



Sıçanlarda Deneysel Oluşturulan Yara Modelinde *Morus Alba* Ekstraktının Etkinliğinin Belirlenmesi

Haki KARA*¹, Mahmut ŞAHİN¹, Hüseyin GÜNGÖR¹, Alper Serhat KUMRU¹, Gökhan YILMAZ¹, Mehmet Önder KARAYİĞİT²

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Farmakoloji ve Toksikoloji ABD. Sivas-Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Patoloji ABD. Adana- Türkiye

Kara H 0000-0002-0295-0582 Şahin M 0000-0003-3765-748X Güngör H 0000-0002-2506-3855 Kumru AS 0000-0001-8462-4264
Yılmaz G 0000-0001-6495-5488 Karayığit MÖ 0000-0002-7958-180X

*Corresponding Author's E-Mail: hakikara@cumhuriyet.edu.tr

Özet

Antik çağlardan beri bitkiler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. *Morus alba* da eskiden beri başta diyabet olmak üzere karaciğer, dalak, immun sistem ve kardiyovasküler sistem kaynaklı pek çok hastalığın tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada *Morus alba*'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada Wistar cinsi erkek sıçanlarda oluşturulan yara modelinde dekspantenol (%2,5 ve %5) ve *Morus alba* ekstraktı (%2,5 ve %5) 15 gün uygulanmıştır. Çalışma süresince 3, 6, 9, 12 ve 15. günlerde kaliper ile ölçümler yapıp 15. günde sıçanlar ötenazi edilerek histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Elde edilen veriler *Morus alba* ekstraktının kontrol ve dekspantenol uygulananlara göre daha hızlı yara iyileşmesini sağladığını göstermiştir. Sonuç olarak *Morus alba* ekstraktının yara iyileşmesinde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Received 7 November 2020
Accepted 10 December 2020
Published 30 December 2020

Anahtar Kelimeler:
Morus alba, yara iyileşmesi, rat.

Cite this article: Kara H, Şahin M, Güngör H, Kumru AS, Yılmaz G, Karayığit MÖ (2020) Ratlarda Deneysel Oluşturulan Yara Modelinde *M. Alba* Ekstraktının Etkinliğinin Belirlenmesi. Turk Vet J, 2(2):67-73.

Determination of the Efficiency of *Morus Alba* Extract in Experimental Wound Model Created in Rats

Abstract

Plants have been used in the treatment of various diseases since ancient times. *Morus alba* has traditionally been used in the treatment of many diseases originating from the liver, spleen, immune system and cardiovascular system, especially diabetes. In this study, the effects of *Morus alba* on wound healing were investigated. In the study, dexpanthenol (2.5% and 5%) and *Morus alba* extract (2.5% and 5%) were applied for 15 days in the wound model created in male Wistar rats. During the study, measurements were made with calipers on the 3rd, 6th, 9th, 12th and 15th days and the rats were euthanized on the 15th day and histopathological evaluations were made. In light of the data obtained, it has been shown that *Morus alba* extracts provide a faster wound healing rate than those given control and dexpanthenol. As a result, it was concluded that *Morus alba* extract can be used in wound healing.

Key Words: *Morus alba*, wound-healing, rat

Giriş

Morus alba (*M. alba*), ülkemizde dut olarak bilinen çok yıllık bir ağaç türüdür. Meyvesinden pestil, köme, pekmez gibi yerel ürünler üretildiği gibi yeşil yaprakları da ipek böceği yetiştiriciliğinde kullanılmaktadır (Hussain ve ark., 2017). *M. alba* geleneksel Çin tıbbında ve ayurveda olarak isimlendirilen Hint tıbbında sıklıkla kullanılan tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır (Dey ve ark., 2012; Shukla ve ark., 2016). Geleneksel tedavide *M. alba*'nın kökleri, yaprakları ve meyvesi ile bu kısımlarından elde edilen ekstraktları kullanılmaktadır (Devi ve ark., 2013). *M. alba* dan elde edilen çeşitli farmakolojik etken maddelerin antienflamatuar, antioksidan, antikanser, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, nöroprotektif,

antidiabetik, antiaterosklerotik, antiobezite, deri beyazlatıcı, hepatoprotektif ve kardio-protektif etilerine dair bilgiler literatürde yer almaktadır (Devi ve ark., 2013; Younus ve ark., 2016).

M. alba ekstraktlarının içeriğinde, steroidler, glikozidler, terpenoidler, saponinler, alkaloidler, flavonoidler, tanninler, antosiyaninler, bulunmaktadır (Asano ve ark., 2001). *M. alba* ekstraktlarından morasin, kuersetin, izokuersetin, rutin, rezvesıçanrol, apigenin, β -sitosterol gibi farmakolojik olarak aktif maddeler elde edilmiştir (Chen ve ark., 2006). Yara, deri dokusunun bütünlüğünün ve fonksiyonlarının kaybedildiği durum olarak tanımlanmaktadır.

Pek çok sebebe bağı olarak dünya genelinde insanlarda ve hayvanlarda çeşitli yaralanmalar ortaya çıkabilmektedir. Yara tedavisinde tıbbi müstahzarların yanısıra geleneksel tedavi yöntemi olarak bitkiler kullanılmaktadır (Dey ve ark., 2012). Bununla birlikte son yıllarda bitkisel kökenli farmakolojik aktif maddeler bir çok ülkede sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre halen dünyanın %80'inde bitkiler ve bitkisel kaynaklı ürünler tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Kullanımda olan ilaçların yaklaşık olarak %40'ının bitkisel kökenli olduğuda bilinmektedir (Das ve ark., 2017). Dünya genelinde bitkisel tıbbi ürün ticareti oldukça yüksek rakamlara ulaşmıştır (yaklaşık 83 milyar Amerikan doları) (Kim ve ark., 2015).

Fiziksel, kimyasal, ısı, radyasyon ve cerrahi müdahalelerin sebep olduğu veya kendiliğinden oluşabilen ve doku bütünlüğünün bozulduğu durumlar yara olarak tanımlanmaktadır (Singer ve Clark, 1999). Yaralı bölgede deri bütünlüğü yeniden sağlanıncaya kadar gözlemlenen makroskobik ve mikroskobik değişimleri içeren süreçteki değişimler ise yara iyileşmesi olarak tarif edilmektedir (Rodriguez ve ark., 2005).

Yara iyileşmesi mikroskobik boyutta, sırasıyla; koagülasyon, inflamasyon, granülasyon dokusunun formasyonu, matris formasyonunun gelişmesi, bağ dokunun yeniden modellenmesi, kollajenizasyon ve doku mukavemetinin sağlanması gibi hücresel süreçlerle ilerlemektedir. Son derece kompleks olan bu aşamalar, inflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve derinin yeniden şekillenmesi olmak üzere 3 temel evrede tamamlanmaktadır (George ve ark., 2006). İnflamasyon evresi yara oluşumunu takip eden ilk 3 gün içerisinde gerçekleşir ve iyileşme sürecinin diğer evreleri için temel teşkil eder (Pakyari ve ark., 2013). Proliferasyon fazında ise temizlenmiş olan yara alanında deriyi oluşturacak olan hücreler üreyip çoğalmaya başlarlar. Son evre olan derinin yeniden şekillendiği evrede ise onarılmış olan hücre matriksi yeni deri hücreleri tarafından doldurularak deri bütünlüğü sağlanmaktadır (Wild ve ark., 2010). Yara iyileşme süreci üzerinde metabolik faaliyetler ve immun sistem yeterliliği en kritik parametreler olmakla birlikte yaralı bölgenin enfekte olması, dolaşım bozuklukları, obezite ve diyabet gibi olgular yara iyileşme sürecini ve hızını azaltmaktadır (Eo ve Lim, 2016; Guo, 2010).

Gereç ve Yöntemler

Deney Hayvanları

Bu çalışmada ortalama 220-250 g canlı ağırlığında 24 adet Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurulu'nun 01.04.2020 tarih ve 394 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan sıçanlar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, 12/12 saat aydınlık/karanlık ortamda, 22±2 °C sıcaklıkta tutuldu, yem ve su ad libitum olarak verildi.

***M. alba* Ekstraktının ve Pomadların Hazırlanması**

Temmuz –Ağustos ayları arasında Sivas ili Gürün ilçesinden toplanan ve açık havada indirekt gün ışığında kurutulmuş *M. alba* meyveleri tartılarak kuru *M. alba* meyvesi etanol içerisinde (250 g/L), karanlık ortamda 24 saat bekletilmiştir. Etanoldeki ekstraksiyonu takiben karışım wattman filtreden geçirilmiştir. Elde edilen süzöntü 80 °C sıcaklıkta vakumlu evaropatör kullanılarak evaporasyon işlemine tabi tutulmuş ve ekstrakt etanolden ayrılmıştır.

Çalışmada kullanılan tüm pomadlarda taşıt madde olarak lanolin kullanılmıştır. *M. alba* pomadları, *M. alba* ekstraktından (%2,5 ve %5'lik karışımları halinde) hazırlanmıştır. Dekspantenol pomadı ise (dekspantenol 500mg/2ml, Bepanthen®) dekspantenol (Dex) içeren enjeksiyonluk çözeltiden (%2,5 ve %5'lik karışımlar halinde) hazırlanmıştır. Pomadlarda kullanılan taşıt maddenin etkisini değerlendirmek için %100 lanolin kullanılmıştır.

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada her bir grupta 4 hayvan olacak şekilde 6 grup oluşturuldu ve toplamda 24 hayvan kullanıldı. Oluşturulan gruplar ve uygulamalar aşağıdaki şekildedir;

1. Grup (Kontrol grubu): Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış ve tedavi girişiminde bulunulmamıştır.
2. Grup (*M. alba* %2,5): Bu grupta yer alan sıçanlara yara oluşturulmasını takiben %2,5 *M. alba* ekstraktı içeren pomad günde bir kez 15 gün boyunca yara yüzeyine haricen uygulanmıştır.
3. Grup (*M. alba* %5): Bu grupta yer alan sıçanlara yara oluşturulmasını takiben %5 *M. alba* ekstraktı içeren pomad günde bir kez 15 gün boyunca yara yüzeyine haricen uygulanmıştır.
4. Grup (Dekspantenol %2,5): Bu grupta yer alan sıçanlara yara oluşturulmasını takiben %2,5 dekspantenol pomad günde bir kez 15 gün boyunca yara yüzeyine haricen uygulanmıştır.

5. Grup (Dekspantenol %5): Bu grupta yer alan sıçanlara yara oluşturulmasını takiben %5 dekspantenol pomad günde bir kez 15 gün boyunca yara yüzeyine haricen uygulanmıştır.
6. Grup (Lanolin): Bu grupta yer alan sıçanlara yara oluşturulmasını takiben lanolin pomad günde bir kez 15 gün boyunca yara yüzeyine haricen uygulanmıştır.

Yara Oluşturulması ve Yara Takibi

Yara modeli oluşturmak için eksizyonel metod kullanılmıştır. Deney hayvanları (90 mg/kg ketamine + 3 mg/kg ksilazin) genel anesteziye altında (dorsal interscapular alanın posterior bölgesi) tıraş edilerek operasyona hazır hale getirildi. Operasyon bölgesinin (povidon iyot ile) antisepsisi sağlandıktan sonra 6 mm deri biyopsi pançı (Şekil 1) kullanılarak birbirine eş iki adet tam katlı yara oluşturuldu (Şekil 2). Çalışma sonuna kadar kontrol grubu hariç tüm gruplara günlük olarak pomad uygulaması yapıldı. Operasyonu takip eden 3, 6, 9, 12 ve 15. günlerde sıçanlar sedasyona alınarak (ketamine 50 mg/kg, i.p.) wernier kaliper yardımı ile yara bölgesinin ölçülebilir en uzun çapı ve en kısa çapı kayıt altına alındı (Şekil 3).



Şekil 1. Deri biyopsi pançısı görüntüleri (6 mm)



Şekil 2. Tam katlı yara oluşturulması



Şekil 3. Oluşturulan yaraların wernier kaliperi ile ölçülmesi

Uygulamalar bittikten sonra genel anestezi altında kalplerinden kan örnekleri alınan sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edildi. Daha sonra yara bölgesi ve çevresi tam katmanlı derinin panniculus tabakası dahil olacak şekilde vücuttan sıyrılarak çıkarıldı (Şekil 4). Alınan deri örnekleri histopatolojik incelemeler için %10'luk formaldehit solüsyonunda bekletilmiştir.



Şekil 4. Çalışma sonunda deri örneklerinin çıkarılması

Histopatolojik İncelemeler

Sıçanlardan alınan doku örneklerine rutin alkol-ksilol takip işlemleri uygulandıktan sonra parafin bloklara alındı. Bloklanmış dokulardan alınan 4 µm'lik kesitler polilizinli lamlara alınarak hematoxilen-eozin ile boyandı. Boyanmış örneklerde ışık mikroskobu altında epitelizasyon şekillenmesi, mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu ve granülasyon dokusu olgunluğu yönünden incelemeler yapıldı (yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3)).

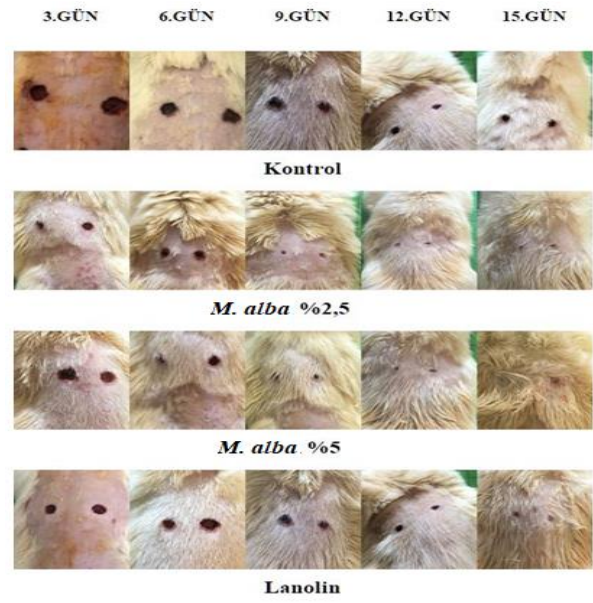
İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 20.00 programı ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık nonparametrik testler (Kruskal Wallis) ile farklılığı oluşturan grup ise Mann Whitney U testi ile belirlendi. (p <0.05).

Bulgular

Yara iyileşme bulguları

Çalışmadan elde edilen iyileşme bulguları ve ölçüm sonuçları bulguları tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir. Tablo 1 incelendiğinde; kaliper ölçümleri ile iyileşme hızları görülmektedir. *M. alba* ekstraktının hem %2,5 hem de %5'lik karışımlarının 3. günden itibaren belirgin bir şekilde iyileşmenin başladığı, 6, 9, 12 ve 15. günlerde de devam ettiği görülmektedir. Bu iyileşme sadece kontrol grubuna göre değil lanolin ve Dex verilen gruplara göre de önemli derecede farklı olduğu ($p<0.05$) görülmektedir. *M. alba* ekstraktının %2,5'lük uygulaması ile 6. günden başlamak üzere tüm ölçüm günlerinde iyileşmenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar makroskobik incelemede de gözlemlenebilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Gruplara ve günlere göre yara iyileşmesi

Tablo 1. Hesaplanan yara alanlarına göre iyileşme oranı (%)

| | 3.gün | 6.gün | 9.gün | 12.gün | 15.gün |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kontrol | 7,58±1,20 ^a | 19,51±2,00 ^a | 55,84± 2,45 ^a | 67,22± 3,15 | 85,18± 2,85 |
| <i>M. alba</i> %2,5 | 11,53±1,85 ^a | 45,64± 2,85 ^a | 68,59± 2,95 ^a | 95,37± 3,75 | 99,55± 3,00 ^a |
| <i>M. alba</i> %5 | 11,80±1,75 ^a | 36,77± 2,35 ^a | 62,48± 3,00 ^a | 85,55± 3,15 ^a | 99,42± 3,00 ^b |
| Lanolin | 7,47± 1,40 ^b | 33,26± 2,15 | 73,74± 2,75 ^b | 84,88± 4,25 | 89,61± 2,45 ^b |
| Deks %2,5 | 7,30± 1,40 ^b | 29,5± 1,95 | 74,43± 3,15 | 85,67± 3,85 | 90,53± 3,15 |
| Deks %5 | 7,57± 1,50 ^c | 31,02± 1,85 ^c | 76,22± 3,10 ^c | 86,11± 2,85 ^c | 89,12± 2,85 ^c |

a, b ve c harfleri gruplar arası farklılıkları ifade etmektedir ($p < 0.05$).

Histopatolojik Bulgular

Gruplar arasında epitelizasyon şekillenmesi, MNH infiltrasyonu ve granülasyon dokusu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 2).

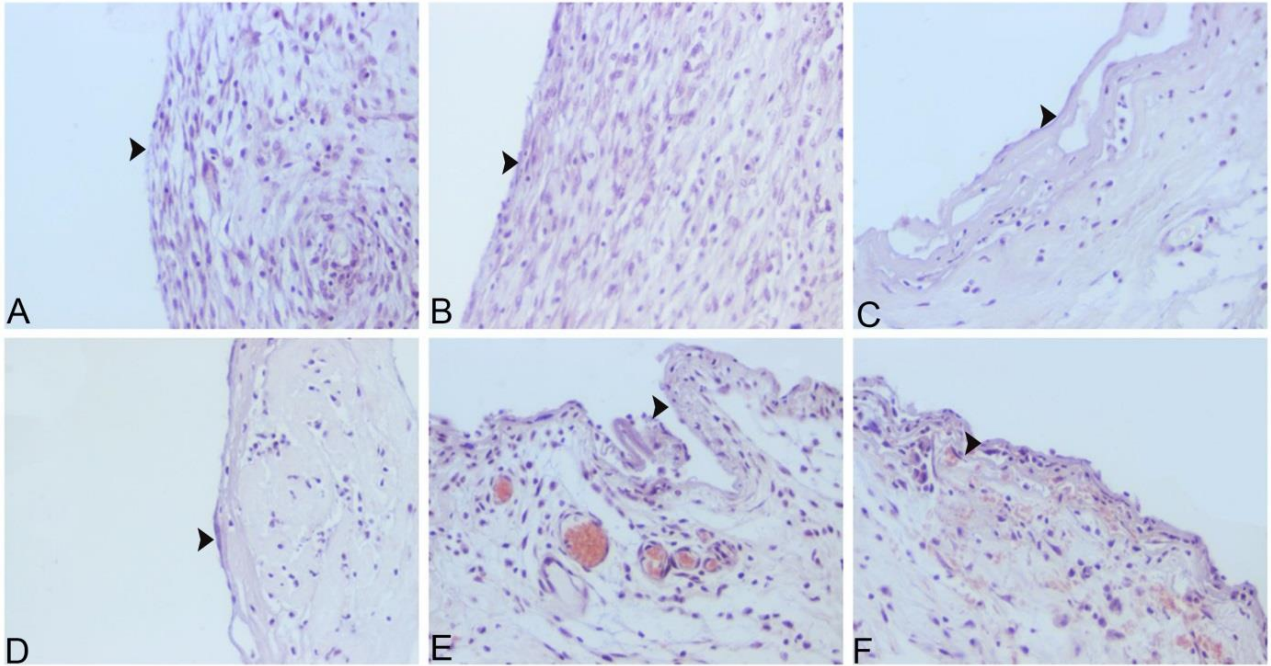
Epitelizasyon şekillenmesi açısından kontrol ve lanolin grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilemezken Dex %2,5 ve Dex %5 gruplarında hafif düzeyde epitel oluşumu görüldüğü ve keratinleşmenin meydana geldiği belirlendi. *M. alba* %2,5 ve *M. alba* %5 gruplarında epitel oluşumunun arttığı ve keratinleşmenin ileri seviyelerde olduğu tespit edildi (Şekil 6).

Mononükleer hücre infiltrasyonu açısından değerlendirildiğinde kontrol, lanolin ve Dex %2,5 gruplarında MNH infiltrasyonunun yüksek düzeyde olduğu, Dex %5 ve *M. alba* (%2,5 ve %5) gruplarında ise MNH infiltrasyonlarının azaldığı tespit edildi. Kontrol, lanolin ve Dex %2,5 gruplarında hafif düzeyde granülasyon dokusu gözlemlenirken, bu gruplara kıyasla deks %5 ve *M. alba* (%2,5 ve %5) gruplarında granülasyon dokusunda artış olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 7).

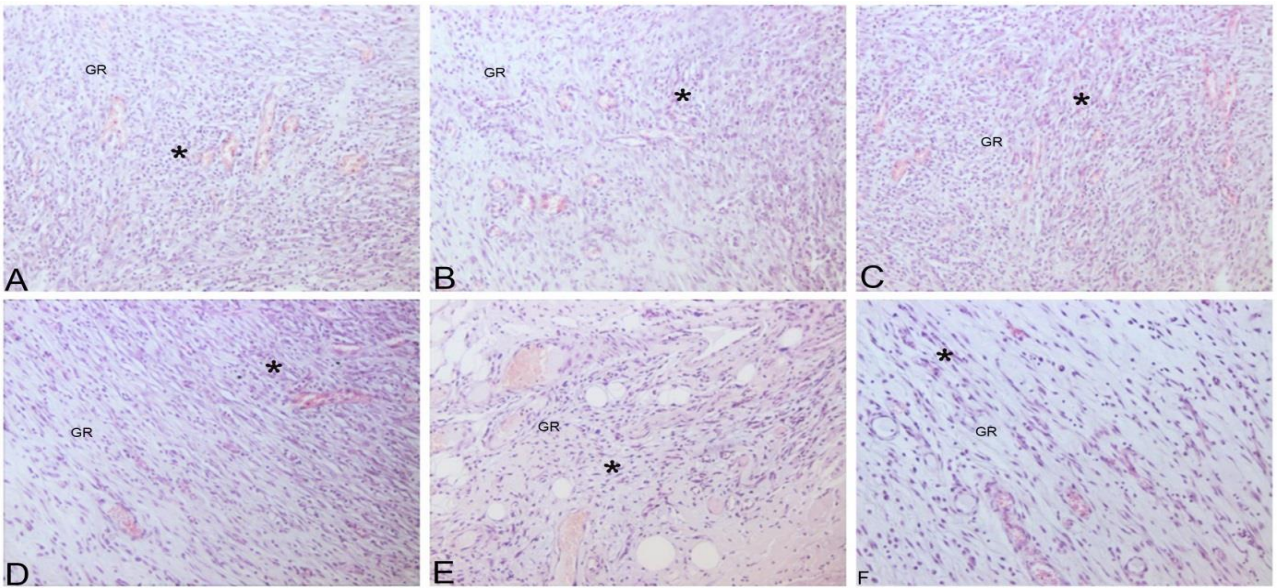
Tablo 2. Hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu

| Gruplar | Granülasyon dokusu | MN hücre infiltrasyonu | Epitelizasyon şekillenmesi |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Kontrol | 0,83± 0,40 ^a | 2,83± 0,40 ^a | 0,16± 0,40 ^a |
| Lanolin | 1,16± 0,40 ^a | 2,66± 0,51 ^a | 0,33± 0,51 ^a |
| Dex %2,5 | 1,16± 0,40 ^a | 2,66± 0,51 ^a | 1,16± 0,40 ^b |
| Dex %5 | 1,83±0,40 ^b | 1,83±0,40 ^b | 1,33± 0,51 ^b |
| <i>M. alba</i> %2,5 | 2,16± 0,40 ^b | 1,16± 0,40 ^c | 2,83± 0,40 ^c |
| <i>M. alba</i> %5 | 2,83± 0,40 ^c | 0,83± 0,40 ^c | 2,83± 0,40 ^c |
| | (p <0.05) | (p <0.05) | p <0.05) |

a, b ve c harfleri gruplar arası farklılıkları ifade etmektedir (p <0.05).



Şekil 6. Kontrol (A) ve Lanolin (B) grupları. Yetersiz epitelizasyon oluşumu (ok başı). Dex %2,5 (C) ve Dex %5 (D) grupları. *M. alba* %2,5 (E) ve *M. alba* %5 (F) grupları. Şiddetli düzeyde epitelizasyon şekillenmesi ve keratinizasyon (ok başı). x20, H&E.



Şekil 7. Kontrol (A), Lanolin(B) ve Dex %2,5 (C) grupları. Şiddetli düzeyde Mn hücre infiltrasyonları (*) ve hafif düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (GR). Dex %5 (D) grubu. Orta düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (*) ve granülasyon dokusu oluşumu (GR), *M. alba* %2,5 (E) grubu. Hafif düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (*) ve orta düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (GR), *M. alba* %5 (F) grubu. Hafif düzeyde Mn hücre infiltrasyonu (*) ve ileri düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (GR). x20, H&E

Tartışma

Hipokrat döneminden beri kesik, yara, yanık gibi dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde geleneksel bitkisel yöntemlere sıkça başvurulmaktadır (Khan ve Jain, 2016; Rodriguez ve ark., 2005).

Yara iyileşmesi sürecinde düzenli ve hızlı bir şekilde granülasyon dokusu oluşumu önemli bir göstergedir (Schreier ve ark., 1993). Açık yara iyileşmesinde granülasyon dokusu gelişiminin (72-96 saatlerde başladığı) belirgin olduğu bildirilmektedir (Uyar ve ark., 2017). Granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömülmesi, anjiogenezis ile fibroblast ve yangı hücrelerinin birleşiminden oluşur (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Melissa, 1998). Deneysel olarak yapılan çalışmalarda da ensizyon yaralarının oluşumundan 3-4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin ipliklerinin yara yüzeyine dikey olarak yöneldiği, yaklaşık 6 gün sonra ise, ensizyonel yara arasındaki kapıllarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine yatay bir yapı olarak yara dudaklarını birbirine yaklaştırdığı gözlenmiştir (Swaim ve ark., 1990). Çalışmamızın 3. gününde tüm gruplarda yara kabuğunun yara kenarlarından ortaya doğru gelişmeye başladığı, uygulama gruplarında 6. günden itibaren bu açıklığın daha belirgin bir şekilde yara kabuğu ile kapandığı ve yara alanının küçülmüş olduğu olduğu tespit edilmiştir. 15. günde ise *M. alba* uygulanan tüm gruplarda yara bölgesinde epitelizasyonun tamamen gelişip yara izlerinin neredeyse kaybolduğu görülmüştür (Şekil 5, Tablo 1). *M. alba* verilen her iki grupta da Dex ve kontrol gruplarına kıyasla daha belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Tablo 2'de verilen histopatolojik inceleme sonuçları da dikkate alındığında *M. alba* uygulanan gruplarda gözlemlenen granülasyon dokusu oluşumu diğer gruplara göre artış göstermiştir. Ayrıca, Şekil 7'de *M. alba* uygulanan gruplarda MNH infiltrasyonunun azalarak yerine granülasyon dokusunun oluşmaya başladığı histopatolojik olarak gözlemlenmektedir. Bu sonuçlara göre *M. alba* ekstraktının yara iyileşmesinde granülasyon dokusu oluşumunu teşvik edici ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkili olabileceği düşünülmektedir.

Epitelizasyon, yaralanma sonrası derinin yeniden bariyer özelliğini kazanması amacıyla epitel hücrelerinin göç ederek çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (Melissa, 1998). Bazal membranın hasar gördüğü açık yaralarda epitelizasyon için hücreler yalnızca yara kenarlarındaki sağlam epitel hücrelerinden köken alır (Kirsner ve Eaglstein, 1993). Yaranın oluşmasından sonraki birkaç dakikada meydana gelen pıhtı, epitelizasyona geçici bir engel

oluşturmaktadır. Epitelizasyon, serbest yara kenarlarından başlayarak ilerler ve başka bir yönden gelen hücrelerle karşılaşmaya kadar bu ilerleme devam eder (Theoret 2004). Yara kenarlarının dikiş ile karşı karşıya getirildiği durumlarda epitelizasyon çok kısa sürede başlar (Spotnitz ve ark., 1997) ve 24-48 saat içinde yara iki kenarları arasında periferden merkeze doğru tek katlı epitel hücrelerden oluşan bir köprü şekillenir. Bu köprü, dış tehlikelere karşı yaranın oluşturduğu ilk koruma engelidir (Regan ve Barbul, 1994). Yara kabuğu oluşmuşsa, epitelizasyon bu kabuğun altında şekillenmeye devam eder. Epitelizasyonun tamamlanması yara iyileşmesinin göstergesidir (Pastar ve ark., 2014). Çalışmamız sonunda deney gruplarından çıkarılan tam katmanlı yara örnekleri histopatolojik olarak incelendiğinde gruplar arasında *M. alba* uygulanan gruplardan alınan deri örneklerinde diğer gruplardan daha fazla epitelizasyon şekillendiği anlaşılmaktadır (tablo 2, Şekil 6). Bu veriler dikkate alındığında kontrol, lanolin ve Dex gruplarına kıyasla *M. alba* ekstraktı uygulanan gruplarda yara bölgesinde epitel doku oluşumunun arttığı görülmüştür.

Yara iyileşmesinin değerlendirmesinde yara alanının uzun ve kısa çapının ölçülmesi de önemli bir değerlendirme etmenidir (Flanagan, 2003). Yara iyileşmesinin belirlenmesinde, yaranın yüzey alanı bazı görüntüleme teknikleri (ultrason, manyetik rezonans veya stereofotometri gibi) kullanılmasına rağmen, klinik olarak yara cetveli ile yapılan ölçümler ve yara boyutlarının asetat üzerine aktarılması tekniği sıklıkla kullanılmaktadır (Dorsett-Martin, 2004). Yara alanı ölçüm cetveli kullanılarak yapılan ölçümde yaranın kenar hatları milimetre ya da santimetre karelik şeffaf bir asetat üzerine çizilir ve çizilen alan içerisinde kalan kareler ya manuel olarak sayılır ya da dijital planimetriler kullanılarak yara alanı hesaplanır (Efteli ve Güneş, 2014). Yapılan bu çalışmada yara iyileşmesinde önemli bir gösterge olan yara yüzey alanı değerlerinin *M. alba* ve Dex gruplarında kontrol ve lanolin gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu ve yara iyileşmesinin bu gruplara göre daha erken şekillendiği gözlemlenmiştir (Tablo 1). Tablo 1 incelendiğinde topikal olarak kullanılan *M. alba* pomadı uygulanan grupların diğer gruplara göre yara iyileşmesini belirgin olarak hızlandırdığı görülmüştür.

Sonuç

Tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünler tedavi amacı ile yıllardır insanlar tarafından kullanılmaktadır. Bu çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel yara

modelinde *M. alba* meyvesi ekstraktı ile hazırlanan pomadların yara iyileşme sürecini hızlandırdığı makroskopik ve histopatolojik bulgularla belirlenmiştir. *M. alba* ekstraktının ilaç ve kozmetik sanayiinde kullanılabileceği kanaatindeyiz. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Asano** N, Yamashita T, Yasuda K, Ikeda K, Kizu H, Kameda Y, ... & Ryu K S (2001). Polyhydroxylated alkaloids isolated from mulberry trees (*Morus alba* L.) and silkworms (*Bombyx mori* L.). *J Agric Food Chem*, 49(9), 4208-4213.
- Chen** PN, Chu SC, Chiou HL, Kuo WH, Chiang CL, & Hsieh YS (2006) Mulberry anthocyanins, cyanidin 3-rutinoside and cyanidin 3-glucoside, exhibited an inhibitory effect on the migration and invasion of a human lung cancer cell line. *Cancer Lett*, 235(2), 248-259.
- Das** U, Behera SS, & Pramanik K (2017) Ethno-herbal-medico in wound repair: An incisive review. *Phytother Res*, 31(4), 579-590.
- Devi** B, Sharma N, Kumar D, & Jeet K (2013) *Morus alba* Linn: A phytopharmacological review. *Int. J Pharm Sci Rev Res*, 5(2), 14-18.
- Dey** A, Gupta B, & De J N (2012) Traditional phytotherapy against skin diseases and in wound healing of the tribes of Purulia district, West Bengal, India. *J Med Food*, 6(33), 4825-483.
- Dorsett-Martin** WA (2004) Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*, 12(6), 591-599.
- Efteli** EÜ & Güneş Ü (2014) Basınç yarası gelişiminde perfüzyon değerlerinin etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(3).
- Eo** H, & Lim Y (2016) Combined mulberry leaf and fruit extract improved early stage of cutaneous wound healing in high-fat diet-induced obese mice. *J Med Food*, 19(2), 161-169.
- Flanagan** M (2003) Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care*, 12(5), 189-194.
- George** Broughton II, Janis JE, & Attinger CE (2006) The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 117(7S), 12S-34S.
- Guo** SA, & DiPietro LA (2010) Factors affecting wound healing. *JDR*, 89(3), 219-229.
- Hussain** F, Rana Z, Shafique H, Malik A, & Hussain Z (2017) Phytopharmacological potential of different species of *Morus alba* and their bioactive phytochemicals: A review. *Asian Pac J Trop Biomed*, 7(10), 950-956.
- Khan** MS, Jain PK (2016) Anti-ulcerogenic effect of ethanolic extract of fruits in chemically induced *Morus alba* ulcer. *Advance Pharmaceutical Journal* 1(1): 13-16
- Kim** KH, Chung, WS, Kim Y, Kim KS, Lee IS, Park JY, & Jang HJ (2015) Transcriptomic analysis reveals wound healing of *Morus alba* root extract by up-regulating keratin filament and CXCL12/CXCR4 signaling. *Phytother Res*, 29(8), 1251-1258.
- Kirsner** RS, & Eaglstein WH (1993) The wound healing process. *Dermatol Clin*, 11(4), 629-640.
- Melissa** CJW (1998) Cutaneous wound repair. 10: 12-32.
- Pakyari** M, Farrokhi A, Maharlooei MK, & Ghahary A (2013) Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing. *Adv Wound Care*, 2(5), 215-224.
- Pastar** I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, ... & Tomic-Canic M (2014) Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care*, 3(7), 445-464.
- Regan** M, Barbul A (1994) The cellular biology of wound healing. 1: 3-17.
- Rodriguez** LG, Wu X, & Guan JL (2005) Wound-healing assay. In *Cell Migration* (pp. 23-29). Humana Press.
- Schreier** T, Degen E, & Baschong W (1993) Fibroblast migration and proliferation during in vitro wound healing. *Res Exp Med*, 193(1), 195-205.
- Shukla** R, Kashaw SK, Jain AP, & Lodhi S (2016) Fabrication of Apigenin loaded gellan gum-chitosan hydrogels (GGCH-HGs) for effective diabetic wound healing. *Int J Biol Macromol*, 91, 1110-1119.
- Singer** A J, & Clark R A (1999) Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 341(10), 738-746.
- Spotnitz** WD, Falstrom JK, & Rodeheaver GT (1997) The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. *Surgical Clinics*, 77(3), 651-669.
- Swaim** SF, Henderson R A, & Pidgeon RS (1990) Small animal wound management. *Lea & Febiger*.
- Theoret** CL JCTiEP (2004) Update on wound repair. 3: 110-122.
- Uyar** A, Akyol T, Yaman T & Keleş ÖF (2017) A Histopathological and Biochemical Investigation of the Wound Healing and Oxidative Stress Effect on the Wound Model of the *Achillea millefolium* in Rats. *Van Vet J*, 28(3).
- Wild** T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, & Eberlein T (2010) Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition*, 26(9), 862-866.
- Younus** I, Fatima A, Ali SM, Usmani S, Begum Z, Badar S, & Asghar R (2016) A review of ethnobotany, phytochemistry, antiviral and cytotoxic/anticancer potential of *morus alba* linn. *IJARR*, 1(2), 84-96.