



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA İNSİZYONEL YARA
İYİLEŞMESİNDE ALOE VERA’NIN ETKİNLİĞİNİN MMP-1 VE
TIMP-1 YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

**ROHLAT SEYREK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEVDA SÖKER**

DİYARBAKIR

2021



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA İNSİZYONEL YARA
İYİLEŞMESİNDE ALOE VERA’NIN ETKİNLİĞİNİN MMP-1 VE
TIMP-1 YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

Rohlat SEYREK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevda SÖKER

DİYARBAKIR

2021

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.20.027 Numaralı proje ile desteklenmiştir.



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ONAY

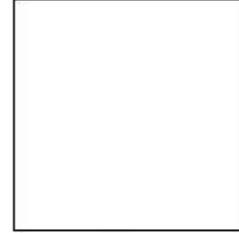
Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi **Rohlat SEYREK**'in hazırladığı “**Deneyel Diyabetik Ratlarda İnsizyonel Yara İyileşmesinde Aloe Vera’nın Etkinliğinin Mmp-1 Ve Timp-1 Yönünden İncelenmesi**” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 29 /06 /2021

Danışman: Prof. Dr. **SEVDA SÖKER**

Jüri üyeleri

Jüri başkanı	Prof. Dr. Engin DEVECİ
Üye	Prof. Dr. Sevdâ SÖKER
Üye	Prof. Dr. Murat AKKUŞ
Üye	Prof. Dr. Yavuz TEKELİOĞLU
Üye	Prof. Dr. Züleyha ERİŞGİN



Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../.../... ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.../.../...

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

14/07/2021

ROHLAT SEYREK

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın konusunun belirlenmesi, çalışılması ve sonuçlandırılması sürecinde bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Sevda SÖKER'e, bilgisiyle, tecrübesiyle, anlayışı ve sonsuz hoşgörüsüyle her daim yanımda olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin DEVECİ'ye ayrıca Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat AKKUŞ'a, Prof. Dr. Ayfer AKTAŞ'a, Doç. Dr. Selçuk TUNİK'e, Doç. Dr. Cenap EKİNCİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ'a

Tez çalışmamın her aşamasında bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan ve değerli zamanını bana ayıran Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Uğur ŞEKER'e

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgilerini, tecrübelerini paylaşan ve değerli zamanını bana ayıran Araştırma Görevlisi Dr. Fırat AŞIR'a

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Nanoteknoloji Doktora öğrencisi Ahmet İsmail ÖZKAN'a

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan Yüksek lisans öğrencisi Hayat AYAZ'a

Eğitimim boyunca desteklerini eksik etmeyen ailem , dostlarım ve iş arkadaşlarıma teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1 ÖZET	1
1.1 TÜRKÇE ÖZET	1
1.2 ABSTRACT	3
2 GİRİŞ ve AMAÇ	5
3 GENEL BİLGİLER.....	7
3.1 Deri	7
3.1.1 Deri Anatomisi	7
3.1.2 Deri Embriyolojisi.....	7
3.1.3 Deri Yapısı	8
3.2 Diyabetes Mellitus.....	11
3.2.1 Genel bilgiler.....	11
3.2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus	12
3.2.3 Tip 2 Diyabetes Mellitus	13
3.2.4 Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri.....	14
3.2.5 Gestasyonel Diabetes Mellitus	15
3.2.6 Diabetes Mellitusta Yara İyileşmesi.....	15
3.2.7 Streptozotosin ile Diyabet Modeli Oluşturma	17
3.3 Aloe Vera.....	17
3.3.1 Aloe Veranın Genel Özellikleri.....	17
3.3.2 Cilt Etkileri.....	18
3.3.3 Anti-Diyabetik Etkileri.....	20

3.3.4	Antioksidan Özellikleri	21
3.3.5	Antimikrobiyal ve Antiviral Etkileri	21
3.4	Matriks Metalloproteinazlar	22
3.4.1	Matriks Metalloproteinazların Enzim Aktivitesinin İnhibisyonu	24
3.5	Yara İyileşmesi	24
3.5.1	Hemostaz	25
3.5.2	Enflamasyon	25
3.5.3	Proliferasyon	26
3.5.4	Yeniden Modelleme (Remodelling)	28
4	GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.1	Deneyin Düzenlenmesi ve Deneysel Diyabetin Oluşturulması:	30
4.2	Aloe Vera Ekstraktının Hazırlanması	30
4.3	İnsizyonel Yara Modelinin Oluşturulması ve Deneyin Sonlandırılması	35
4.4	Doku Takibi ve Histokimyasal Boyamalar	36
4.4.1	Hematoksilen-Eozin boyama	36
4.4.2	Alcian Blue Boyama	36
4.4.3	İmmünohistokimyasal boyama	37
4.5	İstatistiksel Analiz	38
5	BULGULAR	39
5.1	İstatistiksel Bulgular	39
5.2	Histopatolojik Bulgular	40
5.3	İmmünohistokimyasal Bulgular	43
6	TARTIŞMA	47
7	SONUÇ	55
8	KAYNAKLAR	56
9	ÖZGEÇMİŞ	68
10	EKLER	70
10.1	Etik Kurul Onayı	70

11	ORİJİNALLİK RAPORU.....	71
----	-------------------------	----



KISALTMALAR VE SİMGELER

bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
CD-4	: Başkalaşım Kümesi 4
CD-8	: Başkalaşım Kümesi 8
CD-42	: Başkalaşım Kümesi 42
Cm	: Santimetre
DAB	: Diaminobenzidin
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DI	: Desilitre
DÜSAM	: Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESM	: Ekstrasellüler matriks
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HE	: Hematoksilen-Eozin
HIF-1	: Hipoksi indüklenebilir faktör 1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-8	: İnterlökin-8
Kg	: Kilogram
M	: Molar

Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MMP-1	: Matriks metalloproteinaz 1
PBS	: Fosfat tampon solüsyon
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
ROR	: Reaktif oksijen radikalleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süper oksit dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktör- β
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TXA2	: Trombositlerden salınan tromboksan A2
VGEF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
vWF	: Von Willebrand faktör

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Aloe vera bitkisi	18
Resim 2: Aloe vera bitkisi	31
Resim 3: Aloe vera bitkisinin jel kısmı	32
Resim 4: Evaporatörde ön yoğunlaştırma işlemi	32
Resim 5: Evaporatörde ön yoğunlaştırma yapılmış ekstrakt.....	33
Resim 6: Liyofilizatörde freeze drying yöntemiyle kurutma işlemi	33
Resim 7: Freeze drying işlemi yapılan ekstrakt	34
Resim 8: Ekstraktın hassas terazide tartılması	34
Resim 9: Deney hayvanları	35
Resim 10: Yara oluşturma.....	36
Resim 11: İmmünohistokimyasal boyama işlemi.....	38
Resim 12: Grupların Deney Öncesi ve Sakrifikasyon Öncesi Kan Glukoz düzeyleri ...	40
Resim 13: Kontrol Grubu HE Boyama	40
Resim 14: Diyabet Grubu HE Boyama	41
Resim 15: Aloe Vera Grubu HE Boyama	41
Resim 16: Kontrol Grubu Alcian Blue Boyama	42
Resim 17: Diyabet Grubu Alcian Blue Boyama	42
Resim 18: Aloe Vera Grubu Alcian Blue Boyama	43
Resim 19: Kontrol Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama	43
Resim 20: Diyabet Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama	44
Resim 21: Aloe Vera Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama	44
Resim 22: Kontrol Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama	45
Resim 23: Diyabet Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama.....	45
Resim 24: Aloe Vera Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Derinin Yapısı.	10
Şekil 2: Diyabetin Tipleri.	14
Şekil 3: Diyabetes Mellitusta Yara İyileşmesinin Aşamaları.	16
Şekil 4: Aloe Veranın Temel Bileşenlerinin Farmakolojik Etkileri	22
Şekil 5: Yara İyileşmesinin Aşamaları	29



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Grupların deney öncesi ve sakrifikasyon öncesi kan glukoz düzeyleri. Farklı üst simgeler gruplar arasındaki anlamlı farklılığı göstermektedir.39



1 ÖZET

Deneyisel Diyabetik Ratlarda İnsizyonel Yara İyileşmesinde Aloe Vera'nın Etkinliğinin MMP-1 ve TIMP-1 Yönünden İncelenmesi

Öğrencinin adı ve soyadı: Rohlat SEYREK

Danışman: Prof. Dr. Sevda SÖKER

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1 TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yara iyileşmesi konusunda kısıtlamalara neden olan diyabetes mellitusta aloe veranın iyileştirici yönünü araştırmayı hedeflemektedir.

Gereç ve yöntem: Temin edilen sıçanlardan diyabet ve diyabet+aloe vera gruplarında streptozotosin indüklü deneysel diyabet modeli oluşturuldu. 14 gün süren deneyin sonunda tüm gruplardaki hayvanlardan kuyruk veninden kan şekeri ölçümü gerçekleştirildi ve kalpten kan alınarak sakrifiye edildi. Histopatoloji ve immünohistokimyasal istatistik ve değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızın histopatolojik diyabet gruplarında, epidermisteki epitelyum hücrelerinde kayıp, nükleusta piknotik ve epitelyumda kayıplar görülürken; dermal papilla bölgesinde soliter tarzda dağılmış lökosit infiltrasyonu, kollojen liflerde dejenerasyon ve ekstrasellüler matriks yapısında artış görüldü. Aloe vera uygulanan grupta epitelyum boyutu ve nükleus boyutu sham grubuna yakın ve düzenli olarak gözlemlendi. Dermal papilla bölgesinde inflamasyonun azaldığı ve kollajen liflerinin düzenli tertiplendiği ve damar dilatasyonunda azalmanın olduğu görüldü.

Çalışmamızda immünohistokimyasal boyamadaki sham gruplarında epidermis ve dermiste özellikle ekstrasellüler matriksin yoğun olduğu bölgelerde kıl folikülünün eksternal membranında MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonun belirgin olduğu görüldü. Diyabet grubunda epidermiste ve dermisteki hücrelerde zayıf MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonun olduğu görüldü. Aloe vera gruplarında yüzey epitelinde MMP-1 artışı ve

keratinizasyon artışı tespit edildi.Epidermisteki hücrelerin çoğunda TIMP-1 ekspresyonu pozitif olarak görüldü.

Sonuç: Aloe veranın anti oksidatif etkisi sonucu oksidatif stresin azalmasına bağlı olarak hücrelerde yeniden yapılanma ve ekstrasellüler matriks organizasyonu gelişimi hızlanarak deride sıkılaştırma yönünde etkinin artmaya başladığı görülmüştür. Aloe veranın çalışmamızda oral yolla kullanımının belirgin bir zaman aldığı ancak topikal uygulamanın bu tip çalışmalarda daha başarılı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sıçan, Diyabet, Yara İyileşmesi, MMPs, Aloe Vera

Investigation of the Efficacy of Aloe Vera on Incisional Wound Healing in Experimental Diabetic Rats by MMP-1 and TIMP-1

Student's Surname and Name: Seyrek Rohlat

Adviser of Thesis: Soker Sevda, Professor Doctor

Department: Histology and Embryology

1.2 ABSTRACT

Aim: To investigate healing aspect of aloe vera in diabetes mellitus that delay wound healing.

Material and methods: An experimental model of streptozotosin induced diabetes was created in rats for the diabetes and diabetes+aloe vera groups. At end of experiment, blood was taken from the heart and rats were sacrificed. Histopathology, immunohistochemistry and statistical analysis were performed.

Results: In histopathological analysis of diabetes groups, loss of epithelium and epithelial cells in epidermis, pycnotic nuclei; solitary dispersed leukocyte infiltration in dermal papilla, degenerated collagen fibers and increases in extracellular matrix were observed. In aloe vera group, epithelium and nucleus size were regular and close to sham group. Inflamed dermal papilla area was reduced, collagen fibers were arranged regularly and vascular dilatation decreased.

In immunohistochemical staining of sham group, MMP-1 and TIMP-1 expression was positive in epidermis and dermis, especially in areas where the extracellular matrix was dense, and in external membrane of hair follicle. In the diabetes group, weak MMP-1 and TIMP-1 expression was observed in epidermis and cells in dermis. In aloe vera group, increased MMP-1 expression and keratinization were detected in surface epithelium. TIMP-1 expression was positive in most of cells in the epidermis.

Conclusion: Due to anti-oxidative effect of aloe vera, restructuring of cells and development of extracellular matrix organization accelerates due to reduction of oxidative stress and effect of tightening skin begins to increase. Oral use of aloe vera took significant amount of time in our study, but topical application may be more successful in such studies.

Key Words: Rat, Diabetes, Wound Healing, MMPs, Aloe Vera



2 GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitüs bireylerde pankreas bezinin yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılmaması durumunda gelişen ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Günümüzde önemli sağlık problemlerinden biri olan diyabet ve görülme sıklığındaki artış endişe verici düzeylere ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya çapında 285 milyon kişi diyabetli iken bu sayının 2030 yılında 435 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir (1). Çok sayıda sistemik rahatsızlıkla kendisini gösteren diyabet, hastalarda görülen gecikmiş veya tamamlanmayan yara iyileşme sürecinden sorumlu olup genellikle kronik ülser oluşumuna yol açmaktadır (2). Diyabetli hastaların her yıl %1 ile % 4.1'i arasındaki kısmında iyileşmeyen yaralar oluşmaktadır. Bu iyileşmeyen yaralar her yıl hastaların %0.21-1.37'sinin amputasyona uğramasına neden olmaktadır (1). Diyabetik olmayan koşullar altında yara iyileşme sürecinde inflamasyon hücrelerinin yara bölgesine infiltrasyonu, anjiyogenezis ile dokunun granülasyonu, fibroblastların proliferasyonu ve keratinosit hücrelerinin bölgeye göç etmesi ile gerçekleşir. (4). Ancak diyabet hastalarındaki yara iyileşmesindeki bu aksaklığın kesin patogenezi yeterince anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, insan ve hayvan çalışmaları, yara iyileşme sürecinin farklı aşamalarında bozukluklar oluştuğunu göstermektedir (5). Diyabetik yaralarda özellikle 4 fazdan (hemostazis, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modelleme) oluşan yara iyileşmesi sürecinin proliferatif aşamasında kollajen sentezinde gecikme ve anjiyogenez ile birlikte epitel oluşumunda aksaklıklar tanımlanmıştır (6). Bu aksaklıklardan anjiyogenez yara iyileşmesinde oldukça kritik bir önem taşımaktadır. Ayrıca peptidaz ailesinin üyeleri olan Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. MMP'ler kollajen, laminin, elastin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin peptid bağlarını parçalarlar. Bu proteinaz ailesi morfogeneziste, gelişimde, yara iyileşmesinde, üremede ve neovaskülarizasyonda kritik bir rol üstlenir. Ayrıca, bu proteolitik enzim aktivitesi bir başka protein ailesi olan doku metalloproteinaz inhibitör'leri (TIMP'ler) tarafından kontrol

edilir. MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki dengesizlik kanser metastazı, artrit, inflamasyon, periodontal hastalıklar, korneal ülserasyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik süreçte rol oynar. İnterstisyel kollajenaz veya matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1), tip I, tip III ve tip VII kollajen dahil hücre dışı matriks proteinlerini parçalayan bir metalloproteinazdır. Deride bu enzim fibroblastlar ve keratinositler tarafından sentezlenir ve dermal kollajenin dokudaki miktarında önemli bir rol oynar (7). İnsanlarda yara iyileşmesi değerlendirmesi yapılan önceki bir çalışmada MMP-1 ve TIMP-1 arasındaki dengenin önemli bir yer tuttuğu protein analizi yapılarak gösterilmiştir (8). Yapılan bu çalışmada prognozu iyi seyreden hastalarda MMP-1 miktarının kötü seyirli prognozlu hastalardan daha yüksek olduğu ve MMP-1/TIMP-1 arasındaki dengenin diyabetik yara iyileşmesinde kritik bir öneme sahip olduğu tanımlanmıştır. MMP-1/TIMP-1 dengesinin yanı sıra, diyabetik yara iyileşmesinin moleküler dinamiği üzerine çok farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise MMP-9 ve TIMP-2 arasındaki dengenin yara iyileşmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (9). Bitkisel ekstraktların akut veya patolojik yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen birçoğu klinik ve deneysel çalışma yapılmış ve tartışılmıştır (10). Geleneksel tıpta dermatolojik tedavilerde sıklıkla kullanılan bu bitkisel ekstraktlardan aloe vera, sıcak ve kuru iklimlerde yetişen kaktüs benzeri bir bitkidir. Aloe Vera, ilaç yapımında kullanılan iki madde olan jel ve lateksi üretmektedir. Aloe Vera jeli Aloe bitki yaprağının iç kısmında bulunan açık, jöle benzeri bir maddedir. Aloe lateksi ise bitki zarının hemen altında yer alan ve sarı renkte bir maddedir. Yapılan araştırmalar Aloe Vera'nın deriyi nemlendirdiğini, güneş yanığı ve cilt kırısklıklarına iyi geldiğini, derinin esnekliğini ve tazeliğini korumaya, akne ve egzemayı kontrol altına almaya da yardımcı olduğunu göstermiştir. Ayrıca Aloe Vera'nın deri üzerindeki iyileştirme gücü, deri ya da derideki oksijen miktarını ve kollajen sentezini arttırmasından ileri gelmektedir (11). Yapacağımız çalışmada deneysel diyabetik yara modeli oluşturulan ratlarda daha önce hem diyabetik hem de diyabetik olmayan yara üzerinde iyileştirici etkisi raporlanmış olan aloe vera'nın MMP-1 ve TIMP-1 dengesi üzerindeki etkinliği histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılacak ve elde edeceğimiz bulgular doğrultusunda aloe vera, MMP-1/TIMP1 ekspresyon düzeyleri üzerinden çeşitli hipotezler geliştirilecektir.

3 GENEL BİLGİLER

3.1 Deri

3.1.1 Deri Anatomisi

İnsan vücudundaki en büyük organ deridir. Vücudu mekanik, kimyasal ve ısı etkileriyle dış etkilere karşı korur. Isı düzenleyici, zararlı maddelerin ter yoluyla atılması ve kan damarları vasıtasıyla depo görevi gibi birçok fonksiyonu vardır.Üç bölüme ayrılır:

Epidermis: Ektoderm'den gelişmiş, çok katlı keratinize epitelden yapılmış üst tabakadır.

Dermis(corium): Epidermis'in altında yer alan ve mezoderm'den gelişen, kollagen ve elastik bağ dokusu liflerinden oluşmuş kalın bir tabakadır.

Hipodermis(subcutis): Dermis'in altında yer alan gevşek, fibröz bağ dokusundan yapılmış, yağ hücrelerinden zengin bir tabakadır (2).

Derinin özel eklentileri:

1. Ter ve yağ olmak üzere deri bezleri
2. Kaş, kirpik ve seksüel özellik kılları
3. Tırnaklar

3.1.2 Deri Embriyolojisi

Deri gelişiminin iki farklı kaynağı bulunur:

Yüzeyel bir tabaka olan ve yüzey ektoderminden meydana gelen epidermis, daha derin bir tabaka olan ve altındaki mezenşimden meydana gelen dermis.

Epidermis : Başlangıçta embriyonun dış yüzeyi tek sıralı ektodermal bir hücre katmanı ile örtülüdür. İkinci ayın başlangıcında, bu epitelyum ikiye bölünür ve embriyonun dış yüzeyi periderm olarak adlandırılan yassı hücrelerle örtünür. Bazal tabakadaki hücrelerin proliferasyonun ilerlemesiyle üçüncü bir ara bölge meydana gelir. Dördüncü ayın bitiminde, epidermis kalıcı şeklini alır ve sonunda dört tabaka ayırt edilebilir hale gelir (3).

Dermis, 3 farklı kaynağı olan mezenşimden oluşur: Lateral plak mezodermi, paraksiyal mezodermi ve nöral krest hücreleri. Üçüncü ve dördüncü aylarda, korium olarak adlandırılan bu doku, epidermis içine doğru uzanan çok sayıdaki düzensiz papiller yapıları ve dermal papillaları oluşturur.

Bu papillaların büyük bir çoğunluğu, küçük bir kapiller veya duyu sinir uçlarını bulundurur. Dermisin daha derin tabakası olan subkorium büyük oranda yağ dokusu içerir. Doğum esnasında deri, sebace bezlerin salgıları, dejenere olmuş epidermal hücre ve kıllardan oluşan beyaz renkli verniks kazeoza tabakası ile örtülüdür. Verniks kazeoza deriyi, amniyotik sıvının hasarından korur. Deri, yara iyileşmesinde önemli rolleri olan iki tabakadan meydana gelir (4).

3.1.3 Deri Yapısı

Deri vücudumuzun en büyük organı olup yetişkin bir insanda toplam vücut ağırlığının %8'ni oluşturur. Ayrıca vücuda mekanik destek sağlama ısı regülasyonu, duyu algılanması, D vitamini oluşumu, boşaltım görevleri bulunmaktadır (5, 6).

Deri birbirine sıkıca bağlı olan dıştan içe doğru 3 farklı tabakadan meydana gelmektedir.

- Ektoderm kökenli epidermis
- Mezoderm kökenli dermis
- Hipodermis

Bu tabakaların dışında kıl folikülleri, sebace bezler ve ter bezleri gibi deri ekleri ile immün hücreler, damar ve sinirler derinin yapısında yer alırlar (7).

Epidermis

Epidermis vücudun en yüzeysel tabakası olup temel olarak keratinosit adı verilen hücreleri içerir ve çok katlı keratinize yassı epitelden oluşur. Dokunma duyusunun alınmasında rol oynayan nöral kristadan köken alan Merkel hücreleri, T lenfositlere antijen sunumunda görev alan Dendritik Langerhans hücreleri ve melanin pigmentini üreten keratinositlere

taşıyan melanositler bu tabakada bulunur (8). Epidermis dıştan içe doğru 5 tabakadan oluşur:

- Stratum bazale
- Stratum spinozum
- Stratum granulozum
- Stratum lucidum
- Stratum corneum

Stratum Bazale: Tek tabaka halinde bazal lamina üzerine dizilmiş silindirik veya yüksek kübik keratinositlerden meydana gelir. Keratinosit sitoplazmanın içerisinde bulunan ara filamanlar desmozomlar ve hemidesmozomlar ile ilişkilidir. Bu tabakadaki hücreler epitelin rejenerasyon ihtiyacı olduğunda mitoz geçirirler, mitoz geçiren hücre topluluklarının bir kısmı bazal tabakadaki kök hücreleri oluştururken diğer kısmı ise üst tabakalara göç edip diğer hücelere farklılaşarak epitelin yenilenmesini gerçekleştirir.

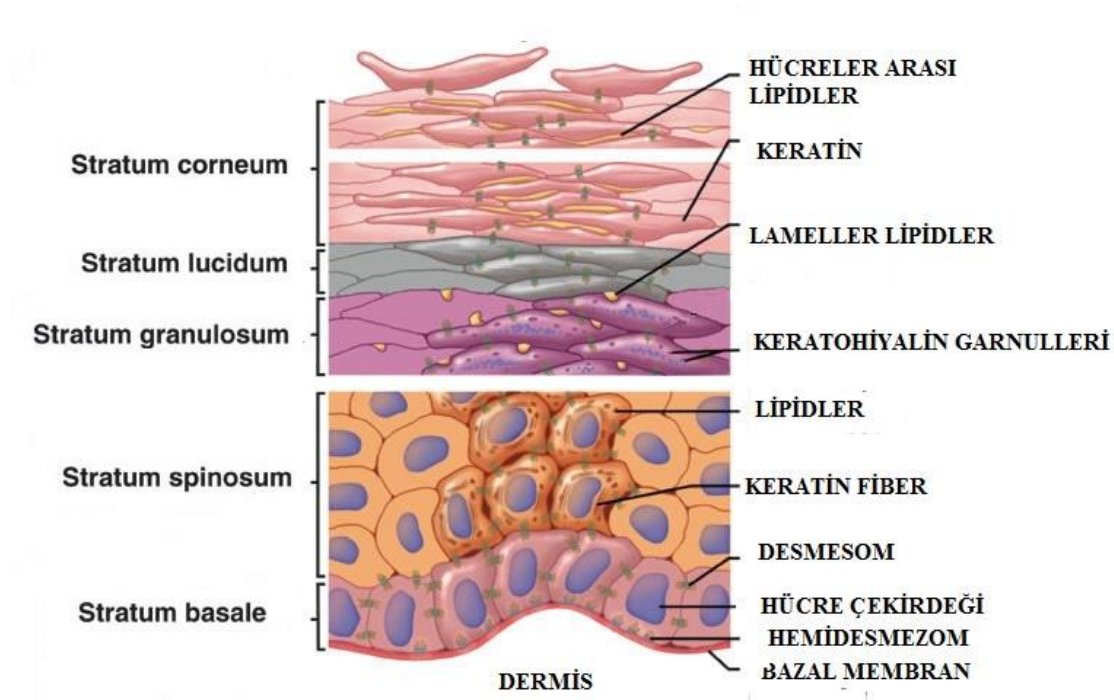
Stratum Spinozum: Stratum spinozum, sitoplazmasında küçük granüller bulunan yassı poligonal şekilli ve belirgin bir oval nukleusu olan keratinositlerden zengin bir tabakadır. Bu tabakada bulunan hücreler birbiriyle sitoplazmik çıkıntılar, desmozomlar ve tonofilaman adı verilen ara filamanlarla sıkı bir şekilde bağlanmıştır.

Stratum Granulozum: Stratum granulozum birkaç sıra yassı çekirdekli keratinositlerden oluşur. Bu tabakadaki keratinositlerin başlıca ürünü, ara filaman yapısında olmayan bir protein olan filaggrindir. Filaggrin keratinlerin kümeleşmesini stimüle eder. Sitoplazmaları, tipik keratohiyalin granülleri ve tonofilamanlar içerir.

Stratum Lucidum: Stratum lucidum kalın deride belirgin şekilde görülen yassı eozinofilik hücrelerin oluşturduğu yarı saydam ince bir tabakadır. Organeller ve çekirdekler belirgin şekilde görülmez ve sitoplazma öncelikle elektron yoğun bir matriks içine gömülü sıkıca paketlenmiş filamanlardan oluşur. Komşu hücreler arasındaki desmozomlar hala belirgin şekilde görülür.

Stratum Korneum: Stratum korneum tabakasındaki keratinositler farklılaşmanın son aşamasında oluşmuştur ve yassı yapılar şeklindedir. Bu tabakadaki keratinositler

epidermis yüzeyinden dökülmeye başlar ve alt tabakalardan gelen keratinositler ile sürekli yenilenir (9).



Şekil 1: Derinin Yapısı (10).

Dermis

Derinin elastikiyeti ve dayanıklılığını sağlayan dermis, sınırları tam olarak ayırt edilemeyen papiller ve retiküler tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Papiller tabaka, epidermisle ilişkili olan gevşek bağ dokusu (fibroblastlar, kollajen lifler ve ince elastik lifler) yapısındadır. Retiküler tabaka ise kalın kollajen lif demetleri ve kaba elastik lifleri içerir. Stratum bazale tabakasında keratinositlerin bazal yüzeylerinde bulunan hemidesmozom yapıları epidermisin bazal membrana bağlayıcı filamanlarla bağlanırken dermisin papillalı tabakasına ise bağlayıcı liflerle bağlanırlar (11). Bağ dokuları, hücreler, lifler ve ara maddeden oluşur. Bağ dokusu oldukça çeşitlilik gösteren hücreleri metabolitlerin depolanmasında, immün ve inflamatuvar yanıtlarda ve yaralanmaları takiben

doku onarımında önemli rollere sahiptir (11, 12). Yara iyileşmesinde bağ dokusunun en önemli hücrelerinden birisi olan fibroblastlar yara iyileşmesi sırasında hücreler arası matriks depolanması ve yenilenmesinde esas rolü oynayan hücrelerdir. Ayrıca fibroblastlar yara iyileşmesi sırasında hücreler arası iletişimin gerçekleşmesinde rol oynayan VEGF, TGF, FGF gibi büyüme faktörlerini de salgırlar (9, 13). Yara iyileşmesi sürecinde en önemli protein lifi kollajendir. Kollajen insan vücudunda oldukça fazla bulunan bir protein lifidir. Bütünlüğü bozulmamış ve yaralanmış dokuda en fazla bulunan protein lifleri tip I ve tip III kollajendir. Gelişmiş deride ve skar dokusunda yaklaşık olarak %80 tip I kollajen ve %20 tip III kollajen bulunmaktadır. Derinin yapısında yer alan temel maddeler fibronektin, glikozaminoglikan, hyaluronik asit, kondroidin sülfat ve dermatan sülfattır (14, 15). Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri, dermisin çeşitli tabakalarında bulunan epidermal kökenli yapılardır (11).

Hipodermis

Deri altı yağ dokusu ve fibröz trabeküllerden meydana gelen hipodermisin yapısında pannikulus adipozus denilen yağ hücre toplulukları bulunur. Damar ve sinir yönünden çok zengin olan hipodermis tabakasının ısı kayıplarını önleme, travmalardan koruma ve besleme gibi rolleri bulunur (11). Deriyi altındaki yapılara bağlayıp hareket imkanı sağlar (16).

3.2 Diyabetes Mellitus

3.2.1 Genel bilgiler

Diyabetes Mellitus, bireylerde pankreasın yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi veya ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılmaması ile gelişen ve ömür boyu süren bir hastalık türüdür. Günümüzde önemli sağlık sorunlarından biri olan diyabet ve görülme sıklığındaki artış endişe verici düzeylere ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya çapında 285 milyon kişi diyabetli iken bu sayının 2030 yılına kadar 435 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir (17).

Diyabet hastalığının oluşumunda patojenik birçok süreç etkilidir. Diyabet gelişiminde etkili olan bu süreçler arasında; pankreasta bulunan mevcut β -hücrelerinin otoimmün olarak yıkımı, insülin eksikliği ve insülin hormonunun etkisine direnç gösteren bozukluklar bulunur. Diyabet hastalığında gelişen dokulardaki insülin etkisinin bozulması karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozuklukların ana sebebidir. İnsülinin etkisinin azalmasının nedeni ise hormon yollarındaki bozukluk, insülin salgısında oluşan yetersizlik ve çok sayıda belirli noktalarda insüline karşı azalan duyarlılık söz konusudur. Genellikle hastalarda insülin hormonu salgılanmasında meydana gelen bozulma ve bu bozulmaların etkisindeki değişiklikler bir arada bulunur ve genel olarak hangi bozukluğun birincil düzeyde etki ettiği belirsizdir (18, 19).

Diyabette; kandaki glukozun karaciğer, çizgili kas ve diğer hücreler tarafından kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Glukozun hücre içine girişindeki azalmasının yanı sıra glikojenezis gibi metabolik olaylarda da azalma görülmektedir (20).

İnsülin fonksiyonlarında bozulma veya azalma ile meydana gelen diyabet hastalığında; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında oluşan bozulmalardan dolayı akut olarak görülen; poliüri, polidipsi, yorgunluk veya kronik olarak görülen nöropati, retinopati, nefropati, periferik damar hastalıkları gibi hastalıklarda artmalar söz konusudur (14).

3.2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diyabet, tüm diyabet olgularının % 5-10'unu oluşturmaktadır ve pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımı veya toksisitesinden dolayı gerçekleşen bir diyabet türüdür (8, 21).

Nedeni tam olarak bilinmeyen Tip 1 diyabet; vücudun bağışıklık sistemi tarafından insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yabancı hücre olarak algılanıp yok edilmesiyle meydana gelir. Böylece vücutta insülin üretebilen tek hücre olan beta hücreleri de böylelikle tükenmeye başlar ve karbonhidrat metabolizması için çok önemli bir hormon olan insülin üretilemez (22).

Genellikle çocuk yaşlarda görülen ve klinik seyri oldukça ciddi olan bu hastaların pankreaslarından insülin neredeyse hiç salgılanmamaktadır. Bundan dolayı bu hastaların tedavisinde oral antidiyabetik ilaçların etkisi olmamaktadır ve tedavileri için insülin kullanılması zorunlu hale gelmektedir (8, 23).

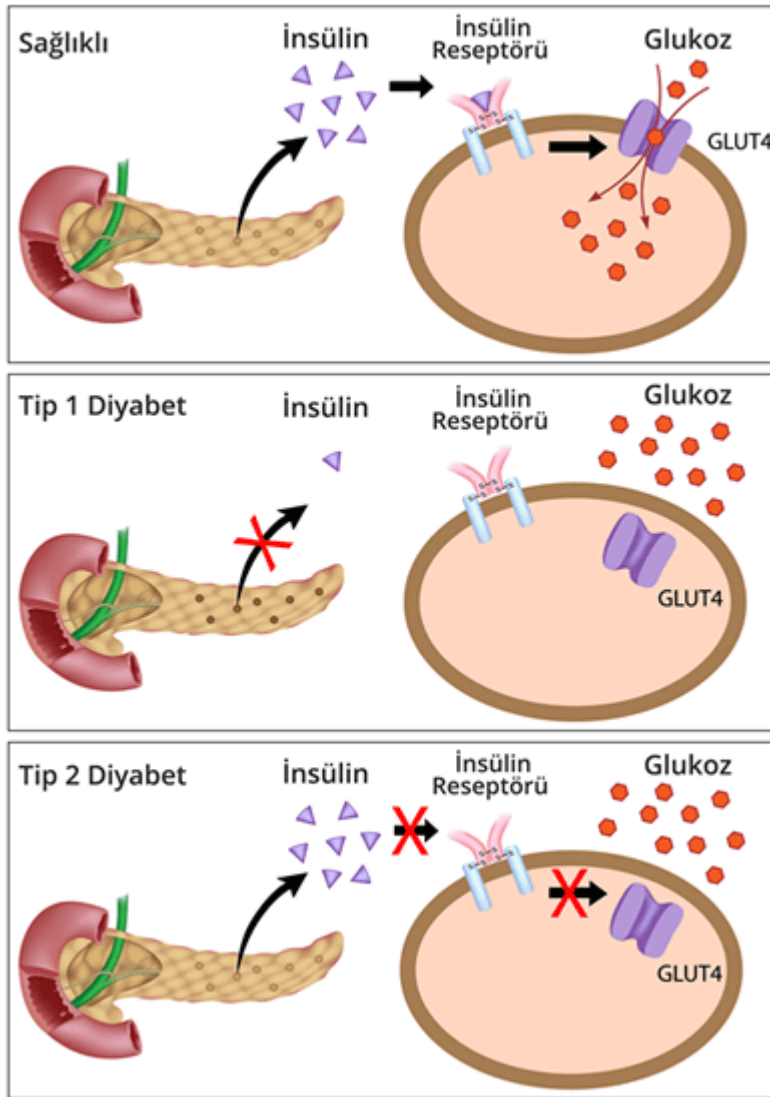
3.2.3 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabet tüm diyabetli hastaların % 90-95'ini oluşturmaktadır. Bu diyabet türünde kısmi insülin eksikliği olan ve periferel insülin direncine sahip hastalar bulunmaktadır. Bu hastalar yaşamları boyunca ya da en azından hastalığın ilk evresinde insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilirler (18, 23).

Tip 2 diyabet hastalığında; β hücrelerinin otoimmün olarak yıkımı gerçekleşmez ve bu hastalar diyabetin diğer bilinen nedenlerinden hiçbirine sahip değildir. Tip 2 diyabet hastaların büyük bir kısmı aşırı kilolu veya obezdir. Bu aşırı kilo varlığı ise belirli bir miktarda insülin direncine sebebiyet vermektedir (18, 23, 24).

Tip 2 diyabette hiperglisemi yavaş gelişir ve hastalarda klasik diyabet semptomlarını göstermesi için hiperglisemi yeteri kadar şiddetli değildir. Bu yüzden tip 2 diyabet; hastalarda uzun yıllar boyunca teşhis edilmeyebilir. Ayrıca tanı konmamış hastalar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi riskini de taşımaktadırlar (8, 18, 23).

Genellikle Tip 2 diyabet, 30 yaşın sonrasında ortaya çıkmaktadır. İleri yaşlarda kendini gösteren bu hastalığın klinik seyri Tip 1 diyabet'e göre daha hafif olarak seyretmektedir (25).



Şekil 2: Diyabetin Tipleri (26).

3.2.4 Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Diğer diyabet tipleri ise aşağıdaki gibidir (18):

- Enfeksiyonlara bağlı görülen diyabet
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- İmmun aracılıklı nadir diyabet formlar

- İlaç veya kimyasal ajanlarla oluşan diyabet
- β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Endokrinopatilerde görülen diyabet

3.2.5 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebeliğin başlarında gelişen glikoz intoleransı uzun yıllar boyunca gebelik ile ilişkili normal bir tablo olarak görülmüştür ve hastalık olarak görülmemiştir. Gebelik döneminde büyüme hormonu ve kortizol seviyesinde oluşan artış, plasentadan insülinaz salınımı olması ve artmış östrojen ve progesteron hormon düzeyleri sebebiyle insülin direnci görülme olasılığı artış göstermektedir. Annedeki artan yağ dokusu depoları, egzersizlerinin azalması ve artan glikoz alımının glikoz intoleransı oluşmasına etkisi olmaktadır (27, 28).

3.2.6 Diabetes Mellitusta Yara İyileşmesi

Diyabetli bireylerde yara iyileşmesi diğer normal hastalara göre daha geç gerçekleşen bir süreçtir. Yara iyileşmesinde diyabet risk faktörü olarak kabul edildiğinden , yara iyileşmesinde görülen problemler; hücresel infiltrasyonun, anjiyogenezin, granülasyon dokusunun, kollajen miktarı ve organizasyonunun azalması ile enfeksiyöz komplikasyonların artışı olarak sıralanmaktadır (29).

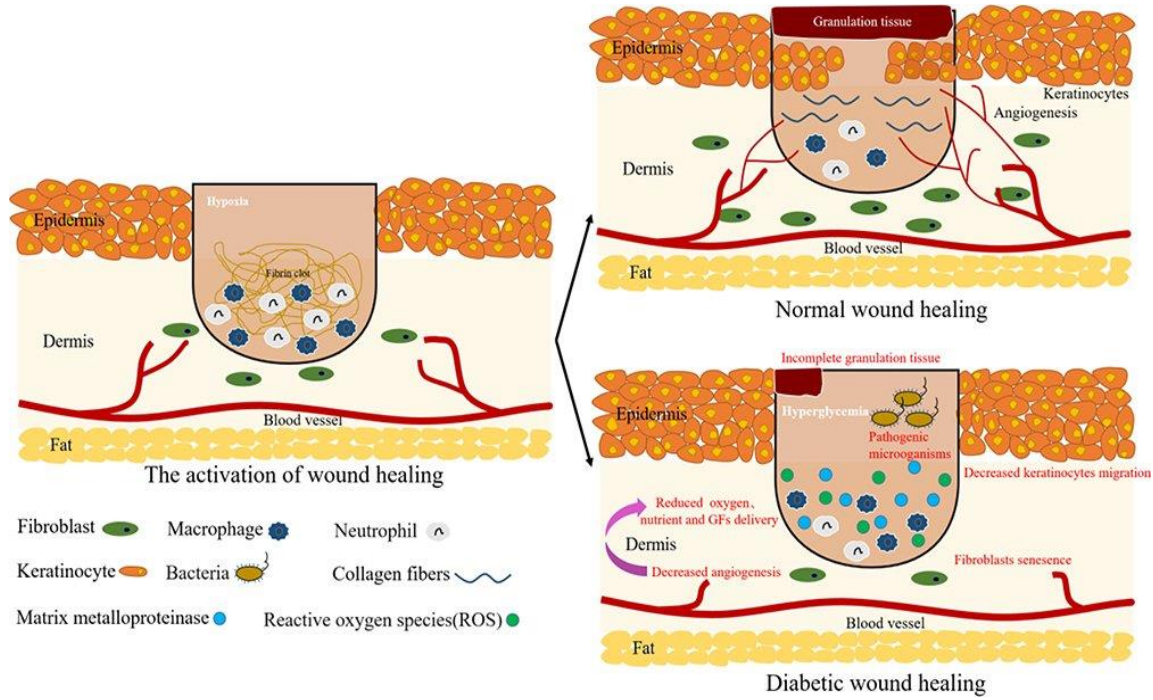
Diyabetli hastaların yaralarında, yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamatuvar fazın tipik özelliklerinde anormallikler görülmektedir. Bu anormallikler; yara bölgesinde inflamatuvar hücre yoğunluğunun azalması, inflamatuvar medyatörlerin ortamda daha az bulunmasına yol açmaktadır. Bu da fibroblast göçünün yavaşlamasına ve kollajen sentezinde azalmaya sebebiyet verir. Azalmış anjiyogenezin yol açtığı hipoksi ve enfeksiyon riskinde artışın dışında diyabetik yara iyileşmesinde bahsedilen problemlerin büyük çoğunluğu da inflamatuvar evresinde yer almaktadır (1, 30).

Diyabetli hastalarda kapiller endotelin bazal membranındaki fonksiyon bozukluğundan dolayı vazodilatasyon istenildiği gibi olmaz. Zarar görmüş endotel tamir edilirken hücre içi yüksek glikoz endotel hücrelerince bazal membran sentezini uyarır. Yeni oluşan bazal membran aşırı protein birikimi ile kalınlaşır ve kapiller geçirgenlik azalır. Bu durumdan dolayı lökosit ve eritrosit migrasyonunda azalma görülür (31).

Lökositler fagositoz yapamadığından dolayı yara yerine gelen enflamatuvar hücrelerin yara bölgesini terk etmeleri gecikir. Bu yüzden kronik enflamasyon meydana gelir (32, 33).

Lökosit aktivitesindeki bozulma ile fibroblast çoğalması ve kollajen sentezinde aksaklıklar oluşur (34). Bu yüzden normal olmayan bir granülasyon dokusu meydana gelir.

Diyabetik hastalarda yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olan diğer faktör ise yüksek kan şekeri düzeyinin kollajen yapımını engellemesidir. Kollajenin çapraz bağlanma oranını ise karbohidrat metabolizması belirlemektedir. Kollajen sentezindeki bu problemten dolayı diyabette yaranın kopma kuvvetinde bir azalma söz konusu olur (35).



Şekil 3: Diyabetes Mellitusta Yara İyileşmesinin Aşamaları (36).

3.2.7 Streptozotosin ile Diyabet Modeli Oluşturma

Streptozotosin , pankreasta bulunan β hücrelerini hasara uğratarak hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete neden olmaktadır. DNA’da yaptığı alkillenme yoluyla beta hücre ölümüne sebep olmaktadır (37-40).

Streptomyces achromogenes kültüründen izole edilen dar spektrumlu bir antibiyotik olan Streptozotosin ilk kez 1959 yılında üretilmiştir (41). Nitrozüre grubu antineoplastik, sitotoksik ve onkolitik bir ilaç türüdür. 1963 yılında ise ‘diyabetojenik’ özelliğı tariflenmiştir (42). Streptozotosin , pH 4-4.5’te çözünür ve stabil kalır.Fakat nötral pH’da ise hızlıca parçalanır. -20 °C’de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Pankreasın β hücrelerine kolaylaştırılmış difüzyon ile girerek enerji metabolizmasını bloke edip hücrelere doğrudan sitotoksik etki gösterir.

Streptozotosin ve alloksanın oluşturduğu beta hücre hasarı ile birlikte depolanmış insülin salgısı artacağından akut dönemde hipoglisemi ve mortalite gelişebilir. Hipoglisemi ve mortaliteyi önlemek için sıçanlara ilk 12-24 saatte %5 glukoz solüsyonu verilebilir (38, 40). Streptozotosin ya da alloksan uygulamasından sonraki 2-3 gün içerisinde ölçülen kan glukozu>200 mg/dL ya da > 11.0 mmol/L olan hayvanlar diyabetik kabul edilmektedir (37).

Streptozotosinin alloksana oranla pankreasın beta hücreleri dışındaki diğer hücrelere daha az zarar verir. Ayrıca alloksanın kullanımında hiperglisemi şiddetinin arttığı ve ketozisin daha çok görüldüğü belirtilmektedir (39, 43). Streptozotosin ile oluşturulan DM, insan DM’siyle daha fazla benzerlik göstermektedir. Bu nedenle diyabet modeli oluşturmada genellikle alloksan yerine STZ’nin kullanılması önerilir (44).

3.3 Aloe Vera

3.3.1 Aloe Veranın Genel Özellikleri

Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller, Xanthorrhoeaceae familyası), Kuzey Afrika, Orta Doğu Asya, Güney Akdeniz ve Kanarya Adaları’nın sıcak ve kurak bölgelerinde yaygın olarak dağılan ve parlak sarı borulu çiçeklere sahip çok yıllık yeşil bir bitki türüdür. Aloe

vera yapraklarından elde edilen renksiz müsilajın jel, farmakolojik ve kozmetik alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel olarak, bu tıbbi bitki cilt problemlerinde; yanıklar, yaralar ve iltihap önleyici süreçleri tedavi etmek için kullanılmıştır. Ayrıca, Aloe vera antikanser, antioksidan, antidiyabetik ve antihiperlipidemik dahil olmak üzere başka terapötik özellikler Aloe vera, vitaminler (vitamin A, C, E ve B12), enzimler (amilaz, katalaz ve peroksidaz), mineraller (çinko, bakır, selenyum ve kalsiyum), şekerler dahil olmak üzere 75'ten fazla farklı bileşik içerir. Ayrıca monosakkaritler, polisakkaritler, antrakinonlar (aloin ve emodin), yağ asitleri, hormonlar (oksinler ve gibberellinler) ve diğerleri salisilik asit, lignin vb. de içermektedir (45-47).



Resim 1: Aloe vera bitkisi

3.3.2 Cilt Etkileri

Cildin korunmasıyla ilgili yapılan çoğu in vitro çalışmalarda, Aloe vera ve aktif bileşiklerin yara iyileşmesine etkisinin olduğu incelenmiştir. Bu çalışmalar, Aloe vera ve

ana bileşiklerinin (aloesin, aloin ve emodin) koruyucu etkilerini esas olarak antioksidan ve anti-enflamatuar mekanizmalar yoluyla gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, Aloe vera fibroblastlarda TFG β 1, bFGF ve Vegf-A ekspresyonunu düzenler ve lizozomal membran stabilitesi ile keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırır (16, 48-50). Ayrıca, Aloe vera çözeltisi, kornea epitel hücrelerinin birincil kültürlerinin hücrel bir modelinde tip IV kollajen bozucu aktiviteyi artırarak düşük konsantrasyonlarda ($\leq 175 \mu\text{g} / \text{mL}$) kornea yara kapanmasını hızlandırabilir (51). Ayrıca aloin, IL-8 üretimini, DNA hasarını, lipid peroksidasyonunu ve ROS oluşumunu azaltarak ve GSH içeriğini ve SOD aktivitesini artırarak cilt korumasını sağlayabilir (52).

Aloesin bileşikleri , Cdc42 ve Rak1, sitokinler ve büyüme faktörlerinin fosforilasyonu yoluyla hücre göçünü artırarak yara iyileşmesini hızlandırır (53). Bu iyileştirici aktiviteye ek olarak, Aloe polisakkaridinin (24 saat için 20, 40 ve 80 $\mu\text{g} / \text{mL}$), TNF- α seviyelerinin ve IL-8'in inhibisyonunda kanıtlandığı gibi sedef hastalığında faydalı bir ajan olabileceği görülmüştür. Genellikle yapılan in vivo çalışmaların çoğunda , Aloe vera özleri ve jeli kullanılmıştır. Topikal Aloe vera uygulaması, enflamatuar hücre infiltrasyonunu azaltarak, CD4 + / CD8 + oranı lenfositlerini artırarak ve epidermal kalınlık ve kollajen birikimini iyileştirerek dermal insizyonlu hayvan modellerinde yara iyileşmesini hızlandırır (54-57).

Endonezya'da birkaç şifalı bitki ile yapılan başka bir çalışmada, Nigella sativa yağ jeli ve Aloe vera jelinin diyabetik ülserlerin tedavisinde etkisi araştırıldı. Aloe vera bitkisinin, nekrotik doku ve enflamasyonda bir azalma sağladığı ve yeniden epitelizasyonda bir iyileşme gösterdiği ve sırtında yaralar olan Wistar sıçanlarında allosan kaynaklı diyabet üzerinde yara iyileşmesinin daha hızlı geliştiği sonuçlandı (58). UV ile indüklenen bir fare modelinde, Aloe vera jel tozunun epidermal büyüme faktörünü ve hyaluronan sentezini artırdığını ve matriks metalloproteinaz ekspresyonunu azalttığını ortaya çıkarmıştır (59, 60). Ayrıca Aloe vera'nın antioksidan mekanizmalar (artan antioksidan enzim aktivitesi ve GSH içeriği ve azaltılmış ROS üretimi ve lipid peroksidasyonu) yoluyla X radyasyonuna karşı koruduğu gözlenmiştir (61, 62).

İzole edilmiş bileşikler arasında, aloe-emodin ve aloesin bileşikleri ile yapılan araştırmalar, iyileştirme aktivitelerinin anjiyojenik özelliklere bağlı olduğunu göstermiştir (63, 64).

Aloe veranın ülserler üzerindeki etkinliğini değerlendirmeye yönelik son yıllarda birkaç klinik araştırma daha yapılmıştır. Bu araştırmalarda, Aloe vera jelinin 3 ay boyunca günde iki kez uygulanması, yara iyileşmesini iyileştirmiş ve hızlandırmış, ayrıca hastanede kalma süresini azaltmıştır (65, 66). Dahası, ortopedi servisinde hastaneye kaldırılan 80 hastayla yapılan bir klinik çalışmada Hekmatpou ve ark. (67), 10 gün boyunca günde iki kez Aloe vera jelinin kalça, sakrum ve topuk bölgelerinde basınç ülseri gelişimini önlediğini göstermiştir.

Ayrıca yapılan bazı klinik çalışmalar, Aloe veranın yanıklarda hızlı doku epitelizasyonunu ve granülasyonu kolaylaştırdığını (68), sezaryen yarasının iyileşmesini desteklediğini (69) ve bölünmüş kalınlıktaki deri grefti donör bölgelerinde yara iyileşmesini hızlandırdığını (70) göstermiştir.

3.3.3 Anti-Diyabetik Etkileri

İnsülin direnci ya da insülin eksikliği nedeniyle kanda yüksek glikoz seviyeleri ile ortaya çıkan kronik hastalığa diyabet denir. Aloe veranın diyabette etkisi ve ilgili komplikasyonlar üzerine yapılan çalışmalar, genel olarak streptozotosin ile indüklenen hayvan modellerinde araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin, nefropatiler ve nöropatiler gibi diyabet komplikasyonlarının başlangıcının ve ilerlemesinin ana nedeni olduğunu desteklemektedir.

Bazı deneysel modeller kullanılarak yapılan çalışmalarda, Aloe veranın kan şekeri seviyelerini düşürdüğünü, insülin seviyelerini arttırdığını ve pankreas adacıklarını (sayı, hacim, alan ve çap) iyileştirdiği belirtilmiştir (88). Ayrıca Aloe vera topikal uygulaması (60 mg / mL, 3 gün göz damlası için günde dört kez), korneal alkali yanığı olan streptozotosin ile indüklenen diyabetik Wistar sıçanlarında korneal re-epitelizasyonu desteklediği de belirtilmiştir (71). Genetiği değiştirilmiş hayvanlarla yapılan deneylerde, kan şekeri seviyelerinin düşmesinden Aloe vera polisakkaritlerinin (3 hafta boyunca 100

$\mu\text{g} / \text{g}$) sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (72). Yakın zamanda yapılan bir in vitro çalışmada ise Aloe vera polisakkaritlerinin antidiyabetik etkisinin etki mekanizmasının, apoptozu ve endoplazmik retikulum stres sinyalinin inhibe etme kabiliyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (72).

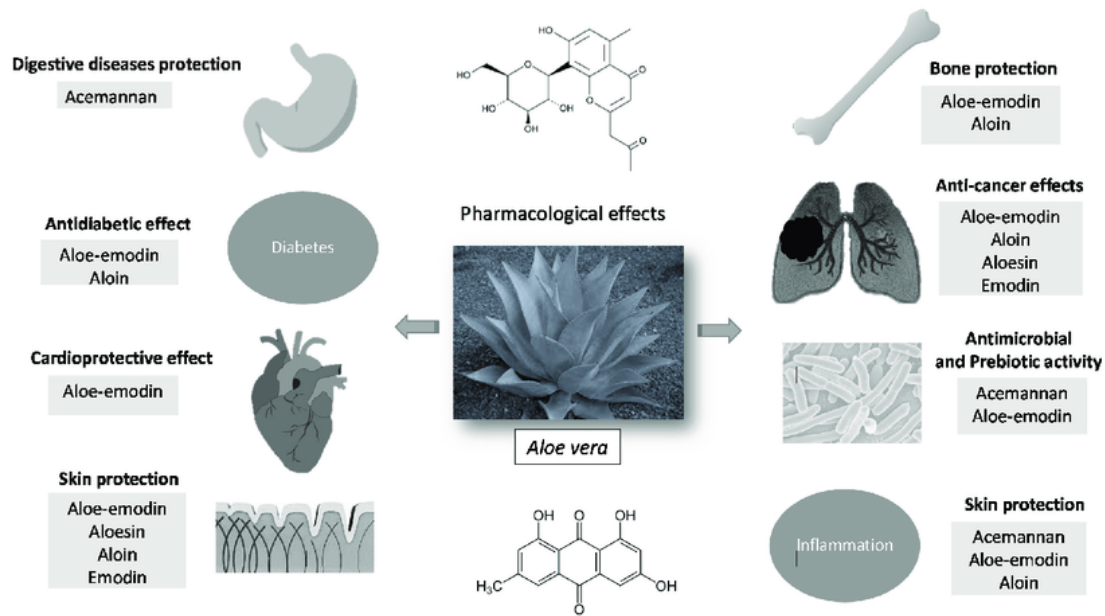
3.3.4 Antioksidan Özellikleri

Antioksidanlar, serbest radikal süpürme ve enzim regülasyonu yoluyla ROS'un neden olduğu biyomolekül oksidatif hasarını önleyen veya yavaşlatan bileşiklerdir (94). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda, Aloe vera etanol özütü, özellikle insan mikrovasküler endotel hücrelerini, ROS üretimini ve HNE-protein eklenti oluşumunu azaltarak hidrojen peroksit ve 4-hidroksinonenal kaynaklı toksisiteye karşı korumuştur (73). Aloe veranın antioksidan aktivitesi, en azından kısmen, antrakinonlar ve peroksil radikal temizleme aktivitesine ve indirgeme kapasitesine sahip ilgili bileşiklere ($10 \mu\text{M}$) bağlıdır (74). Bu çalışmaların yanı sıra, 53 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir klinik çalışmada, Aloe vera jel özütünün alımı (14 gün) deneklerin plazmasının toplam antioksidan kapasitesini artırmıştır (75).

3.3.5 Antimikrobiyal ve Antiviral Etkileri

Aloe vera ve ana bileşenlerinin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu in vitro olup antibakteriyel aktiviteye odaklanmaktadır. En çok çalışılan bakterilerden biri Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa'dır. Bu nedenle, Aloe vera sulu özütü, metisiline dirençli Staphylococcus aureus'a karşı büyümeyi ve biyofilm oluşumunu azaltmıştır (76).

Aloe veranın antiviral aktivitesi, herpes simpleks virüsü tip 1 ve H1N1 alt tipi influenza virüsü için araştırılmıştır. Aloe vera özütü jeli (% 0.2 ila % 5 konsantrasyonlar), büyümesini inhibe ederek Vero hücrelerinde herpes simpleks virüsü tip 1'e karşı antiviral aktivite göstermiştir (77). Öte yandan, in vitro çalışmalar, Aloe polisakkaritlerinin, influenza virüsü partikülleri ile etkileşime girerek H1N1 alt tipi influenza virüsü replikasyonunu ve viral adsorpsiyon süresini azalttığını göstermiştir.



Şekil 4: Aloe Veranın Temel Bileşenlerinin Farmakolojik Etkileri (78).

3.4 Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar; ekstrasellüler matriks makro moleküllerinin büyük kısmını yıkabilen nötr, metale bağımlı endopeptidaz grubudur. Genel olarak bu enzimler büyük benzerlikler göstermelerine rağmen etki gösterdikleri substratlarının ve transkripsiyon regülasyonlarının farklı olmasından dolayı birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Çinko içeren nötral endopeptidaz enzim ailesi olan Matriks Metalloproteinazlar, ESM'in tüm elemanlarında yıkım özelliğine sahiptirler. MMP'ler; fetal gelişim, postnatal doku onarımı vb. fizyolojik durumlarda ve ESM'in yeniden yapılanmasında önemli rol alırlar (79).

MMP'ler ilk defa Jerome Gross ve Charles Lapiere tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır (80).

Substrat özgüllüklerine ve yapılarına göre 5 alt grupta incelenebilirler:

- Kollajenazlar
- Stromelisinler
- Jelatinazlar

- d. Membran tipi MMPlar (MT-MMP)
- e. Sınıflandırılmayan MMPlar

Yapısal olarak incelendiğinde Matriks Metalloproteinazlar 5 bölümden oluşur:

- 1) Sinyal peptit
- 2) Propeptit
- 3) Zn bağlayıcı bölge içeren katalizör kısım
- 4) Hemopeksin benzeri kısım (substrat spesifitesini belirler)
- 5) Katalizör kısmı hemopeksin benzeri kısma bağlayan prolinden zengin bölge (81).

MMP'ler farklı yapısal özelliklere sahiptirler. Endoplazmik retikulum'dan ilk sentezlenen protein sinyal peptit proteinidir. Katalitik çinko bağlayan bölge ile etkileşerek enzimin inaktif formda kalmasını sağlayan bölge ise propeptit bölgesidir. Propeptit bölgenin ayrılması ile yapısındaki çinko iyonları sayesinde enzim aktivitesini sağlayan bölge katalizör bölgesidir.

MMP'ler C terminalinde hemopeksin/fibronektin benzeri bölge içerirler. Ancak MM-7 ve MMP-26 hemopeksin/fibronektin benzeri bir bölge içermezler. Bu bölge hem bağlayan bir peptiddir. Ayrıca endojen doku inhibitörleri olan TIMP'lerin jelatinaz grubu MMP'lere (MMP-2, MMP-9) ve MMP-13'e bağlanması yönünden ilişkilidir (82). Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP), Matriks metalloproteinazların proteolitik aktiviteleri spesifik olmayan (α -2 makroglobilin , α -1 antiproteaz vb.) ve spesifik olan inhibitörler (TIMP) ile engellenebilir (79).

MMP'lar yara iyileşmesi ve doku hasarının tamiri gibi fizyolojik süreçlerde oldukça önem taşımaktadır. Yara iyileşmesinde, yara kenarlarındaki hasarlı yüzeyde reepitelizasyonu gerçekleştirmek için keratinosit migrasyonunu sağlar. MMP-1' in proteolitik aktivitesinin keratinosit migrasyonu için gerekli olduğu hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (83).

3.4.1 Matriks Metalloproteinazların Enzim Aktivitesinin İnhibisyonu

TIMP'ler, MMP'lerin spesifik doku inhibitörleridir. TIMP'ler enzim aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Aynı zamanda α 2-makroglobulin, sentetik inhibitörler, heparin ve tetrasiklinler de MMP inhibitörlerindendir.

Bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde TIMP'ler önemli bir görev alırlar. Çoğu doku ve vücut sıvılarında da bulunurlar. MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanıp latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. TIMP'ler MMP enzim aktivitesini ve MMP/TIMP dengesini böylece sıkı bir şekilde kontrol altında tutarlar.

TIMP'ler; vasküler düz kas hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilirler.

TIMP'ler MMP aktivitesini inhibe etme yönünden benzerlik gösterirler. Ancak matriksteki lokalizasyonları ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi yönünden bazı farklılıklar gösterirler.

Aynı zamanda MMP türlerine göre de özgüllük gösterirler. Örn: Jelatinaz A (MMP-2) TIMP-2 ile inhibe edilirken Jelatinaz B (MMP-9) ise TIMP-1 ile inhibe edilir (82).

TIMP-1, 2, 3, 4 olmak üzere insanlarda 4 TIMP türü bulunmaktadır.

TIMP1 ve TIMP2'nin hücre gelişimi ve eritrosit üretimini arttırması gibi düzenleyici aktivitelerinin olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda TIMP1/TIMP2/TIMP3 overekspresyonunun tümör gelişimini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca TIMP3'ün proapoptotik aktivitesinin olduğu, TIMP1 ve TIMP2'nin ise antiapoptotik aktivitesinin olduğu bilinmektedir (84). TIMP4'ün plazma konsantrasyonunun ise kalp yetmezliği tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceği de bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (85).

3.5 Yara İyileşmesi

Deri ve mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması sonucu fizyolojik özelliklerin geçici veya tamamen kaybolması ile oluşan lezyonlara "yara" denir (86).

Doku bütünlüğünün bozulmasından başlayarak yeni doku oluşumu ile sonuçlanan hücresel ve biyokimyasal olaylar zincirine ise "yara iyileşmesi" denir. Aktif ve dinamik bir olay olan yara iyileşmesi, birbirlerini izleyen, sınırları kesin olarak çizilemeyen ve birbirleri ile sıkı bir ilişki içerisinde olan hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden modelleme (maturasyon, remodelling) olarak adlandırılan dört evrede gerçekleşmektedir (3).

3.5.1 Hemostaz

Yara iyileşme sürecinde ilk basamak olan hemostazın görevi damar duvarındaki yaralanmayı takiben kanama kontrolünü sağlamaktır. Yara iyileşme sürecinde hücreler için geçici bir matriks ağı oluşturur ve bu sürecin ilerlemesine yardımcı olur. Hemostaz evresi kanamaya yanıt olarak katekolamin salınımınıyla beraber geçici vazokonstriksiyon başlar. Bu süreç 5-10 dakika sürmektedir. Damar yaralanması ile beraber subendotelde bulunan kolajen ve mikrofibriller, trombositlerle temas eder ve Hageman faktörünü (faktör XII) aktive ederler (87, 88). Böylece trombositlerden sitokin ve büyüme faktörünün salınımı gerçekleşir. Yoğun granüllerden kalsiyum, serotonin, ADP salgılanırken α -granüllerden ise von Willebrand Faktör (vWF), fibronektin, trombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), heparini nötralize eden protein (trombosit faktör 4) salgılanır.

Trombositlerden salınan tromboksan A2 (TXA2) ise vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Böylece intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma mekanizmaları aktive olur. Ekstrinsek yolak sonucu protrombin aktive olarak trombine dönüşür. Aktif trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürerek fibrin tıkaçının oluşmasına neden olur. Fibrin tıkaç ise enflamatuvar hücre ve fibroblast göçü için erken yara matriksi olarak işlev görür (89).

3.5.2 Enflamasyon

Yaralanma sonrası gelişen vazokonstriksiyon yerini vazodilatasyona bırakır. Endotel veya mast hücresi kaynaklı lökotrienler, prostaglandinler ve histamin vazodilatasyona sebep olan etmenlerdir. Nekroza sebep olan artan kan akımı, trombositlerden salınan faktörler ve doku hasarı endotel geçirgenliğini değiştirir ve hücreler arası alana plazma geçişi ile ödeme sebep olur. Damar geçirgenliğindeki artış, kompleman faktörler, interlekin-1 (IL-

1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), dönüştürücü büyüme faktör- β (TGF β) gibi kemotaktik maddeler, nötrofil kemotaksisini uyarır (87, 90).

Yaralanmadan sonraki ilk 24 saatte nötrofiller, yara bölgesinde baskın olan enflamatuvar hücrelerdir. Fagositöz yardımı ile reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve proteolitik enzimler yardımıyla bakteri ve yabancı cisimler ortadan uzaklaştırılır, travmadan zarar görmüş nekrotik hücre kalıntıları temizlenir (5).

Nötrofil sayısı yara iyileşmesinin 2. ve 3. Günlerinde azalmaya başlar ve baskın olan makrofajlar haline gelir. Enflamasyonun en önemli hücreleri olan makrofajlar dolaşımdaki monositlerden kaynaklanır. Makrofajlar salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ile yara iyileşmesini düzenler. Sitokinlerin uyarması ile anjiyogenez, fibroblast göçü ve proliferasyonu, kolajen üretimi gerçekleşir (88).

Yara iyileşmesinde önemli olan faktörlerden birisi de T lenfositleridir. Yara yerine göçleri ve aktif olmaları makrofajlar tarafından sağlanır. Aynı zamanda IL-1, IL2, TNF- α , epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi pek çok sitokin de kaynağı ve düzenleyicisidirler. Çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterse de enflamatuvar süresi ortalama 3-5 gün sürer.

3.5.3 Proliferasyon

İyileşmenin 3-5. gününden itibaren makrofajlarda salınan PDGF ve TGF- β gibi sitokinler tarafından fibroblastlar aktive edilmeye başlar ve çoğalır. Fibroblastlar yara yerinin baskın hücreleri haline gelir (87).

Fibroblastların yara bölgesine ulaşabilmesi için proteolitik enzimler tarafından bu bölgede bulunan nekrotik dokuları parçalaması gerekmektedir. Bu sebeple matriks metalloproteinaz (MMP) adı verilen enzimler salgılar. Mezenkim kökenli kök hücreler de bu dönemde fibroblastlara farklılaşabilir (89).

Fibroblastların görevi kolajen salgılamaktır. Bağ dokunun temel yapı taşı kolajendir ve total proteinin 1/3'ünü oluşturur. Kolajen sentezi yaralanmanın 5-7. günlerinde maximum seviyeye ulaşır. Kolajen molekülündeki aminoasitler tekrarlayan tripeptid dizilimi gösterirler. Glisin amino asidine prolin, hidroksprolin, lizin ve hidrokstilizinden ikisi bağlanarak polimer yapısını oluşturur. (91, 92).

Protokolajen molekülüne bağlanabilmesi için prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksil hale dönmeleri gerekmektedir. Prolin hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri bu reaksiyonda rol oynar. Bu enzimlerin kofaktörleri askorbik asit, α -ketoglutarat, oksijen ve demirdir (93).

Kolajen tipleri insan vücudunda farklı dokularda sentez edilmektedir. Tip-1 kolajen sağlam derinin kolajenlerinin %80-90'nını oluşturulurken geri kalan kısmını ise tip-III kolajen oluşturur. Ayrıca tip-III kolajen tarafından granülasyon dokusundaki kolajenlerin %30'u oluşturulmaktadır (89).

Tip- II kolajen kıkırdak dokuda, tip-IV kolajen bazal membranda baskındır. Normal ciltte tip-I/tip-III kolajen oranı 4/1'dir. Bu oran yara iyileşmesinin erken evrelerinde 2/1'e kadar çıkar (5).

Yara iyileşmesini gösteren önemli parametrelerden birisi yara bölgesindeki kolajen miktarıdır.

Kolajen sentezinin yanı sıra fibroblastlar; fibronektin ve proteoglikanları sentezler. Sentezlenen bu maddeler bağ dokusundaki fiziksel özelliklerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca hücreler arasındaki boşlukları doldurarak destek oluşturan ekstrasellüler matriksi oluşturur (3, 88).

Enfeksiyonu ve sıvı kaybını önlemede epitelizasyon büyük önem taşır (89). Kısmi kalınlıktaki yaralarda epitelizasyonun sorumlusu dermiste bulunan deri ekleridir. Fakat tam kat yaralarda ise epitelizasyon sadece yara kenarlarında gerçekleşir.

Yara bölgesinde yeni damarların oluşması ve gelişmesine anjiyogenez denir. Bu süreçteki en temel hücre endotel hücresidir. Perisitlerle birlikte kapiller damar duvarına yerleşir. Endotelyal hücreden makrofajlarca salınan sitokinlerin uyarısıyla yeni kapillerler oluşur. Yara iyileşmesinin sonuna kadar anjiyogenez devam eder. Primer uyarıcı Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) 'dür (3, 88, 94). Dokudaki hipoksi sonucunda ortamda bulunan fibroblast, keratinosit ve makrofajlarda hipoksi indüklenbilir faktör-1

(HIF-1) proteini aktive olarak VEGF salınır. HIF-1 proteinini inaktif hale getiren ise ortamda yükselen oksijen konsantrasyonudur (95).

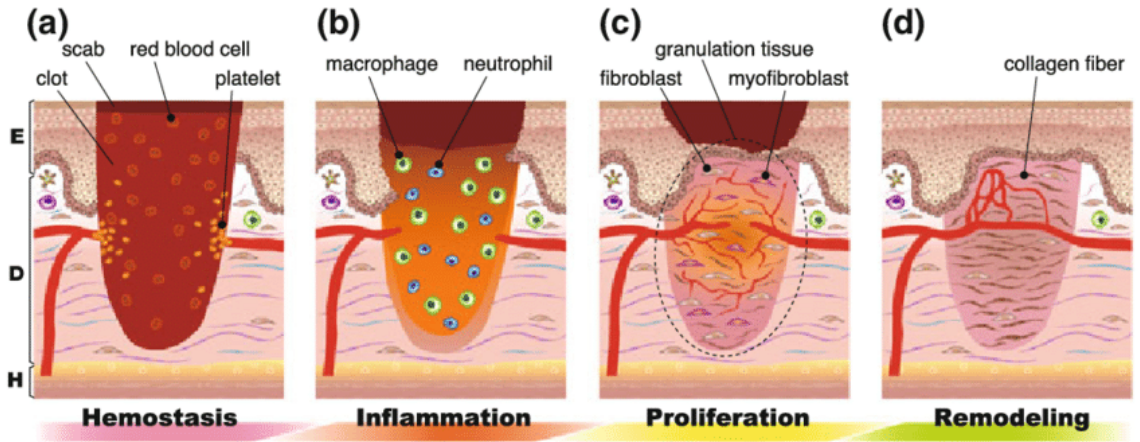
Yara alanındaki kontraksiyon ve epitelizasyonun sağladığı küçülme ile seconder iyileşme gerçekleşir. Yara kontraksiyonu açık yaralar için önemlidir. Granülasyon dokusunun gelişmesi ve kontraksiyon aynı anda başlar (3, 88). Myofibroblastlar içerisinde zengin olarak bulunan aktin filamentleri kontraksiyonun temelini oluşturur. Kontraksiyon ise yara boyutunu küçültüp epidermis granülasyon dokusunu tamamen örter. Bu süreçte TGF- β etkin olarak rol oynar (96).

3.5.4 Yeniden Modelleme (Remodelling)

Yara iyileşmesinin en az bilinen ve en uzun evresi yeniden şekillenme evresidir. Bu evre oldukça yavaş gelişir (97). İyi bir ağ yapının oluşturulması ve kollajenin organizasyonu bu evrede görülür. Fibroblast ve makrofajların görevleri tamamlanır ve apoptozis yoluyla ortadan kaldırılırlar.

Vaskülariteye ve yoğun olarak hücreye sahip olan doku yerini skar dokusuna bırakır. Bu skar doku daha az hücre ve damarlardan oluşur. İyileşmenin erken döneminde salgılanan organize olmamış ve jel benzeri yapıda olan tip III kollajen bu evrede yerini tip I kollajene bırakır. Tip I kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam yapıya ve dirence sahiptir. Skar dokusundaki kollajen fibriller ise normal dokuyla karşılaştırıldığında zaman zaman daha küçük ve karışık bir düzene sahiptirler (7).

Granülasyon dokusundan skar oluşurken; kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki dengede kollajenin yeniden yapılanmasında etkili olur. Fibroblastlar, granülositler ve makrofajlar tarafından salgılanan matriks metalloproteinazları (MMP) aracılığıyla kollajen yıkımı gerçekleştirilir. Yara dokusu etrafında oluşan yeni kollajen lifler, önce kendi aralarında daha sonra ise yara çevresindeki eski kollajen liflerle bağlantı kurar. Kollajenin miktarı ve niteliğiyle yara gerginliği ve sağlamlığı doğru oranda paralellik gösterir. Yarada oluşan gerilim kuvveti hiçbir zaman normal derinin % 80'ini geçmez (98).



Şekil 5: Yara İyileşmesinin Aşamaları (99).

4 GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Deneyin Düzenlenmesi ve Deneysel Diyabetin Oluşturulması:

Deneysel çalışmamız Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 29.04.2020 tarih ve 2020/09 nolu izin çerçevesinde gerçekleştirildi. Tüm deneysel süreç boyunca bilim için kurban edilen hayvanların refahına özen gösterildi. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (DÜSAM) temin edilen 15-16 haftalık, ağırlıkları 190-210 gr aralığında değişen 21 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele 3 eşit gruba (n:7) bölündü. Bir haftalık adaptasyon sürecini takiben hayvanlara 45mg/kg stz soğuk 0.1 M sitrat buffer(ph=6.0) içerisinde çözülürerek intraperitoneal yolla uygulandı. Temin edilen sıçanlardan diyabet ve diyabet+aloe vera gruplarında stz indüklü deneysel diyabet modeli oluşturuldu. Deneysel diyabet modeli oluşturulan hayvanlarda hipoglisemi şekillenmemesi için 48 saat süreyle %10 luk şeker içeren suya ad libidum erişim sağlandı. Enjeksiyonu takiben 72 saat sonra hayvanların kuyruk veninden kan almak suretiyle tüm gruplarda glukometre yardımıyla kan glikoz düzeyleri ölçüldü. Diyabet ve diyabet+aloe vera gruplarındaki hayvanlarda kan glukoz düzeyi > 240 mg/dl olanlar Tip 2 diyabetik kabul edildi (100). Deneysel diyabetin oluşturulmasından sonra tüm gruplardaki hayvanlarda insizyonel yara modeli oluşturuldu.

4.2 Aloe Vera Ekstraktının Hazırlanması

Hobi amaçlı yetiştirilen sağlıklı Aloe vera bitkilerinden toplanan 15-30 cm uzunluğundaki aloe vera yaprakları toplandı. Toplanan aloe vera yaprakları % 70 lik alkol ile silinerek toz ve kirlilerden arındırıldı. Toplanan aloe vera yaprakları orta hattan kesilerek iki parçaya bölündü. İç kısmında yer alan jel ve yaprakların iç yüzü bir spatul yardımıyla toplandı. Toplanan aloe vera jel ve yaprak parçaları bir beherde toplandı. 300 ml'lik ekstrakt üzerine 700 ml %70 lik alkol eklendi. Elde edilen 1000 ml'lik örnek laboratuvar tipi homojenizatörde homojenat haline getirildi. Daha sonra elde edilen homojenat süzüldü. Süzülerek partiküllerden arındırıldı. Daha sonra 50 ml'lik falkonlara bırakılarak soğutmalı santrifüjde + 4 C° 10.000 devirde 15 dk süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası

falkon tüplerindeki süpernatant başka bir beherde toplandı. Toplanan sıvı liyofilize hale dönüştürölmek üzere önce evaporasyon daha sonra liyofilizasyon aşamalarına geçildi.



Resim 2: Aloe vera bitkisi



Resim 3: Aloe vera bitkisinin jel kısmı



Resim 4: Evaporatörde ön yoğunlaştırma işlemi



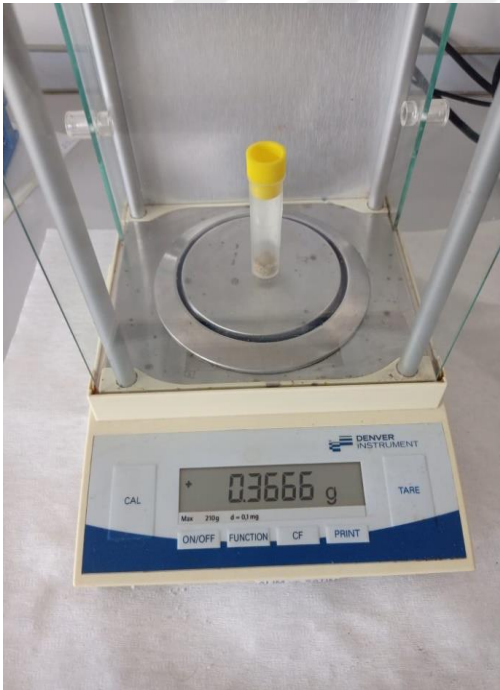
Resim 5: Evaporatörde ön yoğunlaştırma yapılmış ekstrakt



Resim 6: Liyofilizatörde freeze drying yöntemiyle kurutma işlemi



Resim 7: Freeze drying işlemi yapılan ekstrakt



Resim 8: Ekstraktın hassas terazide tartılması

4.3 İnsizyonel Yara Modelinin Oluşturulması ve Deneyin Sonlandırılması

Deneyssel diyabet modeli oluşturulduktan sonra hafif anestezi altına alınan kontrol diyabet ve diyabet + aloe vera gruplarındaki hayvanların lumbosakral vertebra düzlemine denk gelecek şekilde dorsal deri üzerinde 1 cm çapında yara modeli oluşturuldu. Yara modeli oluşturulmadan önce insizyon edilen bölge traşlandı, batikon ile temizlendi. İnsizyonel yara modeli oluşturulan hayvanlar ayrı kafeslere bırakılmak suretiyle takip altına alındı. Yaptığımız bu çalışmada gruplarımızdaki hayvanlarda herhangi bir kayıp oluşturulmadı. Diyabet+ aloe vera grubundaki hayvanlara daha önce hazırlanan aloe vera ekstraktı distile suda çözülmek suretiyle günlük 300 mg/kg oral gavaj yoluyla 0.5 ml süspansiyon halinde verildi. 14 gün süren deneyin sonunda tüm gruplardaki hayvanlardan kuyruk veninden kan şekeri ölçümü gerçekleştirildi ve kalpten kan alınarak sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların daha önce yara modeli oluşturulmuş bölgesindeki dokular eksize edilerek çıkartıldı ve deri örnekleri % 10'luk formol içerisinde fikse edildi.



Resim 9: Deney hayvanları



Resim 10: Yara oluşturma

4.4 Doku Takibi ve Histokimyasal Boyamalar

4.4.1 Hematoksilen-Eozin boyama

Parafin bloklardan alınan deri doku kesitleri 37°C'ye ayarlanan benmariye alındı. Lamin üzerindeki fazla parafini eritmek için kesitler 6 saat boyunca 58-62°C etüvde bekletildi. Ksilende kesitler 3x15 dakika deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinde (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10'ar dakika bekletildi. Distile suda 5 dakika bekletildi. Harris Hematoksilen boyasında 8 dakika bekletildikten sonra kesitler akar suyun altında 5 dakika yıkandı. Durulanan kesitler alkolik eozin boyasında 6 dakika bekletildi. Artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol serilerinden geçirilerek) kesitler daldırıldı ve absölü alkolde 2 dakika bekletildi. Son aşamada ise kesitler 3x15 dakika ksilende bekletildi ve doku üzerine Entellan damlatılıp lamelle kapatıldı.

4.4.2 Alcian Blue Boyama

Kesitler 2x10 dakika ksilende bekletildi. Daha sonra azalan alkol serilerinde (%100, %96, %90, %80, %70) 5'er dakika bekletildi ve distile suya getirildi. Daha sonra kesitlerin üzerine A solüsyonu (Alcian Blue pH 2,5 solution according to Mowry) damlatılıp 30

dakika bekletildi.Kesitler yıkanmadan B solüsyonu (Sodium tetraborate solution) damlatılıp 10 dakika bekletildi.Çeşme suyuna alınan kesitler 5 dakika yıkandı ve distile suda 2 dakika bekletildi.Daha sonra C solüsyonu (Periodic acid solution) damlatılıp 10 dakika bekletildi.Kesitler distile suda yıkandı.Distile sudan alınan kesitlere D solüsyonu (Schiff's Reagent according to Hotchkiss - Mc Manus) damlatılıp 20 dakika bekletildi.Kesitler distile suya alınıp yıkama yapıldı.Distile sudan alınan kesitlere E solüsyonu (Potassium metabisulphite solution) damlatılıp 2 dakika bekletildi.Kesitler yıkanmadan F solüsyonu (Fixative solution) damlatılıp 3 dakika bekletildi.Kesitler distile suya alınıp yıkama yapıldı.Distile sudan alınan kesitlere G solüsyonu (Mayer's Hemalum) damlatılıp 2 dakika bekletildi.Çeşme suyunun altında kesitler 5 dakika yıkandı.Çeşme suyunda yıkanan kesitler artan alkol serilerinde (%70, %80, %90, %96, %100) 5'er dakika dehidre edildi.2x10 dakika ksilende şeffaflandırılan örnekler entellan damlatılarak lamel yardımıyla kapatıldı ve ışık mikroskobunda incelendi.

4.4.3 İmmünohistokimyasal boyama

Parafin bloklardan alınan kesitler 37°C' ye ayarlanan benmariye alındı ve daha sonra polilisinli lamlara alındı. Lam üzerinde fazla parafini eritmek için kesitler 58-62°C etüvde 6 saat boyunca bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilende deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10'ar dakika bekletildi.Daha sonra distile suya getirilerek 5 dakika bekletildi. Kesitler fosfat tampon solüsyonunda (PBS) 3x5 dakika yıkandı. Kesitler etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) buffer solüsyonuna (pH:8.0, katalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) alındı ve ısı-indüklü epitope retrieval işlemi gerçekleştirildi.Oda sıcaklığında 20 dakika bekletilen kesitler tekrar PBS'e alındı. Kesitler immunohistokimya barına dizildi Barın sıcaklığı ve nemliliği kontrol edildi. Kesitlere hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 20 dakika bekletildi. Ardından PBS ile 3X5 dakika yıkama yapıp, Ultra V Block (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 7 dakika bekletildi. Kesitler, MMP-1 (katalog no:bs-0463R) ve TIMP-1 (katalog no:orb-195994) antikorları ile bir gece +4°C'de bekletildi. Ertesi gün kesitler oda sıcaklığına bırakılarak 30-60 dakika bekletildi. PBS ile yıkanan

kesitlerin üzerine biotinli sekonder antikor (katalog no:TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 14 dakika bekletildi. Daha sonra streptavidin-peroxidase (katalog no:TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 15 dakika bekletildi. Daha sonra PBS ile yıkama yapıldı. Yıkanan kesitlerin üzerine Diaminobenzidin (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp reaksiyon mikroskop altında izlendi. PBS ile durduruldu. Harris hematoksilin ile zıt boyama yapıldıktan sonra kesitler entellan (katalog no:107961, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, United States) ile kapatıldı. Zeiss Imager A2 fotomikroskopunda değerlendirilip görüntülendi. (Resim 11)



Resim 11: İmmünohistokimyasal boyama işlemi

4.5 İstatistiksel Analiz

Deney öncesi ve sakrifikasyon öncesinde kuyruk veninden kan alınarak hayvanların kan glukoz düzeyi ölçülmüş ve elde edilen kan glukoz düzeyleri istatistiksel yönden incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık non-parametrik Krukal Wallis testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma Tamhane's T2 testine göre yapılmıştır. İstatistiksel yönden $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde gösterilmiştir.

5 BULGULAR

5.1 İstatistiksel Bulgular

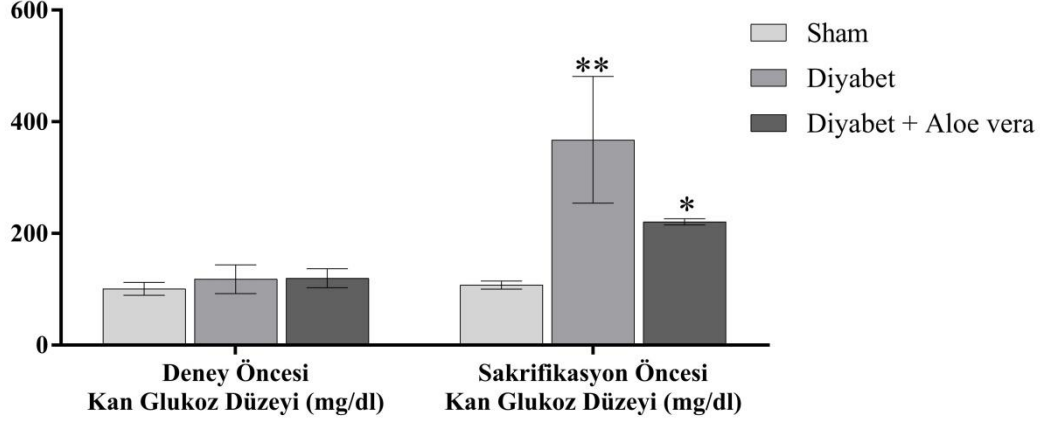
Kan Glukoz Düzeyi

Kan glukoz düzeylerine ilişkin sayısal ve grafiksel veriler Tablo X ve Figür Y’de gösterilmiştir. Deneyde yer alan tüm hayvanların deney öncesi, ve deney sonunda kuyruk veninden kan alınmak suretiyle kan glukoz düzeyleri, glukometre yardımıyla ölçüldü. Deney öncesi kan glukoz düzeyleri sham grubunda $110,71 \pm 11,29$ mg/dl, diyabet grubunda $118,00 \pm 25,51$ mg/dl, diyabet+aloe vera grubunun ise $119,57 \pm 16,97$ mg/dl olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Deney sonunda sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümlerde ise sham grubunun kan glukoz düzeyinin $107,57 \pm 7,28$ mg/dl olduğu, diyabet grubunun kan glukoz düzeyinin ise $367,86 \pm 113,55$ mg/dl olduğu ve sham grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.01$) tespit edildi. Diyabet+aloe vera grubunun kan glukoz düzeyinin ise $220,86 \pm 5,49$ mg/dl olduğu ve sham grubundan ($p<0.01$) ve diyabet grubundan ($p<0.05$) anlamlı derecede farklı olduğu tespit edildi.

Tablo 1: Grupların deney öncesi ve sakrifikasyon öncesi kan glukoz düzeyleri. Farklı üst simgeler gruplar arasındaki anlamlı farklılığı göstermektedir.

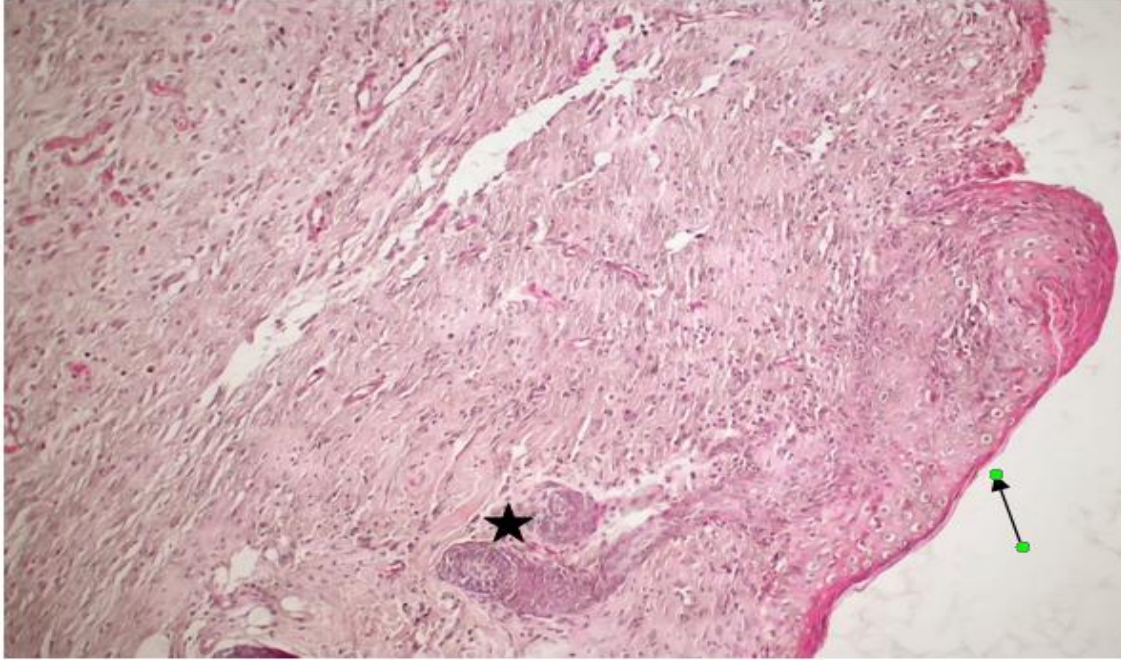
	Sham	Diyabet	Diyabet + Aloe vera
Deney Öncesi	$110,71 \pm 11,29^a$	$118,00 \pm 25,51^a$	$119,57 \pm 16,97^a$
Sakrifikasyon Öncesi	$107,57 \pm 7,28^a$	$367,86 \pm 113,55^c$	$220,86 \pm 5,49^b$

Not: $^{a-b}p<0.01$, $^{a-c}p<0.01$, $^{b-c}p<0.05$.

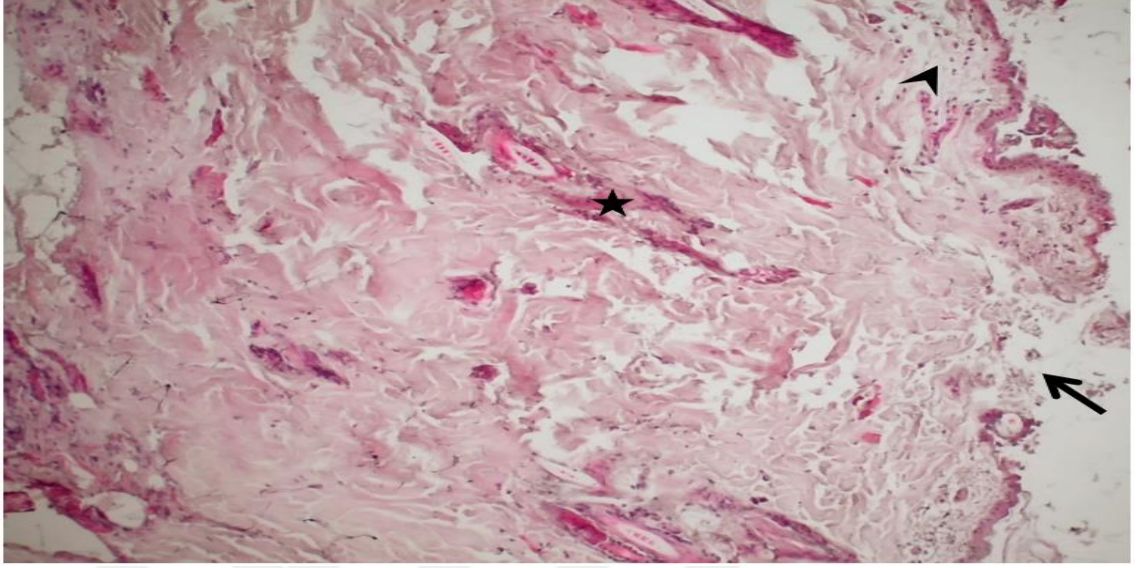


Resim 12: Grupların Deney Öncesi ve Sakrifikasyon Öncesi Kan Glukoz düzeylerinin istatistiksel analizinin grafiksel sunumu. Sham grubuna göre * $p < 0.01$, ** $p < 0.01$. **/* $p < 0.05$.

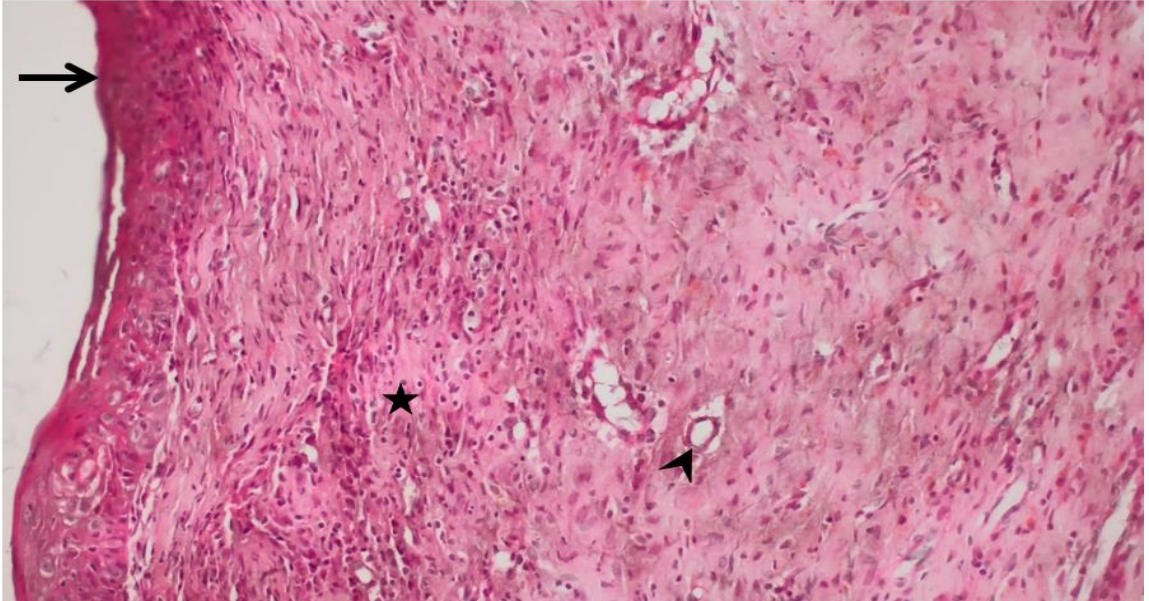
5.2 Histopatolojik Bulgular



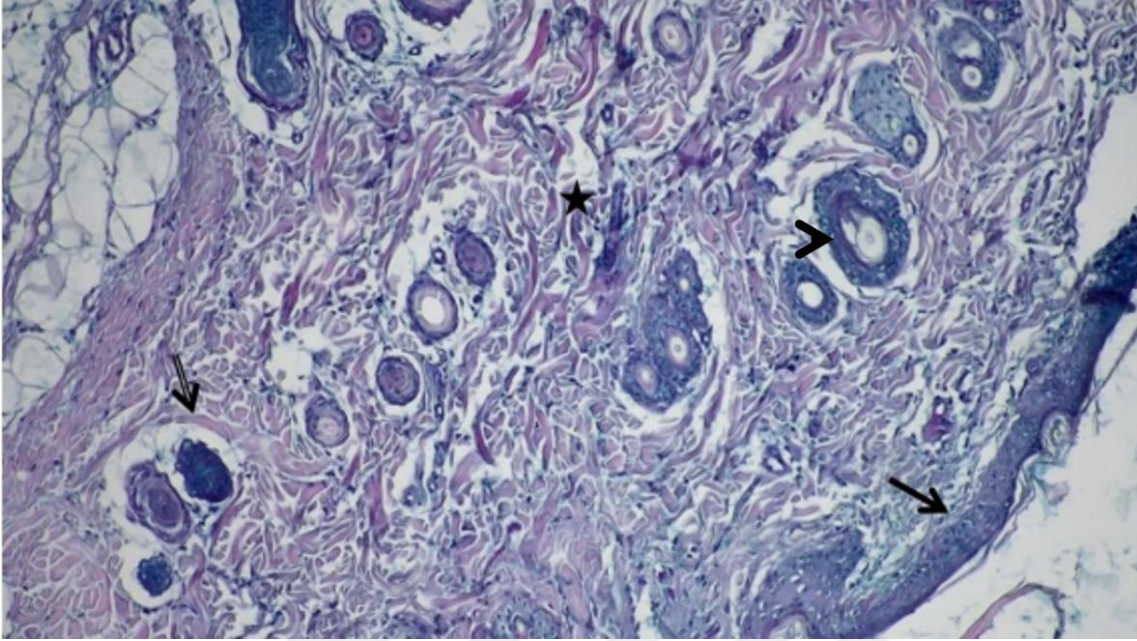
Resim 13: Kontrol Grubu HE Boyama: Epidermis yüzeyindeki yassı hücreler normal görünümde izlendi (ok). Bazal bölgedeki hücrelerde ise özellikle yukarı doğru mitotik aktivite gelişmeye başladı. Dermis bölgesinde sıkı bir bağ dokusu ve aşağı doğru uzanan kıl folikülü yapıları daha belirgin izlendi (yıldız). Dış ekternal tabakadaki hücrelerin oval görünümü olduğu tespit edildi. Medulla bölgesinde olgunlaşmanın olmadığı, kılın oluşmadığı ve salgılamamanın henüz yapılmadığı izlendi. Dermisin derin kısımlarında diffüz halde bağ dokusu hücreleri görülmekle birlikte damar yapıları düzenli, endotel hücreleri yassı ve içe dönük, damarlarda herhangi bir anormal yapı izlenmedi. **Bar: 100µm**



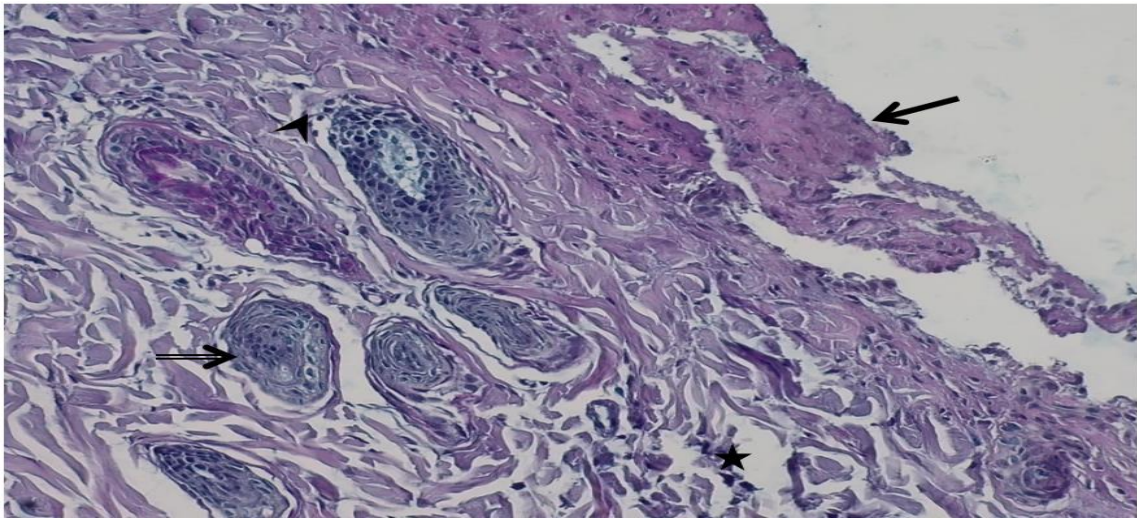
Resim 14: Diyabet Grubu HE Boyama: Epitel hücrelerde kayıp ve nükleuslarda piknosis izlendi. Epidermis yapısında inceltme ve ayrılmalar tespit edildi (ok). Dermal papilla bölgesinde soliter tarzda dağılan lökosit infiltrasyonları görüldü, kollajen liflerde hafif dejenerasyonlar görüldü ve ESM yapısı artmaya başladı (ok başı). Kıl foliküllerinin dış eksternal bölgesindeki epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler görüldü. Kollajen yapılarında bozulmalar tespit edildi (yıldız). Dermis bölgesine yayılan bağ doku hücrelerindeki nükleuslarda apoptotik değişiklikler tespit edildi. **Bar: 100µm**



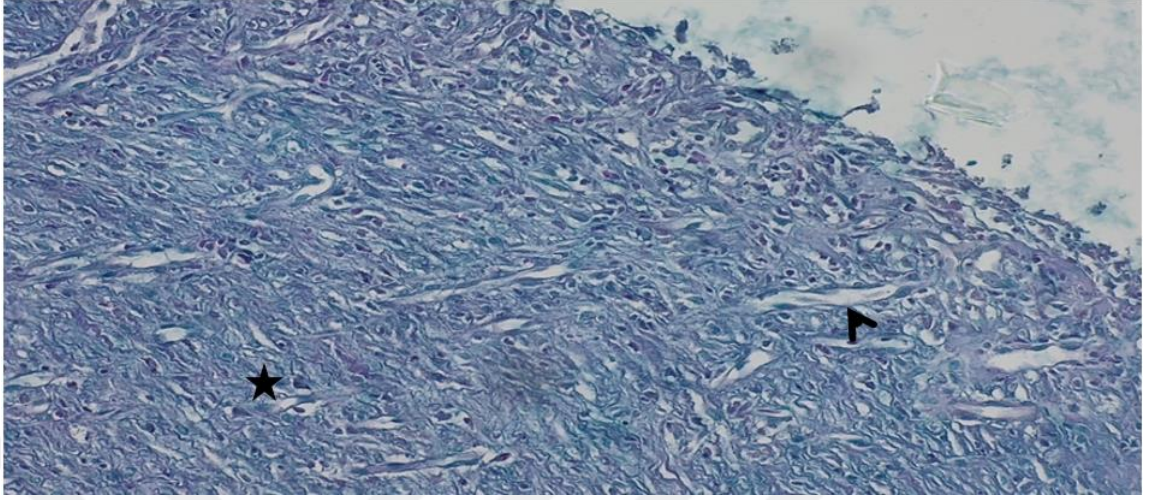
Resim 15: Aloe Vera Grubu HE Boyama: Epidermisin yapısında kalınlık tespit edildi (ok). Sekonder papilla yapılarının epidermis içerisinde düzenli yerleştiği incelendi. Dermal papilla bölgesindeki hücrelerin soliter tarzda dağıldığı tespit edildi. Dermis bölgesindeki retiküler tabakada kollajenlerin düzenli, fibroblastların ise belli bir düzen içerisinde yerleştiği tespit edildi (yıldız). Bağ doku hücrelerinde hafif hipertrofi görüldü, küçük çaplı damarların dilate olduğu görüldü (ok başı) ve az sayıda hücre infiltrasyonun olduğu tespit edildi. **Bar: 50µm**



Resim 16: Kontrol Grubu Alcian Blue Boyama: Epidermis bölgesinde bazal tabakadaki hücreler piramidal görünümlü izlendi (ok). Dermal papilla bölgesi ESM'den zengin, retikülare tabakasında kollajen liflerin aralarında düzensiz sıkı bir bağ dokusu olduğu görüldü (yıldız). Kıl foliküllerinin dış eksternal bölgesindeki hücreler normal görünümde izlendi (ok başı). İç kısımda kıl foliküllerinden oluşan kılın şekillendiği görüldü. Medulla bölgesindeki salgılama düzenli olup medullar bölgedeki bağ doku hücrelerinin soliter tarzda dağıldığı görüldü. Muskulus erektor pili kası kıl folikülüne paralel yerleşik görünümlü olarak izlendi (çift kuyruklu ok). **Bar: 100µm**

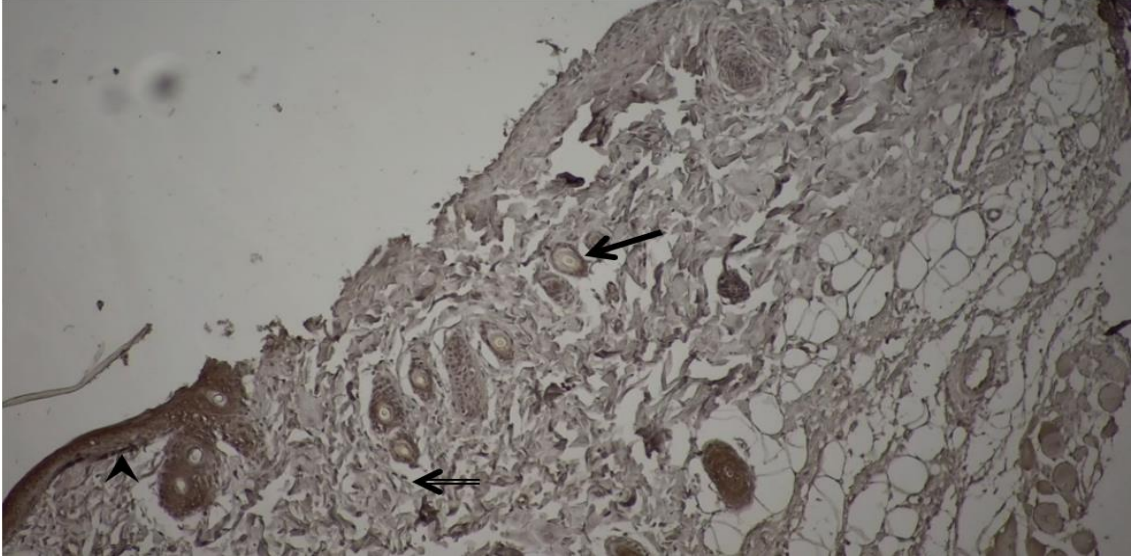


Resim 17: Diyabet Grubu Alcian Blue Boyama: Yüzey epitelinde dökülmelerle birlikte epitel kaybının olduğu görüldü, lümeneye doğru dökülen epitel parçacıklarının olduğu tespit edildi (ok). Dermis bölgesinde hem mononükleer hem de az sayıda polimorf nükleuslu lökosit hücreleri tespit edildi (ok başı). Kıl folikülünün etrafındaki hücrelerin nükleuslarında küçülme, apoptotik değişiklikler izlendi (çift kuyruklu ok). Kollajen liflerde dejeneratif değişiklikler görüldü (yıldız), ESM yapısında artış görüldü. Damarlar hafif dilate görünümlü, kıl folikülleri etrafında inflamatuvar hücreler tespit edildi. **Bar: 50µm**

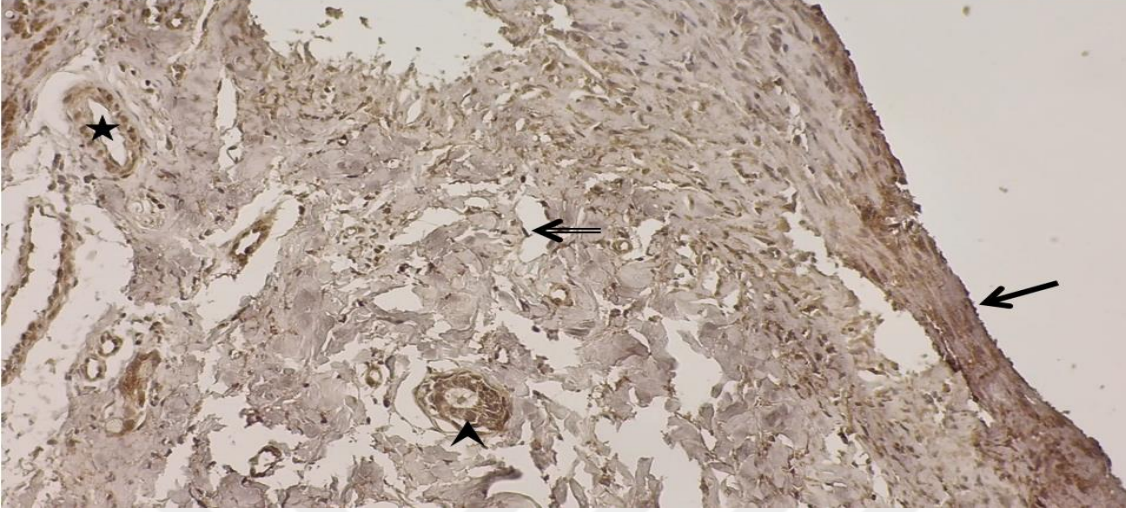


Resim 18: Aloe Vera Grubu Alcian Blue Boyama: Dermiste kollajen lifler arasında bağ dokuda belirgin bir azalma, farklı yönde tertiplenme görüldü (yıldız). Bağ doku hücreleri soliter tarzda dermis alanında dağılım gösterirken damar dilatasyonu (ok başı) ve inflamasyonda belirgin bir azalma tespit edildi. **Bar: 50µm**

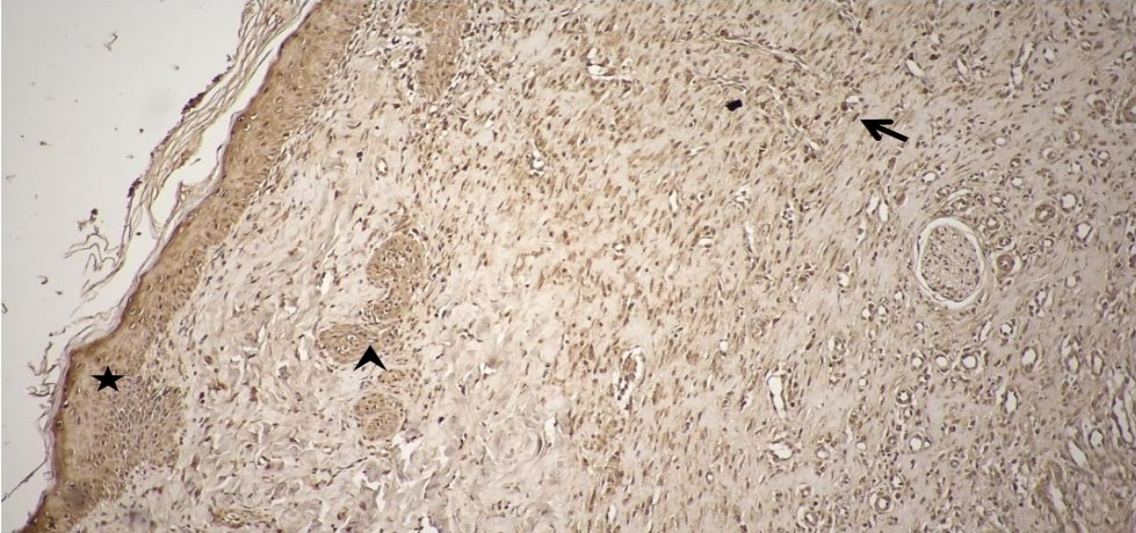
5.3 İmmünohistokimyasal Bulgular



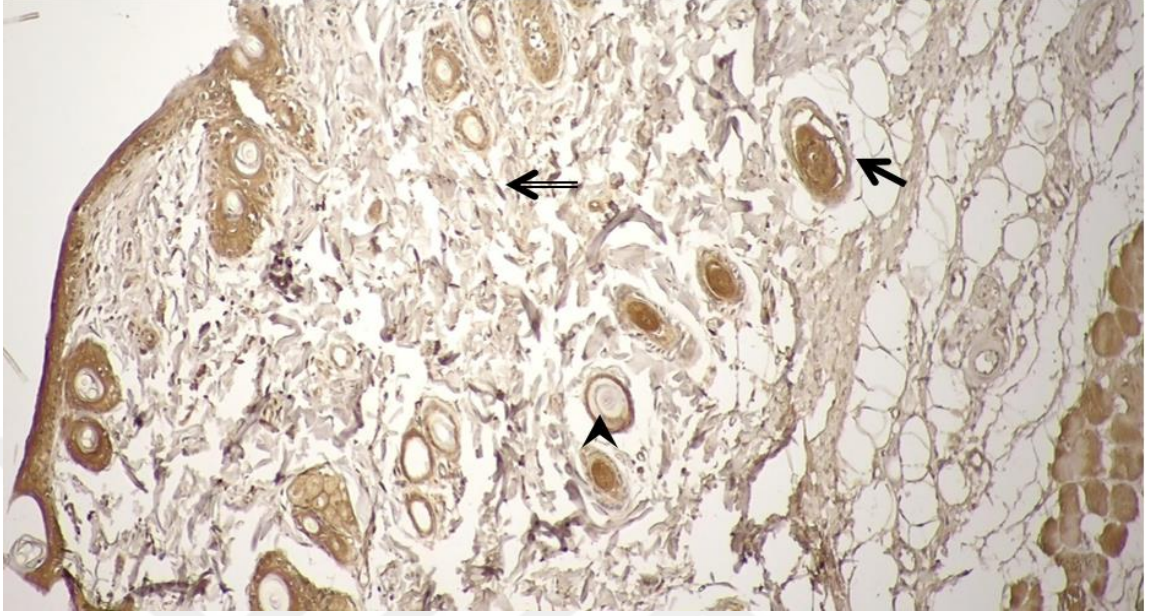
Resim 19: Kontrol Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Epidermin bazal lamina bölgesinde MMP-1 ekspresyonunda artış görüldü (ok başı). Kıl foliküllerinin dış eksternal bölgelerdeki hücrelerinde MMP-1 ekspresyonunun pozitif olduğu tespit edildi (oklar). Kollajenlerin üzerinde yer alan fibroblast hücrelerinde MMP-1 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi (çift kuyruklu ok). **Bar: 100µm**



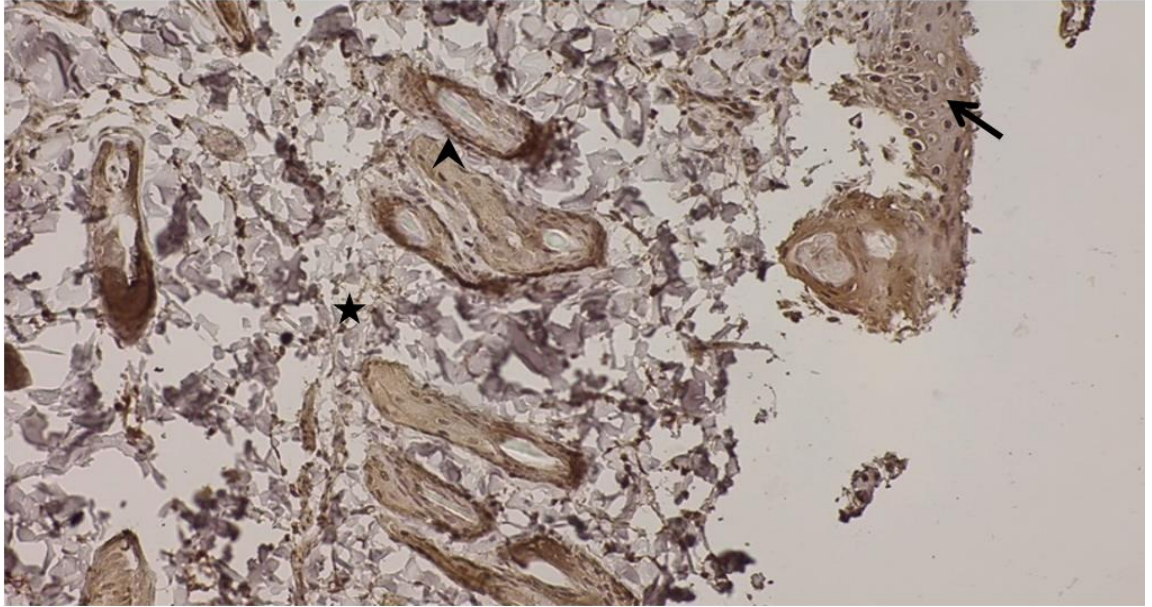
Resim 20: Diyabet Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Epidermis yüzeyindeki hücrelerde MMP-1 ekspresyonu yoğun olarak tespit edildi (ok). Damarların endotel ve bazal laminasında MMP-1 ekspresyonu pozitif olarak görüldü (yıldız). Kıl foliküllerinin tamamında MMP-1 ekspresyonu pozitif olarak görüldü (ok başı). Fibroblast hücrelerinde küçülme tespit edildi ve nükleuslarında MMP-1 ekspresyonunun pozitif olarak boyandığı tespit edildi (çift kuyruklu ok). **Bar: 100µm**



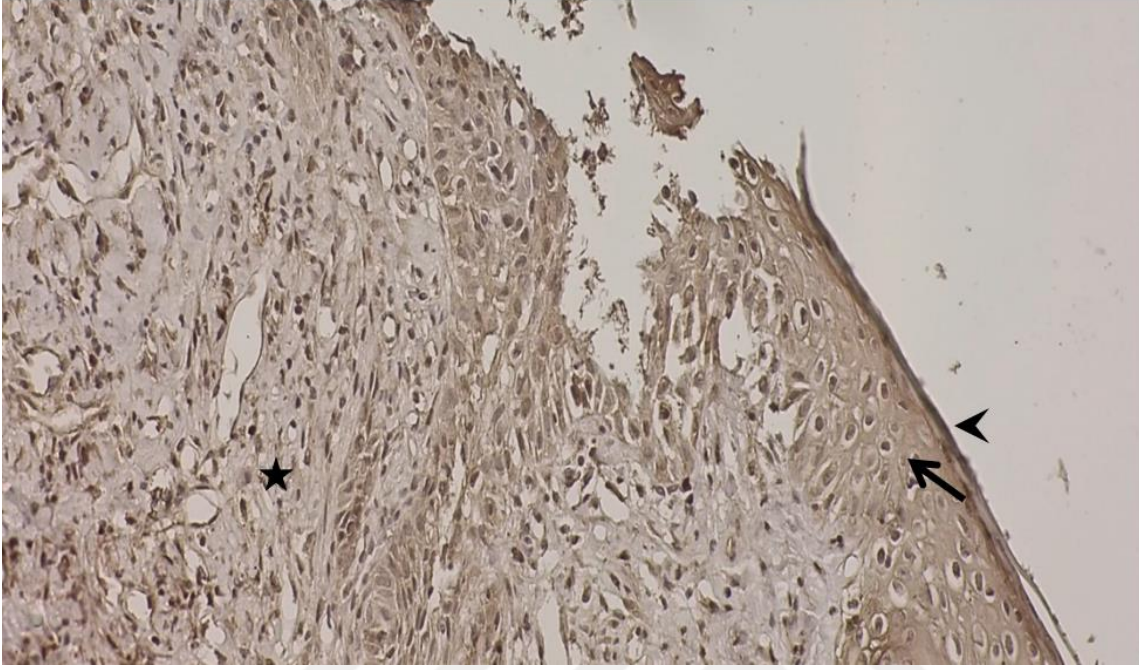
Resim 21: Aloe Vera Grubu MMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Yüzey epitelinde MMP-1 artışı ve keratinizasyon ve granüloza hücrelerinde MMP-1 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi (yıldız). Kıl folikülünde yer alan hücrelerin büyük bir bölümünde MMP-1 ekspresyonunun pozitif olduğu değerlendirildi (ok başı). Fibroblast hücreleri MMP-1 ekspresyonu yönünden çok yoğun bir şekilde artış gösterdi (ok). **Bar: 100µm**



Resim 22: Kontrol Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Epidermin kıl foliküllerinin dış eksternal bölümündeki hücrelerde TIMP-1 ekspresyonu görüldü (ok). Huxley tabakasında TIMP-1 ekspresyonu tespit edildi (ok başı). Dermal papilla bölgesindeki fibroblastlarda TIMP-1 ekspresyon yoğunluğu izlendi (çift kuyruklu ok). **Bar: 100µm**



Resim 23: Diyabet Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Epidermisteki granüloza hücreleri ve bazal hücrelerde TIMP-1 ekspresyonu pozitif olarak görüldü (ok). Dermisin retikülar tabakasındaki bağ doku hücrelerinin çoğunda TIMP-1 ekspresyon artışı görüldü (yıldız). Kıl foliküllerinin orta bölümünde yer alan hücrelerde zayıf ekspresyonlar tespit edilirken dış taraftaki yüzeyde ekspresyonun yoğun ve pozitif olduğu görüldü (ok başı). **Bar: 100µm**



Resim 24: Aloe Vera Grubu TIMP-1 İmmünohistokimyasal Boyama: Epidermisteki hücrelerin çoğunda TIMP-1 ekspresyonu pozitif olarak görüldü (ok). Keratinize olan bölgelerde TIMP-1 reaksiyonun pozitif olduğu tespit edildi (ok başı). Dermis bölgesinde sıkışmış kollajen lifler arasında yer alan fibroblastlar ve diğer bağ doku hücrelerinde TIMP-1 reaksiyonun yoğun olduğu tespit edildi (yıldız). **Bar: 100µm**

6 TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, hasar sonrası dokunun eski durumuna dönmesi için şekillenen karmaşık hücresel ve biyomoleküler aşamaları barındıran doğal bir süreçtir. Temel olarak biyolojik yara iyileşme süreci, homeostazın düzenlenmesi, inflamasyon, hücre migrasyonu ve proliferasyonu, re-modeling aşamalarıyla gerçekleşir. Doğru ilerleyen yara iyileşmesi, hızlı bir şekilde yaranın kapanması ve akut yara için rejenerasyon şekillenmeksizin minimal veya estetik olarak kabul edilebilir bir yara izine yol açmaktadır (101). Ancak bu süreç sağlıklı kişilerde optimal bir hızda ve şekilde gerçekleşirken diyabet durumunda kişilerde yara iyileşmesinde aksaklık veya bozulmalar olur.

Diyabetes mellitus klinik olarak hiperglisemi şeklinde tanımlanan metabolik bir rahatsızlıktır ve yara iyileşme sürecindeki bozukluk diyabetes mellitusta en sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. Ayrıca diyabetli hastalarda kapanmayan yaralardan ötürü diyabetik ayak sendromu olarak tanımlanan klinik bir tablo izlenmektedir. Bu hastalarda DM'nin son aşamasında değil aynı zamanda hastalık teşhis döneminde de bahsedilen tablo ile karşılaşmakta olup mevcut tablo ayak ülseri, iyileşmeyen yaralar ve alt ekstremitelerin amputasyonuna kadar gidebilecek ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır (102). Diyabetli kişilerde ayak ülseri oluşma riski %15'tir ve bu hastaların alt ekstremitte amputasyonuna maruz kalma oranı %85'tir (103). Ayrıca amputasyon öyküsü bulunan diyabetik hastaların %5-24'ünün yüksek mortalite riski altında olduğu ve 5 yıllık sağ kalım oranının amputasyon sonrası % 40-48 olduğu düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe diyabete bağlı ayak sendromunun oranı %50-59 arasında artmaktadır. Mevcut tablo incelendiğinde diyabetik yaraların sadece kozmetik ve yaşam kalitesini düşüren bir etmen olmadığı aynı zamanda orta-yüksek düzeyde mortaliteyi tetikleyici yönüyle kısmen hayati bir önem taşıdığından bahsetmek de mümkündür. Uzun süreli diyabet hastalığı teşhisi konan kişilerde iyileşmeyen yaraların yanı sıra, kalp, böbrek gibi organların etkilendiği kronik enfeksiyon ve komplikasyonlar da şekillenebilmektedir. Bu durum hastanın ayrıca yaşam kalitesinde düşüşe ve hatta daha ileri sağlık sorunlarıyla yüzleşmesine neden olabilmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesinde uzun süreli inflamatuvar evre, azalmış proliferasyon ve re-modeling aşamaları dâhil olmak üzere birçok faktörü içeren bir

durumdur (104). DeClue ve Shornicks, diyabetik yara iyileşmesinin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (105). Qui ve ark. ise yüksek kan şekere sahip diyabetik hastaların hücre proliferasyonunda azalma ayrıca yara iyileşmesi sürecinde kollajen üretimi ve büyüme faktörlerinde gerileme olduğunu bildirmiştir (106). Anjiyogenezde gerileme ayrıca VEGF ve TGF-1 β gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın da diyabetik yaraların iyileşmeme süreciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (107). Gelişmiş ülkelerde diyabetik yara iyileşmesini tedavi etmek için negatif basınçlı yara tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi ve büyüme faktör takviyesi gibi yöntemler tedavi amacıyla kullanılmaktadır (108-110). Her ne kadar mevcut tedavi yöntemleri ve iyi hasta bakımı klinik tabloyu hafifletse de hastalığa bağlı komplikasyonu tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Kalıcı bir tedavinin olmayışı yaş ilerlemesine bağlı olarak diyabetik hastalarda yara iyileşmesinde aksaklıkların giderek şiddetlenmesine neden olmaktadır (111). Yaşam kalitesi ve mortalitedeki etkilerinden dolayı bugüne kadar sayısız araştırmacı diyabetik kutanöz yaraların iyileşmeme sorunu altında yatan nedenler ve tedavisine yönelik klinik ve preklinik çalışmalar yapmıştır ancak bu rahatsızlığın tam olarak nedeni ve nasıl tedavi edileceği tam olarak netleştirilememiştir. Deney hayvanlarında daha önce yapılmış bir çalışmada deneysel diyabet oluşturulan ratlarda kutanöz yara iyileşmesinde aksaklıklar olduğu rapor edilmiştir (30). Bu çalışmada araştırmacılar 40 mg/kg alloxan ile deneysel diyabet oluşturdukları hayvanlarda yara iyileşmesinin doğal basamaklarından olan inflamasyon aşamasında gecikme ve daha uzun sürme gibi bir durumun şekillendiği bildirilmiştir. Ayrıca akut dönemde yara bölgesinde gözlemlenen nötrofillerin diyabetik hayvanlarda dokuya daha geç dönemlerde göç ettiği, yara iyileşme sürecinin doğasında var olan nötrofillerin yerini makrofaj infiltrasyonuna bırakması sürecinin de geciktiği bildirilmiştir. Literatürde Aloe vera'nın anti-diyabetik etkisini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada Aloe vera ekstraktının Tip 1 ve Tip 2 diyabette anti-hiperglisemik etkisi araştırılmıştır (112). Bu çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabet oluşturulan hayvanlarda Aloe vera'nın yaprak ekstraktının 500 mg/kg dozunda uygulandığında hem insülin bağımlı hem de insülin bağımsız anti-diyabetik etkisi rapor edilmiştir. Mevcut çalışmamızda Aloe vera jel ağırlıklı olmak üzere hazırladığımız yaprak ekstaktında Sham grubu ile

karşılaştırıldığında 300 mg/kg'lık Aloe vera tedavisinin Tip 1 diyabete bağlı hipergliseminin hafifletilmesinde etkinliği olduğu sonucuna ulaşıldı. Kan glukoz düzeyi verilerimiz incelediğinde Aloe vera tedavisi uygulanan grubun sham ve diyabet grupları arasında her iki gruptan da anlamlı derecede farklı olduğu ve ara bir değer aldığı tespit edildi. Ancak tedavi grubundaki kan glukoz düzeyinin istatistiksel yönü anlamlılık kuvveti açısından diyabet grubuna daha yakındı. Bu sebeple uygulanan doz ve tekrara bağlı olabilme ihtimali bulunmakla beraber Aloe vera'nın anti-diyabetik etkisinin sınırlı olabileceği fikrine ulaşıldı. Yara iyileşme süreçlerini göz önünde bulundurduğumuzda ise sham grubundaki hayvanların kutanöz yaralarının 14 günlük deneyin sonunda büyük bir oranda ortadan kalktığı ve yara bölgesinin makroskopik olarak kapandığı gözlemlendi. Diyabet grubundaki hayvanlarda ise her ne kadar yara bölgesi çapında gözle görülür bir küçülme izlense dahi tam kapanmanın hayvanlarda şekillenmediği görüldü.

Aloe vera tedavisi uyguladığımız sıçanlarda ise yara açıklık düzeyi gözle görülür bir şekilde sham ve diyabet gruplarındaki düzeylerin arasında izlendi. Mikroskopik incelemede sham grubundaki yara dokusunda makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun oldukça yoğun olduğu, epitele ve bağ dokusuna ait elemanların re-modeling şekillendirmeye yöneldiği tespit edildi. Yara kapanması tamamlanan hayvanların doku örneklerinde epitelleşmenin gerçekleştiği ancak yer yer keratinizasyonun ise tamamlanmadığı tespit edildi. Yer yer karşımıza çıkan keratinizasyondaki gecikmenin literatüre göre akut dönemdeki yara iyileşme süreciyle ilgili olduğunu yani deney modelimizin kısa süreli oluşuyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Diyabet grubundaki hayvanlarda ise epidermis tabakasının kompakt bir hale erişemediği, yara bölgesinde yoğun ödem biriktiği ve skar dokusunun genel yapısının şekillendiği görüldü. Normal koşullar altında yara iyileşme süreci basamaklarından homeostazın ayarlanması ve inflamasyon basamaklarında düşük miktardaki ödem lenfatik drenaj ile bölgeden uzaklaştırılmaktadır, ancak ödemin yoğun miktarlarda olması yara bölgesinde diffüzyonun zorlaşmasına ve iyileşme sürecindeki aksaklıklara katkı sunmaktadır (113). Çalışmamızın diyabet grubunda, epidermisteki epitelyum hücrelerinde kayıp, nükleusta piknotik ve yer yer epitelyumda kayıplar görülürken; dermal papilla bölgesinde soliter tarzda dağılmış lökosit infiltrasyonu, kollojen liflerde dejenerasyon ve ekstrasellüler

matriks yapısında artış görüldü. Kollajen dejenerasyonuna bağlı kıl foliküllerinde yer yer hücrelerde bozulma ve apoptotik değişiklikler görüldü (Resim 14,17). Diyabetin etkisine bağlı olarak hücre nükleusunda küçülme görülmekle birlikte dejeneratif değişikliklerin arttığı ve apoptotik değişimin hızlandığı görülmüştür. Aloe vera uygulanan grupta epitelium boyutu ve nükleus boyutu sham grubuna yakın ve düzenli olarak gözlendi. Dermal papilla bölgesinde inflamasyonun azaldığı ve kollajen liflerinin düzenli tertiplendiği ve damar dilatasyonunda azalmanın olduğu görüldü. Aloe veranın özellikle dermis bölgesinde sıkılaştırma özelliğinin kollajen re-organizasyonu açısından önemli olduğu düşünüldü (Resim 15,18).

Yapmış olduğumuz çalışmada tüm gruplarda ödemin belirli oranlarda bulunduğu gözlemlendi ancak diyabet grubundaki yoğun ödem odaklarının varlığı hem diyabetin kendisinin neden olduğu yara iyileşmesindeki aksaklıkları hem de ödeme bağlı doku olgunlaşmasındaki kusurları anlamamızı sağlamıştır ve çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yoğun ödemin yanı sıra, diyabet grubundaki hayvanların kıl foliküllerinde ve yağ bezlerinde atrofik morfolojinin varlığı tespit edildi. Hem sebasöz bez hücrelerinde hem de kıl foliküllerinde piknotik nükleuslu hücreler yoğun şekilde izlenmekteydi. Yara iyileşmesi sürecindeki en önemli aşamalardan biri de proliferasyon safhasıdır. Bu süreçte yıkıma uğrayan epitelin yeniden oluşturulması, bağ dokusu elemanlarının yeniden üretilmesi söz konusudur. Re-epitelizasyon için keratinositlerin oluşturulması veya göç etmesi gerekmektedir. Epitelin tamamen yıkıma uğradığı yaralarda iyileşme süreci yaraya komşu bazal hücrelerde proliferasyon veya kıl folikülleri ile bezlere komşu kök hücrelerin epitele göçü ve bu hücrelerin keratinositlere dönüşmesiyle gerçekleşmektedir (104). Normal yara iyileşmesinde bu süreç genellikle yara oluşumunu takiben 1 ile 3 gün içerisinde başlamaktadır. Yaptığımız çalışmada sham grubunda hem bazal hücrelerde hem de kıl folikülleri ve bezlerin etrafındaki hücrelerin oldukça sağlıklı olduğu, bez ve foliküllerin normal morfolojide olduğu izlendi. Bu durum normal yara iyileşmesi sürecinde literatür bilgisiyle uyumlu sonuçlar izlememizi sağladı. Ayrıca sham grubundaki epitelizasyonun sağlıklı oluşunun da yine bu bağ doku elemanlarının harabiyetinin kısıtlılığına bağlıdır. Ancak diyabet grubundaki kıl folikülü ve bezlerin etrafını oluşturan bağ doku elemanlarının nekrotik ve harabiyete

uğramış durumu re-epitelizasyon sürecinde diyabet grubundaki aksaklığı açıklayan bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Aloe vera tedavisi uyguladığımız grubun ise kıl folikülü ve bezlerinde ve çevre bağ dokusundaki nekrotik değişiklikler daha kısıtlıydı, bu sebeple hem anti-diyabetik hem anti-oksidan özelliği hem de deri üzerindeki koruyucu yönüyle Aloe vera ekstraktının diyabetik yara iyileşme sürecini destekleyici bir ajan olabileceği fikrini düşünmemize neden olmuştur. Ayrıca deneyimizdeki Aloe vera grubundaki hayvanların deney sonu kan glukoz düzeyindeki hafif toparlanma da çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda ayrıca bağ doku elemanlarının 14 günlük deneyin sonunda sham grubunda normale yaklaştığı gözlemlendi. Buna karşın, diyabet grubunda kollajen liflerinin disorganizasyonu oldukça yoğundu. Aloe vera grubunda ise kollajenlerin ve ekstrasellüler bağ dokunun diyabet grubundan daha iyi tertiplendiği ve mitotik faaliyetlerin yoğun bir şekilde var olduğu izlendi. Bu grupta foliküler atrofi ve sebasöz bezlerdeki dejenerasyonların gözle görülür biçimde azaldığı tespit edildi. Kollajen yapılanmasının ise büyük oranda sham grubuna benzer olduğu tespit edilse dahi bu gruptaki hayvanların bir kısmında açık yara ve diyabet grubunda gözlemlenen mikroskobik patolojinin halen mevcut olduğu görüldü. Bu bakımdan hem makroskobik hem de ışık mikroskobik düzeyde sham ve diyabet gruplarının 2 haftalık deney sonunda literatür ile uyumlu sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür. Ayrıca Aloe vera tedavisi uygulanan hayvanlardaki yara iyileşmesinin diyabet grubuna göre daha iyi bir süreç göstermesi bu bitki ekstraktının diyabetik kutanöz ülser tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olduğu fikrimizi desteklemektedir. Ancak çalışmamıza dahil ettiğimiz hayvanlar arasında epitelizasyonu tamamlananlar da dahil olmak üzere mikroskobik morfolojiyi incelediğimiz tüm gruplarda 2 haftalık deneyin sonunda dermal papillaların ortadan kalktığı gözlemlendi.

Günümüzde Endonezya gibi bazı ülkelerde geleneksel olarak Aloe vera jeli diyabetik yaraları da kapsayan geniş bir yara grubunun tedavisi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (58). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda Aloe vera'nın yanık yaraların tedavisinde güçlü tedavi edici etkisi rapor edilmiştir (114). Ayrıca yapılmış daha önceki çalışmalarda Aloe vera'nın diyabetik yaraların tedavisinde de başvurulabilecek bir tedavi yöntemi olabileceği raporlanmıştır (115). Yapılmış pre-klinik bir çalışmada Sari Y. ve ark.

deneysel diyabet modeli oluşturdukları hayvanlarda Aloe vera ve çörekotu yağı uygulayarak iki fitoterapik ajanın etkisini karşılaştırmıştır (58). Bu çalışmada araştırmacılar Aloe vera tedavisini topikal olarak günlük 100 µl jel uygulamış ve yara iyileşmesini değerlendirmiştir. Çalışma sonunda Aloe vera jelinin topikal olarak uygulandığında hem makroskopik hem de ışık mikroskobu düzeyinde terapötik bir ilaç olarak kullanılabileceğine dair güçlü sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada Aloe vera jeli uygulanan kutanöz yaralarda inflamasyonun hafiflediği ve fibroblast organizasyonu açısından derinin re-modeling sürecinin çörekotu yağı uygulanan hayvanlardan daha başarılı olduğu bildirilmiştir ve Aloe vera'nın bu terapötik potansiyelinin anti-inflamatuvar etkisini de ortaya çıkartan ve yapısında bol miktarda bulunan antrakinin ile ilişkili olabileceği hipotezi rapor edilmiştir (58). Aloe vera'nın anti inflamatuvar mekanizmasının ise siklooksijenaz yolağının inhibisyonu ve araşidonik asitten prostaglandin E2 üretiminin azalmasıyla bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir (116). Aloe vera'nın yara iyileşmesi sürecinde granülasyon dokusunda da kollajen miktarında anlamlı derecede artışa neden olduğu Sari ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (58). Normal yara iyileşme sürecinde dokudaki MMP miktarında zamanla azalma olmaktadır ancak kronik yaralarda proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra proteazlarda artış gözlenmektedir ve büyüme faktörlerinin miktarı azalmaktadır (117-119). Kronikleşmiş yaralarda MMP ailesinin üyeleri olan kollajenaz ve jelatinaz aktivitesi anlamlı şekilde artmasına karşın TIMP-1 aktivitesinde akut yaralara kıyasla kronik yaralarda azalma gerçekleşmektedir (120-122). Bu bakımdan değerlendirildiğinde yara iyileşmesinin inflamatuvar fazının kronik yaralarda uzaması gibi bir durum ortaya çıkmakta ve bu durumda nötrofiller ve makrofajların proteaz ve inflamatuvar sitokinleri fazla miktarda eksprese etmesine neden olmaktadır (123, 124). Bu sebeple kronik yaralardaki proteaz ve MMP'ler ekstrasellüler matrikse ait bileşenlerin aşırı düzeyde yıkımına ve re-modeling için gerek duyulan büyüme faktörlerinin inhibisyonuna neden olarak yara iyileşmesinde aksaklığa katkı sunmaktadır (119, 124). MMP'ler ve onların doku inhibitörü olan TIMP'ler hakkında normal yara iyileşmesi ve diyabetik yara iyileşmesi sürecindeki etkilerini inceleyen literatür bilgisi oldukça kısıtlıdır. Ancak daha önce yapılmış bir çalışmada diyabetik yara ülseri bulunduran hastalarda yara sıvısında MMP'lerin aktivitesi

değerlendirilmiştir. Lobmann ve ark. bu çalışmada diyabetik ülserde MMP-1, MMP-8 ve MMP-9 ekspresyon düzeyinin ve aktif MMP-2 düzeyinin anlamlı derecede arttığını buna karşın MMP-2'nin doku inhibitörü TIMP-2'nin düzeyinin azaldığını rapor etmiştir (125). Yaptığımız çalışmada da deneysel diyabet modeli oluşturduğumuz hayvanların kutanöz yaralarında 14 günlük takibin sonunda MMP-1 immünoekspresyon düzeyinin diyabetik olmayan hayvanların derilerindeki yara iyileşme bölgesiyle karşılaştırdığımızda anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. TIMP-1 ekspresyon değerlendirmesi yaptığımız doku örneklerinde ise bu doku inhibitörünün anlamlı düzeyde ekspresyonunda azalma olduğu tespit edildi. Bu bakımdan çalışmamızın bulguları literatür ile uyum göstermektedir. Yaptığımız çalışmada 14 gün boyunca 300 mg/kg Aloe vera oral gavaj uyguladığımız hayvanlarda ise hem MMP-1 hem de TIMP-1 ekspresyon düzeylerinin sham ve diyabet grupları arasında bir düzeyde yer aldığı gözlemlendi. Yara iyileşmesi sürecinin olağan sürecinde MMP ailesinin üyelerinden MMP-1'in dışında kalan diğer MMP'lerin de etkin rol oynadığı daha önce yapılmış bazı çalışmalarda bildirilmiştir (126). Bu çalışmadan Muller ve ark. ayak ülseri bulunduran diyabetik hastalarda kutanöz doku sıvısında MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 ve TIMP-1'in düzeyini incelemişlerdir. Yaptıkları araştırma sonucunda yara iyileşmesi iyi yönde seyreden hastaların 2. hafta itibariyle doku sıvısı düzeyinde inflamatuvar hücre kaynaklı MMP-8 ve MMP-9 miktarının azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca araştırmacılar 2. hafta ile beraber doku sıvısında MMP-1 miktarının artış gösterdiğini TIMP-1 düzeyinin de 2. hafta düzeyinde pik yaptığı ancak daha sonraki haftalarda hem MMP-1 hem de TIMP-1 düzeyinin azalma eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar yara iyileşmesinin zayıf olduğu veya aksadığı hastalarda ise TIMP-1 düzeyinin 12 haftalık çalışma süresince neredeyse sabit kaldığı ancak 12. haftadan itibaren MMP-1 düzeyinde artış TIMP-1 düzeyinde ise azalma olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar bu durumun yara iyileşme sürecinde MMP-1 ve TIMP-1'in aktif şekilde rol almasıyla ilişkilendirmiş ayrıca yara iyileşme süreci klinik yönden iyi değerlendirilen hastalarda MMP-1 miktarında artış gözlenmesinin yanı sıra MMP-1/TIMP-1 oranındaki artışın diyabetik ülserlerin iyileşmesi hakkında bilgi sağlayabileceğini bildirmiştir (126). Çalışmamızda sham grubunda epidermis ve dermiste özellikle ekstrasellüler matriksin yoğun olduğu bölgelerde kıl folikülünün eksternal

membranında MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonun belirgin olduğu görüldü (Resim 19, Resim 22). Matriks metalloprotein ailesinin belirtilen bölgelerde yoğunluğu derinin genel özelliğini yansıtmakla birlikte yara iyileşme sürecinde etkili olan bölümlerdir. Diyabet uygulanması sonucu yapılan pek çok çalışmada yara iyileşmesini önemli ölçüde geciktirdiği ve bu gecikmenin hücre yenilenmesi ve ekstrasellüler matriks üretiminin azalmasına bağlı olabileceği öngörülmüştür. Genel anlamda çalışmamızda gerek epidermiste gerekse dermisteki hem hücre hem de lifsel yapılanmanın diyabete bağlı olarak yara iyileşmesinde azalmaya doğru gittiği ve matriks metalloprotein ailesinin hem dermiste hem de epidermiste gerek kıl folikülü gerek kollajen lifler yönünden membranlarda önemli ölçüde azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Diyabet grubunda epidermiste ve dermisteki hücrelerde zayıf MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonun olduğu (Resim 20, Resim 23), membranlarda bu proteinin azalmasına bağlı iyileşmenin de gecikebileceği düşünülmüştür. Aloe veranın normal koşullarda topikal uygulaması yaygın olarak kullanılmakla birlikte çalışmamızda oral yolla uygulaması sonucu bitkinin yara iyileşmesinde belirli zaman aralığına yayıldığı ancak bölgesel difüzyonun biraz daha gecikmeye uğradığı görülmüştür. Diyabetle birlikte yara iyileşmesinin gecikmeye uğraması diyabetin gerek epidermiste gerekse dermiste iki farklı bölgede inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aloe vera etkisi pek çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen özellikle epidermisteki hücrelerin re-organizasyonu ve dermisteki ekstrasellüler matriks ve kollajen lif yapılanma modelini indüklediği anlaşılmıştır. Aloe vera grubunda ekstrasellüller matriks yoğunluğunun özellikle MMP-1 ve TIMP-1 yönünden sham grubuna yakın görünmesi bağ dokunun yeniden yapılanma sürecinin bir sinyali olarak düşünülmüştür. Aloe vera grubunda özellikle MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonunun artış göstermesi (Resim 21, Resim 24) dermisteki sıkılaşmanın ve onarımın önemli özelliği arasında gösterilmiştir.

7 SONUÇ

Diyabetin yara iyileşmesiyle birlikte düşünüldüğünde diyabet sonucu damarlardaki yapısal bozulma, artan inflamasyon ve dejeneratif etkinin sinyalizasyonu sonucunda hücre apoptozisinin kaçınılmaz olduğu görülmüştür. Oksidatif strese bağlı gelişen bu anormal sinyal bozukluğu hücrelerin membranlarında ve ekstrasellüler matrikste yapısal değişimin bozukluğa uğramasına sebep olmuştur. Artan glikoz miktarına da bağlı olarak hücrelerde nekrotik değişiklikler ve yeniden yapılanma sürecindeki gecikmeler derideki gelişimi önemli ölçüde etkilemiştir. Aloe veranın anti oksidatif etkisi sonucu oksidatif stresin azalmasına bağlı olarak hücrelerde yeniden yapılanma ve ekstrasellüler matriks organizasyonu gelişimi hızlanarak deride sıkılaştırma yönünde etkinin artmaya başladığı görülmüştür. Aloe veranın çalışmamızda oral yolla kullanımının belirgin bir zaman aldığı ancak topikal uygulamanın bu tip çalışmalarda daha başarılı olabileceği düşünülmüştür.

8 KAYNAKLAR

1. Fahey TJ, 3rd, Sadaty A, Jones WG, 2nd, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. J Surg Res. 1991; 50(4): 308-13.
2. Netter F. Atlas of human anatomy. Sixth edition ed. 2014. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
3. Thorne CH, et al. Grabb and Smith's plastic surgery: Seventh edition. 2013. 1-1017.
4. Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed ed. 2012. United States: Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
5. Hentz VR, Mathes SJ. Plastic surgery. 2006. Philadelphia, Pa.; London: Elsevier Saunders.
6. Lin F, et al. Fibronectin growth factor-binding domains are required for fibroblast survival. J Invest Dermatol. 2011; 131(1): 84-98.
7. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci. 2004; 9: 283-9.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014; 383(9911): 69-82.
9. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology. 1998. N.Y.: Lange ;.
10. *Derinin Anatomisi*. [cited 2021 May 26]; Available from: https://www.hakanbuzoglu.com/images/dermatoloji/deri_yapisi_ve_derin_rengi/deri-ve-derinin-yapisi/deri-07.jpg.
11. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology : an introduction to pathology. 2020. St. Louis, MO: Elsevier Inc.
12. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001; 50(6): 537-46.
13. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am J Pathol. 2003; 162(1): 303-12.

14. Grotendorst GR, Martin GR, Pencev D, Sodek J, Harvey AK. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest.* 1985; 76(6): 2323-9.
15. Lee CK, Hansen SL. Management of acute wounds. *Clin Plast Surg.* 2007; 34(4): 685-96.
16. Rodrigues LLO, et al. Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of Aloe vera. *J Ethnopharmacol.* 2018; 227: 191-197.
17. Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. Textbook of diabetes. 2016.
18. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32 Suppl 1(Suppl 1): S62-7.
19. Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am.* 2004; 88(4): 1107-16, xii-xiii.
20. Barrett-Connor E. Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis.* 1985; 7(2): 207-15.
21. Riordan B. The mathematics of O'Brien's principle: an invitation to quantification. *Intelligence and National Security.* 2003; 18(3): 168-173.
22. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A. Metabolic memory in diabetes--focus on insulin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(2): 85-90.
23. Gottschalk WK, Jarett L. Intracellular mediators of insulin action. *Diabetes Metab Rev.* 1985; 1(3): 229-59.
24. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(3): 263-70.
25. Hutton JC. The insulin secretory granule. *Diabetologia.* 1989; 32(5): 271-81.
26. *Diyabetin Tipleri.* 2021 [cited 2021 May 26]; Available from: https://www.diyabetevi.com/sites/g/files/iut911/f/article_images/diyabetin-csitleri-nelerdir.png.
27. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373(9677): 1773-9.

28. Bertoni AG, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 804-10.
29. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23(6): 594-608.
30. Komesu MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*. 2004; 11(2): 63-67.
31. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*. 2001; 15: 39-45.
32. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest*. 1972; 51(8): 2009-23.
33. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67(1): 3-21.
34. Spanheimer RG. Direct inhibition of collagen production in vitro by diabetic rat serum. *Metabolism: clinical and experimental*. 1988; 37(5): 479-485.
35. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*. 1988; 37(4): 371-6.
36. *Yara İyileşmesi*. 2021 [cited 2021 May 26]; Available from: https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s276000/276001/img/IJN_A_276001_O_F0001g.jpg.
37. Kurçer Z KD. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. *Türk J Endocrinol Metab* 2012; 16: 34-40.
38. O. E. Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015; 1(1): 40-42.
39. Al-Awar A, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 9051426.
40. İrer S AG. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004; 2(3): 127-136.
41. Vavra JJ, Deboer C, Dietz A, Hanka LJ, Sokolski WT. Streptozotocin, a new antibacterial antibiotic. *Antibiot Annu*. 1959; 7: 230-5.
42. Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep*. 1963; 29: 91-8.

43. Öztürk H, Özbek H. *Deneyssel diyabet olv_turulmat1 ve kan!_eker seviyesinin ölçülmesi*. 2007.
44. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016; 78: 13-31.
45. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol*. 2008; 53(4): 163-6.
46. Malik NA. *Textbook of oral and maxillofacial surgery*. 2012.
47. Maan AA, et al. The therapeutic properties and applications of Aloe vera: A review. *Journal of Herbal Medicine*. 2018; 12: 1-10.
48. Moriyama M, et al. Beneficial Effects of the Genus Aloe on Wound Healing, Cell Proliferation, and Differentiation of Epidermal Keratinocytes. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164799.
49. Hormozi M, Assaei R, Boroujeni MB. The effect of aloe vera on the expression of wound healing factors (TGFβ1 and bFGF) in mouse embryonic fibroblast cell: In vitro study. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88: 610-616.
50. Teplicki E, et al. The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. *Wounds*. 2018; 30(9): 263-268.
51. Curto EM, Labelle A, Chandler HL. Aloe vera: an in vitro study of effects on corneal wound closure and collagenase activity. *Vet Ophthalmol*. 2014; 17(6): 403-10.
52. Liu FW, Liu FC, Wang YR, Tsai HI, Yu HP. Aloin Protects Skin Fibroblasts from Heat Stress-Induced Oxidative Stress Damage by Regulating the Oxidative Defense System. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143528.
53. Wahedi HM, Jeong M, Chae JK, Do SG, Yoon H, Kim SY. Aloesin from Aloe vera accelerates skin wound healing by modulating MAPK/Rho and Smad signaling pathways in vitro and in vivo. *Phytomedicine*. 2017; 28: 19-26.
54. Brandão ML, Reis PR, Araújo LA, Araújo AC, Santos MH, Miguel MP. Evaluation of wound healing treated with latex derived from rubber trees and Aloe Vera extract in rats. *Acta Cir Bras*. 2016; 31(9): 570-577.

55. Oryan A, Mohammadalipour A, Moshiri A, Tabandeh MR. Topical Application of Aloe vera Accelerated Wound Healing, Modeling, and Remodeling: An Experimental Study. *Ann Plast Surg.* 2016; 77(1): 37-46.
56. Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Rouini MR, Manayi A, Zolbin MM. Transforming growth factor- β (TGF- β) activation in cutaneous wounds after topical application of aloe vera gel. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016; 94(12): 1285-1290.
57. Prakoso YA, Kurniasih. The Effects of Aloe vera Cream on the Expression of CD4(+) and CD8(+) Lymphocytes in Skin Wound Healing. *J Trop Med.* 2018; 2018: 6218303.
58. Sari Y, Purnawan I, Kurniawan DW, Sutrisna E. A Comparative Study of the Effects of Nigella sativa Oil Gel and Aloe Vera Gel on Wound Healing in Diabetic Rats. *J Evid Based Integr Med.* 2018; 23: 2515690x18772804.
59. Yao R, et al. Daily Ingestion of Aloe Vera Gel Powder Containing Aloe Sterols Prevents Skin Photoaging in OVX Hairless Mice. *J Food Sci.* 2016; 81(11): H2849-h2857.
60. Saito M, et al. Oral administration of Aloe vera gel powder prevents UVB-induced decrease in skin elasticity via suppression of overexpression of MMPs in hairless mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2016; 80(7): 1416-24.
61. Bala S, Chugh NA, Bansal SC, Garg ML, Koul A. Radiomodulatory effects of Aloe vera on hepatic and renal tissues of X-ray irradiated mice. *Mutat Res.* 2018; 811: 1-15.
62. Bala S, Chugh NA, Bansal SC, Garg ML, Koul A. Protective role of Aloe vera against X-ray induced testicular dysfunction. *Andrologia.* 2017; 49(7).
63. Lin LX, Wang P, Wang YT, Huang Y, Jiang L, Wang XM. Aloe vera and Vitis vinifera improve wound healing in an in vivo rat burn wound model. *Mol Med Rep.* 2016; 13(2): 1070-6.
64. Rodrigues D, et al. Mechanism of Aloe Vera extract protection against UVA: shelter of lysosomal membrane avoids photodamage. *Photochem Photobiol Sci.* 2016; 15(3): 334-50.

65. Avijgan M, Kamran A, Abedini A. Effectiveness of Aloe Vera Gel in Chronic Ulcers in Comparison with Conventional Treatments. *Iran J Med Sci.* 2016; 41(3 Suppl): S30.
66. Leng H, Pu L, Xu L, Shi X, Ji J, Chen K. Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF- α -induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis. *Mol Med Rep.* 2018; 18(3): 3537-3543.
67. Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, Aminiyan A. The effect of Aloe Vera gel on prevention of pressure ulcers in patients hospitalized in the orthopedic wards: a randomized triple-blind clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018; 18(1): 264.
68. Irani PS, Varaie S. Comparison of the Effect of Aloe Vera Gel and Nitrofurazone 2% on Epithelialization and Granulation Tissue Formation Regarding Superficial Second-Degree Burns. *Iran J Med Sci.* 2016; 41(3 Suppl): S3.
69. Molazem Z, Mohseni F, Younesi M, Keshavarzi S. Aloe vera gel and cesarean wound healing; a randomized controlled clinical trial. *Glob J Health Sci.* 2014; 7(1): 203-9.
70. Burusapat C, Supawan M, Pruksapong C, Pitiseree A, Suwantemee C. Topical Aloe Vera Gel for Accelerated Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial and Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 142(1): 217-226.
71. Atiba A, Wasfy T, Abdo W, Ghoneim A, Kamal T, Shukry M. Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 2019-26.
72. Kim K, et al. ER stress attenuation by Aloe-derived polysaccharides in the protection of pancreatic β -cells from free fatty acid-induced lipotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 500(3): 797-803.
73. Cesar V, et al. Cell-Type-Specific Modulation of Hydrogen Peroxide Cytotoxicity and 4-Hydroxynonenal Binding to Human Cellular Proteins In Vitro by Antioxidant Aloe vera Extract. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(10).

74. Sun YN, Li W, Lee SH, Jang HD, Ma JY, Kim YH. Antioxidant and anti-osteoporotic effects of anthraquinones and related constituents from the aqueous dissolved Aloe exudates. *Nat Prod Res.* 2017; 31(23): 2810-2813.
75. Prueksrisakul T, Chantarangsu S, Thunyakitpisal P. Effect of daily drinking of Aloe vera gel extract on plasma total antioxidant capacity and oral pathogenic bacteria in healthy volunteer: a short-term study. *J Complement Integr Med.* 2015; 12(2): 159-64.
76. Saddiq AA, Al-Ghamdi H. Aloe vera extract: A novel antimicrobial and antibiofilm against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Pak J Pharm Sci.* 2018; 31(5(Supplementary)): 2123-2130.
77. Rezazadeh F, Moshaverinia M, Motamedifar M, Alyaseri M. Assessment of Anti HSV-1 Activity of Aloe Vera Gel Extract: an In Vitro Study. *J Dent (Shiraz).* 2016; 17(1): 49-54.
78. *Aloe Vera.* 2021 [cited 2021 May 26]; Available from: https://www.google.com.tr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FPharmacological-effects-of-the-main-constituents-of-Aloe-vera_fig3_340033258&psig=AOvVaw1hFN9soIngTNy4Jk-lBOkh&ust=1622068840256000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFw_oTCIjinLrz5fACFQAAAAAdAAAAABAI.
79. Akar S, Soy Turk M, Onen F, Tunca M. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2006; 26(7): 676-9.
80. Toubi E, Gershoni-Baruch R, Kuten A. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. *Tumori.* 2003; 89(1): 80-1.
81. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(10): 916-9.
82. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *Bjog.* 2001; 108(4): 403-7.

83. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *Qjm.* 1997; 90(10): 643-7.
84. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003; 92(8): 827-39.
85. Sekhon B. Matrix metalloproteinases—An overview. *Research and Reports in Biology.* 2010; 2010.
86. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018; 81(2): 94-101.
87. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(7 Suppl): 1e-S-32e-S.
88. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(7 Suppl): 12s-34s.
89. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg.* 2003; 30(1): 1-12.
90. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997; 77(3): 509-28.
91. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Clin Plast Surg.* 2012; 39(1): 85-97.
92. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009; 78: 929-58.
93. Anttinen H, Orava S, Ryhänen L, Kivirikko KI. Assay of procollagen lysyl hydroxylase activity in the skin of human subjects and changes in the activity with age. *Clin Chim Acta.* 1973; 47(2): 289-94.
94. Varey AH, Dunn DB. Comment on: Akhavani MA, Sivakumar B, Paleolog EM and Kang, N: 'angiogenesis and plastic surgery' *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1425-37. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(5): 710.
95. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4): 581-611.

96. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2007; 179(6): 1311-23.
97. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009; 37(5): 1528-42.
98. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg.* 1998; 176(2A Suppl): 26s-38s.
99. *Yara İyileşmesi Aşamaları.* 2021 [cited 2021 May 26]; Available from: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FWound-healing-is-a-complex-process-encompassing-a-number-of-overlapping-phases-including_fig2_233976352&psig=AOvVaw1ztHstKHKOFVCVquUvOFuCI&ust=1622068375831000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNiPud3x5fACFQAAAAAdAAAAABAD.
100. Xu W, Luo Q, Wen X, Xiao M, Mei Q. Antioxidant and anti-diabetic effects of caffeic acid in a rat model of diabetes. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2020; 19: 1227-1232.
101. Thu HE, Zulfakar MH, Ng SF. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *Int J Pharm.* 2012; 434(1-2): 375-83.
102. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007; 117(5): 1219-22.
103. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* 2012; 3(1): 4.
104. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(20): 3861-85.
105. DeClue C, Shornick L. The cytokine milieu of diabetic wounds. *Diabetes Management.* 2015; 5: 525-537.

106. Qiu Z, Kwon AH, Kamiyama Y. Effects of plasma fibronectin on the healing of full-thickness skin wounds in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Surg Res.* 2007; 138(1): 64-70.
107. Costa PZ, Soares R. Neovascularization in diabetes and its complications. Unraveling the angiogenic paradox. *Life Sci.* 2013; 92(22): 1037-45.
108. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24 Suppl 1: S3-6.
109. Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop.* 2009; 33(2): 441-6.
110. Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep.* 2011; 3(1): 17-22.
111. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J Orthop.* 2015; 6(1): 62-76.
112. Okyar A, Can A, Akev N, Baktir G, Sütülpinar N. Effect of Aloe vera leaves on blood glucose level in type I and type II diabetic rat models. *Phytother Res.* 2001; 15(2): 157-61.
113. Villeco JP. Edema: a silent but important factor. *J Hand Ther.* 2012; 25(2): 153-61; quiz 162.
114. Akhoondinasab MR, Akhoondinasab M, Saberi M. Comparison of healing effect of aloe vera extract and silver sulfadiazine in burn injuries in experimental rat model. *World J Plast Surg.* 2014; 3(1): 29-34.
115. Daburkar M, Lohar V, Rathore AS, Bhutada P, Tangadpaliwar S. An in vivo and in vitro investigation of the effect of Aloe vera gel ethanolic extract using animal model with diabetic foot ulcer. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014; 6(3): 205-12.
116. Liu P, Chen D, Shi J. Chemical Constituents, Biological Activity and Agricultural Cultivation of Aloe vera. *Asian Journal of Chemistry.* 2013; 25: 6477-6485.

117. Trengove NJ, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999; 7(6): 442-52.
118. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol.* 1993; 101(1): 64-8.
119. Yager DR, Chen SM, Ward SI, Olutoye OO, Diegelmann RF, Kelman Cohen I. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1997; 5(1): 23-32.
120. Bullen EC, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol.* 1995; 104(2): 236-40.
121. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J Surg Res.* 1999; 81(2): 189-95.
122. Vaalamo M, et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(1): 96-101.
123. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2002; 10(1): 26-37.
124. Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care.* 2005; 28(2): 461-71.
125. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 2002; 45(7): 1011-6.
126. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med.* 2008; 25(4): 419-26.





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

9 ÖZGEÇMİŞ

Adı	Rohlat	Soyadı	SEYREK
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C	Tel	
E-posta			

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2018 – devam etmekte
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu	2017
Lise	Namık Kemal Lisesi	2012

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Hemşire	Sağlık bakanlığı	1 Yıl

Yabancı Dil Sınav Notu

ÜDS/YDS	YÖKDİL/	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	53.75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2018/ilkbahar)	68,15151		
(Diğer) Puanı			

10 EKLER

10.1 Etik Kurul Onayı

TOPLANTI TARİHİ	29/04/2020	KARAR NO	3	TOPLANTI SAYISI	3
-----------------	------------	----------	---	-----------------	---

KARAR :

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. Prof. Dr. Sevda SÖKER'in yürütücüsü olduğu, Yük. Lis. Öğr. Rohlat SEYREK, Dr. Biy. Uğur ŞEKER, Arş.Gör. Fırat AŞIR, Dok. Öğr. Ahmet İsmail ÖZKAN'ın yardımcı araştırmacı olarak görev yaptığı "Deneyel Diyabetik Sıçanlarda İnsizyonel Yara İyileşmesinde AloeVera'nın Etkinliğinin MMP-1 ve TIMP-1 Yönünden İncelenmesi" başlıklı ve 2020/09 protokol numaralı çalışma; Etik kurulumuzca görüşülmüş olup, daha önceden belirtilen düzeltmeler tamamlanmış olduğu görülerek oy birliği ile uygun olduğuna karar verilmiştir.

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Wistar Albino	Erkek	24	15-16

KATILIMCILARIN

ÜNVANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)	
Prof. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Selçuk TUNİK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ramazan DEMİREL	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE)	
Dr. Öğr. Üyesi	Feray ALTAN	(ÜYE)	
Dr. Öğr. Üyesi	Ersin UYSAL	(ÜYE)	
Dr. Öğr. Üyesi	Elif VARHAN ORAL	(ÜYE)	
Dr. Öğr. Üyesi	Akın KOÇHAN	(ÜYE)	
Öğr. Gör.	Uğur UÇAR	(ÜYE)	
Avukat	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)	
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)	

KYK-FRM-387/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr Sekreteryaya: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

11 ORJİNALLİK RAPORU

29.06.2021

Tumitın

Turnitin Orjinallik Raporu İşleme kodu: 29-Haz-2021 14:53 +03 NUMARA: 1613723430 Kelimeler Sayısı: 10455 Gönderildi: 1 Yüksek Lisans Tezi (Sınav sonrası) Rohlat Seyrek tarafından		Benzerlik Endeksi %9	Kaynağa göre Benzerlik İnternet Sources: %3 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %5
2% match (06-Haz-2016 tarihli internet)	http://docplayer.biz.tr/1697278-Matriks-metaloproteinazlar-ve-kanser.html		
1% match (23-Nis-2021 tarihli internet)	http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/5083/562792.pdf?isAllowed=y&sequence=1		
1% match (26-Şub-2016 tarihli internet)	http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/1547/Matriks%20metaloproteinazlar%20ve%20inhibit%C3%B6rlerinin%20sequence=1		
1% match (24-Kas-2020 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Eskişehir Osmangazi University on 2020-11-24		
< 1% match (23-Nis-2021 tarihli internet)	http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/5069/549377.pdf?isAllowed=y&sequence=1		
< 1% match (23-Nis-2021 tarihli internet)	http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/4671/520960.pdf?isAllowed=y&sequence=3		
< 1% match (30-Haz-2017 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Selçuk Üniversitesi on 2017-06-30		
< 1% match (12-Mar-2020 tarihli internet)	https://www.tamsaglik.com/vanik-icin-eyde-ne-yapilmalı-tedavi-onerisi/		
< 1% match (06-Tem-2020 tarihli internet)	http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11616/1061/301516.pdf?sequence=1		
< 1% match (09-Şub-2021 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Doğa Koleji on 2021-02-09		
< 1% match (22-Ağu-2016 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Ege Üniversitesi on 2016-08-22		
< 1% match (30-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Ege Üniversitesi on 2019-05-30		
< 1% match (06-Haz-2021 tarihli internet)	https://www.merkezcime.com.tr/saglik-rehberi/index.html		
< 1% match (25-Haz-2015 tarihli internet)	http://www.tpeonline.org/upload/sayi/25/ICEI-01073.pdf		
< 1% match (09-Eyl-2014 tarihli internet)	http://www.tzmir.edu.tr/tr/ognel-haberler/4109-Sinema-aski-ustun-ogeldi.html		
< 1% match (25-Kas-2020 tarihli internet)	https://www.thefreelibrary.com/The+use+of+alloxan+and+streptozotocin+in+experimental+diabetes+models...a0349741337		
< 1% match (30-Eyl-2020 tarihli internet)	https://worldwidescience.org/topicpages/t/tissue+inhibitor+timp-1.html		
< 1% match (16-Kas-2020 tarihli internet)	https://dergipark.org.tr/tr/download/issue-full-file/44892		
< 1% match (05-Ağu-2020 tarihli internet)	https://dergipark.org.tr/tr/download/issue-full-file/34723		
< 1% match ()	Cetin, A., Deveci, E., "Evaluation of PECAM-1 and p38 MAPK expressions in cerebellum tissue of rats treated with caffeic acid phenethyl ester: a biochemical and immunohistochemical study", Vta Medica, 2019		
< 1% match (14-May-2015 tarihli internet)	http://www.istanbulsaaglik.gov.tr/w/tex/pdf/ognel-ccrahli/dr-erdem-segtatar.pdf		
< 1% match (11-Eyl-2019 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to TechKnowledge on 2019-09-11		
< 1% match (05-May-2021 tarihli internet)	https://dokumen.pub/hustime-84-hus-deneme-snav.html		
< 1% match (yayınlar)	NİSBET, Cevat, YABIM, Gül Fatma, ÇİFTÇİ, Gülay, GÜL-TİKEN, Nilgün and CENESİZ, Sena, "Investigation of blood and milk lactoferrin concentrations in lactating ewes with subclinical mastitis", Veteriner Merkez Kontrol ve Araştırma Enstitüsü		

https://www.turnitin.com/newreport_printview.asp?eq=0&eb=1&esm=0&oid=1613723430&sid=0&n=0&m=2&svr=55&r=36.2671932935346&lang... 1/10