak bir renge dönüşür (de Almeida Lopes, 2018).

Ayva çekirdeğinin içeriğinde sitrik asit, askorbik asit, malik asit, şikimik asit ve kinik asit olmak üzere toplam 6 adet tanımlanmış organik asit bulunmaktadır (Silva ve ark., 2005). Ayva meyvesinin tohumunun kanamayı durdurucu, bağırsak hareketlerini artırıcı, antimikrobiyal, antiülseratif, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (Alonso ve ark., 2004; Al-Snafi, 2016; Fattouch ve ark., 2007; Hamauzu ve ark., 2005; Hamauzu ve ark., 2006; Tamri ve ark., 2014). Ayva dermis üzerinde yumuşatıcı bir etki göstermekle beraber bağırsak peristaltik hareketleri üzerinde düzenleyici bir etkisi ve mide rahatsızlıklarını da tedavi edici bir etki göstermektedir (Şar ve ark., 2014). Hidratlanan ayva çekirdekleri şişerek içeriğindeki biyopolymerlerin suya karışmasıyla mukuslu bir görünüme yani musilaja dönüşmektedir. Musilaj haline gelen karışım küçük çocuklarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde de alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır (Damirchian ve ark., 2024; Shah ve ark., 2024; Tamri ve ark., 2014). Ayva çekirdeği içeriğindeki bileşenlerden kafeoilkinik asitlerin antioksidan özellik göstermesinden ve fibroblastik göç aktivitesini artırıcı etkisinden dolayı yara iyileştirici etkisi bulunmaktadır (Ghafourian ve ark., 2015).

Çalışmamızda hasat zamanı Kayseri'de toplanan ayvanın çekirdeğinden elde edilen musilajın yara iyileştirici etkisi *in vitro* olarak çizik testi ve AgNOR boyaması ile *in vivo* olarak da ratlarda eksizyonel ve insizyonel yaralar oluşturularak morfolojik analiz yöntemiyle ve histopatolojik Hematoksilen&Eozin boyaması ile araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara İyileşmesinin Tarihçesi

Modern tıbbın gelişmesiyle öneminin daha iyi anlaşıldığı yara iyileşmesinin tarihi insanlık tarihi kadar eskilere dayanır. Tedavi yöntemlerine dair kanıt niteliği taşıyan kaynaklara, mağara resimleri ve eski yazıtlarda karşılaşılmaktadır. Resmedilen eski tedavi yöntemlerinin sihirbaz bir doktor tarafından yapıldığına inanılmaktadır. Medeniyetlerin pek çoğunun doğduğu Mezopotamya topraklarında, İsa'dan yaklaşık 2000 yıl önce yaşam sürmüş olan Hammurabi'ye ait kitabelerde bu tedavi yöntemlerine örnek verilebilecek eserler bulunmaktadır. Gün yüzüne çıkan kitabelerde büyü ve afsun karıştırılmış olan birçok reçete barındırmaktadır (Erdem, 1996; Uzluk, 1958).



Şekil 2.1. A. Ebers papirüslerinde yer alan şifalı bitkilerden hazırlanmış ilaç reçetelerine ait kalıntılar, (Erişim adresi: <https://aktuelarkeoloji.com.tr/kategori/arkeoloji/toprak-ana-dan-gelen-sifa>, Erişim tarihi: 03.02.2025), **B.** Eski çağlara ait duvar resimlerinde yılanlar ile yara tedavisinin resmedilmesi, (Erişim adresi: <https://nereye.com.tr/eskicagda-tip-uygulamalari-bolum-4-antik-yunan/>, Erişim tarihi: 03.02.2025), **C.** Kralın dokunuşu ve sıracalıların temsili görseli, (Erişim adresi: <https://www.5harfliiler.com/kralin-kutsal-dokunuşu-ve-asi-karsitligi/>, Erişim tarihi: 03.02.2025), **D-E.** Ebulkasım Zehravi'nin dağlama yapmak için kullandığı ve tıp dünyasına kazandırdığı cerrahi aletler, dağlamaya ait temsili resim, (Erişim adresi: http://www.davetci.com/d_biyografi/biyografi_zehravi.htm, Erişim tarihi: 03.02.2025).

Yazının icadı ile eski Mısır tarihinde de papirüslerde yer alan kapsamlı tıbbi bilgilere ulaşılmıştır. İsa'dan yaklaşık 1500 yıl önce yazıldığı tahmin edilen, 1862 yılında Ebers tarafından keşfedilmiş olan papirüsler 900 kadar reçete ihtiva etmesiyle tıp tarihi hakkında ilgi çekici bilgileri içermektedir (Şekil 2.1.A). Bu bilgilerin bir kısmı yara iyileşmesiyle ilgili olup lambalarda yakıt olarak kullanılan hint yağının müshil, yara ve yanık tedavisinde kullanıldığını aktarmaktadır. Ebers papirüslerinde yaraların ilk günü kapatılması için taze et yapıştırıldığına, iyileştirici bir etken olarak drog kullanıldığına da rastlanmaktadır (Erdem, 1996). M.Ö. 1700 yılına ait bulunan Smith papirüslerinde de 48 ayrı vakaya yer verilmiş olup bunlardan 7 tanesi yaraları ve yara tedavisini anlatmaktadır (Kazancıgil, 1979).

Eski çağlarda hastaları tedavi eden kişilerin sihirbaz olarak görülmesi ve tedavinin büyüyle ilişkilendirilmesine karşın, antik Grek tarihinde tıp bir büyü sanatı olarak görülmeyerek gerçek değerine ulaşmıştır. İsa'dan 1200 yıl önce yaşam sürmüş, adına tapınak inşa edilen ve öldükten sonra tanrılaştırılmış olan kahin Aesculapius ile başlayan tıp alanındaki bu ilerleme Hippocrates ile devam etmiştir. Bergama da dahil olmak üzere birçok şehirde bulunan tapınaklarda mabed uykusu denilen bir tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bu yöntemde tapınakta bulunan zehirsiz yılanların hastaların yaralarını yalayarak iyileştirdiğine inanılmaktaydı (Şekil 2.1.B)(Erdem, 1996; Uzluk, 1958).

19. yy'a kadar okullarda ders kitabı olarak okutulan "Aforizma" tıbbın babası olarak bilinen Hippocrates tarafından yazılmış bir eserdir. Hippocrates'in Aforizma'larına göre ilaç ile tedavi edilemeyen yaraların cerrahi müdahale ile, cerrahi ile iyileştirilemeyenlerin ise yaraların koterizasyon yöntemiyle tedavi edildiği, ancak bu yöntemlerin de sonuç vermediği durumların tedavi edilemeyen marazlar olarak kabul edildiği bildirilmiştir. Hippocrates bunun dışında yara tedavisinde katran (goudron) kullanımının antiseptiği sağladığını bildirmiştir. Yara iyileşmesinin sınıflandırılmasında günümüzde halen kullanılmakta olan primer ve sekonder yara iyileşmesi de Hippocrates tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra kontamine olmuş yaraların tedavisinde balın iyileştirici etkisinden faydalandığı bilinmektedir (Erdem, 1996).

Antik roma tarihine bakıldığında da tıp tarihinde Celsus tarafından yazılmış "De Re Medicina" isimli eserde yara iyileşmesine dair bilgiler bulunmaktadır. Celsus'un 5.

kitabında yara iyileşmesi hakkında tıbbi bilgiler aktarılmaktadır. Eserde doğada bulunan zambak, güherçile, safran ve susam ile anestezinin sağlandığına yönelik bilgiler mevcuttur (Erdem, 1996; Uzluk, 1958).

Bergamalı hekim Galien (MS 131-200) yara iyileşmesinde bilinenin aksine cerahat ve irin oluşumunun yara iyileşmesinde önemli bir kriter olduğunu savunarak tıbbın ilerlemesini geciktirecek bir hamle yapmıştır. Galein'in görüşü kaynar yağ kullanmak yerine pansuman kullanımının yaygınlaşmasına teşvik edecek A. Pare'ye kadar devam etmiştir (Erdem, 1996; Uzluk, 1958).

Eski çağlarda yarayı iyileştirdiği düşünülen tanrılaştırılmış kralların şifa verici olduklarına inanılırdı. Orta çağda da bu durum devam etmiş olup, boyunlarında yarası olan sıracalılara dokunuşla iyileştirdiği için Kral hastalığı (The King's Evil and the Royal Touche) denilmiştir (Şekil 2.1.C). Hastalığın iyileşebilmesi için kral dokunuşu olması gerektiği bilinmektedir. Kral hastalığını ilk tedavi eden ise Fransız kralı Clovis (MS 496) olmuştur (Erdem, 1996; Poulet, 1980).

İtalya'nın Salerno kentinde MS 8. ve 9. yüzyıllarda ilk tıp merkezi kurulmuş olup, zührevi hastalıklar civalı merhemler ile tedavi edilmeye çalışılmıştır. Salerno tıp merkezinde Theodoric de Luca (MS 105-1298) antisepsi ve asepsinin yara iyileşmesindeki önemini cerahat teşekkülünün kaldırılıp, şaraba batırılan pansuman ile tedavi ederek açıklamaya çalışmıştır (Erdem, 1996; Uzluk, 1958).

Tıp tarihindeki gelişme incelendiğinde 17. yy'ın bilimsel deneyimlerin arttığı bir dönem olduğu, 18. yy'da ise pratik ve teorik ilerlemenin sürdüğü görülmektedir. 19. yy ise modern tıbbın doğuşu olarak kabul edilmiştir. Bu dönemde birçok hastalığın tanı ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmiş, enfeksiyon hastalıkları, kemoterapi ve bağışıklık sistemi ile ilgili rahatsızlıkların tedavi olanakları önemli ölçüde artmıştır (Erdem, 1996).

Tarih boyunca yara iyileşmesi ve yara bakımı kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. Pek çok hekim komplikasyon gelişmeden yaranın iyileştirilmesini sağlamayı amaçlamış ve bu doğrultuda çeşitli çalışmalar yürütmüştür. Ancak yara dokusunun iyileşme sürecinde biyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Martin, 1997). Hâlihazırda günümüzde doku veya organ kaybı sonucunda tedavinin seyrinin başarısızlığa gitmesi sağlık hizmetlerinin en önemli sorunudur (Zhang ve Michniak-

Kohn, 2012). Yaranın erken ya da geç şekillenmesi ve yarada bir takım komplikasyonlar görülmesi yüksek morbidite ve mortalite'ye sebep olabilmektedir. Geçmişten günümüze kadar yapılan tedavi yöntemlerinde de asıl amaç iyileşmenin olabildiğince hızlı bir şekilde olmasını sağlamak üzerine olmuştur (Velnar ve ark., 2009).

2.2. Yara İyileşmesinde Türk Tarihi

Türk tıp tarihinde İslam tababeti incelendiğinde 2 ayrı dönemden geçildiği görülmektedir. Bunlardan birisi başka eserlerin tercümesinin yapıldığı tercüme dönemi (750-900) iken diğeri de telif dönemidir (11. yy'a kadar uzanmakta)(Erdem, 1996; Ünver, 1943).

Tercüme döneminde Fas, Hint, Yunan dillerinde ki eserler Arapça'ya çevrilmiştir. İslam tababetinde geleneksel tedavi yöntemlerine peygamber hadisleri de eklenerek yeni metotlar kazandırılmıştır. Bu dönemlerde Hippocrates, Galien, Dioscorides'in eserleri tercüme edilmiştir (Erdem, 1996; Ünver, 1943).

Telif döneminde ise 11. yy'a kadar birçok bilim insanı kişisel tecrübelerini paylaştığı eserleri bilim dünyasına kazandırmışlardır. Ebu Nasır Farabi (872-950), Horasan'lı Razi (584-932), Ebureyhan-i Biruni (971-1048) ve Buhara'lı İbni Sina (930-1037) bu dönemde birçok eser kaleme almışlardır (Atabek, 1977; Erdem, 1996).

Uzun yıllar birçok mektepte ders kitabı olarak okutulmuş İbni Sina'nın meşhur kitabı "El kanun fi't-tıp" olup kitabın 3. bölümü deri ve zührevi hastalıklar hakkında ilginç yazılar barındırmaktadır. 2. bölümü ise aynı dönemde hastalık tedavisi için kullanılan 760 kadar ilacın listesini içermektedir (Atabek, 1977; Erdem, 1996).

Malazgirt zaferinden sonra Selçuklu Türkleri döneminde de Anadolu'da birçok hastane ve leprazöriler açılmıştır. Osmanlı Devleti zamanında da bu yapılar korunmuş ve sayısı artırılmıştır. Tıbbi olarak Osmanlılar zamanında yapılan önemli değişikliklerden birisi de tıp dilinin Arapça'dan Türkçe'ye çevrilmesidir. Bu dönemde yazılan eserler ya doğrudan Türkçe yazılmaktadır, ya da Türkçe'ye çevrilmektedir. Dönemin ünlü hekimlerinden Şerafettin Sabuncuoğlu Ebulkasım Zehravi'ye ait olan "El Tasrif" adlı eserinin küçük cerrahi girişimlere ait olan kısmını Türkçe'ye çevirerek "Cerrahat-ül Haniye" adlı eseri kaleme almıştır. Kanamanın durdurulmasında kullanılan dağlama

aletini (Şekil 2.1.E) de Ebulkasım Zehravi üzerinde çalışıp geliştirerek tıp dünyasına kazandırmıştır (Şekil 2.1.D)(Atabek, 1977; Erdem, 1996).

15. yy'da cerrah İbrahim Bin Abdullah tarafından yazılmış olan ‘‘Alaim-i cerrahin’’ isimli eser ‘‘Frenk Uyuzu’’ olarak biline frengi hastalığının da tedavisini Türkçe anlatan Türkçe monografilerden biridir. Eserin 1. bölümünde taze yaralar ve bunların tedavilerine yer verilirken, 7. bölüm ise apselerin tedavilerini açıklamaktadır. Eserde 14. bölümde yakılardan, 15. bölümünde ise tedavi için kullanılan merhemlerden bahsedilmektedir (Erdem, 1996; Yıldırım, 1986).

Yara iyileşmesiyle ilgili olarak 16.yy'da Osmanlı hekimleri tarafından yaraya katran uygulanmasının sıklıkla tercih edildiği bildirilmiştir. İncibar kökünün yaraların tedavisinde, sığırdili kuyruğunun yakı şeklinde kullanıldığını bilinmektedir. 17. yy'da Salih Bin Nasrullah eserinde kantaron'un kaynatılıp içildiğinde öksürüğe iyi geldiğini, yaralara sürüldüğünde iyileştirdiği yazılmıştır. Sirke ile yapılan yakıların cerahate iyi geldiği şeklinde bilgilere eserinde yer vermiştir. İlk Türk kodeksi olarak bilinen Düstur al Edviye (1874) ve Şerafettin Mağmumi'nin ‘‘Kamus-u Tıbbi’’ isimli eserinde yara tedavisine yönelik yazılar bulunmaktadır. Modern anlamda yazılmış ilk anatomi kitabı ‘‘ Mir’atü'l Ebdân Fi Teşrih-i Aza’i'l-i İnsan’’ eserinin yazarı Şanizade Mehmet Atâullah Efendi (19.yy) acı baklanın çibanlara karşı tedavide cataplasme ve pommade olarak kullanıldığını bildirmiştir (Erdem, 1996; Turamanlar, 2023)

18.yy'da yaşamış doktor Suphizade Abdülaziz Efendi Herman Boerhaave'nin Latince olarak kaleme alınmış ‘‘Aphorismalar’’ kitabını Türkçeye çevrilmiş iyi bir eser olma özelliği taşımaktadır. Eserin 2. makalesi yaralar hakkında bilgiler aktarmakta olup 15 bab şeklinde yazılmıştır. Bu bablardan 9. bab abseler, 11. bab gangren ve sifilize, 12. bab ise yanıklarla ilgili bilgiler içermektedir (Atabek, 1977; Erdem, 1996).

19.yy'da sıhhi müdahalelerin önemi daha iyi anlaşılmış olup Topkapı, Dolmabahçe ve Yıldız saraylarında ilaç temini için eczaneler kurulmuştur. Yine bu dönemde hastane daireleri de kurulmuş olup hekimlerin hasta kontrolleri sırasında yanında eczacıları ve hasta bakıcılarla birlikte gezdikleri bilinmektedir. Hastalıklara ve yaralara yerinde ve zamanında müdahaleye bu şekilde imkân tanındığı anlaşılmıştır (Bütün, 1986; Erdem, 1996).

2.3. Yara İyileşmesi ve Yara İyileşme Evreleri

Geçirilen bir travma, operasyonel girişim gibi durumlar sonucunda dokunun morfolojik olarak özelliğini kaybetmesi, fonksiyonelliğini yitirmesine yara denir (Çaycı, 2022; Yılmaz, 2022). Organizmada gözle görülebilen ya da görülemeyen değişimler ile meydana gelen doku ve yapı bütünlüğünün bozulması sonucu belirli iyileşme safhaları ile vücudun bu duruma verdiği cevaplara da yara iyileşmesi denir (Aydın, 2017; Gantwerker ve Hom, 2012; Kaya, 2020). Dokuda meydana gelen fiziksel değişim, bulunduğu bölgeye ve yapının yırtılabilirliğine göre farklılık gösterebilmektedir (Gültekin ve Koç, 2015; Yılmaz, 2022). Deride meydana gelen bir yaralanma dokuya hafif zarar verebilirken, iç organlar üzerinde meydana gelen bir yaralanma dokuyu daha fazla etkileyebilmektedir. Kas, tendon, damar, sinir yaralanmalarının yanı sıra daha sağlam olup kırık gözlendiği zaman kesici bir forma dönüşen kemik gibi yapılarda meydana gelen yaralanmalar komşu diğer yapıları da etkileyebilmektedirler. Yaranın iyileşmesinde doku bütünlüğünün tekrardan sağlanması oldukça önemlidir. Yaralanma sonucunda meydana gelen hasarın nasıl oluştuğundan bağımsız dokunun hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak özelliklerini kazanması süreci oldukça karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Yaralanmış dokuda bütünlük sağlanması, aynı zamanda vücudun sıvı kaybını en aza indirmek iyileşmenin bir parçasıdır (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Yılmaz, 2022). Bu süreçte yaralı dokuda meydana gelen değişikliklerin takibini sağlayacak yara iyileşme fazları tanımlanmıştır (Çelikkol, 2015).

2.4. Yaraların Sınıflandırılması

Yara iyileşmesi farklı immünolojik ve biyolojik aşamaları içeren ve birbirleriyle ilişkili olan karmaşık bir süreçtir (Broughton, 2006). Bir yaranın farklı kısımlarının iyileşmesi değişik süreçlerde gözlenebilir (Velnar ve ark., 2009). Farklı patolojiler sonucunda oluşan yaralar çeşitli kriterlere göre değerlendirilerek sınıflandırılmıştır (Can, 2021). İyileşme sürecine ve yara alanının kapanmasına göre akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır.

2.4.1. Akut yaralar

Operasyonel girişimler, travmatik bir duruma bağlı ya da patolojik ve iskemik olaylar sonucu oluşan yaralardır (Çelik, 2022). Dokunun morfolojisine bağlı olarak fonksiyonelliği devam edecek şekilde düzenli ve zamanında görülen iyileşme türü

olarak da tabir edilebilmektedir. Akut yaralarda süreç ekseriyetle 5 ile 10 gün arasında değişkenlik göstermekle beraber iyileşme süreci 30 günü bulabilmektedir (Can, 2021; Velnar ve ark., 2009).

2.4.2. Kronik yaralar

Dokunun genel anatomisi ve fonksiyonelliğindeki bozulmaların yara iyileşmesi sırasında düzensiz olmadığı, dokunun zamanında onarımının görülmediği, yaranın sürecini takiben 8 hafta içinde iyileşmeyen yaralar olarak tanımlanmaktadır (Can, 2021; Çelik, 2022). Değişik sebeplere bağlı olarak görülen kronik yaraların (metabolik rahatsızlıklar, immün bağışıklık rahatsızlıkları, genel dolaşım problemleri vb.) iyileşme süresi birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişebilmektedir (Can, 2021; Han ve Ceilley, 2017; Lazarus ve ark., 1994; Velnar ve ark., 2009;).

Deri bütünlüğünün bozulmasına göre yaralar açık yara ve kapalı yara olarak ikiye ayrılmaktadır (Kaygısız, 2021).

2.4.3. Açık yara

Kesik, yırtık, sıyrık, yanık gibi durumlar sonucunda deri bütünlüğünün bozulması sonucu görülen yaralardır. Yara dudaklarının birbirinden ayrı olmasından dolayı çeşitli mikroorganizmaların çoğalmasına olanak tanıyabilen yaralardır (Kaygısız, 2021).

2.4.4. Kapalı yara

Geçirilen bir travma sonucunda yara alanında deri bütünlüğünün bozulmadığı ancak deri altında koagülasyona bağlı olarak peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde görülen hematom yaralarıdır (Kaygısız, 2021).

Yaralı bölgenin kontaminasyon durumuna göre yaralar temiz yaralar ve enfekte yaralar olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.4.5. Temiz yaralar

Yara bölgesinde herhangi bir enfeksiyon gözlenmeyen ve normal yara iyileşmesinin devam ettiği yaralardır (Kaygısız, 2021).

2.4.6. Enfekte yaralar

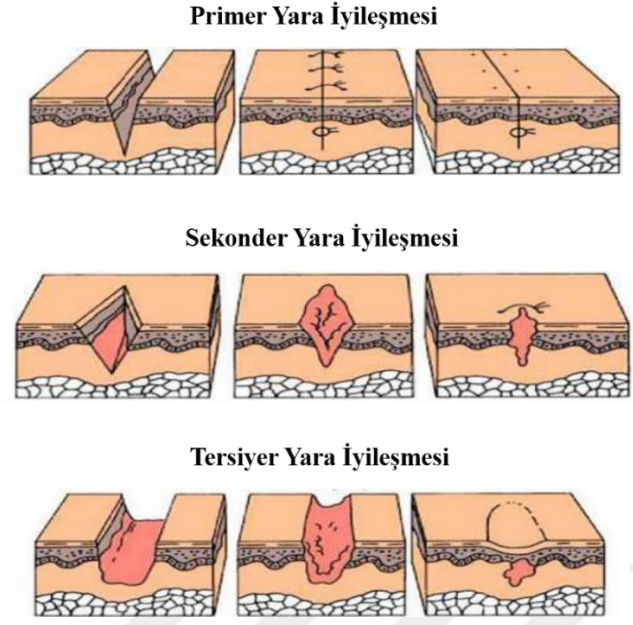
Yara bölgesinde gözlenen inflamasyon sonucunda iyileşmenin geç kaldığı mikroorganizmalar tarafından enfekte olmuş yaralardır (Kaygısız, 2021).

2.5. Yara İyileşmelerinin Sınıflandırılması

Yara tipinin onarım sürecine ve yara kenarlarının birbirine olan uzaklığına bağlı iyileşmesine göre primer (birincil), gecikmiş primer, sekonder (ikincil), kabuk altı, tersiyer iyileşme ve anormal granülasyon veya sikatrizasyon olarak yara iyileşmesi gruplandırılabilir (Çelik, 2022).

2.5.1. Primer (birincil) iyileşme

Operasyonel cerrahi girişimlerden kaynaklı insizyon yarası veya laserasyon sonucu oluşan yaralı dokudaki iyileşme türüdür. Primer yara iyileşmesinde yara kenarlarının cerrahi ekipmanlar yardımı ile 12-24 saat içerisinde birleştirilmesi ile iyileşme gözlenmektedir (Şekil 2.2)(Çelik, 2022). Primer iyileşmenin tam anlamıyla tamamlanabilmesi için yara dudaklarının bir araya getirilmesi, yara bölgesinin hijyen ve asepsisinin sağlanmış olması, doku kaybının olmaması ya da gözardı edilebilecek şekilde minimal olması gerekmektedir. Yaranın iyileşmesi için uygun şartlar sağlandıktan sonra vaskülarizasyon ve eksuda artışı ile birlikte ortalama yedi gün içerisinde doku direnç kazanmaktadır. Şayet uygun şartlar sağlanmaz ise gecikmiş primer iyileşme gözlenir. Yara iyileşme sürecinin aşamaları arasında gözlenen uyum tam olduğu zaman primer iyileşme tamamlanır (Can, 2021; Çelik, 2021; Enoch ve Leaper, 2008).



Şekil 2.2. Primer, sekonder, tersiyer (gecikmiş primer) yara iyileşmesi (Çelikkol, 2015)

2.5.2. Gecikmiş primer iyileşme

Kötü iyileşme olmuş ya da kontamine olmuş yara dokusunun birkaç gün açık kalmasından sonra gözlenen iyileşmedir (Şekil 2.2). Primer iyileşme şartlarının sağlanamadığı durumlarda gecikmiş prime iyileşme gözlenmektedir. Ortalama 3 ile 4 gün sonra fagositoz hücreleri yaralı bölgeye lokalize olurlar ve kontaminasyona sebep olan hücreleri yok ederek, iyileşme sağlanır (Enoch ve Leaper, 2008).

2.5.3. Sekonder iyileşme

Doku kaybının fazla olduğu yaralanmalarda meydana gelen iyileşmedir (Şekil 2.2). Sekonder yara iyileşmesinde yara kenarlarının birleşmesi için dışarıdan bir müdahale olmadığı gibi yara kenarları reepitelizasyon ve kontraksiyon ile kapanmaktadır (Çelik, 2022). Epitel dokunun rejenerasyonu dokunun eski anatomisini geri getirmeye tek başına yeterli olmamaktadır. Yara kenarından granülasyon dokusunun içe doğru büyümesi ve ekstrasellüler matriksin birikmesi iyileşme sürecinde gözlenir ve yara kontraksiyonunu takip eden epitelizasyon ile tam kapanma gözlenir. Yara alanının boyutuna bağlı olarak cilt eski anatomisini kazanmak üzere yara alanını küçülterek iyileşme yönünde yanıt verir. Fibroblast ve düz kas hücrelerinin yapısal özelliklerini içeren myofibroblast hücrelerinin bu iyileşmede rol aldığı düşünülmektedir. Bu hücreler yaralanma sonrasında ortalama 3 gün sonra görevlerini yapmaya başlarlar. 10. ve 20.

günler arasında sayıları en yüksek seviyeye ulaşır. Sekonder iyileşmede süreç uzun olup, eklem kontraktürü ve hareket kısıtlılığına sebep olabilmektedir (Enoch ve Leaper, 2008).

2.5.4. Tersiyer iyileşme

Gecikmiş primer iyileşmeye benzeyen ve açık kalmış yara dokunun birkaç gün sonra enfeksiyona sebep olmaması için kapatıldığı yara iyileşmesidir (Şekil 2.2). Tersiyer yara iyileşmesi kontamine yaralarda meydana gelmektedir. Kontaminasyon gözlenmiş tekrarlayan yaralarda debridman tedavisi yapıldıktan sonra granülasyon dokusu oluşumuyla beraber ortalama 5 ile 7 gün kadar temizlenmiş yara sekonder iyileşmeye bırakılmaktadır. Granülasyon oluşumu istenilen seviyeye geldiğinde debridmanlar ve antibiyotikler ile yara tedavi edilerek sonraki süreçte kapatmak için sütur, doku grefti veya flep uygulamasının da takip ettiği yöntemler izlenmektedir (Çelik, 2022; Çelikkol, 2015).

2.5.5. Karışık iyileşme

Primer ve sekonder iyileşmenin bir arada görüldüğü iyileşme türüdür. Yaranın bazı bölgelerinde primer iyileşme gözlenirken bazı bölgelerinde granülasyon dokusu oluşarak sekonder iyileşme görülmektedir (Can, 2021; Samsar ve Akın, 2003).

2.5.6. Kabuk altı iyileşme

Yara bölgesinde yer alan kabuk altında görülen yüzeyel bir iyileşme türüdür. Yara üzerindeki eksuda kuruyarak bir kabuk şekline döndükten sonra sikatrizasyon bu kabuk yapı altında gözlenmektedir (Can, 2021).

2.5.7. Anormal granülasyon veya sikatrizasyon

Çeşitli faktörlerden kaynaklı primer yara iyileşmesinin görülmediği doku kaybının fazla olduğu yaralarda gözlenen iyileşme türüdür. Genellikle hiperplazik doku şeklinde görülen anormal granülasyon iyileşmesinde bazen de hipoplazik iyileşme görülebilmektedir. İyileşme sırasında belirli bir kaideye uymayarak gözlenen bu yara iyileşmesinde düzensiz ve çıkıntılarla karakterize bir büyüme gözlenebilmektedir (Can, 2021).

Yara iyileşmesi temelde birbirinden ayrı fizyolojik olayların gerçekleştiği, birbiriyle süreç olarak iç içe girmiş üç ayrı fazdan oluşmaktadır (Çelikkol, 2015; Nursal, 1999).

Bu fazlar;

1- İnflamatuar (eksüdatif) ve Hemostaz faz

2-Proliferasyon fazı

3-Yeniden şekillenme fazı (Remodelling)(Şekil 2.3)(Çelik, 2022; Çelikkol, 2015; Nursal, 1999)



Şekil 2.3. Yara iyileşmesinin fazları

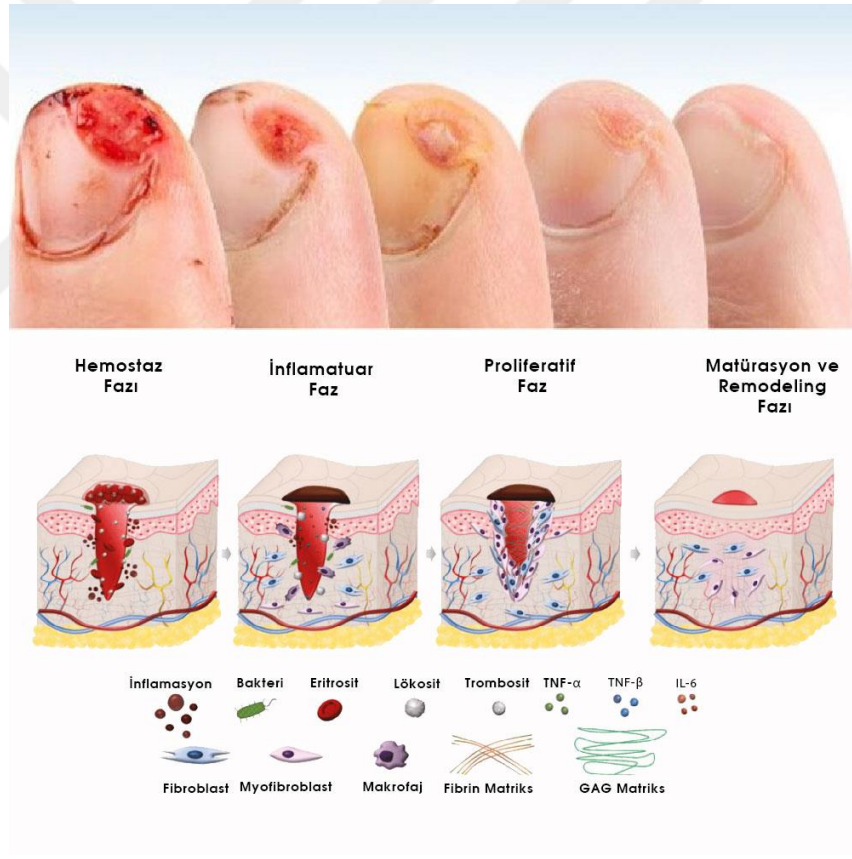
2.6. Yara İyileşme Fazları

2.6.1. İnflamatuar (Eksüdatif) ve Hemostaz Faz

2.6.1.1. Hemostaz fazı

Yara iyileşmesinin ilk fazı olup yaralanmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.4)(Ellis ve ark., 2018). Yara iyileşmesinde hemostaz fazında granülositlerin, trombositlerin ve makrofaj hücrelerinin aktif olduğu farklı dönemler bulunmaktadır (Arslan, 2003; Kuba, 2017). Oluşan bir travma sonrasında ilk olarak yara alanında koagülasyon gözlenir. Yaralı alanda kanama sonrasında trombositler damardaki trombojenik endotele göç ederler. Damarlarda gözlenen vazokonstriksiyon ile beraber yara alanında tıkaç oluştururlar (Clemetson, 2012; Witte ve Barbul, 1997). Yaralanma sonrasında gözlenen geçici vazokonstriksiyon 5 ile 10 dakika arasında sürmektedir

(Erbil, 2002; Kuba, 2017). Trombositler aynı zamanda bir takım mediyatörlerin (Fibrinojen, bradikinin, fibronektin, histamin, serotonin, prostaglandin, PDGF, FGF, IGF-1, TGF- β , EGF vb.) salınımı sağlanarak inflamasyon sürecine de yardımcı olmaktadır. Trombositlerin yardımıyla yaralı bölgeye gelen inflamatuvar hücreler (makrofaj, nötrofil) ölü doku, debris ve kontamine olduysa bakteriyel unsurları (kontamine olan bir yara ise) fagosite ederek etki gösterirler. Doku hasarına bağlı olarak hegamman faktör (Faktör 12) trombositlerle temas sağlayıp aktifleşerek koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Protrombinden trombin oluşumu gerçekleşir, ortaya çıkan trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesinde görev almaktadır. Fibrin ise vazokonstriksiyona sebep olup yara alanındaki hemostaz ve inflamasyonu tetikleyici bir rol üstlenmektedir (Kaygısız, 2021).



Şekil 2.4. Yara iyileşmesinde iyileşme fazlarının temsili resmi (Erişim adresi: <https://www.acilcalisanlari.com/yara-iyilesmesi.html>, Erişim tarihi: 03.02.2025)

2.6.1.2. İnflamasyon fazı

Kapiller geçirgenliğin artışı ile oluşan yara alanına nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin gelmesi sonucunda yara iyileşmesinin inflamasyon fazı başlar ve yaranın durumuna bağlı iyileşmenin bu fazı ortalama 3 ile 5 gün arasında sürmektedir (Şekil 2.4)(Bazin ve Pelettier, 1973; Ellis ve ark., 2018; Engin, 1996; Irvin ve Stoddard, 1997; Kuba, 2017). Bu ajanlardan yara bölgesine ilk gelen nötrofiller olup trombosit ve lökositlerin yardımıyla IL1, IL-6, tümör nekroz faktörler salınıp yara iyileşmesinde inflamatuvar fazın başlaması için uyarı yaparlar (Reinke ve Sorg, 2012). Nötrofiller yara bölgesine geldiğinde herhangi bir inflamasyon gözlenmezse ortalama 2 ile 5 gün kadar yara alanında kalırlar (Gantwerker ve Hom, 2012; Reinke ve Sorg, 2012). Nötrofil hücrelerinin temel görevi proteaz 'ın salınımı ile hasarlı dokunun ve yara bölgesinde bulunan bakterilerin fagosit edilmesidir. Nötrofiller yaralanmadan sonra ortalama 1 ile 2 gün sonra bölgede en yoğun sayıda bulunurlar (Arslan 2003; Erbil, 2002; Kuba, 2017). Yara iyileşmesinin en önemli elemanlarından biri olan makrofaj hücreleri ise nötrofillerden kısa bir süre sonra yara bölgesine gelirler ve ortalama 48 saat sonra yaraya müdahale ederler (Ellis ve ark., 2018; Gantwerker ve Hom, 2012; Schwacha ve ark., 2010). Yaralanmanın oluşumundan ortalama 2 ile 3 gün sonra yaralı bölgede sayısı artış göstermektedir (Engin, 1996; Hunt ve Goodson, 1991; Kuba, 2017) . Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı süresince yara bölgesinde fonksiyon göstermektedirler. Nekroze olmuş doku ve bakteriyel oluşumların fagosit edilmesi sırasında makrofaj hücrelerinin görevleri oldukça önemlidir (Kaygısız, 2021). Makrofaj hücreleri yara iyileşmesinde inflamasyon fazından proliferasyon fazına geçişte fonksiyon gösterdiği gibi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınmasında da rol aldığı bilinmektedir. Bu faktörlerin yardımıyla ve keratinositler ile yeni doku matriksinin sentezlenmesi anjiyogenezin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu durum fibroblast hücrelerin yara bölgesinde artırılmasına ve sentezine de yardım etmektedir (Gosain ve DiPietro, 2004). Yara dokusunda artan sayıda makrofaj hücrelerinin varlığı iyileşme sürecinin inflamatuvar fazdan proliferasyon fazına geçtiğine işaret etmektedir (Mosser ve Edwards, 2008). Temelde inflamasyon fazı iki safhadan oluşmaktadır. Bunlardan birisi erken safha olup 1 ile 2 gün arasında gerçekleşmektedir. Erken safhada bakterilerin yok edilmesi, apoptotik hücre ve debrisin atılımını sağlayan komplemanlar, makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonundan da sorumludurlar. Geç safhasında ise monositlerin

makrofajlara dönüşümü gerçekleşmektedir. TGF- α salınımı erken safhada nötrofillerden gerçekleşirken geç safhada ise makrofajlardan gerçekleşmektedir (Kaygısız, 2021).

2.6.2. Proliferasyon Fazı

Yara iyileşmesinde fibroblast hücre göçü, epitel ve endotel hücrelerinin hâkimiyetinde olan bir faz olup yaralanmadan ortalama 2 ile 3 gün sonra başlayıp 21 güne kadar devam eder (Şekil 2.4)(Arslan, 2003; Erbil, 2002; Kuba, 2017; Mokreş, 2022). Yaralanmış bölgedeki eksudada yer alan büyüme faktörleri hasarlı ve doku kaybı yaşanan bölgenin iyileşmesi için fibroblastların ve keratinositlerin göç etmesinde fonksiyon üstlenmektedirler. Literatürde epitel dokunun kalınlaşması ve bazal hücrelerin artışı sağlayan migrasyon fazı (göç fazı) olarak bir faz daha tanımlanabilmektedir (Kumar ve ark., 2024). Fibroblast hücrelerinin rolü proliferasyon fazında çok önemlidir. Fibroblastlar bağ dokusunun temel yapı bileşenlerinden elastin, kollajen, retikülün sentezine yardım etmektedirler. Böylelikle proteoglikan oluşumunu sağlayıp yara dokusunun onarımını sağlamaktadırlar (Lerman ve ark., 2003). Makrofajlar tarafından salgılanan TGF yaralanmanın ortalama 3. gününde fibroblastik hücre göçünü artırmaktadır. Hücre göçü ile birlikte yara iyileşmesinde proliferatif süreç başlamış olmaktadır. Makrofaj hücrelerinin bir diğer görevi yardımcı bazı mediyatörlerin ve büyüme faktörlerinin yardımı ile yeniden damarlanmanın sağlanmasıdır. Bu sürecin daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde fibroblast hücrelerinin proliferasyonu (migrasyon), anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşması, kollajen sentezi, protüzyon, traksiyon, epitelizasyon ve adhezyon olarak alt başlıklar yer almaktadır (Borkar ve ark., 2015; Clark, 1996; Mokreş, 2022; Velnar ve ark., 2009). Fibroblast hücrelerin proliferasyonu sırasında fibroblastlar ve myofibroblastların uyarılması gerçekleşmektedir. Kollajen sentezi ise fibroblast hücreler tarafından uyarılmış olan kollajenler yara alanında tüm dokuya bütünlük ve güç kazandırdığı bir aşama olarak kaydedilmiştir. Anjiyogenez ile yeni kan damarlarının oluşması gözlenmektedir (Singer ve Clark, 1999; Velnar ve ark., 2009). Yeni damar oluşumu ekstrasellüler matriks ve bazal membranın bozulması ile beraberinde mitoz ve endotel hücrelerin olgunlaşmasını gerektirmektedir. FGF ve vasküler büyüme faktörünün anjiyogenezin düzenlenmesinde görev aldığına inanılmaktadır (Harper ve McNought, 2014; Mercandetti 2017).

Yara dokusunun iyileşmesi sürecinde, tüm aşamalarda besin ve oksijen ihtiyacının yeterince karşılanması iyileşmenin tüm aşamalarında oldukça önemlidir. Özellikle protüzyon aşamasında ise yara iyileşmesi sırasında hücre iskeletleri arasında hücre-hücre bağlantıları ile hücreye mekanik destek sağlanmaktadır. Aktin ağı düzenlemesi ile hücrede çıkıntılı bir yapı oluşur. Adhezyonda ise katı bir substrata yapışması hücre göçünde etken bir faktördür. Buna ise hücre hareketliliği için gerekli olan integrinler aracılık yapmaktadır. İlk yaralanmadan sonraki saatler içinde başlayan epitelizasyonda ise yaralı doku üzerinde hücre tabakası oluşmaktadır. Epitel dokusundaki artışa mitoz aktivitesindeki artış eşlik eder ve ilerleyen süreçte epitel dokular bir araya gelene kadar süreç devamlılık gösterir (Singer ve Clark, 1999; Velnar ve ark., 2009). Hücre tabakası epitelizasyonda yarayı kaplar ve alttaki matrikse tutunana kadar devam eder (Harper ve McNought, 2014). Fibroblast hücre göçünde en etkili olan faktör kemotraktan özelliği bulunan TGF olup, yaralanmadan yaklaşık 72 saat sonra TGF'in etkisiyle fibroblast hücreler oluşmaya başlar ve ortalama 7. günde yaralı bölgede baskın bir hale gelirler. Proliferasyon fazında fibroblast hücrelerin fonksiyon göstermesi için elzem olan unsur yeterli oksijenin sağlanmasıdır. Yeterli oksijen varlığında fibroblast hücreleri yara iyileşmesinde gerekli olan glikoaminoglikanlar ile kollajen yapıların sentezlenmesinde rol alırlar (Clark, 1996; Mokreş, 2022).

2.6.3. Yeniden şekillenme fazı (Remodelling)

Yara iyileşmesinin önemli ve son aşaması olan bu faz yaralanmadan yaklaşık 2 ile 3 hafta sonra başlar ve yara alanının büyüklüğüne bağlı olarak iyileşme 1 ile 2 yıla kadar sürebilmektedir (Şekil 2.4). Bu fazın temel amacı ekstraselüler matriksin, kollajen ve elastik liflerin yeniden düzenlenip, bozularak tekrar sentezlenmesi yoluyla iyileşmede en fazla gerilme mukavemetine ulaşılmasıdır. Tamamen olgunlaşmış olan yara dokusunun yaralanma öncesindeki mukavemet kuvvetinin yaralanmanın 3. ayında % 50'sine, iyileşme sonunda %80'ine dönebilmektedir (Ellis ve ark., 2018; Gonzalez ve ark., 2016; Harper ve ark., 2014; Witte ve Barbul, 1997). Remodelling fazında görevli olan hücreler makrofajlar ve fibroblastlardır. Bu fazda myofibroblastlar mekanik mukavemet ve TGF- β sinyaliyle bir cevap olarak yara kapanmasından sorumludurlar. Myofibriller barındırdıkları düz kas aktini ile yara dokusunda oluşan kasılma kuvvetini üretmektedirler. Kollajenlerin oluşumu ve yara dudaklarının kasılmasına ek olarak granülasyon dokusu oluşumuyla beraber kollajen yıkımında da görev alması ile

remodelling fazına katkı sağlamaktadır. Kollajenlerin çapraz bağlanarak yeniden şekillenmesinde aldıkları rol yaralanma sürecini takiben 5 gün sonra en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (Strodtbeck, 2001).

Yara kontraksiyonlarından sorumlu olan hücreler fibroblast hücreleri olup primer ve sekonder iyileşme sürecinin kontrolü bu şekilde sağlanmaktadır. Yara kontraksiyonları için iki teori yer almaktadır. Birincisi myofibroblastların yara dudaklarının kapanmasından direkt sorumlu olduğu yönünde iken ikinci teori ise tüm fibroblastların göçünün matriksin yeniden düzenlenmesinde dolaylı olarak rol aldığı yönündedir. Myofibroblastların hücre iskeleti yapısı normal fibroblastlardan daha farklıdır. Stres lifleri olarak isimlendirilen a-düz kas aktinini bulundurmaktadırlar. Bu düz a-düz kas aktini iyileşmenin yaklaşık 6. gününe kadar görülmezken sonraki 15 gün boyunca yavaş yavaş belirginleşerek görülmeye başlar. Yaklaşık 4 hafta sonra ise hücre apoptozuna bağlı olarak kaybolduğuna inanılmaktadır (Witte ve Barbul, 1997). Literatürde myofibroblastların remodelling (yeniden şekillenme) fazı sonunda apoptoza uğradığı şeklinde görüş yer almaktadır (Strodtbeck, 2001). Yapılan yeni çalışmalarda myofibroblastların bu faz sonunda yara dokusu altındaki adipoz dokuya farklılaştığı ve deri altı yağ dokusunu da yenileyebildiği gösterilmiştir (Ellis ve ark., 2018). Harabiyete uğramış olan dokunun remodelling fazı sonucunda tekrardan yaralanma öncesi doku formuna yaklaşması beklenmektedir. Tip I kollajen tip III kollajen olarak değişir (Briman-Wiksmann ve ark., 2007; Gonzalez ve ark., 2016; Harper ve ark., 2014). Granülasyon dokusu olgun bağ dokusuna (yara izine) dönüşür (Ellis ve ark., 2018; Strodtbeck, 2001;). Yara iyileştikçe damarlanma seviyesi azalır ve hasarlanmış doku kırmızı renkten önce pembeye sonra da griye doğru değişim gösterir (Harper ve ark., 2014)

2.7. Yara İyileşmesinde Klinikte Uygulanan Tedaviler ve Tedavi Edici Ajanlar

Yaralarda klinik olarak günümüzde en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden birisi povidon iyot yardımı ile yara alanının asepsisinin sağlanmasıdır. Povidon iyot aynı zamanda yaranın enfekte olmasını da engellemektedir. Pansuman ile yara dokuda hasarın artışının engellenmesi, yaranın kurummasının önüne geçilmesi amaçlandığı gibi oksijen geçirgenliğinin yüksek olup antialerjik özellikte olması, doku ile uyumsuzluğunun olmaması da beklenmektedir. Dolayısı ile yara iyileşmesinde belirli

zaman aralıkları ile yaranın temizlenmesi, povidon iyot ile silinmesi tercih edilmektedir. Debridman yapılarak iyileşme göstermemiş dokunun veya nekroze olmuş dokunun çıkarılması da yara iyileşmesine olumlu etki göstermektedir (Altan, 2016).

Yara bakımında kullanılan örtüler, klasik pansumanlar, antimikrobiyal veya antibakteriyel yara örtüleri, biyomateryal kökenli yara örtüleri ve sentetik yara örtüleridir. Klasik yara örtüleri olarak klinikte sıklıkla kullanılanlar gümüş sülfadiazine %1 (Silverdin), Bacitracin (Thiocilline pomat), Tiriticum vulgare sulu ekstresi (Fito krem), Mafenide sülfat (Sulfamylon), Povidon iyot %10 (Betadine pomat), Polymyxin-B + Oxytetracycline (Polimisin, terramycin pomat), Nitrofurazon (Furacin, furagen pomat, furaderm)'dur. Antibakteriyel yara örtüleri ise gümüş içermesine göre ikiye ayrılmaktadır. Gümüş içermeyenler; Neomisin, Sulfamylon (Mafenide asetat), Bacitracin, Baktroban (Mupirocin), Nitrofurazon'dur. Gümüş içerenler ise gümüş nitrat (%5'lik olup toksisiteye karşı etkili) içeren, gümüş sülfadiazine (gram (-) ve gram (+) bakterilere karşı etkili) içeren ve diğer gümüşleri içeren bileşenler olarak üç grupta incelenmektedir. Gümüş sülfadiazine grubunda klinikte kullanılan ilaçlar Silvodene, Burnazine, Flamazine ve Thermazine'dir. Diğer gümüş içeren tedavi ajanları ise Acticoat, Silverlon, Aquacel gümüş'tür. Aquecel gümüş olarak klinikte Adaptic (Vazelin), Bactigras (%0.5 chlorhexidine'li gazlı bez), İnadine (Povidine iyot), Fucidin intertulle (Fucidik asit), Sofra tulle (Furamycetine/neomisin türevi), Furacinli gazlı bez (Nitrofurazon), Xeroform (%3 bismut tribromophenate), Jelonet, Paranet, Branolind vazelin katkılı gazlı bezler (Parafin katkılı) tercih edilmektedir. Yara tedavisinde tercih edile gümüş uzun yıllardır kullanılmaktadır ve bakteri sitokromlarında respiratuvar zinciri engellemektedir. Gümüşün etkinliği yara üzerinde kanıtlanmıştır (Altan, 2016).

Biyolojik kaynaklı pansumanlarda ise genellikle hayvan derilerinden elde edilen materyaller tercih edilmektedir. Bunlardan başlıcaları Allogrefler, Xenogrefler ve Otogrefler'dir. Sentetik olan pansuman materyalleri ise Hydrocolloid pansumanlar, Alginat, hidrojel, spre ve köpük içeren, poliüretan film, bal ve kompozit içeren içeren pansuman materyalleridir (Altan, 2016).

2.8. Yara İyileşmesinde Alternatif Tedavi

Yara iyileşmesi yaralanma sonrası doku onarımının gerçekleştiği yeniden şekillenmenin sağlandığı karmaşık bir biyolojik süreçtir (Thakur ve ark., 2011). Yara iyileşmesinde

yıllardır kullanılan iki tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bunlardan birisi geleneksel yöntemlerle yapılırken diğeri modern tıp alanında kullanılan tedavilerdir. Her ne kadar modern anlamda yeni tedavi metodları geliştirilmiş olsa da tedavide kullanılan maddelerin oluşturduğu istemsiz yan etkiler bireyin genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilmektedir (Maver ve ark., 2015). Uzun yıllar boyunca yara iyileşmesinde değişik bitkiler kullanılmıştır (Thakur ve ark., 2011). Geleneksel anlamda kullanılan bitki ve meyvelerden elde edilen ilaçlar da amaç olası yan etkilerin en aza indirilerek yara tedavisinin gerçekleştirilmesidir. Doğada bulunan bu bileşenlerin birçoğunun tedavide gösterdiği etki halen açığa çıkarılamamıştır. Literatürdeki geleneksel yöntemlerle gerçekleştirilen tamamlayıcı alternatif tıp araştırmalarında da bitkilerin etki mekanizmalarını ve olası yan etkileri açıklanmaya çalışılmaktadır. Bitkisel kökenli ilaçların insan sağlığı üzerine olan olumlu ve olumsuz etkileri ile ilgili bilgiler literatürde çok fazla değildir (Maver ve ark., 2015).

Yara iyileşmesi alanında da kullanılan bitkisel ajanlar yara alanının dezenfeksiyonunun sağlanarak antimikrobiyal aktivite göstermesini, koagülasyon, asepsi ve antisepsinin sağlanması ve debridman ile iyileşme safhaların doğru ve zamanında olmasını amaçlamaktadır (Maver ve ark., 2015; Thakur ve ark., 2011). Modern tıpta kullanılan ilaçlara göre daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması da geleneksel tıbbın bir diğer avantajıdır. Yara bakım ürünlerinin dışında bal, bitki özleri, larva gibi doğal ürünlerin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Alternatif tedavilerin tercih edilme oranının artmasında etkili olan unsurlardan birisi de yapılan deneysel çalışmalarla terapötik aktivitelerinin kanıtlanması olarak gösterilebilir. Bu deneysel çalışmalar *in vitro* ve *in vivo* denemeler ile insanlarda, hayvanlarda ve hücre hatlarında gerçekleştirilmektedir. Bitkisel kökenli ekstrelerin tedavi edici etkileri olduğu kadar olası bir alerjen durumu, etken maddeleri, etki mekanizmaları ve yan etkileri konusunda araştırılmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Pereira ve Bartolo, 2016). Yara ve yanıkların iyileşmesinde dokunun yenilenme sürecini olumlu yönde değiştirebilecek, kötü iyileşmeyi engelleyecek ve oluşacak komplikasyonların önüne geçebilecek bitkisel ürünlerden birisi de ayva çekirdeğidir (Aghmiuni ve ark., 2020; Pereira ve Bartolo, 2016).

2.9. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinin tamamlanması için geçen süre bir takım faktörlere bağımlı olabilmektedir. Bazı yaraların tamamen iyileşmesi 1 yıl ya da daha uzun sürebilmektedir (Flangan, 2000; Komarcevic, 2000; Richardson, 2004; Velnar ve ark., 2009). Dokunun tekrar eski morfolojisini, işlevini kazanması sırasında bu faktörler rol oynamaktadır. Yara iyileşmesi esnasında genel ve bölgesel olarak yara iyileşmesine bir takım etken maddeler iyileşmenin prognozunu yavaşlatırken bazı faktörler bunu hızlandırabilmektedir (Velnar ve ark., 2009). Yara iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere iki alt başlık altında toplanabilmektedir. Sistemik olan faktörler beslenme, genetik faktörler, yaş ve cinsiyet, kronik rahatsızlıklar, immünsüpresyon ve ilaçlar'dır. Lokal faktörler ise oksijen, enfeksiyon, cerrahi faktörler, sigara, oksijen seviyesi, dolaşım rahatsızlıkları, mekanik gerilme kaynaklı stres, sütürler, yara dokunun hidrasyonu, ortam ve vücut ısı, ödem ve hematoma, kanser ve tedavisi, radyoterapi, yaranın topografik konumudur (Çankal 2013).

2.9.1. Beslenme

Yara iyileşmesinde yeterli vitamin, mineral alımının önemi Hippocrates döneminden bu güne bilinen bir gerçektir (Barbul ve Purtill, 1994; Young ve McNaught, 2011). Beslenmede görülen yetersizlik inflamasyonu ve enfeksiyonu uzatarak fibroblastik göç aktivitesini azaltmaktadır. Dolayısıyla kollajen birikimi de azaldığı için iyileşme sürecinde görülen safhalar zamanında ve sırasıyla gerçekleşmeyerek yara iyileşme süreci başarısızlığa uğrayabilmektedir. Yara iyileşmesinde birçok besinin etkisinin bulunduğu göz ardı edilmeksizin A vitamini (epidermal büyüme sırasında önemli rolü bulunmaktadır), karbonhidratlar (kollajen sentezlenmesi sırasında rol almaktadır) ve Omega-3 yağ asitleri (Arakidonik asit yolunu düzenler) gibi besin içeriklerinin rolü fazladır (Young ve McNaught, 2011). Protein yönünden eksik beslenme sonucunda da (malnutrisyon veya Kwashiorkor) yara iyileşmesi olumsuz etkilenebilmektedir (Barbul ve Purtill, 1994). Fosfolipitlerin ve prostoglandinlerin eksik olduğu diyet sonrasında yara iyileşmesinin kusurlu bir şekilde gerçekleştiği bildirilmiştir. Organizmanın esansiyel yağ asitlerine olan ihtiyacı yaralanma sonrasında belirgin ölçüde artmaktadır (Barbul ve Purtill, 1994).

2.9.2. Oksijen seviyesi

Travmalar sonucu oluşan yara dokusu etrafında yer alan vasküler yapılar etkilendiği için bir miktar oksijen yoksunluğu oluşmaktadır. Yeniden şekillenme safhasında ise epitelizasyonun kolaylaştırılması için bir miktar hipoksi gerekli iken, yara iyileşmesinin tam anlamıyla doğru ve zamanında gerçekleşebilmesi için yeterli oksijenin dokuya ulaştırılması elzem bir durumdur. Yapılan cerrahi müdahalelerin sonunda yaşlı olan hastalardan periferik vasküler hastalığı olanlarda iyileşmenin gecikmeli olduğu, hiperbarik oksijen tedavisi altındaki yaşlı hastalarda yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği rapor edilmiştir (Young ve McNaught, 2011).

2.9.3. Sigara kullanımı

Sigara içmenin oksijen basıncı üzerine olumsuz etkisi bulunduğu için yara iyileşmesindeki komplikasyonları artırmaktadır. İmmün bağışıklık sistemi üzerine de olumsuz etkileri bulunurken, yara iyileşmesinde kollajen birikiminin de etkilenmesi muhtemeldir (Young ve McNaught, 2011). Sigaranın zararlı olan etkileri Karbonmonoksit, Nikotin, Hidrojen siyanid gibi bileşenleri ile oluşmaktadır. Nikotin prostaglandin/tromboxan dengesini bozup, hiperadrenerjik bir tabloya sebep verip vasküler yapılardaki vazospazm ile iskemik nekroza sebebiyet vermektedir. Nikotin'in serbest hali su ve yağda eriyebildiği için solunum sistemi mukozasından ve deriden kolay eriyebilme özelliğine sahiptir. Bu durum kullanılan tütünün cinsiyle yakinen ilişkilidir. Ortalama olarak 20mg kadar nikotin içeren bir sigaradan solumayla vücuda giren nikotin miktarı 1-2.5mg kadardır. Filtresiz doğal tütün olarak sigara içildiğinde de vücuda alınan nikotin oranı daha üst seviyelere çıkmaktadır. Nikotinin vücudumuzda zararsız hale getirildiği yer karaciğer, uzaklaştırıldığı organın da böbrek olmasından dolayı diğer vücut sistemleri de etkilenmektedir (Baykan ve Baykan, 2017).

2.9.4. Enfeksiyon

Yaralanma sonucunda cilt yüzeyine tutunan mikroorganizmalar derin dokulara kolayca erişebilmektedir. Kontamine, lokal kontamine, enfekte olmuş yaralar şeklinde yara sınıflandırmasında enfeksiyon durumu baz alınabilmektedir (Guo ve DiPietro, 2010). Kobaylarda (1958) ve insanlarda (1960) yapılan çalışmalarda operatif girişimlerden önce antibiyotik profilaksisinin yara alanındaki olası bir enfeksiyon riskini azalttığı

bildirilmiştir. Yara dudaklarının birleştirilmesinin enfeksiyon oranını önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Kontamine olmuş yaralarda ise iyileşmeyi gözlemleyebilmek için genel yara bakımı yapıldıktan sonra gecikmiş primer iyileşme ya da tersiyer iyileşme şeklinde uygulamalara öncelik verilmelidir (Young ve McNaught, 2011).

2.9.5. İmmünoşüpresyon ve ilaçlar

İmmün bağışıklık sistemi sorunlarında HIV, kanser ve bunlara ilave olarak yetersiz beslenme sonucunda yara iyileşmesinde prognozu kötüye çekebilecek kadar immünoşüpresyon mevcuttur. Pıhtı oluşumuna, trombosit mekanizmasına ve inflamasyon yanıtlarına müdahale eden tedaviler için kullanılan herhangi bir ilacın da iyileşme aşamalarını geciktirdiği gözlenmiştir (Guo ve DiPietro, 2010; Young ve McNaught, 2011). Kullanılan oral steroidlerin yara onarımında sitokin konsantrasyonlarının ve kollajen birikiminin azalmasına etki ettiği gözlenmiştir (Young ve McNaught, 2011).

2.9.6. Kronik hastalıklar

Solunum ve dolaşım sistemini etkileyen herhangi bir kronik hastalık yara dokunun besin ve oksijen ihtiyacını karşılayamayacağından dolayı yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Diyabet hastalarında da buna benzer bir durum söz konusu olup, bağışıklık sistemi zayıf olması ve kan şekerinin normal değerinden yüksek olması lökosit fonksiyonunu veya yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Diyabet hastalarında bunun dışında dokuların besin temini esnasında mikrovasküler doku harabiyeti de gözlenmektedir (Young ve McNaught, 2011).

2.9.7. Yaş ve cinsiyet

Büyüme çağındaki çocuklarda yara iyileşmesi daha hızlı olurken yaşla beraber epidermis tabakasının kalınlığı azaldığı için inflamasyon, migrasyon ve proliferasyon süreçleri daha yavaş ilerlemektedir. Yaşla beraber yara dokuya olan makrofaj ve lenfosit hücrelerinin olması gerekenden daha yavaş göçü buna sebep olmaktadır. Olası bir kronik rahatsızlık görülmesi de yaşla birlikte artmaktadır ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etki göstermektedir (Çankal, 2013; Young ve McNaught, 2011). Cinsiyete göre menopozal dönem öncesi ve sonrasında yara iyileşmesi etkilenebilmektedir (Çankal, 2013).

2.9.8. Genetik faktörler

Vücutta meydana gelen keloid yara izleri yara alanındaki aşırı doku artışı ya da hiperplazik bir hücre artışı olarak oluşabilmektedir. Dönem dönem tekrarlayabilme özelliği de bulunan bu yara izleri kriyoterapiye, steroidlere ya da radyasyon tedavilerine cevap verebilmektedirler. Topografik olarak omuz, kollar ya da göğüste sıklıkla görülebilmektedir. Genel olarak hasta anamnezlerinde insizyonel herniasyonların kollajen birikimindeki bir sorundan kaynaklı olduğu ve altta yatan bir genetik faktörün de etkili olabileceği bilinmektedir (Young ve McNaught, 2011).

2.9.9. Cerrahi faktörler

Operatif girişimler yara iyileşmesinde yaraya en uygun şeklin verilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Yara komplikasyonlarının azaltılmasında cerrahi yöntemler ile uygun doku transplantasyonun yapılması, gergin doku oluşumunun önüne geçilmesinde, uygun suturen seçilerek, asepsinin sağlanmasında başarı oranını artırmaktadır. Cerrahi girişimler sonrasında yaranın takibinin ve bakımının düzenli yapılması, ek oksijen sağlanması yara iyileşmesine katkıda bulunan diğer hususlardır (Young ve McNaught, 2011).

2.9.10. Büyüme faktörleri

Aktif etkinlik gösteren makrofajlar ve trombositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri hasarlı olan dokunun onarımı ve vasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol almaktadırlar. Büyüme faktörlerinin *in vitro* hücre ortamında hücrelerin çoğalarak konfluense ulaşmasında ve hücre göçü üzerinde etkileri bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde etkili olan bazı büyüme faktörleri şunlardır; PDGF (Trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri), EGF (Epidermal büyüme faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü), somatomedinler, TGF- β (Transforming büyüme faktörü beta), TGF- α (Transforming büyüme faktörü alfa), VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü), proinflamatuar sitokinler, IL-1 (İnterlokin 1), IL-2 (İnterlokin 2), TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)'dır (Barrientos ve ark., 2008; Erdem, 1996; Kuba, 2017; Sprugel ve ark., 1987).

2.9.10.1 FGF (Fibroblast büyüme faktörü)

Yuvarlak solucanlardan insanlara kadar birçok organizmada bulunan büyüme faktörü ailesidir. Embriyolojik gelişim aşamalarında, FGF'ler hücre bölünmesinde, göç etmesinde ve farklılaşmasında görev almaktadırlar (Ornitz ve Itoh, 2001). FGF, VEGF, TGF gibi büyüme faktörleri fibroblastlar tarafından salgılanmaktadır ve dermisin ana hücreleridir (Çayci, 2022) .

2.9.10.2. EGF (Epidermal büyüme faktörü)

İlk olarak sinir büyüme faktörü üzerine yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir (Cohen, 1983). Ölü dermisin varlığında ya da herhangi bir dermis yokluğunda epidermal proliferasyon ile keratinizasyonu önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (Cohen, 1965).

2.9.10.3. TGF- β (Transforming büyüme faktörü beta)

TGF- β sitokin ailesi yara iyileşmesinde çoğu aşamada bulunmakta olup canlılığın devamında, büyüme, gelişme, inflamasyon onarımında, bağışıklığın sağlanmasında görev almaktadır (Clark, 1996).

2.9.10.4. TGF- α (Transforming büyüme faktörü alfa)

Aktif uyarılmış olan makrofajlar, trombositler, keratinositler ve yara iyileşmesinde rol alan bazı hücreler tarafından sentezlenmektedir. Yara iyileşmesinde almış olduğu görev epidermal büyüme faktörüyle benzer olup (yapısal olarak da %30 benzemektedir), EGF'nin daha otokrin çalışabilen bir çeşidi olarak düşünülebilmektedir. Epidermal, mezenkimal, endotelial hücre büyümesini ve endotel hücrelerinin kemotaksisini artırmaktadır. Hayvanlarda yapılan deneylerde EGF ve TGF- α tedavisinin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Erdem, 1996; Schultz ve ark., 1991).

2.9.10.5. PDGF (Trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri)

Trombositlerin alfa granülleri içerisinde yer almaktadır (Erdem, 1996). PDGF, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC ve PDGF-DD olmak üzere bölümlerden oluşmaktadır (Barrientos ve ark., 2008). AA, BB ve AB şeklinde formların biyolojik aktiviteleri birbirine benzemekle beraber B grubu formlar mitoz bölünmeyi olumlu

yönde artırmaktadır (Erdem, 1996). Endotel, makrofaj, düz kas hücreleri ve tümörler diğer büyüme faktörlerini salgıladıkları gibi PDGF'nin de salgılanmasında görev almaktadırlar. Trombositlerin salgıladıkları büyüme faktörü fibroblast proliferasyonunu, nötrofil ve makrofaj hücreleri ile polimorf kökenli nüveli lökosit hücrelerinin kemotaksisini ve anjiyogenezi uyarmaktadırlar (Erdem, 1996). Yaralanmalarda VEGF ekspresyonunu artırmak üzere görev aldığı da *in vitro* olarak bildirilmiştir (Stavri ve ark., 1995).

2.9.10.6. VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

Vasküler entotelyal büyüme faktörü endotel hücreleri, fibroblast düz kas hücreleri, keratinositler, düz kas hücreleri trombositler ve nötrofiller gibi birçok hücre tipi tarafından üretilmektedirler (Bao ve ark., 2009; Barrientos ve ark., 2008). Hipoksi ve vasküler aktivitesi zayıflamış olan kronik yaralarda yaranın kapanması yönünde VEGF işlev görebilmektedir. Anjiyogeneze FGF ve TGF gibi büyüme faktörleri de görev alırken, VEGF'nün anjiyogeneze, kollajen birikimi ve epitelizeasyonda aldığı görevler ve yara iyileşmesi üzerindeki görevleri eşsizdir (Bao ve ark., 2009).

2.9.10.7. Proinflamatuvar sitokinler

Nötrofiller, monositler, makrofajlar, keratinositler ve interlökin I tarafından üretilirler. Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı sırasında seviyesi artar. İyileşme tamamlandıktan sonra keratinositler tarafından serbest bırakılırlar. Bölgesel etkili sinyal ileti mekanizmasına sahip olmalarının dışında keratinosit göçünü ve çoğalmasını artıracak şekilde görev alırlar (Barrientos ve ark., 2008). Sitokinler bağışıklık hücrelerinin ve diğer hücrelerin davranışlarını etkileyen küçük salgılanmış proteinlerdir (Werner ve Grose, 2003).

2.9.10.8. Interlökinler

Lenfosit, makrofaj ve birçok doku hücreleri tarafından salınan interlökinler kollajenazda, nötrofil hücrelerinin kemotaksisinde, fibroblast proliferasyonunda görev almaktadırlar (Erdem, 1996, Werner ve Grose, 2003).

2.9.10.9. IL-1 (İnterlokın I)

Pirojen ve lenfositlerin proliferasyonu için uyarıcı olarak görev yapmaktadırlar. Makrofajlar, prostoglandinler, immün kompleksler, gama interferon, diğer doku hücreleri ile bakteriyal hücreler uyarımı sonucunda salgılanmaktadırlar (Erdem, 1996).

2.9.10.10. IL-2 (İnterlokın II)

Yara iyileşmesinde rol alan IL 2'lerin asıl görevi T hücre büyüme faktörü olarak davranmaktır (Erdem, 1996).

2.9.10.11. TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)

İlk olarak adını *in vitro* tümör hücrelerinde sitostatik ve sitosidal etki gösterdiği için almıştır. Başlarda kanser hücrelerinde yumuşak doku sarkomlarında gösterdikleri nekroz etkisi aktivasyon gösterirken, sonraları normal doku hücrelerinde de TNF reseptörlerine sahip olduğu gözlenmiştir. TNF- α , TNF- β tarafından sentezlenen polipeptittir. Fibroblast hücreleri içinde mitoz bölünmeyi artırıcı, kollajen ve kollajenaz sentezi sırasında görev almaktadır (Erdem, 1996).

2.9.10.12. Somatomedinler

Fibroblastlar tarafından sentezlenir PDGF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu uyarmada rol almaktadırlar. Hücre bölünmesinde TGF ve FGF gibi maddeler hücre siklusuna erken girmesini sağlarken (G0 ve G1), insülin, EGF ve somatomedinler hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesinde görev alırlar (Erdem, 1996).

2.9.11. Dolaşım problemleri

Genel dolaşım bozukluğu dışında, bölgesel olarak görülen dolaşım bozukluklarında (venöz staz sonucu veya periferik damar hastalıkları gibi) fagositozdan sorumlu hücreler, nötrofiller ve inflamasyon medyatörlerinin yara bölgesine ulaşmasındaki gecikme yara iyileşmesinin de gecikmesine sebep olmaktadır (Çankal, 2013; Çelikkol, 2015)

2.9.12. Mekanik gerilmeden kaynaklanan stres

Travma sonucu birbirinden uzaklaşmış yara dudaklarının aşırı kuvvet uygulanarak bir araya getirilmesi sonucunda bir mekanik gerginlik oluşur. Bu mekanik gerginlik hasarlı

dokuda iskemiye sebep olabilirken, sutürdan dolayı da doku yırtılması gözlenebilmektedir (Çankal, 2013; Erdem, 1996).

2.9.13. Ölü boşluklar

Hasarlı dokuda yara dudakları arasında kalan konveks ya da konkav boşluklar kanın ve seröz maddelerin göllenmesi için uygun ortam oluşturmaktadırlar. Bu durum mikroorganizmaların çoğalmasına sebebiyet verebilmektedir (Çankal, 2013; Erdem, 1996).

2.9.14. Sutürler

Açık olan yara alanının kapatılması sırasında uygun olmayan bir kapama metodunun seçilmesi veya gereksiz fazla dikiş atılması kanlanmanın yetersiz olmasına ve yara kenarlarında ölü doku oluşumuna sebep olabilir. Sutürde kullanılan iplik materyalinin cinsi de yara üzerinde inflamatuvar süreci, enfeksiyon oranını etkileyebilmektedir. Yara dudaklarını birleştirmek için yapılan sutürde keskin olan kısım dış hat olarak ayarlanmalı, dikiş sağlam bir şekilde nazikçe yara gerginliği en az olacak şekilde atılmalıdır (Çankal, 2013; Erdem, 1996) .

2.9.15. Yara dokunun hidratasyonu

Yara dokusunun optimum nem ortamı sağlanarak yara iyileşmesinin en iyi şekilde gerçekleşmesi sağlanmaktadır. Uygun nem ortamı epitelizasyonu artırıp, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (Çankal, 2013; Jones ve ark., 2006).

2.9.16. Ortam ve vücut ısısı

Yara iyileşmesinde etkili olan unsurlardan biridir. Ortam ısısı ve vücut ısısında meydana gelen değişimle dolaşım sistemindeki hemodinamik üzerine etki edeceğinden yara iyileşmesinde gecikmelere sebep olabilmektedir. Yara iyileşme hızı 30⁰C’de artış gösterirken 12⁰C gibi soğuk havada %20 oranında azalma göstermektedir (Çankal, 2013; Peacock, 1984).

2.9.17. Ödem ve hematoma

Hasarlı doku etrafında oluşan ödem yara iyileşmesini yavaşlatıp olumsuz etki edebilmektedir. Yara etrafında gözlenen hematoma mikroorganizmaların

çoğalabilmesi için uygun ortam şartlarını sağlayarak iyileşmenin gecikmesine sebep olabilmektedir (Çankal, 2013).

2.9.18. Kanser ve kanser tedavisi

Organizmada meydana gelen kontrolsüz hücre çoğalmaları yara vücudun savunma mekanizmasını olumsuz etkilediklerinden dolayı yara iyileşmesinde başarı oranını düşürmektedir. Aynı şekilde kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları da vücudun savunma mekanizmasını bozdukları için kanser hastalarında yara iyileşmeleri geç olabilmektedir (Çankal, 2013).

2.9.19. Radyoterapi

Organismaya verilmiş ağır doz radyasyon dokularda iskemiye sebep olabilmektedir. Yara dehisensi (yaranın ayrışması) yaygın bir şekilde gözlenen komplikasyondur. Yara dudakları ayrı kaldığında iyileşme tam olmayabilir ya da yavaş bir şekilde iyileşme gözlenebilir (Çankal, 2013; Peterson ve ark., 1998).

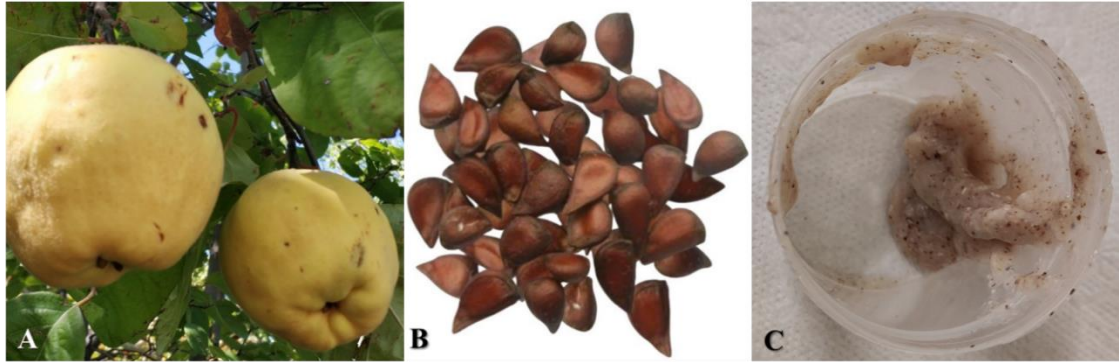
2.9.20. Yaranın topografik olarak bulunduğu bölge

Dokular besin ve oksijen ihtiyacını dolaşım ile sağladığı için damarlanmanın yoğun olduğu bölgelerde yara iyileşmesi hızlı iken, kanlanmanın daha az olduğu bölgelerde daha yavaş iyileşme gözlenmektedir (Çankal, 2013).

2.10. Ayva (*Cydonia Oblonga*)

Rosaceae familyasına ait 100 cins ve 3000 tür içinde yer alan ayva, *Maloidea* familyası ve *Cydonia* cinsi içerisinde sınıflandırılan düşük şeker içeren bir meyvedir (Şekil 2.5)(Karadağ ve ark., 2022; Soundararajan ve ark., 2019) Ayva yüksek besin değerine sahip ve insan sağlığı için olumlu bir etkisi olan bir meyvelerden birisidir. Küçük ağaç olan ayva bitkisinin boyu yaklaşık 4-6 m kadar uzayabilmektedir. Kök kısmı gövdeyle birlikte kıvrımlı ve yüzeyel bir demet şeklindedir. Yaprakları yaklaşık 5-10 cm uzunluğunda yumurta ya da dikdörtgen şeklindedir. Çiçekleri yaklaşık 4-5 cm beyaz ve pembe renk arasında büyük ve tektir (de Almeida Lopes, 2018). Meyveleri ortalama 50-80 gr ağırlığında küresel, büyük ve değişken boyutlarda uzunlamasına olup (asimetrik, ortalama 6-12 cm çapında) kendine öz bir kokuya sahiptir. Meyvenin rengi ilk oluşumda kahverengi olup gelişimini tamamladıktan sonra yeşile, olgunlaştıktan

sonrada sarıya dönmektedir. Ayva meyvesi %90.6 posadan, %4.4 kabuktan, %5.05 çekirdekten oluşmaktadır (de Almeida Lopes, 2018; Jouki ve ark., 2014).



Şekil 2.5. A. Ayva (*Cydonia Oblonga*), B. Ayva (*Cydonia oblonga*) çekirdeği, C. Ayva (*Cydonia oblonga*) çekirdeğinin hidratlanmasıyla oluşan musilaj

Ayva'nın hasat zamanı sonbahar mevsimi Eylül ile Ekim ayları arasındır. Batı Asya'ya özgü bir meyve olup kökeni İran, Azerbaycan, Rusya'nın güneybatısı, Türkmenistan'ı da içerecek şekilde Kafkasya, Ermenistan olarak kabul edilmektedir (de Almeida Lopes, 2018). Günümüzde dünyanın her yerinde yetiştirilmektedir (Tamri ve ark., 2014). Dünyanın farklı coğrafyalarında dillere göre ayva değişik isimler almaktadır. Arapça'da seferjal, İspanyolca'da membril, İngilizce'de quince, İsveççe'de kvitten, Almanca'da quitte, Portekizce'de marmelo, Fransızca'da cognassier veya coing, Rusça'da ajva olarak telaffuz edilmektedir (de Almeida Lopes, 2018). Ayva üretiminin %75'i İran'da gerçekleşiyor olup geleneksel tıp anlamında çeşitli hastalıkların tedavisinde ayvadan önemli ölçüde faydalanılmaktadır (Jouki ve ark., 2013).

2.11. Ayva Çekirdeği Musilajı

Ayva çekirdeğinin rengi kahverengidir. Çekirdeklerinin uzunluğu ortalama 7mm, genişliği 5mm olup oval şekle sahiptir (Şekil 2.5). Ayva çekirdeği su ile buluştuğunda suyu absorbe ederek yapışkan ve tatsız bir kıvam şeklini alır (Jouki ve ark., 2013). Musilaj uzun zincir yapısına sahip bir mukopolisakkarittir. Suda yüksek emilim yeteneği olduğundan dolayı yara ile temasında yüzeyi nemli bırakmaktadır. Nemli ortamda eksuda yara onarımı için gerekli besini hücrelere sağlayabilir, olası bir enfeksiyonu kontrol altında tutar ve iyileşme için ideal ortamın oluşmasına yardım edebilmektedir (Jones, 2001; Tamri ve ark., 2014). Lindberg ve ark. (1990) ayva çekirdeğinin tohumlarının su ile teması sonucunda ortaya çıkan musilajın çekirdekte

yüksek oranda bulunan suda çözünür polisakkaritlere ait glikuronik asit kalıntısı içeren kısmi asetillenmiş 4-O-methyl-d-glucurono)-d-xylan'dan dolayı olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan farklı bir çalışmada ayva çekirdeğinin suda çözünür polisakkaritlerden oluşan bir karışım olduğu gösterilmiştir (Jouki ve ark., 2013; Smith ve Montgomery, 1959). 19.yy'ın sonlarından bugüne kadar ayva çekirdeği musilajı saç toniğinden, metal cilasına kadar kullanım alanları bulmuştur (Hakala ve ark., 2014).

2.12. Ayva ve Ayva Çekirdeğinin Yara İyileşmesine Etkisi

İlaçların yan etkilerinden uzaklaşmak amacıyla son yıllarda doğal ürünlerin tedavi amacıyla kullanımı artmıştır. Bitkiler ve bitki kökenli maddelerin kullanımının yara iyileşmesi üzerinde de etkili olması nedeniyle tedavi için kullanılmaktadır. Tedavi amacıyla yara iyileşmesinde kullanılan bitkilerden birisi de ayvanın çekirdeğidir. Ayva çekirdeğinin sıvı ile temas ederek hidratlanmasıyla ortaya çıkan musilaj yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Tamri ve ark., 2014). Ayva çekirdeği yara iyileşmesinin dışında da saç sabitleme ve bakım losyonlarında, faringeal yumuşatıcı ve emülsifiye edici olarak kullanılmaktadır (Jouki ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar ayva çekirdeklerinin kolay bulunabilir ucuz ve iyi bir fenolik asit, antioksidan ve flavonoid kaynağı olduğunu göstermektedir (Silva ve ark., 2004). Ayva çekirdeği musilajı antioksidan, antimikrobiyal ve antiülseratif etkilerinin dışında iltihaplı bağırsak hastalıklarında, ishal, mide ülseri, yanıklarda ve yara iyileşmesi için tercih edilebilecek bir bileşendir (Jafari ve ark., 2021; Jouki ve ark., 2014; Magalhaes ve ark., 2009; Ritzoulis ve ark., 2014; Tamri ve ark., 2014). Lipid peroksidasyonu keratinosit kapiller geçirgenliğin, fibroblast ve kollajen metabolizmasının bozulmasına neden olduğu varsayılmaktadır. Ayva çekirdeği musilajı da lipid peroksidasyonunu inhibe ederek kollajen ve fibroblast sentezini artırmaktadır. Dolayısı ile de fibroblastlar yeniden damarlanmayı artıracak şekilde bir etki gösterip ekstraselüler matriks için gerekli olan büyüme hormonlarının üretimini artırıcı bir etki göstermektedir (Stortelers ve ark., 2008; Tamri ve ark., 2014). Ayva çekirdeği musilajı güvenilir, kolay ulaşılabilir ve ekonomik olmasından dolayı İran halk hekimleri tarafından günümüzde hâlihazırda kullanılmaktadır. Yara iyileşme sürecinde önemli görevleri bulunan PDGF, VEGF, EGF, EGF, TGF- β 1 seviyelerini de ayva çekirdeği musilajı artırmaktadır (Tamri ve ark., 2014). Ayva çekirdeğinden elde edilen musilajın yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri Hemmati ve Mohammadiann (2000) tarafından yapılan çalışmada

desteklenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise T2 toksinlerinin neden olduğu dermal toksisite üzerinde ayva çekirdeğinden elde edilen kremın tedavi edici etkisi araştırılmış olup sonunda %15 yoğunluğa sahip olan deney grubunun diğerlerine nazaran daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hemmati ve ark., 2012). Ayva yaprağı ve meyvesinin de insan böbrek ve kolon kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin olduğu Carvalho ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışma ile bildirilmiştir. Ayva yaprağından elde edilen ekstratlar de kolon kanserinde hücrelerin büyümesini inhibe ettiği de raporlanmıştır (Carvalho ve ark., 2010). Ayva çekirdeği musilajının fibroblastik göç aktivitesini artırması büyüme faktörlerini içerisinde barındırabileceğini de göstermektedir. Ayva çekirdeğinin düşük konsantrasyonları fibroblast proliferasyonu üzerinde daha etkili olabilmektedir (Çulha ve ark., 2023). Ghafourian ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada farklı dozlardaki ayva çekirdeği ekstresinin yara iyileştirici aktivasyonu MTT testi ile incelenmiştir. Ayva çekirdeği ekstresinin 400 µg/mL'den düşük dozları ekstraselüler matriksin düzenlenmesinden sorumlu olan fibroblast hücrelerinin çoğalma hızını artırmaktadır (Ghafourian ve ark., 2015).

2.13. Ayva Çekirdeği Bileşenleri/İçerikleri

Ayva çekirdeği musilajı glukuronik asit ve glukuronoksilan'dan oluşmaktadır. Ayva çekirdeği normal şartlar altında su veya bazik tampon çözeltilerde ve asidik koşullarda organik çözücüler ile tuzlu çözeltilerde şişer (Jafari ve ark., 2021). Silva ve arkadaşlarının (2005) ayva çekirdeğinin fenolik bileşenlerini tayin etmek için yaptıkları çalışmada çekirdeğin içeriğindeki fenolik bileşenleri, organik asitleri ve serbest aminoasitleri sırasıyla HPLC/DAD, HPLC/UV ve GC/FID yardımıyla belirlenmiştir. Ayva çekirdekleri fenolik profil olarak 4-O- kafeoilkinik asit, 3-O-kafeoilkinik asit, 3,5-dikafeoilkinik asit, 5-O- kafeoilkinik asit, lucnin-2, stellarin-2, vicienin-2, schaftoside, isoschaftoside, 6-C-glukozil-8-C-pentosil krizoeriol'den oluşmaktadır. Organik asit olarak içeriğinde ise sitrik asit, fumarik asit, askorbik asit, kinik asit, şikimik asit, malik asit'ten oluşmaktadır. Serbest 21 aminoasit barındırmakta olup en fazla oranda bulunanları ise glutamik asit, asparagin ve aspartik asittir (Silva ve ark., 2005). Ayva çekirdeği yapısında bulunan bu fitokimyasal yapıların varlığından dolayı yara iyileşmesinde olumlu etki göstermektedir (Tamri ve ark., 2014). Ayvanın posalı kısmı kafeoilkinik asit içerip, kabuk kısmı hem kafeoilkinik asit hem de birden fazla flavonol glikoziti içermektedir. Ayva çekirdekleri ise kafeoilkinik asitler ile c-glikozil flavonları

içermektedir. Ayva çekirdeği musilajının uzun süre sıvı ile temas halinde bulundurulması küflenmesine sebep olmaktadır (Aghmiuni ve ark., 2020). Ayva çekirdeğinin yara iyileştirme özelliği içeriğindeki fenolik bileşenlerden kafeoilkinik asitin güçlü bir antioksidan olması ve yara iyileşmesi üzerinde fibroblast proliferasyonu artırıcı etkisinin olmasıyla açıklanabilmektedir (Ghafourian ve ark., 2015).

2.14. Derinin Embriyolojik Gelişimi

Ekseriyetle bütün doku ve organlar embriyonal gelişim aşamasında embriyoya ait 3 germ tabakası olan ektoderm, mezoderm, endoderm'den gelişmektedir. Mezoderm'den köken alarak gelişen hücelere mezenkim adı verilmektedir (Cireli, 1994). Deri mezenkimden ve yüzey ektoderminden gelişim göstermektedir. Yüzey ektoderminden epidermis, kıl folikülleri, tırnaklar oluşurken, ektoderm ile mezenkim arasında görülen etkileşimler burun epiteli, kulak epiteli, meme bezleri ile dişlerin gelişimi de görev almaktadır. Ektoderm kökenli hücrelerden keratinositler ve Merkel hücreleri de (Epidermiste dağınık olarak bulunan bölünmeyen hücrelerdir) farklılaşmada rol almaktadırlar (Boulais ve Misery, 2007; Standring, 2016). Epidermis ve epidermisin eklentileri (Tırnak, yağ ve ter bezi, kıl) ektoderm kökenlidir. Ancak epidermisin altında bulunan dermis (corium) mezoderm kökenlidir. İntrauterin yaşamın 5. haftasında derinin epidermis bölümü 2 tabakadan oluşmaktadır. Derinde yer alan tabakası rete mucosum'a karşılık gelmektedir. Deri altı yağ dokusunun gelişimi ise intrauterin yaşamın 4. ayında, derinin yüzeyinde yer alan papillalar 6. ayda belirgin bir şekilde görülmektedir (Arıncı ve Elhan, 2005). Gebeliğin ortalama 9. haftasında dudak, çene, kaş ve kıl folikülleri oluşmaya başlar. Burun, göz kapakları, anal bölge kıl folikülleri ile sebasöz bezler kıl foliküllerinin oluşmasından farklı bir zamanda gözlenmekte olup apokrin ve ekrin (merokrin) bezlerin oluşum süreci aynıdır. Gelişimin 16. haftasına kadar dermis içerisinde salgı sarmalı oluşmaya başlar. Doğumdan sonra yeni ekrin bezlerin oluşumu gözlenmez. Doğum öncesi gözlenen kısa ve tüysüz kıllara lanugo adı verilir ve vücudun değişik bölgelerinde burgaç şeklinde dizilmişlerdir. Gebeliğin 9. haftasında tırnak oluşum alanında proksimal, distal ve lateral hatlar belirginleşir ve 20. haftada tüm tırnak alanını kaplayacak şekilde gelişim gösterir. Tırnak proksimalden başlamak üzere distale doğru derinleşerek büyüyen kama şeklindeki (Tırnak matriksinin ilkel hali) hücrelerden meydana gelmektedir (Standring, 2016).

Dermis embriyolojik olarak yetişkin dermisinden daha hücresel olup mezenkimal hücrelerin çoğunluğu epidermal farklılığın oluşmasında sinyal yollarında yer almaktadırlar. Epidermis altındaki mezenkimal hücreler birbiri ile ince uzantıları sayesinde temas halinde olup ağ şeklindeki bir yapıyı oluştururlar. Bazı içerikler (İyon, su, makromoleküller, elastin, proteoglikan/glikozaminoglikanlar, kollajenöz proteinler fibronektin) bakımından zengin bir matriks sentezlenmesinde görev alırlar. Dermiste gözlenen morfolojik değişimler ise subkutan dokudan ayrılması, hücrelerinin sayısal olarak daha az olması, elastin ağın geç oluşması, kollajen fibrillerin oluşumu ve boylarındaki farklılaşmalar, epidermis eklentilerinin büyümesi'dir. Stratum papillare ve stratum reticulare 14. haftada görülmektedir ve gelişmeye devam etmektedir (Standring, 2016).

2.15. Integumentum Commune (Deri)

Deri tüm vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturmakta olup canlı organizmalarının en büyük organıdır (Drake ve ark., 2015; Niczyporuk, 2018). Toplam derinin %18'i göğüs ve karın ön duvarında, %18'i sırt ve bel bölgesinde, %9'u başta, %9'u üst ekstremitede, %18'i alt ekstremitede bulunmaktadır. Vücudun tamamıyla beraber dış kulak yolu ile kulak zarının dış kısmını örter. Dudakların olduğu kısma geldiğinde dudak kenarlarını mukozaya kadar, sindirim sisteminin son kısmı anüse geldiğinde sindirim sistemi mukozası ile burun delikleri nares ile birleştiği kısımda ise solunum yolu mukozası ile göz kapaklarına geldiğinde göz kapaklarının kenarı ve konjunktiva ile birleşir. Periferik sinir sonlanmalarının çoğu deride yer almaktadır. Deride bulunan reseptörler ile sıcak-soğuk, ıslaklık-kuruluk, sertlik-yumuşaklık, düz-pürüzlü gibi yüzey tayinleri yapılmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2005). Dış ortamda meydana gelen değişikliklerin algılanmasında görev alan, vücudu dış etkilere karşı koruyan geçirmezlik bariyeri olan, dış çevreden ayrılmasını sağlayan deri üzerindeki ter bezleri sayesinde termoregülatör fonksiyonları ile fizyolojik anlamda önemli bir unsurdur (Arıncı ve Elhan, 2005; Drake ve ark., 2015; Niczyporuk, 2018). Derinin tüm memelilerde yapısal olarak benzer bir tabakalı yapısı bulunmaktadır (Niczyporuk, 2018). Derinin yüzey alanı yaş ile birlikte artış göstermekte olup, 1.5 kg doğan bir prematüre yenidoğan'ın ortalama 1266 cm^2 , 3 kg ağırlığa ulaştığında 2129 cm^2 , erişkin bir insan derisinin yüzey alanı ortalama olarak 2 m^2 ağırlığı ise 5 kg'dır. Kalınlığı ise vücudun farklı kısımlarında 0.5mm ile 5mm arasında değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan derisi yaş olarak

büyük olan bebekler ile mukayese edildiğinde daha incedir. 2 ile 3 hafta gibi bir süreç içerisinde ciltte sertleşme gözlenir ve deri daha korunaklı bir hale gelir (Ozan, 2014; Standring, 2016). Vücutta en ince olduğu bölge göz kapakları iken en kalın olduğu bölge sırt derisidir. Kıllı ve ince olup vücudun büyük bir kısmını örten deri hirsute olarak adlandırılırken, ayağın plantar yüzü, elin palmar yüzü ile parmakların fleksor kısmını örten kılsız ve kalın deri glabrous olarak adlandırılmaktadır. Deride avuç içi, ayak tabanı, parmakların uçları gibi yerlerde her insanda farklı şekilde olan girinti ve çıkıntılar bulunmaktadır (Ozan, 2014). Adli vakalarda olay yerinde bulunan ve önemli bir delil niteliği taşıyan bu parmak izlerinin kriminal olarak analizine dermatoglyphic denilmektedir (Ozan, 2014; Ölmez ve ark., 2021). Deri epidermis ve dermis olmak üzere iki bölümden meydana gelmektedir. Genel bağışıklığın sağlanmasında primer immün yanıtlarda da rol almaktadır (Drake ve ark., 2015).

Derinin rengini veren melanosit hücreleri tarafından sentezlenen Melanin memelilerde hücrelerin temel pigmentidir. Saç, deri, gözde tunica vasculosa bulbi'de yer alan choroidea'da, corpus ciliare ile iris, beyni saran zarlardan arachnoidea mater encephali ve pia mater encephali ile substantia nigra'da bulunmaktadır (Irmak ve Temel, 2000; Sadler, 1993).

2.15.1. Epidermis

Gelişimin ilk 4-5 haftasında dermisin üzerini örten ektoderm kökenli çok katlı yassı epitel tabakası epidermistir (Arıncı ve Elhan, 2005; Standring, 2016). Gelişimin 24-26. haftalarında vücudun bazı bölümlerinde koneifikasyon gösteren bir tabaka bulunur ve gelişimin ortalama 30. haftasına doğru epidermis esas görüntüsünü alır. 8. haftadan itibaren epidermis tabakasında keratinosit olmayan hücreler gözlenmeye başlar (Standring, 2016). Temelde keratinositlerden oluşan kendini yenileyebilen epidermis avasküler bir yapıda çok katlı olup yassı epitelden oluşmaktadır (Drake ve ark., 2015; Standring, 2016). Vücutta bulunduğu bölgeye göre kalınlığı değişiklik göstermektedir. (Drake ve ark., 2015).

Epidermis tabakalarında melanosit, Merkel hücreleri, Langerhans hücreleri ve lenfositler bulunmaktadır. Merkel hücreleri hücre-sinir kompleksinde hafif dokunmada düşük eşikli mekanoreseptör olarak kabul edilmektedir (Woo ve ark., 2015). Temel olarak deri duyusunda görev alan hücreler olup kökeni henüz bilinmemektedir. Parmak

uçları ve dudaklar gibi duyuşal geri bildirimde hassas olan bölgelerde sayısı fazladır (Pawlina, 2020). Langerhans hücreleri ise dış ortama karşı bağışıklık bariyeri oluşturan epidermal dendritik hücreler olarak bilinmektedir (Merad ve ark., 2002). Kemik iliğindeki lenfoid hücrelerden köken alırlar ve dolaşım sistemi yoluyla göç ederler, epidermise ulaştıklarında ise bağışıklıkta sorumlu olan hücrelere dönüşürler (Pawlina, 2020). Lökosit hücreleri 5 alt başlıktan (Lenfosit, nötrofil, monosit, bazofil, eozonofil) oluşmakta olup temelde organizma için savunma mekanizmalarında görevli olan hücrelerdir (Kasım ve Kuzucuoğlu, 2015). Cilt savunmasında rol alan epidermis su ve vücudun diğer bileşenlerinin kaybını önlemede homeostazisin sağlanması için önemlidir (Baroni ve ark., 2012). Epiderminin baskın olan hücre tipi keratinositler olup özel görevleri yerine getirmek üzere görevlendirilmiş epitelyal hücrelerdir. Epiderminin keratinosit hücreleri temel heteropolymerik yapısal proteinin üretilmesi ve epidermal su bariyerinin oluşumu gibi görevler üstlenmektedir. Melanosit hücreleri stratum basale'de bazal hücreler arasında dağılım göstermektedir (Pawlina, 2020).

Epidermiste bulunan pek çok serbest sinir sonlanmaları vardır. Bu serbest sinir uçları bağ dokusundan ya da Schwann hücrelerinin sağladığı yalıttımdan eksik olduğu için serbest diye adlandırılmakta olup stratum granulosum'da sonlanmaktadırlar. Morfolojik olarak ayırt edilmeksizin bu serbest sinir sonlanmaları ağrı, ısı, dokunma gibi modalitelerin algılanmasında görevlidirler. Deride yer alan bir bağ dokusu tarafından çevrelenmiş bazı sinir sonlanmaları da (deri reseptörleri) Paccini, Meissner, Ruffini (korpüskülleri) cisimcikleridir (Pawlina, 2020; Yılmaz ve ark., 2024). Bazıları bir duyu alırken bazıları da birden fazla duyu alan deri reseptörleri kapsüllü ve kapsülsüz olanlar olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Kapsüllü olanlar Merkel cisimcikleri, kıl folikülleri, serbest sinir sonlanmaları iken, kapsülsüz olan deri reseptörleri ise Krause cisimciğı, Meissner ile Ruffini korpüskülleri ve Vater- Paccini cisimciğıdır (Yılmaz ve ark., 2024). Bunlardan Paccini cisimciğı ciltte meydana gelen basınç değişimlerinin algılanmasında, Meissner cisimciğı ciltteki hafif dokunmaya karşı olan hassasiyetten, Ruffini cisimciğı ise cilt gerilmelerine karşı duyarlılıkta rol üstlenmektedirler (Pawlina, 2020).

Toplamda 5 katmandan oluşan epiderminin keratinize olmuş hücrelerden oluşan en yüzeyel tabakası stratum corneum'dur. Bu tabakanın altında kalan diğer 4 tabakaya doğurgan olmasından dolayı stratum germinativum denir. Dış yüzeyinde derinlikleri

birbirinden farklı olan değişik yönlerde doğru uzanan birbirini kesen ağ şeklinde yapılar bulunmaktadır. Bu oluklara sulci cutis adı verilmektedir. Bu oluk ve kenarların yönü hareket halinde eldeki cismin düşmesine izin vermeyecek ya da kaymayacağı yönde dik olarak bulunmaktadır. Epidermis tabakasının daha derininde yer alan çukurlara dermis tabakalarından stratum papillare'deki papillalar girinti yapmaktadır. Bu da dermis ve epidermisin temas eden yüzey alanını artırmaktadır. Dolayısıyla birim alana düşen basıncı yeni bir yüzey alanına bölerek basıncın etkisini düşürmeyi ve dokunun genel yapısının korunmasına fayda sağlar. Yüzey alanında artmış olmasının bir diğer avantajı ise epidermisteki olası bir yüzeyel doku kaybının stratum germinativumda ki doğurganlık ile telafi edilebilmesidir. Epidermis sırasıyla yüzeyelden derine doğru stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum basale'den oluşmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2005).

2.15.1.1. Stratum corneum

Epidermisin en yüzeyindeki katmandır. Birbirine yapışık kabuk ya da balık puluna benzeyecek şekilde keratinize hücrelerden oluşmakta olup 20 ile 30 kat hücre tabakası içermektedir (Arıncı ve Elhan, 2005; Yousef ve ark., 2024). Vücutta bulunduğu yere göre kalınlığı en çok değişen bir tabaka olup ortalama olarak 30-330 µm arasındadır. Avuç içi, ayak tabanı gibi kısımları diğer vücut kısımlarına nazaran daha çok travmaya maruz kaldıkları için zamanla (nasır) kalınlaşabilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2005). Bu tabakada yoğun bir şekilde bulunan ölü keratinositler defesinleri serbest bırakırlar ve bunlar vücudun savunma mekanizmalarında ilk hattı oluşturduğu için önemlidirler (Yousef ve ark., 2024).

2.15.1.2. Stratum lucidum

Stratum corneumun derininde bulunan homojen ve transparan bir yapıya sahip olan elaidin içerdiği için bu tabakaya berrak anlamına gelen lucidum denilmiştir. (Arıncı ve Elhan, 2005; Yıldırım, 2018). Avuç içi ve ayak tabanı gibi kalınlığı fazla olan vücut bölümlerinde 2 ile 3 kat hücre tabakasından oluşmaktadır. Bu tabaka keratohyalin'in dönüşüm ürünü olan eleidin'den oluşmaktadır (Yousef ve ark., 2024).

2.15.1.3. Stratum granulosum

Epiderminin ortasında bulunan bu katman 2 veya 3 kat yassı hücreden meydana gelmektedir (Arıncı ve Elhan, 2005). Keratohyalin adı verilen küçük granüller ve elmas şeklindeki hücreler bu tabakada yer almaktadır (Arıncı ve Elhan, 2005; Yousef ve ark., 2024). Keratohyalin bu tabakanın yüzeyinde keratine dönüşmektedir (Arıncı ve Elhan, 2005).

2.15.1.4. Stratum spinosum

Stratum basale ile stratum granulosum arasında bulunan bu katmanda dış etkenler ile hücreler zorla birbirinden ayrıldığında dikene benzeyen bir görüntü oluştuğu için stratum spinosum denilmiştir (Arıncı ve Elhan, 2005). Yüzeyel katlara doğru yassılaştan çok katlı 8-10 kat düzensiz hücre tabakasından oluşan ve poligonal hücrelerin de bu tabakada bulunduğu bir katmandır (Arıncı ve Elhan, 2005; Yousef ve ark., 2024). Bu hücreleri birbirine bağlayan sitoplazmik köprüler bulunmaktadır. Sitoplazmik köprüler aracılığı ile bir hücreden diğerine uzanan şekil olarak ipliği andıran tonofibriller yer almaktadır. Tonofibriller stratum basaleden başlayıp epiderminin yüzeyine doğru bir yönelim gösterirler, stratum luciduma ulaştıklarında önceki doğrultusuna dik bir şekilde yatay olarak uzanmaya devam ederler. Cilde olan bir baskı sonucunda bu tonofibriller şekil değiştirerek oblik bir hale dönüşürler ve birim alana düşen basıncın dengelenmesinde görev alırlar. İstisnai bir durum parmak uçlarında gözlenmektedir. Parmak uçlarında tonofibriller direk crista cutislere kadar devamlı olup burdaki konveksiteye uyumlu bir şekilde yönelim gösterip tekrardan geldiği yöne doğru ilerler. Tonofibrillerin parmak uçlarında gösterdiği dik yönelim ve tekrardan geri dönüşü ve parmak uçlarında fazla bulunan Meissner cisimciklerine dokunsal geri bildirimin başka bir katmana gitmeden doğrudan ulaşması basınç hissedilen bölümün bu cisimciklere ulaşmasını sağlamaktadır (Arıncı ve Elhan, 2005). Meissner korpüskülü memelilerin tüysüz cildini kaplayan mekanosensoriyel terminal bir oluşumdur (Neubarth ve ark., 2020).

2.15.1.5. Stratum basale

Doğurgan deri tabakası stratum germinativum'un en derininde yer alan silindirik hücrelerden oluşan katmandır. Dermise bakan tarafında bu katmanda diş şeklinde çıkıntılar yer almaktadır. Dermistede çıkıntılara uygun şekilde bulunan çukurlara

girmektedir. Tabakada yer alan hücrelerin mitoz bölünmesi ile cilt yüzeyindeki doku kaybı önlenmiş olur. Mitoz bölünme sonucunda oluşan yeni hücreler eski hücreleri derinden yüzeye doğru iterler ve stratum corneum'a ulaştıklarında çekirdeklerini yitirerek cansız bir duruma gelirler. Dıştan keratinle sarılan hücreler sertleşerek sağlamlığı artar ve diğer tabakaların korunmasında görev alırlar. Asitlere karşı dayanma gücü artmış olan hücreler alkali bir ortam karşısında yumuşarlar ve cildin kabarık bir hale dönüşmesini sağlarlar. Epidermisin en yüzeyindeki tabaka stratum corneum'daki hücreler zamanla cansız bir hale gelir dökülürler. Alttan gelen yeni hücreler onların yerine geçerler. Stratum basale'deki bir hücrenin stratum corneum'a ulaşması ortalama olarak 30 gün sürmektedir (Arıncı ve Elhan, 2005).

2.15.2. Dermis (Corium)

Dermis vasküler bir yapıda olup bağ dokusundan oluşmuş bir deri katmanıdır (Drake ve ark., 2015). Derinin temel bölümünü mezankim kökenli bağ dokusunu dermis oluşturmaktadır. Dermis yüzeyinde damar ihtiva eden katmanda papillalar yer almaktadır (Arıncı ve Elhan, 2005). Bunun dışında damarlar, yağ bezleri, ter bezleri, duyuşal nöronlar, kaslar, kıl kökleri de dermiste yer almaktadır. (Arıncı ve Elhan, 2005; Yousef ve ark., 2024). Dermis bağ dokusundan oluşmuş 2 tabaka stratum papillare ve stratum reticulare'den oluşmaktadır (Yousef ve ark., 2024).

2.15.2.1. Stratum papillare

Dermisin en üstte bulunan, epidermis ile temas eden ince ve gevşek bağ dokusundan oluşan tabakasıdır (Yousef ve ark., 2024). Bu tabaka epidermise mekanik ve metabolik olarak destek sağlamakta olup duyuşal sinir uçları ve kan damarları içinde yatak görevini yerine getirmektedir. Epidermise ait keratinositlerin hücre iskeletlerinin hemidesmozomlara bağlanması, bazal lamina filamentleri sayesinde tip VII kollajen bağlanma fibrillerine de bağlanması sonucunda stratum papillarenin fibröz matriksi ile bağlantı kurmaktadır. Dermis ve epidermis arasında bulunan birçok bağlantının sağlandığı rete pegs olarak adlandırılan rete çıkıntıları (Epitel uzantılar, papilla) stratum reticulare ile epidermis tabakaları arasında yer almaktadır. Bu çıkıntıların uçları birkaç adet olabileceği gibi künt ve yuvarlaktır. Stres ve hassasiyetin fazla olduğu ince ciltlerde bu çıkıntıların sayısı az olup, boyutları küçüktür. Avuç içi, ayak tabanı gibi kalın

ciltlerde ise boyutları büyük olup daha sıktır. Vücudun büküm yerlerindeki olukların deseniyle de paralel olacak şekilde bu çıkıntılar seyir gösterirler (Standring, 2016).

2.15.2.2. Stratum reticulare

Stratum papillare'nin derininde bulunan daha kalın ve az miktarda hücre bulunduran tabakasıdır (Yousef ve ark., 2024). Bu tabakada yer alan kollajen fibril demetleri stratum papillare'den daha kalın olup değişken sayıda elastik lif içermektedir. Kollajen fibril demetlerinin paralel olan yerleşimi cilt çizgilerinin oluşmasında rol alabilmektedir (Standring, 2016).

Tela subcutanea olarak da isimlendirilen hypodermis tabakası derinin dermis tabakasının hemen altında bulunan derinin hareketliliğini sağlayan gevşek bağ dokudan oluşan bir tabakadır. İçerisinde büyük yağ hücreleri barındıran bu tabaka deri altı dokuya sıkıca bağlanmış bir şekilde bulunmaktadır. Termoregülasyonda ısı izolasyonu sağlama, şok absorpsiyonu ve metabolik enerji depolanması gibi görevleri bulunmaktadır. Derin bölümünde yer alan damar, sinir ve lenfatik yapılar da yer almaktadır. Baş ve boyun bölgesinde olduğu gibi çizgili kasları da içerebilmektedir. Platsyma buna örnek olarak verilebilir. Deri altı yağ dokusunun miktarı ve yoğunluğuna göre kalınlığı cinsiyete göre de değişiklik gösterebilmektedir. Kadınlarda daha fazla ve geniş bir bölgede yayılım gösterirken erkeklerde gövdede fazla ekstremitelere geçtikçe daha azalan bir dağılım göstermektedir. Yaşanılan coğrafyada bunu değiştirebilen bir unsur olup daha soğuk bir coğrafyada yaşayan insanlarda yüzeysel yağ tabakası daha kalın olurken sıcak iklime sahip bölgede yaşayanlarda daha incedir. Vücudun da topografik olarak farklı bölgelerinde yağ tabakasının kalınlığı değişkenlik göstermektedir. Karın duvarının alt kısmında belirgin bir şekilde iken kasıktan ekstremitelere doğru ilerledikçe katmanlara sahip bir yapıya dönüşmektedir. Ekstremiteler ile perineumda farklılaşma gösterirken avuç içi, ayak tabanı, boyun yan bölgesi, penis, scrotum, anüs gibi yerlerde daha ince bir tabakaya sahiptir. Kulak kepçesi ve dış kulak yolunda neredeyse yok sayılacak miktarda bulunurken, avuç içi ve ayak tabanında saçlı deride alışlagelmiş bir yapıdan daha farklıdır (Standring, 2016).

2.15.3. Deri Eklentileri

Vücutta farklı bölgelerde tanımlanmış olan değişik görevler üstlenmiş epidermis veya dermisten türemiş olan deri eklentileri bulunmaktadır (Widelitz ve ark., 1997). Kıl, ter

ve yağ bezleri, tırnak ve meme bezi derinin eklentilerindendir (Arıncı ve Elhan, 2005). Bu deri eklentileri vücut yüzeyinden bazı bölgelerde dışa çıkıntı bazı bölgelerde içe göç edecek şekilde iki bölümden oluşmaktadır. Dışa çıkıntı yapmakla karakterize deri eklentileri tüy, pul, tırnak, pençe ve saç iken, içe göç eden deri eklentileri ise sebasöz bezler, ter bezleri ve meme bezidir (Widelitz ve ark., 1997).

2.15.4. İnsan ve Rat Derisi Özellikleri

Rat derisi yapısal olarak insan derisinden benzerlik ve farklılıklarının olmasına rağmen deri üzerinde yapılacak birçok araştırmaya olanak sağlaması açısından önemlidir. Fonksiyonel olarak insan derisine olan benzerliği çeşitli tedavilerin planlanmasında, ilaçların toksik etkilerinin belirlenmesinde deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Niczyporuk, 2018). İnsan ve rat derisi enzimatik yönden incelendiğinde de bir takım farklılıklara sahiptir. Enzimlerin farklı bulunmasından kaynaklı olarak yapılacak çalışmalarda derinin gösterdiği aktiviteler biyokimyasal analizlerde birebir örtüşmeyebilmektedir. Ancak bu durum yapılacak çalışmalarda deneysel hayvan modeli oluşturulmasında ve ilaçların etki mekanizmalarının çözümlenmesinde bir engel teşkil etmemektedir (Niczyporuk, 2018; Oesch ve ark., 2014).

Dermisin yüzeyinde bulunan epidermis tabakası aynı insanda olduğu gibi ratta da çok katmanlı bir yapıya sahip olup keratinize olmuş düz epitelden oluşmaktadır. İnsan epidermisine benzer bir şekilde rat epidermisi de 5 ayrı katmandan oluşmaktadır. Rat epidermisinin kalınlığı bulunduğu bölgeye göre farklılık göstermekle beraber kalınlığı değişmektedir. Yaş, cinsiyet, vücut gelişimine bağlı olarak yüzey alanı büyüklüğü epidermis kalınlığını etkilemektedir. İnsan epidermisinin ortalama kalınlığı ise 100 μm 'dir (Niczyporuk, 2018).

Stratum corneum tabakası ratta keratin içeren ölü hücrelerden oluşmaktadır. Ratta bu tabakanın en kalınlaştığı yer ayaklardır. Yetişkin bir ratta stratum corneum tabakası kalınlığı ortalama 165 μm 'dir. Tüm epidermis kalınlığı 350 μm ile 450 μm arasında değişkenlik göstermektedir. Stratum corneum tabakasının yüzeyinde sebasöz bezlerin salgısı olan sebum ile epidermisteki hücrelerin ürettiği lipid kökenli bir tabaka yer almaktadır. Su ve yağda çözünür maddelerin emiliminde ve penetrasyonunda görevli olan lipid tabakasının kalınlığı da ratların yaşam periyotlarına göre değişkenlik göstermektedir (Niczyporuk, 2018).

Ratlarda stratum lucidum keratinositlerden oluşan ince bir tabakadır. Bu tabaka keratohyalin'in bir aminoasit dönüşüm ürünü olan elaidin adlı proteinin optik özelliklerini bulundurmaktadır (Niczyporuk, 2018).

Stratum granulosum tabakası ratlarda cildin tüm yüzeyinde belirgindir. Keratohyalin granüller ile dolu olan 2-3 katmanlı hücrelerden oluşur. Bu tabakaya aynı zamanda ara tabaka da denir (Niczyporuk, 2018).

Rat epidermisinde stratum spinosum birkaç hücre katmanından meydana gelir. Bu tabakadaki hücreler sıkı sıkıya birbirine tutunmazlar aralarında boşluk bulunmaktadır. Stratum spinosum insan epidermisinin en kalın canlı katmanıdır. Ratda ise stratum basale'nin yoğun olduğu yerlerde görünmeyebilirler (Niczyporuk, 2018).

Stratum basale derinin üreme katmanı olarak bilinmektedir. Epidermisin en alt tabakası olup epidermisin yenilenmesinden sorumlu hücrelerden (melanin üreten) oluşmaktadır (Niczyporuk, 2018; Ortonne, 2002).

2.16. Hücre Kültürü

Günümüzde oldukça yaygınlaşan hücre kültürü çalışmaları ilk kez 20.yy'ın başlarında memeli hücre kültürü çalışmaları ile başlamış olup proliferasyon, farklılaşma, genetik gibi birçok bilinmeyen alanlarda farklı metotlar yardımı ile araştırma olanağı sunmaktadır. Ross Harrison 1907 yılında *in vitro* olarak ilk kez sinir hücresinin büyümesini göstermiştir. Bu süre 1950'li yıllarda endüstrinin gelişimi ile detaylı bir şekilde devam etmiş olup 1940 ve 1950'li yıllarda bunu takip eden polio salgınlarıdır. Polio salgınları için gerekli aşı ihtiyacı hücre kültürünün önemini ortaya koymuştur. Polio virüsüne karşı üretilen aşı hayvan hücrelerinden hücre kültürü çalışması ile üretilmiş ilk ticari ürün olma özelliğini taşımaktadır. Teknik bir beceri ile ilgili alanda oldukça başarılı deneyler hücre kültürü yardımıyla yapılabilmektedir (Verma ve ark., 2020). Hücre kültürü hayvan, insan, bitki veya böceğe ait doku ya da organlarından elde edilen hücrelerin uygun yaşama koşulları altında yetiştirilebildiği, çoğaltılabildiği süreci kapsamaktadır (Gürbüz, 2024; Verma ve ark., 2020). Birçok hayvan hücresi yeterli besin ve büyüme faktörleri varlığında organizma dışında da canlılığını yitirmemekte ve bölünerek çoğalmaya devam edebilmektedir. Hücrelerin *in vitro* koşullarda canlılığını sürdürebilmesi için gerekli kültür koşulları uygun sıcaklık, pH seviyesi, karbondioksit ve oksijen seviyelerine bağlıdır. Çoğaltılacak ve deneysel çalışmada kullanılabilecek olan

hücreler çok hücreli bir organizmadan doğrudan elde edilebileceği gibi daha önceden elde edilmiş olan hücrelerin uygun şartlarda çoğaltılması yoluyla da türetilmektedir. 20.yy'ın ortalarında hücre kültürü ile gerçekleştirilen laboratuvar ortamındaki deneysel çalışmalar oldukça yaygın bir duruma gelmiştir. Hücre kültürü çalışmaları hücrelerin yaşaması için uygun şartlar sağlandıktan sonra hücre büyümesi, farklılaşması, bölünmesindeki mekanizmaların anlaşılabilmesi ya da tanımlanmasında, büyüme faktörlerinin üstlendikleri görevlerin anlaşılmasında oldukça ehemmiyetli bir rol üstlenmektedir (Verma ve ark., 2020).

Hücre kültürü uygulamalarında hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda çeşitli yöntemler ve farklı hücre hatları kullanılmaktadır. Hayvan hücre kültürü çalışmaları birçok alanda ve konuda yapılabilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarının yapılabildiği alanlardan bazıları;

- ✓ Hücre döngüsü mekanizmalarının anlaşılması,
- ✓ Hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri,
- ✓ Yeni ilaçların etkinlik mekanizmaları anlaşılması ve toksisite çalışmaları,
- ✓ Genetik faktörlerin incelenmesi ve araştırılması, gen tedavisi araştırmaları,
- ✓ Kanser hücrelerinin mekanizmaları ile karakterizasyonunun anlaşılması,
- ✓ Çeşitli kimyasallar, bakteriler, virüsler ve radyasyonun hücreler üzerine olası etkilerinin araştırılması,
- ✓ Aşılar ve farmasotik ilaçların üretimidir.

Hayvan hücre kültürü çalışmalarında yaygın bir şekilde kullanılan 3 ayrı yöntem mevcuttur. Bunlar; organ kültürü, primer explante yöntemi ile hücre kültürü ve normal hücre kültürüdür (Verma ve ark., 2020).

Organ kültürü; yetiştikine ait tüm organlar ya da embriyolardan elde edilmiş olan organlar alınarak yapılan *in vitro* organ kültürü çalışmalarıdır.

Primer explante yöntemi ile hücre kültürü; organizmaya ait bir dokudan çıkarılan dokular ekstraselüler matriks bileşeni (kollajen veya plazmaya ait bir pıhtı) yardımıyla ya da kendiliğinden *in vitro* çalışma yapılacak yüzeye yapışır. Dokudan yüzeye doğru olan hücre göçü ile olan hücre büyümesi ve çoğalması şeklindeki kültür çalışmalarıdır. Özetle organizmadan alınmış doku parçasından yapılan hücre kültürü çalışmasına denir.

Hücre kültürü; en yaygın bir şekilde kullanılan hücre kültürü türüdür. Hücre süspansiyonlarından toplanan hücrelerin büyümesi ve çoğalması ile karakterize olan bu tip çalışmalarda enzimler yardımı ile ya da mekanik yollarla elde edilmiş hücreler *in vitro* ortamda besiyeri içerisinde uygun yüzey alanına tutunarak ya da besiyeri içerisinde büyüme ve çoğalmaya bırakılmasıyla yapılan kültür çalışmalarıdır (Verma ve ark., 2020)

2.17. Hücre Hatları

Primer kültür yolu ile elde edilmiş hücrelerin çoğaltılmasıyla hücre ömrüne de bağlı olacak şekilde pasajlanabilecek bir hücre suşu (bütün özellikleri belirlenmiş saf kültür) oluşmaktadır. Hücre hatları temel olarak sonlu hücre hatları ve sürekli hücre hatları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. sonlu hücre hatları; *in vitro* olarak sınırlı ölçüde jenerasyon olarak çoğalmaları sağlanabilen hücre hatlarıdır. Bu tip hücreler büyümesi yavaş bir şekilde gerçekleşir (24-96 saat). Bu tip hücreler başka bir hücre katmanına yapışma ya da temas halinde olma eğiliminde olurlar (ankraj bağımlılığı) ve yoğunluk sınırlaması ile karakterize bir durumları söz konusudur. Sürekli hücre hatları; *in vitro* olarak dönüştürülmüş hücre hatlarından veya kanserli hücrelerden elde edilen hücre hatları olup yapay bir substrat üzerinde tek katmanlı veya süspansiyon şeklinde büyüme ve çoğalma gösterebilmektedirler. Sürekli hücre hatlarının manipüle edilmesi ve korunması sonlu hücre hatlarına göre daha kolaydır. Fakat belirli bir süre sonunda hücre hatları değişme eğilimine girebilmektedirler. Deneysel çalışmalar için hücre hattı seçiminde karar verirken ilgili hücrenin büyüme özellikleri, büyüme fraksiyonu, süspansiyon içerisinde büyüme becerileri, çoğalma yetileri, yüzeyi kaplama verimliliği dikkate alınmalıdır (Verma ve ark., 2020).

Standart bir hayvan hücre kültürü çalışmalarında sıcaklık doğrudan büyüme ve çoğalmayı etkilemektedir. Kültür ortamının pH'sı alkali hale (KOH, NaOH eklenerek) veya asidik hale (HCl eklenerek) getirilerek uygun pH seviyesi için kontrol altına alınmalıdır. Biyoreaktöre ilave edilen karbondioksitte sodyum bikarbonat ile tamponlanarak ya da hazır doğal tampon çözeltiler kullanılarak uygun pH sağlanabilmektedir. Çözünmüş oksijende hücre kültürü çalışmalarının olmazsa olmazlarından ve sürekli olarak bulunması gereken gerekli bir bileşendir. Membrandan difüzyon yoluyla veya sıvı yüzeyinden çözünmüş oksijeni hücrelerin

canlılığı için sağlamak oldukça önemlidir. Canlı vücudu içerisinde uygun ortam homeostazi ile sağlanarak hücrelerin canlılıkları sürdürülebilirken bu organizma dışında vücut içindeki içerikle (Besin, hormon, stromal faktörler) benzer hücrenin ihtiyacını karşılayacak bir solüsyon (besiyeri) ile mümkün olmaktadır. Hücrelerin kendileri için sentezleyemedikleri kimyasal bileşenlerde gerekli olan bu solüsyonda bulunmalıdır. Kültür ortamının en temel bileşenleri besiyeri ve dış ortam değişkenleri (pH, O₂, CO₂) dışında inorganik tuzlar (Ca, Mg, Na, K), antibiyotikler, enerji kaynakları (fruktoz, glikoz), vitamin, hormon, yağ ve yağda çözünen bileşenler (yağ asitleri, kolesterol), büyüme faktörleri, nükleik asit öncülleridir. Bunların dışında fibrin ve hücrelerinden ayıklanmış olan sarımtırak berrak sıvıya serum adı verilmektedir. Vitaminler, mineral, aminoasit, protein, büyüme faktörleri, hormonlar, lipidleri de içeren bu serum küçükü büyüklü karma bir karışım şeklindeki solüsyon takviyesidir (Verma ve ark., 2020).

2.17.1 Kültür Çalışmalarında Kullanılan Hücre Tipleri

Kimyasal enzimler yardımıyla ya da mekanik yolla dokulardan, organlardan elde edilen hücreler uygun substratta ya da solüsyonda büyüme ve çoğalmaya alınmaktadırlar. Primer hücre kültürü yoluyla elde edilen hücre hattının büyüme hızı yavaştır. Sıklıkla bu şekildeki hücre hatlarının tercih edilme sebebi alındıkları doku hücrelerinin morfolojik ve fizyolojik özelliklerini iyi bir şekilde temsil ediyor olmalarıdır. Morfolojik olarak epitel tip, epiteloid tip, fibroblast tipi, bağ dokusu tipi hücre hatları mevcuttur (Verma ve ark., 2020).

Epitel tip hücre hattı; bağlanmaları için gerekli olan substratta düz ve ince bir tabaka olarak görülürler, şekil itibari ile çokgen olan hücrelerdir.

Epiteloid tip hücre hattı; bağlanmaları için bir substrat gerekmeyen hücrelerdir ve yuvarlak bir görünüme sahiptirler.

Fibroblast tip hücre hattı; çift kutuplu ya da çok kutuplu bir şekilde substrata bağlanarak büyüyen ve çoğalan bu hücreler, uzunlamasına açısız ve mekik şeklinde olup birbirleri ile temas ederek ya da bağlanarak bir hücre ağı oluşturmaktadırlar.

Bağ dokusu tipi hücre hattı; kemik, kıkırdak ya da fibröz dokudan elde edilen hücreler olup, fibröz ve amorf hücre dışı malzemeler ile yoğun miktarda karakterizedir (Verma ve ark., 2020).

2.18. L929 Fibroblast Hücre Hattı

L929 fibroblast hücre hattı sürekli hücre kültüründe kullanılan L suşuna ait (Mus musculus) bir bağ dokusu hücre hattıdır (Gürbüz, 2024). Ekstraselüler matriksin sentezi, yıkımı ve yeniden şekillenmesi gibi görevleri bulunan birçok fonksiyonel özellikte sahip fibroblastlar normal bağ dokusunda en fazla bulunan hücrelerdir (Evans ve ark., 2003). Ligament, tendon ve deride yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Kollajen üretiminden sorumlu olan fibroblast hücreleri ekstraselüler matrikse ait bileşenlerin çoğunun temel kaynağı olarak görülmektedir ve yara iyileşmesinin de önemli bir unsurudur. Myofibroblastlar ise yara iyileşmesinde yaranın kapanmasını sağlayan gerginlikten sorumlu kasılma kuvvetini oluşturmaktadır (Theerakittayakorn ve Bunprasert, 2011). Ana suş erkek bir farenin (C3H/An) adipoz dokusundan üretilmiştir (Kazandağ ve ark., 2011). Sağlıklı dokulardan elde edilen bir hücre hattı olması ve üreme kolaylığı ile kolay saklanabilmesi gibi özellikleri sebebiyle toksikolojiye yönelik yapılan çalışmalarda tercih edilme oranı yüksektir (Gürbüz, 2024; Theerakittayakorn ve Bunprasert, 2011).

2.19. Çizik Testi (Scratch Assay)

In vitro çizik testi kültür ortamında hücre göçünün analizi için kullanılan düşük bütçe ile gerçekleştirilebilen, gelişmiş bir yöntemdir. Bu yöntemde belirli bir zemin üzerinde hücreleri konfluense ulaştırdıktan sonra bir çizik çekilerek, ayrılan hücrelerin tekrardan kapanma sağlamak için birbirlerine göç etmesini analiz etmektedir. Çizik yapıldıktan sonra düzenli aralıklarla görüntü alınarak hücrelerin göç hızını öğrenmekte yararlanılmaktadır. Laboratuvar malzemeleri dışında ekstra bir ekipman ihtiyacı olmadan hücre kültüründe tercih edilen bu yöntem diğer yöntemler ile mukayese edildiğinde hücre-matriks, hücre-hücre etkileşimlerinin belirlenmesinde, hücrelerin çoğalma hızlarına, göç hızlarına ait nicel verilere kolayca ulaşılmasında fayda sağladığı için avantajlıdır. Belirli aralıklarla kaydedilen görüntüler ile hücre içi olayları izlemeye de olanak tanımaktadır. Çizik testi birkaç saat ile birkaç gün arasında bir süreyi kapsamakta olup bu yöntem ile çizik yapılan alanın nicel olarak ölçümü yapılabildiği gibi çizik kenarları arasındaki mesafe tayinine imkân tanımaktadır. *In vivo* yapılan çalışmalardaki hücre göçü ile benzer göç analizlerinin yapılabilmesi de çizik testinin

verimli olduğunu ortaya koymaktadır. Hücreler *in vitro* ortamda yara alanını kapatmak üzere *in vivo* hücre göçü ile benzer karakteristiğine sahiptir. (Liang ve ark., 2007).

2.20. Hücre Proliferasyonu ve AgNOR Testi

Hücre çoğalmasını ve doku onarımının temelini oluşturan hücre bölünmesi fizyolojik bir süreçtir (Abdallah, 2003; Yokuş ve Çakır, 2012). Hücreler bölünme olayı başlamadan önce dinlenim halinde olup bu evreye G0 evresi denir (Abdallah, 2003). Bir hücrenin bölünerek ikiye ayrılmasında genel kabul görmüş bir şekilde iki aşama yer almaktadır. Bunlardan biri interfaz evresi (G1, S, G2) diğeri ise mitozdur (M) (Güneş, 1999). Mitoz bölünmede hücre evvela G1 evresine geçer ve bölünme başlar sonrasında S evresine geçer ve DNA dublikasyonu bu evrede gözlenir. Hücre G2 ve M evrelerine de geçtikten sonra mitoz bölünmeyi tamamlamış olur. Hücre bölünmesinde yaklaşık olarak G1 evresi 10 saat, S evresi 9 saat, G2 evresi 4 saat sürer (Abdallah, 2003; Aktuğ, 2014).

Nükleolar organizatör proteini (NOR) ilk olarak Heinz (1931) ve McClinton (1934) tarafından tanımlaması yapılmıştır (Derenzini, 2000). Geçmiş 1800'lü yıllara dayanan sitolojik gümüş nitrat boyaması nöral dokular içerisindeki yapılar tanımlamak için kullanılmaktadır (Hubbell, 1985). Hücre proliferatif aktivitesinin değerlendirilmesinde ucuz ve kolay bir yöntem olan AgNOR boyama tekniği hücrenin nükleolar organizatör bölümünde yer alan arjirofilik nonhiston proteininin (AgNOR) gümüş nitrat boyaması ile ışık mikroskobu altında gözlenmesine dayanmaktadır. Hücre bölünmesi ile korelasyon gösteren AgNOR proteini miktarı siklus fazlarına bağlı değişkenlik göstermektedir. Bölünmenin G1 evresinde AgNOR proteini miktarı düşük seviyede iken S ve G2 evrelerinde yüksektir (Jwmah, 2020; Shiina, 1996).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenen deneysel çalışmanın hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen *in vivo* bölümü için hayvan deneylerine uygunluğu Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 02.11.2022 tarihinde gerçekleştirilen 11 numaralı toplantıda 22/237 numaralı karar ile onaylandı. Deneysel çalışmanın *in vivo* bölümü Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DEKAM), *in vitro* bölümü Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Araştırma Merkezi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim dalında gerçekleştirildi.

3.1. Kullanılan Malzemeler

3.1.1. Deneyde Kullanılan Demirbaş Malzemeler Listesi

- Lecia DMI1 inverted mikroskop (Şekil 3.1)
- Leica DM3000 inverted mikroskop (Şekil 3.1)
- Olympus BX53 ışık mikrokobu
- Leica RM2155 microtome (Şekil 3.1)
- WiggenHauser MSC digital karıştırıcı
- Hettich Rotina 380 santrifüj (Şekil 3.1)
- Sanyo CO₂ inkubatör (Şekil 3.1)
- Telstar Clean Air steril tam yalıtımlı kabin (Şekil 3.1)
- IKA MS1 minishaker vorteks (Şekil 3.1)
- Christ liyofilizatör freze dryer alpha
- Otomatik pipet seti
- -20⁰C Buzdolabı
- -80⁰C Buzdolabı
- +4⁰C Buzdolabı

- Etüv
- Mikrotom (Şekil 3.1)
- Termostatik su banyosu (Şekil 3.1)
- Tıraş makinesi

3.1.2. Deneyde Kullanılan Sarf Malzeme Listesi

- Ethanol %96
- Ksilen
- 10 µL otomatik pipet ucu
- 200 µL otomatik pipet ucu
- 1000 µL otomatik pipet ucu
- Tek kullanımlık pastor pipeti
- DMEM High Glucose
- Fetal Bovine Serum (FBS)
- Penisilin/streptomisin
- L-glutamine
- Tripsin dPBS
- Cryotube
- Parafilm
- 120 x 20 mm petri kabı
- Flask 75 cm²
- Flask 25 cm²
- 6'lı well plate
- Ketamin
- Xylazine
- Hemaotoksilen-Eozin (H-E) boyası
- Mikrotom bıçağı
- Entellan
- Parafin boncuklar
- Parafin gömme kalıpları
- İnsülin enjektörü
- 5 mL steril enjektör
- 10 mL steril enjektör

- 0.22 µm enjektör filtresi
- 0.45 µm enjektör filtresi
- Eppendorf 2 mL
- Eppendorf tüp sporu
- Falkon tüpü 50 mL
- Falkon tüpü 15 mL
- Falkon tüp sporu
- PBS (Phosphate Buffered Saline) tablet
- dH₂O
- Cover glass 24 x 50 mm
- L-polysine kaplı lam
- Tripan blue
- Thoma lam
- 22 ve 15 numara bistüri ucu
- 3 ve 4 numara bistüri sapı
- Cerrahi makas
- %10'luk formaldehit solüsyonu
- Steril spanç
- Metal öğütücü
- Kurutma kâğıdı
- Marker
- Etiket
- Pamuk
- Kaliper



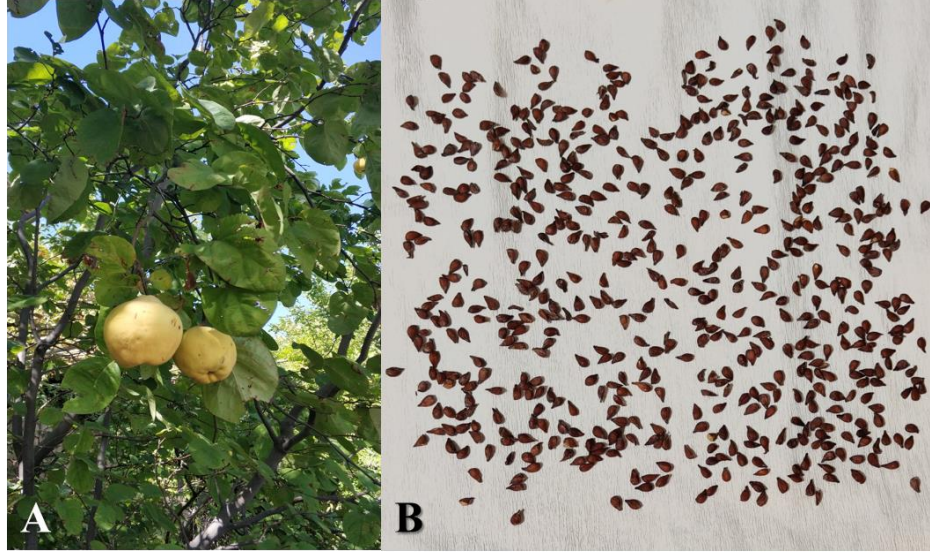
Şekil 3.1. *In vitro* hücre kültürü çalışmalarında kullanılan malzemeler

3.2. Çalışma Yönteminin Belirlenmesi ve Deneysel Çalışmanın Planlanması

Deneysel çalışma erkek 8-12 haftalık ortalama 180-240 g ağırlığındaki 63 adet Wistar Albino ratlar ve fare fibroblast hücre hattı L929 üzerinde gerçekleştirildi. Deneysel çalışmanın *in vivo* kısmında kullanılacak olan hayvanlar Erciyes Üniversitesinde Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'da üretildi ve teslim alındı. *In vitro* bölümünde kullanılacak olan fibroblast L929 (Mus musculus) hücre hattı daha önceden -80⁰C'de muhafaza edilen stoklardan elde edildi. Çalışmanın ilk olarak *in vitro* bölümü yapıldı. Sonuçlar elde edildikten sonra *in vivo* bölümü için hayvanlar rastgele seçilerek gruplara ayrıldı ve deneysel çalışmanın *in vivo* bölümü gerçekleştirildi.

3.3. Ayva Çekirdeğinin Elde Edilmesi ve Kurutulması

Çalışmada kullanılan ayva çekirdekleri Kayseri Hisarcık bölgesinden Ekim ayı ilk haftasında toplandı ve soğuk hava deposunda (-20⁰C) muhafaza edildi (Şekil 3.2). Temin edilen ayva çekirdekleri önce düşük dereceli etanol ile temizlendi daha sonra ise dPBS yardımı ile silinerek kontaminasyon riskini ortadan kaldıracak şekilde oda sıcaklığında 22⁰ C'de 2 hafta kadar kurumaya bırakıldı (Şekil 3.2). Kuruyan ayva çekirdekleri daha önceden sterilizasyonu sağlanmış olan metal bir doğrayıcı yardımı ile küçük parçalara ayrıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.2.A. Toplanan ayvalar (*Cydonia Oblonga*), **B.** Ayvalardan elde edilen ayva çekirdekleri

3.4. Ayva Çekirdeği Musilajının Elde Edilmesi Ve Konsantrasyonların Belirlenmesi

Çalışmanın *in vitro* kısmında kullanılan ayva çekirdeği musilajı elde edilirken, ilk olarak ayva çekirdekleri bir öğütücü yardımı ile küçük parçalara ayrıldı. Üzerine steril distile su ilave edilerek (20 g ayva çekirdeği için 400 mL distile su) 30 dk süre ile 50⁰C - 60⁰C sıcaklıkta karıştırılarak 40⁰C'ye kadar soğuması beklenen musilaj önceden steril hale getirilmiş bir metal süzgeçten geçirildi (Şekil 3.4). Kabuk ve posalı kısmı uzaklaştırılmış olan musilajın dondurularak kurutma işlemi liyofilizatör'de gerçekleştirildi (Şekil 3.4). Suyu uzaklaştırılmış olan ayva çekirdeği musilajı -20⁰C'de muhafaza edildi. Kullanılacak olan miktar kadar *in vitro* çalışmalar için hassas terazi ile tartılıp geri kalan kısım tekrar -20⁰C'de muhafaza edildi. %5, %10 ve %15 ayva çekirdeği musilajı konsantrasyonları µg/µL olarak hesaplanarak besiyeri ile karıştırılıp hücrelere uygulandı.



Şekil 3.3. Ayva çekirdeklerinin distile su ile hidratlanmasıyla musilaj oluşumu

Çalışmanın *in vivo* kısmında kullanılan ayva çekirdeği musilajı elde edilirken, ilk olarak ayva çekirdekleri bir öğütücü yardımı ile küçük parçalara ayrıldı. Üzerine steril distile su ilave edilerek 30dk süre ile 50⁰C - 60⁰C sıcaklıkta karıştırılarak musilaj haline gelmesi sağlandı (Şekil 3.3), 38⁰C'ye kadar soğuması beklendikten sonra steril bir filtreden geçirilerek yine tek kullanımlık steril bir enjektörün haznesinde bulunan plastik piston yardımıyla yara bölgesine uygulandı. Deney gruplarına ayva çekirdeğinden elde edilen musilaj farklı yoğunluklarda g/mL (%10 ve %15 konsantrasyonlarda) uygulandı. Uygulama yapılmadan önce ayva çekirdeği musilajları hazırlanıp her seferinde taze bir şekilde musilaj elde edilip uygulama gerçekleştirildi.



Şekil 3.4. *İn vitro* ortamda kullanılan ayva çekirdeği musilajının liyofilizatörde kurutma işlemi

3.5. Hücre Kültürü Protokolleri

3.5.1. Deneyde Kullanılan Hücre Hattı

Çalışmada kullanılacak olan fibroblast L929 hücreleri ilk olarak Erciyes Üniversitesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Araştırma Merkezinden stoklarından temin edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. L929 fibroblast (*Mus musculus*) hücresi (20x)

3.5.2. Hücre Besiyeri

Hücrelerin pasajlanarak çoğalabilmeleri için kullanılan besiyeri hazırlanırken %85 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium High Glucose w/o, L-glutamine, w/o sodium pyruvate), %13 FBS (Fetal Bovine Serum), %1 Penicilin/streptomycin (100x penicilin/ 0.1 mg/mL streptomycin), %1 L-glutamine kullanıldı.

3.5.3. Hücrelerin Çözdürülmesi

-80°C'de %10 DMSO (Dimetil sülfoksit) içeren cryo tüpleri ile stoktan alınan L929 fibroblast (*Mus musculus*) hücreleri daha önceden hazırlanmış olan hacimsel olarak 2 katı besiyeri içeren falkona steril yalıtımlı kabinde aktarıldı. +4°C'de 1500 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında falkondaki süpernatant kısmı uzaklaştırıldı ve pellet

kısım üzerine 1 mL besiyeri eklendi. Hücreler pipetaj ile homojen bir şekilde karıştırılarak süspansiyon haline getirildi.

3.5.4. Hücrelerin Sayımı

Çözdürülerek hazırlanan süspansiyondan hücreler pipetaj işlemi yapılarak besiyeri içerisinde eşit bir şekilde dağılması sağlandıktan sonra bire bir oranında tripan blue boyası ile karıştırıldıktan sonra alınan örnekler thoma lamında sayılarak toplam hücre sayısına ulaşıldı. Toplam hücre sayısı thoma lamında 16 alandaki tüm hücreler sayıldıktan sonra sabit katsayı 10^5 ile ve seyreltme katsayısı 2 ile çarpılarak elde edildi. 1cc'deki toplam hücre sayısına ulaşıldıktan sonra kuyucuklara ekilmek istenilen hücre için kaç μL hücre alınması gerektiği bilgisine ulaşıp kuyucuklara hücre ekimi gerçekleştirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. A. Steril tam yalıtımlı kabinde thoma lam yardımıyla hücre sayımı, **B.** Thoma lamında alanlarda L929 fibroblast hücre sayımı (4x)

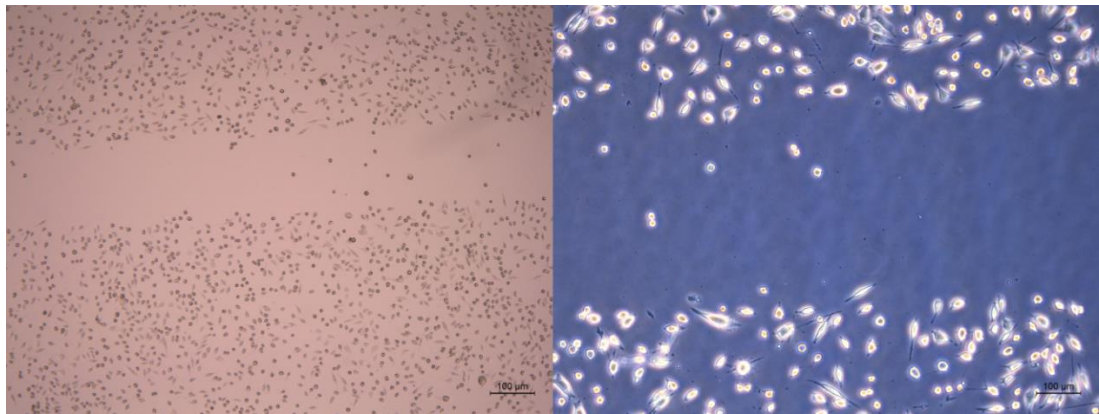
3.5.5. Hücrelerin Pasajlanması

L929 fibroblast hücreleri thoma lam ile sayım işleminin ardından otomatik pipet ile 300.000 hücre olacak şekilde alınarak 75cm^2 hücre kültürü flasklarında çoğalmaları sağlandı (Şekil 3.6). Konfluense ulaşan hücreler sonrasında Trypsin (0.25%, DPBS) yardımıyla 37°C 'de 3-4 dk bekletilip, yüzeyden ayrıldığı inverted mikroskop yardımıyla teyit edildi. Tripsin'in etkisini inhibe etmek ve hücrelerin canlılıklarını koruyarak pasajlanabilmesi için flaska tripsinin 2 katı oranında besiyeri eklendi. Sonra flask içerisindeki yüzeyden ayrılmış hücreler besiyeri ve tripsin içeren sıvı ile alınarak bir falkon tüp yardımıyla 1500 rpm'de 5 dk kadar santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant kısmı uzaklaştırılarak geri kalan pellet kısmı (fibroblast hücreler) üzerine 1

cc kadar bir besiyeri eklendi. Sonra pipetaj işlemi yapılarak besiyeri içerisinde eşit bir şekilde dağılması sağlandıktan sonra bire bir oranında tripan blue boyası ile karıştırılarak alınan örnekler thoma lamında sayılarak toplam hücre sayısına ulaşıldı (Şekil 3.6). 1 cc'deki toplam hücre sayısına ulaşıldıktan sonra 6'lı well plate'lerde kuyucuklara ekilmek istenilen hücre için kaç μL hücre alınması gerektiği bilgisine ulaşıp kuyucuklara hücre ekimi gerçekleştirildi. 6'lı well plate'lerde her kuyucuk için 50.000 hücre ekildi. *In vitro* olarak yapılan tüm işlemler kontaminasyon oluşmaması için steril tam yalıtımlı kabinde gerçekleştirildi.

3.6. *In Vitro* Çizik Testi

6'lı well plate'lerde her bir kuyucuğa daha önceden thoma lamında sayılarak 50.000 L929 fibroblast hücrelerinin ekimi yapıldıktan sonra inkübatöre alınarak 37°C 'de %5 CO_2 ortam şartlarında konfluense ulaşması beklenildi. Hücre yoğunluğu %60-70'e ulaştığında koordinatlarına dikkat edilerek aynı hat üzerinde dikey bir şekilde steril 200 μL 'lik otomatik pipet ucu yardımıyla çizik modeli oluşturuldu (Şekil 3.7). Çizik oluşturulan kuyucuklara deneysel olarak uygulanacak farklı konsantrasyonlarda ki ayva çekirdekleri eklendi. Çizik yapılan hattın görüntüleri Leica (DMI1) inverted mikroskop yardımı ile 4x ve 10x'lik objektifler yardımıyla görüntülenerek kayıt altına alındı. Görüntü kaydetme işlemi çizik yapıldığı ilk gün 0. saat, sonrasında 12., 24. ve 36. saatlerde gerçekleştirildi. 6'lı well plate'lerde %5, %10, %15 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajları hazırlanarak konfluense ulaşmış çizik modeli oluşturulan kuyucuklara uygulandı.



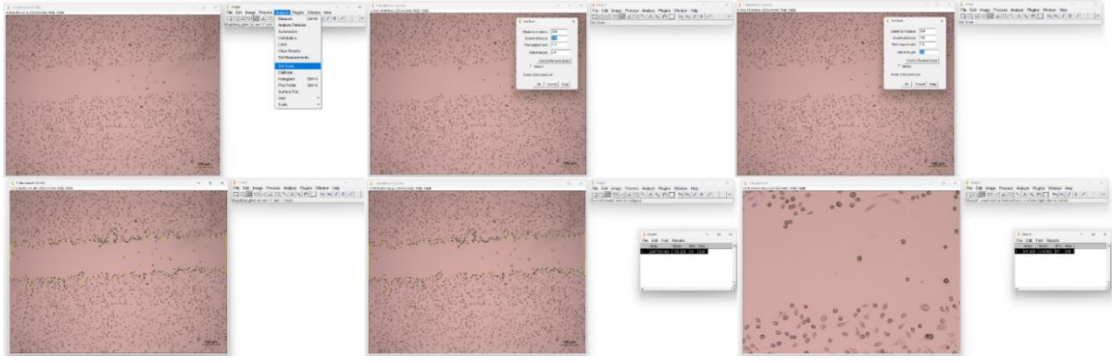
Şekil 3.7. *In vitro* çizik testi (sol görüntü 4x, sağ görüntü 10x)

Çizik testinde kuyucuklarda çizik yapılan alanlar, çizik kenarları arası mesafe ve çizik alanında yer alan hücre sayıları analiz edildi (Şekil 3.8, 3.9, 3.10). Çizik alanı ve çizik kenarları arası mesafe tayininde ImageJ programından faydalanıldı. Çizik kenarları arasındaki alan 0., 12., 24. ve 36. saatlerde ölçülerek kaydedilmiş olup, çizik alanı içerisinde yer alan özellikle 12. saatten sonra fibroblastik göç aktivitesinden kaynaklı hücrelerin alanı hesaplanıp toplam çizik alanından çıkarıldı ve çizik alanı (μm^2) belirlendi (Şekil 3.9, 3.10). Çizik kenarları arası mesafe tayini yapılırken her bir görüntü için rastgele belirlenmiş 10 uzunluk kaydedildi (Şekil 3.9). Her üç analize ait veriler excel tablosuna girilerek istatistiksel analiz yapıldı.

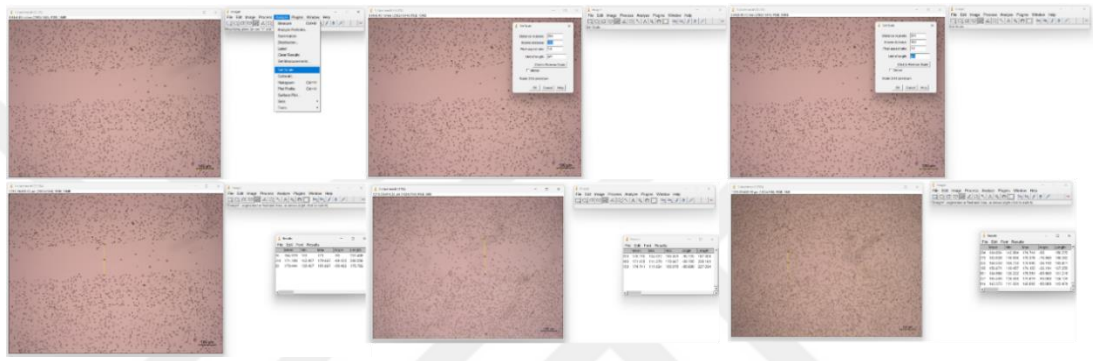
Kuyucuklarda yer alan çizik alanlar invert mikroskop (Leica DMI1) yardımıyla 4x ve 10x objektifler ile görüntülenerek kaydedildi. 6'lı well plate'lerdeki kuyucuklarda mikroskobun 4x objektifi ile elde edilen görüntülerde toplam çizik alanındaki hücreler sayılarak incelendi. Hücre sayılarının değerlendirmeleri iki yolla gerçekleştirildi. İlk olarak 4x objektif yardımıyla her bir kuyucuk 10 ile 14 arasında değişen görüntüler ile analiz edilebildi. Her bir kuyucukta yer alan hücre sayısı ayrı ayrı excel tablosuna işlendi. Kuyucuklarda yer alan toplam L929 fibroblast hücre sayıları arasında korelasyon incelemesi yapıldı (Şekil 3.7).

Well plate'lerde kuyucuklarda çizik alanlarının görüntüsü invert mikroskop (Leica DMI1) ile kaydedilerek ImageJ programı yardımı ile ölçüldü. Leica DMI1 cihazından (Leica Application Suit LAS Version 4.8.0 uygulaması) elde edilen görüntüler ölçek çubuğu (100 μm) eklenerek kaydedildi. ImageJ yazılımından faydalanılarak birim uzunluk ölçek çubuğunda belirlenip alan ölçümü (μm^2) gerçekleştirildi ve elde edilen veriler excel tablosuna aktarıldı.

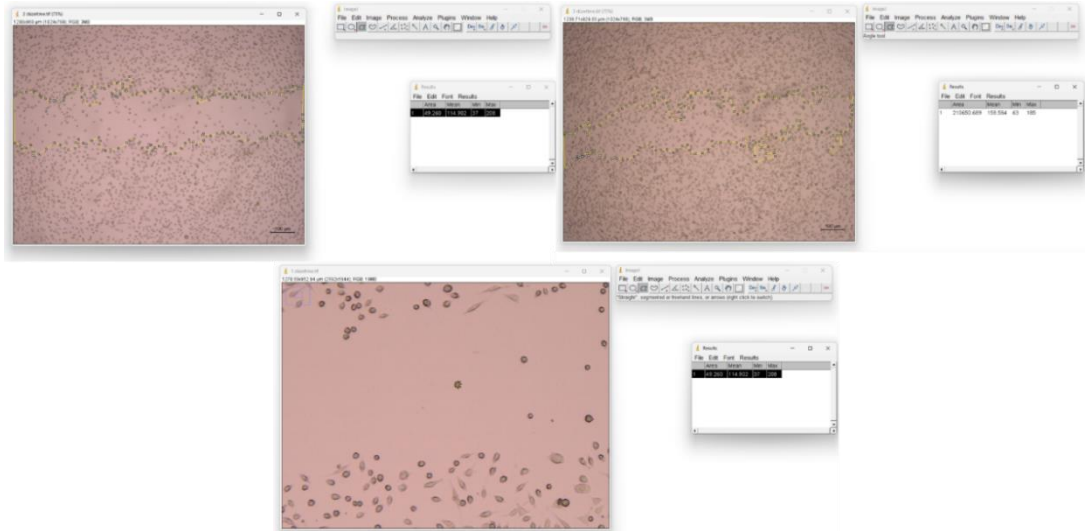
Well plate'lerde kuyucuklardan invert mikroskop (Leica DMI1) ile kaydedilen çizik görüntülerinde yara kenarları arasında rastgele belirlenmiş 10 ayrı uzunluk (μm) ImageJ programı yardımıyla ölçülerek (Şekil 3.9) kaydedilmiş olup uzunlukların (Her kuyucuktan elde edilen 10-14 görüntülerden her birinden 10 adet uzunluk) ortalaması alınarak karşılaştırmalar yapıldı.



Şekil 3.8. Çizik testinde ImageJ programı yardımıyla çizik alanının belirlenmesi (4x)



Şekil 3.9. Çizik testinde ImageJ programı yardımıyla çizik kenarları arası mesafenin belirlenmesi (4x)



Şekil 3.10. Çizik testinde çizik alanlarının zamanlara göre ölçümü (4x)

3.7. Çizik Testi Deney Grupları

In vitro çalışma grupları aşağıda verilmiştir.

1) Kontrol grubu (KG); %85 DMEM, %13 FBS, %1 L-glutamine, %1 penicilin/streptomycin uygulanmış ve ayva çekirdeği musilajı dahi besiyeri dışında bir madde verilmemiş olan deney grubudur.

2) %5 Ayva Çekirdeği Musilajı Uygulanan Deney Grubu (%5 AÇM); %85 DMEM, %13 FBS, %1 L-glutamine, %1 penicilin/streptomycin oranlarında hazırlanan besiyeri içinde %5 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı ile vortekslenerek tam karıştığından emin olduğunda kuyucuklardaki hücrelere eklenmiş olan deney grubudur.

3) %10 Ayva Çekirdeği Musilajı Uygulanan Deney Grubu (%10 AÇM); %85 DMEM, %13 FBS, %1 L-glutamine, %1 penicilin/streptomycin oranlarında hazırlanan besiyeri içinde %10 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı ile vortekslenerek tam karıştığından emin olduğunda kuyucuklardaki hücrelere eklenmiş olan deney grubudur.

4) %15 Ayva Çekirdeği Musilajı Uygulanan Deney Grubu (%15 AÇM); %85 DMEM, %13 FBS, %1 L-glutamine, %1 penicilin/streptomycin oranlarında hazırlanan besiyeri içinde %15 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı ile vortekslenerek tam karıştığından emin olduğunda kuyucuklardaki hücrelere eklenmiş olan deney grubudur.

3.8. AgNOR Boyama Protokolü

3.8.1. AgNOR Boyaması Çözeltilerinin Hazırlanması

AgNOR boyamasında aşağıdaki çözeltiler kullanıldı.

%33'lük AgNO₃ çözeltisi; 10 g AgNO₃ 20 mL bidistile su içerisinde çözdürülerek hazırlandı.

%1 formik asit çözeltisi; 99 mL bidistile su içerisine 1 mL formik asit eklenerek hazırlandı.

%2'lik jelatinli formik asit çözeltisi; hazırlanan %1'lik formik asit çözeltisinden 98 mL alındı ve içerisine 2 g jelatin eklenip karıştırılarak hazırlandı.

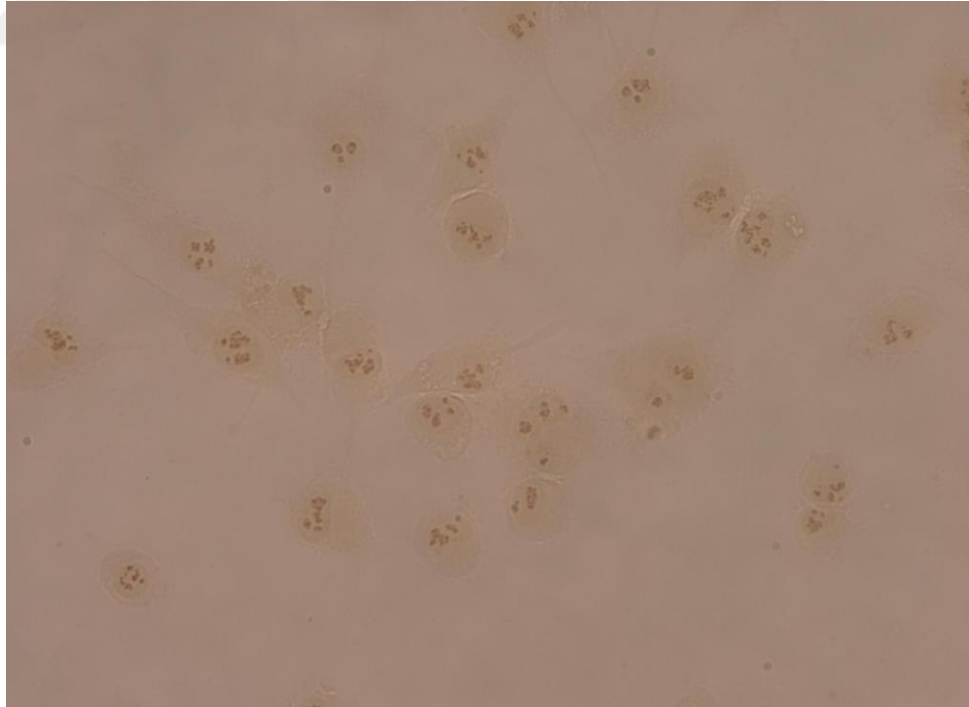
Gümüş boyama çözeltisi; %33'lük AgNO₃ çözeltisinden 1 mL, %2'lik jelatinli formik asit çözeltisinden 0.5 mL alınarak karıştırıldı ve gümüş boyama çözeltisi hazırlandı.

3.8.2. AgNOR Boyaması Gerçekleştirilmesi

AgNOR boyamada kullanılacak olan %50'lik AgNO₃ çözeltisi 1 g AgNO₃'ün 2 mL kadar enjeksiyonla iki kez damıtılma işlemi yapılmış bidistile su içerisinde çözülmesi sonucunda elde edildi. %1'lik formik asit (CH₂O₂) çözeltisi hazırlanırken oda sıcaklığında 98 mL %1'lik formik asit içerisinde 2 g jelatin manyetik ısıtmalı karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak çözünmesi sonucunda (%2'lik jelatin) elde edildi. Elde edilen karışım filtre kâğıdı yardımıyla süzülerek kullanım aşamasına kadar oda sıcaklığında muhafaza edildi. Gümüş boyama solüsyonu hazırlanırken daha önceden hazırlanmış olan %50'lik AgNO₃'den 1mL (hacimsel olarak 2 birim), %2'lik jelatinli formik asitten 0.5 mL (hacimsel olarak 1 birim) karıştırılarak, herhangi bir şekilde ışığa maruz kalmayacağı aliminyum folyo ile sarılmış falkonda muhafaza edildi. Gerekli olduğu anda aliminyum folyosu çıkarılmadan kullanılacak kadar çözelti bir pastör pipeti yardımıyla alınarak kullanılmayacak olan kısmı tekrar ışık almayacak şekilde +4⁰C'de muhafaza edildi. Gümüş boyama solüsyonu her boyama işlemi için taze bir şekilde yeniden hazırlandı. Well plate'lerde çoğaltılmış olan fibroblast hücreleri gümüş boyanarak NOR sayısına ve hücre nükleusu hakkında bilgiye ulaşmamıza yardımcı oldu (Şekil 3.11).

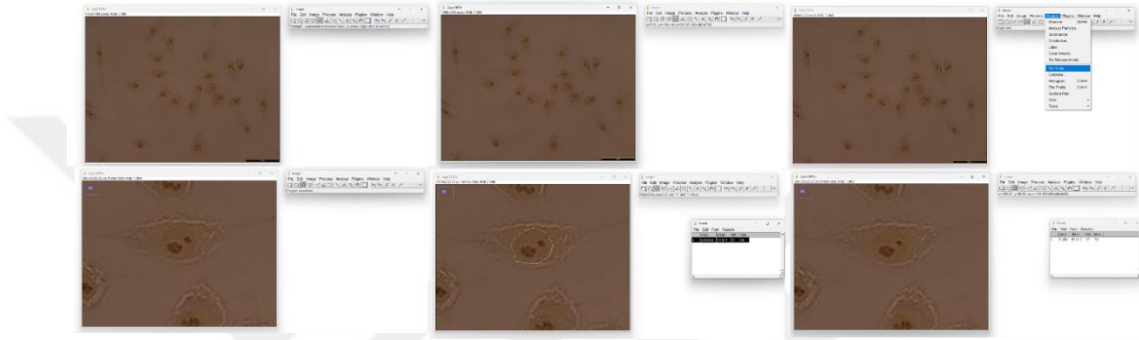
Steril yalıtımlı kabin içerisinde kare lameller dPBS içerisine alınıp yüzeyleri temas ettirildikten sonra 6'lı well platelerde kuyucukların taban kısmına bir dişsiz pens yardımı ile yerleştirildi. Önceden 75 cm²'lik flasklarda çoğaltılmış olan fibroblast hücreler trypsin (%0.25) yardımıyla yüzeyden kaldırıldıktan sonra thoma lamında toplam hücre sayısı belirlenip her bir kuyucuk için 50.000 fibroblast hücresi besiyeri eklemeyen kare lamel üzerine ekildi. Dikkatli bir şekilde kuyucuklardaki hücreler üzerine besiyeri de eklenerek hücrelerin yüzeye tutunması için beklenildi. Kare lameller üzerinde hücreler %60-70 oranında konfluense ulaştığı anda önceden hazırlanmış olan ayva çekirdeği musilajı grupları (%5, %10, %15) ve kontrol grubu oluşturularak 24 saat boyunca 37⁰C %95 nem ve %5 CO₂ ortamında inkubatöre yerleştirildi. Süre sonunda well plate'ler içerisindeki kare lameller steril bir enjektör ucu bükülerek dikkatli bir şekilde kuyucuklardan kaldırılarak steril bir pens yardımıyla köşesinden tutularak

metanol ile hücreler lamele fikse edildi. Sonrasında kuruması tamamlanan kare lameller bir kurutma kâğıdı üzerine hücrelerin bulunduğu yüzeyi yukarı bakacak ve gruplar karışmayacak bir şekilde bırakıldı. Üst yüzeylerine daha önceden hazırlanmış olan %1 formik asit ve %2 jelatin içeren %50 gümüş nitrat çözeltisi hazırlanıp yüzeyleri tamamen kaplanacak şekilde damlatıldı. Üstlerine dikdörtgen bir lamel kapatılarak çözeltinin tüm yüzeye eşit dağılımı sağlandıktan sonra AgNOR boyaması için 37⁰C'de etüve 15 dakika süre ile üzeri bir alüminyum folyo kâğıdı kaplanarak herhangi bir ışık görmeyecek şekilde bırakıldı. Süre sonunda etüvden çıkarılan AgNOR boyaması tamamlanmış olan lameller distile su yardımı ile temizlenip diğer lamelden ayrıştırıldıktan sonra kuruması için dikey bir şekilde konumlandırıldı. Kuruması tamamlanan kare lameller Entellan yardımı ile lamlara yapıştırıldı. Lama tam olarak yapıştığına emin olunan lameller Leica (DMI1) marka bir ışık mikroskobu kullanılarak 40x objektif yardımı ile görüntülendi (Şekil 3.11). Toplam her gruptan rastgele seçilen 100 adet hücre belirlenmiş olup NOR proteinlerinin sayısı ve Image J programı yardımıyla NOR alanları (TAA), nükleer toplam alanı (NA) ölçülmüş olup oranları ve tüm veriler istatistiksel analiz yapabilmek maksadıyla kaydedildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.11. AgNOR testi sonrasında inverted mikroskoptan elde edilen görüntü (40x)

Çizik testinde elde edilen bulgular çizik alanının 24 saat sonunda yaklaşık olarak kapandığını göstermiş olup, 24 saat süre içerisinde hücre proliferasyonu analizi için AgNOR testi yapıldı. Kontrol, ayva çekirdeği musilajı %5, %10 ve %15 konsantrasyonlarında yer alan gruplarda NOR sayıları ve TAA / NA incelendi. Çizik testinde L929 fibroblast hücre ekimi yapılan prosedür ile aynı şekilde well plate içerisinde yer alan kare lamellere hücre ekimi yapıldı. 24 saat sonunda ise gümüş nitrat boyaması yapılarak çekirdek içerisinde bulunan NOR'lar belirlendi (Şekil 3.12). Preparatlar invert mikroskop (Leica DM3000) yardımı ile görüntülendi.



Şekil 3.12. AgNOR testinde ImageJ programında rastgele belirlenmiş hücrelerde toplam NOR sayısı, TAA / NA oranlarının ölçümü

3.9. *In Vivo* Deney Gruplarının Belirlenmesi ve Oluşturulması

Deneysel çalışmada 8-12 haftalık 180-240 g ağırlığında 63 Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Her grupta 7 hayvan bulunacak ve 3 farklı zamanda sakrifiye edilecek (3. gün, 7. gün ve 21. gün) şekilde gruplar oluşturuldu. Her zaman dilimi ayrı ayrı 3 alt gruba (kontrol, %10'luk ve %15'lik konsantrasyon) ayrıldı. Deneysel gruplar oluşturulurken ratlar rastgele bir şekilde belirlenmiş olup, deney süresinden toplam 1 hafta önce adaptasyon için sosyal kafeslere yerleştirildi (Şekil 3.13). Ratlar birbirinin yara bölgelerine ulaşmaması ve ayva çekirdeği musilajını yememeleri için deney süresince tek olarak sosyal kafeslere ayrıldı (Şekil 3.13). Deneysel süreç boyunca ad libitum bir şekilde beslenmeleri sağlanan ratların sosyal kafeslerde gece gündüz sikluslarına ve $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ortam sıcaklığına (12 saat gece, 12 saat gündüz) dikkat edilecek şekilde bakımı sağlandı. Deney grupları aşağıda verilmiştir.

3.9.1. *İn Vivo* Deney Grupları;

1) Sakrifikasyon 3. Gün Gruplarından Kontrol Grubu (S3 KG); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve herhangi bir etken madde verilmedi.

2) Sakrifikasyon 3. Gün Gruplarından %10 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S3 %10 AÇM); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %10'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

3) Sakrifikasyon 3. Gün Gruplarından %15 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S3 %15 AÇM) ; eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %15'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

4) Sakrifikasyon 7. Gün Gruplarından Kontrol Grubu (S7 KG); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve herhangi bir etken madde verilmedi.

5) Sakrifikasyon 7. Gün Gruplarından %10 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S7 %10 AÇM); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %10'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

6) Sakrifikasyon 7. Gün Gruplarından %15 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S7 %15 AÇM); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %15'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

7) Sakrifikasyon 21. Gün Gruplarından Kontrol Grubu (S21 KG); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve herhangi bir etken madde verilmedi.

8) Sakrifikasyon 21. Gün Gruplarından %10 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S21 %10 AÇM); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %10'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

9) Sakrifikasyon 21. Gün Gruplarından %15 Ayva Çekirdeği Musilajı Grubu (S3 %15 AÇM); eksizyon ile insizyon yara modelleri oluşturuldu ve yara bölgelerine hazırlanmış olan %15'luk konsantrasyona sahip ayva çekirdeği musilajı uygulandı.

Deneysel sürecin 3., 7. ve 21. gününde tüm gruplarda ketamin (80 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) anestezisi altında sakrifikasyon işlemi yapılarak histolojik çalışmalar için yara dokusu alındı.



Şekil 3.13. Ad libitum beslenme ile sosyal kafeslere tek tek ayrılan ratlar

Deneyisel yara modeli oluşturulurken rastgele belirlenmiş olan hayvan gruplarına Ketamin (80 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) anestezi altında invaziv girişim sırt bölgesinde gerçekleştirildi. Ratların dönerek yara bölgesine olası temasını en aza indirilmek için sırt bölgesinde yara oluşturuldu. Öncelikle anestezi altındaki ratların bir tıraş makinesi yardımıyla sırt kısmı pelvis'e kadar tıraş edilerek deri açığa çıkarıldı. Scapula'larının iç kenarlarından dışa doğru olan dörtgen şeklinde eksizyon yarası, son costa'ları hizalanarak pelvis'e doğru da insizyon yaraları oluşturuldu. Anestezi sonrası vücut ısının dengelenmesi için sıcak su torbası kafes içerisine yerleştirilerek anestezinin etkisi bitene kadar ratlar takibe alındı.

3.9.2. İnsizyon ve Eksizyon Yaralarının Oluşturulması

Morfometrik ve histolojik analizlerin yapılacağı çalışmanın bu bölümünde yara alanları oluşturulmadan önce ratların sırt kısmı bir tıraş makinesi yardımı ile tıraş edilip derinin açığa çıkması sağlanarak asepsinin sağlanabilmesi için povidon iyot yardımı ile ratların sırt bölgesi pelvise kadar silinerek temizlendi. Düzgün bir kesi yapılabilmesi amacıyla bir marker yardımı ile kesi yapılacak eksizyon yarası ortalama 1 cm x 2 cm kenar uzunluklarına sahip olacak şekilde, insizyon yarası ise 2 cm olacak şekilde çizilerek belirlendi (Şekil 3.14). Acı ve eziyet verilmeyecek bir şekilde Ketamin (80 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) anestezisi altında keskin bir bisturi ile yara alanları oluşturuldu. İnsizyon ve eksizyon yaraları oluşturulduktan sonra hem rat uyanana kadar hem de ilk 8

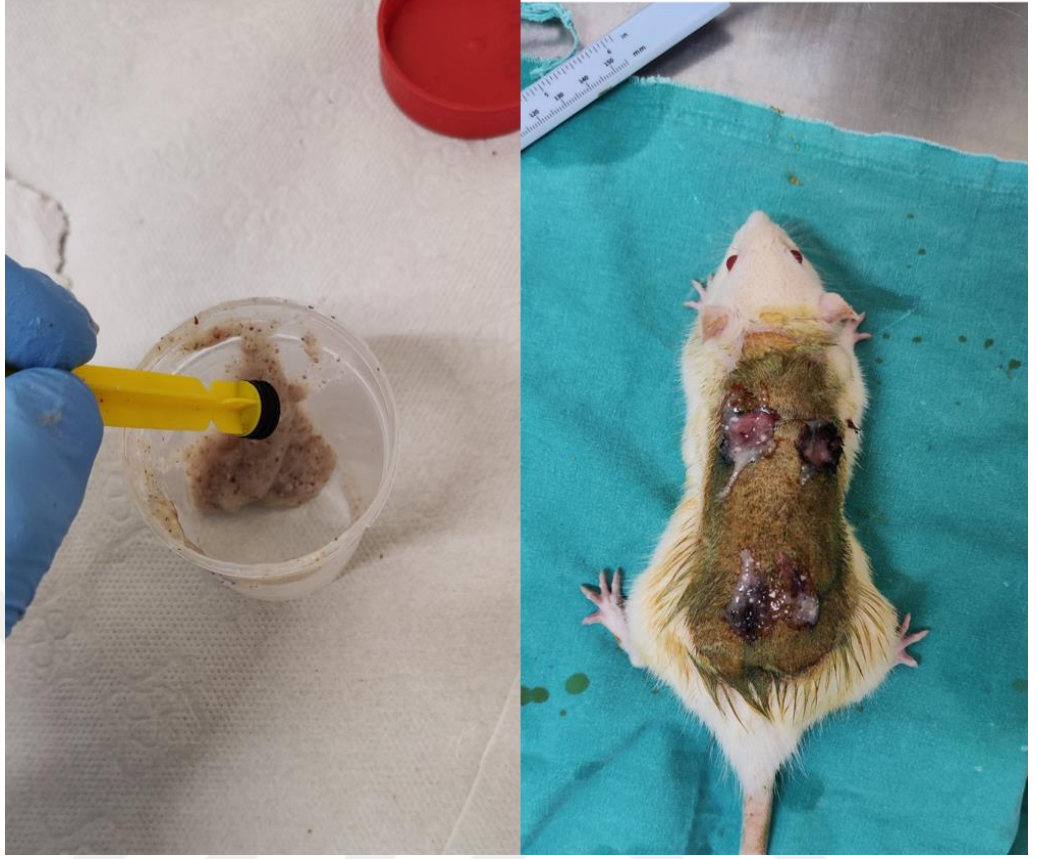
saat boyunca olası bir komplikasyon olup olmadığı incelemek için her yarım saatte bir gözlendi. İlk kesi ile birlikte hassas bir kumpas kullanılarak yaranın 0. gündeki kenar uzunlukları not edildi. Sonrasında 21. güne kadar ratların yara alanları aynı kumpas ve aynı kişi tarafından ölçülerek kaydedildi. Histolojik doku takibi yapılabilmesi için 3 farklı zaman diliminde (3. gün, 7. gün ve 21. gün) ratlar Ketamin (80 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edilerek deri dokuları alındı. Ratların yara bölgelerinden alınan deri dokuları (hem eksizyon hem de insizyon) daha önceden hazırlanmış %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildi.



Şekil 3.14. Ratların sırt kısmının temizlenmesi ile eksizyon ve insizyon yaralarının oluşturulması

3.9.3. Ayva Çekirdeği Musilajının Uygulanması

Deneyssel çalışmada etkisi incelenecek olan ayva çekirdeği musilajı 2 ayrı konsantrasyon (%10 ve %15) şeklinde hazırlandı. Ayva çekirdeği musilajı her gün aynı saatte aynı kişi tarafından taze hazırlanarak (Sakrifikasyon 3.gün, sakrifikasyon 7.gün, sakrifikasyon 21.gün gruplarına) yara bölgesine steril bir enjektör pistonu yardımı ile tüm yara alanı kapanacak şekilde uygulandı (Şekil 3.15). Ratların erişemeyecekleri bir bölgeye yara alanları planlandığı için yüzey tarafından emilimi tam anlamıyla sağlandı.



Şekil 3.15. Ayva çekirdeği musilajının taze olarak hazırlanarak yara bölgesine uygulanması

3.9.4. Deneysel Yara Bölgesinin Morfometrik Analizi

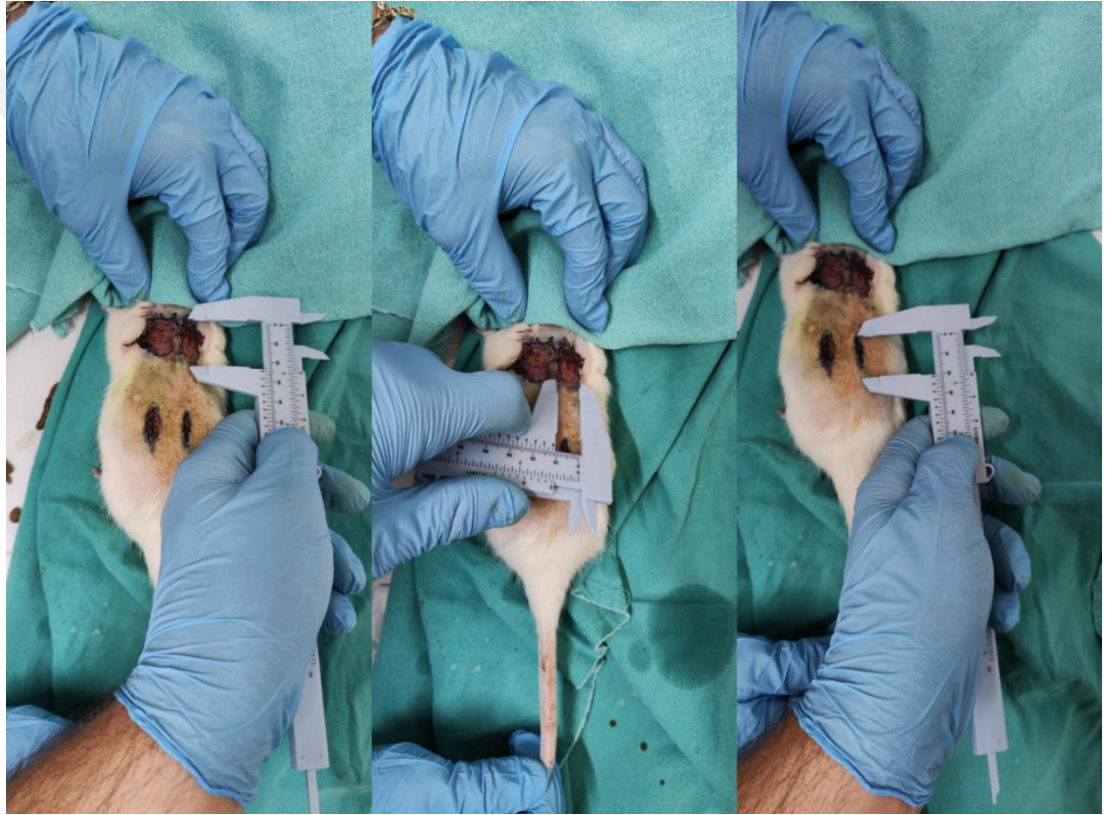
Deneysel yara modeli oluşturulduktan sonra bir kumpas yardımıyla yara alanının kenarları ölçülerek not edildi (Şekil 3.16). Eksizyon bölgesinin kenarları ve insizyon yarasının boyutu sakrifikasyon yapılacağı güne kadar her gün aynı saatte ölçülerek not edildi. Ölçülen yara kenarları daha sonra SolidWorks (KS 2021) programı ile 2 boyutlu bir şekilde çizilerek yara bölgesi oluşturularak alanı hesaplandı (Şekil 3.17). Solidworks programında elde edilen sonuçların doğruluğu ise Image J programı (sürümü) kullanılarak teyit edildi. Solidworks'ta kenar uzunluklarına göre elde edilen dörtgenin alanı belirlenmiş olup dörtgen oluşturulurken alt kısmına Image J programı için tanımlayıcı referans bir çizgi (1 mm) çizildi (Şekil 3.18). Dörtgen alan ve altındaki 1 mm'lik çizginin bulunduğu ekranın görüntüsü elde edilerek Image J programında aynı alan 1 mm'lik referans uzunluğa göre hesaplandı. Sonuç olarak iki programda da dörtgene ait alanların birebir aynı olduğu gözlemlendi. Yara modelinin oluşturulduğu ilk

günkü yara alanı yüzdelik olarak %100 olarak kabul edilmiş olup sakrifikasyon işleminin yapıldığı günkü yara alanının yüzdelik olarak ne oranda azaldığı belirlenerek elde edilen verilerin istatistiksel analizi gerçekleştirildi. Literatürde Walker formülü, Meeh formülü diye bilinen formülasyondan yola çıkılarak yara alanı değişimi yüzdelik olarak kaydedildi (Gilpin, 1966; Walker, 1968).

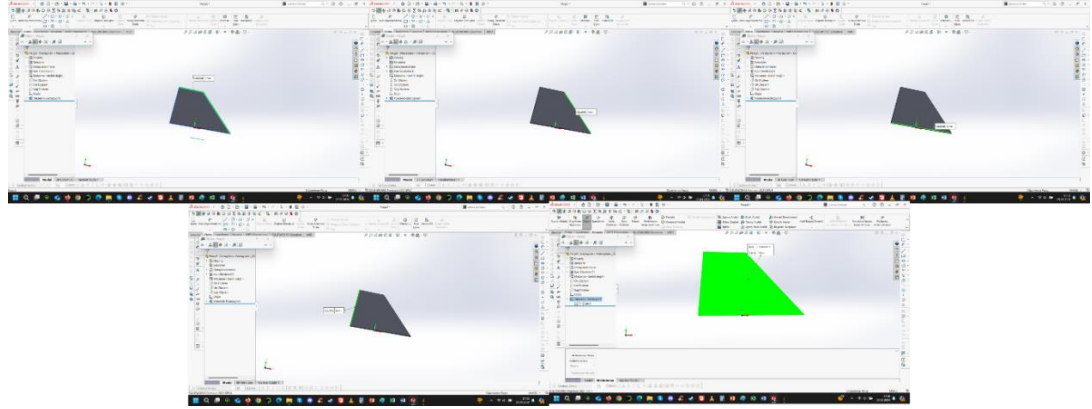
Ölçümün yapıldığı gün elde edilen ölçüm (cm²)

Yara alanı (%) = ----- X 100

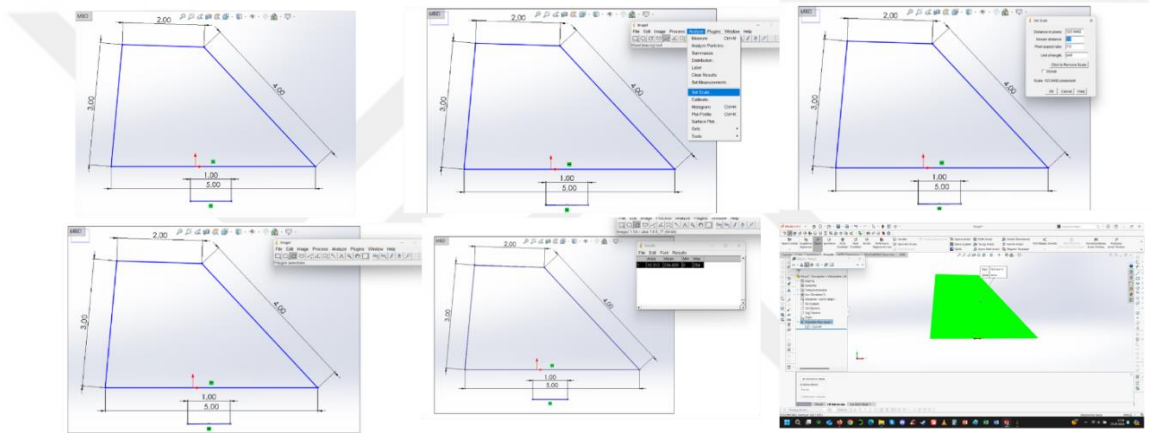
Yara modeli oluşturulan ilk gün elde edilen ölçüm (cm²)



Şekil 3.16. Eksizyon ve insizyon yaralarının kumpas ile ölçümü



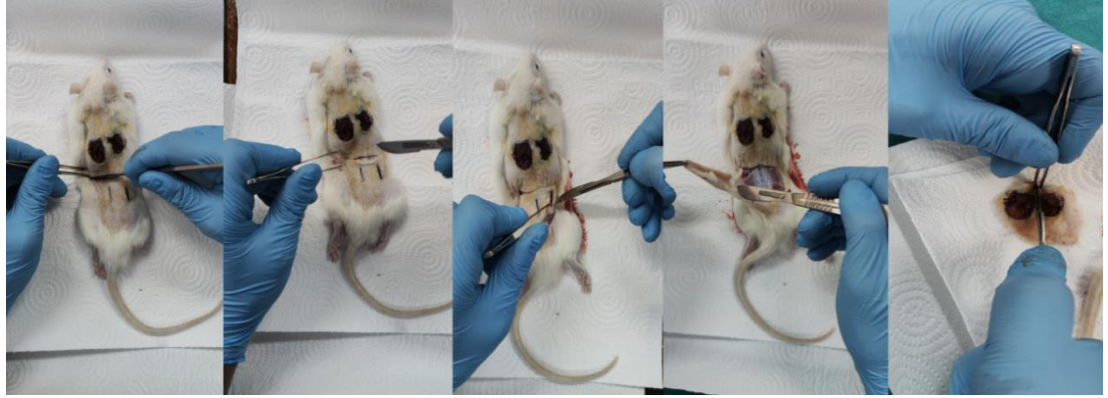
Şekil 3.17. Solidworks (KS 2021) yazılımında eksizyon yaralarının kenar uzunluklarına göre yara alanının belirlenmesi



Şekil 3.18. Solidworks (KS 2021) yazılımında elde edilen yara alanı verilerinin ImageJ yazılımına aktarılarak doğruluğunun teyit edilmesi

3.9.5. Doku Takibi ve Histolojik Analizler

Çalışmada deney hayvanlarından alınan dokular, aynı etiketleme ile takip edildi. Her hayvandan eksizyon ve insizyon yara bölgelerini içeren biyopsi örnekleri alındı (Şekil 3.19). Dokular eksizyon ve insizyon yaraları ayrı olacak şekilde ayrı kaplarda bulunan %10'luk formaldehit içerisine bırakıldı. Doku örnekleri 15 gün süre ile formaldehit solüsyonları yenilenerek oda koşullarında bekletildi. Parafin bloklar elde etmek için dokular rutin histolojik doku takibi aşamaları başlatıldı.



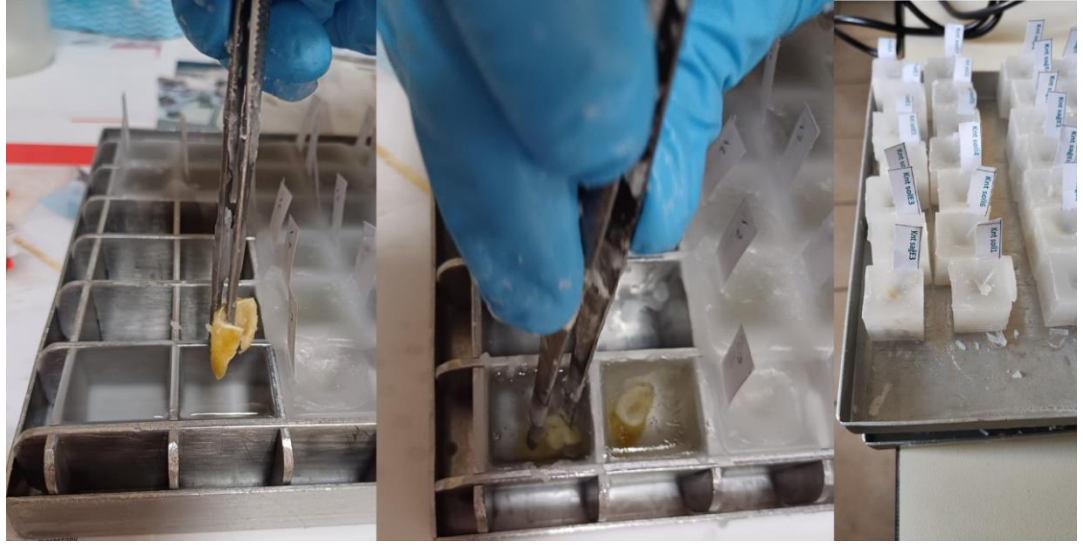
Şekil 3.19. Histopatolojik doku takibinin başlatılması için eksizyon ve insizyon yara örneklerinin anestezi altında ratlardan alınması

3.9.5.1. Doku Takibi

Alınan deri dokuları parafin bloklar oluşturmak üzere doku takibi aşamalarından geçirildi. İlk olarak dokular uygun şekilde etiketlenip doku takip adımları başlatıldı. İlk adım için dokudan tespit solüsyonunu uzaklaştırmak amacıyla akar çeşme suyuyla yıkandı. Sonrasında %50’lik etil alkolden başlayarak artan alkol serisinden (%70, %80, %90, %96) geçirildi (Tablo 3.1). Şeffaflandırma adımı için 3 ayrı ksilen solüsyonunda bekletilen dokular 1 gece süre ile eriyik parafine alındı. Son olarak temiz parafin ile uygun yönde gömme işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.20).

Tablo 3.1. Doku takibi aşamaları.

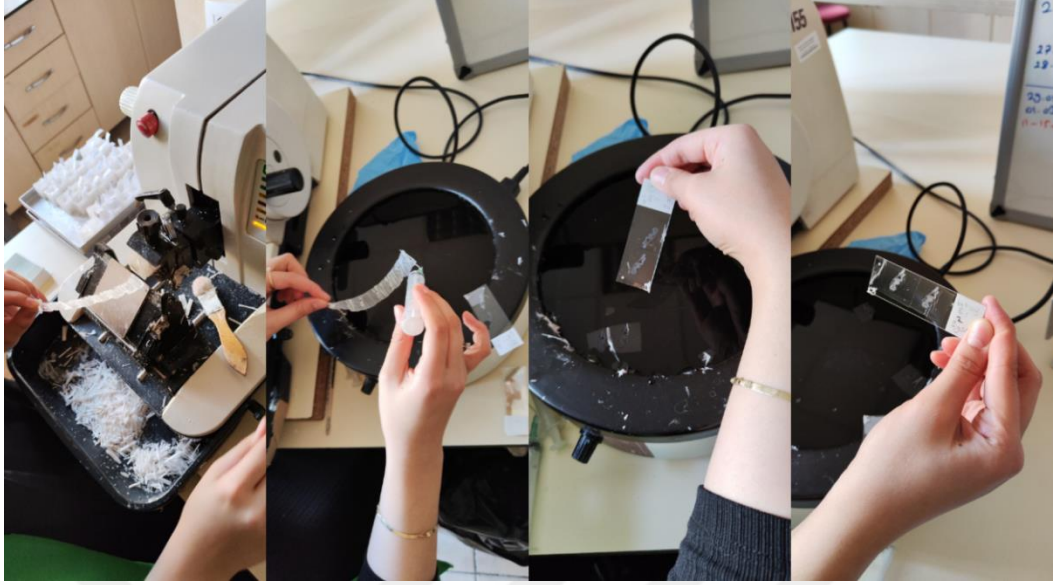
Sıra	İşlem	Süre	Sıra	İşlem	Süre
1	Musluk suyu	1 saat	7	Absolü Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	8	Absolü Alkol	1 saat
3	%70 Alkol	1 saat	9	Ksilen	45 dk
4	%80 Alkol	1 saat	10	Ksilen	30 dk
5	%96 Alkol	1 saat	11	Ksilen	30 dk
6	Absolü Alkol	1 saat	12	Eriyik parafin (60 °C)	1 gece



Şekil 3.20. Parafin içerisine uygun yönde eksizyon ve insizyon dokularını gömme işlemi

3.9.5.2. Hematoksilen&Eozin (H&E) Boyama Yöntemi

5 µm kalınlığında alınan deri kesitleri H&E boyamanın ilk adımı olarak deparafinizasyon işlemi için 70°C'lik etüvde 1 gece süre ile bekletildi. Ertesi gün lam üzerindeki dokular oda koşullarına maruz bırakılmadan Ksilene alındı. Dokular tablo 2'de verildiği gibi Ksilenin ardından azalan alkol serisinden geçirildi ve çeşme suyu ile yıkandı. Daha sonra kesitler Hematoksilen ve Eozin ile boyandı. Boyama adımlarının ardından kesitler artan alkol serisinden geçirilerek tekrar Ksilene getirildi. Son aşama olarak 45 dk ksilende bekletilen dokular Entellan ile kapatıldı ve kalıcı preparatlar elde edildi (Tablo 3.2)(Şekil 3.21). Boyanan preparatlar Olympus BX53 ışık mikroskobu (Olympus Corp. Tokyo, Japonya) kullanılarak görüntülendi ve 4X ile 10X büyütmelemlerde fotoğraflar alındı. Alınan görüntülerden Image J yazılım programı (ImageJ, National Institute of Health, USA) kullanılarak reepitelizasyon ve vaskülarizasyon için histomorfometrik analizler yapıldı ve ölçüm sonuçları kaydedildi.



Şekil 3.21. Parafin içerisinde bulunan eksizyon ve insizyon dokularından mikrotom yardımıyla kesit alınıp, lam üzerine aktarılma işlemi

Tablo 3.2. Hematoksilen&Eozin boyama aşamaları

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (70 °C)	1 gece	14	Eozin	3 dk
2	Ksilen I	10 dk	15	Akarsu	5 dk
3	Ksilen II	10 dk	16	%50 Alkol	3 dk
4	Ksilen III	15 dk	17	%70 Alkol	3 dk
5	Absolu Alkol I	5 dk	18	%80 Alkol	3 dk
6	Absolu Alkol II	5 dk	19	%96 Alkol	3 dk
7	%96 Alkol	5 dk	20	Absolu Alkol I	3 dk
8	%80 Alkol	5 dk	21	Absolu Alkol II	5 dk
9	%70 Alkol	5 dk	22	Absolu Alkol III	5 dk
10	%50 Alkol	5 dk	23	Ksilen I	15 dk
11	Akarsu	5 dk	24	Ksilen II	15 dk
12	Hematoksilen	8 dk	25	Ksilen III	45 dk
13	Akarsu	10 dk	26	Kapatma	Entellan

Histopatolojik olarak Ehrlich ve Hunt (1973) skorlamasından faydalanılarak Hematoksilen&Eozin boyanan dokuların yorumlaması yapılmıştır. Değerlendirmede kriter olarak reepitelizasyon, bağ dokusu ve fibroblast hücre yoğunluğu ve anjiyogenez analiz edilmiştir (Ehrlich ve ark., 1973). Skorlamada ise (-) olmadığını, (+) çok az

miktarda var olduğunu, (++) orta yoğunlukta olduğunu, (+++) fazla miktarda olduğunu, (+++++) çok fazla miktarda olduğunu göstermektedir.

3.10. İstatistiksel Analiz

In vitro ve *in vivo* çalışma verilerinin istatistiksel olarak analizi için GraphPad Prism 8.4.2 kullanıldı. Verilerin gruplarda normal dağılımı Shapiro-Wilk testi analiz edilmiş olup, normal dağılım gösterdiği ($p>0.05$) bilinen veriler için iki grup arası mukayesede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ($p<0.05$) veriler için grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrik test ile değerlendirmelerde bulgular ortalama değer $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde, nonparametrik test ile değerlendirmelerde ise ortanca, minimum ve maximum değerler yazılarak aktarıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ olduğunda veriler arasındaki anlamlı bir fark olduğu, $p<0.001$ olduğunda yüksek düzeyde anlamlı fark olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

In vitro olarak fare L929 fibroblast hücre hattı üzerinde çizik testi (Scratch assay) ve AgNOR testi yapılarak fibroblast hücrelerinin proliferasyonu ve fibroblastik göç aktivitesi değerlendirildi. Çizik testinde 6'lı well plate'lerde yer alan hücre hattı üzerindeki çizikler 0. saat, 12. saat, 24. saat ve 36. saat sonunda ışık mikroskobu ile görüntülenerek analiz edildi. Hücrelerin 24 saatte konfluense ulaştığı gözlemlendikten sonra AgNOR testi ile hücre proliferasyon değerlendirmesi 24 saat olarak planlandı.

In vivo olarak 8-12 haftalık 63 adet erkek Wistar Albino ratlar kullanıldı ve sırt bölgesine yapılan eksizyon ve insizyon yaraları morfometrik ölçüm alınarak kaydedildi. Histopatolojik takibi yapılmak üzere alınan dokularda yara iyileşme evreleri arasındaki geçişi değerlendirmek için epitel dokunun alanı, uzunluğu ve damar sayısı analiz edildi.

4.1. *In Vitro* Çizik Testi (Scratch Assay) Sonuçları

AÇM konsantrasyonlarının (%5, %10, %15) uygulandığı ve hiçbir madde uygulanmadan sadece çizik oluşturulan gruplar ile gerçekleştirilen çizik testinde çizik oluşturulduktan sonra invert mikroskopta (Leica DMI1) alınan ilk görüntü 0. saat olarak belirlenmiş olup 0., 12., 24. ve 36. saatlerde görüntü alınıp veriler kaydedildi. ImageJ programından faydalanılarak çizik alanı ölçümü, çizik yara kenarları arası mesafe ve çizik alanda bulunan L929 fibroblast hücre sayısı analiz edildi.

4.1.1. Çizik Alanda Bulunan L929 Fibroblast Hücre Sayısı Sonuçları

Kuyucuklarda yapılan çizik sonucunda her bir kuyucukta çizik alanında bulunan toplam hücre sayıları mukayese edildiğinde ilk çizik yapıldığı zaman dilimi olan 0. saat için gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 12. saatte kuyucuklarda toplam hücre sayıları için 3 deney grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.1)(Şekil 4.1).

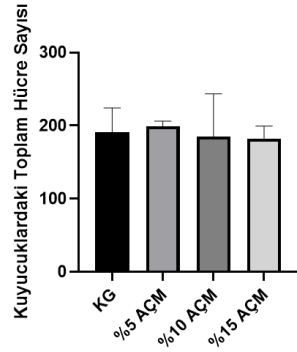
24 saat sonunda kontrol grubu ile %5 ve %15 AÇM grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$) %10 AÇM grubu ile arasında bulunan fark anlamlıdır ($p<0.05$). 36 saat sonunda çizik alanlarında bulunan hücre sayısı kuyucuklar arasında bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.1)(Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9).

Tablo 4.1. Kuyucuklarda Sayılan Toplam L929 Fibroblast Hücre Sayısı Analizi

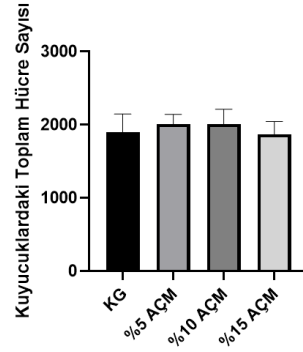
Gruplar	KG	%5 AÇM	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
0. Saat	191 $\pm$ 33.15 ^a	199 $\pm$ 7.211 ^a	185 $\pm$ 58.28 ^a	182.3 $\pm$ 16.92 ^a	$p>0.05$
12. Saat	1894 $\pm$ 253.6 ^a	2010 $\pm$ 131.4 ^a	2010 $\pm$ 199.8 ^a	1868 $\pm$ 174.5 ^a	$p>0.05$
24. Saat	1903 $\pm$ 175.1 ^a	1928 $\pm$ 75.30 ^a	2434 $\pm$ 166.6 ^b	2221 $\pm$ 275 ^{ab}	$p<0.05$
36. Saat	2172 $\pm$ 356.5 ^a	2286 $\pm$ 205.7 ^a	2569 $\pm$ 49.80 ^a	2311 $\pm$ 187.8 ^a	$p>0.05$

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

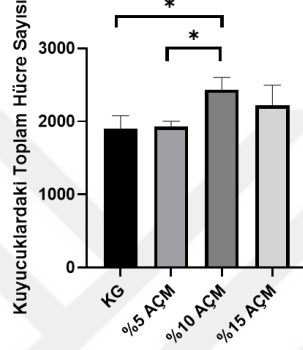
Çizik Testi 0. Saat Toplam Hücre Sayısı



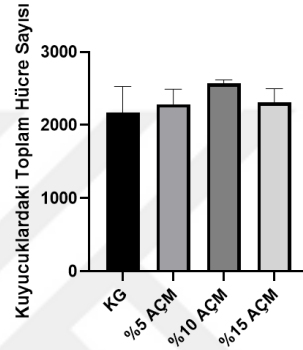
Çizik Testi 12. Saat Toplam Hücre Sayısı



Çizik Testi 24. Saat Toplam Hücre Sayısı



Çizik Testi 36. Saat Toplam Hücre Sayısı



Şekil 4.1. Çizik Alanında 0., 12., 24. ve 36. Saatte Kuyucuklarda Sayılan Toplam L929 Fibroblast Hücre Sayısı Analizi

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

4.1.2. Çizik Testi Çizik Alanı Analizi Sonuçları

200 μ L otomatik pipet ucu ile yapılan çizikte 0. saatte çizik alanlarında kontrol grubu ile %5 AÇM grubu ve %10 AÇM grubu arasında bulunan fark anlamlı olmamakla ($p > 0.05$) beraber, %15 AÇM grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$). Çizik oluşturulan ilk gün en fazla çizik alanı % 15 AÇM grubunda olup, en az çizik alanı %5 AÇM grubundadır.

12. saatte kontrol grubu ile %10 AÇM grubu arasındaki fark yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0.001$). 24. saatte çizik alanlarında kontrol grubu ile %10 ve %15 AÇM grubu arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

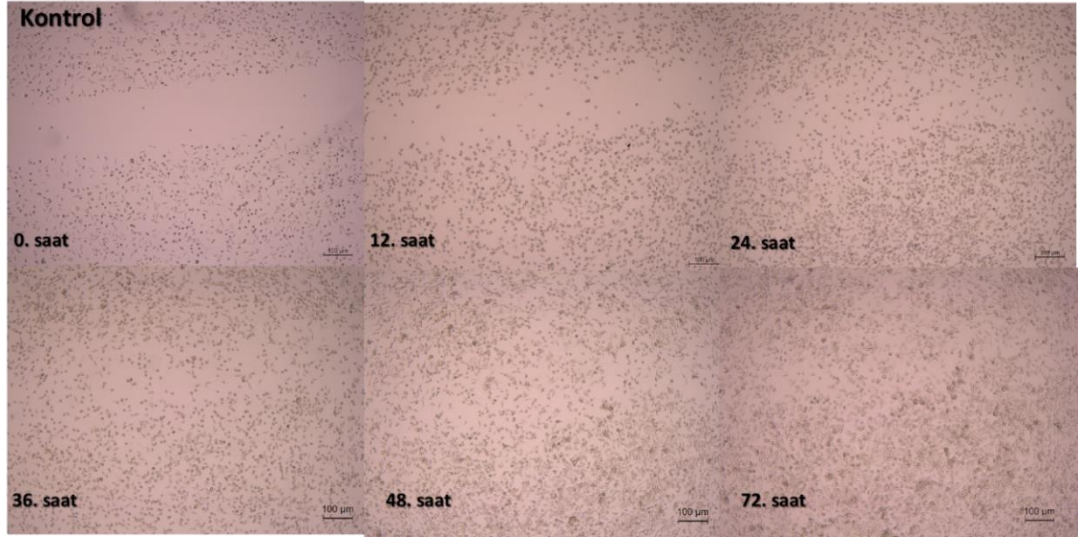
Çizik alanları arasında 36 saat sonunda kontrol grubu ile deney grupları arasındaki fark yüksek düzeyde anlamlıdır ($p < 0.001$). Çizik alanları arasındaki ilişki kontrol grubu >

%15 AÇM grubu > %5 AÇM grubu > %10 AÇM grubu şeklindedir (Tablo 4.2)(Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10).

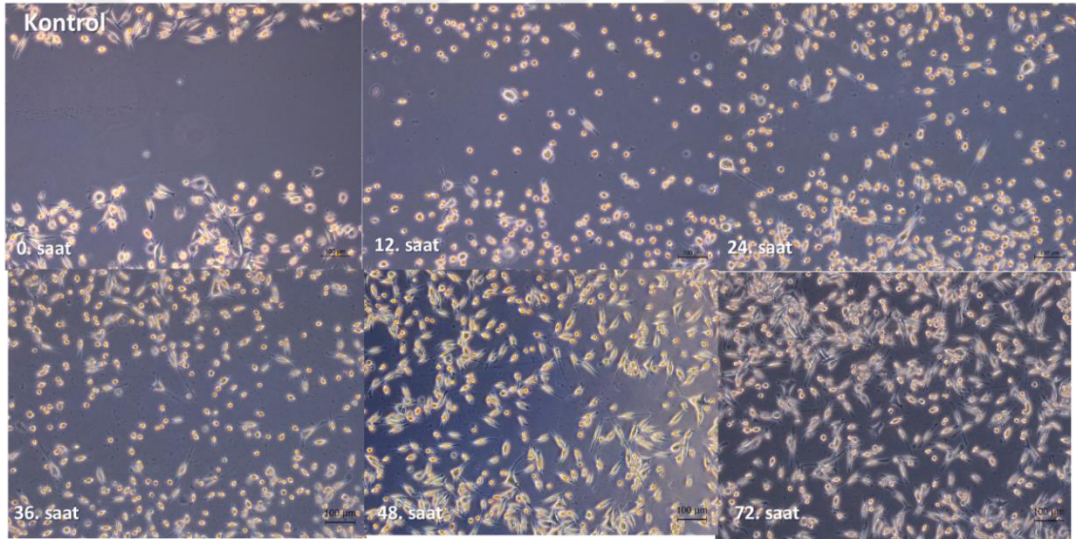
Tablo 4.2. Çizik Alanı Görüntülerinin ImageJ programı ile analizi sonrası veriler (μm^2)

Gruplar	KG	%5 AÇM	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık
					Değeri (p)
0. Saat	278.291 $\pm$ 65.437 ^{ab}	238.906 $\pm$ 50.274 ^b	286.155 $\pm$ 53.474 ^a	332.656 $\pm$ 74.939 ^c	<i>p<0.0001</i>
12. Saat	239.720 $\pm$ 60.526 ^a	210.519 $\pm$ 42.404 ^{ab}	186.769 $\pm$ 48.480 ^b	238.314 $\pm$ 54.490 ^a	<i>p<0.0001</i>
24. Saat	99.424 $\pm$ 34.883 ^a	97.722 $\pm$ 18.386 ^a	80.698 $\pm$ 21.037 ^b	86.405 $\pm$ 27.744 ^{ab}	<i>p<0.05</i>
36. Saat	22.108 $\pm$ 6.606 ^a	9.937 $\pm$ 1.665 ^b	6.018 $\pm$ 2.486 ^c	10.028 $\pm$ 3.360 ^b	<i>p<0.0001</i>

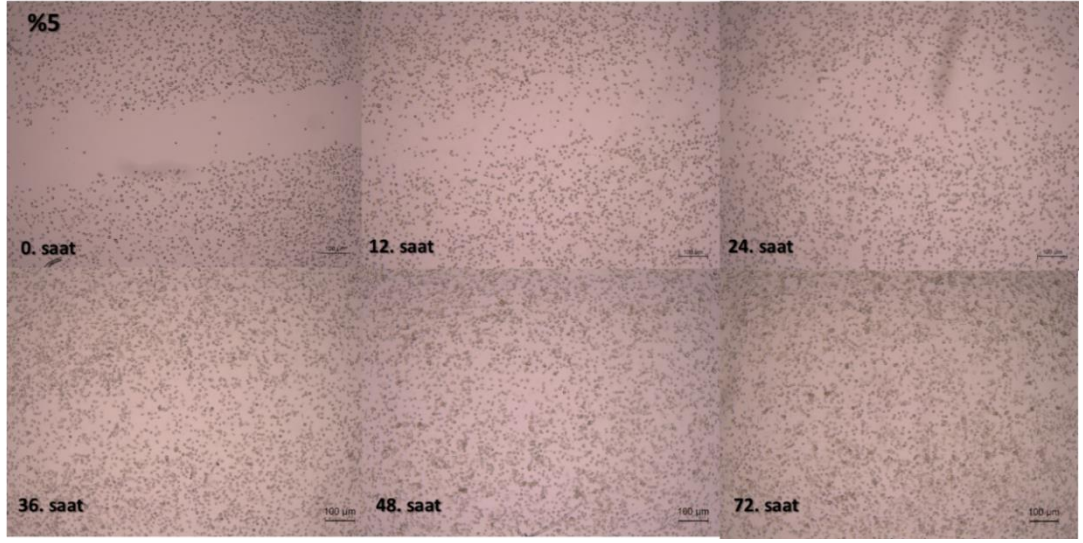
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.



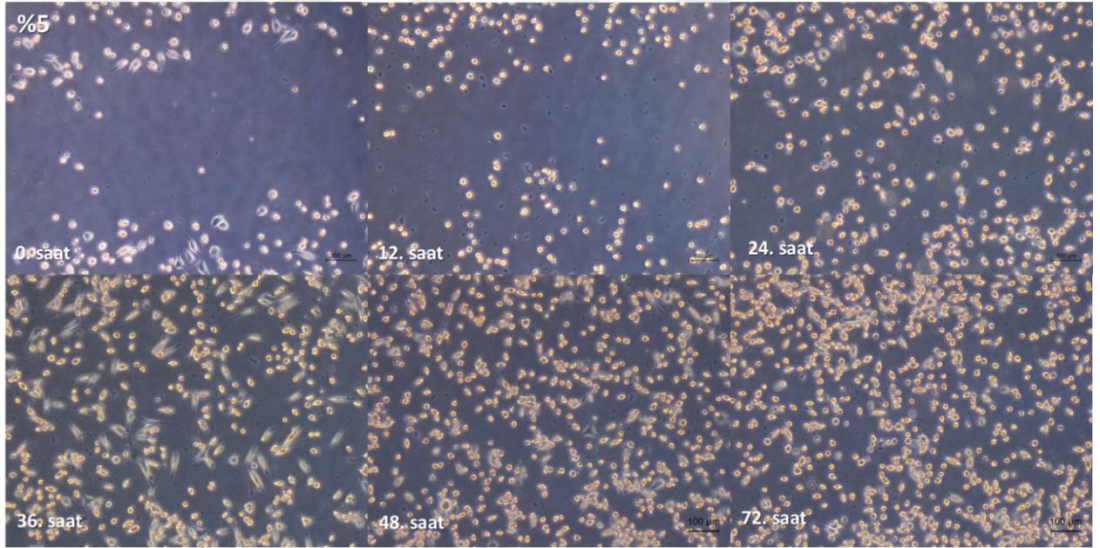
Şekil 4.2. Kontrol grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).



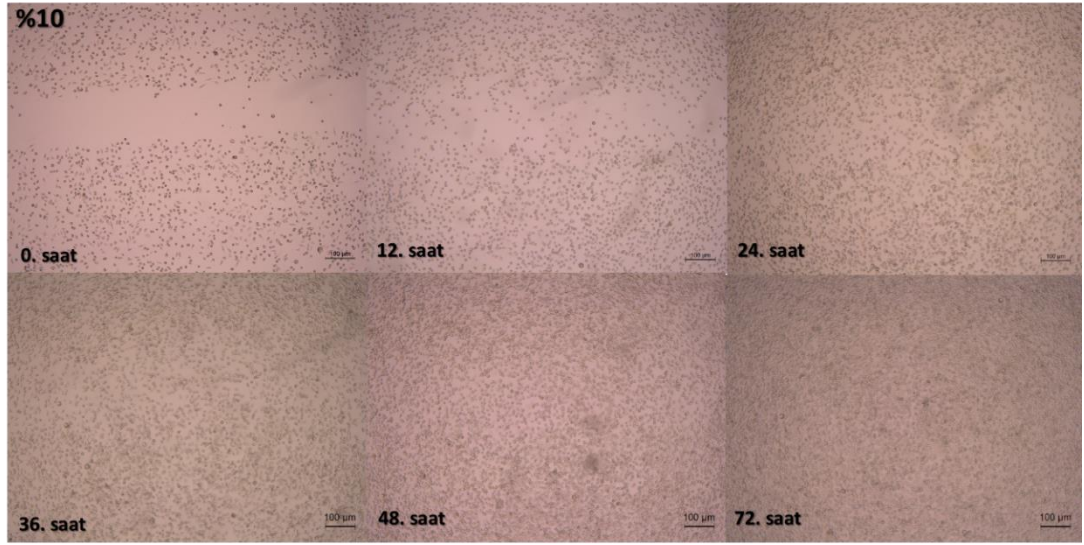
Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).



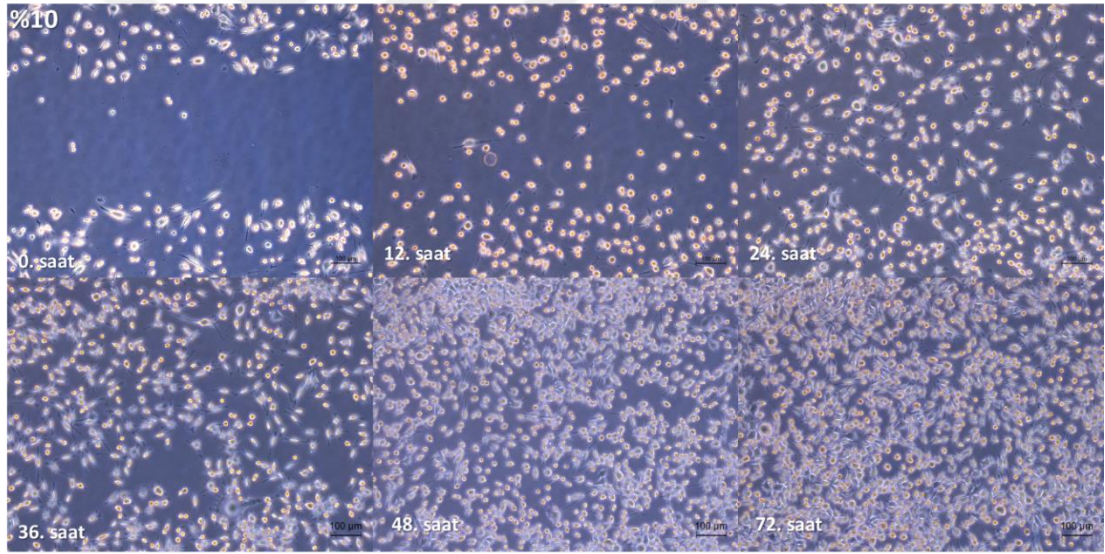
Şekil 4.4. %5 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).



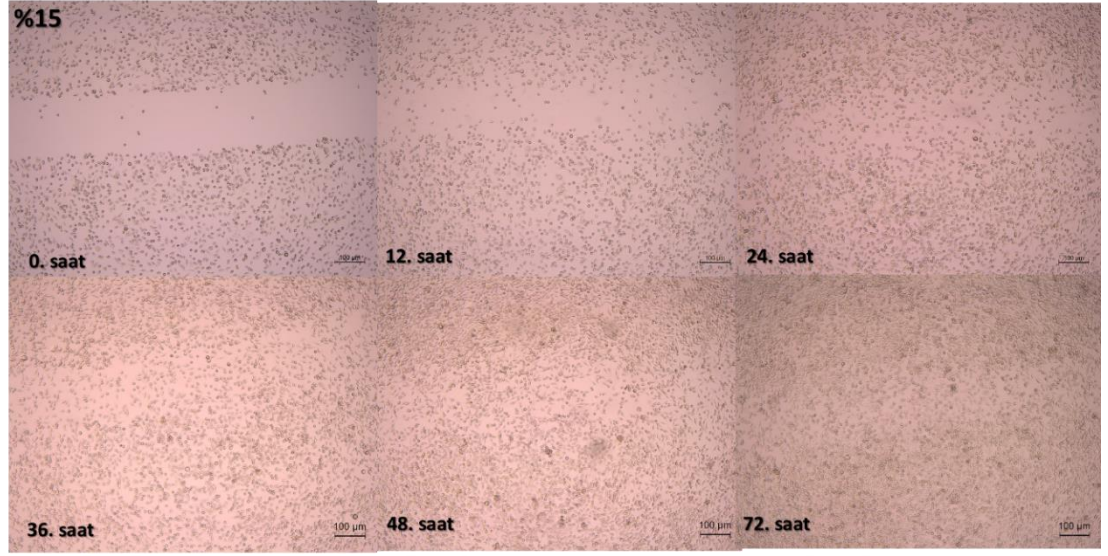
Şekil 4.5. %5 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).



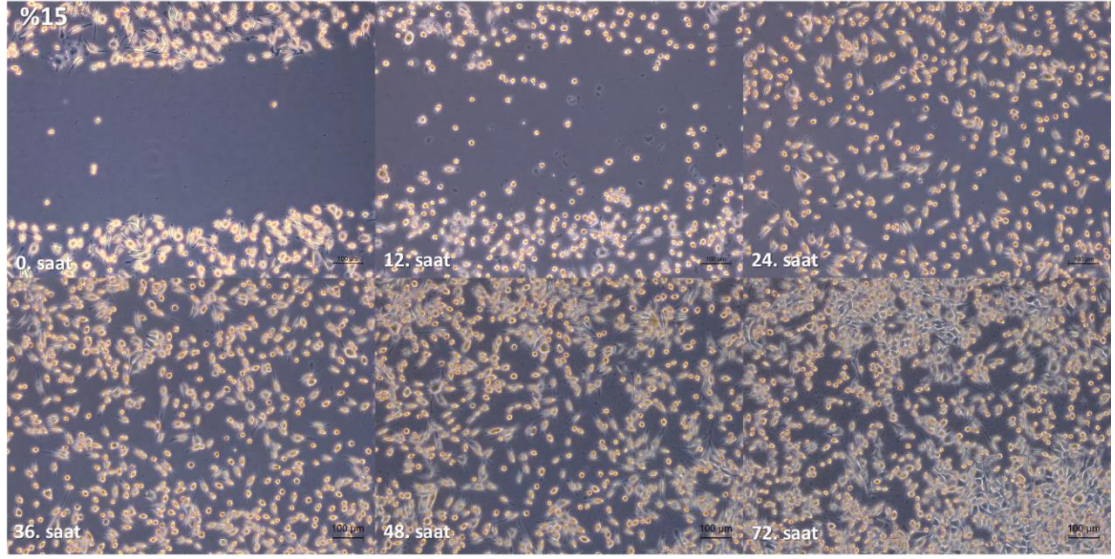
Şekil 4.6. %10 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).



Şekil 4.7. %10 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).

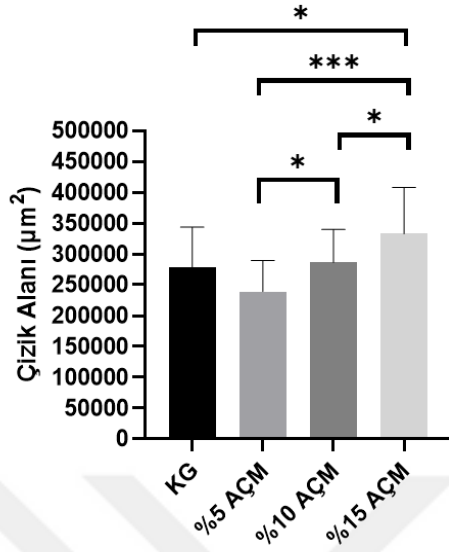


Şekil 4.8. %15 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (4x).

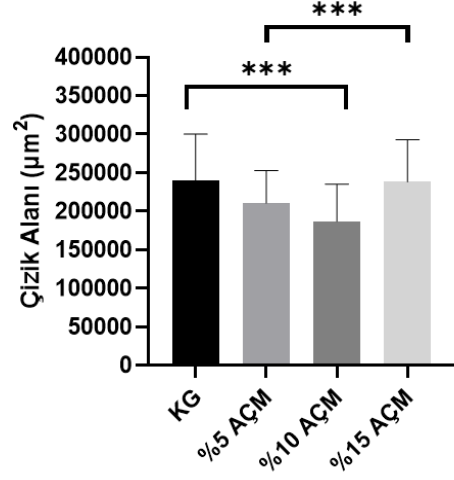


Şekil 4.9. %15 AÇM grubuna ait çizik testinde 0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde elde edilen görüntüler (10x).

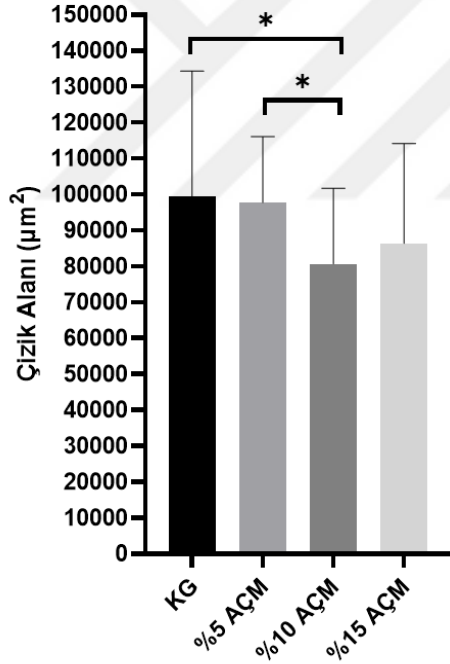
Çizik Testi 0. Saat Çizik Alanı



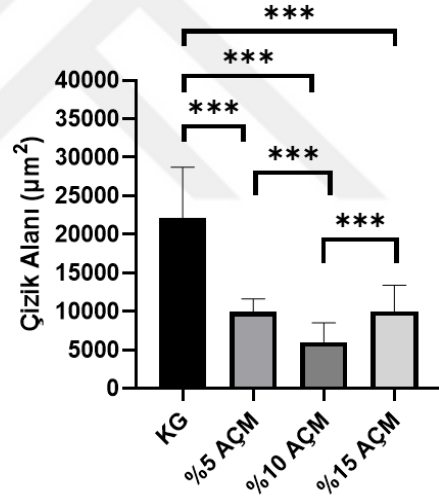
Çizik Testi 12. Saat Çizik Alanı



Çizik Testi 24. Saat Çizik Alanı



Çizik Testi 36. Saat Çizik Alanı



Şekil 4.10. 0., 12., 24. ve 36. Saatte Çizik Alanı Verileri

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

4.1.3. Çizik Testi Yara Kenarları Arası Mesafe Analizi Sonuçları

Çizik alanında çizik kenarları arasındaki mesafe çizik yapılan ilk gün (0. saat) kontrol grubu ile %5 AÇM grubu hariç tüm deney grupları arasındaki fark yüksek düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$)(Tablo 4.3).

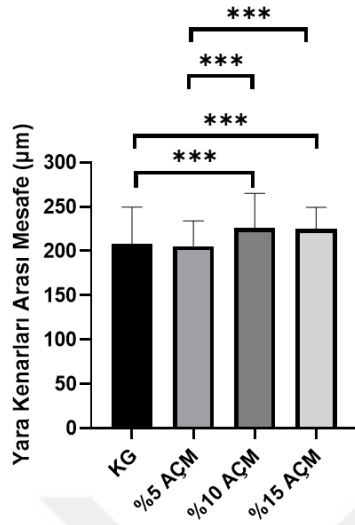
12. saatte kontrol grubu ile %5 AÇM grubu ve %10 AÇM grubu çizik mesafeleri arasında yüksek düzeyli bir anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.001$). 24 saat sonunda kontrol grubu ile %10 AÇM grubu ve %15 AÇM grubu arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark bulunmaktayken ($p<0.001$), %5 AÇM grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). 36 saat sonunda çizik kenarları arasındaki mesafelerde deney grupları ve kontrol grubu arasında ikili mukayeselerde yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$)(Şekil 4.11). 36 saat sonunda en az çizik kenarları arası mesafe %10 AÇM grubuna aittir (Tablo 4.3)(Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.11).

Tablo 4.3. Yara Kenarları Arası Uzunluğunun ImageJ Programı İle Analizi

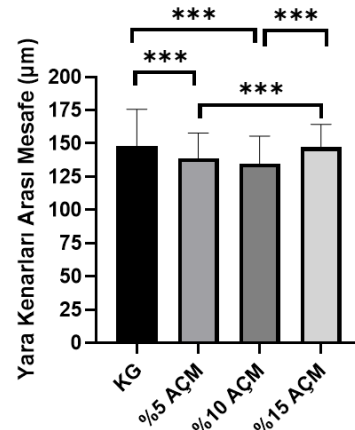
Gruplar	KG	%5 AÇM	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
0. Saat	207.8 ± 41.87 ^a	205.5 ± 28.51 ^a	226.1 ± 38.89 ^b	225.2. ± 24.23 ^b	$p<0.0001$
12. Saat	147.9 ± 27.78 ^a	138.7 ± 19.27 ^b	135 ± 20.67 ^b	147.1 ± 17.28 ^a	$p<0.0001$
24. Saat	56.62 ± 19.43 ^a	54.25 ± 18.19 ^a	40.66 ± 8.754 ^b	38.71 ± 12.24 ^b	$p<0.0001$
36. Saat	22.93 ± 11.88 ^a	15.73 ± 4.511 ^b	9.944 ± 4.428 ^c	12.82 ± 4.307 ^d	$p<0.0001$

Veriler ortalama ± standart sapma olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

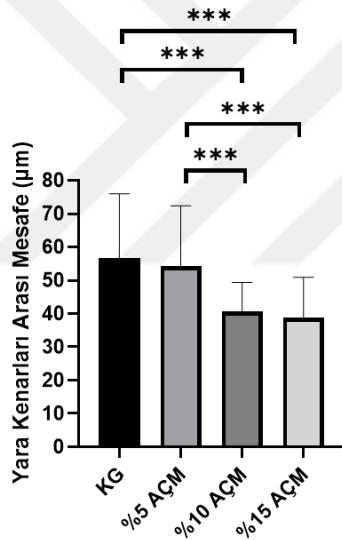
Çizik 0. Saat Yara Kenarları Arası Uzunluk



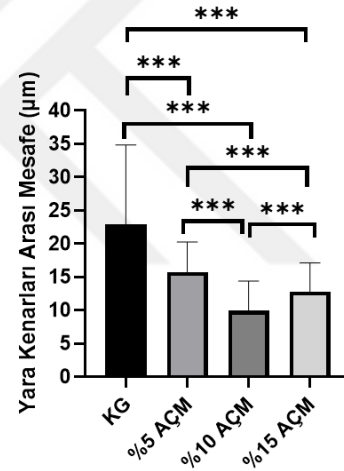
Çizik 12. Saat Yara Kenarları Arası Uzunluk



Çizik 24. Saat Yara Kenarları Arası Uzunluk



Çizik 36. Saat Yara Kenarları Arası Uzunluk



Şekil 4.11. Çizik Testi 0., 12., 24. ve 36. Saatte Yara Kenarları Arası Uzunluk (µm) Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

4.2. AgNOR Sonuçları

4.2.1. AgNOR Sayıları

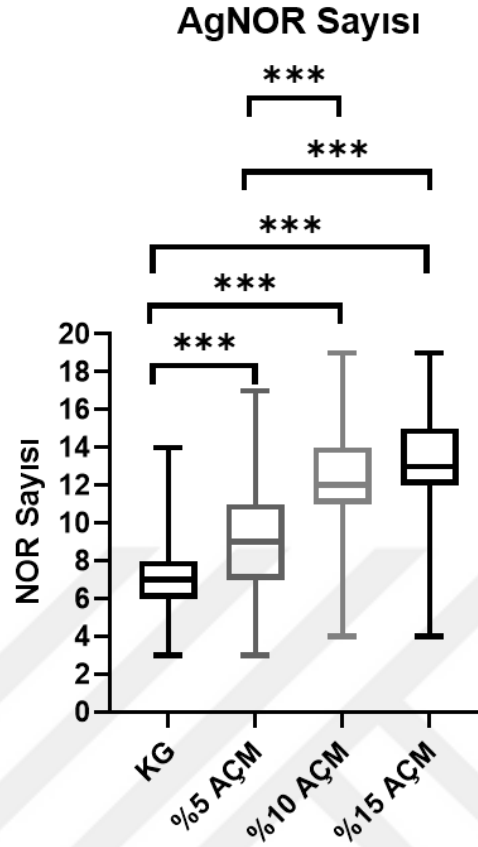
İnvert mikroskoptan elde edilen görüntülerde her kuyucuktan rastgele belirlenmiş olan 100 hücrenin NOR sayıları hesaplanarak kaydedildi. AgNOR sayıları ve TAA / NA oranına göre çizik testi ile korelasyonu değerlendirildi.

AgNOR testinde 24 saat sonunda L929 fibroblast hücrelerinin NOR proteini sayıları için tüm gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlılık bulunmaktadır ($p<0.001$). AgNOR sayılarına göre sırası ile %15 AÇM > %10 AÇM > %5 AÇM > kontrol grubu olarak bir sıralama bulunmaktadır. Kontrol grubuna göre ayva çekirdeği musilajı uygulanmış tüm gruplarda NOR sayısı fazla bulundu (Tablo 4.4)(Şekil 4.12).

Tablo 4.4. AgNOR Testi 24. Saat Çekirdekte Bulunan NOR Sayıları

Gruplar	KG	%5 AÇM	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık
					Değeri (p)
NOR Sayıları	7 (3-14) ^a	9 (3-17) ^b	12 (4-19) ^c	13 (4-19) ^d	$p<0.0001$

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.



Şekil 4.12. AgNOR Testi 24. Saatte NOR Sayıları

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

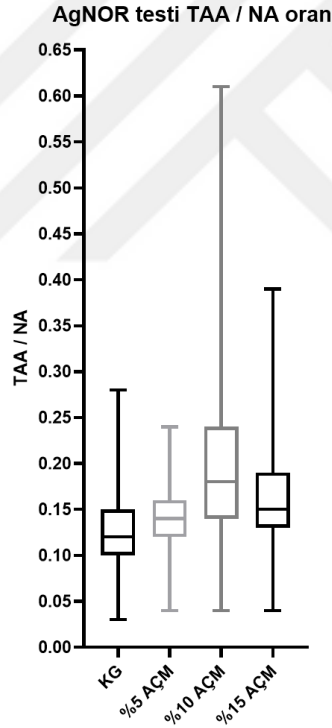
4.2.2. TAA / NA Analizi Sonuçları

24 saat sonunda NOR alanının toplam çekirdek alanına olan oran (TAA/NA) incelendiğinde kontrol grubuna göre ayva çekirdeği musilajı uygulanmış gruplar arasındaki farkta yüksek düzeyde anlamlılık olduğu görüldü ($p < 0.001$). Ayva çekirdeği grupları arasında da TAA/NA oranı en yüksek bulunan grup %10 AÇM olup diğer gruplar ile arasında yüksek düzeyde anlamlılık mevcuttur (Tablo 4.5)(Şekil 4.13).

Tablo 4.5. 24. saatte AgNOR boyaması sonunda elde edilen TAA / NA oranları

Gruplar	KG	%5 AÇM	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık
					Değeri (p)
TAA / NA	0.12 (0.03-0.28) ^a	0.14 (0.04-0.24) ^b	0.18 (0.04-0.61) ^c	0.15 (0.04-0.39) ^d	<i>p<0.0001</i>

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.



Şekil 4.13. AgNOR Testi 24 Saat NOR Alanı/Nükleer Alan

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu ifade etmektedir.

4.3. *İn Vivo* Yara İyileşmesi Sonuçları

İn vivo olarak elde edilen verilerin analizinde Walker formülasyonu kullanıldı ve ilk gün yara alanı boyutu %100 olarak kabul edilerek günlere göre yara alanındaki düşüşün oransal olarak hesaplaması kaydedildi.

4.3.1. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Sonuçları

S3 gruplarının eksizyon yaralarında kontrol grubuna göre yara alanındaki kapanma deney gruplarında daha az bulundu ($p<0.001$)(Tablo 4.6)(Şekil 4.14, 4.17).

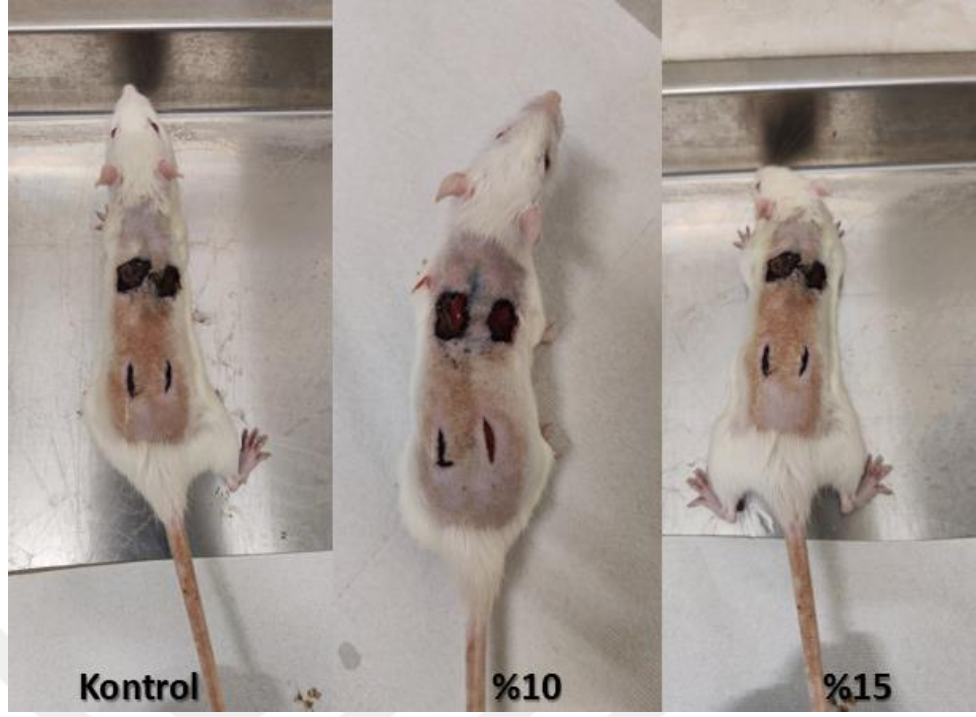
S7 gruplarında 7. gün için %15 AÇM grubunda eksizyonel yara alanı kapanması kontrol ve %10 AÇM grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır ($p<0.05$)(Tablo 4.6)(Şekil 4.15, 4.17).

S21 grupları eksizyon yaraları 21. gün %10 AÇM grubunda eksizyonel yara kapanması kontrol grubu ve %15 AÇM grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı olarak daha fazladır ($p<0.001$). Kontrol grubu ile %15 AÇM grubu arasında yara oranı farkı anlamlı düzeyde olup kontrol grubunda daha fazladır ($p<0.05$)(Tablo 4.6)(Şekil 4.16, 4.17).

Tablo 4.6. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yara Alanı Verileri (%)

Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
0. Gün	100	100	100	
S3 grubu 3. Gün	88.67 ± 3.669^a	93.44 ± 2.477^b	94.62 ± 1.552^b	$p<0.0001$
S7 grubu 7. Gün	70.72 ± 7.744^a	73.97 ± 8.748^a	60.93 ± 9.179^b	$p<0.05$
S21 grubu 21. Gün	4.912 ± 1.396^a	2.224 ± 0.642^b	6.053 ± 1.412^c	$p<0.0001$

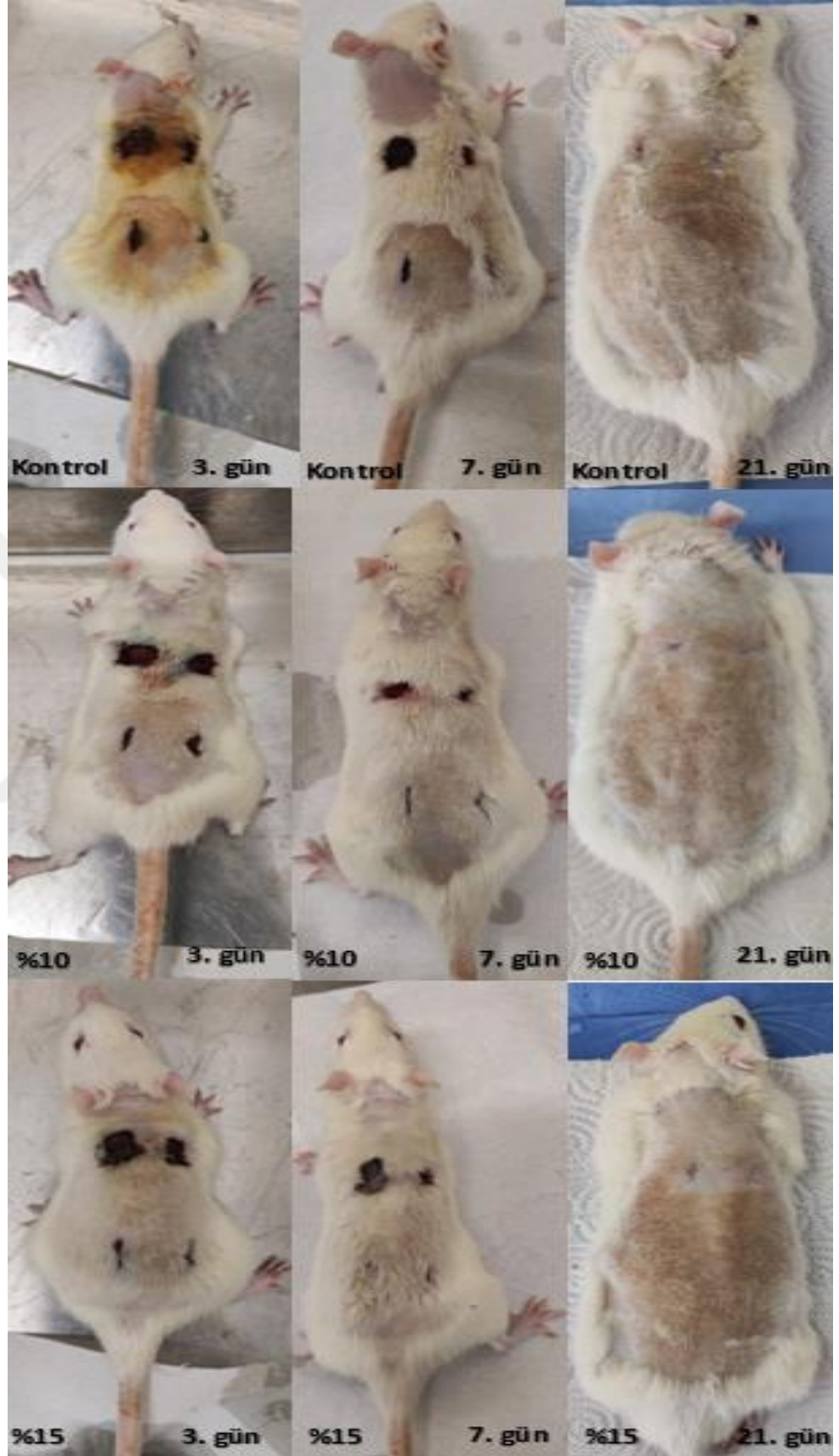
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.



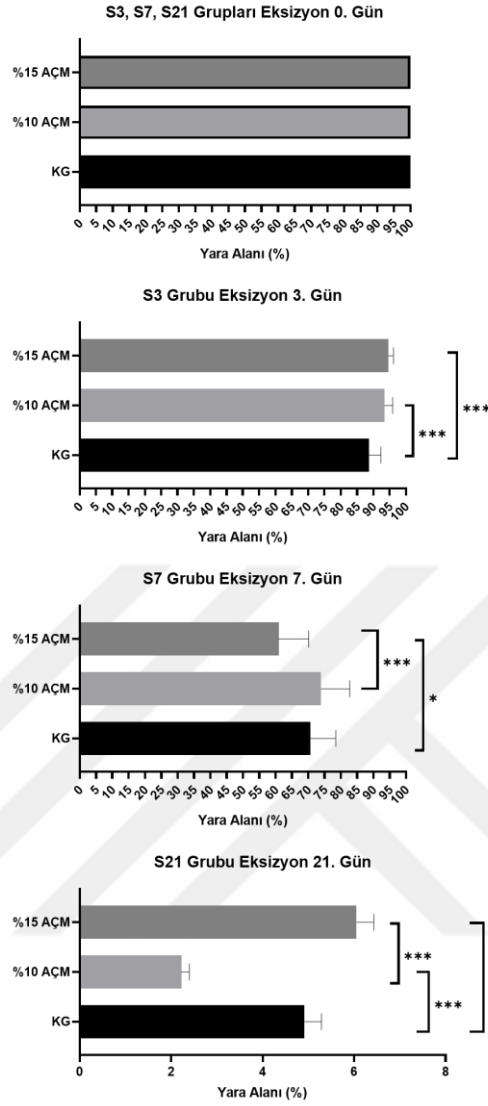
Şekil 4.14. S3 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün)



Şekil 4.15. S7 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün-7. Gün)



Şekil 4.16. S21 Grupları Deneysel Yara Alanları (3. Gün-7. Gün-21. Gün)



Şekil 4.17. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yara Alanı Verileri (%)
 Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.3.2. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Sonuçları

S3 gruplarında eksizyon yaralarında olduğu gibi insizyon yaraları için kontrol grubunda yüzdesel olarak kapanmanın her iki deney grubu ile karşılaştırıldığında fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu gözlemlendi ($p<0.05$)(Tablo 4.7)(Şekil 4.14, 4.18).

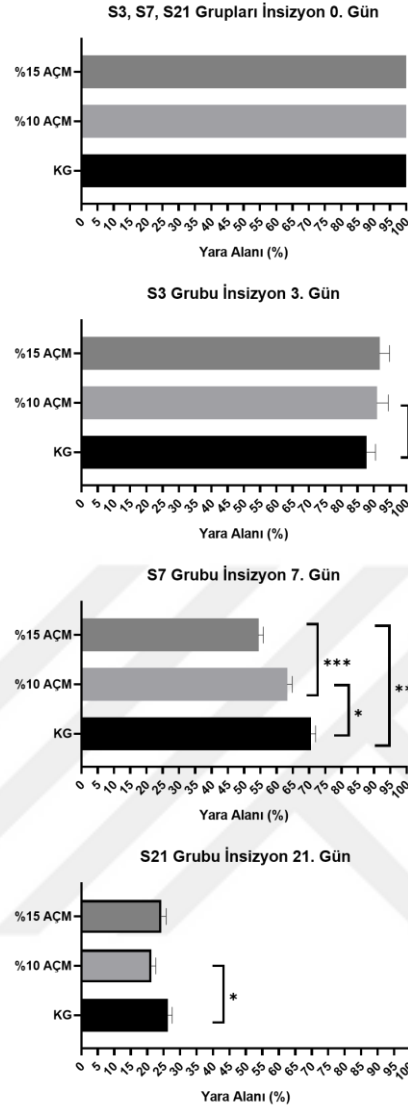
S7 grupları insizyon yaralarının 7. günde kapanma oranları incelendiğinde kontrol grubuna göre en fazla kapanma %15 AÇM grubundadır ($p<0.001$)(Tablo 4.7)(Şekil 4.15, 4.18).

S21 grupları insizyon yaraları 21. gün verileri için kontrol grubu yara kapanma oranı %10 ve %15 AÇM gruplarından daha azdır ve %10 AÇM grubu ile arasındaki farklılık anlamlı iken ($p<0.05$), %15 AÇM grubu ile arasındaki farklılık anlamlı değildir ($p>0.05$)(Tablo 4.7)(Şekil 4.16, 4.18).

Tablo 4.7. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yara Alanı Verileri (%)

Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
0. Gün	100	100	100	
S3 grubu 3. Gün	87.76 ± 2.765 ^a	90.96 ± 3.462 ^b	91.77 ± 3.031 ^b	$p<0.05$
S7 grubu 7. Gün	70.53 ± 5.628 ^a	63.26 ± 5.780 ^b	54.46 ± 5.444 ^c	$p < 0.0001$
S21 grubu 21. Gün	26.25 ± 5.064 ^a	21.32 ± 4.751 ^b	24.37 ± 5.173 ^{ab}	$p<0.05$

Veriler ortalama ± standart sapma olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.



Şekil 4.18. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yara Alanı Verileri (%)
Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4. *In Vivo* Histopatolojik Analiz Sonuçları

4.4.1. Eksizyon Yaraları Damar Sayıları

4.4.1.1. S3 Grupları Damar Sayıları

Deneyisel çalışmanın eksizyon yaraları üzerinde yapılan histopatolojik doku takibi analizinde S3 gruplarından kontrol grubu, %10 ve %15 AÇM grubu arasında bulunan

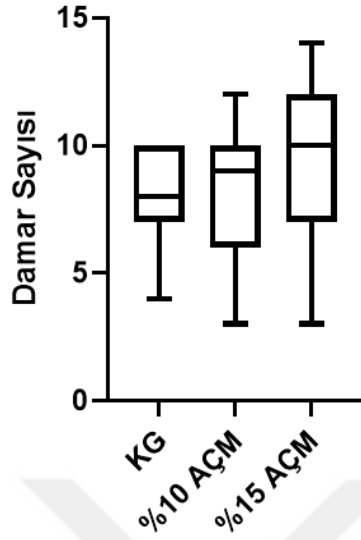
fark anlamlı ölçüde olmamakla ($p>0.05$) birlikte grupların ikili karşılaştırmalarında da gruplar arasında fark anlamlı değildir ($p<0.05$). Damar sayısı en fazla %15 AÇM grubunda olup kontrol grubu ve %10 AÇM grubu damar sayılarının neredeyse birbirine yakın olduğu gözlemlendi (Tablo 4.8)(Şekil 4.19).

Tablo 4.8. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Sonucu Elde Edilen Damar Sayıları

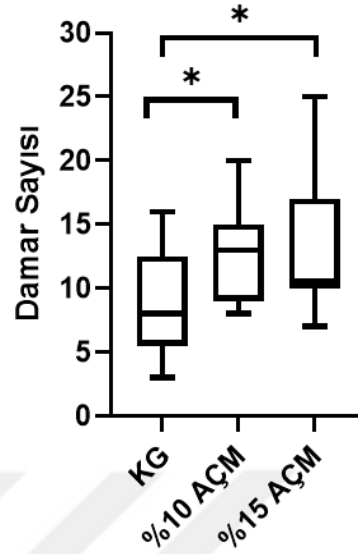
Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
S3 grupları	8 (4-10) ^a	9 (3-12) ^a	10 (3-14) ^a	$p>0.05$
S7 grupları	17 (9-32) ^a	20 (10-35) ^a	27 (15-45) ^b	$p<0.0001$
S21 grupları	21 (6-40) ^a	28.5 (15-47) ^a	21 (12-52) ^a	$p>0.05$

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

S3 Eksizyon Damar Sayısı



S3 İnsizyon Damar Sayısı



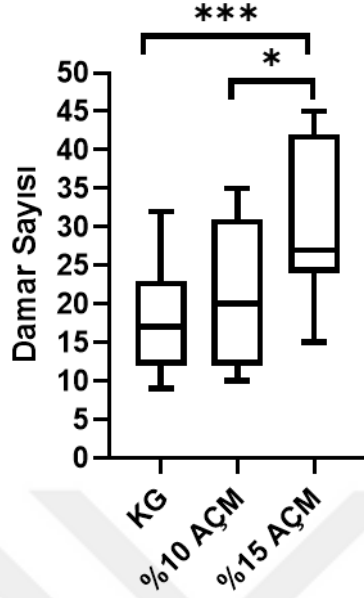
Şekil 4.19. Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

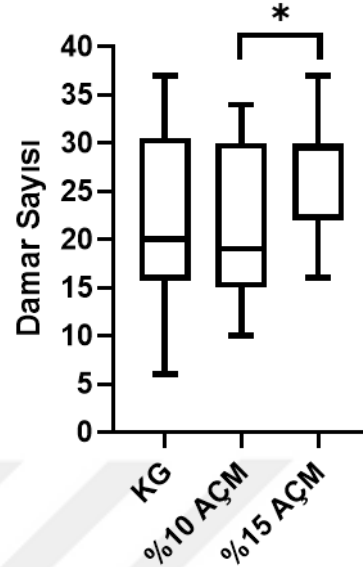
4.4.1.2. S7 Grupları Damar Sayıları

S7 gruplarında oluşturulan eksizyon yara modellerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %15 AÇM grubunda sayılan damar sayısının anlamlı düzeyde diğer gruplardan fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$)(Tablo 4.8)(Şekil 4.20).

S7 Eksizyon Damar Sayısı



S7 İnsizyon Damar Sayısı



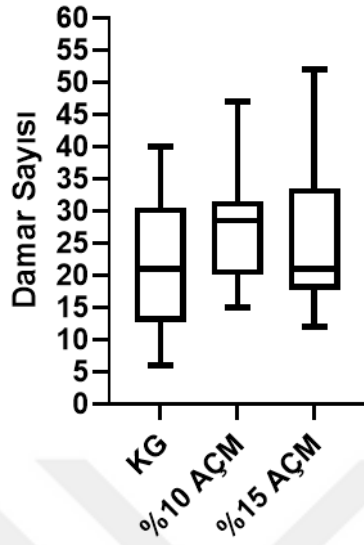
Şekil 4.20. Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

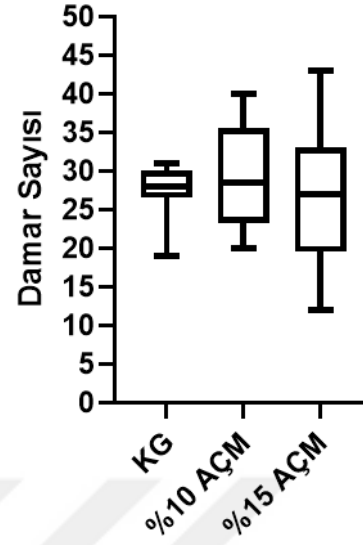
4.4.1.3. S21 Grupları Damar Sayıları

21 gün sonunda alınan eksizyon dokularından histopatolojik takibi sonunda damar sayısının en fazla gözlendiği grup %10 AÇM grubu olup, kontrol grubu ve %15 AÇM grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)(Tablo 4.8)(Şekil 4.21).

S21 Eksizyon Damar Sayısı



S21 İnsizyon Damar Sayısı



Şekil 4.21. Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Damar Sayıları

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.2. İnsizyon Yaraları Damar Sayıları

4.4.2.1. S3 Grupları Damar Sayıları

S3 grupları insizyon yaralarının histopatolojik doku takibi analizinde kontrol grubuna göre deney gruplarının damar sayısı daha fazla olmakla beraber aralarında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.9)(Şekil 4.19). %10 AÇM grubunda en fazla damar sayısı gözlemlendi.

Tablo 4.9. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Sonucu Elde Edilen Damar Sayıları

Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
S3 grupları	8 (3-16) ^a	13 (8-20) ^b	10.50 (7-25) ^b	<i>p<0.05</i>
S7 grupları	20 (6-37) ^{ab}	19 (10-34) ^a	29.50 (16-37) ^b	<i>p<0.05</i>
S21 grupları	28 (19-31) ^a	28.5 (20-40) ^a	27 (12-43) ^a	<i>p>0.05</i>

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.2.2. S7 Grupları Damar Sayıları

S7 grupları insizyon yara dokularında kontrol grubunda bulunan damar sayıları ile %10 ve %15 AÇM grubu damar sayıları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). 7. günde damar sayısı en fazla %15 AÇM grubunda gözlemlendi (Tablo 4.9)(Şekil 4.20).

4.4.2.3. S21 Grupları Damar Sayıları

21. gün insizyon dokularından elde edilen verilere göre kontrol grubu ve deney grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 4.9)(Şekil 4.21).

4.4.3. Eksizyon Yaraları Epitel Uzunlukları

4.4.3.1. S3 Grupları Epitel Uzunluğu

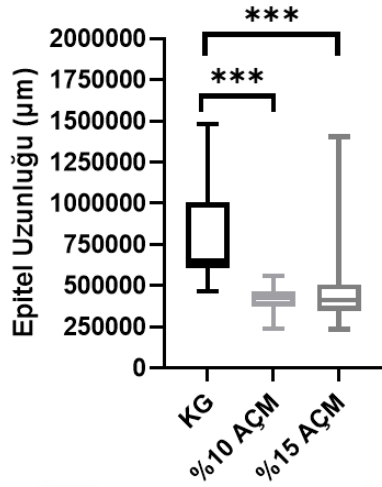
S3 grupları eksizyon dokularının epitel kenar uzunluklarında kontrol grubu ile her iki deney grubu arasında epitel uzunluğu bakımından yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$)(Tablo 4.10)(Şekil 4.22).

Tablo 4.10. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Uzunluğu (µm)

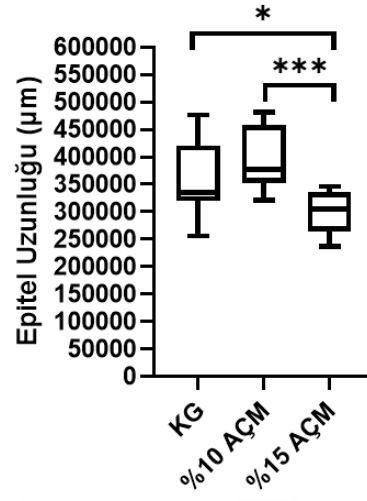
Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
S3 grupları	651.233 (465.393- 1.480.509) ^a	427.010 (237.367- 558.541) ^b	412.063 (233.540- 1.403.548) ^b	<i>p<0.0001</i>
S7 grupları	444.537 (304.228- 886.718) ^a	355.069 (310.000- 781.211) ^a	701.244 (449.855- 993.400) ^b	<i>p<0.05</i>
S21 grupları	1.007.193 (414.619- 1.797.694) ^a	812.089 (645.297- 1.833.651) ^a	702.135 (439.392- 1.881.177) ^a	<i>p>0.05</i>

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

S3 Eksizyon Epitel Uzunluğu



S3 İnsizyon Epitel Uzunluğu

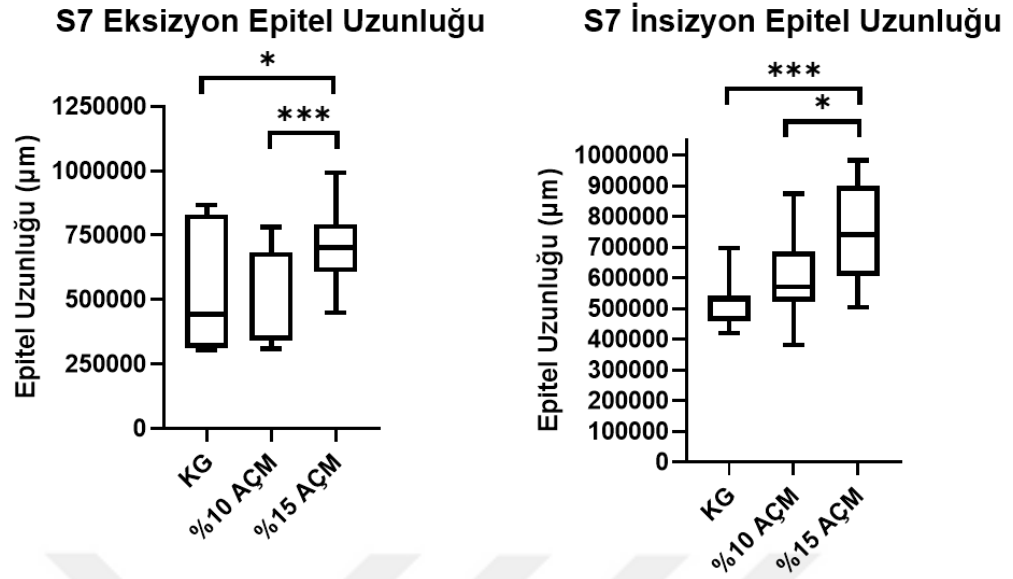


Şekil 4.22. Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (µm)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.3.2. S7 Grupları Epitel Uzunluğu

7. gün sakrifikasyon gruplarının eksizyon yaraları %15 AÇM grubu epitel uzunluğu hem kontrol grubundan hem de %10 AÇM grubundan daha fazla olup aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$)(Tablo 4.10)(Şekil 4.23).

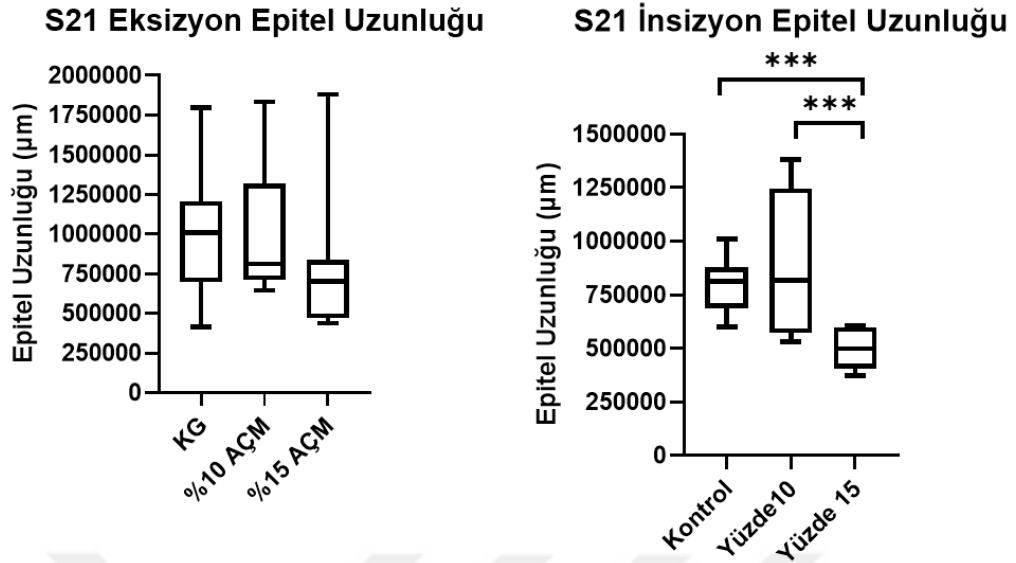


Şekil 4.23. Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (µm)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.3.3. S21 Grupları Epitel Uzunluğu

21. günde sakrifiye edilen ratların eksizyon yarası dokularının histopatolojik değerlendirmesi sonucunda epitel uzunlukları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$)(Tablo 4.10)(Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Uzunluğu (µm)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p<0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.4. İnsizyon Yaraları Epitel Uzunlukları

4.4.4.1. S3 Grupları Epitel Uzunluğu

S3 grupları insizyon dokularında kontrol grubu epitel uzunluğu ile %10 AÇM grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). %15 AÇM grubu epitel uzunluğunun kontrol grubuna ($p<0.05$) ve %10 AÇM grubuna ($p<0.001$) göre daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4.11)(Şekil 4.22).

Tablo 4.11. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Uzunluğu (µm)

Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık Değeri (p)
S3 grupları	335.231 (255.704- 476.764) ^a	377.450 (320.519- 481.036) ^a	305.252 (236.534- 345.502) ^b	<i>p<0.0001</i>
S7 grupları	529.805 (420.353- 697.388) ^a	570.664 (381.181- 874.283) ^a	740.855 (503.425- 983.671) ^b	<i>p<0.0001</i>
S21 grupları	812.992 (598.808- 1.010.059) ^a	818.317 (530.042- 1.380.956) ^a	498.394 (371.473- 606.730) ^b	<i>p<0.0001</i>

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.4.2. S7 Grupları Epitel Uzunluğu

7 gün sonunda sakrifiye edilen ratların insizyon yaralarında kontrol grubuna kıyasla %15 AÇM grubunda epitel uzunluğunun daha fazla olduğu ve farklılığın yüksek düzeyde anlamlı olduğu ($p<0.001$), %10 AÇM grubu epitel uzunluğunun ise benzerlik gösterdiği gözlemlendi ($p>0.05$)(Tablo 4.11)(Şekil 4.23).

4.4.4.3. S21 Grupları Epitel Uzunluğu

21 gün sonunda insizyon yaraları epitel uzunluğu değerlendirmesinde %10 AÇM grubu kontrol grubundan fazla olmakla beraber aralarındaki fark anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p>0.05$)(Tablo 4.11)(Şekil 4.24).

4.4.5. Eksizyon Yaraları Epitel Alanları

4.4.5.1. S3 Grupları Epitel Alanları

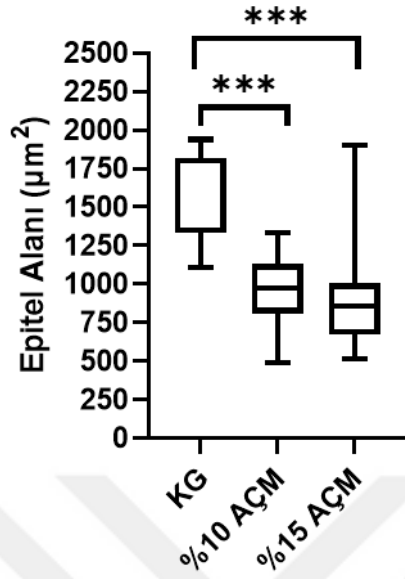
S3 grupları eksizyon yaraları epitel alanlarında kontrol grubu verilerinin %10 ve %15 AÇM gruplarından daha fazla olduğu ve farkın yüksek düzeyde anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.001$)(Tablo 4.12)(Şekil 4.25).

Tablo 4.12. S3, S7 ve S21 Grupları Eksizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Alanı (μm^2)

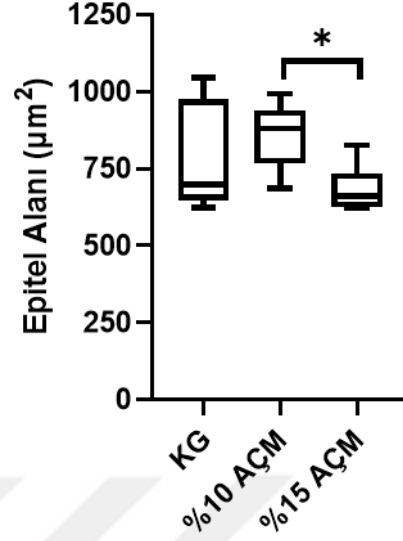
Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık
				Değeri (p)
S3 grupları	1348 (1110-1939) ^a	975 (488-1334) ^b	856 (514-1902) ^b	$p<0.0001$
S7 grupları	1001 (697-1808) ^a	883 (638-1777) ^b	1461 (929-2174) ^b	$p<0.05$
S21 grupları	2077 (817-3665) ^a	1606 (1355-3684) ^a	1522 (909-3830) ^a	$p>0.05$

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

S3 Eksizyon Epitel Alanı



S3 İnsizyon Epitel Alanı

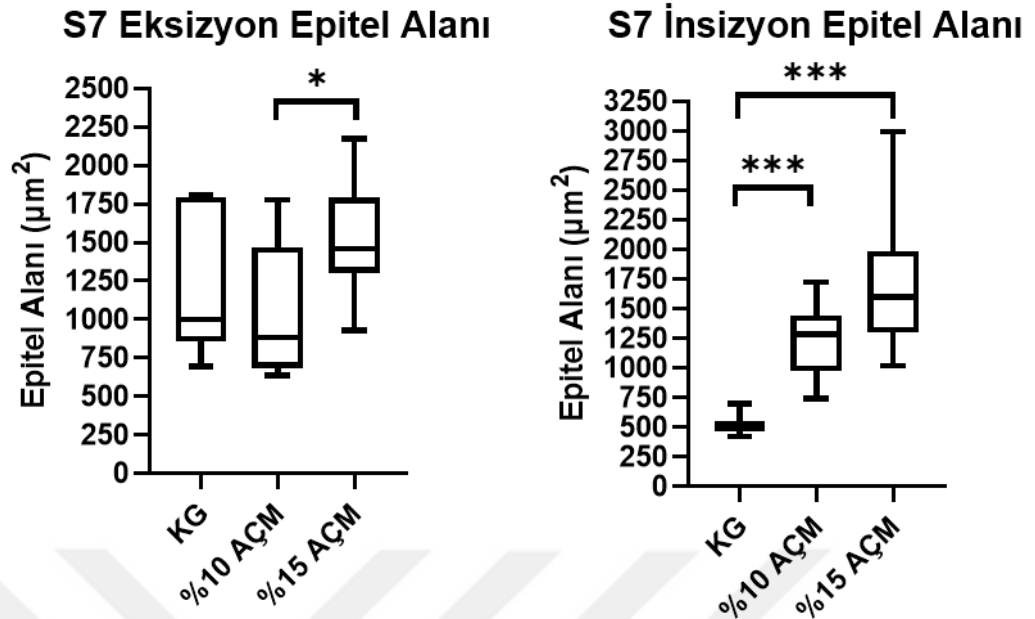


Şekil 4.25. Sakrifikasyon 3. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (µm²)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.5.2. S7 Grupları Epitel Alanları

S7 grupları eksizyon yaraları epitel alanı verilerinde kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla ($p > 0.05$) ile birlikte %10 ve %15 AÇM grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). %15 AÇM grubu epitel alanı hem kontrol grubundan hem de %10 AÇM grubundan fazla bulundu (Tablo 4.12)(Şekil 4.26).



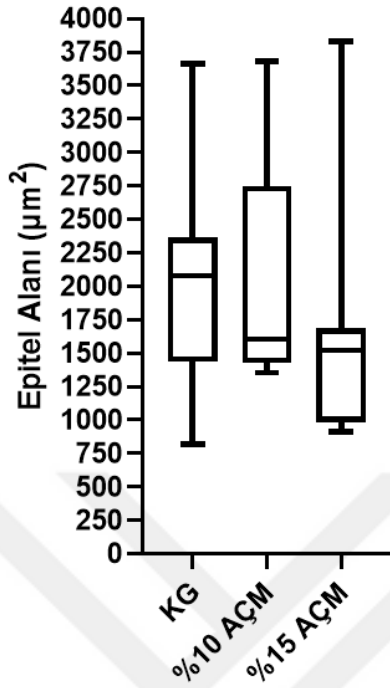
Şekil 4.26. Sakrifikasyon 7. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (µm²)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

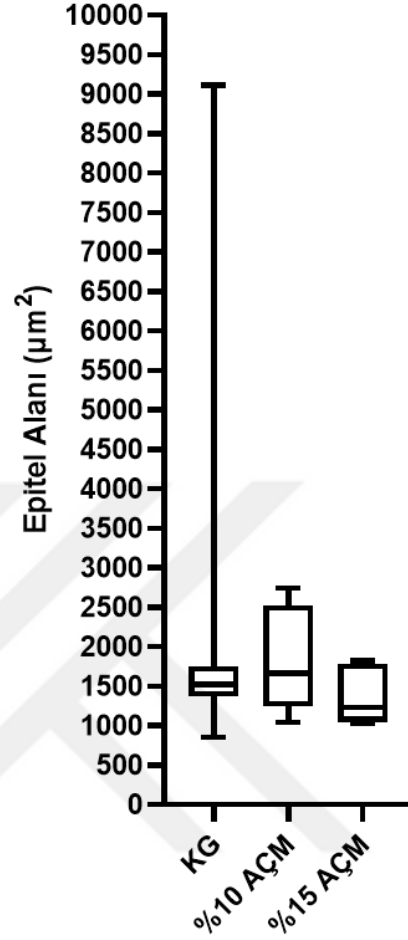
4.4.5.3. S21 Grupları Epitel Alanları

Eksizyon yaralarında S21 grupları epitel alanı verileri arasında kontrol grubu ile mukayese edildiğinde her iki deney grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla beraber verilerin dağılımları arasında da benzerlik bulunmaktadır ($p > 0.05$)(Tablo 4.12)(Şekil 4.27).

S21 Eksizyon Epitel Alanı



S21 İnsizyon Epitel Alanı



Şekil 4.27. Sakrifikasyon 21. Gün Grupları Eksizyon ve İnsizyon Yaraları Epitel Alanı (µm²)

Grafikte tek yıldız (*) ile gösterilen gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$), üç yıldız (***) ile gösterilen gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunduğu ifade edilmiştir. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.6. İnsizyon Yaraları Epitel Alanları

4.4.6.1. S3 Grupları Epitel Alanları

S3 grupları insizyon yaraları epitel alanı verilerinde kontrol grubu epitel alanı ile %10 AÇM grubu ve %15 AÇM grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). %10 AÇM grubu epitel alanı kontrol grubu ve %15 AÇM grubuna göre daha

fazla olup farklılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$)(Tablo 4.13)(Şekil 4.25).

Tablo 4.13. S3, S7 ve S21 Grupları İnsizyon Yaraları Hematoksilen&Eozin Boyaması Epitel Alanı (μm^2)

Gruplar	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	Anlamlılık
				Değeri (p)
S3 grupları	698 (623-1045) ^{ab}	880 (686-993) ^a	660 (621-825) ^b	$p<0.0001$
S7 grupları	529 (420-697) ^a	1285 (741-1725) ^b	1599 (1017-2990) ^b	$p<0.0001$
S21 grupları	1523 (851-9112) ^a	1665 (1042-2746) ^a	1231 (1026-1823) ^a	$p>0.05$

Veriler ortanca (min - max değerleri) olarak aktarılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak, $p<0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir. Aynı harf ile gösterilen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. *KG: kontrol grubunu, *AÇM: ayva çekirdeği musilajı grubunu, *S3: sakrifikasyon 3. günü, *S7: sakrifikasyon 7. günü, *S21: Sakrifikasyon 21. günü ifade etmektedir.

4.4.6.2. S7 Grupları Epitel Alanları

İnsizyon yaraları epitel alanlarında S7 gruplarından kontrol grubu ile her iki deney grubu arasında yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$). %15 AÇM grubu epitel alanı hem %10 AÇM grubu hem de kontrol grubuna göre daha fazladır (Tablo 4.13)(Şekil 4.26).

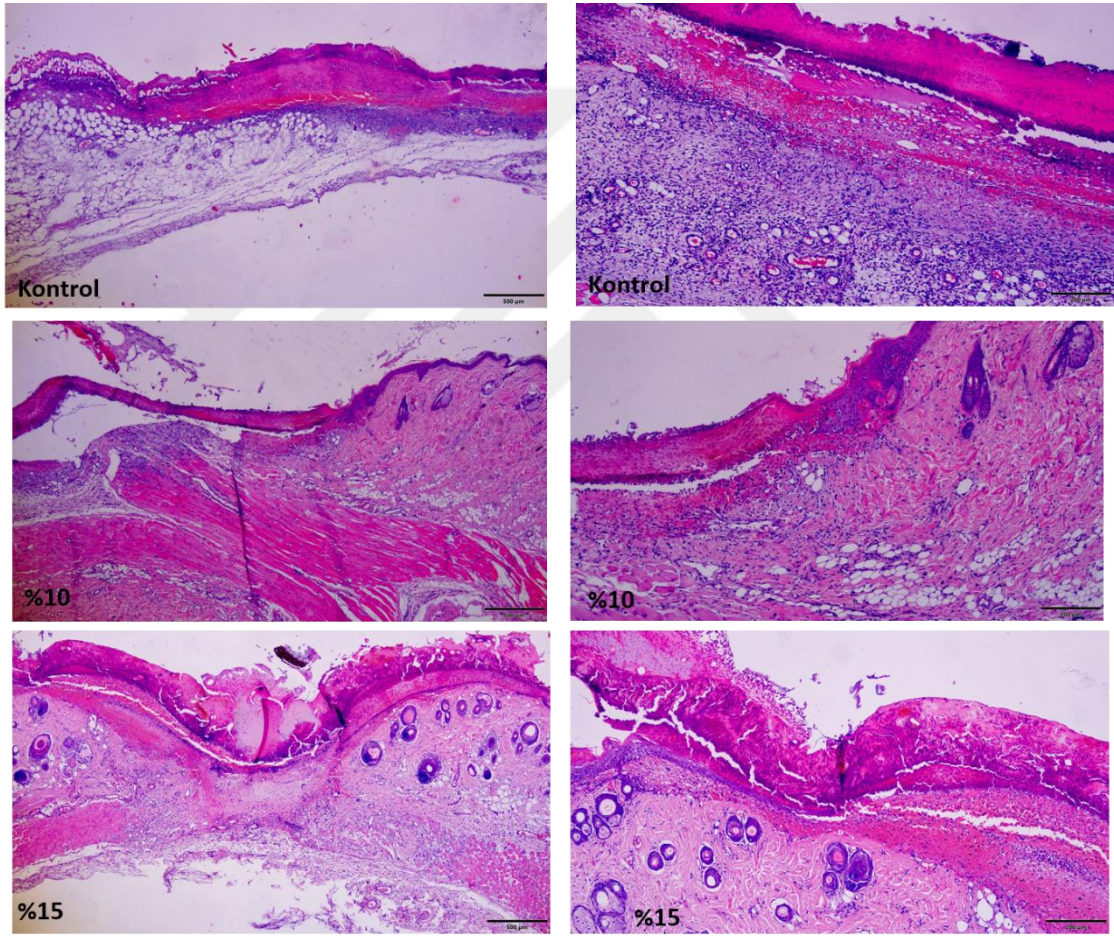
4.4.6.3. S21 Grupları Epitel Alanları

Kontrol grubunda geniş bir veri dağılım aralığı bulunması ile birlikte insizyon yaraları epitel alanları için %10 AÇM grubu epitel alanları her iki grup epitel alanlarından fazladır ve veriler arasındaki farklılık anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$)(Tablo 4.13)(Şekil 4.27).

4.4.7. Dokulardan Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

4.4.7.1. S3 Grupları Eksizyon Yaraları

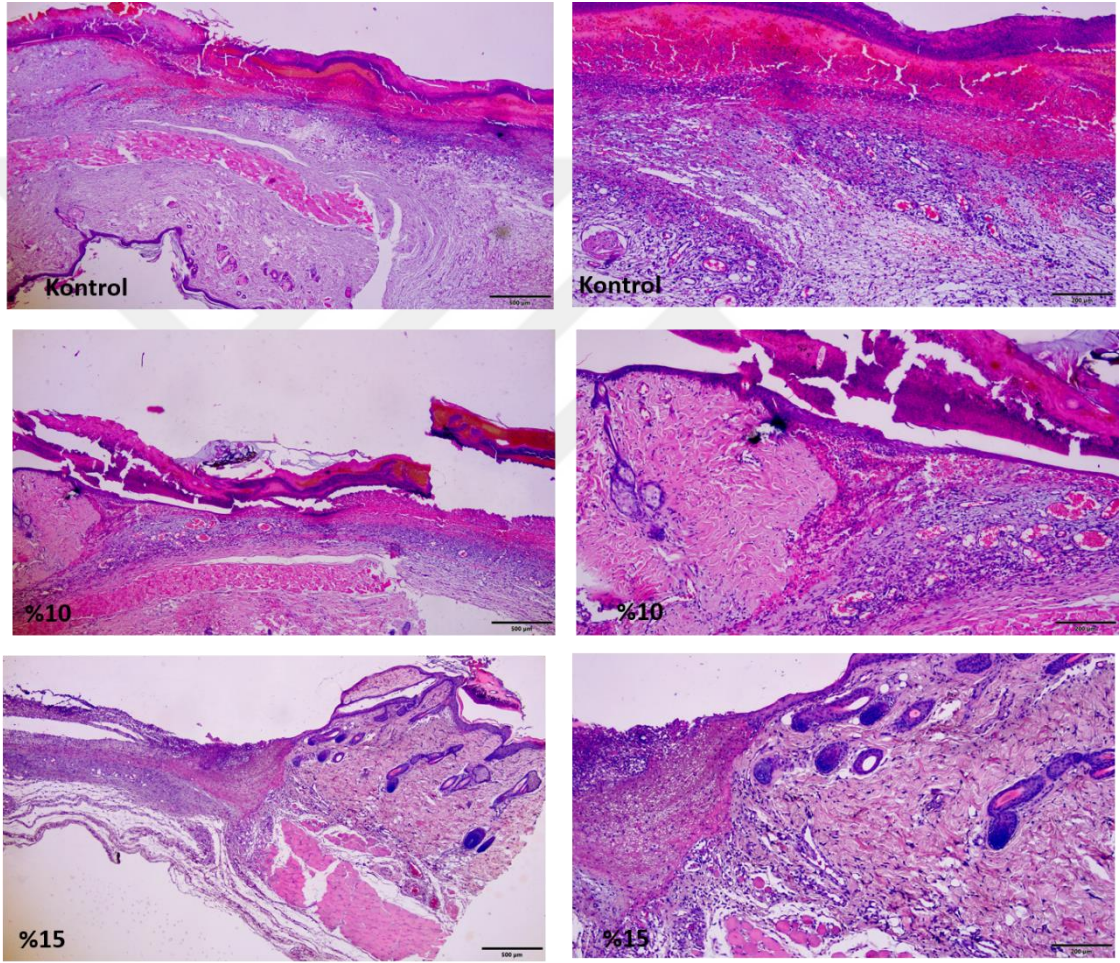
S3 grupları eksizyon yaraları incelendiğinde kontrol grubuna ait epitel kenar uzunluğunun deney gruplarına göre daha fazla olduğu, epitel alanı ise kontrol grubuna kıyasla deney gruplarının olumlu bir sonuç ortaya koyamadığı gözlemlendi. Anjiyogenez yönünden vasküler yapıların %15 AÇM grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, %10 AÇM grubunun da kontrol grubuna kıyasla daha fazla vasküler yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Tablo 4.14)(Şekil 4.28).



Şekil 4.28. S3 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

4.4.7.2. S3 Grupları İnsizyon Yaraları

S3 grupları insizyon yaralarına ait Hematoksilen&Eozin boyamasında epitel kenarı uzunluğu incelendiğinde %10 AÇM grubunun kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu, %15 AÇM grubunda ise kontrol grubu ile kıyaslandığında az olduğu gözlemlendi. Epitel alanı yönünden %10 AÇM grubu alanının kontrol grubuna kıyasla fazla olduğu bulundu. Anjiyogenezde ise %10 ve %15 AÇM grubu damar sayılarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4.14)(Şekil 4.29).

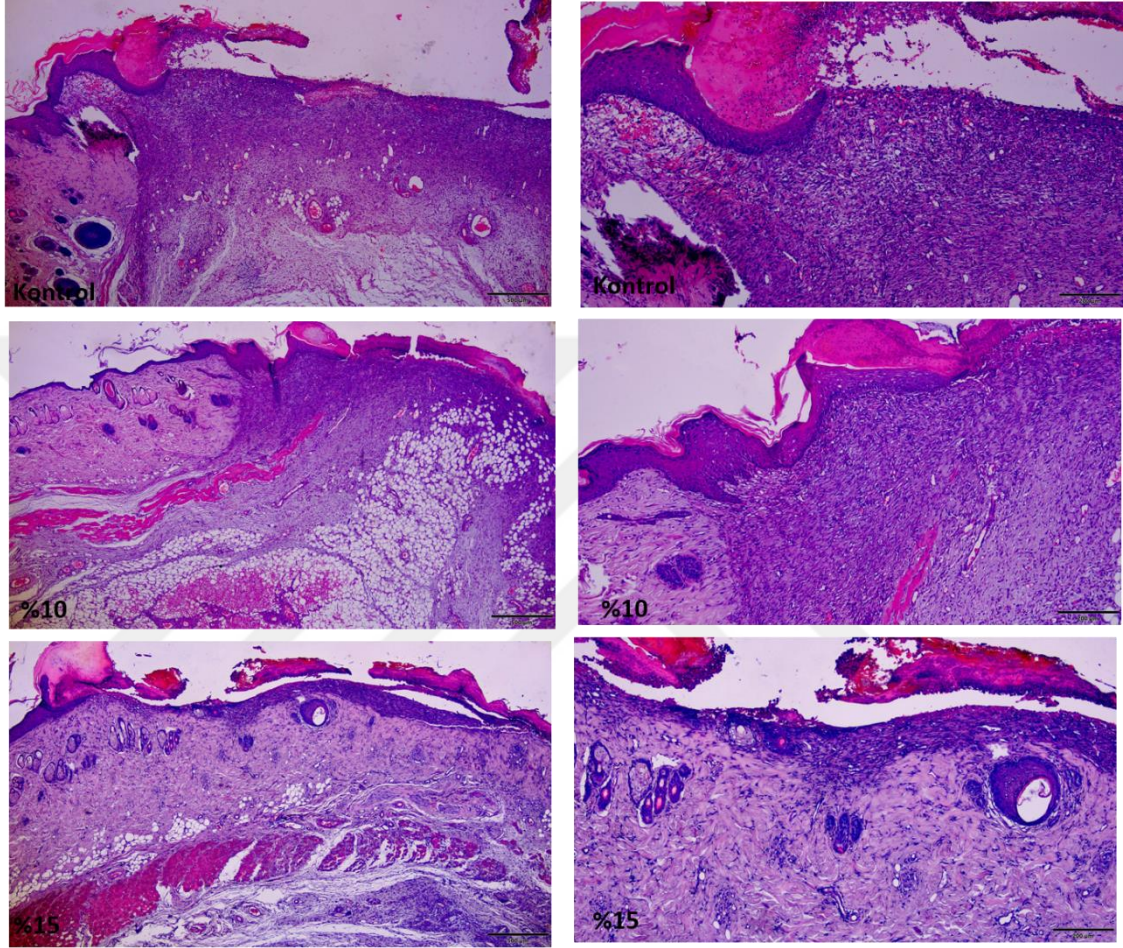


Şekil 4.29. S3 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

4.4.7.3. S7 Grupları Eksizyon Yaraları

S7 grupları eksizyon yaralarında %15 AÇM grubunun kontrol grubuna göre epitel uzunluğu daha fazla gözlemlendi ve %10 AÇM grubunun kontrol grubu değerlerine yakın

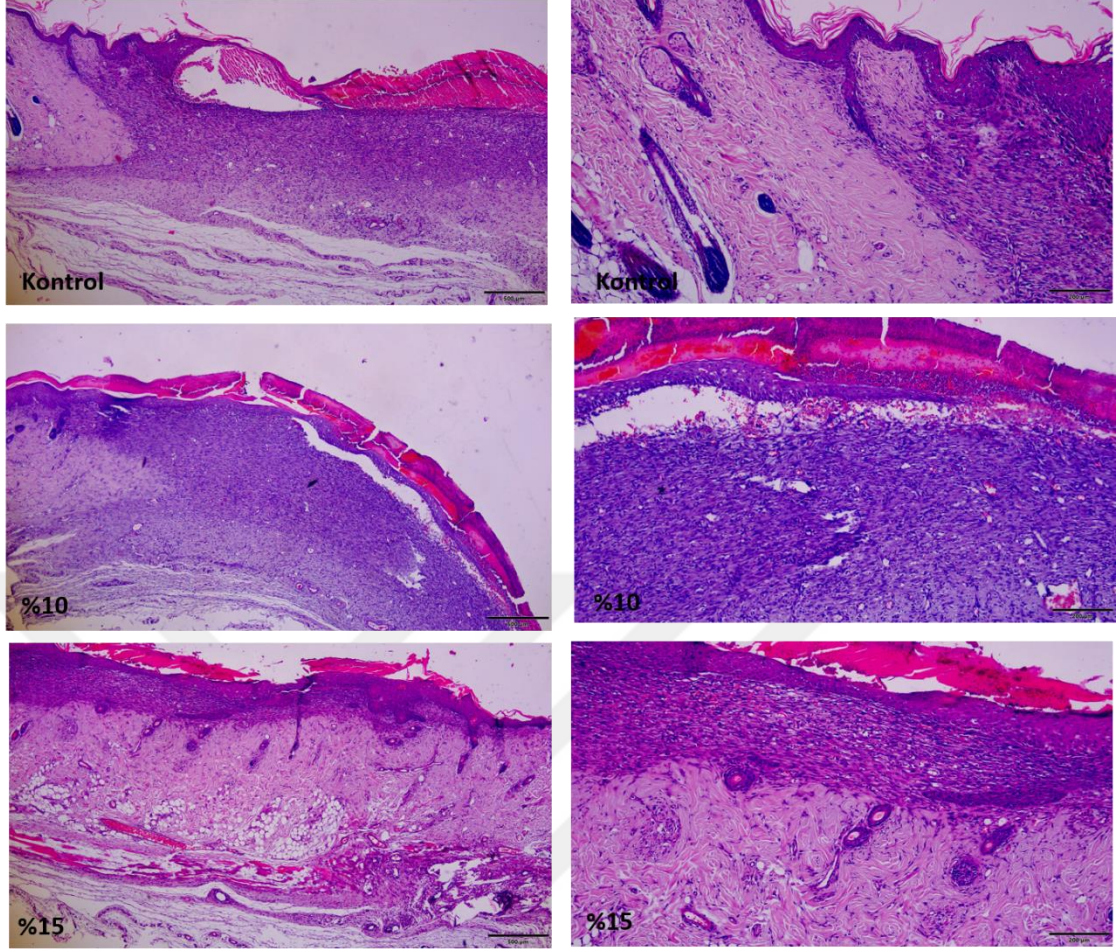
verilere sahip olduğu bulundu. Epitel kalınlığı bakımından %15 AÇM grubu verileri kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Vasküler yapıların en fazla gözlemlendiği grup %15 AÇM grubudur. Her iki deney grubu anjiyogenez yönünden kontrol grubundan fazla değerlere sahipti (Tablo 4.14)(Şekil 4.30).



Şekil 4.30. S7 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

4.4.7.4. S7 Grupları İnsizyon Yaraları

7. gün sakrifiye edilerek Hematoksilen&Eozin boyaması yapılan insizyon yaralarında epitel uzunluğu en fazla %15 AÇM grubuna en az ise kontrol grubuna aittir. %15 ve %10 AÇM grubu kontrol grubuna göre daha kalın bir epitel tabakasına sahipti. %15 AÇM grubu en kalın epitel tabakasına sahip gruptu. Anjiyogenez yönünden damar sayıları bakımından en fazla vasküler oluşumlar %15 AÇM grubunda en az ise %10 AÇM grubunda gözlemlendi (Tablo 4.14)(Şekil 4.31).



Şekil 4.31. S7 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

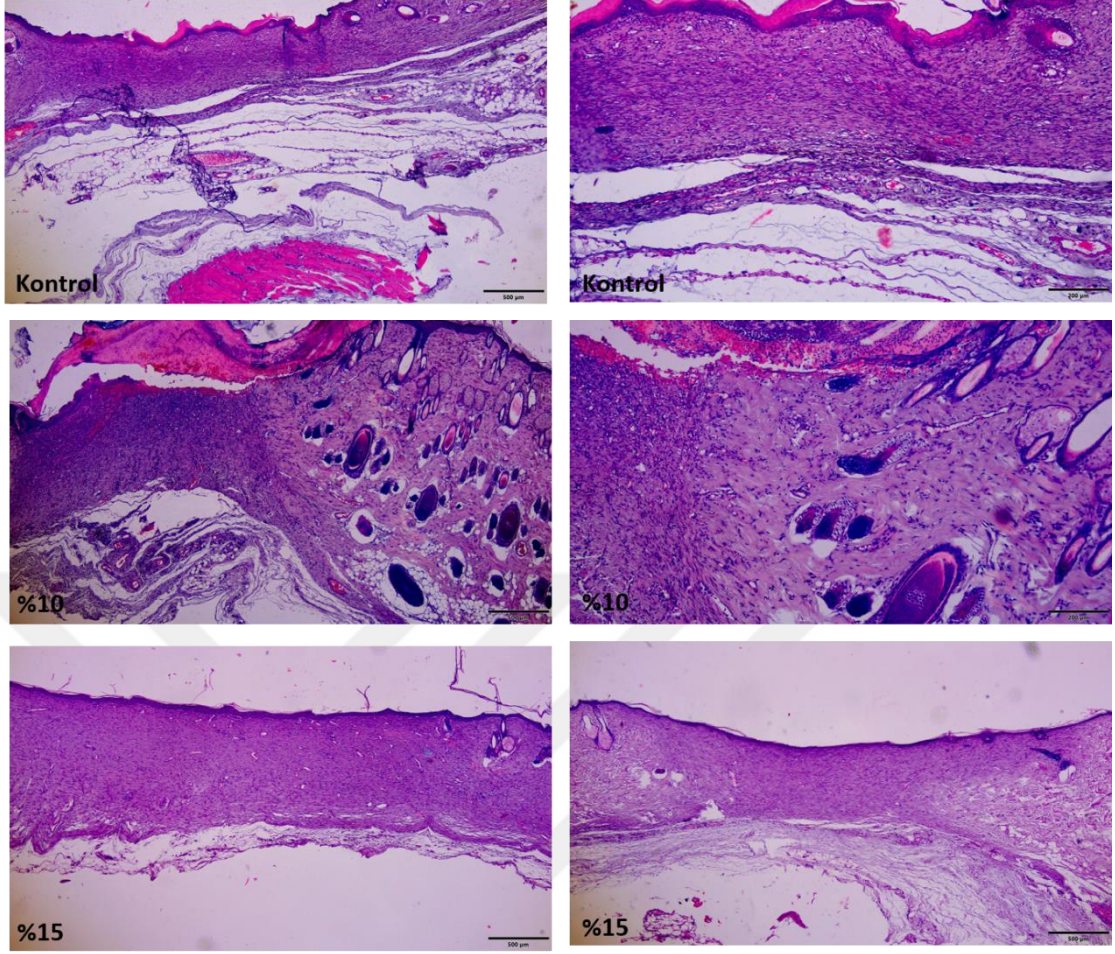
Tablo 4.14. Histolojik olarak görüntülerde yapılan analizler Modifiye Edilmiş Ehrlich ve Hunt skorlaması

	Reepitelizasyon			Bağ Dokusu ve Fibroblast Hücre Yoğunluğu			Anjiyogenez		
	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	KG	%10 AÇM	%15 AÇM	KG	%10 AÇM	%15 AÇM
S3 Eksizyon	++++	+++	+++	++	+++	+	++	++	++
S3 İnsizyon	++	+++	++	++	+++	++	+	++	++
S7 Eksizyon	++	++	+++	++++	++++	+++	++	+++	++++
S7 İnsizyon	++	+++	++++	+++	++++	++	+++	+++	++++
S21 Eksizyon	++++	++++	+++	+++	++++	+++	++	+++	+++
S21 İnsizyon	++++	+++	++	++++	++++	++++	+++	+++	++

Skorlamada (-) yok, (+) çok az miktarda, (++) orta yoğunlukta, (+++) fazla miktarda, (+++++) çok fazla miktarda olduğunu göstermektedir.

4.4.7.5. S21 Grupları Eksizyon Yaraları

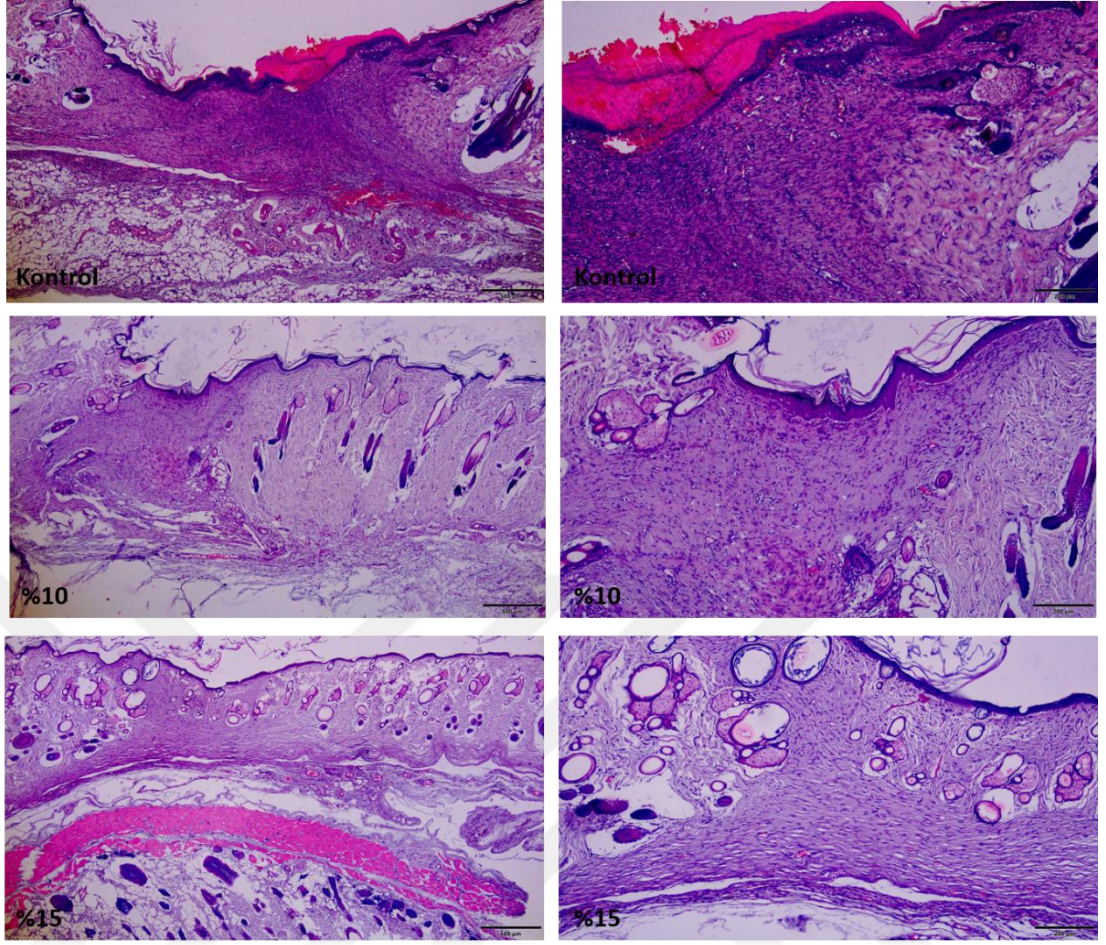
21. gün sakrifikasyon işlemi gerçekleştirilen ratların eksizyon yaraları ölçümlerinde en fazla elde edilen epitel uzunluğu verileri sırasıyla %15 AÇM grubu > %10 AÇM grubu > kontrol grubu olarak bulundu. Epitel alanı yönünden 21 gün sonunda %15 AÇM grubu en kalın epitel tabakası verilerine sahipken, kontrol ve %10 AÇM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktaydı. %10 AÇM grubu damar sayıları kontrol ve %15 AÇM grubuna kıyasla daha fazla bulundu. %10 AÇM grubu damar sayıları uç verileri daha fazla olmakla beraber kontrol grubu verilerine dağılım aralığı olarak benzer sonuçlar ortaya koydu (Tablo 4.14)(Şekil 4.32).



Şekil 4.32. S21 gruplarında yer alan eksizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

4.4.7.6. S21 Grupları İnsizyon Yaraları

S21 gruplarının insizyon yaralarında epitel uzunluğu bakımından %10 AÇM grubunun daha geniş veri dağılım aralığına sahip olduğu ve kontrol grubundan anlamlı olmayacak şekilde farklılığı olduğu gözlemlendi. %10 AÇM grubu epitel kalınlığı diğer iki gruba kıyasla daha kalın olup %15 AÇM grubu epitel kalınlığı kontrol grubuna yakın bulundu. %10 AÇM grubu damar sayısı bakımından geniş bir veri aralığına sahip olmakla beraber insizyon yaraları incelendiğinde damar sayılarının deney grupları ve kontrol grubu arasında benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 4.14)(Şekil 4.33).



Şekil 4.33. S21 gruplarında yer alan insizyon yarasının Hematoksilen&Eozin boyamasına ait görüntüsü. Solda yer alan görüntüler 4x objektife ait olup, sağdaki görüntüler 10x objektifle elde edilmiş görüntülerdir.

5. TARTIŞMA

Küresel anlamda önemli bir sağlık sorunu olan yara iyileşmesi kronik ve kompleks yaralarda terapötik malzemelerin geliştirilmesi için elverişli bir alan olmuştur (Afruzi ve ark., 2025). Yara tedavisinde iyileşme hızına olumlu anlamda katkı sağlamak biyomedikal uzmanları ve klinisyenler için oldukça ehemmiyetlidir. Cilt yaralarında tıbbi tedavilere ek olarak geleneksel anlamda büyük kullanım alanına sahip ayva çekirdeği musilajının iyileşme sürecinde oldukça güçlü bir potansiyele sahip olduğu literatürde gösterilmiştir (Hemmati ve Mohammadian, 2000; Tamri ve ark., 2014).

Lindberg ve ark. (1990) ayva çekirdeğinin suda çözünerek musilaj olabildiğini sağlayan bileşenini O-asetillenmiş (4-O-metil-D-glukurono)-D-ksilan olarak tanımlamışlardır. Musilajın hidrolizi sonucunda 5 ayrı şeker grubu (arabinoz, glikoz, ksiloz, galaktoz ve mannoz) tespit etmişlerdir. 3-O-kafeoilkinik asit ve 3,5-O-dikafeoilkinik asit içerikleri ayvanın yetiştiği coğrafyaya göre ve hasat edilme zamanına göre önemli farklılıklar göstermektedir. Hasat zamanlarına göre ayva meyvesinin fenolik bileşenlerinin oranının farklılık gösterdiği ve bu fenolik bileşenlerden dolayı antioksidan, antimikrobiyal ve antiülseratif etkisinin olduğunu bilinmektedir (Oliveira ve ark, 2007). Ayvanın meyvesinin yüksek antioksidan özellik göstermesinin sebebinin sadece fenolik bileşenlerden kaynaklı değil aynı zamanda karotenoidler ve tokoferollerden olduğu bildirilmiştir (Sabir ve ark., 2015). Ayva çekirdeğinin içeriğinde yer alan kafeoilkinik asitin antioksidan özellik gösterdiği ve yara dokusunun iyileşmesinde fibroblast göç aktivitesini artırıcı bir etki gösterdiği bilinmektedir (Ghafourian ve ark., 2015). Bitkilerin tohumlarıyla beraber farklı kısımlarından elde edilmiş olan musilajlar hidrokolloid kopleks bir yapıya sahiptir. Bu kompleks yapı endüstride kalınlaştırıcı, emilsüfiye edici, jelleştirici, bağlayıcı amaçlarla sıklıkla

kullanılmaktadır (Hassan 2015). Çalışmamızda ayva çekirdeği musilajı uygulanan yaralarda kontrol grubuna göre iyileşmenin hızlandığı ve çizik testinde mikroskopik verilerden hareketle fibroblast hücre proliferasyonunu ayva çekirdeği musilajının artırdığı gözlemlendi.

Aghmiuni ve ark.'nın (2020) ayva çekirdeği musilajı ile ilgili yapmış olduğu çalışmada %5 konsantrasyona sahip musilajın içeriğinde yeterli gözenek yer almadığından ve musilajın yarayı kaplaması sonucunda hücre-hücre sinyalizasyonun sınırlanacağından dolayı yara iyileşmesinin gecikeceği hakkında bilgi aktarılmıştır. Cilt dokusu üzerinde oluşturdukları ayva çekirdeği musilajı (%5) bazlı polikaprolakton ve polietilen glikol hibrit iskelesinin fibroblast hücrelerinin büyümesini desteklediğini belirtilmiştir. Yara bölgesinde de ayva çekirdeğine ait musilajın viskozite değeri musilajın uygulanmasıyla yara alandan akması ve olduğu yerde kalması için önem teşkil etmektedir. Literatür bilgisinden yola çıkılarak yara iyileşmesinde hâlihazırda günümüzde kullanılan pansuman uygulamaları, yara örtüleri ve benzeri materyaller yaranın nemli kalmasını sağlayıp iyileşmeye destek olmaktadır. Bu çalışma sonuçlarını deneysel çalışmamızda ilk 3 gün için destekleyecek sonuç elde ettik ancak deneyin sonraki süreçlerinde (7. ve 21. günlerde) yara iyileşmesinin AÇM uygulaması sonucunda hızlandığını gözlemledik. Ayva çekirdeği musilajı cilt tarafından doğrudan absorbe edilmediğinden ve yüzeyi nemli bırakmasından dolayı yara iyileşme hızını artırdığını düşünmekteyiz.

Türkkan (2023) yaptığı çalışmada *Sambucus nigra L.* (karamürver) dalı, yaprağı ve çiçeklerinden elde edilen etil asetat ve kloroform ekstrelerinin (10, 25, 50, 100, 200 µg/mL) *in vitro* yara iyileştirici etkisini araştırmıştır. Yara iyileşme analizini ise ucuz, kolay ve uygulanabilir bir yöntem olan çizik testi ile gerçekleştirmiştir. 24 kuyucuklu well plate kullanılan çalışmada her bir kuyucuk için 100.000 fibroblast L929 hücresi ekildiği bildirilmiştir. 37°C'de %5 CO₂ ortam şartlarında inkübasyonu sağlandıktan sonra tek tabaka halinde konfluense ulaşan hücrelere 100 µL'lik otomatik pipet ucu ile çizik hattı oluşturulmuştur. Oluşturulan çizik alanları 0., 24. ve 48. saatlerde invert bir mikroskop yardımıyla görüntülenmiş ve Image J programı yardımıyla çizik aralığı değerlendirilmiştir. 24 saat sonunda 10 µg/mL kloroform ekstrelerinin uygulandığı hücrelerde hücre göçünün kontrole göre fazla olduğu, 48. saatte ise kontrol grubundan daha az hücre göçünün olduğu, 10 µg/mL ve 25 µg/mL etil asetat ekstrelerinin 24 ve 48 saat sonunda kontrole göre daha fazla hücre göçünü sağladığı bildirilmiştir.

Kaygısız (2021) yaptığı yara iyileşmesi çalışmasında aspirosin hormonunun (50, 100, 150, 200 ng/mL) yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmıştır. 6 kuyucuklu well plate kullanmış olup her kuyucuğa 300 000 hücre ekimi yapmıştır. 0., 24. ve 48. saatlerde invert mikroskoptan görüntü almıştır. Çalışmada 48. saatte bütün gruplarda yara kapanması olduğu için 24 saat sonunda iyileşme hızının değerlendirildiği bildirilmiştir. 200 ng/mL dozunun diğer gruplara göre 24 saat sonunda en fazla yara alanı kapanmasını sağladığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer bir şekilde 0., 12., 24. ve 36. saatlerde ölçüm yapılarak değerlendirilmiştir. Ancak 48. ve 72. saatlerde değişimi gözleyebilmek için sadece görüntülenmiştir.

Kaptaner-İğci (2019) fare fibroblast hücre hattı L929 ile yaptığı çalışmada kantarongiller ile sıracatgillerin sulu ve metanollü ekstralarının (31.25, 62.5, 125, 250 ve 500 µg/mL) yara iyileştirici etkilerini ve bunların sitotoksiteleri ile antioksidan aktivitesini MTT testi ve çizik testi ile değerlendirmiştir. Çalışmada kantaron ekstraları hariç 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarının sitotoksite göstermediği, sıracatgillerin 500 µg/mL konsantrasyonunun hücre canlılığını azalttığı belirtilmiştir. Sarı kantaron su ekstralarının (62.5 µg/mL) ve sıracatgillerin maserasyon tekniği ile uygulanan su ekstresinin (62.5 µg/mL) yara iyileşmesini artırdığı belirtilmiştir. Çalışmanın çizik testinde 48 kuyucuklu well plate kullanılmış olup her bir kuyucukta besiyerinin içeriği %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin ve 4mM l-glutamine eklenen 300 µL DMEM olup 20.000 hücre ekimi ile gerçekleştirilmiştir. Çizik oluşturulması için 200 µL otomatik pipet ucu kullanılmış olduğu ve çizikten sonra hücre kalıntısı olmaması için PBS ile yıkama işlemi yapıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki yöntemlerden farklı bir şekilde çalışmamızda 6 kuyucuklu well plate kullanılmış olup her bir kuyucuğa 50.000 fibroblast L929 hücresi ekimi yapılarak gerçekleştirildi, fibroblast hücrelerinin inkübatörde 37°C'de %5 CO₂ ortam şartlarında konfluense ulaşma süresi 24 saat olarak gözlemlendi ve 24 saatin sonunda çizik alanı oluşturuldu. 6 kuyucuklu well plate kullanmamızda amaç ise daha fazla çizik alanı üzerinde en doğru verilere ulaşabilmektir. Yapılan pilot çalışmalarda well platelerde 50.000, 75.000 ve 100.000 hücre ekimi yapılarak çizik modeli oluşturduk. 75.000 ve 100.000 hücre ekimi sonucunda L929 hücre hattında 200 µL otomatik pipet ucu ile oluşturulan çizikte konfluense ulaşma süresinin kontrolü sağlanarak görüntülenmesi oldukça zor olmaktaydı. 6'lı well platelerde deney gruplarının kontrol grubuna göre hücre göçünün

değerlendirilebildiği en uygun hücre sayısının 50.000 olması gerektiğini gözlemledik ve deneysel çalışmamızda kullandık. Çalışmamızda L929 fibroblast hücre göçünün 12. saatte hızlandığı ve 24. saatte de büyük oranda çizik alanının kapandığı gözlemlendi. Çalışma öncesinde yapılan pilot çalışmalarda dişsiz pens ucu, 10 µL, 200 µL ve 1000 µL otomatik pipet uçları çizik modeli oluşturmak için denendi ve en uygun çizik modelinin elde edilen tecrübe sonrasında literatür bilgisiyle uyumlu bir şekilde 200 µL otomatik pipet ucu olduğuna karar verilerek çalışma gerçekleştirildi. Hücre hattı üzerine çizik yapıldıktan sonra gerçekleştirilen yıkama işlemi çalışma sonucunun etkilenmemesi için hücrelere hazırlanmış olan besiyeri kullanılarak yapıldı.

Ayva çekirdeği musilajının 50, 100, 200, 400 µg/mL konsantrasyonlarının insan deri fibroblast hücre hattı olan (HNFF-P18) üzerinde yara iyileşmesine olan etkisi araştırılmıştır. 400 µg/mL konsantrasyonunun fibroblast hücrelerinin proliferasyonuna olumlu bir etki göstermediği, 50 µg/mL konsantrasyon grubunun ise kültür çalışmasının 72 saat sonunda kontrol grubuna kıyasla olumlu etkisinin anlamlılık düzeyinin yüksek olduğunu, 100 ve 200 µg/mL konsantrasyonlara sahip gruplarda ayva çekirdeği musilajı uygulamalarının 48 saat sonra MTT testi ile anlamlı düzeyde gözlenebilir hale gelmiş olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak 400 µg/mL konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonların fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde hızlandırdığı netlik kazanmıştır (Ghafourian ve ark., 2015). Çalışmamızda ayva çekirdeğinin ezilip öğütülmesi sonucunda sıcak su ile hidratlanarak musilajı elde edilmiş olup su ve çekirdek karışımı göz önünde bulundurularak karışım oranına göre (µg/ml) farklı konsantrasyonlar (%5, %10 ve %15) kullanıldı. %10 AÇM grubunun fibroblast hücre göçünü artırdığı ve hücre proliferasyonuna olumlu etki ettiği gözlemlendi.

Hücre çekirdeklerinin önemli yeri olan nükleoluslarda ribozomal proteinlerin sentezi, birleştirilmesi ve işlenmesi gerçekleştirilmektedir. NOR'lar kromozomlarda bulunan ribozomal DNA (rDNA) ve ribozomal genlerin yer aldığı bölgelerdir (Ertekin ve ark., 2016; Nisari ve ark., 2016). Nükleolus organize edici bölgeler hücre sitoplazması içerisinde ve nükleolusta immatür ribozomlara dönüşürken ribozomal RNA'ya replike edilmesi gerçekleşir (Ceyhan ve ark., 2024). Hücre proliferasyonunda nükleolus içerisinde artan sayıda rDNA bulunur. NOR'ların gümüş ile boyanması bitki ve hayvan hücrelerinde hücre bölünme döngüsünün interfaz ve çeşitli aşamalarda bölgelerin ayırt edilebilmesine olanak tanımaktadır (Çobanoğlu ve ark., 2023).

Uçar ve ark. (2024) *Lycium barbarum* ekstrelerinin Ehrlich Asit Tümör'ü üzerine olan antioksidan etkisi ile apoptoz ve hücre canlılığının değerlendirdiği çalışmada ekstre ile muamele edilmiş deney hayvanlarından alınan karaciğer dokularının proliferasyonu değerlendirmek için AgNOR testi yapılmıştır. *İn vivo* çalışma kontrol ve tedavi gruplarından (ekstraların 50kDa üzeri ve 200 kDa altı) oluşmaktadır. *İn vivo* çalışmada 200 mg/kg dozu, *in vitro* çalışmada ise 1500 ve 2000 µg/mL dozları gruplara uygulanmıştır. Lameller üzerine alınan gümüş boyanmış hücrelerden elde edilen görüntüler Image J yazılımı yardımıyla total AgNOR sayısı ve TAA/NA oranı değerlendirilmiştir. NOR proteini alanları Image J ile ayrı ayrı ölçülmüş olup, toplam AgNOR alanı elde edilmiştir. NA ölçümü yapıldıktan sonra deney grubu ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Pozitif kontrol grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla AgNOR sayısı ve TAA/NA oranında artış olduğu gözlenmiştir. 5-FU ile 50 kDa üstü ve altı gruplarında pozitif kontrol grubuna kıyasla proliferasyonda anlamlı oranda azalma gösterdiği raporlanmıştır. Kontrol grubuna göre 50 kDa üstü ve altı ekstraların her ikisinin de kanser hücreleri üzerinde apoptozu artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarının çizik testi verilerini desteklemesi ve nicel olarak daha doğru bir sonuç açığa çıkarmak amacıyla tercih ettiğimiz AgNOR testinde ayva çekirdeği musilajı uygulanan gruplarda AgNOR testi sonuçlarına göre %10 ve %15 AÇM gruplarında hücre proliferasyonunda bir artış olduğu gözlemlendi.

Ratlarda deneysel olarak bir yara modeli oluşturulmasında literatür incelendiğinde çoğunlukla uygulanacak etken maddeyi ratların başını çevirerek ulaşım yiyememesi için sırt bölgesinin tercih edildiği (%78.2) gözlenmiştir. 2000 ile 2003 yılları arasında literatür taraması sonucunda çalışmaların %38.2'sinin insizyon, %38.2'sinin eksizyon yarası, geriye kalanların ise karma bir şekilde iki kesi türünün tercih edilerek planlandığı gözlenmiştir. Deneysel çalışmalarda en fazla tercih edilen rat Sprague Dawley'dir (Dorsett-Martin, 2004). Sprague Dawley ratlarının gövdesinin küçük olmasından ve yara modeli oluşturmak için geniş yüzey alanına ihtiyaç duyulmasından dolayı Wistar Albino ratlar deney hayvanı olarak bu çalışmada tercih edildi.

Hemmati ve ark. (2012) tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada tavşanların derisi tıraş edildikten sonra metanolde çözünmüş T-2 toksinini deri üzerine 2 gün boyunca uygulamışlardır. Ayva çekirdeğinden elde edilen musilajının %5, %10 ve %15'lik konsantrasyonlarını Eucerin ile karıştırıp krem haline getirildikten sonra dermal

toksisite üzerinde iyileştirici etkisini incelemişlerdir. İyileşme kriteri olarak yara kenarları arasındaki mesafenin azalması, tedavi eritemi ve kabarcıkların oluşması baz alınmıştır. Çalışmada yer alan deneysel gruplardan kontrol grubunda iyileşmenin 14 günde, sadece Eucerin uygulanan grupta 14 günde, %5 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği grubunda 12 günde, %10 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği grubunda 10 günde, %15 konsantrasyona sahip ayva çekirdeği grubunda 9 günde tamamlandığı raporlanmıştır. Dermal toksisite üzerinde en etkili ve hızlı iyileşmenin kontrol, Eucerin ve diğer konsantrasyonlarda ki ayva çekirdeği tedavi grubuna kıyasla %15 ayva çekirdeği musilajı grubunda olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesine ayva çekirdeği musilajının olumlu etkileri olduğunu raporlamıştır. Ayva çekirdeği musilajı hasarlı olan dokudaki fibroblastların, kollajen üretiminin artışı sağladığı gibi granülasyon dokusunun oluşumunu ve hasarlı olan dokuya kan akımının artırımını sağlayarak anjiyogenezi desteklemektedir. Bu mekanizma sayesinde yaralı bölgenin iyileşmesini sağlandığını belirtmiştir. Çalışmamızın *in vivo* bölümünde Eucerin'in çalışma sonucuna etki gösterebileceği ve ayva çekirdeği musilajının viskozitesinin yüksek olacağı düşünülerek kullanılmadı. Çalışmada her uygulama öncesinde taze hazırlanmış ayva çekirdeği musilajı doğrudan yara üzerine uygulandı ve yara kenarları ölçümü her gün aynı kişi tarafından aynı kumpas kullanılarak kaydedildi. S7 ve S21 gruplarında yara kapanmasına ayva çekirdeği musilajı gruplarının olumlu bir etkisi olduğu gözlemlendi. S3 grubu eksizyon ve insizyon yaralarında ayva çekirdeği musilajı grubu yara kapanmasında kontrol grubuna göre olumlu bir yönde etki göstermezken, S7 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında %15 AÇM grubu, S21 gruplarında eksizyon yaralarında %10 AÇM grubu verilerinde yara alanının oransal olarak azaldığı gözlemlendi. Çalışmanın *in vivo* kısmında da bu literatür bilgisini destekleyecek şekilde yara bölgesi etrafında damar sayısının artışı ve bağ dokusunda artış histolojik olarak gözlemlendi. S3 gruplarında eksizyon yaralarında %15 AÇM grubu, insizyon yaralarında %10 AÇM grubu, S7 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında %15 AÇM grubu, S21 gruplarında %10 AÇM grubu anjiyogeneze olumlu bir etki gösterdi.

Ayva çekirdeği musilajı ve buğday rüşeymi yağının 200-300 g ağırlığındaki dişi erişkin Wistar Albino ratlardaki yara iyileştirici etkisi değerlendirilmiş olup planimetrik ölçümler ile tam epitelizasyon için geçen sürede sonuçlar kaydedilmiştir. Tabia Pure Nature markasına ait buğday rüşeymi yağı ile muamele edilmiş yaraların kapanma hızı

iyileşmenin ilk dört gününde kontrol grubu ile mukayese edildiğinde düşük olmasına karşın 8., 10. ve 12. günlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Tam epitelizasyon zamanının medyan değeri için buğday rüşeymi yağı uygulanan grubun 11. gün, kontrol grubunun ise 13. gün olduğu raporlanmıştır. Ayva çekirdeği musilajı (5g/20ml) uygulanmış grubun tam epitelizasyon süresi ise (11-13 gün) 13 gün olarak gözlenmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı ancak ayva çekirdeği musilajının farklı konsantrasyonlarının uygulanmasıyla iyileşmeye olan etkisinin farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. (Atalay, 2013). Çalışmamızın *in vivo* bölümünde de bu çalışmaya benzer bir şekilde ilk 3 gün yara iyileşmesinde ayva çekirdeği musilajının etkisinin kontrol grubuna göre hızlı olmadığı gözlemlenirken, 7. ve 21. günlerde yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlemlendi.

Tamri ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada ayva çekirdeği musilajının %5, %10 ve %20 konsantrasyona sahip eucerin bazlı kreme dönüşmüş formülasyonlarının erkek *Oryctolagus cuniculus* tavşanlar üzerindeki yara iyileşmesine olan etkileri büyüme faktörleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Günde iki kez yara bölgeleri musilajlı krem formülasyonu ile tedavi edilmiştir. Değerlendirme kriteri olarak yara kontraksiyonu (fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesi), kollajenlerin ana bileşeni olan hidroksiprolin içerik değişimi, yara dokusu çekme dayanımı esas alınmıştır. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transformasyon büyüme faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) seviyeleri kandan elde edilen serumdan analiz edilerek değerlendirmeye alınmıştır. Yara kontraksiyonu bakımından %10 ve %20 konsantrasyon grupları kontrol grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koymuştur. %20 konsantrasyona sahip formülasyon ile tedavi edilen grubun tedaviye en iyi yanıtı verdiği (Yüksek hidroksiprolin içeriği, yüksek doku direnci ve yara sıvısı büyüme faktörleri seviyelerindeki farklılık ile beraber 13 günde tam iyileşme) gözlenmiştir. Kontrol grubu ve sadece Eucerin uygulanan gruplarda yaranın tam iyileşme süresi 20. gün, %5 konsantrasyon grubu için 17. gün, %10 konsantrasyon grubu için 15. gün, %20 konsantrasyon grubu için 13. gün olarak belirtilmiştir. Çekme kuvveti dayanımı için %10 ve %20 konsantrasyon gruplarının diğer gruplara nazaran artmış olduğu, yara sıvısındaki büyüme faktörlerinin deneysel gruplar arasında iyileşmenin 2. ve 7.

günlerinde %10 ve %20 konsantrasyon gruplarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olduğu bildirilmiştir.

Dermatoloji kliniğinde cilt ülseri tanısı koyulan 50 hastadan 25'ine ayva çekirdeğinden elde edilen krem (%5) uygulanması istenilerek yapılan çalışmada 3. gün sonunda hiçbir hastada iyileşme gözlenmezken çalışmanın sonunda (14. gün) ayva çekirdeği kremi uygulanan hastalarda %86.4, fenitoin uygulanan hastalarda %21.7 oranında iyileşme gözlenmiştir (Omidian ve ark., 2015). Deneysel çalışmamızda AÇM uygulanmış ratlarda yara iyileşmesinin Omidian ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu olacak şekilde ilk 3 gün yavaş ilerlediği, 21. gününde elde ettiğimiz bulguların ise Tamri ve ark. (2014)'nin yaptıkları çalışmayla benzerlik göstererek şekilde %10 ve %15 AÇM gruplarının yara iyileşmesine olumlu etki ettiğini gösterdi.

Aydın (2017) yaptığı çalışmada diyabet oluşturulan Sprague-Dawley erkek ratlarda nar çekirdeği yağının yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada kontrol grubu, oral tedavi grubu (0.8 mL/kg nar çekirdeği yağı), lokal tedavi grubu (Tabia Pure marka nar çekirdeği yağı uygulaması) bulunmaktadır. Ratların haftalık kan değerleri ölçümü kaydedilmiş olup, insizyon yaralarının operasyon sonrası 1., 3. ve 7. günlerde histolojik incelenmesi, 3. 7. ve 21. günlerde biyokimyasal inceleme için ve 21. günde yara kopma kuvveti analizi yapılmak üzere biyopsi dokuları alınmıştır. Eksizyonel yara alanından 10 x 10 mm boyutlarında tam kat doku örnekleri alındığı ve Hematoksilen-Eozin (H&E) boyaması yapılarak görüntülendiği bildirilmiştir. *In vivo* olarak yara iyileşmesinin analizi 0. ve 21. günlerde 50 cm yükseklikten 50 mm'lik bir objektif değeri kullanılarak kaydedilmiştir. Deneysel çalışmanın sonucunda lokal olarak uygulanan nar çekirdeği yağının fibroblast proliferasyonunu artırarak diyabetik yara iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayla uyumlu bir şekilde yara iyileşmesinin hemostaz - inflamasyon fazı, proliferasyon, remodelling fazlarının değerlendirilmesi sırasıyla 3. gün, 7. gün ve 21. gün yapılan sakrifikasyonlardan elde edilen dokular ile gerçekleştirilmiştir. Fotoğraflama sırasında mesafeden ya da ratın hareketlerinden kaynaklanabilecek olumsuzlukların önüne geçebilmek için yara alanı kenarları 3., 7. ve 21. günlerde nicel olarak kaydedilerek daha doğru sonuca ulaşılması hedeflendi.

Kuba (2017) ratlarda deneysel oluşturulan yara modelinde Rosmarinik asit (%10 konsantrasyon) ve topikal dexpanthenol (%5 konsantrasyon) uygulamalarının iyileştirici etkisini araştırmıştır. Çalışma dişi Wistar Albino 24 ratlarla gerçekleştirmiş olup, anestezi sonrasında sırt orta kısmına 2 cm uzunluğunda deri defekt alanı oluşturmuştur. 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde yara alanları ölçüm yapılarak kaydı alınmış olup 21. gün sonunda sakrifikasyonla dokular alınıp histolojik inceleme yapılmıştır. Makroskobik olarak yaralar asetat kâğıdına çizilerek Walker formülü kullanılarak değerlendirilmiştir. Walker formülüne göre yara alanının ölçüldüğü gün kaydedilen alan ilk gün ölçülen yara alanına bölünür ve 100 ile çarpılıp yüzdelik olarak yara alanındaki azalma kaydedilmiş olur. 3., 5. ve 7. günlerde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediği 10. gün ve sonrasında Rosmarinik asit gruplarında yara boyutunda belirgin bir azalmanın olduğu belirtilmiştir. Histomorfolojik olarak da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Deneysel çalışmamızda da Kuba (2017) ile aynı formülasyonu kullanarak yara alanlarını morfometrik olarak değerlendirdik. Araştırmamızda Wistar albino erkek 8-12 haftalık ratlar kullanıldı. Sakrifikasyon işlemi ise yara iyileşme fazları arasındaki geçiş düşünülerek Bu çalışmadan farklı bir şekilde 3., 7. ve 21. günlerde yapılarak değerlendirildi. Toplam alan ilk gün Walker formülasyonuna göre %100 olarak kabul edilip iyileşmeyle beraber alandaki oransal düşüş kaydedildi. Çalışmamızda erkek ratları tercih etmemizin nedeni dişi ratlarda dönemsel olarak gözlenebilecek hormonal değişimlerin yara iyileşme süreci üzerinde olumsuz etki gösterebilme ihtimalidir.

Ersöz (2022) tarafından yapılan çalışmada zerdeçal ve karabaş otu yağ katkılı polilaktik asit biyofilmlerinin yara iyileşmesindeki etkisi araştırılmıştır. Biyofilmler hazırlanırken zerdeçal ve karabaş yağından 5 mL alınıp 5 g polilaktik asit ile karıştırılarak oluşturulmuştur. Ratların sırtında 1 x 1 cm boyutunda bistüri yardımıyla eksizyon yaraları oluşturularak 7., 14. ve 21. günde yara alanları ölçülmüş olup 22. günde sakrifikasyonla yara dokusu alınarak histopatolojik takip başlatılmıştır. Elde edilen görüntüler yara ölçüm skalasının olduğu tablo baz alınarak değerlendirilmiştir. Skorlama 1, 2, 3, 4 ve 5 (sırasıyla yok, az, hafif, orta, belirgin) olarak belirlenmiş ve yangı hücreleri, fibroblast, epitel, kollagen, damar hücreleri incelenmiştir (Ersöz, 2021; Gürlek, 2018). Çalışma sonunda en geç yara iyileşmesinin karabaş otu özütü polilaktik

asitte, en hızlı yara iyileşmesinin de katkısız polilaktik asit grubunda olduğu bildirilmiştir.

Mokreş (2022) deneysel çalışmasında dişi 72 adet Sparague-Dawley rat kullanmış biri solda biri sağda olmak üzere 1 cm çapında dairesel yaralar oluşturmuş ve lokal süt yağ globüllerinin yara iyileştirici etkisini araştırmıştır. Çalışmada kontrol, referans grup (sülfadiazine), tedavi grupları (%25 ve %50 yağ globülin) yer almaktadır. Histopatolojik incelemesinde standart prosedür uygulanmış olup, alınan kesitlerden elde edilen görüntüler analiz edilmiştir. Kesitler hücre infiltrasyonu, epitel dokunun yenilenmesi, damarlanma, anjiyogenez, akut granülasyon, epitel doku olgunlaşması, keratinleşme ve kollajenizasyon yönünden skorlama yardımıyla (hafif (+), orta (++)), şiddetli (+++)) değerlendirilmiştir. Topikal yağ globülini gruplarının fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği ve skar doku oluşumunu önlediği bildirilmiştir. Ayrıca kollajen olgunlaşma sürecini hızlandırarak yara kabuğu oluşumunun da önüne geçtiği belirtilmiştir.

Çaycı'de (2022) propolis pomad ve mupirosin pomad'ın yara iyileştirici etkisini araştırmıştır. Mupirosin pomad hazır ilaç formunda alınırken, propolis pomad 1:9 oranında domuz yağı (axonge) ile karıştırılarak elde edilmiştir. Deneysel çalışmada mupirosin uygulanan grup, domuz yağı (axonge) uygulanan grup, domuz yağı (axonge) ile hazırlanmış propolis grupları yer almaktadır. Çalışmada dişi 18 adet Sprague-Dawley ratın sırtına sağ ve sol olmak üzere 2 cm çapında daire şeklinde eksizyon yarası oluşturmuş ve her grupta 6 rat yer aldığını bildirmiştir. 21 gün süren deneysel çalışmada her gün uygulamasını gerçekleştirmiş olup, 21 gün sonunda sakrifiye edilen ratlardan deri dokusu alınarak histopatolojik inceleme standart prosedür ile başlatılmıştır. Histopatolojik incelemede kapiller yoğunluk, ölü doku, ödem, polimorf nükleer lökosit, fibroblast hücre artışı, kollajenizasyon, epitelizasyon derecelendirme (yok (-), hafif (+), orta (++)), şiddetli (+++), çok şiddetli (++++) kriterlerine göre analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda propolis ve domuz yağı içeren grupta yaraların mupirosin grubundan erken kapandığı gözlenmiştir. Kapiller yoğunluk, epitelizasyon açısından da yara iyileşmesinde propolis'in etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayla benzer bir şekilde çalışmamızda ratların sırt bölgesinde hem sağda hem solda olacak şekilde scapula'larına yakın 2 eksizyon ve scapula alt bölümüne de hem sağ hem sol olmak üzere 2 insizyon yarası oluşturularak ölçümler kaydedildi. Çalışmamızda 2 cm

boyutunda insizyon yarası, 1 x 2 cm boyutunda da eksizyon yaraları oluşturuldu. Büyük yaraların oluşturulmasının nedeni ise literatür taramasında gözlemlediğimiz üzere ratlardaki iyileşme hızının insanlardan daha fazla olmasıdır. Histopatolojik olarak reepitelizasyon analizi için epitel uzunluğu ve epitel alanı ölçümü yapılarak oluşturulan preparatlardan damar sayısı belirlenip anjiyogenez değerlendirilmesi yapıldı. Epitel uzunluğu incelendiğinde 3. günde kontrol grubuna yakın veriler elde edilirken yara iyileşmesinin ilerleyen sürecinde 7. günde %15 AÇM grubunda artışın olduğu gözlemlendi. Epitel alanı olarak 3. günde ve 7. günde deney grupları verilerinin kontrol grubuna göre fazla olduğu gözlemlendi. Her üç zaman dilimi için deney gruplarında kontrol grubuna göre fazla miktarda yeni damar oluşumu gözlemlendi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatür taraması yapıldığında ayva çekirdeğinin musilajının yara iyileşmesine olan etkileri *in vivo* olarak deney modeli oluşturularak çalışılmış olsa da hücresel boyutta L929 fibroblast hücre hattı üzerinde ayva çekirdeği musilajının yara iyileştirici etkisinin değerlendirilmemiş olduğu fark edilmiştir. Çalışmanın *in vitro* olarak yapılan aşamasında kazıma/çizik testi olarak bilinen test uygulanarak çizik alanları, çizik alanlarındaki hücre sayısı ve yara kenarları arasında mesafeden faydalanılarak yara iyileşmesine ayva çekirdeği musilajının etkisi araştırıldı. Literatürde ayva çekirdeği musilajının hücre proliferasyonuna olan etkisinin AgNOR testi yapılarak incelendiği bir çalışma ile karşılaşılmadı.

İlk 12 saat sonunda gruptaki hücre sayıları arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. 24. saatte çizik alanda bulunan L929 fibroblast hücre sayısı kontrol grubuna göre %10 AÇM grubunda fazla olduğu gözlemlenirken, 36 saat sonunda %10 AÇM grubunda hücre sayısının kontrol ve diğer deney gruplarına göre fazla olduğu gözlemlendi.

Çizik alanında fibroblastik göç aktivitesinden kaynaklı kapanmanın en fazla olduğu süre çizik alanda yer alan hücre sayıları ile benzerlik gösterecek şekilde 24. saat olmuştur. 24 saat sonunda kontrol grubuna göre en az çizik alanı %10 AÇM grubunda gözlemlenmiş olup onu takip eden %15 AÇM grubudur. 36 saat sonunda ise kontrol grubuna kıyasla çizik alanında en fazla kapanmanın %10 AÇM grubunda olduğu bulundu.

Çizik kenarları arası elde edilen mesafelerde de en fazla azalma diğer iki test ile benzerlik gösterecek şekilde 24 saat oldu. Deneyin 12. saatinde çizik kenarları arasındaki mesafe en az %10 AÇM grubunda, en fazla ise kontrol ve %15 AÇM grubunda gözlemlenmiştir. 24 saat sonunda kontrol grubu ile mukayese edildiğinde en az

mesafenin %15 AÇM grubunda olduğu, 36 saat sonunda ise mesafenin en az %10 AÇM grubunda olduğu gözlemlendi.

Çizik testi sonunda en fazla kapanmanın 24 saat sonunda olduğu referans alınarak AgNOR boyaması ile hücre proliferasyonu değerlendirmesi 24 saat için yapıldı. 24 saat sonunda L929 fibroblast hücrelerinin çekirdeğinde yer alan NOR sayıları kontrol grubuna kıyasla en fazla %10 ve %15 AÇM grubunda gözlemlenmiştir. TAA/NA oranı ise 24 saat sonunda en fazla %10 AÇM grubunda bulunmuştur.

In vivo çalışmanın eksizyonel ve insizyonel yara modellerinde S3 gruplarında 3. gün sonunda kontrol grubuna göre AÇM'nin yara kapanmasına hem eksizyon hem de insizyon yarasında kontrolden daha fazla bir etkisi gözlemlenmedi. S7 grubunda 7. gün sonunda eksizyon ve insizyon yaralarında %15 AÇM grubu yara alanının oransal olarak kontrol grubundan daha fazla azaldığı gözlemlendi. S21 gruplarının 21. gün sonundaki yüzdesel verilerine göre eksizyon yaralarında en fazla kapanma %10 AÇM grubunda en az kapanma da %15 AÇM grubunda bulundu. 21 gün sonundaki insizyon yaralarında ise kontrolden daha fazla bir etkisi gözlemlenmedi.

Histopatolojik analizde Hematoksilen&Eozin boyamasında S3 gruplarından alınan dokularda anjiyogeneze eksizyon yaralarında en fazla damar sayısı bulunan grubun %15 AÇM grubu olduğu, insizyon yaralarında %10 AÇM grubu olduğu gözlemlendi. S7 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında en fazla damarlanmanın %15 AÇM grubunda, S21 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında damar sayılarının en fazla gözlemlendiği grup %10 AÇM grubudur. Epitel uzunluğu karşılaştırıldığında ise S3 gruplarında kontrol grubuna göre deney grupları verilerinin olumlu bir etki etmediği gözlemlendi. S7 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında %15 AÇM grubunda epitel uzunluğunun en fazla olduğu gözlemlendi. S21 gruplarında eksizyon yaralarında deney grupları epitel uzunluğunun kontrol grubuna yakın sonuçlar olduğu bulunmuştur. İnsizyon yaralarında 21 gün sonunda epitel uzunluğu %10 AÇM grubunda kontrol grubuna göre fazla olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi. S3 gruplarında insizyon yaralarında epitel alanı olarak %10 AÇM grubu kontrolden daha fazla olup eksizyon yaralarında kontrol grubuna yakın sonuç alındı. S7 gruplarında eksizyon ve insizyon yaralarında %15 AÇM grubu epitel alanı diğer gruplara göre daha fazla

gözlendi. S21 gruplarında eksizyon yaralarında kontrol grubuna yakın bir sonuç elde edilirken, insizyon yaralarında %10 AÇM grubu epitel alanı kesitlerde fazla gözlendi.

Literatür bilgisiyle de uyumlu olacak şekilde deneysel çalışma verilerinden çıkarılan sonuca göre ayva çekirdeği musilajı yaraların kapanması üzerine etkisini yavaş bir şekilde göstermektedir. Deneysel olarak ilerleyen süreçte yara iyileştirici etkisinin arttığı gözlendi. Ayva çekirdeği musilajı yarayı nemli bir şekilde tutmakta olup bunu mikroorganizmaların yerleşemeyecekleri şekilde yara üzerinde bir örtü ya da tampon bir katman oluşturarak gerçekleştirmektedir. Her üç deney grubundaki ratlarda hem eksizyon hem de insizyon yaralarında enfeksiyon benzeri bir durum gözlenmedi. Günümüzde halihazırda klinikte kullanılan yara bakım ve tedavi ürünlerinde genel olarak hedeflenen yaranın kurumaması, hijyen ve asepsinin olabildiğince fazla sağlanmasıdır. Bundan dolayı yara tedavilerinde tercih edilen içerisinde etken maddeleri bulunan krem, merhem ve losyon gibi ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Doğal bir ürün olan ayva çekirdeği musilajının bilinen bir yan etkisinin ilaçlara göre olmaması ya da daha az olmasından dolayı yara tedavilerinde geleneksel tamamlayıcı tıp alanına girerek kullanımının yaygınlaşabileceği düşünülmektedir.

Bu deneysel çalışmanın sonuçlarının farklı dermal defektlerde ayva çekirdeği musilajının iyileştirici etkisinin olabileceği yönündeki hipotezlere öncülük edebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca yara iyileşmesinde kullanılan oldukça fazla yan etkileri olan terapötik ajanlara alternatif olarak ayva çekirdeği musilajı krem formuna dönüştürülerek alternatif tıp alanında kullanılabileceği gibi literatür bilgisinin bu yöndeki farklı çalışmalarda pekiştirilmesiyle ayva çekirdeği musilajı kullanılarak yapılabilecek bir biyomalzeme (yara bandı, yara örtüsü veya ıslak hazır pansuman vb.) gibi oldukça faydalı doğal bir ürünün ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abdallah QM. A549, Hela ve Nih3t3 Hücre Kültürlerinde Paklitaksel ve Sodyum Nitroprussid'in Tek Başlarına ve Kombine Etkileri: Nitrikoksit'in Antiproliferatif Etkideki Rolü. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir 2003; p.: 2-27
- Afruzi FH, Abdouss M, Zare EN, Ghomi ER, Mahmoudi S, Neisiany RE. Metal-organic framework-hydrogel composites as emerging platforms for enhanced wound healing applications: Material design, therapeutic strategies, and future prospects. *Coordination Chemistry Reviews*, 2025; 524: 216-330.
- Aghmiuni AI, Keshel SH, Sefat F, Khiyavi AA. Quince seed mucilage-based scaffold as a smart biological substrate to mimic mechanobiological behavior of skin and promote fibroblasts proliferation and h-ASCs differentiation into keratinocytes. *International journal of biological macromolecules*, 2020; 142: 668-679.
- Aktuğ H. Apoptosis ve hücre döngüsü. *Ege Tıp Dergisi*, 2014; 53(1); 60-64.
- AKYÜZ A. Ebu'l Kasım Zehravi, Bilime yön veren İslam alimleri. Erişim: [http://www.davetci.com/d_biyografi/biyografi_zehravi.htm], Erişim tarihi: 03.02.2025
- Al-Snafi AE. The medical importance of *Cydonia oblonga*-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2016; 6(6); 87-99.
- Altan S, Oğurtan Z. Termal Yanıklarda Pansuman Uygulamaları. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016; (2); 118-126.
- Al-Warhi T, Zahran EM, Selim S, Al-Sanea MM, Ghoneim MM, Maher SA, Mostafa YA, Alsenani F, Elrehany MA, Almuhayawi MS, Jaouni SKA, Abdelmohsen UR,

- Elmaidomy AH. Antioxidant and wound healing potential of Vitis vinifera seeds supported by phytochemical characterization and docking studies. *Antioxidants*, 2022; 11(5); 881.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi (4.baskı). 2. Cilt Güneş Tıp Kitapevleri*, Ankara 2005; p.: 394-403
- Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, Ed: Kurt N. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2003: p.: 9-33
- Atabek H. *Ortaçağ Tababeti. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*, İstanbul 1977: p.: 1-79
- Atalay C. *Ayva Çekirdeği Müsilajı Ve Buğday Ruşeym Yağının Sıçanlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2013; s.: 26-35.
- Aydın A. *Streptozosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Nar Çekirdeği Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi*, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kayseri 2017, s.: 5-68.
- BALSOY G. *Kralın kutsal dokunuşu ve aşı karışıklığı. Erişim: [https://www.5harfliler.com/kralin-kutsal-dokunusu-ve-asi-karsitligi/], Erişim tarihi: 03.02.2025)*
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 2009; 153(2); 347-358.
- Barbul A, Purtill WA. Nutrition in wound healing. *Clinics in Dermatology*, 1994; 12:133-140.
- Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology*, 2012; 30(3); 257-262.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 2008; 16(5); 585-601.

- Baykan A, Baykan H. Sigaranın yara iyileşmesi üzerine zararlı etkileri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2017; 7(3); 187-190.
- Bazin S, Pellettier M. The influence of chemical mediators of acute inflammation on the cells of subacute inflammation. Agents and Actions, 1973; 3: 317-322
- Borkar VS, Kumaran SK, Kumar SK. Medicinal plants with potential wound healing activity. Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2015; 7(2); 116-123.
- Boulais N, Misery L. Merkel cells. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007; 57(1); 147-165.
- Braiman-Wiksmann L, Solomonik I, Spira R, Tennenbaum T. Novel insights into wound healing sequence of events. Toxicologic pathology, 2007; 35(6); 767-779.
- Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. Plastic and reconstructive surgery, 2006; 117. doi: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
- Bütün RD. 19. Yüzyılda Osmanlı saraylarında alınan sıhhi tedbirler. Tıp Tarihi Araştırmaları. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı ve Tıp tarihi Bilim Dah Yayınları, İstanbul 1986, p.: 88-89
- Can H. Aloe Vera (*Aloe Barbedensis* Miller) İçeren Solüsyon Ve Jelin Açık Yara İyileşmesi Uzerine Etkinliğinin Klinik, Histopatolojik, Immunohistokimyasal, Serolojik ve Biyomekaniksel Yönden Araştırılması: Ratlarda Deneysel Çalışma. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa 2021; 9-109
- CANDUR T. Eski çağda tıp uygulamaları (Bölüm 4 Antik Yunan. Erişim: <https://nereye.com.tr/eskicagda-tip-uygulamalari-bolum-4-antik-yunan/>], Erişim tarihi: 03.02.2025
- Carmen B, Sumalan R, Renata S. Studies on postharvest quality of some quince genotypes. Journal of Horticulture, Forestry and Biotechnology, 2015; 19(1); 193-196.

- Carneiro JDO, Souza MADAD, Rodrigues YJDM, Mapelı AM. Efeito da temperatura e do uso de embalagem na conservao ps-colheita de frutos de cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.). *Revista Brasileira de Fruticultura*, 2015: 37(3); 568-577.
- Carvalho M, Silva BM, Silva R, Valentao P, Andrade PB, Bastos ML. First report on *Cydonia oblonga* Miller anticancer potential: differential antiproliferative effect against human kidney and colon cancer cells. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 2010: 58(6); 3366-3370.
- Ceyhan RN, Nisari M, Nisari M, Uar S, Koca FM, Kerek G, zcanlı T, İnan N. The detection of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel apoptotic effects using AgNOR staining in MDA-MB-231. *Toxicology research*, 2024: 13(1). doi: <https://doi.org/10.1093/toxres/tfae015>
- Cireli E. Genel Histoloji Hücre Ve Dokular (Yenileřtirilmiř 4. Baskı) Ege niversitesi Üniversitesi Yayınları, İzmir 1994; 332: 0-332
- Clark RAF. The molecular and cellular biology of wound repair (2nd ed.). Plenum press, 1996; 3-35.
- Clemetson KJ, Platelets and primary haemostasis. *Thrombosis research*, 2012: 129(3); 220-224
- Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). *Cancer*, 1983: 51(10); 1787–1791. doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1787::aid-cnrcr2820511004>3.0.co;2-a
- Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). *Developmental biology*, 1965: 12(3); 394–407. doi: [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(65\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0012-1606(65)90005-9)
- ayci E. Sıanda Eksizyon ile Oluşturulan Yara Modelinde Propolis Pomad ve Mupirosin Pomad’ın Yara İyileşmesine Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa 2022; s.: 4-37.
- elik E Effect Of Topical Sevofluran Use On Wound Healing In Rats. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara 2022; s.: 8-16

- Çelikkol D. *Hypericum Perforatum* Bitkisinden Elde Edilen Kantaron Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas 2015; s.: 3-57.
- Çobanoğlu G, Nisari M, Nisari M, Uçar S, Kerek G, İnanç N. Does broccoli (*brassica oleracea* var. *italica*) extract have a potential therapeutic targets on human breast cancer (MDA-MB-231) using AgNOR detection method?. *CMJ*. 2023; 45(3); 44-56. doi:10.7197/cmj.1297877
- Çulha C, Gün ZÜ, Selçuk A, Apikoğlu-rabuş Ş. Assessment of the effects of quince seed mucilage and wheat germ oil on wound healing in rats. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2023; 13(3); 555-561.
- Damirchian RH, Nourbakhsh M, Atashi SS, Zare M, Zahedi A, Hosseini FS. Herbal Medicine and Voice Quality: Uncovering the Impact Through Acoustic Analysis. *Journal of Voice*, 2024; S0892-1997(24)00377-1
- de Almeida Lopes MM, Sanches AG, de Souza KO, de Oliveira Silva E. Quince—*Cydonia oblonga*. In *Exotic fruits*, Academic Press. 2018; 363-368
- Derenzini M. The AgNORs. *Micron*, 2000; 31(2); 117-120.
- Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound repair and regeneration*, 2004; 12(6); 591-599.
- Drake R, Vogl AW, Mitchell A. *Gray's Anatomy for Students* (4th ed). Elsevier, Philadelphia 2015; 23-34.
- Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Annals of surgery*, 1973; 177(2); 222-227.
- Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Current dermatology reports*, 2018; 7; 350-358.
- Engin A. Yara iyileşmesi Temel Cerrahi Cilt 1, Ed: Sayek İ. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; p.: 266-277.
- Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 2008; 26(2); 31– 37.

- Erbil Y. Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi (Cilt 1). Kalaycı G. (ed.). Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2002; p.:51-60
- Erdem C, Çelebi CR. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Türk Dermatopatoloji Derneği Yayınları, Ankara 1996; p.: 1-63.
- Ersöz SO. Ratlarda zerdeçal ve karabaş otu yağ katkılı polilaktik asit biyofilmlerin yara iyileşmesinde biyometrik ve histolojik yönden değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon 2022; s.: 4-41
- Ertekin T, Bozkurt O, Eroz R, Nisari M, Bircan D, Nisari M, Unur E. May argyrophilic nucleolar organizing region-associated protein synthesis be used for selecting the most reliable dose of drugs such as rhamnetin in cancer treatments?. Bratislavske lekarske listy, 2016: 117(11); 653–658. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2016_126
- Evans RA, Tian YC, Steadman R, Phillips AO. TGF- β 1-mediated fibroblast–myofibroblast terminal differentiation—the role of smad proteins. Experimental cell research, 2003: 282(2); 90-100.
- FARUK O. Yara iyileşmesi. Erişim: [<https://www.acilcalisanlari.com/yara-iyilesmesi.html>], Erişim tarihi: 03.02.2025
- Fattouch S, Caboni P, Coroneo V, Tuberoso CI, Angioni A, Dessi S, Marzouki N, Cabras, P. Antimicrobial activity of Tunisian quince (*Cydonia oblonga* Miller) pulp and peel polyphenolic extracts. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007: 55(3); 963-969.
- Flangan M. The physiology of wound healing. JWound Care, 2000; 9: 299 – 300.
- Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and physiology of wound healing. Clin. Plastic Surg., 2012; 39:85-97.
- García-Alonso M, de Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC. Evaluation of the antioxidant properties of fruits. Food chemistry, 2004: 84(1); 13-18.

- Ghafourian M, Tamri P, Hemmati A. Enhancement of human skin fibroblasts proliferation as a result of treating with quince seed mucilage. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, 2015: 10(1); e18820.
- Gilpin DA. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size. Burns, 1996: 22(8); 607-611.
- Gonzalez ACDO, Costa TF, Andrade ZDA, Medrado ARAP. Wound healing-A literature review. Anais brasileiros de dermatologia, 2016: 91(5); 614-620.
- Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. World journal of surgery, 2004: 28(3); 321-326.
- Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. Journal of dental research, 2010: 89(3); 219-229.
- Gültekin Ç, Koç, B. Geniş Torakolumbal Yaranın Punch Greft Uygulaması ile Sağaltımı. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2015: 12(2); 141-146.
- Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. Tr. J. of Biology, 1999; 23: 283-292.
- Gürbüz Ş. Kimyon Tohumundan Eksozomların İzolasyonu, Karakterizasyonu Ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2024; s.: 32-34
- Hakala TJ, Saikko V, Arola S, Ahlroos T, Helle A, Kuosmanen P, Holmberg K, Linder MB, Laaksonen, P. Structural characterization and tribological evaluation of quince seed mucilage. Tribology International, 2014; 77: 24-31.
- Hamauzu Y, Inno T, Kume C, Irie M, Hiramatsu K. Antioxidant and antiulcerative properties of phenolics from Chinese quince, quince, and apple fruits. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006: 54(3); 765-772.
- Hamauzu Y, Yasui H, Inno T, Kume C, Omanyuda M. Phenolic profile, antioxidant property, and anti-influenza viral activity of Chinese quince (*Pseudocydonia sinensis* Schneid.), quince (*Cydonia oblonga* Mill.), and apple (*Malus domestica* Mill.) fruits. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005: 53(4); 928-934.

- Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*, 2017; 34: 599- 610. doi: 10.1007/s12325-017-0478-y
- Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery* (Oxford), 2014; 32(9); 445-450.
- Hassan LK, Haggag HF, ElKalyoubi MH, Abd EL-Aziz M, El-Sayed MM, Sayed AF. Physico-chemical properties of yoghurt containing cress seed mucilage or guar gum. *Annals of Agricultural Sciences*, 2015; 60(1); 21-28.
- Hemmati AA, Kalantari H, Jalali, A, Rezai S, Zadeh HH. Healing effect of quince seed mucilage on T-2 toxin-induced dermal toxicity in rabbit. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 2012; 64(3); 181–186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.08.004>
- Hemmati AA, Mohammadian F. Investigation into the effects of mucilage of quince seeds on wound healing in rabbit. *J. Herb. Spec. Med Plants*, 2000; 74; 41-46.
- Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, Feeney KA, Krogager TP, Chesham JE, Bray LK, Thoma JM, Dunn K, Blaikley J, O'Neill JS. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. *Science translational medicine*, 2017; 9(415); eaal2774.
- Hubbell HR. Silver staining as an indicator of active ribosomal genes. *Stain technology*, 1985; 60(5); 285-294.
- Hunt TK, Goodson WH. Wound healing. in: *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. (9th ed), Lawrence W. (ed.), Way Appleton and Lande, 1991; p.: 95.
- Irmak MK, Temel İ. Melanin ve Kimyasallar. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2000; 7(1); 1-5
- Irvin TT, Stoddard CJ. Abdominal wound healing: a prospective clinical study. *Br Med J*. 1997; 11: 351-352
- Jafari M, Baniasadi H, Rezvanpour A, Lotfi M. Fabrication and characterisation of a wound dressing composed of polyvinyl alcohol and quince seed mucilage. *Journal of Wound Care*, 2021; 30(Sup9a); XIIIi-XIIIx.
- Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *BMJ*, 2006; 332; 777-80.

- Jones V, Harding K. Moist wound healing, in: Çeviri: Krasner DL, Rodeheaver GT, Sibbald RG. Bölüm: Chronic wound care: a Clinical Source Book for Health Care Professionals, HMP Communications, Wayne, 2001; s.: 245-252
- Jouki M, Mortazavi SA, Yazdi FT, Koocheki A. Optimization of extraction, antioxidant activity and functional properties of quince seed mucilage by RSM. International journal of biological macromolecules, 2014; 66: 113-124.
- Jouki M, Yazdi FT, Mortazavi SA, Koocheki A. Physical, barrier and antioxidant properties of a novel plasticized edible film from quince seed mucilage. International journal of biological macromolecules, 2013; 62: 500-507.
- Jwmah YMJ. Meme Kanseri Hastalarında, Bazı Agnor Parametreleri İle Nötrofil-Lenfosit Oranının Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2020; s.: 15-28
- Kaptaner İB. *Hypericum pseudolaeve* Robson ve *Verbascum stachydifolium* Boiss. & *Heldr. var. stachydifolium* bitki ekstraktlarının yara iyileştirme üzerine etkilerinin in vitro çalışmalar ile değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2019; s.: 43-91
- Karadağ G, Karaman AD, Öğüt S. Meyve ve sebzelerde bulunan biyoaktif bileşenlerin sağlık üzerine etkileri. Toros University Journal of Food, Nutrition and Gastronomy, 2022; 1(1); 77-90.
- Karapınar-Kazandağ M, Bayrak ÖF, Yalvaç ME, Ersev H, Tanalp J, Şahin F, Bayırlı G. Cytotoxicity of 5 endodontic sealers on L929 cell line and human dental pulp cells. International endodontic journal, 2011; 44(7); 626-634.
- Kasım Ö, Kuzucuoğlu AE. Lökosit Hücrelerinin Preparat Görüntüsünden Tespiti ve Sınıflandırılması. Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi, 2015; 30(1); 95-109
- Kaya S. *Hypericum Perforatum* *Calendula Officinalis* Ve *Aloe Vera* Bitki Ekstratlarının Karışımının İnsizyonel Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur 2020, s.: 3-20.

- Kaygısız MD. Asprosin Hormonunun Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin İn Vitro Olarak Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum 2021; s.: 51-80.
- Kazancıgil A. Textbook of Surgery. Çeviri: Salepçioğlu A. Güven Kitapevi Yayınları, Ankara 1979
- Komarcevic A. The modern approach to woundtreatment. Med Pregl 2000; 53: 363 – 368.
- Çankal DAU, Köklü AHK,. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler İçerisinde Beslenmenin Yeri. Ata Diş Hek Fak Derg. 2013; 23.
- Kuba MC. Ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde yara iyileşmesi üzerine lokal rosmarinik asit ve topikal dexpanthenol uygulamalarının karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır 2017; s.: 12-40.
- Kumar T, Gautam GK, Malik R, Singh J. Medicinal plants with potential wound healing activity: a review article. Pharm Pharmacol Int J., 2024;12(2):45-48.
- Lazarus GS, Cooper D, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Archives of Dermatology, 1994: 130(4); 489- 493. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1994.01690040093015>
- Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular Dysfunction in the diabetic fibroblast impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. American Journal of Pathology, 2003; 162(1), 303-312. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63821-7
- Liang CC, Park AY, Guan JL. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. Nature protocols, 2007: 2(2); 329-333.
- Lindberg B, Mosihuzzaman M, Nahar N, Abeysekera RM, Brown RG, Willison JM. An unusual (4-O-methyl-D-glucurono)-D-xylan isolated from the mucilage of seeds of the quince tree (*Cydonia oblonga*). Carbohydrate research, 1990: 207(2); 307-310.

- Magalhães AS, Silva BM, Pereira JA, Andrade PB, Valentão P, Carvalho M. Protective effect of quince (*Cydonia oblonga* Miller) fruit against oxidative hemolysis of human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 2009; 47(6); 1372-1377.
- Martin P. Wound healing -aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276; 75-81. doi: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.276.5309.75>
- Maver T, Maver U, Kleinschek SK, Smrke DM, Kreft S. A review of herbal medicines in wound healing. *International journal of dermatology*, 2015; 54(7); 740-751. doi: 10.1111/ijd.12766
- Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I, Weissman IL, Cyster JG, Engleman EG. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nature immunology*, 2002; 3(12); 1135-1141.
- Mercandetti M. Wound Healing and Repair. *Emedicine medscape. com.*, 2017
- Mokreş MY. Ratlarda Deneysel Yara Modelinde Lokal Süt Yağ Globülleri Uygulamasının Yara İyileşmesi Ve Patogenezi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum 2022; s.: 7-128
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews immunology*, 2008; 8(12); p.: 958-969.
- Mutlu S, Yılmaz E. Yara Yönetiminde Yenilikçi Yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019; 8 (4); 481-494.
- Neubarth N., Emanuel AJ, Liu Y, Springel MW, Handler A, Zhang Q, Lehnert BP, Guo C, Lauren LO, Abdelaziz A, DeLisle M, Iskols M, Rhyins J, Kim SJ, Cattell SJ, Regehr W, Harwey CD, Drugowitsch J, Ginty DD. (). Meissner corpuscles and their spatially intermingled afferents underlie gentle touch perception. *Science*, 2020; 368(6497); 27-51
- Niczyporuk M. Rat skin as an experimental model in medicine. *Progress in Health Sciences*, 2018; 8: 223-228.

- Nisari M, Eroz R, Nisari M, Ertekin T, Oktay M, Kavutcu M. Investigation of argyrophilic nucleolar organizing region. Bratislavske lekarske listy, 2016; 117(6); 345–350. doi: https://doi.org/10.4149/bll_2016_068
- Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı?, Geriatri, 1999; 2(1); 29-32.
- Oesch F, Fabian E, Guth K, Landsiedel R. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the skin of rat, mouse, pig, guinea pig, man, and in human skin models. Archives of Toxicology, 2014; 88; 2135-2190.
- Oliveira AP, Pereira JA, Andrade PB, Valentão P, Seabra RM, Silva BM. Phenolic profile of Cydonia oblonga Miller leaves. Journal of agricultural and food chemistry, 2007; 55(19); 7926-7930.
- Omidian M, Hemmati AA, Farajzade H, Houshmand G, Sattari A, Kouchak M. Priority of 5% Quince Seed Cream Versus 1% Phenytoin Cream in the Healing of Skin Ulcers: A Randomized Controlled Trial. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2015; 10: (2); e24590. doi: 10.17795/jjnpp-24590
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome biology*, 2001; 2(3); REVIEWS3005. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005>
- Ortonne JP. Photoprotective properties of skin melanin. British Journal of Dermatology, 2002; 146(61); 7-10.
- Ozan H. Ozan Anatomi (3.Baskı). Klinisyen Tıp Kitabevleri, Ankara 2014; 620-750.
- Ölmez D, Çetli E, Tatar D, Özkoçak V. Adli vakaların çözümlenmesi ve güvenlik amacıyla parmak izinin alınmasının önemi. adli bilimler ve suç araştırmaları, 2021; 3(1-2); 29-45.
- ÖZKAN AMG. Toprak anadan gelen şifa. Erişim: [<https://aktuelarkeoloji.com.tr/kategori/arkeoloji/toprak-ana-dan-gelen-sifa>], Erişim tarihi: 03.02.2025
- Pawlina W. Histology a text and atlas (With corrected cell and molecular biology eight edition). Wolter kluwer, 2020; p.: 547-551

- Peacock EE. Collagenolysis and the biochemistry of wound healing, Wound Repair. WB Saunders, Philadelphia 1984: p.: 112.
- Pereira RF, Bartolo PJ. Traditional therapies for skin wound healing. Advances in wound care, 2016: 5(5); 208-229.
- Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. CV, Mosby 1998.
- Poulet J, Sournia JC, Martiny M. Histoire de la Medicine. Societe Française d'Editions professionnelle medicale et scientifique, Paris, 1980
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res, 2012: 49(1); p.: 35-43.
- Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. Nurs Times 2004; 100: 50 – 53.
- Ritzoulis C, Marini E, Aslanidou A, Georgiadis N, Karayannakidis PD, Koukiotis C, Filotheou A, Lousinian S, Tzimpilis E. Hydrocolloids from quince seed: Extraction, characterization, and study of their emulsifying/stabilizing capacity. Food Hydrocolloids, 2014: 42; 178-186.
- Sabir S, Qureshi R, Arshad M, Amjad MS, Fatima S, Masood M, Chaudhari SK. Pharmacognostic and clinical aspects of *Cydonia oblonga*: A review. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 2015: 5(11); 850-855.
- Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji 6. Baskı. Palme yayıncılık, Ankara 1993: 62-3
- Samsar E, Akın F. Genel Cerrahi. Medipres Matbaacılık, Malatya 2003: 442; p.: 1-442.
- Schultz G, Clark W, Rotatori DS. EGF and TGF- α in wound healing and repair. Journal of cellular biochemistry, 1991: 45(4); 346-352.
- Schwacha MG, Thobe BM, Daniel T, Hubbard WJ. Impact of thermal injury on wound infiltration and the dermal inflammatory response. Journal of Surgical Research, 2010: 158(1); p.: 112-120.
- Shah SHA, Nisar M, Ihsan M, Zahoor M, Ullah R, Iqbal Z, Shah AB. Estimation of genetic polymorphism in quince (*Cydonia oblonga* Mill.) genotypes using

- morphological traits and molecular (DNA barcoding) characterizations. *PloS one*, 2024; 19(11); e0310048.
- Shiina H. Evaluation of the argyrophilic nucleolar organizer region, nuclear DNA content and mean nuclear area in transitional cell carcinoma of bladder using a quantitative image analyzer. *European urology*. Karger Publishers, 1996; 29: 99–105.
- Silva BM, Andrade PB, Ferreres F, Seabra RM, Oliveira MB, Ferreira MA. Composition of quince (*Cydonia oblonga* Miller) seeds: phenolics, organic acids and free amino acids. *Natural product research*, 2005; 19(3); 275–281. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410410001714678>
- Silva BM, Andrade PB, Valentão P, Ferreres F, Seabra RM, Ferreira MA. Quince (*Cydonia oblonga* Miller) fruit (pulp, peel, and seed) and Jam: antioxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2004; 52(15); 4705–4712. doi: <https://doi.org/10.1021/jf040057v>
- Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine*, 1999; 341(10); 738–746. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
- Soundararajan P, Won SY, Kim JS. Insight on Rosaceae family with genome sequencing and functional genomics perspective. *BioMed Research International*, 2019; (1); 7519687.
- Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, Ross R. Effects of growth factors in vivo. *Am J Pathol*, 1987; 129:601-613.
- Standring S. Gray's Anatomy: Anatomical Basis of Clinical Practice (41th. ed). Elsevier , London 2016; p.: 1-169.
- Stavri GT, Hong Y, Zachary IC, Breier G, Baskerville PA, Ylä-Herttuala S, Risau W, Martin, JF, Erusalimsky JD. Hypoxia and platelet-derived growth factor-BB synergistically upregulate the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. *FEBS letters*, 1995; 358(3); 311–315. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01458-d](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01458-d)

- Stortelers C, Kerkhoven R, Moolenaar WH. Multiple actions of lysophosphatidic acid on fibroblasts revealed by transcriptional profiling. *BMC genomics*, 2008; 9; 1-15.
- Strodtbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn and infant nursing reviews*, 2001; 1(1); 43-52.
- Şar S, Şahne BS, Arslan M. Hacı Paşa'nın Şifâü'l Eskâm ve Devâü'l-lâm adlı eserindeki şurup formülleri. *OTAM Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*, 2014; 35(35); 121-136.
- Şirikçi BS, Gül M. Türkiye ve dünyada ayva piyasası. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 2017; 5(6); 600-606.
- Tamri P, Hemmati, A, Boroujerdnia MG. Wound healing properties of quince seed mucilage: In vivo evaluation in rabbit full-thickness wound model. *International Journal of Surgery*, 2014; 12(8); 843-847.
- Thakur R, Jain N, Pathak R, Sandhu SS. Practices in wound healing studies of plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011; (1); 438056. doi: 10.1155/2011/438056
- Theerakittayakorn K, Bunprasert T. Differentiation capacity of mouse L929 fibroblastic cell line compare with human dermal fibroblast. *International Journal of Medical and Health Sciences*, 2011; 5(2); 51-54.
- Turamanlar O. Anatomi Bakış Açısı ile Mehmed Atâullah Efendi (Şânizâde). *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2023; 13(3); 498-503.
- Türkkan Ö. Sambucus Nigra L. Türünün İn Vitro Yara İyileştirici Etkisinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2023; s.: 1-52
- Uçar S, Ülger H, Al Ö, Nisari M, Karatoprak G, Tan F, Farooqi AA, Yılmaz S. Assessment of in vivo and in vitro anti-tumoral effects of Lycium barbarum extract on Ehrlich ascites tumor cells: histopathology, DNA damage and AgNOR. *Cellular and Molecular Biology*, 2024; 70(10).

- Uzluk FN. Genel Tıp Tarihi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 1958; p.: 10-392.
- Ünver AS. Tıp tarihi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul 1943; p.: 17-306.
- Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. The Journal of International Medical Research, 2009; 37: 1528-1542. doi: <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Verma A, Verma M, Singh A. Animal tissue culture principles and applications. Animal Biotechnology. 2020; 269-293. doi:10.1016/B978-0-12-811710-1.00012-4.
- Walker HL, Mason AD. A standard animal burn. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 1968; 8(6); 1049-1051.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological reviews, 2003; 83(3); 835-870.
- Widelitz RB, Jiang TX, Noveen A, Ting-Berreth SA, Yin E, Jung HS, Chuong CM. Molecular histology in skin appendage morphogenesis. Microscopy Research and Technique, 1997; 38(4); 452-465.
- Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surgical Clinics of North America, 1997; 77(3); 509-528.
- Woo SH, Lumpkin EA, Patapoutian A. Merkel cells and neurons keep in touch. Trends in cell biology, 2015; 25(2); 74-81.
- Yıldırım M, Güncel Tıp Terimleri Sözlüğü. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2018; p.:143
- Yıldırım N. Alaim-i cerrahi'nin bilinmeyen bir özeü: Fi Nebzetii'n min el - cerrahin. Tıp tarihi araştırmaları'nda. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı ve Tıp Tarihi Bilim Dalı Yayını, İstanbul 1986: s.: 100-104
- Yılmaz ÇA. Yara İyileşmesinde Centella Asiatica Ekstraktı, Çinko Oksit ve Alaptidum İçeren Merhemlerin Etkinliğinin Klinik ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van 2022; s.: 9-24.

- Yılmaz MT, Kabakçı ADA, Saygın DA. Sağlık Bilimleri İçin Adım Adım Anatomi, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2024; p.: 385-388.
- Yokus B, Çakır DÜ. Kanser biyokimyası. Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 2012; 1(2); 7-18
- Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford), 2011; 29(10); 475-479.
- Yousef H, Alhajj M, Fakoya AO, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls Publishing, 2024. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Zahran EM, Mohyeldin RH, Abd El-Mordy FM, Maher SA, Abdel-Maqsoud NMR, Altemani FH, Algehainy NA, Alanazi MA, Jalal MM, Elrehany MA, Bringmann G, Abdelmohsen UR. Wound healing potential of Cystoseira/mesenchymal stem cells in immunosuppressed rats supported by overwhelming immuno-inflammatory crosstalk. PloS one, 2024; 19(4); e0300543. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300543>
- Zhang Z, Michniak-Kohn BB. Tissue Engineered Human Skin Equivalents. Pharmaceutics, 2012; 4; 26-41. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010026>

EKLER

AYVA ÇEKİRDEĞİNDEN (CYDONIA OBLONGA) ELDE EDİLEN MUSİLAJIN IN VİTRO VE IN VİVO YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%5	%5	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
4	abis-files.aybu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.dermaneturk.com İnternet Kaynağı	<%1
6	Saylam, Mehmet. "Sepsis modeli oluşturulan siçanlarda karaciğer hasari üzerine borik asitin koruyucu etkisi.", Kirsehir Ahi Evran University (Turkey) Yayın	<%1
7	Türkkan, Özge. "Sambucus Nigra L. Türünün in Vitro Yara İyileştirici Etkisinin Değerlendirilmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	<%1
8	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
9	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1



Tarih: 02.11.2022

Toplantı Sayısı: 11

Karar No:22/237

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 02.11.2022 tarihinde Prof. Dr. Füsün Ferda ERDOĞAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsün Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU AKIN	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İleriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTA
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümü'nden Doç.Dr.Mehtap NİSARİ tarafından sunulan "Ayva Çekirdeğinden (Cydonia Oblonga) Elde Edilen Musilajın in vitro ve in vivo Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih

: 02.11.2022

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Mustafa TAŞTAN

Uyruğu : Türkiye (TC)

EĞİTİM

DERECE	KURUM	MEZUNİYET
Yüksek Lisans	: Erciyes Üniversitesi Tıp/Anatomi	2019
Lisans	: Mevlana Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2016
Lise	: Talas Fatma Kemal Timurçin AL	2012

İŞ DENEYİMLERİ

YIL	KURUM	GÖREV
2023-devam ediyor	Kapadokya Üniversitesi	Öğretim Görevlisi