



**RATLARDA OLUŖTURULAN İKİNCİ DERECE YANIK
YARALARI ÜZERİNE BİTKİSEL İLAÇ OLMA
POTANSİYELİ TAŖIYAN FORMÜLASYONUN
ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER
SEVİYEDE BELİRLENMESİ**

Merve KAYNARPINAR
Eczacılık Biyokimya Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Seda AŞKIN

Yüksek Lisans Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**RATLARDA OLUŞTURULAN İKİNCİ
DERECE YANIK YARALARI ÜZERİNE
BİTKİSEL İLAÇ OLMA POTANSİYELİ
TAŞIYAN FORMÜLASYONUN ETKİLERİNİN
BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER
SEVİYEDE BELİRLENMESİ**

Merve KAYNARPINAR

**Eczacılık Biyokimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Seda AŞKIN**

**ERZURUM
2024**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Deri	4
2.2. Derinin Yapısı.....	4
2.3. Yanık Nedir?	5
2.4. Yanık İnsidansı ve Epidemiyolojisi	6
2.5. Yanık Yara Sınıflandırılması	6
2.6. Yanık Fizyopatolojisi.....	7
2.6.1. Yanıkta Lokal Fizyopatolojisi	8
2.6.2. Yanıkta Sistemik Fizyopatoloji	9
2.7. Reaktif Oksijenler, Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri.....	10
2.8. Yanık Yara İyileşme Fazları	11
2.8.1. Hemostaz Evresi	11
2.8.2. Enflamasyon Evresi	12
2.8.3. Proliferasyon Evresi.....	13
2.9. Yanık Yara İyileşmesinde Kullanılan Geleneksel Bitkiler	13
2.9.1. <i>Aloe vera</i> (Tıbbi Sarısabır)	13
2.9.2. <i>Olea europaea</i> (Zeytin Ağacı Yaprığı)	14

2.9.3. <i>Chamomilla recutita</i> (Mayıs Papatyası)	15
2.9.4. <i>Cocos nucifera</i> (Hindistan Cevizi)	15
3. MATERYAL VE METOT.....	16
3.1. Bitki Seçimi	16
3.2. AOCC Karışım Sprey Formunun Hazırlanması	16
3.3. Deney Hayvanları	17
3.4. Deney Grupları	17
3.5. Anestezi ve Analjezik Uygulamalar	18
3.6. Deney Hayvanlarında Yanık Yaralarının Oluşturulması Aşaması	19
3.7. Deney Süreci ve Tedavi Aşaması	20
3.8. Doku ve Serum Örneklerinin Hazırlanması ve Saklanması	22
3.9. Yara Alanlarının ve İyileşme Döneminin Fotoğraflanması ve Görsel Olarak İncelenmesi	22
3.10. Homojenat Hazırlama	22
3.11. Biyokimyasal Çalışmalar	22
3.11.1. Total Oksidan Durum (TOD) Tayini	23
3.11.2. Malondialdehit Ölçüm Prensibi	23
MDA Analizi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı	23
Deneyin Yapılışı ve MDA Ölçüm Yöntemleri	24
3.11.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçüm Prensibi	24
SOD Analizi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı	24
Deneyin Yapılışı ve SOD Ölçüm Yöntemleri.....	25
3.11.4. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Tayini	25
3.12. Histopatolojik İnceleme ve Dokuların Işık Mikroskobuna Hazırlanması	26
3.13. Moleküler Çalışmalar	26

3.13.1. RNA İzolasyonu	27
3.13.2. cDNA Sentezi	27
3.13.3. Genlerin Reeltime pCR ile Gen Ekspresyon Seviyesinin Belirlenmesi	28
3.14. İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	30
4.1. Yara Boyutlarının Görsel Olarak Değerlendirilmesi	30
4.2.Biyokimyasal Analizler	33
4.2.1.Oksidatif Stres Belirteçleri.....	33
4.2.1.1. Malondialdehit	33
4.2.2.2. Süperoksit Dismutaz	35
4.2.2.3. Total Antioksidan Kapasitesi.....	37
4.2.2.4. Total Oksidan Durum	39
4.3. Doku Örnekleri İçin Histopatolojik Bulgular	41
4.4. Real-Time PCR (q-RT PCR) Kullanılarak Elde Edilen Genlerin Ekspresyon İfadeleri.....	45
.....	54
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	65
EKLER	77
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	77
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	78
EK-3. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU	79

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin ve çalışmamın her aşamasında değerli bilgi ve tecrübesini esirgmeden hoşgörü ile yol gösteren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda AŞKIN'a ve çalışmalarım boyunca bana kıymetli desteklerini sunan Sayın Prof. Dr. Hakan AŞKIN'a en derin şükranlarımı sunarım.

Araştırmalarım süresince aralarında olmaktan mutluluk duyduğum ve deneysel süreçte bütün bilgi birikimlerini yorulmadan paylaşan değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Handan UĞUZ, Ayşe Nurseli SULUMER ve Bahri AVCI'ya,

Yoğun eğitim dönemimde desteğini ve güvenini hissettiren çok kıymetli aileme teşekkür ederim.

Merve KAYNARPINAR

ÖZET

Ratlarda Oluşturulan İkinci Derece Yanık Yaraları Üzerine Bitkisel İlaç Olma Potansiyeli Taşıyan Formülasyonun Etkilerinin Biyokimyasal ve Moleküler Seviyede Belirlenmesi

Amaç: Deride oluşan doku hasarının derinliğine göre sınıflandırılan yanıkların, iyileşme süreci de büyük problemidir. Bu süreç için ilaç maliyetleri göz önüne alındığında geleneksel yöntemlerle yapılan tedaviler sürekli ilgi görmüştür. Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan ikinci derece yanık modelinde; *Olea europaea* ve *Aloe vera* yaprakları, *Cocos nucifera* meyvesi ve *Chamomilla recutita* çiçeği bitkilerinin etanol ekstratları kullanılarak hazırlanan sprej formülasyonunun iyileştirici etkisinin biyokimyasal ve moleküler parametreler kullanarak araştırılması hedef edinilmiştir. Böylece geleneksel yöntemlere dayanarak yanık yaralarına karşı etkili alternatif tedavi şekilleri geliştirilmesi planlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, ikinci derece yanık modeli oluşturulan 4 farklı gruptan oluşan wister albino ratlar üzerinden yürütüldü. Bitki ekstratları ile formülasyon oluşturulup 21 gün boyunca yara üzerine uygulandı. Belirli günlerde alınan kan örneklerinde MDA, SOD seviyeleri biyokimyasal olarak incelendi. Özellikle yara iyileşmesinde oksidatif stres süreçleri düzenleyen *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* ve *Vegf* genlerinin mRNA ifadeleri, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile analiz edildi.

Bulgular: AOCC sprej formülasyonu, yanık yarası oluşturulan ratlarda, MDA seviyesini düşürürken, SOD seviyesini arttırdı. Ayrıca TAK değerinin artmasına destek olurken, TOD değerinin düşmesine yardımcı oldu. Yara iyileşme sürecinde GS grubu ile birlikte AOCC grupları birbirine paralel şekilde iyileşme etkisi gösterirken, *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* ve *Vegf* genlerinin düzenlenmesinde ve aktivite olmalarında önemli derecede iyileştirici etkisini gösterdi.

Sonuç: Bu bulgular, AOCC karışımının yara ve yanık iyileşmesinde iyileştirici özelliğinin olduğu görüldü. Bu süreçte toksik etki göstermeden, güçlü antioksidan etkisi ile birlikte enflamasyon önleyici özelliğinin olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: *Aloe vera*, alternatif tedavi, gümüş sülfadiazin, oksidatif stres, yanık yarası

ABSTRACT

Biochemical and Molecular Determination of the Effects of a Formulation with the Potential to be a Herbal Medicine on Second Degree Burn Wounds in Rats

Aim: The healing process of burns graded according to their intensity is a big problem and considering the drug costs, treatments with traditional methods have attracted continuous attention. The aim of this study was to investigate the healing effect of a spray formulation prepared using ethanol extracts of *Olea europaea* and *Aloe vera* leaves, *Cocos nucifera* fruit and *Chamomilla recutita* flower using biochemical and molecular parameters in a second degree burn model in rats. Thus, it is planned to develop effective alternative treatment modalities against burn wounds based on traditional methods.

Material and method: This study was carried out on wister albino rats consisting of 4 different groups of second degree burn model. Formulation was created with plant extracts and applied on the wound for 21 days. MDA, SOD levels in tissue samples were analysed biochemically. The mRNA expressions of *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* and *Vegf* genes, which regulate oxidative stress processes especially in wound healing, were analysed by Real Time Polymerase Chain Reaction.

Results: AOCC spray formulation decreased the MDA level and increased the SOD level in rats with burn wounds. While it supported the increase in TAK value, it helped to decrease the TOD value. In the wound healing process, while the GS group and AOCC groups showed a parallel healing effect, it showed a significant improvement effect on the regulation and activity of *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* and *Vegf* genes.

Conclusion: These findings showed that AOCC mixture had healing properties in wound and burn healing. In this process, it was determined that it has anti-inflammatory properties with its strong antioxidant effect without toxic effect.

Key Words: *Aloe vera*, alternative treatment, burn wound, oxidative stress, silver sulfadiazine

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AOCC	: <i>Aloe vera, Olea europaea, Cocos nucifera, Chamomilla recutita</i>
cDNA	: Komplementer deoksiribonükleik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
i.p.	: İntraperitoneal
İl-6	: İnterlökin-6
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehit
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADH	: Nikotinamid adenin dinukleotid hydrid
NBT	: Nitro blue tetrazolium
NO	: Nitrik oksit
nm	: Nanometre
PCR	: Polymerase chain reaction
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAK	: Total antioksidan kapasitesi
Tnf-α	: Tumor necrosis factor
Tgf1-β	: Transforme edici büyüme faktör
TOD	: Total oksidan kapasitesi
VD	: Vazodilatasyon
Vegf	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VK	: Vazokonstrüksiyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Deri ve derinin yapısı	5
Şekil 2.2. Yanık bölgesinin sınıflandırılması	8
Şekil 2.3. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit dönüşümü	11
Şekil 2.4. <i>Aloe vera</i> bitkisi.....	14
Şekil 2.5. <i>Olea europaea</i> (Zeytin ağacı) yaprağı.....	14
Şekil 2.6. <i>Chamomilla recutita</i> (Mayıs papatyası)	15
Şekil 2.7. <i>Cocos nucifera</i> (Hindistan cevizi)	15
Şekil 3.1. AOCC karışımını oluşturan bitkiler	17
Şekil 3.2. Deney hayvanlarına anestezi uygulaması.....	18
Şekil.3.3. Deney hayvanlarının traşlanması	19
Şekil 3.4. Yanık modeli oluşturulması	19
Şekil 3.5. İkinci derece yanık modeli görüntüsü	20
Şekil 3.6. Grup C yanık sonrası 1. gün gümüş sülfadiazin uygulaması	21
Şekil 3.7. Grup D yanık sonrası 1. gün AOCC ekstratı uygulaması	21
Şekil 4.1. 3. gün yanık yara boyutlarının karşılaştırılması	31
Şekil 4.2. 7. gün yanık yara boyutlarının karşılaştırılması	31
Şekil 4.3. 14. gün yanık yara boyutunun karşılaştırılması.....	32
Şekil 4.4. 21. Gün yanık yara boyutunun karşılaştırılması.....	32
Şekil 4.5. Uygulama gruplarında analiz edilen MDA seviyesi sütun grafiği.	34
Şekil 4.6. Gruplarda ortalama MDA değerinin 21 günlük değişim grafiği	34
Şekil 4.7. Uygulama gruplarında analiz edilen SOD seviyesi sütun grafiği.	36
Şekil 4.8. Gruplarda ortalama SOD değerinin 21 günlük değişim grafiği	36

Şekil 4.9. Uygulama gruplarında analiz edilen TAK seviyesi sütun grafiği.	38
Şekil 4.10. Gruplarda ortalama TAK değerinin 21 günlük değişim grafiği	38
Şekil 4.11. Uygulama gruplarında analiz edilen TOD seviyesi sütun grafiği.	40
Şekil 4.12. Gruplarında ortalama TOD değerinin 21 günlük değişim grafiği	40
Şekil 4.13. SK grubuna ait 3.,7.,14. ve 21. günlerdeki histopatolojik görüntüler	41
Şekil 4.14. YK grubuna ait histopatolojik değerlendirme.	42
Şekil 4.15. GS grubuna ait histopatolojik değerlendirme.....	43
Şekil 4.16. Uygulama gruplarında analiz edilen 3.gün gen ekspresyon seviyeleri.	48
Şekil 4.17. Uygulama gruplarında analiz edilen 7.gün gen ekspresyon seviyeleri.	49
Şekil 4.18. Uygulama gruplarında analiz edilen 14.gün gen ekspresyon seviyeleri.	51
Şekil 4.19. Uygulama gruplarında analiz edilen 21.gün gen ekspresyon seviyeleri.	52
Şekil 4.20. Gruplara ait günlerdeki gen ekspresyon seviyeleri	54
Şekil 4.21. Gruplara ait gen ekspresyon seviyelerinin gün içerisindeki dağılımı	54

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. İkinci derece yanık modeli için oluşturulan kontrol ve deney grupları	18
Tablo 4.1. Grup ortalama verilerine ait MDA değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)	33
Tablo 4.2. Grup ortalama verilerine ait SOD seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4) ..	35
Tablo 4.3. Grup ortalama verilerine ait TAK seviye değerleri (mmol/TroloxEq/L) (Ortalama $\pm$ SD, n=4)	37
Tablo 4.4. Grup ortalama verilerine ait TOD seviye değerleri (μ molH ₂ O ₂ Eq/L) (Ortalama $\pm$ SD, n=4)	39
Tablo 4.5. Grup ortalama verilerine ait IL-6 gen seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)	46
Tablo 4.6. Grup ortalama verilerine ait Tgfb1- β seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)	46
Tablo 4.7. Grup ortalama verilerine ait Tnf- α seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4) .	47

1. GİRİŞ

Yanık yaralanmaları küresel bir halk sağlığı sorunudur ve büyük çoğunluğu gelişmekte ya da gelişmemiş ülkelerde meydana gelmektedir (Wang ve ark., 2023). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporuna göre ciddi yaralanmalar kategorisinde dördüncü sırada yer almakta ve bu yaralanmalar her yıl dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilediği düşünülmektedir (Lachowski ve ark., 2023). Kendi içerisinde sınıflandırıldığında alev yanıkları ile haşlanma, sıcak su ve buhar en yaygın olanlarıdır (Al-Mutairi ve ark., 2023). Ayrıca yaygın bir travma olmasıyla birlikte; cilt, damar ve kan bileşenleri üzerinde hemodinamik değişimlere de neden olarak çoklu organ yetmezliğine kadar ulaşabilen karmaşık bir durumdur (Bayir ve ark., 2019). Yanık yaralanmalarında yüzeysel yanıklar hastaneye yatış ve tıbbi tedavi gerektirmezken daha ciddi vakalar için her zaman cerrahi müdahale gerekir (Csenkey ve ark., 2022). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilip, vakanın önem derecesine göre uygun tedavi düzenlenerek ileri merkezlere yönlendirilmelidir. Ayrıca anatomik olarak önemli olup, özellikle bölge yanıkları olarak nitelendirilen; göz, kulak, yüz, el, ayak ve genital bölge yanıkları deneyimli bir yanık/ünite merkezlerinde tedavi edilmesi gerekmektedir (Özkaya ve ark., 2014).

Yanık yaralanmaları karmaşık bir durumdur ve en önemli etkenler yangının derinliği, bulunduğu bölgenin anatomik konumu, enfeksiyon oluşması gibi nedenlerdir. Bu nedenlerden dolayı yanık tedavileri için çok çeşitli yaklaşımlar önerilsede modern tedaviler ile iyileşmesi hala zor bir süreçtir (Oryan ve ark., 2017). Ciddi vakaların tedavisi uzun hastane süreçlerini de beraberinde getirir (Bayir ve ark., 2019). Sonuç olarak iyileşme süreci, gelişmekte olan ülkeler de büyük problemdir ve alternatif olarak derin olmayan yanık vakalarında geleneksel bitkiler ile tedaviler yapılmaktadır. Günümüzde

ilaçların maliyeti, alerji ve ilaç dirençlerinin oluşması açısından büyük problemler yaşandığı göz önüne alındığında geleneksel yöntemlerde kullanılan ve yara iyileştirici etkisi bulunan şifalı bitkilerin daha uygun fiyatlı, etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (Molla ve ark., 2021).

Çalışmamızda geleneksel şifalı bitkilerden; *Aloe vera* ve *Olea europaea* yaprağı ile *Cocos nucifera* meyvesi ve *Chamomilla recutita* çiçeği kullanılmıştır. Bu bitkilerin bilinen en önemli özelliklerine bakıldığında; *Aloe vera*'nın, anjiyogenezin yeniden başlatılmasını, kan akışının hızlandırılmasını, fibroblast proliferasyonun uyarılmasını artırırken ayrıca anti-enflamasyon ve antimikrobiyal aktiviteleri de hızlandırdığı bildirilmiştir (Farzadinia ve ark., 2016). *Olea europaea* ise içerdiği fenolik bileşikler sayesinde antiviral, antioksidan, anti-enflamatuvar, antifungal etkilere sahiptir (Toulabi ve ark., 2022). *Cocos nucifera* nın da yine antiviral ve antimikrobiyal özelliklerine ilaveten içeriğinde fazlaca tokoferoller bulundurduğu tespit edilmiştir (Amit ve ark., 2023). Son olarak *Chamomilla recutita*'nın enfeksiyonlar, nöropsikiyatrik problemler gibi pek çok hastalığın patogenezinde yer alan makrofajlar için öneme sahip olduğu rapor edilmiştir (De Cicco ve ark., 2023).

Bu çalışmada; ratlarda oluşturulan ikinci derece yanık modelinde *Aloe vera* ve *Olea europaea* yaprağı, *Cocos nucifera* meyvesi ve *Chamomilla recutita* çiçeği karışım ekstratının (AOCC) sprey formülasyonun yanık yarası üzerine iyileştirici etkisi biyokimyasal ve moleküler parametreler kullanılarak araştırıldı. Bu amaç için cilt rejenerasyonu, veziküler ve fibroblast aktivitesi üzerindeki etkileri histopatolojik analiz ile ve antioksidan özellikleri değerlendirmek için de Süperoksit dismutaz (SOD) ve Monoaldehit (MDA) seviyeleri belirlendi. Son olarak özellikle yara iyileşmesi üzerine etkisi bilinen mekanizmalardan inflamasyonu, angiogenezis ve oksidatif stres süreçlerini

düzenleyen *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* ve *Vegf- α* genlerinin mRNA ifadeleri, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) ile analiz edildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

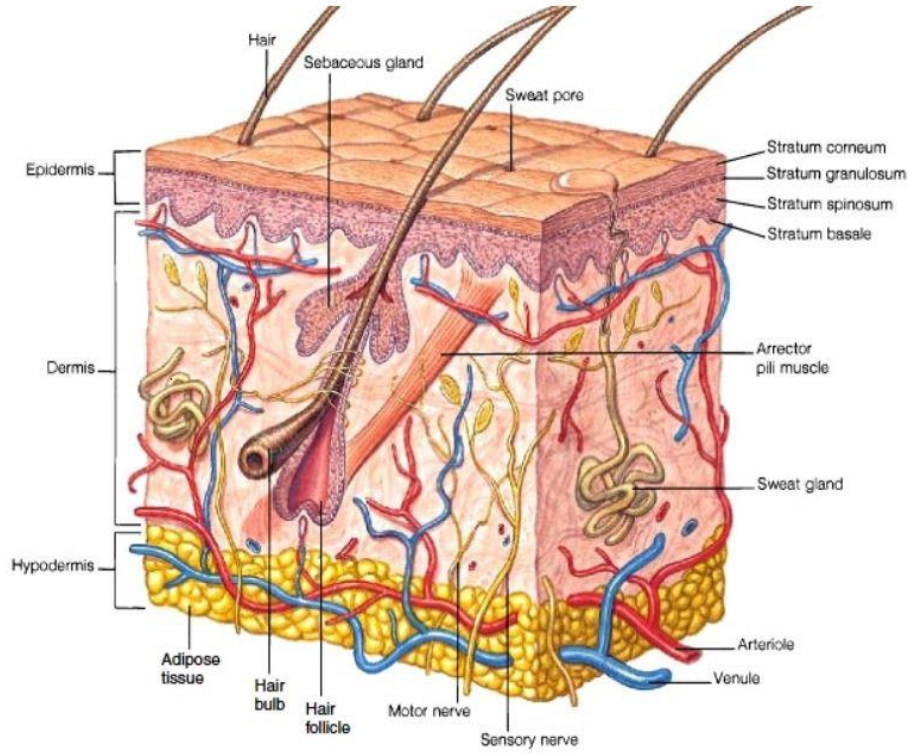
Vücudumuzun en dış katmanı ve ilk koruma hattı olarak derinin, fizyolojik süreçlerde hayati rolü vardır. Kimyasallara, patojenlere ve darbelere karşı birincil savunmada yer alır. Ayrıca hidrasyon, D vitamini sentezinin başlatılması ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi pek çok görevleri de bulunmaktadır (Akhoondinasab ve ark., 2015).

2.2. Derinin Yapısı

Deri; epidermis, dermis ve hipodermis olarak üç tabakaya ayrılır. Ayrıca ek olarak saçlar, tırnaklar, yağ bezleri ve ter bezleri de deriden köken alır (Badıllı ve ark., 2021).

Epidermis derinin en dış tabakası olup dış çevre için koruma görevi görür ve dört farklı tabakadan oluşur. Bunlar boynuzsu tabaka (*stratum corneum*), granüler tabaka (*stratum granulosum*), *stratum spinosum* ve bazal hücre tabakasıdır (*stratum bazale*) (Merev, 2016).

1. **Boynuzsu Tabaka (*stratum corneum*):** Epidermisin en dış katmanıdır ve fiziksel bariyer görevi görür (Kaymaz, 2018).
2. **Granüler Tabaka (*stratum granulosum*):** *Stratum spinosum*ün üstündeki yerdir.
3. ***Stratum Spinosum*:** *Stratum basale*nin hemen üstünde bulunur. Desmosom ve keratin yapılarının yüksek yoğunluğu sebebiyle dikenli görünümü vardır.
4. **Bazal Hücre Tabakası (*stratum bazale*):** Basal membran ile temas halindedir ve dermisi epidermisten ayırır.



Şekil 2.1. Deri ve derinin yapısı

Dermis, alttaki tabakadır ve kollajen ve elastin bulundurur. Fibroblast hücreleri ile hücresel olmayan başka yapıları da bulunduran ağısı bir yapıdır. Dermis tabakası iki farklı tabakadan oluşur. Bunlar papiller ve retiküler dermis tabakalarıdır. Üstteki tabaka olan papiller dermis ile epiderminin en altında bulunan *stratum spinosum* arasında bazal membran bulunmaktadır (Shrivastava ve ark., 2010).

Subkutis ise hipodermis tabakası olup, derminin hemen altındaki dokudur. Isı bariyeri olarak görev yapar ve darbelere karşı direnç oluşturur (Kaymaz, 2018).

2.3. Yanık Nedir?

Yanık dokuların tolere edeceğinden fazla miktarda ısıya maruz kalarak, protein denatürasyonu ve hücre harabiyetine bağlı olarak gelişen bir travmadır (Pakoğlu., 1998). Temelde oluşan hasar; ısıya bağlı doku ölümü, enflamatuar mediatörlere bağlı gerçekleşen hasar ve ısının etkisi ile tromboze uğrayan damarların yol açtığı iskemik hasardır (Severcan, 2016).

2.4. Yanık İnsidansı ve Epidemiyolojisi

WHO verilerine göre yanık kazaları; trafik kazaları, ciddi yaralanmalar, kişiler arası şiddet ve düşme kazalarından sonra dördüncü sırada yer almaktadır (Lachowski ve ark., 2023). WHO araştırmasına göre yaklaşık 11 milyon insan yanık vakası için tedavi almış olup bu vakaların 300.000'i ölüm ile sonuçlanmıştır (Coşkun, 2023). Ülkemizde ise yanık vakaları bölgesel olarak araştırılmış olup 1996 yılında Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) tarafından yapılan araştırmaya göre de yılda 70.000 kişi yanık için tedavi almış olup 200 kişi ise yanık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Coşkun, 2023).

Yanık insidansını pek çok faktör etkilemektedir. Yanık vakalarının büyük çoğunluğu gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelir. Genellikle düşük sosyo-ekonomik durum, kötü yaşam koşulları, okuma yazma düzeyi, aşırı kalabalık ortam ve zemin seviyesinde yemek pişirmek gibi etkenler risk faktörleri ile ilişkilendirilebilir. Yanıklar neredeyse tamamen önlenabilir bir durumdur. Yanıkların önlenmesi, etyolojik, coğrafi ve sosyo-ekonomik faktörler gibi durumlar dikkate alınarak güvenilir bilgilere dayanmalıdır. Önlem ile birlikte yanık tedavisindeki gelişmeler, morbidite ve dolayısıyla tedavi maliyetlerini önemli ölçüde azaltacaktır (Lachowski ve ark., 2023).

2.5. Yanık Yara Sınıflandırılması

Yanık yaraları dış etkenlerin yanı sıra radyasyon, elektrik akımı, kimyasal, sıcak ya da soğuk kaynaklara direk temas nedeniyle oluşabilir ve derinin en dış katmanından başlayarak en derin katmana kadar cilt bariyerini yok edebilir (Souza ve ark., 2023). Bu durum cilt direncinin azalması ile birlikte, cildin çevresel etmenlere karşı koruyucu bariyer özelliğinin bozulması ve bağışıklık sistemini olumsuz etkilemesi gibi olaylara da sebep olabilirler (Naseri ve ark., 2021).

Yanık yaralanmalarının önemi ve tedavi zorluğu yanık derecesi ve yoğunluğu ile yakından ilgilidir (Lachowski ve ark., 2023).

Yanıklar derecelerine göre dört farklı sınıfa ayrılırlar:

Birinci derece yanıklar: Sadece epidermis tabakası etkilenir. Kırmızı renklidir, basmakla solar ve dokunulduğunda ağrılıdır. Yaralanmadan sonraki 3-4 gün içerisinde skarsız iyileşir (Akkaya ve ark., 2014). Basit güneş yaralanmaları buna örnektir (Naseri ve ark., 2021).

İkinci derece yanıklar: Epidermis tabakasının tamamı ve dermis tabakasının bir kısmı zarar görmüştür ve klinik olarak ödem ve şiddetli ağrı ile karakterizedir. En karakteristik görüntüsü içi sıvı dolu büllerin oluşmasıdır (Şekil 3.3). İkinci derece yanıklar yanık yaraları içerisinde en çok meydana gelen gruptur. (Whitney ve ark., 2003).

Üçüncü derece yanıklar: Derinin tüm katmanlarını etkileyen tam yanıklardır. Kuru görünümlü ve deride fonksiyon kaybı olduğu için mineral bozuklukları vardır. Cerrahi tedavi olmazsa ileri derecede enfeksiyon, sepsis, mortalite riski artar. Bu tür yanıklarda epitelizeasyon hiçbir zaman gerçekleşmez (Akkaya ve ark., 2014).

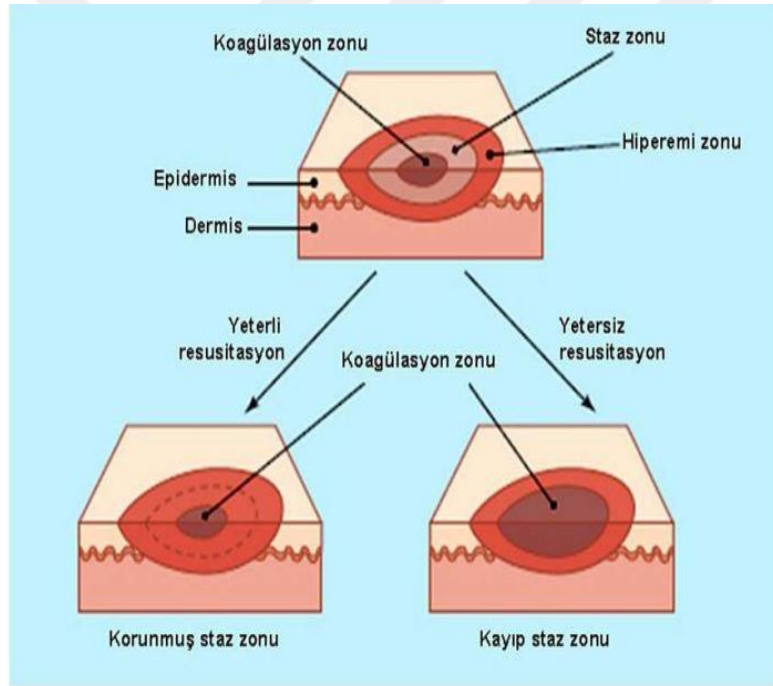
Dördüncü derece yanıklar: Genellikle ölümcüldür. Deri ve kas doku yanmıştır. Bu tip yanıklar genellikle siyah, kömür renklidir (Wang ve ark., 2023).

2.6. Yanık Fizyopatolojisi

Yanık vakalarında dokulardaki değişiklik; yangının derinliğine, ısı etki süresine, şiddetine ve bölgenin anatomik yapısına bağlıdır. Isıya maruz kalan alandaki dokuların su miktarı, bölgenin doğal yağ sekresyonları, pigmentlerin yayılımı ve keratin varlığı gibi etkenler ısının dokulara iletilmesinde çok önemli faktörlerdir. Yanıklarda en önemli fizyolojik değişim damarsal yapıların canlılığını yitirmesi ve yanık bölgesindeki kapiller geçirgenliğin artmış olmasıdır. Oluşan kapiller geçirgenliğin artması kaynaklı ödem gelişmeye başlar. Bu ödem hem yanık dokusunda hemde yanık olmayan dokularda da görülür. Bundan dolayı yanık vakalarında görülen etkiler hem lokal hem de sistemik etkilerdir (Bakır, 1999).

2.6.1. Yanıkta Lokal Fizyopatolojisi

Jackson, 1947 yılında yanık bölgelerinin 3 farklı alandan oluştuğunu söylemiştir. Bunlar koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonudur. Koagülasyon zonu, geri dönüşsüz deri hasarının olduğu bölgedir. Staz zonunda doku perfüzyonu azalmıştır ve hasar olmasına rağmen doku canlılığını kaybetmemiştir. Bu alanda dokular iyileşebilir veya koagülasyon zonu olarak kalabilir. Enfeksiyon ve ödem, dokuların koagülasyon zonuna geçmesini destekleyebilir. Hiperemi alanında ise doku canlıdır ve hücrenin en az zarar aldığı yerdir. Bu nedenle bu bölgede kendiliğinden iyileşme de görülebilir (Özkal, 2018).



Şekil 2.2. Yanık bölgesinin sınıflandırılması

2.6.2. Yanıkta Sistemik Fizyopatoloji

Yanıkta hayatı tehdit eden en önemli neden şok kaynaklıdır. Vücut yüzeyinin % 20' sinden fazlasında yanık oluştuğunda sistemik olarak intersitisyel alanlarda sıvı birikimi gözlenir ve bunun sonucunda da hipovolemik şok gelişebilir. Yanık sonrası plazmadaki kayıp sonrası belli düzeyde hemokonsantrasyon görülür. Bu durum intravasküler aglütinasyona neden olabilir ve plazma kayıpları ile beraber eritrosit miktarıda düşer. Bu azalma kademeli bir şekilde gerçekleşir. Yanıktan sonra hayatını kaybedenlerde beyin ve meningeslerde hiperemi, akciğerlerde ödem ve seröz boşluklarda sıvı toplanması gibi dolaşımsal olaylar görülmüştür. Bunun sonucu olarak dolaşım şokuna ait semptomlar gelişir. Ayrıca kapillerden kaybedilen sıvının miktarı, yanığın derecelerine göre değişir (Bakır, 1999). Dokularda oluşan hasarın etkisi, temelde dokunun yanığa karşı verdiği akut inflamatuvar yanıttır. Verilecek olan yanıt, termal etkinin özelliğine ve dokunun cevabına göre değişir. En erken meydana gelen hücresel ve moleküler düzeydeki inflamatuvar yanıtın vazodilatasyon (VD) olduğu düşünülmektedir. Bazen vazodilatasyon döneminden önce Tromboksan A₂, Lökotrien C₄, D₄, E₄ gibi mediatörlerin neden olduğu vazokonstriksiyon (VK) dönemi olduğu düşünülmektedir. VD döneminden NO, PGI₂, PGE₂ ve PGD₂ gibi damar yapısındaki düz kaslar üzerinde gevşeme etkisi olan yapılar sorumludur ve bu durum sonucunda kan akışının hızlanarak hiperemi oluşmasına zemin hazırlamaktadır. VD ile damar geçirgenliğindeki artış intersitisyel alana eksüda geçişine neden olur. Sonuç olarak dokularda ödem gelişir ve şiddetli yanık olgularında fibrinojen gibi büyük proteinlerinde damar dışına çıktığı bildirilmiştir. Bunun sonucunda şok, akut böbrek yetmezliği gibi sistemik etkiler meydana gelmektedir (Karabağ, 2011).

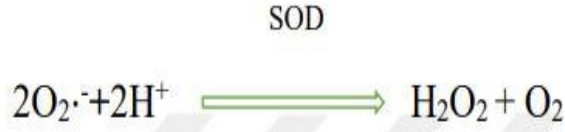
2.7. Reaktif Oksijenler, Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Sistemleri

Enerjinin oluştuğu pek çok hücresel reaksiyonlarda oksijen temel yakıt olarak kullanılır. Bu reaksiyon sonucunda moleküler oksijen indirgenir ve su oluşur. Bu esnada oksijen kısmi olarak indirgenirse hücre canlılığı için zararlı moleküller oluşur. Bunun sonucu olarakta oksijenin serbest radikalleri yani reaktif oksijen türleri (ROT) meydana gelir. Bu aktif oksijen türevleri hücrede ve dokularda toksik etki yaparak hücreler için tehlikeli bir durum oluşturur (Bozkurt, 2023). Organizma oluşan bu ROT lara karşı vücut savunma sistemi olarak antioksidan sistemini geliştirmiştir. ROT ile antoksidan sistem denge halindedir. ROT lar ve antioksidan savunma arasındaki bu dengenin, ROT ların lehine kayması patolojik bir durum olan oksidatif stresi meydana getirir (Tunç ve ark., 2024). Oluşan bu aktif radikaller, moleküler oksijen ile reaksiyona girmesiyle lipit peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Bu durum hem yeni radikaller oluşturabilmekte hem de hücre membran yapısındaki proteinlerin bozulmasına sebebiyet vermektedir. Böylece hücre membranındaki akışkanlık ve geçirgenlik özellikleri bozulmakta ve Ca^{+2} elektrolitleri hücre dışına çıkmaktadır. Diğer bir durum ise lipit hidroperoksitlerin metabolize olmasıyla birlikte birçok toksik hidrokarbon ve aldehitlerin oluşmasıdır. Malondialdehit başta olmak üzere tiyol grubu içeren birçok yapı, üç veya daha fazla çift bağ barındıran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşur. Bu değerler kanda veya idrarda llebilir. Lipit peroksidasyonunun klinik olarak tespit edilmesi oksidatif hasar belirteci açısından önem arz eder. Yanık travmalarında doku lipit peroksidasyonu olarak MDA seviyelerinde artışın olduğu belirtilmiştir (Kaymaz, 2018).

1968’ de keşfedilen bir metalloprotein olan süperoksit dismutaz (SOD), reaktif oksijen türlerine karşı oluşturulan ilk antioksidan savunma enzimidir. SOD enziminin en

önemli görevi süperoksit radikalının (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşüm reaksiyonunu katalizlemesidir (Uğuz, 2018).



Şekil 2.3. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit dönüşümü

Oksidatif stres ve antioksidan seviyesini gösteren pek çok parametre vardır. Bütün bu parametreleri aynı anda ölçmek ve değerlendirmek zorlayıcı olacağı için genel durum göstergesi için, total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan durum (TOD) düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

2.8. Yanık Yara İyileşme Fazları

Yara oluşumunu, çoğu zaman ekstraselüler matriks, nöropeptid, büyüme faktörleri gibi etkenler aracılığı ile karmaşık bir fizyolojik süreç olan yara iyileşmesi süreci takip eder. Derinin kendini onarım süreci olan yara iyileşmesinin mekanizmaları ve evreleri birbiri ile örtüşen üç ayrı evrede düzenlenmiştir. Bunlar hemostaz evresi, enflamasyon evresi ve proliferasyon evresidir (Moutsinga, 2020).

2.8.1. Hemostaz Evresi

Yara iyileşmesi süreci için vücut tarafından, hasarın olduğu bölgedeki kan kaybını azaltmak adına, hızlı bir şekilde pıhtılaşma başlatılır. Epidermal tabakaya kaçan kan trombositleri, dermal kökenli kolajenlere tutunur ve böylece ilk vasküler pıhtılaşma devreye girer. Bu pıhtı, bakteriyel üremeyi önler ve oluşacak olan sıvı kaybını engeller. Hayati önem taşıyan bu olay birincil hemostaz olarak adlandırılmaktadır.

Süreci ikincil hemostaz evresi takip eder. Önemli ve asıl olan pıhtılaşma süreci bu evrede başlar. Bu süreçte trombin ve trombositler önemli rol oynarlar. Trombin yara almış dokudaki trombosit hücrelerini harekete geçirir. Trombositlerde pıhtılaşma faktörlerini

uyarır. Diğer bir yandan dokulardaki yaranın verdiği hasar ile araziidonik asit yolağı tetiklenir ve böylece kinin kompleman sistemleri Hegaman faktörü aracılığı ile aktifleştirilir. Tüm bu yolaklar sayesinde vazoaktif etkenler kısa süreli de olsa vazokonstriksiyon sağlayarak kan kaybını minimal düzeye indirir (Kaymaz, 2018).

Büyüme faktörü beta (*Tgf1-β*), yaralanmış cildin onarılmasında hayati öneme sahip bir büyüme faktörüdür. İyileşmenin erken aşamalarında *Tgf1-β* salınması, yaralı bölgedeki enflamatuvar hücrelerinin hareketine yardımcı olur (Akhoondian ve ark., 2022). Plaket dönüştürücü büyüme faktörü (PDGF), plaketlerin yapısındaki alfa granülleri tarafından ortama verilir ve *Tgf1-β*' yı oluşturur. Böylece immün sistem için önemli olan nötrofil, monosit ve fibroblastları ortama çeker (Kaymaz, 2018). *Tgf-β1* ayrıca fibroblastların miyoblastlara farklılaşmasına ve ekstraselüler matriksin sentezlenmesine de yardımcı olur. Diğer bir önemli nokta ise, diğer sitokin sinyal yolaklarının modifiye olması ile yara bölgesindeki skar oluşumunu engellemesidir (Akhoondian ve ark., 2022).

2.8.2. Enflamasyon Evresi

Dokularda oluşan zedelenmeler sonucu kimyasal mediatörler ve hücreler arası bilgi alışverişi için sitokinler salınır. Bu maddeler aracılığı ile birçok kompleks olay indüklenir (Parsak 2007; Sakman 2007). Yara oluşumundan sonraki 1-2 gün içerisinde akut enflamasyon süreci başlar. Enflamasyon evresi yani yangı evresi fazında bölgeye ilk ulaşan immün sistem hücreleri nötrofillerdir. Nötrofillerin önemli görevi; elastaz, kollajenaz gibi proteazları üreterek, denatüre olmuş yapıları, atık yara dokularını ve hücre matriksinde bulunan zararlı maddeleri uzaklaştırıp kontaminasyonu önlemektir. Monositlerin bu evrede en önemli görevi ise yara için makrofajlara çevrilerek, bakterileri fagosit edip, yara iyileşme sürecini yöneten, sitokin ve büyüme faktörlerini üretmektir. *Vegf*, interlökin 1- α , *Il-6* ve sitokinler bu süreçte başlıca etken olup, dengeli dağılım, işleyiş ve skarsız bir yara iyileşmesi için temelde gereklidir (Kaymaz, 2018).

2.8.3. Proliferasyon Evresi

Yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde enflamasyon evresi biter ve proliferasyon evresi başlar, en belirgin hücreler fibroblastlardır (Boyacıoğlu, 2022). Nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyon gibi etkilerin bitmesi ile 2 hafta kadar proliferasyon evresi devam eder. Fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiyogenez ve granülasyon dokusunun oluşması proliferasyon evresini kapsar. Bu evre, inflamatuvar hücrelerinden salgılanan *Il-1*, *Tnf- α* , *Tgf- β 1* ve *Tgf- β 2* fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini kapsar. Daha sonra fibroblastlar yara kontraksiyonunda görev almak için miyofibroblastlara dönüşürler.

Yara oluşumundan iyileşme süresine kadar geçen süre de anjiyogenezis de denilen neovaskülarizasyon süreci başlar. Damarlaşma ile geçici bir yara matriksi oluşur. Amaç hemostaza katkı sağlamaktır. Çünkü geçici yara ortamı yeni damar oluşumunu ve yapılanmaları destekler. Bu süreçlerde bozulma gerçekleşirse, yara bölgesinde kronik ülserlere yol açabilen yara bozulmaları gözlenir. Yara oluşumunu takiben 5-6 günde kollajen yapımı pik şeklindedir. Hemostaz evresinde yapılan geçici fibrin matriksine fibroblastların tutunması ile üretim başlar. Daha sonra aktif trombosit ve makrofajlar sayesinde Transforming Growth Faktör α (*Tgf- α*) ve Epidermal Growth Faktör (*Egf*) ile beraber epitelizasyon uyarılır (Aslan, 2022).

2.9. Yanık Yara İyileşmesinde Kullanılan Geleneksel Bitkiler

2.9.1. *Aloe vera* (Tıbbi Sarısabır)

Aloe vera'nın uzun yıllardır geleneksel tıpta kullanılmasının en büyük nedeni içeriğinde pekçok aktif bileşiği bulundurmasıdır. *Aloe vera*'nın anjiyogenezi yeniden başlatıp, fibroblast ve proliferasyonun uyarılmasına yardımcı olduğu ayrıca anti enflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahip cilt için iyi bir nemlendirici olabileceği bildirilmiştir (Farzadinia ve ark., 2016). İçeriğinde amilaz, alkalın fosfataz, aliaz, katalaz,

lipaz, bradikinaz gibi birçok enflamasyon giderici maddeler ile antienflamatuvar olan C-glukozil ve antialerjen bazı polisakkaritler ile birlikte gibberelin ve auksin gibi bazı hormonların olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca salisilik asit ve saponin içeriğine de sahiptir (Kaymaz, 2018).



Şekil 2.4. *Aloe vera* bitkisi

2.9.2. *Olea europaea* (Zeytin Ağacı Yaprağı)

Olea europaea yapısında bir sekoiridoit olan oleuropein, triterpen olan oleanolik asit, maslinik asit, flavanoit gibi pek çok aktif bileşen bulundurur. Literatür çalışmalarında, cilt hastalıklarına sebep olan mantarlara karşı antimikrobiyal etkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Oleuropeinin antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiviral, nöreprotektif etkilerinin olduğu literatür bilgilerinde yer almaktadır. Özellikle serbest radikal süpürücü olarak antioksidan aktivitesi yüksektir (Karaboğa ve ark., 2017).



Şekil 2.5. *Olea europaea* (Zeytin ağacı) yaprağı

2.9.3. *Chamomilla recutita* (Mayıs Papatyası)

Chamomilla recutita (mayıs papatyası) bitkisinin flavonoidlerinin tanımlanmasına ilişkin pekçok rapor bulunmaktadır. Özellikle içeriğinde en bol bulunan apigenin flavonoidinin antioksidan özelliği bilinmektedir (Švehlíková ve ark., 2004).



Şekil 2.6. *Chamomilla recutita* (Mayıs papatyası)

2.9.4. *Cocos nucifera* (Hindistan Cevizi)

Cocos nucifera (hindistan cevizi) yüzyıllardan bu yana geleneksel olarak insanlar tarafından kullanılan bir bitki meyvesidir. Klinik çalışmalar ile cilt bozukluklarını iyileştirdiği desteklenmiştir. Cildi nemlendirir ve yatıştırır. Sitotoksitesi düşük olarak bulunmuştur. Cildi orta düzeyde UV ışınlarından koruduğu gösterilmiştir. Fototoksik özelliği olmaması ile birlikte enflamatuvarı bastırarak cilt bariyerini korur (Varma ve ark., 2019).



Şekil 2.7. *Cocos nucifera* (Hindistan cevizi)

3. MATERYAL VE METOT

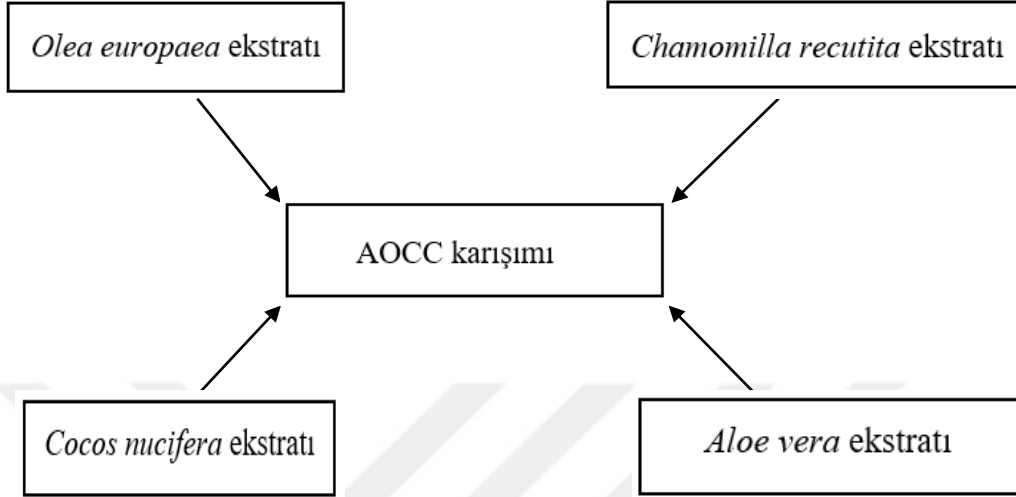
3.1. Bitki Seçimi

AOCC karışım ekstratı bitkilerinden *Aloe vera*, *Olea europaea* ve *Chamomilla recutita* bitkileri ülkemizin Akdeniz Bölgesi' nin doğu kesiminde yer alan ve Adana bölgesinde kolay yetişebilen bitkilerdendir. Bölgede *Aloe vera* ve *Olea europaea* yaprakları mevsiminde temin edildi. *Chamomilla recutita* ise kendi kendine yetişebilen bir bitki olup aynı bölgede mayıs ayında taze olarak toplandı. *Cocos nucifera* meyvesi ülkemizde yetişmediği için satışa sunulan yerlerden satın alındı.

3.2. AOCC Karışım Sprey Formunun Hazırlanması

Şekil 3.1' de çalışmada kullanılan bitki ekstraktları gösterilmiştir. *Aloe vera* yapraklarındaki jel kısım çıkartılarak basınçlı vakum altında nemi alınıp toz haline getirildi (Lachowski ve ark., 2023). *Olea europaea* ve *Chamomilla recutita* bitkileri yıkanarak gölgede oda sıcaklığında kurutulup toz haline getirildi. Foto-oksidasyondan kaçınmak ve biyoaktif molekülleri ile metabolitleri korumak adına örnekler gölgede kurutuldu (Ghacham ve ark., 2023). *Cocos nucifera* ise kabuğu soyulup beyaz kısmı rendelenerek güneş altında kurutuldu (Famutimi ve ark., 2023). Katı hale getirdiğimiz bitkiler öğütücü ile ayrı ayrı toz haline getirildi. Her bitki tozundan eşit olacak şekilde 30g ağırlığında tartılıp, her biri ayrı erlene aktarıldı. Her erlene 1500 ml etanol eklenerek ağızları parafinle sıkı bir şekilde kapatıldı ve etken maddelerin çözücüye geçmesi için 48 saat beklemeye bırakıldı. 48 saat sonunda erlendeki çözelti, süzgeç kağıdı yardımıyla süzüldü ve üstte kalan çökeltiler temiz bir erlene alındı. Bir kere daha etanolle muamele edildi. Daha sonra etanol kalmayınca kadar rotavapora koyuldu. Rotavaporun su haznesindeki ısı derecesi 47°C ayarlandı ve hızı 2. kademedeki çalıştırıldı. Farklı hazırlanan bitki ekstraktları ortak bir balon jojeye aktarıldı ve gliserin eklendi. Hazırlanan

ekstrakt koyu şişeye doldurulup, püskürtme başlığı takılarak +4 °C 'de muhafaza edildi (Kaymaz, 2018).



Şekil 3.1. AOCC karışımını oluşturan bitkiler

3.3. Deney Hayvanları

Bu çalışmanın yürütülebilmesi için Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 25.12.2023 tarih ve E-75296309-050.01.04-2400001299 sayılı karar alındı. Çalışmamızda kullanılmak üzere ortalama ağırlıkları 280-375 gram arasında olan 48 adet Wistar albino cinsi ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) temin edildi. Hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda, standart oda sıcaklığında ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), günlük bütün kafeslere yeterli ve eşit olacak şekilde yem ile su tedariki yapıldı (Wang ve ark., 2023).

3.4. Deney Grupları

Deney hayvanları rastgele olacak şekilde 4 farklı gruplara ayrıldı (n=12). Uygulama grupları tablo 3.1'de gösterildi. Grup A: Sağlıklı Kontrol (SK); Grup B: Yanık Kontrol (YK); Grup C: Gümüş Silfadiazin-Silverdin (GS) ve Grup D: Tedavi (AOCC) gruplarından oluştu (Akhoondinasab ve ark., 2015).

Tablo 3.1. İkinci derece yanık modeli için oluşturulan kontrol ve deney grupları

Kontrol ve Deney Grupları	Kullanılan Hayvan Sayısı
Grup A (Sağlıklı Kontrol = SK)	12
Grup B (Yanık Kontrol = YK)	12
Grup C (Gümüş Sülfadiazin = GS)	12
Grup D (Tedavi = AOCC)	12

3.5. Anestezi ve Analjezik Uygulamalar

Çalışmamızda intraperitoneal (i.p.) anestezi uygulandı. Anestezik ajan olarak 0.2 ml xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer-İstanbul) (5mg/kg) ve 0.8 ml ketamine hydrochloride (Ketalar, Pfizer-İstanbul) (40mg/kg) karıştırılarak tüm ratlara i.p. yolla enjeksiyon yapıldı (Şekil 3.2). Yanık sonrası kafeslerdeki 400 ml'lik suluklara metamidazol sodyum 1mg/2ml (Novalgin Sanofi-İstanbul) ampul katıldı. Deney boyunca yem ve suya serbest erişim (adlibitum) ile uygun şartlar sağlandı (Akhoondinasab ve ark., 2015).



Şekil 3.2. Deney hayvanlarına anestezi uygulaması

3.6. Deney Hayvanlarında Yanık Yaralarının Oluşturulması Aşaması

Ratlara genel anestezi altında traşlama ve yanık işlemi gerçekleştirildi. Traşlama işlemi sağ ve sol sırt bۆlgelerinde geniş bir alana yapıldı (şekil 3.3) (Zhang ve ark., 2022).



şekil.3.3. Deney hayvanlarının traşlanması

Traşlama sonrası hemen uygulama yapabilmek için metal bloklar 95°C' ye kadar termometre takibi ile ısıtılan su içerisinde birkaç dakika bekletildi (şekil 3.4). Bu şekilde ısıtılan metal bloklar anestezi altındaki hayvanlara 20 saniye sۆreyle uygulanarak sağ ve sol sırt kısmında yanıklar oluşturuldu (şekil 3.5) (Wang ve ark., 2023).



şekil 3.4. Yanık modeli oluşturulması



Şekil 3.5. İkinci derece yanık modeli görüntüsü

3.7. Deney Süreci ve Tedavi Aşaması

Deneyimizde gruplara hayvanlar rastgele yerleştirildi. Sağlıklı kontrol hayvanlarına (Grup A) traşlama dışında herhangi bir işlem yapılmadı. Yanık kontrol grubuna (Grup B) sadece yanık işlemi yapılmış olup herhangi bir tedavi uygulanmadı. Silverdin grubuna (Grup C), yara yüzeyini örtecek kadar Silverdin Krem (Gümüş Sülfadiazin Krem %1, Deva) (40gr/kg) ile muamele edildi (Şekil 3.6). Grup D hayvanlarına AOCC sprey karışımını günde 1 defa, hergün aynı saatte yara bölgelerini yeteri kadar kaplayacak şekilde 10 cm uzaklıktan püskürtüldü (Şekil 3.7) (Mehrabani ve ark., 2015). Yanık uygulamadan 12 saat sonra gerekli tedavi başlatıldı. Yanık sonrası 3. gün her gruptan rastgele olacak şekilde üçer hayvan sakrefiye edildi. Sakrefiye edilen hayvanlardan deri ve kan numuneleri alındı. Kalan grup hayvanlarına gerekli işlemler devam edildi.



Şekil 3.6. Grup C yanık sonrası 1. gün gümüş sülfadiazin uygulaması

Yanık sonrası 7. güne gelindiğinde tekrar her gruptan rastgele seçilmek üzere üçer hayvan sakrefiye edilerek diğer gruplara uyguladığımız işleme devam edildi. Sakrefiye işlemi 14. günde ve 21.günde devam edildi.



Şekil 3.7. Grup D yanık sonrası 1. gün AOCC ekstratı uygulaması

3.8. Doku ve Serum Örneklerinin Hazırlanması ve Saklanması

Yanık sonrası 3. gün seçilen hayvanlar anestezi altında kosta bölgeleri açılarak kalbin sol ventrikülüne enjektörle girilip heparinli tüplere kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar biyokimyasal analizler için -80°C dondurucuda saklandı. Ayrıca yine moleküler çalışmalar için sağ ve sol dorsal bölgeden, sağlıklı deri ile çevrili olacak şekilde yanık deri örnekleri alınarak sıvı azot ile dondurulurken diğer deri numuneleri ise histopatolojik inceleme için formalin doldurulmuş kutulara ayrı ayrı eklendi. Analiz için örnekler çalışmalar başlayıncaya kadar -80°C’ ye kaldırıldı. Aynı işlemler yanık sonrası 7., 14. ve 21. günler de tekrarlandı.

3.9. Yara Alanlarının ve İyileşme Döneminin Fotoğraflanması ve Görsel Olarak İncelenmesi

Dijital fotoğraflar 0., 3., 7., 14. ve 21. günlerde çekilmiş olup, yanık tedavisi öncesi ve sonrasında yara değişimi ile birlikte yara alanlarını kaydetmek için Image J yazılımı (NIH, ABD) kullanılarak değerlendirildi (Wang ve ark., 2023).

3.10. Homojenat Hazırlama

Homojenat işlemi için -80°C ’deki deri dokuları +4°C dereceye çıkartılıp bir gün bekletildi. Her bir dokudan 0,3 mg kesit alınarak makro parçalama işlemi gerçekleştirildi. Dokular parçalanana kadar işlem tekrarlandı. Daha sonra dokular vidalı tüplere konuldu ve üzerine 1 ml (0,1 M KH₂PO₄-10 Mm EDTA, Ph:7) içeriğindeki homojenizasyon tamponu ve çelik homojenat boncukları eklendi. Tüpler TissueLyser LT (Qiagen) homojenizatör cihazında 5 tekrar ile 3000 rpm de homojenize edildi. Santrifüjden sonra süpernatant kısımları 1.5 ml ependorflara alınarak pellet kısımları uzaklaştırıldı.

3.11. Biyokimyasal Çalışmalar

Tez kapsamında yapılan biyokimyasal çalışmalar lipid peroksidasyon tayini için malondialdehit (MDA) miktarı, antioksidan enzim tayini için süperoksitdismutaz (SOD),

total oksidan durum tayini (TOD) ve total antioksidan kapasite (TAK) testleri gerçekleştirildi. Çalışmaların analizleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Analiz sonuçları ELISA cihazında spektrofotometrik yöntem ile ölçölerek yorumlandı. Çalışmaların tümü üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi.

3.11.1. Total Oksidan Durum (TOD) Tayini

TOD tayini için Rel Assay Diagnostics firmasına ait kitler kullanıldı. Bu metod ile oksidatif kapasitesi ölçölmek istenilen serumda bulunan oksidanlar, ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyona oksitler. Ferrik iyonlar asidik ortamda, kromojen ile renkli bir kompleks oluşturular. Bu renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçölülebilmekte olup, numunede var olan toplam oksidan molekül miktarı ile orantılıdır. Değişen renk durumuna göre spektrofotometrik olarak absorbans değişimi 530 nm'de ölçölür. TOD ölçölümü hidrojen peroksit ile kalibre edilip, elde edilen veriler mikromolar hidrojen peroksit equivalent / Litre olarak verilir (Savaş, 2019).

3.11.2. Malondialdehit Ölçüm Prensibi

MDA prensib olarak lipit peroksidasyonu sonucu oluşur ve ölçölüm metodlarında temel prensip tiyobarbütirik asitin (TBA) reaksiyonu sonucunda pembe renkli bileşiğin oluşması ve bu bileşiğin 532 nm de sprektrofometrik olarak ölçölmesine dayanır (Ohkawa ve ark., 1979).

MDA Analizi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı

1. SDS Çözeltisi (% 8.1): 4.05 g SDS bir miktar saf suda çözölünür ve hacim 50 mL ye tamamlandı.
2. Asetik Asit Çözeltisi (% 20): %100' lük asetik asitten 20 mL alınır, üzeri saf su eklenerek toplam hacim 100 mL ye tamamlandı.

3. TBA Çözeltisi (% 0.9): 0.9 g TBA tartılarak bir miktar saf suda hafif ısıtılarak çözünür. Hacim 100 mL ye tamamlanır. Çalışmadan önce taze olarak hazırlandı.

4. Piridin/n-Bütanol Çözeltisi (1/15): 30 mL 1-bütanole 2 mL piridin eklendi.

Stok Standart Çözeltisi (200 µM): 1,1,3,3-tetraetoksipropandan 25 µL alınıp 500 mL saf suda bir miktar çözüldü. Seri dilüsyon ile stok standarttan 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125 ve 0 (saf su ile) µM'lık standartlar hazırlandı.

Deneyin Yapılışı ve MDA Ölçüm Yöntemleri

+4°C deki serumlar tamamen çözündükten sonra vortekslendi ve 2mL lik ependorf tüplere pipetlendi. Daha sonra ependorf tüpler tekrar vortekslenerek, 95°C de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler fazla karıştırılmadan soğutuldu. Tüplerde bulunan süpernatanlardan 500 µL alındı ve temiz ependorflara aktarıldı. Her bir tüpe pipetleme işlemi yapıldı. Pipetleme işleminden sonra tüpler vortekslendi ve 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek fazla karıştırılmadan üst kısımdan 200 µL alınıp mikropate kuyucuklarına tekrar pipetlendi. Daha sonra 532 nm de köre karşı dalga boyları okutuldu. Cihaz yazılımı olarak KC Junior kullanılarak konsantrasyon ölçümü yapıldı ve konsantrasyon ifadesi µmol/L değerinde verildi.

3.11.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçüm Prensibi

SOD enzim aktivitesinin ölçümünü, temeli ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksit radikalinin SOD enziminin ortadan kaldırılamadığı reaksiyon ortamında nitroblue tetrazolium (NBT) bileşiğinin indirgenmesi esasına dayanır (Durak ve ark., 1996).

SOD Analizi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı

İlk adım olarak Assay Reaktifi elde edildi:

1. Ksantin (0.3 mM) hazırlama: 0.00913 gr ksantine tartıp, 200 ml distile su eklendi.

2. EDTA (0.6 mM): 0.023gr EDTA tartıp üzerine 100 ml distile su ile tamamlandı.

3. Nitrobluetetrazolium (NBT) hazırlama: 0.0123 gr NBT tartıp üzerine 100 ml distile su ile tamamlayıp ağzını kapatıp karanlık şişeye aktarıldı.

4. Sodyum karbonat hazırlama (0.4M): 2.544 gr Na_2CO_3 (Sodyum Karbonat) tartıp 60 ml distile su eklendi.

5. Bovine serum hazırlama (1gr/L): 0.030 gr bovine serum albümin tartıp üzerine 30 ml distile su eklendi ve dolapta saklandı.

Tüm bu 5 çözeltiyi $+4^\circ\text{C}$ de karanlık şişede saklayıp deneye yakın karıştırarak Assay reaktifi elde edildi.

İkinci adım amonyum sülfat hazırlama $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (2M): 2.643 gr $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ tartıldı ve üzerine 10 ml distile su ekleyip çalkalandı. Karışım soğuması için buzluğa kaldırıldı.

Üçüncü adım ksantin oksidaz hazırlama: 50 μl ksantin oksidaz üzerine hazırladığımız amonyum sülfattan 600 μl alarak dilüe edildi ve amonyum sülfat soğuk olarak eklendi.

Deneyin Yapışı ve SOD Ölçüm Yöntemleri

Her kuyucuğa 10 μl ksantin oksidaz, 200 μl assay reaktifi, 10 numune ve 40 μl distile su eklendi. 25°C de 20 dk inkübe edildi. 20 dk sonra oluşan renkli kompleksin absorbansları spektrofotometrik yöntemlerle 560 nm dalga boyunda okutuldu.

3.11.4. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Tayini

TAK testi için Rel Assay Diagnostics marka kitler kullanıldı. Numunede bulunan antioksidan moleküller, koyu mavi-yeşil renkli ABTS (2-2'-Azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)) çözeltisini, renksiz olan ABTS formuna doğru değiştirdi. Numunede bulunan toplam antioksidan molekül miktarı ile renk değişimi

orantılıdır ve spektrofotometrik olarak renk yoğunluğundaki değişim ölçüldü. Değişen renk yoğunluğuna göre absorbans değişimi 660 nm’de okutuldu ve TAS ölçümü; geleneksel olarak Trolox Equivalent şeklinde isimlendirilen, E vitamini analogu olan, stabil bir antioksidan standart solusyonu tarafından kalibre edildi. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent / Litre olarak belirlendi (Savaş, 2019).

2mL lik ependorf tüplere 30 µL CAL standart ile 500 µL Reaktif 1 eklenip 30 saniye beklendi. Dalga boyu 660 nmde ilk absorbans değeri okutulup kaydedildi. Sonra aynı tüplere 75µL’lik Reaktif 2 eklenildi. 37 °C’de 5 dk bekletilerek 600nm’de ikinci kez okutuldu. İkinci absorbans değeri kaydedildi. Kaydedilen absorbans değerleri aşağıda belirtilen uygun formül ile mmol Trolox Eq/L cinsinden TAK düzeyleri hesaplandı.

Hesaplama:

$\Delta Abs = A_2 - A_1$ (absorbans değerleri arasındaki fark)

Sonuç = $[(\Delta Abs_{H_2O}) / (\Delta Abs_{Örnek})] [(\Delta Abs_{H_2O}) / (\Delta Abs_{Standart})]$

3.12. Histopatolojik İnceleme ve Dokuların Işık Mikroskobuna Hazırlanması

Histopatolojik incelemeler için deri dokuları kaset boyutlarına uygun şekilde işleme tabi tutularak kasetlere alındı. Kasetlenen dokular, doku takibine alınarak 13 saat boyunca (Tissue-Tek VIP® 6 AI Vacuum Infiltration Processor) cihazında alkol, ksilen ve parafin aşamalarından geçirildi. Doku gömme işlemi için ise en uygun kalıplar kullanıldı. 4 µm çaplı mikrotom ile alınan örnekler önce su banyosuna (30°C-45°C) tabi tutuldu. Sonra 30 dakika süreyle 80°C’de ksilen solüsyonunda bekletilerek hematoksil-eozin ile boyaması yapıldı. Analiz için Leica CV5030FullyAutomatedGlassCoverslipper (Chicago, UnitedStates) cihazı kullanılarak mikroskop ile inceleme yapıldı.

3.13. Moleküler Çalışmalar

Bu tez kapsamında bulunan moleküler çalışmalar Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Araştırma

Laboratuvarı'nda yapıldı. *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf β 1* ve *Vegf- α* gen ekspresyonları deri dokularında gen ekspresyon analiz sistemi ile değerlendirildi.

3.13.1. RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu için Eco Tech RNA izolasyon kiti kullanıldı. -20°C derecedeki dokudan 0,03 gr tartıldı. Vidalı tüplere 400 μ l Lysis Buffer, 4 μ l β -merkaptoe nol, 0.03 gr doku ve homojenat boncuyları eklendi. 4000 rpm'de homojenize edildi. Homojenize edilen dokular 13000 rpm'de 3dk santrifüj edildi. Santrifüj edilen dokuların süpernatantları başka bir tüpe aktarıldı. Daha sonra aktarılan doku kadar üzerine etanol eklendi ve 10 sn vortekslendi. Sonra kolonlu tüpe aktarılıp maksimum hızda 2dk santrifüj edildi. Santrifüjden sonra RNA tüpe tutunacağı için tüpün altındaki sıvı atıldı. Kolona tutunan RNA yı yıkamak için 400 μ l yıkama tamponu 1 eklenerek maksimum hızda 30 sn santrifüj edildi. Üzerine 500 μ l yıkama tamponu 2 eklenip maksimum hızda 30 sn santrifüj edildi. Bu adım iki kez tekrarlandı. 200 μ l yıkama tamponu eklenerek maksimum hızda 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra kolon 1.5 ml lik temiz bir tüpe alınarak 50 μ l Elüsyon Buffer eklendi. 1 dk oda sıcaklığında inkübe edilip maksimum hızda 30 sn santrifüj edildi. Nanodrop ile ölçüm yapıldı.

3.13.2. cDNA Sentezi

cDNA sentezi için iScript cDNA Synthesis Bio-Rad deney kiti kullanıldı. Bunun için PCR tüpünün içerisine;

4 μ l 5x iScript Reaksiyon miks

1 μ l iScript Ters transkriptaz

3 μ l RNA kalıbı

12 μ l Nükleazsız su

Şeklinde eklendi. Toplam hacim 20 μ l olarak tamamlandı. Sonra PCR tüpleri SensoQuest Thermal Cycler cihazına yüklendi. Sıcaklık ve süreleri olarak;

25°C 'de 5 dakika

46°C'de 20 dakika

95°C'de 1 dakika

4°C'de ∞ olacak şekilde ayarlandı.

3.13.3. Genlerin Reeltime pCR ile Gen Ekspresyon Seviyesinin Belirlenmesi

Çalışma kapsamında Gapdh (Gliseraldehit 3-Fosfat Dehidrogenaz) housekeeping gen kullanıldı. Sentebiolab Biokim firmasından satın alınan *Tnf-α*, *Il-6*, *Tgf-β1*, *Vegf-α* ve housekeeping gen olarak Gapdh primerleri kullanıldı ve Real-time PCR (Bio-Rad) kiti ile gerçekleştirildi. İlk olarak gerekli olan Master mix oluşturuldu ve her tüp içerisine 18 µl kadar ilave edildi. Master mix eklenen tüplere cDNA numuneleri 2'şer µl eklenerek örnekler hazırlandı. Daha sonra hazırlanan örnekler Rotor-Gene PCR cihazına yüklendi ve döngüleri ayarlandı. Real Time PCR döngüsü;

50c'de 2 dk 1 döngü

95c'de 30 sn 1 döngü

95C'de 5 sn

60C'de 30 sn 40 döngü

72C'de 20 sn olarak ayarlandı.

Bu işlemin tüm adımları herbir gen için ayrı ayrı uygulanarak sonuçlar analiz edildi.

3.14. İstatistiksel Analiz

Analiz verilerinin istatistiksel değerlendirmesi için elde edilen verilere ait varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Grupların ortalamaları arasındaki farkları göstermek için Duncan testi kullanıldı. Kantitatif olarak gerçek zamanlı PCR sonuçları için istatistiksel analizinde GraphPadPrismversion10 kullanıldı. Verilerin ortalaması $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. p değerleri eleştirilmemiş t-testi kullanılarak belirlendi. Anlamlılık düzeyi ise **** $p < 0.0001$ çok önemli, *** $p < 0.0001$ çok önemli, ** $p < 0.0001$ önemli ve $p > 0.0001$ önemsiz olarak değerlendirildi.



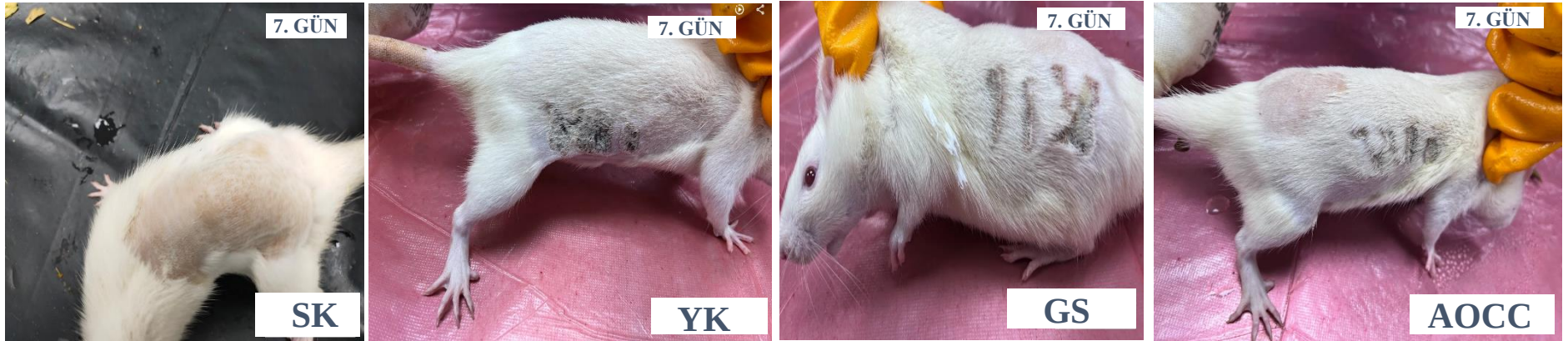
4.BULGULAR

4.1. Yara Boyutlarının Görsel Olarak Değerlendirilmesi

Yara boyutu ve iyileşme hızı takibi için 3, 7, 14 ve 21. günlerde yanık bölgesi fotoğraflanarak farklı grupların aynı gün içerisindeki yaraları karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.1 – 4.4’te gösterildi. Deneysel sürecin 3. gününde tüm uygulama grupları birbirine benzer nitelikteydi. Görsel olarak aralarında belirgin bir fark gözlenmedi (Şekil 4.1). Deneyin 7. gününde YK grubuna kıyasla diğer uygulama gruplarında yara boyutunda küçülmeler ve daha belirgin yara alanları izlendi. AOCC grubundaki yara görseli, yanık tedavisinde çok kullanılan GS grubu ile aynı iyileşme etkisi gösterdi (Şekil 4.2). Uygulamaların 14. gününde ise yine YK grubuna kıyasla özellikle AOCC grubunda, yara boyutunun küçüldüğü ve tüylenmelerinde daha hızlı olduğu görüldü. AOCC deki yara iyileşmesinin GS grubuna göre de daha hızlı olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3). Son olarak deneyin son günü olan 21. günde AOCC grubundaki deney hayvanlarında deri epitelizasyonunun tamamen gerçekleştiği ve yara yerinin tamamen kapandığı görüldü. Benzer durum GS grubunda yer alan deney hayvanlarında da tespit edilmişken YK grubu canlılarında yaranın henüz kapanmadığı belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.1. 3. gün yanık yara boyutlarının karşılaştırılması



Şekil 4.2. 7. gün yanık yara boyutlarının karşılaştırılması



Şekil 4.3. 14. gün yanık yara boyutunun karşılaştırılması



Şekil 4.4. 21. Gün yanık yara boyutunun karşılaştırılması

4.2.Biyokimyasal Analizler

4.2.1.Oksidatif Stres Belirteçleri

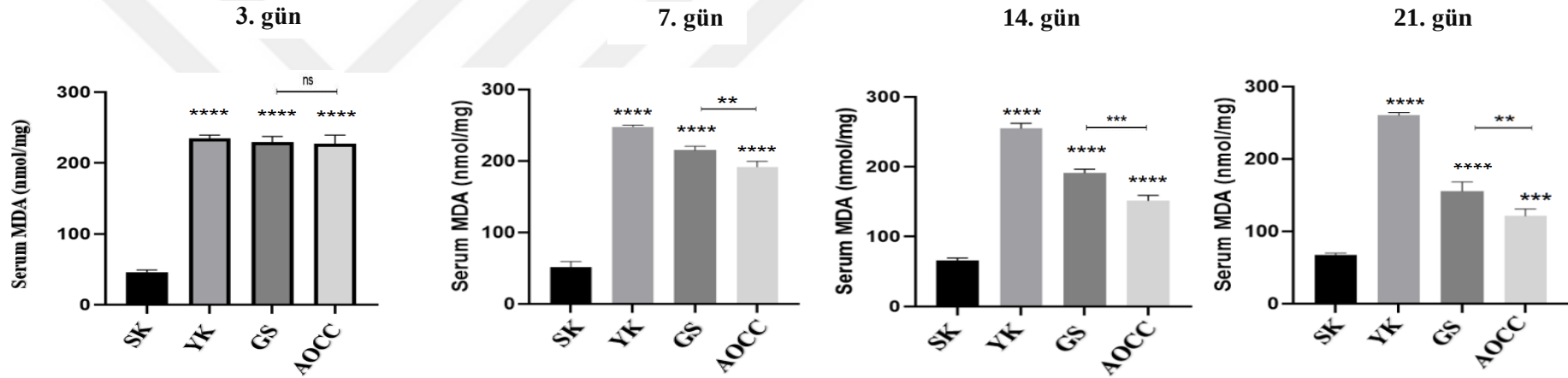
Çalışmamızda uygulama gruplarından elde edilen serum örneklerindeki oksidatif stres belirteçlerine (MDA, SOD, TAK ve TOD) ait sonuçlar Tablo 4.1 – Tablo 4.4’te ve Şekil 4.5 – Şekil 4.12’de verildi.

4.2.1.1. Malondialdehit

Serum örneklerinden elde edilen MDA değerleri incelendiğinde SK grubunda 3., 7., 14. ve 21. günlerde MDA düzeyinin hafif bir şekilde arttığı görüldü. Ancak bu artış istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.0001$). YK grubundaki MDA düzeyleri incelendiğinde SK grubuna göre MDA değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede bir artış gösterdiği bulundu ($p<0.0001$). Bu artışın SK grubu MDA değerlerine göre yaklaşık olarak 5 katı bulduğu gözlemlendi. YK grubunun günlük olarak değişen MDA düzeylerinde ise kendi aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı görüldü ($p>0.0001$). GS grubunda ve AOCC gruplarındaki MDA sonuçları ise 3. günden itibaren 21. güne kadar istatistiksel olarak önemli düzeyde bir azalış sergiledi ($p<0.001$). Bu azalış AOCC tedavi gruplarında çok daha barizdi (Tablo 4.1 ve Şekil 4.5, Şekil 4.6).

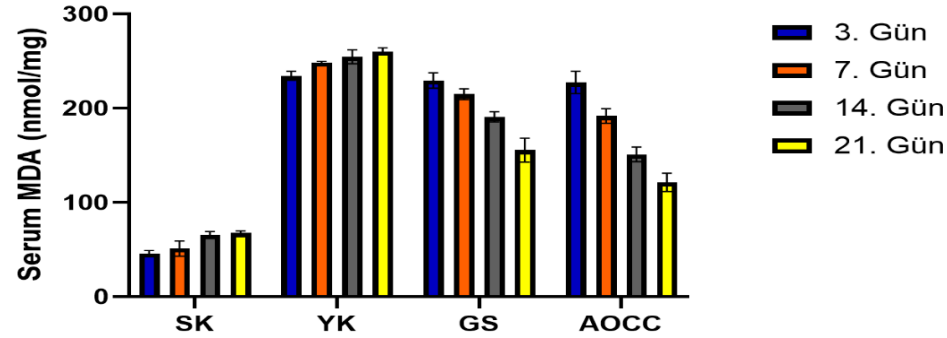
Tablo 4.1. Grup ortalama verilerine ait MDA değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün(nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	46.171 $\pm$ 3.04	51.351 $\pm$ 8.10	65.540 $\pm$ 3.76	67.792 $\pm$ 2.06
YK	234.684 $\pm$ 4.79	247.972 $\pm$ 2.02	254.729 $\pm$ 7.30	260.360 $\pm$ 3.72
GS	229.504 $\pm$ 8.11	215.089 $\pm$ 5.62	190.990 $\pm$ 5.41	155.630 $\pm$ 12.84
AOCC	227.477 $\pm$ 11.90	191.891 $\pm$ 7.67	151.126 $\pm$ 7.83	121.396 $\pm$ 9.77



Şekil 4.5. Uygulama gruplarında analiz edilen MDA seviyesi sütun grafiği.

$p < 0.001$ anlamlı ve $p > 0.001$ anlamsız olarak değerlendirildi. **** en yüksek derece, * en düşük derece anlamlılık olarak gösterildi.



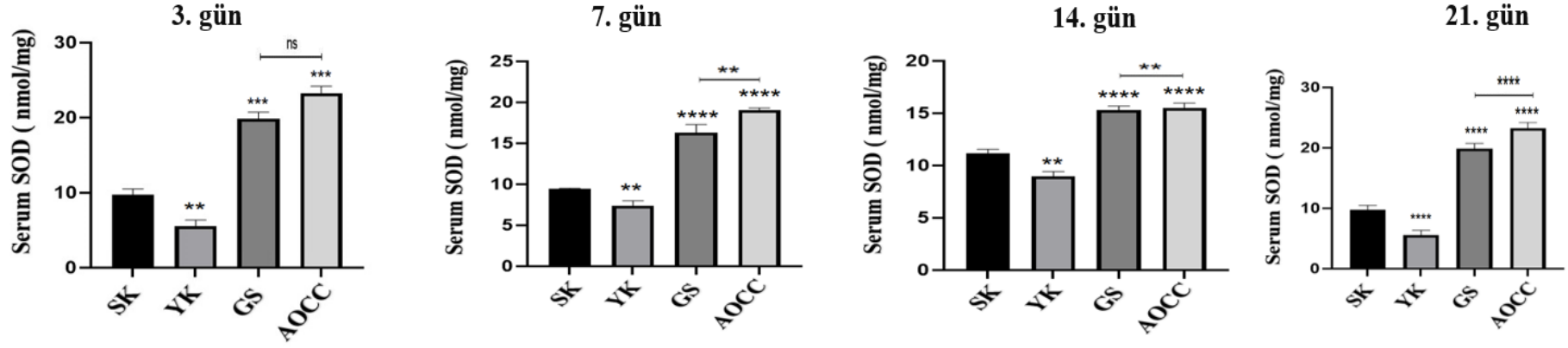
Şekil 4.6. Gruplarda ortalama MDA değerinin 21 günlük değişim grafiği

4.2.2.2. Süperoksit Dismutaz

Serum örneklerinden elde edilen SOD değerleri incelendiğinde SK grubunda 3., 7., 14. ve 21. günlerde SOD seviyesinde hafif bir azalış görüldü ve bu durum 7. günde daha belirgindi. Ancak bu azalış istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0.0001$). YK grubundaki SOD düzeylerine bakıldığında SK grubuna göre SOD değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede bir azalış gösterdiği görüldü ($p < 0.0001$). YK grubunun günlük SOD değerinde de istatistiksel olarak önemli azalışlar tespit edildi ($p < 0.0001$). Ancak bunun tersine GS ve AOCC grubundaki SOD miktarındaki artışlar 3. gün itibari ile 7., 14., 21. günlerde oldukça fazla gözlemlendi ($p < 0.0001$). GS grubu SOD değerlerindeki artışa kıyasla AOCC grubunda artış çok daha yüksek rapor edildi. Ayrıca AOCC grubundaki bu artışın SK grubu SOD değerlerine kıyasla yaklaşık 3 katı olduğu gözlemlendi (Tablo 4.2 ve Şekil 4.7, Şekil 4.8).

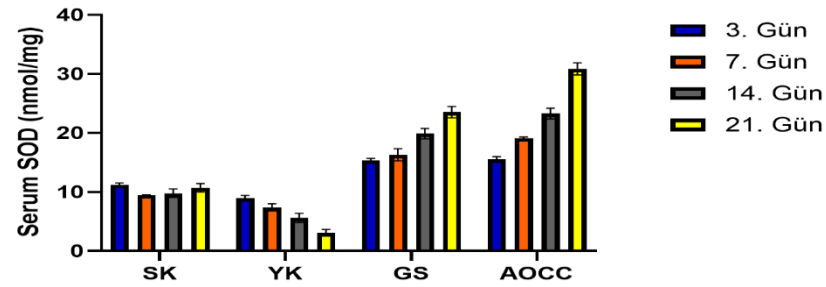
Tablo 4.2. Grup ortalama verilerine ait SOD seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün (nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	11.166 $\pm$ 3.93	9.466 $\pm$ 6.46	9.792 $\pm$ 7.17	10.694 $\pm$ 7.17
YK	8.976 $\pm$ 4.52	7.387 $\pm$ 6.08	5.583 $\pm$ 7.87	3.092 $\pm$ 5.61
GS	15.332 $\pm$ 3.64	16.299 $\pm$ 10.02	19.885 $\pm$ 8.57	23.501 $\pm$ 9.66
AOCC	15.525 $\pm$ 4.55	19.069 $\pm$ 2.57	23.278 $\pm$ 9.04	30.837 $\pm$ 10.33



Şekil 4.7. Uygulama gruplarında analiz edilen SOD seviyesi sütun grafiği.

$p < 0.001$ anlamı ve $p > 0.001$ anlamsız olarak değerlendirildi. **** en yüksek derece, * en düşük derece anlamlılık olarak gösterildi.



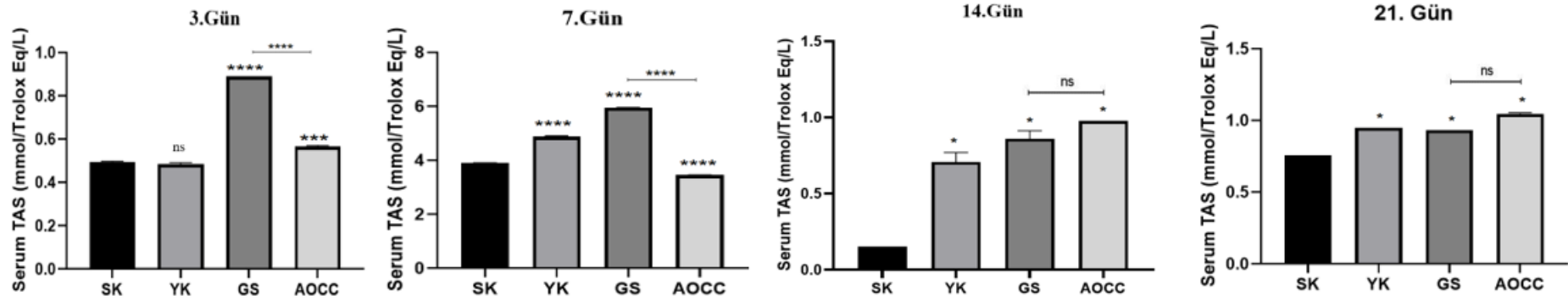
Şekil 4.8. Gruplarda ortalama SOD değerinin 21 günlük değişim grafiği

4.2.2.3. Total Antioksidan Kapasitesi

Tablo 4.3. Grup ortalama verilerine ait TAK seviye değerleri (mmol/TroloxEq/L) (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

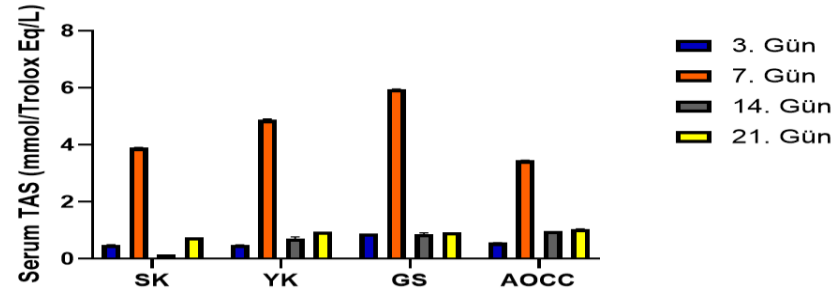
Gruplar	3.Gün	7.Gün	14.Gün	21.Gün
SK	0.493 $\pm$ 0.003	3.905 $\pm$ 0.005	0.153 $\pm$ 0	0.759 $\pm$ 0
YK	0.483 $\pm$ 0.004	4.875 $\pm$ 0.025	0.708 $\pm$ 0.043	0.948 $\pm$ 0
GS	0.890 $\pm$ 0	5.955 $\pm$ 0.005	0.816 $\pm$ 0.036	0.934 $\pm$ 0
AOCC	0.565 $\pm$ 0	3.455 $\pm$ 0.005	0.978 $\pm$ 0	1.047 $\pm$ 0.003

Tüm gruplara ait toplam antioksidan kapasitenin belirteci olan TAK sonuçları Tablo 4.3, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da gösterildi. 3. gün gruplarına bakıldığında, YK grubunda artış olmazken en belirgin artış GS grubunda (0.890 $\pm$ 0 mmol/Trolox Eq/L) görüldü. GS grubu 3. ve 7. günlerde gruplar arası en yüksek değere sahipti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p>0.0001). Ardından yükselişe sahip diğer grup ise AOCC grubu olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p>0.0001). 7. güne bakıldığında tüm gruplarda farklı oranlarda total antioksidan seviyesi yükselmeye devam etti. Gruplar arası yükselme oranlarına bakıldığında 7. günde 10 kat artış yaparak en anlamlı yükseliş YK grubunda gerçekleşti (p>0.0001). GS ve AOCC grubunda ise yaklaşık 6 katı bir yükselme rapor edildi ve gruplar arası en yüksek seviye GS grubunda görüldü (5.955 $\pm$ 0.005 mmol/Trolox Eq/L). 14. gün TAK değerleri incelendiğinde genel olarak düşüş hakimdi. Grup içinde en fazla düşüş seviyesi YK grubunda izlenirken (0.708 $\pm$ 0.043 mmol/Trolox Eq/L), en az düşüş seviyesi AOCC grubunda izlendi (0.978 $\pm$ 0 mmol/Trolox Eq/L). 21. günlerde elde edilen sonuçlara göre ise gruplar hafif yükselme eğilimi gösterdi. En fazla yükseliş iki katı olarak tedavi grubumuz olan AOCC grubunda rapor edildi (1.047 $\pm$ 0.003 mmol/Trolox Eq/L).



Şekil 4.9. Uygulama gruplarında analiz edilen TAK seviyesi sütun grafiği.

$p < 0.001$ anlamlı ve $p > 0.001$ anlamsız olarak değerlendirildi. **** en yüksek derece, * en düşük derece anlamlılık olarak gösterildi.



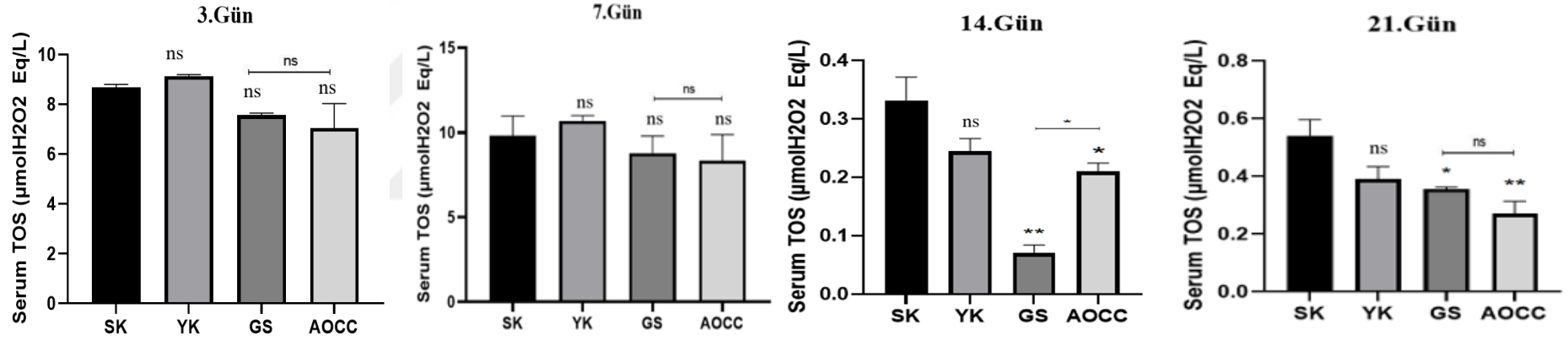
Şekil 4.10. Gruplarda ortalama TAK değerinin 21 günlük değişim grafiği

4.2.2.4. Total Oksidan Durum

Tüm gruplara ait toplam oksidan kapasitenin belirteci olan TOD sonuçları Tablo 4.4, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de gösterildi. Gruplarına bakıldığında, YK grubunda artış en yüksekti (9.148 ± 0.040 mmol/Trolox Eq/L). GS ve AOCC grubundaki değerler birbirine yakındı. 7. günde tüm gruplarda artış gözlemlendi. En belirgin artış YK grubunda gelişti. GS ve AOCC seviyesindeki yükseliş değerleri birbirine yakın değer olarak izlendi. Bu yükseliş 14. günde hızla düşüşe geçti. Tüm gruplar sıfıra yakın değerlere ulaşırken, gruplar arasında en fazla düşüş GS grubunda gözlemlendi (0.070 ± 0.009 mmol/Trolox Eq/L). AOCC ve YK grubundaki düşüş değerleri SK grubuna yakındı. 21. günde tüm gruplarda total oksidan seviyesinde hafif yükselmeler gözlemlendi. 21. günde 14. güne kıyasla en belirgin yükselme GS grubunda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). En fazla yükselme değerini ise SK grubunda gözlemlendi (0.540 ± 0.039 mmol/Trolox Eq/L). AOCC grubundaki düşüş grup içerisinde en fazla düşüş olarak izlendi ve anlamlı olarak değerlendirildi. ($p < 0.0001$) (0.270 ± 0.030 mmol/Trolox Eq/L).

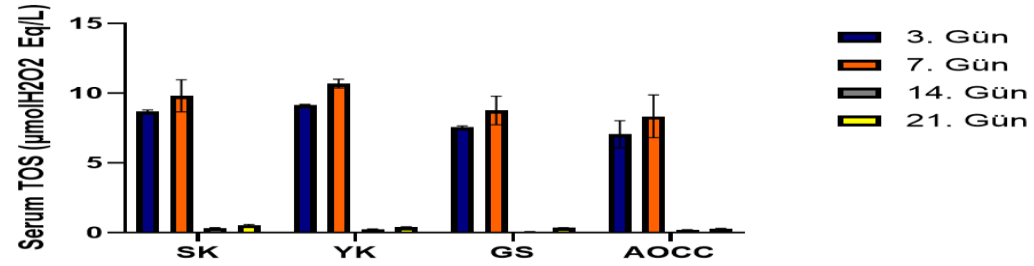
Tablo 4.4. Grup ortalama verilerine ait TOD seviye değerleri ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Eq/L) (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün	7.Gün	14.Gün	21.Gün
SK	8.684 ± 0.084	9.819 ± 0.813	0.332 ± 0.028	0.540 ± 0.039
YK	9.148 ± 0.040	10.690 ± 0.219	0.244 ± 0.016	0.390 ± 0.030
GS	7.567 ± 0.060	8.768 ± 0.720	0.070 ± 0.009	0.355 ± 0.005
AOCC	7.057 ± 0.690	8.348 ± 1.081	0.210 ± 0.010	0.270 ± 0.030



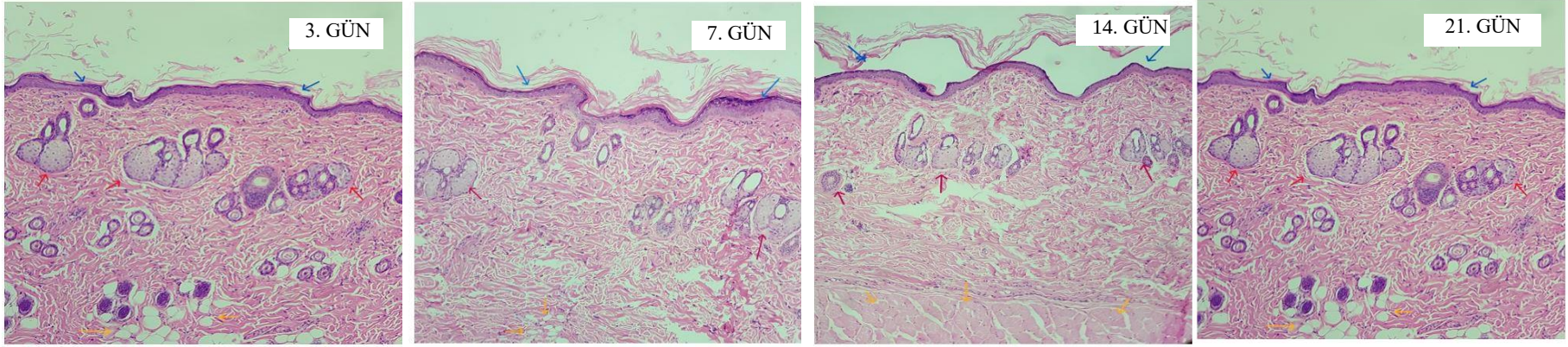
Şekil 4.11. Uygulama gruplarında analiz edilen TOD seviyesi sütun grafiği.

Sonuçlar $p < 0.001$ anlamı, $p > 0.001$ (ns) anlamsız olarak ve **** en yüksek derecede, * en düşük derecede anlamlılık olarak analiz edildi.



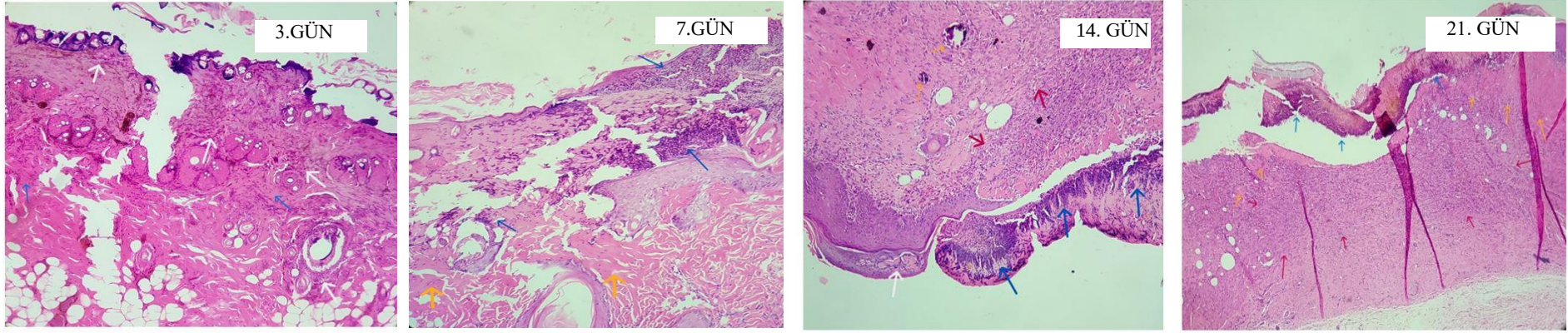
Şekil 4.12. Gruplarında ortalama TOD değerinin 21 günlük değişim grafiği

4.3. Doku Örnekleri İçin Histopatolojik Bulgular



Şekil 4.13. SK grubuna ait histopatolojik görüntüler

Epidermis (mavi ok), dermal alanda deri ekleri (kıl folikülleri-kırmızı ok), subkutan yağ doku (sarı ok). Şekil 4.13'te ki histopatolojik görüntülerde SK grubuna ait fizyolojik olan cilt ve cilt altı dokusuna ait görüntülerdir. Dermal alanda deri ekleri ve daha derin kısmında ise yağ dokusu görüntüsü vardır. 21 gün boyunca herhangi anormal bir cilt yapısı izlenmemiştir.

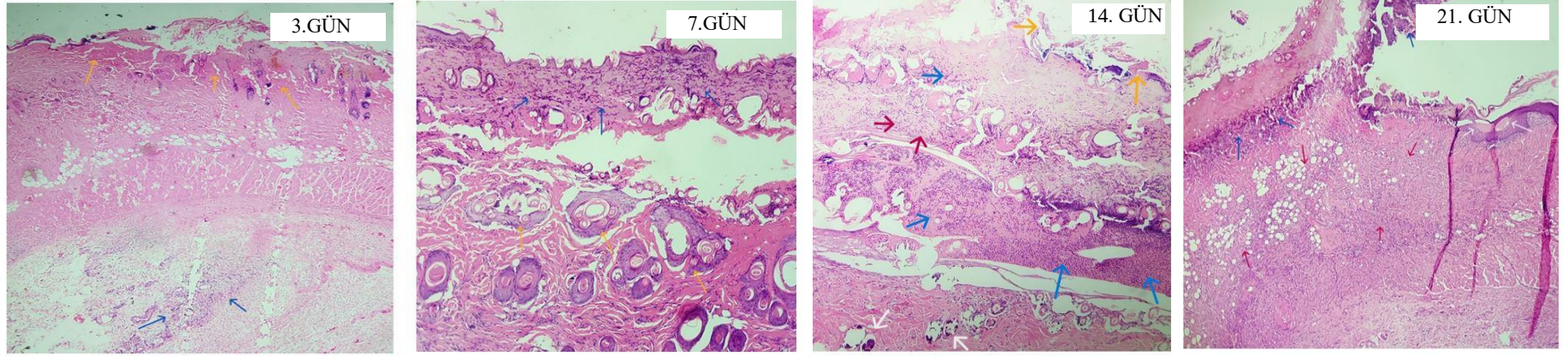


Şekil 4.14. YK grubuna ait histopatolojik değerlendirme

3. gün: Hipereozinofili (mavi ok), inflamatuvar infiltrat (beyaz ok). **7. gün:** İnflamatuvar infiltrat (mavi ok), hipereozinofili (sarı ok). **14. gün:** İntraepidermal vezikül yapıları (beyaz ok), nötrofilik infiltrat (mavi ok), fibroblastik aktivasyon (kırmızı), kalsifikasyon (sarı ok). **21.gün:** Yüzeyde nötrofilik infiltrasyon devamlılığı (mavi ok) mevcut, yoğun fibroblastik aktivasyon (kırmızı ok) arasında yer yer kollojenizasyon (sarı ok) alanları izlenmektedir.

Şekil 4.14'teki histopatolojik görüntülerde YK grubunun kendi grup içindeki iyileşme süreci izlenmiştir. 3. günde epidermiste kayıp ve dermiş tabakasında hasar hipereozinifili ve inflamatuvar infiltrat izlenmiştir. 7. günde nötrofillerin çok yoğun olduğu inflamatuvar infiltrat ve hipereozinofili izlenmiştir. 14. günde epidermiste intraepidermal veziküler yapıların görünmesi ile birlikte yüzey epitel rejenerasyonu ve

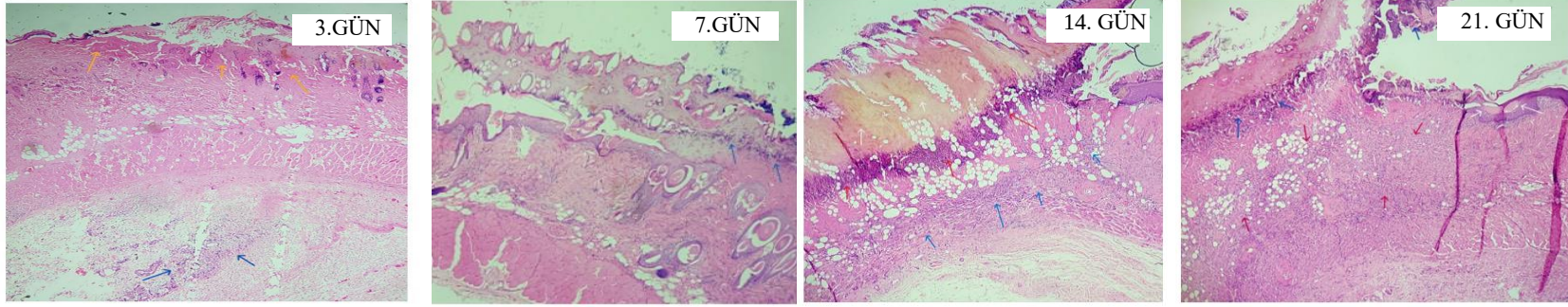
keratinizasyon oluşumu yoktur. Bu süreçte baskın nitelikte nötrofilik infiltrat devam etmektedir. Fibroblast aktivasyonu başlamış olup yer yer kalsifikasyonlar oluşmuştur.



Şekil 4.15. GS grubuna ait histopatolojik değerlendirme

3. gün: Hipereozinofili (sarı ok), inflamatuvar infiltrat (mavi ok). **7. gün:** İnflamatuvar infiltrat (mavi ok), dermiste kıl folikülleri (sarı ok). **14. gün:** Epitel rejenerasyonu ve keratinizasyonu (sarı ok), İnflamasyon (mavi ok), fibroblastlar (kırmızı ok), kalsifikasyonlar (beyaz ok). **21. gün:** Yüzeyde nötrofilik infiltrasyon (mavi ok) devamlılığı mevcut. Yanık alanı bitişiğinde intraepidermal vezikül (beyaz ok) yapısı izlenmektedir. Fibroblastik aktivite yoğun bir şekilde (kırmızı ok) görülmektedir.

3. gün GS gruplarında epidermiste kayıplar yanıklı tüm dokularda olduğu gibi burada da gözlenmiştir. Hipereozinofili, dermal alanda görülürken, derin dermiş tabakasında inflamatuvar infiltrat da görülmüştür. Ayrıca inflamasyon bugünde az miktarda izlenmiştir. 7. günde nötrofiller yoğun olup inflamatuvar alanları ve kıl foliküllerine ait deri ekleride görülmüştür. 14. günde epitel rejenerasyon ve keratinizasyon oluşumları başlamıştır. İnflamasyon derin dermiste dahil olmak üzere devamlılığını devam ettirmektedir.



Şekil 4.16. AOCC grubuna ait histopatolojik değerlendirme

3. gün: Hipereozinofili (sarı ok), inflamatuvar infiltrat (mavi ok). **7. gün:** İntraepidermal vezikül yapıları (beyaz ok). Yer yer inflamatuvar infiltrat devamlılığı mevcut (mavi ok). **14. gün:** Yüzeyde krut yapısı (beyaz ok), altında devam eden inflamasyon (kırmızı ok) ve dermal alanda yoğun fibroblastik aktivasyon (mavi ok) izlenmektedir. **21. gün:** Yüzeyde nötrofilik infiltrasyon (mavi ok) devamlılığı mevcut. Yanık alanı bitişğinde intraepidermal vezikül (beyaz ok) yapısı izlenmektedir.

Fibroblastik aktivite yoğun bir şekilde (kırmızı ok) göze çarpmaktadır. Gruplarda yanık kaynaklı epidermis ve dermis tabakaları önemli derecede etkilenmişti ve hepsinde az ya da yoğun şekilde, hipereozinofili, koagülatif nekroz ve ödemleşme görüldü. Özellikle 3. gün değerlendirmesinde yanık kontrol grubunda ödemleşme en fazla görülürken, GS ve AOCC grubunda koagülatif nekroz en çok gözlenen gruptu.

7. günde dereceleri değişken olmasına rağmen her grupta nötrofiller ilk bugünde gözlenmiştir. Epitel rejenerasyon henüz hiçbir grupta başlamamıştı. Hipereozinofili az derecede varlığını sürdürmektedir. Ayrıca tüm gruplarda yanık yeri yakınında epidermis tabakasında veziküller görülmüştür. Ödem hiçbir grupta tamamen kaybolmasada GS ve AOCC tedavi gruplarında fibroblast aktivitesi başlamış ve inflamatuvar süreci gerilemeye başlamıştı.

14. günde GS ve AOCC tedavi gruplarında epidermiste epitelizasyon ve yer yer keratinizasyon aktivitesi izlendi. Ayrıca GS ve AOCC gruplarında kollojenizasyon alanları da görülmüştür. Yine tüm vakalarda YK grubunda yoğun olmak üzere inflamatuvar hücrelerin varlığı izlendi. Ödem az olmakla birlikte düşük seviyede olsada nekroz ve hipereozinofili tamamen gruplarda kaybolmuştur.

4.4. Real-Time PCR (q-RT PCR) Kullanılarak Elde Edilen Genlerin Ekspresyon İfadeleri

Çalışmamızda AOCC etanollü ekstrat karışımının yanık dokusunda iyileştirici etkilerini gözlemlemek için *Il-6*, *Tgf1-β*, *Tnf- α* ve *Vegf* gen ekspresyon seviyeleri Reel-time PCR yöntemi kullanılarak 3., 7., 14. ve 21. günlerde ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.5-Tablo 4.8 ve Şekil 4.16-Şekil 4.21’de görülmektedir.

Il-6 gen seviyeleri SK grubunda 21 gün boyunca herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. YK grubunda bu değer istatistiksel olarak önemli derecede artış sergiledi ($p<0,001$). En fazla artış 14. günde görüldü ve 21. günde en düşük seviyesine indi ancak gruplar arası en yüksek değerlerdeydi (1.135 ± 0.020). GS grubunda 21 gün boyunca düşüş

gözlendi ve gruplar arası en düşük seviyede ölçüldü (0.906 ± 0.044). AOCC gruplarında azalan *Il-6* gen seviyeleri daha sonraları da azalarak devam edip SK seviyelerine yaklaştı.

Tablo 4.5. Grup ortalama verilerine ait *Il-6* gen seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün (nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	0.603 ± 0.008	0.756 ± 0.038	0.830 ± 0.021	0.940 ± 0
YK	1.360 ± 0.080	1.246 ± 0.026	1.810 ± 0.035	1.135 ± 0.020
GS	1.190 ± 0.024	1.086 ± 0.021	0.793 ± 0.031	0.906 ± 0.044
AOCC	1.060 ± 0.021	1.013 ± 0.010	1.008 ± 0.001	1.016 ± 0.005

Tgf- β 1 gen düzeylerine bakıldığında 21 gün boyunca tüm gün gruplarında YK gen düzeyleri en yüksek seviyede idi (1.356 ± 0.049). GS gruplarında ise düşüş gözlemlendi. Bu düşüş 21. günün sonunda gruplar arası en düşük seviyeye ulaştı (0.736 ± 0.040). AOCC gruplarında *Tgf- β 1* gen düzeylerinin ılımlı olarak artışa geçtiği tespit edildi. Bu artış 21. günün sonunda SK grubuna yaklaşık değer aldı (1.023 ± 0.008).

Tablo 4.6. Grup ortalama verilerine ait *Tgf1- β* seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün (nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	0.536 ± 0.087	0.416 ± 0.061	0.713 ± 0.069	1.013 ± 0.040
YK	1.303 ± 0.091	0.920 ± 0.086	1.156 ± 0.020	1.356 ± 0.049
GS	1.210 ± 0.040	1.053 ± 0.024	0.830 ± 0.069	0.736 ± 0.040
AOCC	0.948 ± 0.040	1.213 ± 0.082	1.150 ± 0.040	1.023 ± 0.008

3. gün YK grubunda *Tnf- α* geni diğer gruplara göre 2 kat artış göstermiştir. 7. günden sonra azalmaya başladı ve 21. günün sonunda YK grubu 3. gün seviyelerinin yarısına kadar düştüğü gözlemlendi. Fakat bu düşüş sonrasında gruplar arası en yüksek

seviyede izlendi (1.166 ± 0.036). GS grubunda 7. günde azalışa geçse de 14. günde artmaya başladı ve 21. günde gruplar arası en düşük seviyede gözlemlendi (0.886 ± 0.074). AOCC gruplarında benzer durum olarak *Tnf- α* gen seviyeleri 7. günde azalmaya başladı. 14. günde tekrar artmaya başlayan gen seviyeleri 21. günün sonunda düşerek SK grubuna yakın seviyede rapor edildi.

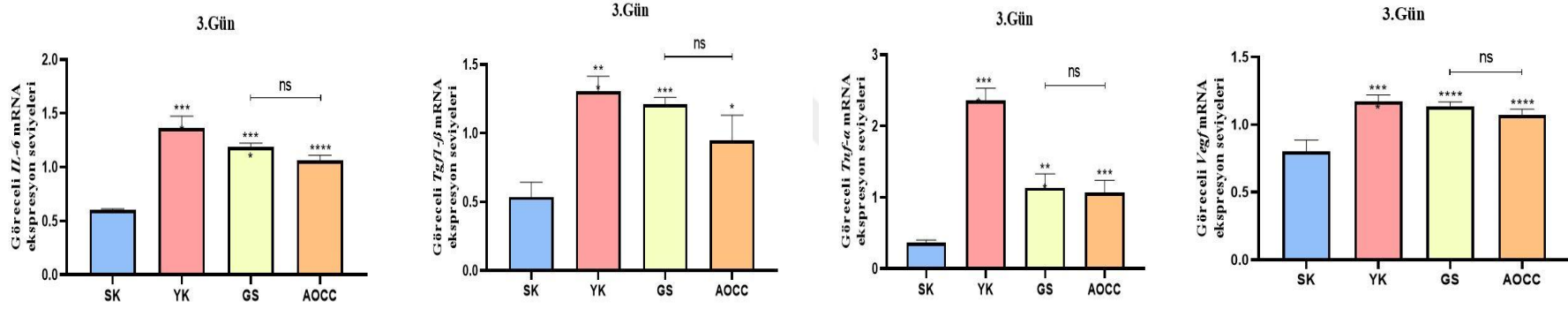
Tablo 4.7. Grup ortalama verilerine ait *Tnf- α* seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün (nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	0.360 ± 0.030	0.560 ± 0.050	0.780 ± 0.048	0.903 ± 0.069
YK	2.360 ± 0.139	1.450 ± 0.086	1.603 ± 0.036	1.166 ± 0.036
GS	1.136 ± 0.159	0.733 ± 0.089	0.846 ± 0.106	0.886 ± 0.074
AOCC	1.068 ± 0.002	0.970 ± 0.016	1.002 ± 0.003	0.988 ± 0.020

Vegf gen düzeyleri incelendiğinde YK grubunda iniş çıkışlar gözlenirse de 21. günün sonunda gruplar arası en yüksek seviyede gözlemlendi (1.206 ± 0.036). GS ve AOCC gruplarındaki gen seviyelerine bakıldığında ilk önce bir artış sonrasında ise azalış tablosu izlendi. 21. günde GS ve AOCC grupları ılımlı düşüşe geçtiği görüldü. 21. günün sonunda AOCC grubu, GS grubundan daha düşük seviyelere inerek SK grubuna en yakın grup olduğu izlendi.

Tablo 4.8. Grup ortalama verilerine ait *Vegf* seviye değerleri (Ortalama $\pm$ SD, n=4)

Gruplar	3.Gün (nmol/mg)	7.Gün(nmol/mg)	14.Gün(nmol/mg)	21.Gün(nmol/mg)
SK	0.800 ± 0.0	0.560 ± 0.032	0.730 ± 0.024	0.89 ± 0.072
YK	1.170 ± 0.04	1.306 ± 0.073	0.980 ± 0.016	1.206 ± 0.036
GS	1.133 ± 0.028	1.353 ± 0.069	1.680 ± 0.048	1.060 ± 0.058
AOCC	1.070 ± 0.016	1.478 ± 0.008	1.250 ± 0.057	1.048 ± 0.016



Şekil 4.16. Uygulama gruplarında analiz edilen 3.gün gen ekspresyon seviyeleri.

Sonuçlar $p < 0.001$ anlamlı, $p > 0.001$ (ns) anlamsız olarak ve **** en yüksek derecede, * en düşük derecede anlamlılık olarak analiz edildi.

Farklı gruplarda 3. gün gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde, *IL-6 gen seviyesi* en düşük değer olarak AOCC grubunda görülmektedir.

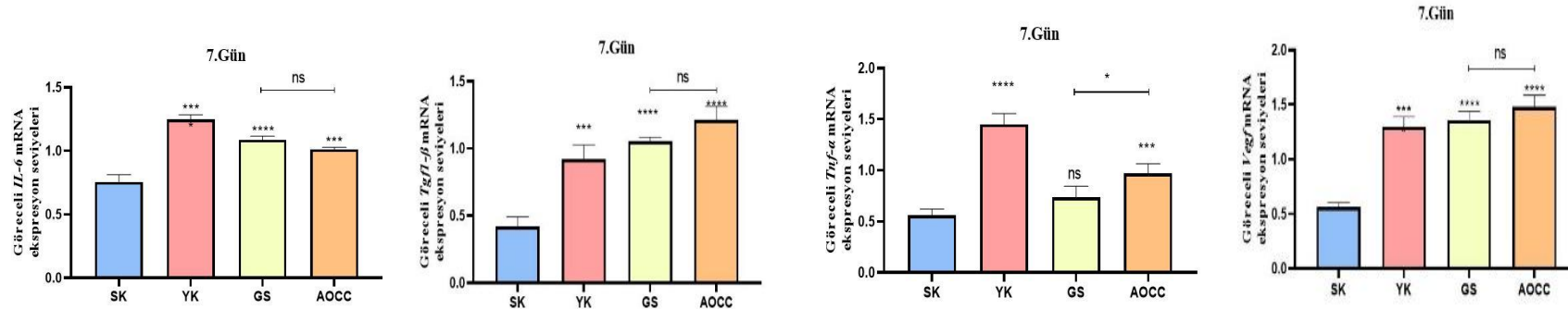
Bu değer GS grubu ile kıyaslandığında anlamsız iken (ns) diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak en yüksek derecede anlamlı görülmüştür (**** $p < 0.0001$). YK ve GS gruplarındaki gen seviyelerindeki düşüşler ise gruplar içinde anlamlı kabul edilmiştir (*** $p < 0.0001$).

3. gün *Tgf1-β* gen seviyelerine bakıldığında, GS seviyesindeki yükselme grup içerisinde en anlamlı yükselme olarak test edilmiştir (*** $p < 0.0001$).

YK grubundaki gen seviyeleri de anlamlı olarak değerlendirilmiştir (** $p < 0.0001$). Grup içerisinde en düşük anlamlı olan grup AOCC grubudur (* $p < 0.001$)

Tnf-α gen seviyelerine 3. gün değerlendirmesine bakıldığında, YK ve AOCC grubundaki yükselme seviyeleri grup içinde en yüksek anlamlı olarak değerlendirildi (** $p < 0.0001$). GS grubundaki yükselme seviyeleri grup içinde daha düşük anlamlı olarak değerlendirildi (** $p < 0.0001$). AOCC grubu ile GS *Tnf-α* gen sevipleri kıyaslandığında ise aralarında belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.0001$).

3. gün içerisinde incelediğimiz *Vegf* gen seviyelerine baktığımızda, grup içerisinde GS ve AOCC gruplarındaki yükseliş anlamlı olarak görüldü (** $p < 0.0001$). GS ve AOCC gruplarını arasındaki yükseliş yorumlandığında aralarında herhangi bir fark gözlemlenmedi ($p > 0.0001$). YK grubundaki gen artışı anlamlı bulunurken diğer gruplara göre daha düşük değerde yorumlandı (** $p < 0.0001$).



Şekil 4.17. Uygulama gruplarında analiz edilen 7.gün gen ekspresyon seviyeleri.

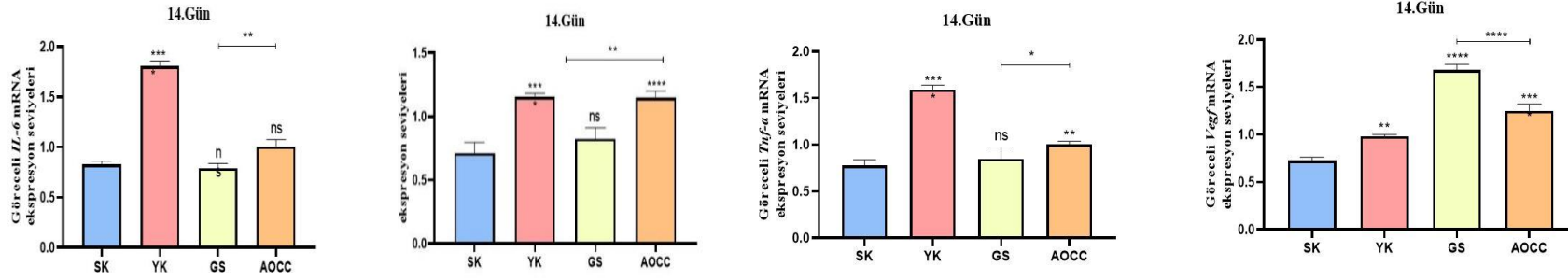
Sonuçlar $p < 0.001$ anlamı, $p > 0.001$ (ns) anlamsız olarak ve **** en yüksek derecede, * en düşük derecede anlamlılık olarak analiz edildi.

7. gün *Il-6* gen seviyelerine bakıldığında grup içerisindeki en düşük değer AOCC grubuna aittir ($***p<0.0001$). AOCC grubuna ait veriler ile GS grubundaki gen verileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.0001$). Grup içerisindeki YK değerleri en yüksek seviyelere ulaştı ($***p<0.0001$).

7. gün *Tgf1- β* gen düzeyleri incelendiğinde en yüksek ve en anlamlı sonuçlar AOCC grubunda görüldü ($****p<0.0001$). Bu değerler GS grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.0001$). YK grubundaki yükseliş grup içerisinde en az olmasına rağmen bu artış anlamlı olarak görüldü ($***p<0.0001$).

Tnf- α gen seviyelerine 7. gün değerlendirmesine bakıldığında, en fazla artış YK grubunda gözlemlendi ($****p<0.0001$). AOCC grubundaki yükseliş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($***p<0.0001$). GS grubu *Tnf- α* gen seviyeleri artışına bakıldığında bu değer istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.0001$). GS grubu AOCC grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark düşük derecede anlamlı olarak görüldü ($*p<0.0001$).

7. gün yanık dokusunda incelediğimiz *Vegf* gen seviyelerine baktığımızda, grup içerisinde en yüksek seviye tedavi grubumuz olan AOCC grubunda rapor edildi ($****p<0.0001$). GS grubundaki yükselmelerde anlamlı olarak görüldü ($*p<0.0001$). AOCC grubu ile GS grubundaki artan *Vegf* gen seviyelerine bakıldığında aralarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p<0.0001$). YK grubundaki gen artışları anlamlı olarak görüldü ($***p<0.0001$).



Şekil 4.18. Uygulama gruplarında analiz edilen 14.gün gen ekspresyon seviyeleri.

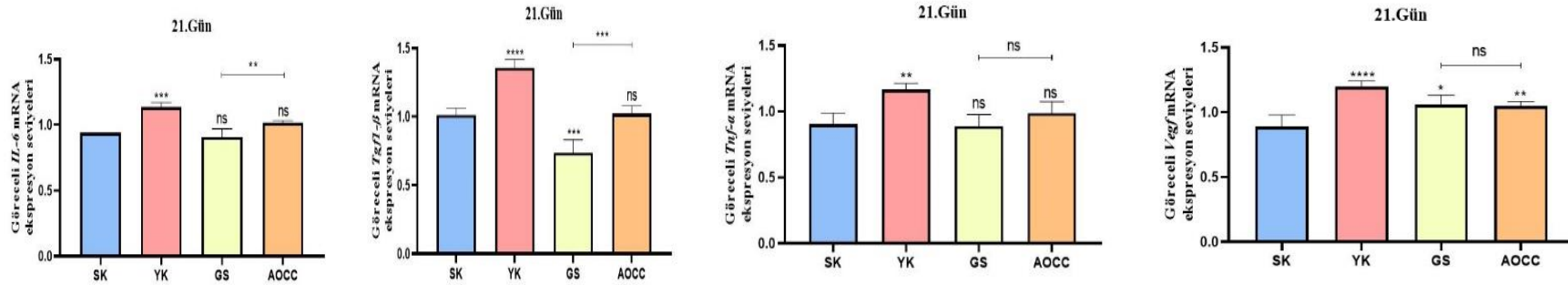
Sonuçlar $p < 0.001$ anlamlı, $p > 0.001$ (ns) anlamsız olarak ve **** en yüksek derecede, * en düşük derecede anlamlılık olarak analiz edildi.

14. gün *Il-6* gen ekspresyon seviyelerine bakıldığında en düşük değer GS grubunda gözlemlendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.0001$). AOCC değerindeki gen seviyesi de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.0001$). Fakat iki grup arasındaki değer istatistiksel olarak anlamlıydı (** $p > 0.0001$). Grup içerisindeki en yüksek değer YK grubuna ait olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü (** $p < 0.0001$).

Tgf1-β gen düzeyleri incelendiğinde en yüksek seviye AOCC grubunda görüldü ve yükseliş istatistiksel olarak anlamlıydı (**** $p > 0.0001$). GS grubundaki gen seviyeleri anlamlı görülmedi ($p > 0.0001$). Grup içerisinde diğer yükseliş gösteren YK grubu olup bu yükselme anlamlı görüldü (** $p < 0.0001$). AOCC ve GS seviyeleri kendi aralarında incelendiğinde ise anlamlı bir fark görüldü (** $p < 0.0001$).

Tnf-α gen seviyeleri 14. günde en yüksek seviye YK grubunda görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (** $p < 0.0001$). AOCC grubundaki gen seviyelerindeki yükseliş anlamlı olarak analiz edildi (** $p < 0.0001$). GS grubundaki gen seviyeleri yanık gruplar arasındaki en düşük seviyede yükseliş gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.0001$). GS ve AOCC grupları arasındaki gen seviyeleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (* $p > 0.0001$).

Vegf gen seviyeleri incelendiğinde yanık dokusunda en anlamlı yükseliş GS grubunda görüldü (**** $p < 0.0001$). Grup içerisinde diğer yüksek seviye AOCC grubunda analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (** $p < 0.0001$). İki grup arasındaki gen seviyeleri anlamlı görüldü (** $p < 0.0001$). Grup içerisinde en düşük *Vegf* gen seviyesi YK grubuna aitti ve bu değer anlamlıydı (** $p < 0.0001$).



Şekil 4.19. Uygulama gruplarında analiz edilen 21.gün gen ekspresyon seviyeleri.

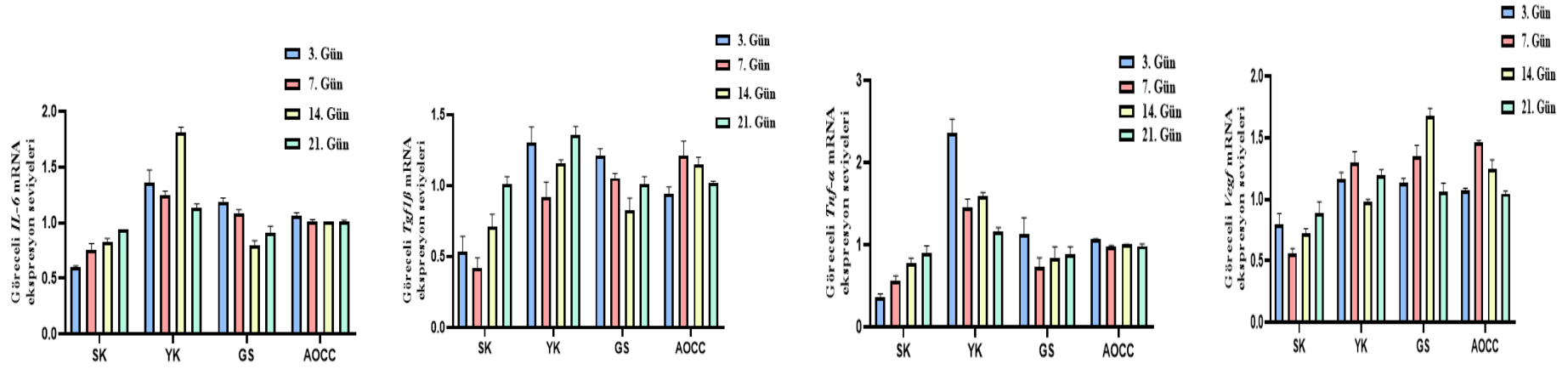
Sonuçlar $p < 0.001$ anlamı, $p > 0.001$ (ns) anlamsız olarak ve **** en yüksek derecede, * en düşük derecede anlamlılık olarak analiz edildi.

Son gün olan 21. günde *Il-6* seviyelerine bakıldığında en düşük değer GS grubunda gözlemlendi fakat bu değer istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.0001$). AOCC tedavi grubumuzdaki gen seviyeleri GS grubuna göre yüksek seviyede olup anlamsız olarak değerlendirildi ($p>0.0001$). İki grup arasındaki gen seviyeleri anlamlı görüldü ($**p<0.0001$). Grup içerisindeki en yüksek değer YK grubunda gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($***p<0.0001$).

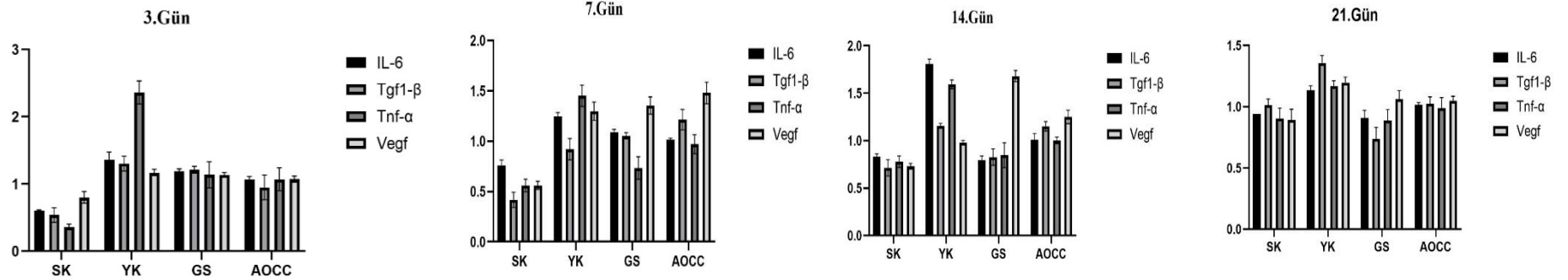
Tgf1-β gen seviyeleri grup içinde en yüksek değer YK grubunda görüldü ($****p<0.0001$). Diğer yüksek değer AOCC grubunda görüldü fakat istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.0001$). GS grubundaki gen seviyeleri anlamlı görüldü ($***p<0.0001$). AOCC ve GS grupları arasındaki gen seviyeleri anlamlı olarak kaydedildi ($***p<0.0001$).

Tnf-α gen seviyesi 21. günde GS ve AOCC gruplarında ve kendi aralarında anlamsız olarak değerlendirildi ($p>0.0001$). Grup içinde en anlamlı yükseliş YK grubunda görülürken istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($**p<0.0001$).

Vegf gen seviyeleri en yüksek seviyede ve anlamlı olarak YK grubunda gözlemlendi ($****p<0.0001$). AOCC grubundaki gen seviyesindeki yükseliş anlamlı olarak görüldü ($***p<0.0001$). GS grubundaki gen seviyeleri en düşük anlamlı olarak analiz edildi ($*p<0.0001$). GS ve AOCC grupları arasındaki değerlendirmede aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.0001$).



Şekil 4.20. Gruplara ait günlerdeki gen ekspresyon seviyeleri



Şekil 4.21. Gruplara ait gen ekspresyon seviyelerinin günlere göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl 11 milyon kadar tıbbi müdahale gerektiren yanık vakası meydana gelmektedir ve bunların % 1.6' sı ölüm ile sonuçlanmaktadır (Chan ve ark., 2024). Bundan dolayı yanık yaralanmaları önemli bir halk sağlığı problemidir ve dünya çapında diğer yaralanma vakalarına nazaran en ciddi olanları içerir (Guesmi ve ark., 2022).

Cilt, insan vücudunun en dış tabakasıdır ve ilk savunma hattı olarak görev yapar ve yaygın klinik yaralanmalara karşı hassastır. Travmadan sonra cilt dokusunun iyileşme süreci, çeşitli onarıcı hücrelerin çoğalması, farklılaşması, göçü, apoptozu ve kaybolması gibi bir dizi olayı içerir. Bu, farklı hücre tipleri, yapısal proteinler, büyüme faktörleri ve protein kinazları arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (Sorg ve ark., 2023). Travma, cildi veya mukoza zarlarını hasara uğratarak yarayı doğrudan havaya maruz bırakabilir ve patojenler tarafından enfeksiyona karşı savunmasız hale getirebilir. Buda, yara iyileşme sürecini uzatabilir. Yara onarımı dört aşamadan oluşur: hemostaz, iltihaplanma, hücre çoğalması ve dokunun yeniden şekillenmesi. Bu süreçte kızarıklık, şişme ve ağrı gibi semptomlar sıklıkla görülür (Eming ve ark., 2007; Rodrigues ve ark, 2019). Travmadan sonra yara bölgesinde oluşan lokal inflamatuvar reaksiyonlar, yara iyileşmesinin veya doku onarımının temelini oluşturur. Aşırı inflamasyon ve zayıflamış bağışıklık tepkisi normal dokulara zarar verebilir ve yaranın kapanmasını engelleyerek anormal yara oluşumunun birincil nedenleri haline gelebilir (Jagdeo ve ark., 2021). Serumda veya dokuda *Tnf-α*, *Il-6* ve *Il-1β* gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyon seviyelerinin tespit edilmesi yara iyileşme çalışmalarında sıklıkla tercih edilen markırlar arasında yer almaktadır (He ve ark., 2024).

Toplumdaki yüksek sıklığı ile birlikte yaygınlığı nedeniyle, cilt yaralarının onarılması için terapötik tedavilerin geliştirilmesi bilim insanlarının önceliği olmuştur (H. Zhang ve ark., 2024). Sıkça kullanılan ve dünya genelinde yaygın bir pazarlama alanı bulunan topikal ilaçlar genellikle antibiyotik, antimikrobiyal ve antiseptik etken maddeler ile üretilmektedir. Bunların yanında son zamanlarda epitel oluşumunu arttırıcı, destekleyici ve antioksidan özellikli bitki ekstratları içeren ürünlerin kullanımı da hızla artmaktadır (Kaymaz, 2018).

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında yola çıkarak daha önce karışım olarak araştırılmamış olan *Aoe vera*, *Olea europaea*, *Chamomilla recutita* ve *Cocos nucifera* (AOCC) bitki ekstratlarının, ikinci derece yanık oluşturulan ratlarda *in vivo* olarak iyileştirici etkisi araştırıldı. Deney hayvanları 4 farklı gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Tüm uygulama gruplarında bulunan deney hayvanlarından 3., 7., 14. ve 21. günlerde kan ve deri dokusu örnekleri temin edildi. Elde edilen kan serum örneklerinde oksidatif stres belirteçlerinden MDA, SOD, TOD, TAK değerleri belirlendi. Son olarak yara iyileşmesinde oksidatif stres süreçleri ve enflamasyonu düzenleyen *Tnf- α* , *Il-6*, *Tgf1- β* ve *Vegf- α* genlerinin ekspresyon seviyeleri ölçüldü. Çalışmamızda kullandığımız yöntemler daha önce birçok araştırmacı tarafından kullanılmış olup, başarısı gösterilmiş, alternatif yöntemlere göre daha basit ve maliyetinin düşük olması bakımından tercih edildi.

Hücreler genel olarak hücresel redoks dengelerini koruyabilirler fakat bazı durumlarda redoks ortamında dengesizlikler gelişebilir. Genellikle bu durum antioksidan sistemindeki bozulmalar ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT) üretimindeki artış kaynaklı olurlar. Sonuç olarak her iki neden de ROT seviyelerinin ortamda yükselmesine neden olur. Bu nedenle oksidatif stres (OS), çeşitli patolojik durumların başlangıcında ve ilerlemesinde çok önemli role sahiptir (Singh ve ark., 2023).

Doku ve hücrelerdeki oksidatif stresin göstergesi olan MDA, bir lipid

peroksidasyon metabolitidir. Lipit peroksidasyonu, doku hasarı devam ettiği sürece organizmada yüksek seviyelerde kalmayı seçer (Ercan, 2004; Tunç, 2024). Benzer şekilde dokularda antioksidan mekanizmaların belirlenmesinde kullanılan bir diğerk parametre Süperoksit dismutaz enzim değerklerinin ölçülmesidir. Dokularda MDA seviyesinin artması ve SOD seviyesinin azalması oksidatif stresin göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Prabowo ve ark., 2022). Çalışmamızda, hücre için oksidatif homeostazdaki bilinen işlevleri ve potansiyel terapötik etkileri ile birlikte, redoks dengesini yansıtmada önemli belirteçler olmalarından dolayı MDA ve SOD parametreleri seçildi (Singh ve ark., 2023).

Çalışmamızda, literatürlere paralel olarak, yanık kontrol grubu bireylerinden elde edilen MDA ve SOD düzeyleri sağlıklı kontrol grubu bireylerinden elde edilen MDA ve SOD düzeyleri ile karşılaştırıldığında 3., 7., 14. ve 21. günlerde yanık kontrol grubu bireylerinde MDA seviyelerinin anlamlı derecede arttığı ($p>0.05$), SOD seviyelerinin ise anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Gümüş-sülfadiazin ve AOCC gruplarda ise MDA düzeyi 3., 7., 14. ve 21. günlerde anlamlı derecede azalırken ($p<0.05$), SOD seviyeleri anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p>0.05$). Bizim bulgularımıza paralel olarak Tamam ve ark., (2023) tarafından yapılan, mezenkimal kök hücre ve trombositte zengin hücrelerin cilt yanıklarında iyileştirici, gençleştirici ve yara izlerinde tedavi edici etkilerinin incelendiğı çalışmada, yanık kontrol gruplarında SOD aktivitelerinde azalma görülürken, lipit peroksidasyonu model gruplarında MDA seviyeleri belirgin bir şekilde yükseldiğı rapor edilmiştir. Bu durumun aksine tedavi gruplarındaki yanmış doku örneklerinde SOD aktivitelerinde artış görülürken, MDA seviyelerinde ise azalma tespit edilmiştir (Tamam ve ark., 2023).

Foschi ve arkadaşlarının (1988) serbest oksijen radikallerinin yanık yarası üzerinde etkilerini incelediği bir çalışmada serbest oksijen radikallerinin serbest radikal oluşumunun yara iyileşmesi üzerinde inhibe edici etkilerinin olduğu görülmüştür (Foschi ve ark., 1988). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler paralel olarak bu sonuçları desteklemektedir. 21. günün sonunda total antioksidan seviyesinin 3. gün seviyesinin 2 katı olarak en yüksek seyrettiği grup tedavi grubumuz olan AOCC grubudur. GS grubundaki yükseliş ise daha sınırlı idi. TOD seviyesinin ise yine 3. güne nazaran 21. güne kadar gruplar arası en az yükseliş AOCC grubunda gözlenmiştir. Ardından bu sırayı GS takip etmektedir. Sonuç olarak grup içerisinde AOCC bitki ekstratının hücre içi TAK seviyesini yükseltip, TOD seviyesini düşüreren en belirgin grup olarak gözlenmektedir. Böylece TAK/TOD dengesini sağlayıp serbest radikal oluşumunu engelleyebileceği ve yara iyileşme sürecine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde yanık ve yanık yarası iyileşmesi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların genelinde epidermis ve dermis tabakasında lezyon yetersizliği ve hasarlanma tespit edilmiştir (Avsar ve ark., 2016; Rosique ve ark., 2017). Yanık gibi deri defektlerinde histopatolojik analizler en önemli parametredir çünkü deri bu defektlerden ilk etkilenen organdır. Tedavide de deri tabakasının yenilenmesi yanık yarası iyileşmesinin en önemli göstergelerinden birisidir (Singer ve ark., 2018). Histopatolojik değerlendirmemize göre AOCC tedavisi dermis ve epidermis katmanlarında rejeneratif etki göstermiştir. Çalışmamızın sonucunda özellikle fibroblast aktivitesi ve epitel rejenerasyonunun iyileşmeler olduğu görülmüştür. Yanık tedavisindeki tüm histopatolojik parametrelere yakın olarak cilt nemi korunmalı ve böylece yara iyileşmesi sağlanmalıdır (Mennini ve ark., 2016).

Zeytin yaprağı ekstresindeki polifenollerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu, yara iyileşme sürecini etkilediği ve kolaylaştırdığı, ayrıca zeytin yaprağının antibakteriyel

aktivitesinin bulunduğu diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir (Elnahas ve ark., 2021). Noori ve ark., (2022) yaptıkları bir çalışmada *Aloe vera* yapraklarından elde edilen ekstraktın cildin kıl foliküllerinin ortaya çıkması ve özellikle mikrodalga plazma sistemini kullanarak 5-7 dakikalık bu ekstrakta maruz kalmanın cildin doğal epitel hücrelerinin artmasına ve böylece kolajen oranındaki artışla hücrelerin normal aktivitesine geri dönmeye başladığını belirlemişlerdir (Noori ve ark., 2022). Hindistan cevizi kabuğu liflerinden ve meyvesinden elde edilen ekstraktların incelenmesi, bu ekstraktların cilt enfeksiyonlarının yaygın bir nedeni olan *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Chakraborty ve ark., 2008). Jamalian ve ark. (2012) yaptıkları araştırma ile *Matricaria recutita*'nın dermatofitoz ve diğer fungal enfeksiyonların tedavisine uygun etkili antifungal formülasyonların tasarlanmasında potansiyel bir aday olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir (Jamalian ve ark., 2012). Bu besleyici ve enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan ürünler cilt katmanlarını yenileyebilme kabiliyetlerinin yanı sıra cildin neminin korunmasında fayda sağlamaktadır.

Yara iyileşme sürecinde histopatolojik rejenerasyonu sağlayan en önemli mekanizmalardan birisi de büyüme faktörleridir (Bayir ve ark., 2019). Büyüme faktörleri, proliferasyon, anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumunda rol oynar ve yara iyileşme sürecinde önemlidir (Massague, 1990; Gale ve Yancopoulos, 1999; Nessler ve ark., 2013).

Mevcut çalışmada Transforming Growth Factor-beta1 (*Tgf-β1*) ve Vasküler Endotelial Growth Factor-alfa (*Vegf-α*)'yı analiz ettik. *Vegf-α*, cilt rejenerasyon sürecinde önemli olan anjiyogeneze birçok rol oynar (Lauer ve ark., 2000). Li ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada ikinci derece yanık ciltte *Vegf-α* mRNA ekspresyonlarının azaldığını gösterdiler (Li ve ark., 2015). Benzer bir çalışmada Bayir ve ark., (2019) yılında yaptıkları çalışmada da yanık kontrol grubunda *Vegf-α* ekspresyon değerlerinin azaldığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar tedavi için kullandıkları balmumu, zeytinyağı ve tereyağı karışımının *Vegf-α* mRNA ekspresyon düzeyini oldukça yükselttiğini göstermişlerdir. Mevcut çalışmamızda benzer şekilde, yanık ciltte *Vegf-α* düzeylerinin azaldığını, AOCC tedavisinin ise *Vegf-α* ekspresyonlarını artırdığını gösterdik. AOCC tedavisinin *Vegf-α* düzeylerini artırarak yeni damar oluşumunu sağladığı ve bu sonucun histopatolojik değerlendirmelerle de desteklendiği görüldü.

Vegf-α gibi *Tgf-β1* de yara iyileşme merkezinde önemli roller oynar (Nessler ve ark., 2013; Bayir ve ark., 2019). Günümüzde *Tgf-β*'nin fibrotik hastalıkların bir özelliği olan miyofibroblast farklılaşmasını uyardığı iyi bilinmektedir (Kapoun ve ark., 2006). Ayrıca *Tgf-β*, yara iyileşmesinde rol alan önemli hücre tipleri olan keratinositleri, fibroblastları, endotel hücrelerini ve monosit hücrelerini uyarır (Faler ve ark., 2006). *Tgf-β1*, proliferasyonu, hücresel farklılaşması, motilite ve adezyon gibi fonksiyonel olayları düzenleyen bir sitokin türüdür (Şemsi, 2021). Schultze ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan bir çalışmada *Tgf-β* aktivitesinin inhibisyonuyla daha az fibroz ve belirgin kollajen tip I-IV lif üretimi gösterilmiştir (Schultze ve ark., 2004). Bu nedenle *Tgf-β*, yeni bağ dokusu oluşumunun arkasındaki itici güç olabilir. Ghahary ve arkadaşları, sağlıklı cilt oluşumunun yanmış cilde göre daha fazla *Tgf-β* mRNA seviyesine sahip olduğunu duyurdu (Ghahary ve ark., 1993).

Son olarak Kamarazaman ve ark., (2024) *Baeckea frutescens* etanolik özütünün

keratinositler ve fibroblast hücreleri üzerinde önemli proliferatif ve göç edici etkiler gösterirken, *Tgf-β*, *Il-1β*, *Vegf* ve *MMP-2* genleri ve proteinlerinin ekspresyonunu artırıcı özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir (Kamarazaman ve ark., 2024).

Bu sonuçlara paralel olarak normal deriden daha az *Tgf-β1* mRNA ekspresyonu gösterdik. Ayrıca AOCC tedavisi *Tgf-β1* seviyelerini artırarak fibroblast aktivitesini, epitel rejenerasyonunu ve keratinizasyonu indükler. Ayrıca bir çalışmada araştırmacıların *Tgf-β* izoformlarının özellikle *Tgf-β1*'in re-epitelizasyonu geciktirdiğini ve *Tgf-β1* inhibisyonunun yara iyileşmesini desteklediğini gösterdiği zıt bir sonuç vardır. Ancak aynı çalışmada *Tgf-β* inhibisyonunun yara iyileşme süreci sırasında fibrozu ve miyofibroblast farklılaşmasını azalttığı gösterilmiştir (Carrington ve ark., 2006). Bu çelişkili sonuçlar farklı doku yaralarında arama yapmaktan kaynaklanıyor olabilir çünkü onlar korneal yara iyileşmesi üzerinde çalışırken biz deri yarası üzerinde çalıştık.

Mevcut çalışmada büyüme faktörleri ile yakından ilişkili *Il-6* ve *Tnf-α* genlerine ait mRNA gen ekspresyon seviyelerini de çalıştık. Özellikle *Il-6* geninin doğal ya da kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde etkisi ve sistemik etkiler açısından inflamatuvar hastalıkların patogenezinde etkileri büyüktür. Bundan dolayı *Il-6* tedavilerde hedef durumuna gelmiştir. Hücre zarına bağlanarak hücre içi sinyal iletiminde gen aktivasyonunu ve hücre içi geniş bir biyolojik aktivitenin başlamasında rolü vardır. Ayrıca *Il-6* geni, nötrofillerin aktivasyonunu artırır, marjinal nötrofilleri dolaşıma çeker, *Tnf-α* ile sinerjik etki oluşturarak sinovyal hücreler üzerinden *Vegf* seviyesinde artışa neden olur. Bu şekilde etkileşim zinciri ile angiogenesis ve endotel hücre proliferasyonundan sorumludur (Dalkılıç ve ark., 2012).

Palumbo ve ark., (2012)'de yaptığı yanıklı hastalar üzerindeki *Il-6* gen seviyelerinin sepsis gelişimini araştıran çalışmada 3. gün yüksek seyirde *Il-6* gen seviyesi

taşıyan yanık hastalarında sepsis gelişme riskinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu seviyenin sağlıklı insanlarda yanıklı hastalara göre daha düşük izlendiği görülmüştür (Palumbo ve ark., 2012). Çalışmamızda literatürleri destekler nitelikte sonuçlar elde edildi. YK grubundaki *Il-6* gen seviyelerinde ılımlı düşüş vücudun doğal iyileşme sürecine girdiğinin göstergesidir. *Il-6* gen seviyeleri GS ve tedavi grubunda da beklenen şekilde ılımlı bir düşüşle sonuçlandı. Buna paralel olarak *Tnf-α* seviyeleri YK grubunda yarı yarıya düşüşe geçmişken, GS ve AOCC tedavi gruplarında birbirlerine yakın değerler aldı. Gen seviyelerinin birbiri ile ilişkilerine tekrar bakıldığında *Vegf* seviyeleri YK grubu beklenenin aksine artışa geçen tek gruptu. GS ve AOCC grupları düşüşe geçerek en fazla düşüş AOCC tedavi grubunda gerçekleşti.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde ilaçlara karşı gelişen dirençler, maliyet ve uzun süreli kullanım sonrasında istenmeyen yan etkiler nedeniyle tedavilerde yeni arayışlara gidilmiştir. Özellikle yanık vakarında tüm dünyanın referans ürünü olan gümüş sülfadiazin, uzun kullanım sonrasında renk değişikliği ve lökopeniye neden olurken, kısmi ikinci derece yanıklarda ve gebe ile yenidoğan grubunda kullanımının sakıncalı olması yanık tedavilerinde yeni arayışlara ağırlık verilmesinin nedeni olmuştur.

Bu çalışmada, AOCC etanol ekstratının ikinci derece yanık vakalarındaki oksidan/antioksidan dengesi üzerine etkileri ile birlikte deri dokusunda gerçekleşen moleküler seviyedeki değişimleri, deneysel hayvan modeliyle araştırmayı amaçlandı. Bu amaçla MDA, SOD biyokimyasal parametreler ile *Il-6*, *Tgf1-β*, *Tnf-α* ve *Vegf* gen ekspresyon seviyelerindeki değişimler incelendi.

Elde ettiğimiz veriler ışığında AOCC etanol karışımının özellikle yeterli dozda tedavi uygulandığında istatistiksel olarak önemli bir etkiye sahip olabileceği net şekilde gözlemlendi. Çalışmamızda ikinci derece yanık oluşturulan ratlarda AOCC etanol ekstratının tedavi edici ve iyileştirici etkiye sahip olabileceği gösterildi. Yanık vakalarının derecesine göre yoğunlukları artarken, lokal ve sistemik olarakta pek çok faktör aynı anda etkilenebilmektedir. Bu süreçte farklı etkenler rol alırken reaktif oksijen türleride önemli yer tutmaktadır. Sonuçlara göre AOCC etanol ekstratının güçlü bir antioksidan olduğu ve ikinci derece yanık vakalarında inflamatuvar sürecin şiddetini de azaltmada yardımcı olduğu söylenebilir. Ayrıca yara modelleri üzerindeki debriman (yara dokusundaki enfesiyona neden olabilecek etkenlerin temizlenmesi) uygulamalarının kronik yara döneminde akut inflamasyona karşı iyileşme etkisini hızlandırdığını düşünmekteyiz. Doku sitokin seviyeleri ölçümlerinden yola çıkarak immünomodülatör etkiler gösterebileceği de deneysel veriler ışığında desteklendi.

Çalışmamızın gelecek araştırmalarda yara iyileşme sürecini etkileyen biyokimyasal ve metabolik yolların ayrıntılı incelenmesine ışık tutacağına inanmaktayız. Yanık ve yara iyileşme sürecinde kullanılan tıbbi bitkilerin epitel oluşumunu desteklediği ve kollajen doku yapımını hızlandırması ile birlikte yanık tedavisinde önemli bir katkı sunacağını göstermektedir. Araştırmalar sonucunda AOCC ekstraktının yan etki olarak az ve maliyet olarak düşük, geleneksel yöntemler ile etkin bir yara bakım ürünü olabileceğine inanmaktayız.



KAYNAKLAR

- Abdi, A., Oroojzadeh, P., Valivand, N., Sambrani, R., & Lotfi, H. (2024). Immunological aspects of probiotics for improving skin diseases: Influence on the Gut-Brain-Skin Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 702, 149632. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149632>.
- Accardo Palumbo, A., Forte, G. I., Pileri, D., Vaccarino, L., Conte, F., D'Amelio, L., Palmeri, M., Triolo, A., D'Arpa, N., Scola, L., Misiano, G., Milano, S., & Lio, D. (2012). Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients. *Burns*, 38(2), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.07.022>
- Aiyah S. Noori, Neean F. Mageed, Nisreen kh. Abdalameer, Mustafa K.A. Mohammed, Sabah N. Mazhir, Alyaa H. Ali, Nasma A. Jaber, Safa H. Mohammed, The histological effect of activated Aloe Vera extract by microwave plasma on wound healing, *Chemical Physics Letters*, Volume 807, 2022, 140112, ISSN 0009-2614, <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.140112>.
- Akhoondian, M., Zabihi, M. R., Yavari, S., Karampoor, M., Fouladpour, A., Fallahpour, M., Mobayen, M., & Karkhah, S. (2022). Identification of TGF- β 1 expression pathway in the improvement of burn wound healing. *Burns*, 48(8), 2007–2010. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.08.005>
- Al-Mutairi, A. M., Labani, S., Alasmari, M. J., Alamri, M. S., Alqahtani, A. S., Albabtain, I., & Greenhalgh, D. G. (2023). Burn injury characteristics and outcomes among pediatric and adult patients admitted to Ministry of National Guard Health Affairs (MNGHA) hospitals in Saudi Arabia. *Burns Open*, 7(4), 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2023.09.002>
- Amit, Kumari, S., & Jamwal, R. (2023). Use of FTIR spectroscopy integrated with

- multivariate chemometrics as a swift, and non-destructive technique to detect various adulterants in virgin coconut oil: A comprehensive review. *Food Chemistry Advances*, 2, 100203. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100203>
- Aslan, N. E., & Erol, H. (2022). Medikal Ozonun Deri Lezyonlarının İyileşmesi Üzerine Etkileri. *Bozok Veterinary Sciences*, 3(2), 57–61.
- Avsar U, Halici Z, Akpınar E, Yayla M, Avsar U, Harun U, et al. The effects of argan oil in second-degree burn wound healing in rats. *Ostomy Wound Manage* 2016;62:26–34.
- A. Jamalian, M. Shams-Ghahfarokhi, K. Jaimand, N. Pashootan, A. Amani, M. Razzaghi-Abyaneh, Chemical composition and antifungal activity of *Matricaria recutita* flower essential oil against medically important dermatophytes and soil-borne pathogens, *Journal de Mycologie Médicale*, Volume 22, Issue 4, 2012, Pages 308-315, ISSN 1156-5233, <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2012.09.003>.
- Bakır, B., & Sağlam, K. (1999). Termal Yanıklara Klinik Yaklaşım. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(1–2), 90–98.
- Bayir, Y., Un, H., Ugan, R. A., Akpınar, E., Cadirci, E., Calik, I., & Halici, Z. (2019). The effects of Beeswax, Olive oil and Butter impregnated bandage on burn wound healing. *Burns*, 45(6), 1410–1417. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.03.004>
- Bayir Y, Un H, Ugan RA, Akpınar E, Cadirci E, Calik I, Halici Z. The effects of Beeswax, Olive oil and Butter impregnated bandage on burn wound healing. *Burns*. 2019 Sep;45(6):1410-1417. doi: 10.1016/j.burns.2018.03.004. Epub 2019 May 22. PMID: 31126777.

- Bediz-Ölçer, A., & Gönül, N. (2008). Perkütan Absorpsiyon ve Perkütan Absorpsiyonu Etkileyen Faktörler: Percutaneous Absorption and Factors Influencing Percutaneous Absorption. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 033–049. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000371
- Carrington LM, Albon J, Anderson I, Kamma C, Boulton M. Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1886–94.
- Chan, W. W., Le, Q. B., Naing, M. W., & Choudhury, D. (2024). Commercialization of skin substitutes for third-degree burn wounds. *Trends in Biotechnology*, 42(4), 385–388. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.10.005>
- Cicco, P. de, Ercolano, G., Sirignano, C., Rubino, V., Rigano, D., Ianaro, A., & Formisano, C. (2023). Chamomile essential oils exert anti-inflammatory effects involving human and murine macrophages: Evidence to support a therapeutic action. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116391. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116391>
- Coruh, A., Gunay, G. K., & Esmoğlu, A. (2005). A Seven-Year Burn Unit Experience in Kayseri, Turkey: 1996 to 2002. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 26(1), 79–84. <https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000150301.80601.95>
- Dalkılıç, E., Gül, C. B., & Alkış, N. (2012). Interlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(2), 157–160.
- De Cicco, P., Ercolano, G., Sirignano, C., Rubino, V., Rigano, D., Ianaro, A., & Formisano, C. (2023). Chamomile essential oils exert anti-inflammatory effects involving human and murine macrophages: Evidence to support a therapeutic action. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116391. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116391>

- Durak, I., Canbolat, O., Kavutçu, M., Öztürk, H. S., & Yurtarslani, Z. (1996). Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 10(1), 17–20. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2825\(1996\)10:1<17:AID-JCLA4>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2825(1996)10:1<17:AID-JCLA4>3.0.CO;2-I)
- Faler BJ, Macsata RA, Plummer D, Mishra L, Sidawy AN. Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:55–62.
- Famutimi, O. G., Adewale, I. O., & Adegoke, K. R. (2023). Inhibition characteristics of peptide extracts of four medicinal plants on activities of bovine trypsin. *Scientific African*, 21, e01795. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01795>
- Farzadinia, P., Jofreh, N., Khatamsaz, S., Movahed, A., Akbarzadeh, S., Mohammadi, M., & Bargahi, A. (2016). Anti-inflammatory and Wound Healing Activities of *Aloe vera*, Honey and Milk Ointment on Second-Degree Burns in Rats. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 15(3), 241–247. <https://doi.org/10.1177/1534734616645031>
- Fırat Öztöpalan, D., Işık, R., & Durmuş, A. S. (2017). Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83–88.
- Foschi, D., Trabucchi, E., Musazzi, M., Castoldi, L., di Mattia, D., Radaelli, E., Marazzi, M., Franzini, P., & Berlusconi, A. (1988). The effects of oxygen free radicals on wound healing. *International Journal of Tissue Reactions*, 10(6), 373–379.
- Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999;13:1055–66.
- Ghacham, S. el, Bakali, I. el, Zarouki, M. A., Ali, Y. A. E. H., Ismaili, R., Ayadi, A. el,

- Souhail, B., Tamegart, L., & Azzouz, A. (2023). Wound healing efficacy of *Cannabis sativa* L. essential oil in a mouse incisional wound model: A possible link with stress and anxiety. *South African Journal of Botany*, 163, 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.11.005>
- Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, Gong Y, Tredget EE. Enhanced expression of mRNA for transforming growth factor-beta, type I and type III procollagen in human post-burn hypertrophic scar tissues. *J Lab Clin Med* 1993;122:465–73.
- Guesmi, F., Saidi, I., Abbassi, R., Saidani, M., Hfaiedh, N., & Landoulsi, A. (2022). Therapeutic potential of second degree's skin burns by topical dressing of *Teucrium ramosissimum* that promotes re-epithelialization. *Dermatologic Therapy*, 35(5). <https://doi.org/10.1111/dth.15428>
- H. Sorg, C.G.G. Sorg, Skin wound healing: of players, patterns and processes, *Eur. Surg. Res.* 64 (2) (2023) 141–157, <https://doi.org/10.1159/000528271>.
- Ihsan Safwan Kamarazaman, Ling Sui Kiong, Mohd Kamal Nik Hasan, Norlia Basherudin, Nur Aini Mohd Kasim, Aida Azlina Ali, Salfarina Ramli, Sandra Maniam, Richard Johari James, Pornchai Rojsitthisak, Hasseri Halim, *Baeckea frutescens* L. Promotes wound healing by upregulating expression of TGF- β , IL-1 β , VEGF and MMP-2, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 32, Issue 7, 2024, 102110, ISSN 1319-0164, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102110>.
- J. Jagdeo, E. Kerby, D.A. Glass, Keloids, *JAMA Dermatol.* 60 (6) (2021) 661–671, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4705>.
- Kapoun AM, Gaspar NJ, Wang Y, Damm D, Liu YW, O'Young G, et al. Transforming growth factor-beta receptor type 1 (TGFbetaRI) kinase activity but not p38 activation is required for TGFbetaRI-induced myofibroblast differentiation and profibrotic gene expression. *Mol Pharmacol* 2006;70:518–31

- Karaboğa Arslan, A. K., Öztürk, E., Yerer, M. B., & Koşar, M. (2017). Zeytin Yaprağındaki Oleuropein ve Farmakolojik Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26(1), 89–93.
- Kaymaz, M. B. (2018). *Yanık yarası üzerine cotinus coggygia (duman ağacı) yaprak Ekstresi ve fenitoinin etkileri.*
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:165369662>
- Kurt Özkaya, N., Alğan, S., & Akkaya, H. (2014). Yanıklı Hastanın Değerlendirilmesi ve Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi. *Ankara Medical Journal*, 14(4).
<https://doi.org/10.17098/amj.10837>
- Lachowski, F., Bernecka, P., Pruska, A., Ossowska, D., Łatkowska, A., Błażyńska-Spychalska, A., & Jankau, J. (2023). Epidemiology of burns at the University Clinical Center in Gdańsk in 2017–2022. *Burns Open*, 7(3), 89–93.
<https://doi.org/10.1016/j.burnso.2023.05.003>
- Lauer G, Sollberg S, Cole M, Flamme I, Sturzebecher J, Mann K, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2000;115:12–8
- Li J, Zhang YP, Zarei M, Zhu L, Sierra JO, Mertz PM, et al. A topical aqueous oxygen emulsion stimulates granulation tissue formation in a porcine second-degree burn wound. *Burns* 2015;41:1049–57.
- Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597–641.
- M. Rodrigues, N. Kosaric, C.A. Bonham, G.C. Gurtner, Wound healing: a cellular perspective, *Physiol. Rev.* 99 (1) (2019) 665–706, <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.

McDougal, W. S., Slade, C. L., & Pruitt, B. A. (1978). *Manual of Burns*.

<https://doi.org/10.1007/978-1-4612-6298-5>

McKenna, M. C., Hopkins, I. B., Lindauer, S. L., & Bamford, P. (2006). Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: Differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation. *Neurochemistry International*, 48(6–7), 629–636.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.018>

Mehrabani, D., Farjam, M., Geramizadeh, B., Tanideh, N., Amini, M., & Panjehshahin, M. R. (2015). The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. *World Journal of Plastic Surgery*, 4(1), 29–35.

Mennini N, Greco A, Bellingeri A, De Vita F, Petrella F. Quality of wound dressings: a first step in establishing shared criteria 1416 b u r n s 4 5 (2 0 1 9) 1 4 1 0 – 1 4 1 7 and objective procedures to evaluate their performance. *J Wound Care* 2016;25:428–37.

Moumita Chakraborty, Adinpunya Mitra, The antioxidant and antimicrobial properties of the methanolic extract from *Cocos nucifera* mesocarp, *Food Chemistry*, Volume 107, Issue 3, 2008, Pages 994-999, ISSN 0308-8146,
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.08.083>

Naseri, S., Golpich, M., Roshancheshm, T., Joobeni, M. G., Khodayari, M., Noori, S., Zahed, S. A., Razzaghi, S., Shirzad, M., Salavat, F. S., & Dakhilpour, S. S. (2021). The effect of henna and linseed herbal ointment blend on wound healing in rats with second-degree burns. *Burns*, 47(6), 1442–1450.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.12.009>

- Nessler M, Puchala J, Wood FM, Wallace HJ, Fear MW, Nessler K, et al. Changes in the plasma cytokine and growth factor profile are associated with impaired healing in pediatric patients treated with INTEGRA1 for reconstructive procedures. *Burns* 2013;39:667–73.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2017). Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. *Journal of Wound Care*, 26(1), 5–19. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.1.5>
- Palumbo, A. A., Forte, G. I., Pileri, D., Vaccarino, L., Conte, F., D'Amelio, L., Palmeri, M., Triolo, A., D'Arpa, N., Scola, L., Misiano, G., Milano, S., & Lio, D. (2012). Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients. *Burns*, 38(2), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.07.022>
- Parsak, C. K., Sakman, G., & Çelik, Ü. (2007). Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145–159.
- Prabowo, R., & Mariana, S. (2022). Measurement of malondialdehyde (MDA) level and superoxide dismutase (SOD) activity in the pancreatic tissue after the intervention of orange water kefir in the hyperlipidemic rats model. *International Journal of Surgery*, 100, 106527. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106527>
- Reem Ashraf Elnahas, Bassma Hassan Elwakil, Salma Sameh Elshewemi, Zakia Ahmed Olama, Egyptian Olea europaea leaves bioactive extract: Antibacterial and wound healing activity in normal and diabetic rats, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, Volume 11, Issue 5, 2021, Pages 427-434, ISSN 2225-

4110, <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.02.008>.

Rosique MJ, Rosique RG, Faria FM, Oliveira CC, Farina Jr. JA, Evora PRB. Methylene blue reduces progression of burn and increases skin survival in an experimental rat model. *Burns* 2017;43:1702–8

S.A. Eming, T. Krieg, J.M. Davidson, Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms, *J. Investig. Dermatol.* 127 (3) (2007) 514–525, <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rodel F, Amann K, Radespiel Troger M, Kopp J, et al. Anti-TGFbeta1 antibody for modulation of expression of endogenous transforming growth factor beta 1 to prevent fibrosis after plastic surgery in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:112–9.

Selmanpakoğlu, N. (1998). *Yanıklar ve tedavileri*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi. https://kutuphane.sbu.edu.tr/yordam/?p=1&alan=kunyeDemirbasKN_str&q=0012697

Shrivastava, P., & Goel, A. (2010). Pre-hospital care in burn injury. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 43(3), 15. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.70720>

Singer AJ, Choi Y, Rashel M, Toussaint J, McClain SA. The effects of topical nitric oxide on healing of partial thickness porcine burns. *Burns* 2018;44:423–8.

Singh, V., Singh, M. K., Jain, M., Pandey, A. K., Kumar, A., & Sahu, D. K. (2023). The relationship between BCG immunotherapy and oxidative stress parameters in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 41(12), 486.e25–486.e32. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.09.008>

- Souza, A. A., Ribeiro, K. A., Seixas, J. R. P. C., Silva Neto, J. C., Santiago, M. G. P. F., Aragão-Neto, A. C., Lima-Ribeiro, M. H. M., Borba, E. F. O., Silva, T. G., Kennedy, J. F., Albuquerque, P. B. S., & Carneiro-da-Cunha, M. G. (2023). Effects including photobiomodulation of galactomannan gel from *Cassia grandis* seeds in the healing process of second-degree burns. *International Journal of Biological Macromolecules*, 251, 126213. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126213>
- Sun, Y., Gao, G., & Cai, T. (2021). Enzymatic characterization of D-lactate dehydrogenase and application in alanine aminotransferase activity assay kit. *Bioengineered*, 12(1), 6459–6471. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1972781>
- Sun, Y., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497–500.
- Švehlíková, V., Bennett, R. N., Mellon, F. A., Needs, P. W., Piacente, S., Kroon, P. A., & Bao, Y. (2004). Isolation, identification and stability of acylated derivatives of apigenin 7-O-glucoside from chamomile (*Chamomilla recutita* [L.] Rauschert). *Phytochemistry*, 65(16), 2323–2332. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.07.011>
- Şemsi, R., & Sepici Dinçel, A. (2021). Yaşın Tükürük Transforme Edici Büyüme Faktör Beta (TGF- β) Düzeyleri Üzerindeki Etkisi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 4(3), 127–133.
- Tammam, B. M. H., Habotta, O. A., El-khadragy, M., Abdel Moneim, A. E., & Abdalla, M. S. (2023). Therapeutic role of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on skin burn healing and rejuvenation: A focus on scar regulation, oxido-

- inflammatory stress and apoptotic mechanisms. *Heliyon*, 9(9), e19452.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19452>
- Tessema, Z., & Molla, Y. (2021). Evaluation of the wound healing activity of the crude extract of root bark of *Brucea antidysentrica*, the leaves of *Dodonaea angustifolia* and *Rhamnus prinoides* in mice. *Heliyon*, 7(1), e05901.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05901>
- Toulabi, T., Delfan, B., Rashidipour, M., Yarahmadi, S., Ravanshad, F., Javanbakht, A., & Almasian, M. (2022). The efficacy of olive leaf extract on healing herpes simplex virus labialis: A randomized double-blind study. *EXPLORE*, 18(3), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.01.003>
- Tunç, A. S., & Ercan, N. (2024). Effect of topical sildenafil on wound healing and oxidative stress in rats. *Injury*, 55(6), 111525.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111525>
- Uğuz, H., Aşkın, H., Aşkın, S., Kızıltunç Özmen, H., & Palabıyık, E. (2021). *The Protective Effect of Different Flavonoid Compounds on Radiotherapy-sprague dawley Rats as a Biochemical Investigation .3 International Icontech Symposium-3 on Innovative Surveys in Positive Science.*
- Varma, S. R., Sivaprakasam, T. O., Arumugam, I., Dilip, N., Raghuraman, M., Pavan, K. B., Rafiq, M., & Paramesh, R. (2019). In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of Virgin coconut oil. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9(1), 5–14.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.06.012>
- Wang, K., Shen, K., Han, F., Bai, X., Fang, Z., Jia, Y., Zhang, J., Li, Y., Cai, W., Wang, X., Luo, L., Guo, K., Wang, H., Yang, X., Wang, H., & Hu, D. (2023). Activation of Sestrin2 accelerates deep second-degree burn wound healing through

- PI3K/AKT pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 743, 109645.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109645>
- Whitney, J. (2003). Treating chronic and acute wounds with warming: Review of the Science and practice implications. *Journal of WOCN*, 30(4), 199–209.
<https://doi.org/10.1067/mjw.2003.134>
- Xiaomei He, Longyun Liu, Fangli Gu, Renshu Huang, Li Liu, Yuting Nian, Yingyu Zhang, Cheng Song, Exploration of the anti-inflammatory, analgesic, and wound healing activities of Bletilla Striata polysaccharide, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 261, Part 2, 2024, 129874, ISSN 0141-8130,
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129874>.
- Yedikaya, ö., & Badıllı, f. u. (2021). In vitro deri modelleri. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 699–721. <https://doi.org/10.33483/jfpau.930099>
- Zhang, L., Yang, R., Hu, Y., Yang, Y., Zhang, X., He, B., Shen, Z., Yang, J., & Chen, P. (2022). Promoting effect of pomegranate peel extract on second-degree burn wound-healing through VEGF-A and TGF- β 1 regulation. *Burns*, 48(3), 639–648.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.06.004>
- Zhang, H., Lin, X., Cao, X., Wang, Y., Wang, J., & Zhao, Y. (2024). Developing natural polymers for skin wound healing. *Bioactive Materials*, 33, 355–376.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.11.012>

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı		
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Klinik Eczacılık	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 3	% 15
II. Genel Bilgiler	% 13	% 35
III. Materyal ve Metod	% 16	% 35
IV. Bulgular	% 9	% 15
V. Tartışma	% 3	% 20
Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.		

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2400001299

04.01.2024

Konu : HADYEK Kararı.

ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 18.12.2023 tarihli ve E-93722986-000-2300409839 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.12.2023 tarihli ve 2023/14 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 215 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, katılanların oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 25.12.2023

TOPLANTI SAYISI : 2023/14

KARAR N0 215: Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans programında görevli olan öğretim üyesi Dr. Öğr.Üyesi Seda AŞKIN yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "**Farelerde Dört Farklı Bitkinin (Olea europea, Aloe vera, Cocos nucifera, Chamomilla recutita) Karışımından Elde Edilen Ham Ekstrakt Spreyinin Yanık Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi**" isimli tez çalışması ile ilgili Eczacılık Fakültesi Dekanlığının 18.12.2023 tarih ve E-93722986-000-2300409839 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, katılanların oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

EK-3. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

Öğrencinin Adı ve Soyadı	
Ana Bilim Dalı	Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan ana bilim dalımız öğrencisinin tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 06.08.2024

Değişiklik Türü	Tez adı değişikliği ☒
Tezin Eski Adı	FARELERDE DÖRT FARKLI BİTKİNİN (OLEA EUROPEA, ALOE VERA, COCOS NUCIFERA, CHAMOMILLA RECUTITA) KARIŞIMINDAN ELDE EDİLEN HAM EKSTRAKT SPREYİNİN YANIK YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ
Tezin Yeni Adı	RATLARDA OLUŞTURULAN İKİNCİ DERECE YANIK YARALARI ÜZERİNE BİTKİSEL İLAÇ OLMA POTANSİYELİ TAŞIYAN FORMÜLASYONUN ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER SEVİYEDE BELİRLENMESİ
Tezin İngilizce Adı	BIOCHEMICAL AND MOLECULAR DETERMINATION OF THE EFFECTS OF A FORMULATION WITH THE POTENTIAL TO BE A HERBAL MEDICINE ON SECOND DEGREE BURN WOUNDS IN RATS
Değişikliğin Gerekçesi	TEZ SAVUNMASINDA JÜRİ ÜYELERİNİN KARARI