



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA VIŞNE (*Prunus cerasus*) ÇEKİRDEĞİ
YAĞI, ÇÖREK OTU (*Nigella sativa*) YAĞI VE
TOROS GÖKNARI (*Abies cilicica carr.*) REÇİNESİNİN
YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ**

MELTEM GÜNGÖR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2013

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA VIŞNE (*Prunus cerasus*) ÇEKİRDEĞİ
YAĞI, ÇÖREK OTU (*Nigella sativa*) YAĞI VE
TOROS GÖKNARI (*Abies cilicica carr.*) REÇİNESİNİN
YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

MELTEM GÜNGÖR

Bu tez,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2013

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA VIŞNE (*Prunus cerasus*) ÇEKİRDEĞİ
YAĞI, ÇÖREK OTU (*Nigella sativa*) YAĞI VE
TOROS GÖKNARI (*Abies cilicica carr.*) REÇİNESİNİN
YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

MELTEM GÜNGÖR

Bu tez,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2013

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Meltem GÜNGÖR tarafından hazırlanan “Ratlarda Vişne (*Prunus cerasus*) Çekirdeği Yağı, Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağı Ve Toros Göknaarı (*Abies cilicica carr.*) Reçinesinin Yara İyileşmesine Etkileri” adlı bu tez, jürimiz tarafından / / tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvan, Ad ve Soyad (DANIŞMAN)
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Doç. Dr Ergül Belge KURUTAŞ
K.S.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Yrd. Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK
K.S.Ü Tıp Fakültesi Dermatoloji A.B.D

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK
K.S.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. M. Akif KILIÇ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Meltem GÜNGÖR

Bu çalışma K.S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2013/2-7 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

RATLARDA VIŞNE (*Prunus cerasus*) ÇEKİRDEĞİ YAĞI, ÇÖREK OTU (*Nigella sativa*) YAĞI VE TOROS GÖKNARI (*Abies cilicica carr.*) REÇİNESİNİN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

ÖZET

Yara iyileşmesi; sırasıyla inflamasyon, hücre migrasyonu, anjiogenezis, geçici matriks sentezi, kollajen birikimi ve reepitelizasyonu içeren karmaşık bir süreç olup inflamatuvar hücreler, biyokimyasal medyatörler, ekstraselüler moleküller ve mikro çevredeki hücre gruplarının kendi aralarındaki karmaşık etkileşimi ile oluşur. Yara iyileşmesini kısaltmak ve ideal skar oluşumunu sağlamak için pek çok araştırma yapılmaktadır. Alternatif tıpta yara iyileşmesinde sık kullanılan vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknarı reçinesinin pek çok faydası olduğu bilinmektedir.

Yara iyileşmesinde biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için altışarlı sham, kontrol, vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknarı reçinesi rat grupları oluşturuldu. Bu gruplarda tam kat yara modeli oluşturularak 7. ve 14. günde alınan dokularda oksidatif stres (MDA, SOD, CAT, GPx) ve eser element (Zn, Cu, Se) parametreleri değerlendirildi. Histopatolojik inceleme de ise, akut ve kronik inflamasyon, damar proliferasyonu, yüzeyin kapanması, epitelizasyon, fibroblast aktivite artışı ve kollejen kabalaşma parametreleri yönünden incelendi. Biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler sonunda sham ve kontrol grupları ile tedavi grupları kıyaslandığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$).

Vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesinin yara iyileşmesinde olumlu etkisini görmemize rağmen insanlarda yara tedavisinde kullanımı konusunda güvenilirlik ve etkinlik yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, Oksidatif stres, *Prunus cerasus*, *Nigella sativa*, *Abies cilicica carr.*

THE EFFECTS OF CHERRY (*Prunus cerasus*) SEED OIL, BLACK CUMIN (*Nigella sativa*) OIL AND TAURUS FIR (*Abies cilicica carr.*) RESIN TO WOUND HEALING IN RATS

SUMMARY

Wound healing; respectively, inflammation, cell migration, angiogenesis, provisional matrix synthesis, collagen deposition and is a complex process involving reepitelizasyonu inflammatory cells, biochemical mediators, extracellular matrix molecules and micro-environment formed by a complex interplay of cell groups. Wound healing and shorten done a lot of research to ensure that the ideal scar formation. Alternative medicine commonly used for wound healing cherry kernel oil, black seed oil is known to many benefits and Taurus fir resin.

For wound healing biochemical and histopathologic examination altışarlı sham, control, cherry seed oil, black seed oil and Taurus fir resin rat groups were formed. 7 of these groups by creating full-thickness wound model and 14 a day in tissues from oxidative stress (MDA, SOD, CAT, GPx) and trace elements (Zn, Cu, Se) parameters were evaluated. In the histopathological examination, acute and chronic inflammation, vascular proliferation, surface closure, epithelialization, fibroblast growth and collagen roughness parameters were examined for activity. Biochemical and histopathological examinations at the end of the treatment groups compared with the sham and control groups were significantly different ($p < 0.05$).

Although we see positive impact of cherry seed oil, black cumin oil and toros fir resin on the wound healing, safety and efficacy in humans for the treatment of wounds, more studies are needed to do.

Key Words: Wound healing, Oxidative stress, *Prunus cerasus*, *Nigella sativa*, *Abies cilicica carr.*

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a

Yüksek lisansım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez çalışmama çok değerli katkıları olan hocam Prof. Dr. Metin KILINÇ'a

Eğitimim süresince her zaman yanımda olarak ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, değerli çalışma arkadaşlarım Betül KABAKCI, Araç. Gör. Velid UNSAL, Gülcan HASKAYA ve Safiye Őeyma TANER'e

Tez çalışmamda çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOđLU, Doç. Dr. Sevgi BAKARIŐ ve Yrd. Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK hocalarımıza, Tıp Fakóltesi Deneysel Araştırma laboratuvarı personelimiz Abdullah YILMAZ'a,

Beni bu günlere getiren ve hayatımın her alanında maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen aileme,

En içten teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
SUMMARY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DERİNİN YAPISI	3
2.2. YARA	4
2.2.1 Yara Çeşitleri	4
2.3. TARİHÇE	4
2.4. YARA İYİLEŞMESİ	5
2.4.1. Yara İyileşmesi Fazları	6
2.4.1.1. İnflamatuar aşama	6
2.4.1.1.1. Erken inflammatuar aşama	6
2.4.1.1.2. Geç inflammatuar aşama	7
2.4.1.2. Proliferatif aşama	7
2.4.1.3. Yeniden şekillendirme aşaması	9
2.4.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	9
2.4.2.1. Lokal faktörler	9
2.4.2.2. Genel (Sistemik) faktörler	10
2.4.3. Deride Yara İyileşmesini Değerlendirmede Hayvan Modeli	13
2.4.4. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması	15
2.5. VIŞNE (<i>Prunus cerasus</i>)	16
2.5.1. Vişne Meyvesi	16
2.5.2. Vişne Çekirdeği	17
2.6. ÇÖREK OTU (<i>Nigella sativa</i>)	18
2.6.1. Çörek Otunun Tarihçesi	18
2.6.2. Çörek Otunun Genel Özellikler	19
2.6.3. Çörek Otunun Günlük Hayatta Kullanım Yerleri	20
2.6.4. Çörek Otunun Kimyasal İçeriği	20
2.7. TOROS GÖKNARI (<i>Abies cilicica carr.</i>)	20
2.8. YARA İYİLEŞMESİ VE OKSİDATİF STRES	21
2.8.1. Serbest Radikaller	21

2.8.1.1. Serbest Radikallerin Kaynakları.....	22
2.8.1.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu)	23
2.8.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Yara İyileşmesindeki Rollerini	23
2.8.3. Biyokimyasal Çalışmada Kullanılan Oksidatif Stres Biyomarkerlar	24
2.8.3.1. Süperoksitdismutaz (SOD).....	24
2.8.3.2. Katalaz (CAT)	25
2.8.3.3. Malondialdehit (MDA)	26
2.8.3.4. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	26
2.9. ESER ELEMENT	27
2.9.1. Bakır (Cu)	27
2.9.2. Çinko (Zn).....	29
2.9.3. Selenyum (Se)	30
3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1 DENEY HAYVANLARI	32
3.2 YARA İYİLEŞMESİ VE DERİ DEFEKTİ MODELİ	32
3.3 YÖNTEM.....	33
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	34
3.4.1. Homojenat Hazırlama	34
3.4.2. Protein Düzeyinin Tayini.....	35
3.4.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini.....	37
3.4.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini.....	39
3.4.5. Katalaz (CAT) Aktivite Tayini	43
3.4.6. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Tayini	45
3.4.7. Çinko (Zn) Tayini.....	46
3.4.8. Bakır (Cu) Tayini	46
3.4.9. Selenyum (Se)	47
3.5 Histopatolojik Olarak İncelenmesi.....	47
3.6 Yara İyileşme Süresi ve Yara Alanlarının Analizi.....	48
3.7. İstatistik	48
4. BULGULAR.....	49
4.1 Biyokimya Analiz Sonuçları.....	49
4.1.1 MDA Değerleri Üzerine Etkiler.....	49
4.1.2 SOD Değerleri Üzerine Etkiler	51
4.1.3 CAT Değerleri Üzerine Etkiler	54
4.1.4 GSH-Px Değerleri Üzerine Etkisi	56
4.1.5. Zn Değerleri Üzerine Etkiler.....	59

4.1.6. Cu Değerleri Üzerine Etkiler	61
4.1.7. Se Değerleri Üzerine Etkiler	63
4.2 Histopatolojik Bulgular	66
4.2.1 Yara Yeri Dokusunun Hemotoksilen-Eosin İle Boyanma Özellikleri Ve H-E skorları.....	66
4.3 Yara İyileşme Süresi ve Yara Alanlarının Analiz Sonuçları.....	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	85

KISALTMALAR

- α** : Alfa
ATP: Adenozin Trifosfat
ADP: Adenozin Difosfat
CAT: Katalaz
CO₂: Karbondioksit
Cu: Bakır
DNA: Deoksiribonükleik Asit
ECM : Ekstrasellüler matriks
ETS: Elektron Transport Sistemi
FAD: Flavin Adenin Dinükleotit
FB: Fenobarbital
FGF-2: Fibroblast Büyüme Faktörü
FMN: Flavin Mononükleotit
GSH: Glutasyon
GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz
GSH-R: Glutasyon Redüktaz
GSSG: Okside Glutasyon
H \cdot : Hidrojen Radikali
HCT: Hematokrit Testi
HO₂ \cdot :Perhidroksi Radikali
HOCl: Hipoklorik Asit
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
L \cdot : Lipit Radikali
LPS: Lipopolisakkaritler
LOO \cdot :Lipid Peroksil Radikali
LOOH: Lipit Hidroperoksit
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1
MDA: Malondialdehit
Ml: Mililitre
Mn: Mangan
M.Ö. : Milattan Önce
M.S. : Milattan Sonra

mU: Mili Ünit
NO: Nitrik Oksit
NO· : Nitrik Oksit Radikali
NADPH: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
O₂: Oksijen
O₂· : Singlet Oksijen
O₂- : Süperoksit Anyon Radikali
OD: Optik Dansite
OH· : Hidroksil Radikali
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
ROO: Peroksil Radikali
Se: Selenyum
-SH: Tiyol
SOD: Süperoksit Dismutaz
SOR: Serbest Oksijen Radikalleri
TBA: Tiyobarbütirik Asit
TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF: Tümör Nekroze Edici Faktör
TS: Yara Gerilim Kuvveti
U.S.FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
XO: Ksantin Oksidaz
Zn: Çinko

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Sıçan ve insan derisine ait özelliklerin karşılaştırılması	14
Çizelge 2.2. Montmorency vişne çeşidinin bileşimi	16
Çizelge 3.1. Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	36
Çizelge 3.2. Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı	36
Çizelge 3.3. MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	38
Çizelge 3.4. Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı.....	39
Çizelge 3.5. SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı	41
Çizelge 3.6. SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı	41
Çizelge 3.7. Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerin hazırlanışı.....	42
Çizelge 3.8. Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerin hazırlanışı.....	44
Çizelge 3.9. GSH-Px aktivite tayini için kuvars küvetlerin hazırlanışı.....	46
Çizelge 3.10. Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri	47
Çizelge 4.1. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen MDA değerleri.....	49
Çizelge 4.2. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen SOD değerleri.....	52
Çizelge 4.3. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen CAT değerleri.....	54
Çizelge 4.4. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen GSH-PX değerleri.....	57
Çizelge 4.5. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Zn değerleri	59
Çizelge 4.6. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Cu değerleri	61
Çizelge 4.7. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Se değerleri.....	64
Çizelge 4.8. Ratlarda histopatolojik bulguların dağılımı.....	67
Çizelge 4.9. Grupların 3, 6, 9 ve 12. günlerde ölçülen yara alanlarına göre karşılaştırılması..	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Derinin yapısı	3
Şekil 2.7. Antioksidan savunma mekanizmaları	25
Şekil 3.1. A Tam kat defektin oluşturulması	34
Şekil 3.1. B Yağın damlatılması	34
Şekil 3.1. C Çoban bandıyla kapatılması	34
Şekil 3.2. 14. gün 2. grup.....	34
Şekil 3.3. 14. gün 3. grup.....	34
Şekil 3.4. 14. gün 4. grup.....	34
Şekil 3.5. 14. gün 5. grup.....	34
Şekil 3.6. Protein standart eğrisi	36
Şekil 3.7. MDA standart eğrisi grafiği	38
Şekil 3.8. SOD standart eğrisi grafiği	42
Şekil 4.1. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama MDA değerleri	50
Şekil 4.2. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama MDA değerleri.....	50
Şekil 4.3. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama MDA değerleri.	51
Şekil 4.4. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama SOD değerleri.....	52
Şekil 4.5. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama SOD değerleri.....	53
Şekil 4.6. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama SOD değerleri.....	53
Şekil 4.7. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama CAT değerleri.....	54
Şekil 4.8. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama CAT değerleri.....	55
Şekil 4.9. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama CAT değerleri.....	56
Şekil 4.10. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama GSH-Px değerleri	57
Şekil 4.11. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama GSH-Px değerleri.....	58
Şekil 4.12. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama GSH-Px değerleri	58
Şekil 4.13. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Zn değerleri	59
Şekil 4.14. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama Zn değerleri	60
Şekil 4.15. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama Zn değerleri	61
Şekil 4.16. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Cu değerleri	62
Şekil 4.17. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama Cu değerleri	62
Şekil 4.18. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama Cu değerleri	63
Şekil 4.19. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Se değerleri.....	64
Şekil 4.20. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama Se değerleri.....	65
Şekil 4.21. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama Se değerleri.....	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi cerrahi işlemler ya da travmalardan sonra ortaya çıkan iyi organize olmuş bir tamir sürecidir. Yara iyileşmesi esnasında çok değişik faktörler iyileşmeyi etkiler. Doğal olarak bu faktörlere bağlı olarak meydana gelebilecek aksaklıklar iyileşme sürecini bozabilir. İyileşmenin bozulduğu yaralar gerek hasta, gerekse hekim açısından önemli bir sorun teşkil eder; bu sorun her yıl binlerce insanı etkileyerek milyonlarca dolarlık sağlık harcamalarına neden olmaktadır [1]. Yara iyileşmesinin normal süreci üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılamayan kısımları mevcuttur. Yara iyileşmesinin fizyolojik düzenlenmesinin tam olarak anlaşılabilmesi iyileşme sürecinin normal seyrinden çıktığı durumlarda müdahaleyi kolaylaştıracaktır.

Yaralanmadan hemen sonra inflamasyonla başlayan iyileşme süreci, yeni doku oluşumu ve olgunlaşma evresi ile devam eder. İnflamasyonun erken evresinde salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdan bol miktarda nötrofil ve makrofaj yara bölgesine gelir. Yara bölgesine gelen bu hücreler ve çevre dokuda mevcut fibroblast gibi diğer hücrelerin katkısı ile iyileşme gerçekleşir. Görev alan hücrelerin koordine bir şekilde çalışması ile kollajen sentezi ve kontraksiyonu gerçekleşerek yara kapanır. Dolaşım veya herhangi bir metabolik problemi olmayan bir zeminde oluşacak yara iyileşmesi, kendi dinamik sürecinde kısa sürede iyileşmeyle sona erecektir [2].

Organizmamız çevre ile devamlı ve karşılıklı bir etkileşim içindedir. Doku travması sonucunda yaralanma meydana geldiğinde, vücudumuz kompleks ve koordine seri bir yapılanma sürecine girer. Bu sürecin uzaması ya da tamamlanamaması organizma için büyük bir problem teşkil eder. Bu nedenle yara iyileşmesi yaygın çalışılan bir konudur. Yapılan araştırmalar yara iyileşmesi sürecini anlama ve bu süreci kısaltmaya yöneliktir. Alternatif tıp bu olguda büyük destek olmaktadır.

Alternatif tıpta yara iyileşmesinde sık kullanılan vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknarı reçinesinin pek çok faydası olduğu bilinmektedir. Vişne çekirdeği yağı A ve E vitamini, doymamış serbest yağ asit esterleri bileşimiyle güçlü antioksidan aktiviteye sahip tamamen doğal bir yağdır. Çörek otu Omega-3,6 -Vitamin A, E, C, B₁, B₂, B₆ - yağ asitleri, elementler, enzimler ve vitaminler gibi 100'den fazla öge içermektedir. Toros göknarı reçinesi ise halk arasında yara iyileşmesinde çok sık kullanılmasına rağmen diğer göknarlara kıyasla hakkında pek fazla bilgi bulunmamaktadır.

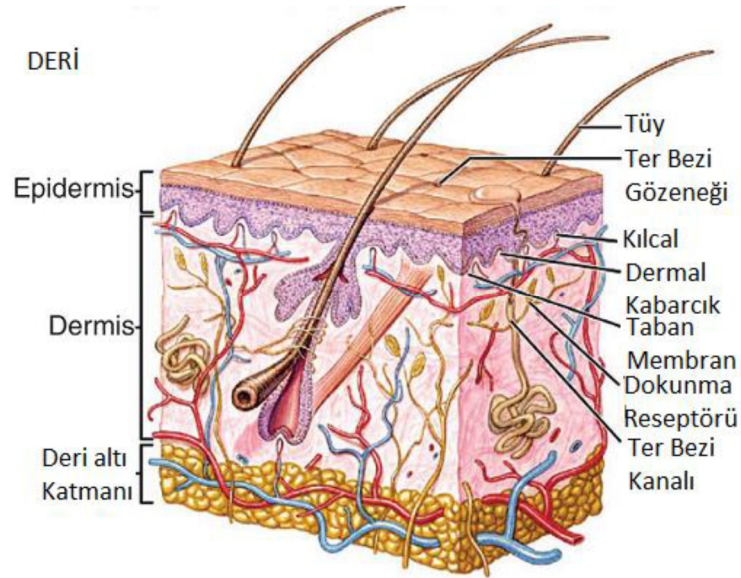
Literatürde vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve göknar reçinesinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada amaç yara iyileşmesinde ki etkilerini

karşılaştırmak, mekanizmalarını ve etkinliklerini araştırmaktır. Vişne ekirdeği yağı, çörek otu yağı, toros göknarı reçinesinin yara iyileşmesin ile oksidatif stres ve eser elementle olan ilişkileri üzerine herhangi bir çalışma da yapılmamıştır. Bu alışma bundan sonraki çalışmalara temel teşkil edecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİNİN YAPISI

Deri, omurgalıların vücudundaki en büyük organdır ve vücudu dış saldırılara karşı koruma ve hissetme gibi birçok hayati işleve sahiptir. Deri ince ve çok sayıda hücre içeren epidermis ve epidermise göre daha az sayıda hücre içeren, kolajence zengin dermis tabakasından oluşmaktadır. Epidermis çoğunlukla dermisten bazal membran ile ayrılan keratinosit katmanlarından oluşur. Epidermis, yüksek geçirgenliğe sahip, vücudu dış saldırılara karşı koruyan ve su kaybını kontrol eden vücudumuzun en dıştaki bariyeridir. Dermis çoğunlukla ECM (kolajen, elastin ve glikozaminoglikanlar)'den oluşur ve az sayıda fibroblastların hücresel bileşenlerini içermektedir. Bu tabaka deriye esneklik sağladığı kadar mekanik kuvvet de sağlamaktadır ve limfatik sistemi, sinirleri ve damarları desteklemektedir [3]. Şekil 1'de derinin yapısı ayrıntılı olarak görülmektedir. Derinin bariyer görevi keratinositlerin epidermal tabakada sıkıca bir araya gelmesiyle sağlanmaktadır. Dermis vaskülarizedir ve dokunma, sıcaklık ve acı hissi için reseptörler içermektedir. Epidermal tabaka 0.1–0.2 mm kalınlığındadır ve bazal membranda bulunan bazal hücrelerden devamlı olarak yenilenmeye programlanmış keratinositlerden oluşmaktadır [4]. Fibroblastlar dermiste en çok bulunan hücre tipidir ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan proteaz ve kolajenaz gibi enzimleri üretebilme yeteneğine sahiptirler [5].



Şekil 2.1. Derinin Yapısı [6]

2.2. YARA

Yumuşak dokuları oluşturan öğelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç ve gereçlerle birbirinden ayrılmasına yara denir. Başka bir ifadeyle yara, cilt ve /veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile varolan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasıdır [7,8].

2.2.1 Yara Çeşitleri

Yaralar, açık ve kapalı olmak üzere iki büyük sınıfa ayrılırlar:

Açık yaralar

- Kesi yaraları (insizyon yaraları)
- Lasere ve ezik yaralar
- Delici aletlerle olmuş yaralar
- Isırık ve sokmalar
- Yanık yaraları

Kapalı yaralar

- Künt yaralar (ezilme)
- Sıyrık
- Hematom
- Burkulma [9].

2.3. TARİHÇE

Yara iyileşmesinin tarihi; M.Ö. 2200 yıllarına kadar uzanmaktadır. Sümerler tarafından yazılan kitabelerde yaraların önce su ve süt ile temizlenip, bal ile kapatıldıkları bildirilmektedir [10].

M.Ö. 1700 yıllarında kaleme alınmış olan Smith Papirusunda yer alan 48 olgu raporunun yedisi yaralar ve bakımları ile ilgilidir. Pamuk stürlerinin kullanımı ve bandajlama teknikleri tanımlanmıştır. Hipokrat koleksiyonunda (M.Ö. 400) primer ve sekonder yara iyileşmesinin tanımları bulunmaktadır [11].

Celcus (M.Ö. 30 - M.S. 45) üçüncü kitabında hemoroji için ligatür kullanımına değinmiş ve inflamasyonun dört kardinal belirtisi olan rugor, tumor, kolor ve doloru tanımlamıştır [10].

Mısırlılar, bakır taşından veya Chrysella dan elde edilen bakır pigmentiyle pansuman yapmışlardır ki bugün bile bu maddenin antiseptik özellikleri olduğu kabul edilmektedir. 14.

yüzyılda ateşli silahların kullanıma girmesiyle yaralanmalardaki artış, yara bakımında yeni bir alan açmıştır. Cerrahlar, yara bakımında doğal yara iyileşme sürecine güvenmeyip kaynatılmış su ile yıkama ve kaynamış yağ ile dağlama gibi metodlar kullanmış ancak çabalar kötü sonuçlanmıştır. 16. yüzyılın ortalarında cerrah Ambrosie Pare bu uygulamaların yanlış olduğunu bildirmiştir [10,12].

Onsekizinci yüzyılın ortalarında iyot ve klorun bulunmasıyla yara bakımında daha ileri gidilmiştir. 1846' da Semmelweiss, lohusalıkta sepsis profilaksisinde hipoklorit solusyonunun kullanımının faydalarını yayınlamıştır [12].

Joseph Gamgee, 1880' de kendi adı ile anılan, gazlı beze sarılmış çok yumuşak pamuk ve yünden oluşan pedleri tanımlamıştır. Bu pedler absorban olarak kullanılmıştır [12].

Tumiere tarafından bulunan peru balzamu ve yumuşak parafinden yapılan Tüllegrass (tülgre) kullanıma girmiştir [13].

Açık yaraların üzeri uygun bir materyalle kaplandığı zaman iyileşme sürecinin daha iyi sonuçlanabileceği görüşü araştırılmaya başlanmış, 1896 da Reverdin' in, yanıklarda homograft uygulamaya başlamasıyla bu yöndeki çalışmalar artmıştır. Davis 1910 yılında plasantanın amnion ve korion katmanlarını biyolojik pansuman materyeli olarak kullanmıştır [13].

Doğal biyolojik ajanlar dışında birçok sentetik örtü materyali geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1961 yılında bulunan ivolan süngerdir. Sonra plastik sprej, polyoix gibi maddeler bu alana girmiştir. Topikal yolla yara iyileşmesini etkileyen kimyasal, fiziksel ve biyolojik birçok ajan tanımlanmıştır [13,14].

2.4. YARA İYİLEŞMESİ

Yaralanma sonucu dokuda, yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık birtakım hücresel ve hümorale süreçler yaşanır [15,16].

Yara iyileşmesi, yaralanmadan hemen sonra başlar ve doğal iyileşme süreci olarak adlandırılan özel bir sırayı izler. Yara kenarlarından salgılanan maddeler, damar ve hücreler arası değişimleri başlatarak, kanamayı kontrol altına alır, enfeksiyonu engeller ve iyileşme sürecini hızlandırır. İyileşme işleminin etkili ve verimli olması, yaralanan bölgeyi, yaranın büyüklüğüne ve ciddiyetine göre farklılıklar gösterirse de, iyileşme sürecindeki sıra değişmez [9].

2.4.1. Yara İyileşmesi Fazları

Memelilerin deri dokularının bütünlüğünü bozan bir defekte verdikleri cevap 3 ayrı aşamada oluşur. Yaralanmayı takiben amacı devitalize dokuları uzaklaştırmak ve invaziv enfeksiyonun önüne geçmek olan inflamatuvar aşama başlangıçta yer alır. Bunun ardından, skar oluşumu ve doku rejenerasyonunun dengelenmesi sırasında ortaya çıkan bir proliferatif aşama gelir. Son olarak yara iyileşmesinin en uzun ve en az anlaşılmış aşaması olan yeniden şekillendirme ortaya çıkar [17].

2.4.1.1. İnflamatuvar aşama

2.4.1.1.1. Erken inflamatuvar aşama

Bu aşama doku yaralanmasını takiben derhal başlar. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü ve devitalize olmuş dokuların uzaklaştırılması ile mikrobiyel patojenler, özellikle de bakteriler tarafından oluşturulacak kolonizasyonların ve invaziv enfeksiyonların önlenmesidir [18].

Başlangıçta fibriler kollajen ve doku faktörü de dahil yaralanmış dokunun komponentleri, ekstresek pıhtılaşma aşamalarını aktive etmek ve sürmekte olan kanamayı durdurmak için etkilerini gösterirler. Yırtılmış kan damarları, kan elemanlarının yara içine girmesine olanak sağlar ve trombositler kümelenir ve yırtılmış damarları tıkayan bir pıhtı oluşturur [19,20]. Bu süreç sırasında, trombositler degranüle olarak, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü– beta (TGF- β) gibi büyüme faktörlerini ortama salar [21]. İntrensek ve ekstresek koagülasyon aşamalarının sonucu, fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ve bir jel formu içinde uygun şekilde polimerizasyonudur.

Bununla aynı anda yara bölgesinde inflamatuvar hücreler ortaya çıkar. Bu hücreler, kompleman sisteminin aktivasyonu (C5a), degranüle olan trombositlerden salınan TGF- β ve lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel degradasyon ürünleri tarafından bölgeye çekilirler [22].

Yaralanmayı takip eden ilk 2 gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içine nötrofilik infiltrasyon olur. Bu hücrelerin primer görevi, fagositoz yaparak ölü dokuları bölgeden uzaklaştırmak ve oksijene bağlı olan ve olmayan öldürme mekanizmalarıyla enfeksiyonu önlemektir. Nötrofillerin enfeksiyonu azaltmalarına karşılık yokluklarının yara iyileşmesini durdurmayaacağı bilinmektedir. Bununla birlikte, yara yerinde uzun süre kalmalarının, akut yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesinin primer faktörü olduğu iddia edilmektedir [23].

2.4.1.1.2. Geç inflamatuvar aşama

Yara yerine nötrofillerin ardından 48-72 saat sonra ortaya çıkan monosit/makrofajlar gelirler. Monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) aracılığıyla yarayı primer olarak iyileştirmek üzere bölgeye yollanırlar. Monosit/makrofajlar, yara iyileşmesinin kilit hücreleridir. Doku makrofajları orjinlerini dolaşımdan alırlar ve burada monosit olarak adlandırılırlar. Doku içine girmelerinin ardından fenotiplerini değiştirirler [24]. Yaralanmayı izleyen 3. gün, ortama hakim olan hücreler bunlardır. Makrofajlar, debris ve bakterileri fagosite ederler ancak, fibroblastların ekstrasellüler matriksin yapımı için ihtiyaç duydukları büyüme faktörlerinin topluca üretilmesinde ve iyileşen yara içinde yeni kan damarı yapımında özellikle kritik bir rolleri vardır. TGF-β, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, kollajenaz gibi faktörleri salgırlar. Nötrofillerin tersine, monosit/makrofajların yokluğunun, iyileşmekte olan yaralar için çok kötü sonuçları vardır [25].

Lenfositler, yaralanma bölgesine en son gelen hücrelerdir ve yaralanmadan 5-7 gün sonra IL-1 in aktivasyonu aracılığıyla gelirler [26]. Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, stimulatr CD4 ve inhibitör CD8 hücre populasyonlarının yara iyileşmesinin ileriki ploriferatif aşamasını kolaylaştırdıkları ileri sürülmektedir. Benzer Şekilde mast hücreleri de inflamatuvar aşamanın geç döneminde ortaya çıkarılır fakat yine fonksiyonları kesin değildir. Son zamanlarda mast hücreleri ile anormal skarlaşmanın bazı formları arasında bulunan ilişki nedeniyle, bu alan yoğun bir araştırma odağı haline gelmiştir [27].

2.4.1.2. Proliferatif aşama

Proliferatif fazın, genellikle yaralanmayı izleyen 4 ile 21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Bununla birlikte yara iyileşmesinin aşamaları, birbirleri üzerine binerler. Proliferatif aşamanın reepitelizasyon bölümü, muhtamelen yaralanmadan hemen sonra başlamaktadır. Yara bölgesine komşu olan keratinositler, yaralanmayı takip eden saatlerde fenotiplerini değiştirirler. Keratinositler arasındaki ve bunların altta yatan bazal membranla olan desmozomal bağlantılarındaki regresyon, hücreleri serbestleştirir ve laterale hareket etmelerine olanak sağlar. Bununla eř zamanlı olarak, keratinositlerin sitoplazmaları içinde aktin filamentleri oluşur ki, bu da onlara yara içinde aktif bir Şekilde hareket edebilme olanağı sağlar. Keratinositler bundan sonra geçici fibrin matriks arasında ilerlerken, özel integrin mediatörleri aracılığıyla, ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin ve tip 1 kollajen gibi) ile etkileşim içine girerler [28].

Geçici fibrin matriksi, yeni bir migrasyon platformuyla kademeli olarak yer değiştirir. Granülasyon dokusu oluşumunda kritik ve bağımsız roller oynayan üç hücre tipinden oluşur: fibroblastlar, makrofajlar ve endotelyal hücreleri. Bu hücreler, histolojik olarak granülasyon dokusunun bileşenlerini oluşturan ekstrasellüler matriks ve kan damarlarını meydana getirirler. Granülasyon dokusu, insan yaralarında, yaralanmayı takip eden 4. günde ortaya çıkar [29]. Bu süre boyunca çalışanlar, fibroblastlardır ve iyileşen skarı dolduran ekstrasellüler matriksi yaparlar ve keratinosit migrasyonuna bir ortam sağlarlar. Sonunda bu matriks, kutanöz skarlaşmanın en gözle görünür komponenti olacaktır. Makrofajlar, endotelyal hücreleri yeni damarlar yapımı için stimüle ettikleri gibi, fibroblastları, ekstrasellüler matriks içine proliferere, migre eden ve matriks depolatan PDGF ve TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerini de üretmeye devam ederler. Zaman geçtikçe, geçici fibrin matriksi, yerini daha sonra, yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile yer değiştirecek olan tip III kollajene bırakır. Sağlıklı bir dermisin %80' i tip I kollajen ve %25' i tip III kollajenden oluşurken, yaradaki granülasyon dokusunda %40 oranında tip III kollajen oluşmaktadır [30].

Endotelyal hücreler, granülasyon dokusunun kritik bir komponentidirler ve anjiogenez ile yakın zamanda kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yapımı ve bir araya toplanması olarak tanımlanmış olan vaskülogenez süreçleri aracılığıyla yeni kan damarlarını meydana getirirler. Makrofajlar tarafından salınan proanjiyogenetik faktörler; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), anjiyopöiten- 1 ve trombospondindir. Bu büyüme faktörlerinin gen transkripsiyonunun aktivatörü, HIF- 1' a protein stabilizasyonu aracılığı ile ortaya çıkan hipoksi olabilir. Bu farklı vasküler büyüme faktörlerinin rölatif önemleri, ortaya çıkışları ve kayboluşlarının kusursuz zamanlaması, aktif bir araştırma alanıdır. Anjiostatin ve steroid gibi anjiyogenez inhibitörleriyle proliferatif aşamayı kesintiye uğratmak, cerrahi yara iyileşmesini bozar ve bu bozukluk VEGF gibi büyüme faktörleri ile düzeltilebilir [31].

Yara iyileşmesinin proliferatif aşamasının ilginç bir özelliği, bütün bu süreçlerin belli bir noktada kesilmesinin ve granülasyon dokusu/ekstrasellüler matriks yapımının durmasının gerekmesidir. Bu ayarlanmış bir olgudur ve yara kavitesi kollajen matriks ile birkez dolduğunda, fibroblastlar hızla ortadan kaybolurlar ve yeni oluşmuş olan kan regrese olur. Bu olgular programlanmış gibi görünmektedir ve apoptoz adı verilen kademeli bir kendini imha işlemi aracılığı ile ortaya çıkmaktadır [32].

2.4.1.3. Yeniden şekillendirme aşaması

Yeniden şekillendirme aşaması, yara iyileşmesinin en uzun bölümüdür ve insanlarda 21 gün ile 1 yıl arasında sürdüğü tahmin edilmektedir. Yara bir kez granülasyon dokusu ile dolduğunda ve keratinosit migrasyonu ile üzeri reepitelize edildiğinde, yeniden şekillendirme aşaması başlar [33]. Bu aşama, yara iyileşmesinin en az anlaşılmış bölümüdür. İnsanlarda yeniden şekillendirme aşaması, yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliğiyle karakterizedir. Yaranın kontraksiyon işlemi, yara miyofibroblastları tarafından yapılır. Bunlar, bölünmeyi ve matriksin kontraksiyonunu gerçekleştirme potansiyeli olan intrasellüler aktin mikrofilamentlerine sahip fibroblastlardır. Miyofibroblastlar, yarayı, kollajen matriksle spesifik integrin etkileşimleri yaparak kontrakte ederler [34].

Proliferatif aşama boyunca başlangıçta tip III kollajenler, fibroblastlar tarafından yaraya döşenirler, fakat sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajen ile yer değiştireceklerdir. Tip III kollajenin bu yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin salgıladığı matriks metalloproteinazları tarafından oluşturulur. İyileşen yaranın bozulmaya karşı direnci, bu süreç boyunca yavaş yavaş artar, bu artış, kollajen alt tiplerinin miktarındaki ve kollajen bağlanmasındaki artışla kendini gösterir. Üçüncü haftada, yeniden şekillendirme aşamasının başlangıcında, yaralar, yaralanmamış deri dokusunun gücünün yalnızca % 20' sine sahiptir ve sonunda yaralanmamış derinin bozulmaya karşı direncinin yalnızca % 70' ine sahip olacaktır [35].

2.4.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.4.2.1. Lokal faktörler

a) İskemi: Genel hipotansiyon, periferik vasküler hastalıklar, damarların bağlanması, yaşlanma sonucu lokal vaskülarite azlığı, yara dudaklarındaki ölü dokuların varlığı, çok sıkı suture konması gibi nedenlerle dokunun iyileşmesi için gerekli besleyici elemanların yetersiz girişi; lökosit ve fibroblast akımının azalması, oksijen azlığı gibi sonuçlar doğurarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler [36].

b) Gerilim: Yara dudaklarının bir araya getirilmesi için aşırı kuvvet sarfediliyorsa yara geriliminden bahsedilir. Bu mekanik gerilme ile doku iskemiye zorlanacak ve sıkı suturelerden dolayı doku dış kısımlardan yırtılacak ve derin bölgelerde ölü doku alanları artacaktır [36].

c) Ölü Boşluklar: Yara bölgesinde derin kavitelelerin varlığı, kan ve seröz materyalin birikimine neden olur. Bu durum bakteriler enfeksiyona yatkınlık açısından uygun bir vasat sağlar [36].

d) Yabancı cisimler ve Kontaminasyon: Özellikle iskemik yaralarda ve hematoma veya sıvı birikimi olan yaralarda enfeksiyon sıklıkla görülür. İmmün yanıtı sağlam olan bireylerde hafif kontaminasyonlar sorun yaratmaz ve yara iyileşmesi etkilenmez. Dışardan yabancı materyalin varlığı (protez, sütür, ölü dokular) enfeksiyon riskini artırır. Enfekte yaraların iyileşme süreci uzundur [36].

e) Hematoma: Yetersiz hemostaz, damarlardaki spazmın çözülmesi nedeniyle oluşan kanamalar, hastanın antikoagülan ilaç kullanması hemorajinin temel sebepleridir. Yara bölgesinde bulunan hematoma iyileşmeyi geciktirir [37].

f) Lokal travma: Dokudaki hasar, onun ezilerek parsiyel veya total olarak iskemik kalmasına yol açar. Lokal travma inflamatuvar yanıtı ve benzer yolla sepsisi artırır, kollajenolizisi artırır [37].

g) Kronik doku faktörleri: Kronik lenfödem (venöz yetmezlik), kronik iske mi, venöz hipertansiyon ve önceden skar olması gibi olayların tümü buna katkıda bulunur [36, 37].

h) Sütürler: Sıkı atılan aşırı sütürler, iske miye ve yara kenarlarında nekroza sebep olurlar. İpek gibi bazı sütür materyalleri inflamatuvar yanıtı maksimum artırır ayrıca yara enfeksiyonu oranını ve kollajenolizisi artırır. Tercih edilen sütürde keskin kısım dışat olmalı, düğümler nazikçe ve sağlam atılmalı, yara gerginliği minimal tutulmalıdır [37].

i) Radyasyon: Tedavi edici radyasyon yara iyileşmesinde çeşitli basamakları değiştirerek etkisini gösterir. Derideki geç radyasyon etkilerinin yara iyileşmesi üzerinde belirgin engelleyici etkisi bilinmektedir. Ancak latent devrenin uzunluğu nedeniyle hayvan modeli oluşturmada karşılaşılan güçlükler, araştırmacıların çoğunlukla radyasyonun yara iyileşmesine erken etkileri üzerine yoğunlaşmalarına sebep olmuştur [38].

j) Doku tipi: Deri, barsak, mesane gibi organların rejenerasyon yeteneği sinirlere oranla daha yüksektir. Bu dokularda yara iyileşmesi, sinir dokusuna göre daha hızlıdır [37].

k) Çevre ısısı: Lokal olarak artırılan ısının, vazodilatasyona yol açarak iyileşmeyi hızlandıracağı belirtilmektedir [36].

2.4.2.2. Genel (Sistemik) faktörler

Sistemik faktörlerin immün fonksiyonlar ve kollajen sentezi üzerinde endojen etkileri olduğu gibi lokal faktörler üzerinde de etkileri vardır, yara iyileşmesini geciktirirler.

a) Büyüme faktörleri: Büyüme faktörleri, hücre bölünme ve çoğalmasını uyarabilen ve organizmada önemli işlevleri bulunan çeşitli proteinlerin sentezine yol açabilen polipeptidlerdir. Normalde sessiz olan hücrelerde mitozisi başlatma yetenekleri vardır. Bu maddeler genel olarak, trombositler, makrofajlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından yapıp, salgılanmaktadır. Hedef organlarda etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile başlatmaktadırlar. Son yıllarda büyüme faktörleri, yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerinden yararlanabilmek için yoğun olarak araştırılmaktadır [39].

b) Tıbbi durumlar: Diabetes mellitus, kronik vasküler hastalıklar, renal yetmezlik, KC yetmezliği, solunum yetmezliği, immün yetmezlikler, obezite, heredite, alkolizm, hemorajik diatez (Hematom oluşma ve yara enfeksiyonu oranı artar). Diabette yara iyileşmesi kötü olup enfeksiyon oranı da yüksektir. Bunlarda ayrıca periferik vasküler yetmezlik de vardır [37].

c) Anemi/Kan kaybı: Çeşitli sebeplere bağlı olarak kanda eritrosit sayısının azalması, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normalin altına düşmesiyle belirginlik gösteren bir hastalıktır. Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Kanamaya bağlı hipovolemilerde, hipovoleminin plazma ile düzeltildiği örneklerde HCT değerleri %50'den fazla bile düşse TS (yara gerilim kuvveti) sabit kalmaktadır [37].

d) Beslenme: Beslenme eksikliği içerisinde bulunan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kimselerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara enfeksiyonu gelişmesi riski yüksektir. Deney hayvanlarında normal beslenmenin %60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir [40].

Protein eksikliği (malnutrisyon veya kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar. Üstelik yara iyileşmesinin tüm boyutları bu durumda aksar. Normal protein sentezi ve hücre proliferasyonu uygun aminoasitler olmayınca sağlanamaz. Nitekim proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matrix formasyonu, anjiogenez ve yara örnekleme defekt gösterir. Protein eksikliğinde konakçının hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca hipoalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır [40].

Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ise, yara iyileşmesini direkt veya indirek mekanizmalarla bozar. Endojen olarak sentezlenmeyen, bazı doymamış yağ asitleri, yeni hücre membranının oluşumunda ve prostaglandinlerin sentezindeki temel yapı taşlarıdır [40].

Karbonhidrat ve yağ gereksinimleri yeterli olmadığı durumlarda enerji kaynağı olarak aminoasitler oksitlenir. Ve zamanla, aminoasitlerin tüketimi sekonder protein eksikliğine

neden olur. Genelde tek başına protein eksikliği (malnutrisyonu) nadir görülür. Hastaların çoğunluğu kombine enerji ve protein malnutrisyonu olarak karşımıza çıkar [41].

Vitamin, iz elementler ve mineral eksiklikleri de yara iyileşmesinin spesifik boyutlarını bozabilir. Keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, A-vitamini epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini uyarır. Ayrıca makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu da sağlar. A vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve kontraktürü gecikir. Enfeksiyon riski artar. Vitamin takviyesinin kortikosteroidler, siklofosamid, radyasyon tedavisi, diyabet ve tümör gibi uygulamalara bağlı istenmeyen etkileri baskıladığı bildirilmektedir. Vit-A 25.000 IU/gün dozlarında, kanserli hastalarda da 100.000 IU/ gün kullanımı tavsiye edilmektedir [41].

Vitamin-C (askorbik asit) demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. C-vitamini eksikliğinde kollajen demetler anstabil, ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A vitamini gibi, C vitamini de inflamatuvar cevabı uyarır ve eksikliğinde konakçının enfeksiyonlara direnci düşer. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz. Ancak özellikle ağır yanık yaralarında günde 1-2 g. C vitamini verilmesi yaygın bir pratik uygulamadır [41].

K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematoma oluşumu kaçınılmazdır. Diğer vitaminlerin yara iyileşmesindeki rolleri belirgin değildir. B-kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar. Ve hayvan çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler [40].

E vitamini takviyesinin etkileri ise çelişkilidir. Ancak eksikliği yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaz [40].

İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko metalloenzimler, serbest oksijen radikallerini parçalayan superoksit dismutaz ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları içerirler. Çinko ayrıca hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle Avitaminin transportunu kolaylaştırır. Diğer elementlerden bakır, kollajenin çapraz bağlanmasını sağlayan lizil oksidaz içinde bulunur. Demir ise, eritrositlerin oksijen taşımalarında gereklidir [42].

Vitamin ve minerallerin aşırı yüklenmesi de bazen yara iyileşmesini geciktirebilir. Nitekim aşırı çinko kemotaksis ve fagositozu bozar ve kollajen sentezi tam sağlanamaz [42].

Şüphesiz yara iyileşmesinin gecikmesinde beslenme sorunları da akla gelmelidir. Tam iyileşme için uygun bir beslenme zorunludur [43].

d)Yaş: Klinik olarak yaşlılarda yara iyileşmesi daha ağır gelişmektedir. Bu yüzden yaşlı bireylerde genç bireylere oranla yara iyileşmesi iyi olmaz. Bunun nedeni, kanlanmanın iyi olmaması, ek hastalıklar, beslenme bozukluğu olabilir. Ayrıca hormonal düzensizlikler, enfeksiyonlara karşı duyarlılık, fibroplazinin azalması gibi faktörlerin de etkisi görülmektedir [36, 37].

e) Anestezi şekli: Epidural anestezi alan hastalarda kanlanmanın bozulmadığı, hastanın aktif hareketlere daha erken dönebildiği ve böylece tromboembolik komplikasyonların daha az ve yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca hastanın mental ve fiziksel sağlığı da yara iyileşmesinde çok önemli olan bir faktördür [36, 44].

2.4.3. Deride Yara İyileşmesini Değerlendirmede Hayvan Modeli

Yara iyileşme süreci heterojen bir yapıya sahiptir. Birçok faktörün etkin olduğu bu sürece ilişkin araştırmalarda karmaşıklığı ortadan kaldırarak adım adım bu süreci incelemek ve uygun sonuçları elde etmek için modellerin kullanılması kaçınılmazdır. Deneysel modellerin oluşturulması bir ürün ya da maddenin bu sürece etkisini ve klinik kullanımda etkinliğini saptayabilmek amacıyla da oldukça gereklidir. İlaçların keşfi, toksik maddelerin saptanmasının ötesinde modeller farmakokinetik parametreleri tanımlamak, klinik endikasyonları, uygun formülasyonları saptamak içinde kullanılır [45].

Deneysel hayvan modeli; kalıtsal, doğal kazanılmış veya tetiklenmiş patolojik süreçlerde, bir veya daha çok boyutta insana en yakın benzerliği gösterecek yaşayan organizma olarak tanımlanır. Bu organizmalar tek hücrelilerden şempanzelere kadar farklı bir yelpazede olabilir. Model oluşturulurken bazı ölçütler sorgulanmalıdır. Bu ölçütler lezyonun tam olarak yaratılabilmesi, birçok araştırmanın yapılabilmesi, çok sayıda biyopsi alınabilmesi, deney dışı bırakılabilmesi, hayvan aktivitesi ile uyumluluk gösterebilmesi, uğraşmada zorluk çıkarmaması, kullanılabilir sonuçlara ulaşacak zamana imkân sağlaması ve birden çok türe ulaşılabilmesi olarak sıralanabilir. Uygun hayvan modeli seçilen yaranın etyopatogenezini yansıtmalı ve klinik duruma uygun bir benzerlik sergilemelidir [46].

Yara iyileşmesinde hayvan modelleri seçilirken sıçanların kullanımı oldukça yaygındır. Ancak bu durum avantajlar kadar dezavantajlara da sahiptir.(Çizelge 2.1.) Deri morfolojisindeki farklılıklara bağlı olarak sıçanlarda yara iyileşmesi insan derisindeki iyileşme paterni ile tam benzerlik göstermez. Yara kontraksiyonu sıçanlarda pannikulus karnosus kası ve endojen vitamin C kaynağı nedeniyle daha hızlı iken, insanlarda epitelizasyon daha hızlıdır. Avantajları arasında uzun yıllardır araştırmalarda kullanıldığı için

çok iyi bilinen bir model olması, lezyon oluşturmak için uygun alan büyüklüğüne sahip olması ve kolayca denetlenebilir modeller olması sayılabilir [47].

Çizelge 2.1. Sıçan ve insan derisine ait özelliklerin karşılaştırılması [47].

Özellikler	Sıçan	İnsan
Epidermis	Evet	Evet
Bazal Membran	Evet	Evet
Dermis	Evet	Evet
Pannikulus karnosus	Evet	Hayır
Pannikulus adipozus	Hayır	Evet
Kıl Büyütmesi	Yama tarzında	Mozaik
Apokrin Bezler	Hayır	Evet
Ektrin Bezler	Hayır	Evet
Vitamin C Kaynağı	Endojen	Ekzojen
Termoregülasyon	Periferik vasküler dolaşım özellikle kuyrukta, solunum sistemi, fiziksel hareket	Periferik vasküler dolaşım, solunum sistemi, fiziksel hareket

Yapılan birçok araştırmada sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen yara modellerinde en sık lokalizasyonu sırttır. Bunun nedeni yüzey genişliği olarak açıklanabilir. Sprague- Dawley cinsi sıçan kolay üreme, soy devamlılığı sağlama ve ağırlık olarak en büyük deney sıçanı olma özellikleri ile yara iyileşmesi modellerinde en sık kullanılan cinstir. Cinsiyet seçiminde androjenin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bilinse de yapılan çalışmaların çoğunluğunda erkek sıçan kullanılmaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (U.S.FDA) tarafından son yıllarda önerilen klinik çalışmalarda dişi sıçan seçilmesidir. Yara iyileşmesi modellerinde önerilen sıçan ağırlıkları yara iyileşmesine obezitenin olumsuz etkileri olması sebebi ile 150-299 g arasındadır. 3-6 aylık sıçanlar insanlarda genç popülasyon ile bağdaştırılmaktadır. Eğer çalışmalarda özel yaş sınırlaması gerektiren parametreler yok ise genç sıçanlar önerilmektedir. Anestezi uygulamasında maliyet, uyuma süresi ve yara iyileşmesine olumsuz etkilerinin olmaması dikkate alınmalıdır ve bu nedenlerden ötürü en sık Na-pentobarbital, ketamin ve xylazin kullanılmaktadır [47].

Epidermis ve üst dermisi içeren kısmi kat yara oluşturabilmek için hayvan modellerinde 100-150 mm kalınlığında deri yüzeyine paralel kesiler uygulanır. Deri eklerinde hasar oluşturulmadan bırakılır. Bu kesiler için deri grefti almak için kullanılan elektrik veya mekanik dermatomlar kullanılabilir. Kemirgenlerde bu şekilde yara oluşturmak derileri ince olduğu için zordur. Yara yerinde iyileşmeyi hızlandırmak amacı ile yara örtüsü kullanılabilir

ancak bu durum tercihe bağlıdır. Yara modelleri için son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile CO₂ lazer vb. ablatif lazerler ince derili hayvan modellerinde bile kullanılabilir [48].

2.4.4. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması

Araştırmacılar fizyolojik olarak ilerleyen yara iyileşmesini hızlandırmak için pek çok madde üzerinde çalışmışlardır. Amaç enfeksiyona uğramamış ve hızlı bir iyileşmeyle, fonksiyonların daha çabuk normale dönmesi, estetiğin yeniden kazanılması ve sosyal hayata kısa sürede dönebilmektir. Oluşmuş bir yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesi insanın bu fonksiyonlarını rahat bir şekilde sürdürebilmesi açısından iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir [49].

Yapılan çalışmalar sonucu yumuşak doku ve kemikte yara iyileşmesini artırıcı pek çok büyüme faktörü ve greft materyali sentez edilmiştir. Bunlara örnek olarak Epidermal Büyüme Faktörü, Trombosit Türetilmiş Büyüme Faktörü, Dönüşüm Büyüme Faktörü, Vasküler endotelial büyüme faktörü, TNF, İnsülin benzeri Büyüme Faktörü ve Kemik morfogenetik Protein'leri'leri sayabiliriz [50].

Yine yara iyileşmesini hızlandırmak için bu tür özelliği bilinen bitkilerden hazırlanan ekstraktlar de farklı tipteki yaralara uygulanmış ve etkili oldukları tespit edilmiştir. Çin'de 5000'den fazla tıbbi bitkinin kullanıldığı ve bitkisel ilaç üreten 1500 fabrika bulunduğu bildirilmektedir [51]. Türkiye 9000'i aşan bitki türü sayısı ile Avrupa kıtasının en zengin floralarından birine sahiptir [52]. Dolayısıyla ülkemiz çok zengin bir bitkisel kaynaklı ilaç hammaddesi potansiyeline sahiptir. Ülkemizde halk arasında yüzyılların getirdiği tecrübeyle yaygın olarak kullanılan bitkilerden elde edilen ilaçların derlendiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte sahip olduğumuz potansiyele göre henüz yeterli olduğu söylenemez [53, 54]. Dünyanın pek çok bölgesinde tıbbi bitkiler yara iyileştirici, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antifungal, antiviral, antikanser ve antioksidan aktivitelerinden dolayı kullanılmıştır [55-60]. Farmakolojinin bir alt bilim dalı olan farmakognozi bitkisel kaynaklı işlenmemiş ilaçları, bunların fiziksel ve kimyasal özelliklerini konu almaktadır [61].

Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonunun yaşlanma ve birçok hastalığın sebebi olarak önemli potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir. Bundan dolayı serbest radikallerin neden olduğu patolojik durumlarla savaşmak için bitkilerden doğal ürünler aramak günümüz stratejilerinden biridir. Antioksidanlar, oksidize olabilir substratla karşılaştığında (karbonhidratlar, lipid, DNA, protein) bu substratın oksidasyonunu önemli derecede geciktiren veya önleyen maddeler olarak tanımlanmıştır. Bitki ekstraktlarının eski zamanlardan beri antioksidan, antibakteriyel ve antifungal özellikler gibi biyolojik aktivitelere sahip

oldukları bilinmektedir. Doğal antioksidanların ateroskleroz, karsinogenezis ve yaşlanma süreci gibi birçok hastalıkla lipid peroksidasyon hasarını önlemek amacıyla kullanımını önemli olmaktadır [59]. Oksijen radikalleri ve lipid peroksidleri yaşlanma, kanser, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, senil demans ve otoimmün bozuklukları içeren hastalıkların etyolojisinde düşünülmektedir [51].

2.5. VIŞNE (*Prunus cerasus*)

2.5.1. Vişne Meyvesi

Vişne, Çizelge 2.2. 'de görüldüğü gibi besin maddeleri açısından oldukça zengin bir meyvedir [62]. Sanayide kullanılan birkaç çeşit dışında üretilen kirazın hemen hepsi taze olarak tüketilmektedir ve bu nedenle ortaya çıkan çekirdeğin değerlendirilmesinde toplama işlemi önemli bir engel oluşturmaktadır [63]. Vişne ise meyve suyu randımanının (%70-75) ve toplam asitliğin (%3, sitrik asit cinsinden) yüksek olması nedeniyle, meyve suyu olarak işlenmeye çok uygundur [64]. Ayrıca vişne dondurularak, kurutularak, konserve ve reçele dönüştürülerek de değerlendirilebilmektedir [62-64].

Çizelge 2.2. Montmorency vişne çeşidinin bileşimi (100 g meyvede) [62].

Bileşen	Değer
Protein (%)	1,11
Yağ (%)	0,10
Toplam karbonhidrat (%)	10,00
Şeker (%)	8,20
Früktöz (%)	3,10
Glukoz (%)	5,10
Diyet lifi (%)	1,10
Çözünür lif (%)	0,66
Çözünmez lif (%)	0,43
Kalsiyum (mg)	13,00
Demir (mg)	0,50
Fosfor (mg)	16,00
Potasyum (mg)	132,00
Sodyum (mg)	18,00
C vitamini (mg)	2,48
A vitamini (IU)	538,00

Vişnenin önemli düzeyde polifenolik maddeler (antosiyantinler ve diğer flavonoidler) ile melatonin alkaloidini içermesi onun sağlık açısından önemli bir meyve olduğuna işaret etmektedir [64]. Vişnede bulunan antosiyantinlerin antioksidan ve iltihap önleyici olduğu, insan ve hayvan hücrelerinde tümör gelişimini durdurduğu gözlenmiştir [65, 66]. Ayrıca vişne sahip olduğu antioksidanlar sayesinde, damarlarda plak oluşumunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı da koruyucu etki sağlamaktadır [67].

Vişne çekirdeği içinin de fenolik maddelerce zengin olduğu belirlenmiştir. Vişne çekirdeği içinin yağı hekzan ile uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ekstraktın %2-4 siyanid, %1-3 polifenol, %1-4 flavonoids, %1-2 proantosiyanidin ve antosiyanidin, %1 trans resveratrol ve %1 kateşin gibi biyoaktif bileşikler içerdiği bildirilmiştir. Bu ekstraktın farelerin beslenmesinde 14 gün süreyle kullanılması (10-30 mg/kg gün), farelerden uzaklaştırılan kalplerin yeniden işlev (kan akışı, basınç oluşturma) yapmasını önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır [68].

Vişne/kiraz meyvesinin %6,3±1,3'lük kısmını çekirdeğin; çekirdeğin de %26,6±9,7'lik kısmını çekirdek içinin oluşturduğu belirlenmiştir [63].

2.5.2. Vişne Çekirdeği

Çeşitli kaynaklarda vişne çekirdeğinin insan beslenmesinde kullanılabileceğine dair bilgiler bulunmaktadır. Cruess (1958) makarna hamurunda ve yağ üretiminde kayısı, şeftali ve vişne/kiraz çekirdek içlerinden yararlanıldığını belirtmiştir [69]. Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Beatrice Foods şirketi tarafından 1974 yılında patent alınmıştır. Patent vişne/kiraz çekirdeğinin öğütülerek insan tüketimine uygun bir un haline getirilmesine yöneliktir. Ayrıca patentte ekmek yapımında buğday ununun %30'unun yerine vişne/kiraz çekirdeği unu kullanılabileceği ve bu şekilde elde edilen ekmeğin hoşça giden hafif bir badem lezzetine sahip olduğu da belirtilmiştir [70].

Lazos (1991) yaptığı incelemeler sonucunda vişne/kiraz çekirdeği içinin besin maddeleri açısından zengin olduğunu, fırıncılık ve şekerleme ürünlerinde protein kaynağı şeklinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Aynı araştırmacı vişne/kiraz çekirdeği içinden elde edilen yağın yemeklik yağ olarak ve kozmetik ürünlerinde badem yağının yerine kullanılabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde Kamel ve Kakuda (1992)'da vişne/kiraz, kayısı gibi —*Purunus*|| cinsinde yer alan meyvelere ait çekirdek içlerinin, insan beslenmesinde kullanılabilir protein ve yağ kaynağı olabileceklerini bildirmiştir. Weckel ve Lee (1960) tarafından vişne/kiraz çekirdeğinin bileşimini belirlemeye yönelik yapılan çalışmada çekirdeğin kurumaddesinde %7,6 (%N x 6,25) protein ve %10,4 yağ bulunduğu saptanmıştır [63].

İran'da yetiştirilen vişne meyvelerine ait çekirdek içlerinin bileşiminin incelendiği bir çalışmada, kurutulmuş vişne çekirdek içlerinin %20,5-33,2 arasında değişen düzeylerde yağ içerdikleri tespit edilmiştir [71].

Vişne/kiraz çekirdeği bileşimini belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen bir başka çalışmada, çekirdeğin kurmaddesinde %6,2 (%N x 5,3) protein, %18,1 karbonhidrat, %14,5 yağ, %60 lif ve %1,2 mineral madde içerdiği saptanmıştır [63].

Kurutulmuş vişne/kiraz çekirdeği içinin bileşimini inceleyen Kamel ve Kakuda (1992), kurutulmuş çekirdek içinin %41 yağ bulundurduğunu, yağsız kısımdaki protein oranının ise %31,7 (%N x 5,3) olduğunu belirlemişlerdir. Yağsız çekirdek içinin elzem aminoasitlerden metionince fakir olduğu da saptanmıştır.

Süperkritik akışkan yöntemiyle vişne/kiraz çekirdeğinden yağ ekstraksiyonu üzerine çalışan Bernardo-Gil ve ark. (2001), kurutulmuş vişne/kiraz çekirdeğinin %89,1 kuru madde, %8,5 yağ, % 10,3 protein, %57,2 lif ve %0,9 kül içerdiğini belirlemişlerdir.

2.6. ÇÖREK OTU (*Nigella sativa*)

2.6.1. Çörek Otunun Tarihçesi

Ranunculaceae familyasına ait olan nigella sativa bitkisi çok ilginç bir tarihsel ve dinsel geçmişe sahiptir. Çok eskiden beri bilinen bu kültür bitkisi ülkemizde; ekmek, çörek ve bazı peynir çeşitlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarihsel olarak, Nigella sativa'nın eski Mısır ve Yunan hekimleri tarafından baş ağrısı, burun tıkanıklığı, diş ağrısı ve bağırsak kurtlarını tedavi etmek için ve ayrıca, menstürasyonu düzenleyici ve süt artırıcı olarak reçetelendiği kaydedilmiştir. Astım, bronşit, baş ağrısı, dizanteri, enfeksiyonlar, şişmanlık, sırt ağrısı, hipertansiyon ve mide barsak yolları problemleri dahil geniş bir hastalık grubunun tedavisinde geleneksel ilaç olarak Orta Doğu ve Uzak Doğuda halk arasında uzun süredir kullanılmaktadır. Egzama ve deri hastalıklarında kullanılması da dünya genelinde yaygın olarak benimsenmiştir [72].

Firavunların özel doktorları daima bir kâse çörekotunu hazır bulundurup, gerek ölçüsüz yemek ziyafetlerinden sonra hazmı kolaylaştırmak amacıyla gerekse soğuk algınlığı, baş, diş ağrıları ve iltihaplarda ilaç olarak yararlanmışlardır. Hippokrates ve Dioscorides eserlerinde çörekotundan Melanthion adıyla söz etmişlerdir. Eski Mısır kralı Tutankhamen'nin mezarında çörek otu tohumlarına rastlanmıştır. Kleopatra çörek otu yağını güzel ve sağlıklı görünmek için kullanmıştır. Özellikle Tıbbi Nebevi'de geçtiği için, İslam ülkelerinde özel bir öneme sahiptir. Hz. Muhammed'in bir hadislerinde "*Çörekotuna kıymet verin, zira o ölümden başka her derde şifadır*" demiştir [73]. Ortaçağ'ın başlarında çörekotu Avrupa ülkelerinde de önem kazanmış olup, Alman krallarından Büyük Karl ve Ludwig der Fromme 9. yüzyılda ülkelerinde çörek otu tarımının yapılmasını sağlamışlardır. Bin otuz bir yılında büyük Türk tıp bilgini ve filozofu olan İbn-i Sina eserlerinde çörek otunun tedavi edici

çok yönlü etkilerini açıklamıştır. Onsekizinci yüzyıla kadar çörek otu halk arasında, kuduz ve yılan ısırıkları ile tümörlerin tedavisinde, antienflamatuvar ve süt artırıcı olmak üzere birçok amaçla kullanılmıştır. Batılı ülkelerde üzerinde pek durulmayan çörek otunun önemi 20. yüzyılın sonunda tekrar artmıştır [74].

Çörek otu taneleri ayrıca farejit, grip, paralizi, karın ağrısı ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [75].

2.6.2. Çörek Otunun Genel Özellikler

Orta ve Batı Anadolu’ da kültürü yapılan bitkinin çiçekleri açık mavi ve aktinomorf olan tek yıllık bir türdür. İnvolutrum filiform parçalıdır. Stiluslar foliküllerin tepesinde kalıcıdır. Tohumlar çok sayıda, siyah renkli ve köşelidir. Çalı tipinde, kendiliğinden dalları olan, beyaz veya soluk renkten, koyu mavi renge değişen çiçeklere sahiptir. Kendi kendini döller ve çok sayıda beyaz ve üç kenarlı olan bir meyve kapsülü oluşturur [72, 74]. Bitkinin kapsül içerisindeki tohumu, besin olarak kullanılır [76].

Bitki, ismini tohumlarının siyah renginden almıştır. ‘Nigella’ kelimesi Latince siyahımsı anlamına gelen ‘nigellus’dan türetilmiştir. Nigella sativa bitkisinin Türkçe karşılığı olarak çörek otu; kara çörek otu, siyah kimyon ve bereket tohumu gibi isimler kullanılmaktadır [76]. Çörek otunun ana vatanı Doğu Akdeniz ülkeleri ile Doğu ve Güney Avrupa'dır. Çörek otu diğer ülkelere buradan yayılmıştır. Bu bitkinin ikinci vatanının Kuzey Afrika, Hindistan ve Türkiye olduğu söylenebilir. Bu bitki, Türkiye’de bilhassa Afyon, Burdur, Isparta, Kütahya, Konya ve Çukurova yörelerinde yetiştirilmektedir [76]. Güney Avrupa, Rusya, Kuzey Afrika, Ortadoğu ülkeleri ve Hindistan’da çörek otu büyük ölçüde üretilmekte ve tüketilmektedir [77]. Çörek otu, bu bölgelerde doğal tıbbi ilaç olarak 2000 yılı aşkın bir süredir tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Çörek otunun bilinen 16 türü varsa da, bunların sadece üçü yaygın olarak bilinir: Mısır çörekotu, Şam çörekotu ve kır çörekotu. Mısır çörekotu 40–60 cm. boyunda beyaz çiçeklidir. Tohumları parmaklar arasında ovalandığında muskat, biberiye ve anason karışımı benzeri koku verir. Anadolu kökenli olan şam çörekotu 70–80 cm. boyundadır ve çiçekleri parlak mavi renklidir. Tohumlarının kokusu çilek ve ananası andırır. Kır çörekotu 15–20 cm. boyundadır, çiçekleri kirli mavi yeşildir ve yabani olarak kendiliğinden yetişir. Kır çörekotu zehirlidir, kullanılmamalıdır [78]. Türkiye’de en çok bilinen türleri: *N.sativa*, *N.damascene* ve *N.arvensis*’tir [79].

2.6.3. Çörek Otunun Günlük Hayatta Kullanım Yerleri

Çörek otu bazı unlu gıdalarda süs unsuru olarak kullanılırken, aynı zamanda aromatik (kokulu) özellikleri dolayısıyla bazı gıdalarda da lezzet vermesi amacıyla kullanılmaktadır. Çörek otunun tohum özsuyu ve yağının; böceklere, virüslere ve bakterilere karşı etkili olduğu, aynı zamanda Orta Asya da akrep, örümcek sokmalarına, kedi, köpek ısırıklarına karşı da kullanıldığı bildirilmektedir [80]. Çörek otu tohumunda bulunan ss-sitosterol'ün salgı aktivitesini artırma, kandaki kolesterol seviyesini düşürme gibi özellikleri olduğu ve prostat büyümesinde tedavi edici ilaç olarak kullanıldığı belirtilmektedir [43].

2.6.4. Çörek Otunun Kimyasal İçeriği

Çörek otu tohumları; uçucu yağ (% 0,38-0,49), sabit yağ (% 30-40), protein (% 20-30), saponin, melantin, nigellin ve tanen içermektedir. Çörek otu tohumunun kimyasal içeriği bitkinin hasat mevsimine, çeşidine ve yetiştirildiği iklime göre değişmektedir. Kahire yakınlarında yetiştirilen çörek otu tohumlarından elde edilen uçucu yağın, 67 bileşik ihtiva ettiği ve bu bileşenlerin miktarca en önemlilerinin: p-simen, TQ, a-pinen ve β-pinen olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada; çörek otu tohumlarında % 6,4 su, %4 kül, % 32 yağ, % 20,2 ham protein, % 6,6 ham lif ve % 37,4 karbonhidrat bulunduğu belirlenmiştir. Sabit yağın; % 1,2 miristik, % 8,4 palmatik, % 2,9 stearik, %17,9 oleik, % 60,8 linoleik, az miktarda araşidik ve % 1,7 eikosadienoik asitlerden oluştuğu bildirilmiştir [81]. Çörek otu tohumunda ayrıca az miktarda B₁, B₂ ve B₆ vitamini, proteinlerin yapı taşı olan aminoasitler; iz elementler olarak bilinen ve organizmada pek çok önemli metabolik faaliyetlerde rol alan, besin ve su ile dışarıdan alınması gereken demir, kalsiyum, magnezyum, çinko ve selenyum gibi mineraller de vardır. Çörek otu tohumlarındaki etkin madde nigellon ancak 1959'da kristal halinde izole edilebilmiştir [45].

2.7. TOROS GÖKNARI (*Abies cilicica carr.*)

Toros Göknarı, Türkiye'de doğal olarak yetişen dört Göknar türünden biridir. Kozalaklarındaki dış pul iç puldan kısa olduğu için, Anadolu'nun kuzeyinde yayılış gösteren diğer üç türden kolaylıkla ayırt edilebilen Toros Göknarı; doğal yayılış alanları bakımından da kuzeydeki türlerden tamamen ayrı olarak Anadolu'nun güneyinde, Akdeniz Bölgesinde yer alır. Akdeniz Bölgesi, Kuzey Anadolu'dan iklim ve diğer yetişme muhiti faktörleri bakımından çok belirgin ve tipik farklar göstererek ayrılmaktadır [82].

Diğer yandan Toros Göknarı, bugüne kadar en az araştırılan ve bu yüzden de çeşitli biyolojik, ekolojik ve silvikültürel özellikleri bakımından pek az tanınan bir türdür [82].

Çamgillerden ve 20-40 cm. büyüklüğündedir. İğne yapraklıdır. Kışın yapraklarını dökmez. Yapraklarının alt kısmı beyaz ve çizgilidir. Birçok türü bulunur. Çok yıllık ağaçtır. Göknar sakızı halen Kahramanmaraş'ın Andırın bölgesindeki ormanlarda elde edilmektedir. Sonbaharda kozalaklar dağılır ve göknar sakızı, kozalak pulları ile birlikte ağaçların altına dökülür. Sakız pullardan ayrılarak toplanır [83, 84].

Etkisi: Çok kuvvetli antiseptik özellik taşır. Yaraların temizlenip iyileştirmesinde etkilidir. Haricen antiseptik ve çıban iyi edici olarak, yakı veya merhem halinde kullanılmaktadır. Göknar sakızı çıbanı iletir ve iltihabı dışarı çıkartarak çıbanın iyileşmesini sağlar. Ayrıca nefes darlığı, astım ve bronşite, soğuk algınlığına, grip ve göğsü yumuşatmaya, balgam söktürmeye, mide ve bağırsak yaralarına, ülser ve gastrite, kuvvet vermeye, karaciğer ve akciğer hastalıklarına, sinir sistemini düzene koymaya, uykusuzluğa, romatizma, siyatik ve mafsalsız ağrılarına, böbrek ve idrar yolu hastalıklarına, iltihap ve kumuna, kansere, bel soğukluğuna, rahim akıntısı ve iltihabına, baş ağrısına, bağırsak parazitlerine, kansızlığa ve ergenlik sivilcelerine karşı kullanılır [83].

Diğer isimleri: Köknar reçinesi, Mezda, Mezdeği.

2.8. YARA İYİLEŞMESİ VE OKSİDATİF STRES

2.8.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktiftirler [85].

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir [85].

Süperoksit radikali; hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir. Süperoksit, hidrojen peroksitin kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir. Süperoksit fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile birleştiğinde reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir. Böylece NO etkisi inhibe edilir. Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Süperoksit düşük pH değerlerinde daha reaktiftir [85].

Hidrojen peroksitin oluşması için, moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alarak veya süperoksitin bir elektron alarak peroksitin meydana gelmesi gerekir. Peroksit molekülü 2 hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir. Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik

sistemlerde hidrojen peroksitin asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile olur. Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir [85].

Hidroksil radikali; hidrojen peroksitin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici reaksiyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur. Son derece reaktif bir oksidan türüdür. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur. Tioller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına sebep olur [85].

Singlet oksijen; ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür, Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal iyonlarının başlamasına da sebep olur [85].

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller, peroksil radikalleri, alkoksil radikalleri, tiyl radikalleri, gibi önemli serbest radikaller de meydana gelirler [85].

2.8.1.1.Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikallerin kaynakları biyolojik ve intraselüler olmak üzere ikiye ayrılır.

Biyolojik kaynakları

- Aktive olmuş fagositler
- Antineoplastik ajanlar
- Radyasyon
- Alışkanlık yapan madde (alkol, uyuşturucular)
- Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi, pestisidler,
- Sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar)
- Stres [85].

İntraselüler kaynakları

- Küçük moleküllerin otooksidasyonu
- Enzimler ve proteinler
- Mitokondrial elektron transportu
- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri

- Peroksizomlar
- Plazma membranı (Lipit peroksidasyonu)
- Oksidatif stres yapıcı durumlar: İskemi, travma, intoksikasyon [85].

2.8.1.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkisi (Lipit Peroksidasyonu)

Serbest radikaller, hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler [85].

Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipitler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Lipit reaksiyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direk olarak membran yapısına ve indirek olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olur. Lipit radikallerinin hidrofobik yapıda olması yüzünden reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesi ve mikroviskositesi ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan malondialdehit, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, malondialdehitin niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar [85].

2.8.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Yara İyileşmesindeki Roller

Günümüze değin yapılmış yara iyileşmesiyle ilgili araştırmaların çoğunda yara iyileşmesinde oksijenin yararlı, hipoksinin ise zararlı etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır [87]. Yara enfeksiyonun önlenmesinde de oksijenin rolü olduğu bildirilmiştir [88].

Lökositler fagositoz sırasında büyük miktarda oksijen kullanırlar. Bu sırada “Solunumsal patlama” olarak bilinen bir dizi metabolik reaksiyon gerçekleşir. Oksijenin parsiyel redüksiyonuyla sonuçlanan bu reaksiyonlar ile reaktif oksijen metabolitleri oluşur. Yara iyileşmesinin başlatılması ve yara enfeksiyonunun engellenmesinde oksijenin faydalı olmasına karşın oksijen metabolitlerinin zararlı olduğu anlaşılmıştır [88].

Oksijen serbest radikalleri ekstrasellüler matriks içine salındıklarında şu yollarla hücrel zedelenmeye neden olabilirler:

Hiyalüronik asit ve kollajen yapısının bozulması,

Fosfolipit membran içerisindeki yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla hücre membranlarının harap edilmesi,

Lizozom ve mitokondri gibi organel membranlarının bozulması [89],

Na⁺-K⁺ATPaz, Ca⁺⁺ATPaz, glutamin sentetaz ve α-1-proteinaz inhibitörü gibi önemli enzim sistemlerinin etkilenmesi [90].

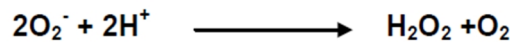
Hyalüronik asit ve kollajen gibi ekstrasellüler yapıların bozulması doku permeabilitesini ve yapısını belirgin olarak değiştirir [89]. Diğer yandan oksijen radikallerinin artan kollajen sentezi ile ilgili olarak prolin ve lizin gruplarını nonenzimatik yolla hidroksile ettiği görülmüştür [91]. Sonuçta artan kollajen depolanması skar oluşumuyla çeşitli patolojik durumlara yol açar [92]. Çok reaktif bileşikler olan oksijen radikallerinin yara dokusunda oluştukları zaman kollajen hasarı yaparak yara geriminde bir azalmaya neden oldukları da bilinmektedir [93].

Oksijen radikallerinin yol açtığı reaksiyonlar sonucu oluşan lipit peroksit radikalleri, lipit hidroperoksitleri ve malondialdehit (MDA) gibi yıkım ürünleri ekstrasellüler aralığa salınarak vasküler permeabiliteyi ve lökosit kemotaksisini etkileyebilirler [93]. Oksijen radikallerinin yara iyileşmesindeki rolü muhtemelen inflamatuvar cevapta rol oynayan nötrofiller ile ilgilidir. Nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler (makrofaj, monosit ve eozinofiller) hücre membranlarında yer alan NADPH⁺ ı NADP⁺ ye okside eden NADPH oksidaz sistemine sahiptirler. Bu hücreler bir uyarı aldıklarında solunumsal patlama denen bir dizi reaksiyon oluşur. Sonuçta hücrede süperoksit gibi oksijen radikalleri meydana gelir ve bu radikaller inflamatuvar cevapta intersellüler öldürme olayının gerçekleşmesinde rol alırlar [89].

2.8.3. Biyokimyasal Çalışmada Kullanılan Oksidatif Stres Biyomarkerlar

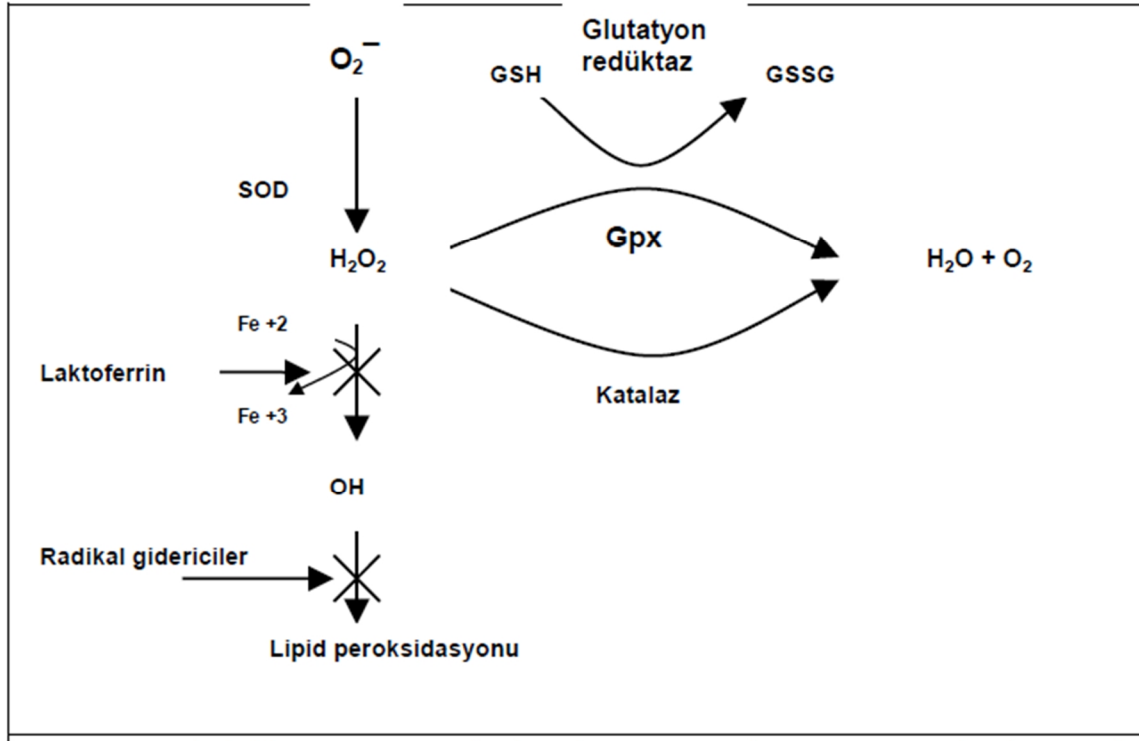
2.8.3.1. Süperoksitdismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz, metaloprotein yapısında bir enzim olup oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunur. McCord ve Fridovich tarafından bulunan bu enzim süperoksidin hidrojen perokside dönüşümü reaksiyonunu katalize eder.



Süperoksit dismutaz, bu reaksiyonda hem oksidan hem de redüktan olarak hareket eder. Oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı SOD, CAT ve GSH-Px enzim sistemiyle birlikte çalışan bir savunma mekanizmasıdır (Şekil 2.2). Böylece oluşan H₂O₂, CAT veya

GSH-Px enzimleri tarafından su ve oksijene indirgenmektedir. Peroksit radikalinin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit doku için biyolojik avantaj sağlar [94].



Şekil 2.2. Antioksidan savunma mekanizmaları [95].

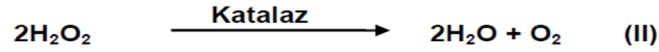
Süperoksit dismutazın bu reaksiyonu, oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılır. Çünkü O_2^- , zincirleme reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Oksidan stresin arttığı durumlarda SOD aktivitesi artarak koruyucu etkinliği sürdürmeye çalışır. Özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalma söz konusu olduğunda SOD aktivitesinde artma gözlenir. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki O_2^- düzeyleri kontrol altında tutulur.

İnsanlarda SOD enzimi; sitozolik Cu/Zn-SOD; mitokondrial Mn-SOD; plazma, lenf ve sinovyal sıvılarda bulunan ekstrasellüler SOD olmak üzere 3 formda bulunur. SOD enziminin canlılardaki dağılımı katalaz ile birlikte incelenmelidir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürün, oksijenin toksik türlerinden biridir ve katalaz tarafından birikimi önlenmektedir [94].

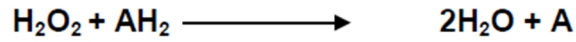
2.8.3.2. Katalaz (CAT)

Katalaz 60 kDa ağırlığında, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren hem enzimidir. 240 kDa molekül ağırlığında her molekülde 4 adet

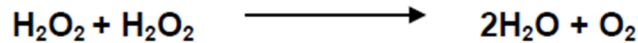
ferritoporfirin içerir. CAT, hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler [95, 96].



Katalaz, peroksidazlarda yerleşmiş olup kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmez. Düşük hızlarda, hidrojen peroksidin olduğu durumlarda veya ortamda yüksek miktarlarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif reaksiyon ile;



Hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır [95, 96].



2.8.3.3. Malondialdehit (MDA)

MDA lipid peroksidasyonunun son ürünü olup aldehit yapılı bileşiktir. Membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey determinantlarının agregasyonu gibi intrinsek membran özelliklerini değiştirme yeteneğine sahip olması yanında DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilir, amino grupları arasında çapraz bağlanmalara yol açabilir. Bu özellikleri ile MOD mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve kanserojeniktir. Oksidan strese SOD ve CAT enzimleri yetersiz kaldığında serbest oksijen radikallerinin etkilerini hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatarak göstermektedir. MDA, oksidan stresin spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [97, 98].

2.8.3.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon Peroksidaz enzimi hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerinin bozunumunu (lipit peroksidasyonunda zincir kırıcı etki) katalizler. Glutasyon peroksidaz enzimi reaksiyon esnasında redükte glutasyonu (GSH) elektron akseptörü olarak kullanır ve

sonuçta oluşan okside glutasyon (GSSG) NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi tarafından rejenere edilir [99].



Glutasyon Peroksidaz enzimi iki gruba ayrılabilir: selenyum bağı ve selenyum bağı olmayan. Selenyum bağı grupta hidrojen peroksit ve diğer organik peroksitleri indirgeyen beş üye vardır, selenyum bağımsız Glutasyon Peroksidaz ise hidrojen peroksit ile ihmal edilebilir bir aktifliğe sahip olup sadece organik hidroperoksitleri redükler. Selenyum bağımlı üyelerden, GSH-Px 1 veya hücresele GSH-Px bütün hücrelerde eksprese edilen, tetramerik yapıda, sitozolik bir enzimdir. Eritrosit, böbrek ve karaciğerde yüksek miktarda bulunur. GSH-Px 2 veya gastrointestinal GSH-Px insanlarda karaciğer ve gastrointestinal kanalda eksprese edilir; böbrek, kalp, akciğer, plasenta ve uterusunda bulunmaz. GSH-Px 3 veya plazma GSH-Px plazmanın lipit kısmından izole edilmiş bir glikoproteindir, akciğer, plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunur. GSH-Px 4 veya fosfolipit GSH-Px sitozolde, mitokondri ve hücre zarında bulunur. GSH-Px 5 veya epididimal GSH-Px selenyum bağı değildir ve yalnız epididimiste eksprese edilir [100, 101].

Glutasyon (γ glutamil sisteinil glisin, GSH); serbest sülfidril gruplu tripeptittir. Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, membran lipitlerinin ve hemoglobinin peroksitlerle oksidasyonuna karşı koyulur. Bu reaksiyon hemoglobinin methemoglobine oksidasyon oranını azaltarak eritrositin ömrünü uzatır [102].

2.9. ESER ELEMENT

2.9.1. Bakır (Cu)

Biyolojik sistemlerde +2 ve +1 değerlikli olarak bulunan bakır oksido-redüksiyon olaylarında rol oynar. Bakır, serüloplazmin, sitokrom C oksidaz, süper oksit dismutaz, dopamin-b-hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz dahil çoğu metallo enzimlerin integral bir komponentidir [103].

Endokrin bezler (prostat, hipofiz, tiroid ve timus) bakır yönünden fakir dokulardır. Dalak, pankreas, kas dokusu, deri ve kemikler orta düzeyde Cu içerirken, karaciğer, beyin, böbrekler ve kalp yüksek bakır konsantrasyonuna sahiptir [104].

Bakır çoğunlukla duodenumdan aktif ve pasif transportla absorbe edilir. Ratlarda en fazla emilim yeri duodenum ve jejunumun ilk kısımları diğer bir ifade ile bağırsağın en asit

bölgeleridir [105]. Bağırsak mukoza hücrelerinde, bakır metallothioneinin sülfidril grubu ile bağlanır. Çinko ve kadmiyum, sülfidril gruplarına bağlanmak için bakır ile yarışır. Bu nedenle çinko ve kadmiyum bakır absorpsiyonuna karşı antagonisttir. Molibdatın, sülfatın, fitatın, askorbik asidin, çinkonun ve kadmiyumun fazlası, diyetik bakırın biyo değerliliğini azaltır. Ayrıca sülfatlar, çeşitli aminoasitler, lifler, fitatlar, Cu Emilimini azaltırlar. Bakır Emilimi diyetteki Cu'nun kimyasal formundan da önemli oranda etkilenir [106].

Gastrointestinal kanaldan emilen bakır öncelikle albumine bağlanarak ve küçük bir kısmı da histidinle kompleks yaparak hızla karaciğere taşınır, orada çoğu metallothionein benzeri kupro proteinler olarak depolanır. Bakır karaciğerde serüloplazmin yapısına girerek, kana salınır. Plazmadaki total bakırın %95'den fazlası serüloplazmin yapısındadır ve bu şekilde diğer dokulara taşınır [107]. Molekül ağırlığı 160.000 kadar olan ve her molekülünde 8 bakır atomu bulunduran serüloplazmin, oksidaz aktivitesine sahiptir. Bakır serüloplazmin, transkuprein, Cu-albumin ve Cu-aminoasit kompleksleri halinde kanda taşınır. Bakırın hücre içine girişi ise glutasyon ve metallothionein'in her ikisi tarafından da regüle edilir. Barsaklardan bakırın portal dolaşıma transferi hücre içi metallothionein konsantrasyonları tarafından regüle edilebilir. Metallothionein düşük molekül ağırlıklı (6.500), sistince zengin, divalent metaller için yüksek bağlanma affinitesine sahip bir proteindir [108].

Bakır, vücuttan atılımı büyük oranda dışkı yoluyla atılır. Safra, idrar ve terle atılım oldukça düşüktür. Menstrual Cu kayıpları azdır, insanlarda her bir periyodda yaklaşık 0.1-0.8 mg atılır.

Bakır, demir metabolizmasında önemli rol oynar. Bakır noksanlığı demir absorpsiyonunu bozar (azaltır), anemi şiddetli bakır noksanlığına eşlik eder. Ferroksidaz aktivitesine sahip olan bakır içeren enzim serüloplazmin, demir transferrine bağlanmadan önce ferro demiri (Fe^{++}) ferrik demire (Fe^{+++}) oksitler. Bu yüzden demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir [109]. Bakır strom oksidazın katalitik aktivitesinde önemli rol oynamaktadır. Enzimin prostetik grubunda bakır ve demir vardır. Strom oksidazın yapısında yer alan bakır periyodik olarak Cu^{++} ve Cu^{+} değerlikli hale dönüşerek elektronu oksijene taşımaktadır [110].

Bakır Lizil oksidaz enziminin aktif grubunda da yer alarak kollajen ve elastin polipeptidleri arasında çapraz bağlanmalar yapmasına katkı yapmaktadır. Bu enzim lizinin ϵ -karbonundaki amininin oksidasyonunu gerçekleştirir ve aldehid gruplarının sekilenmesini sağlar. Bunlar kohezyondan ve destek doku proteinlerinin (kollajen, elastin) çözünmez özelliklerinden sorumlu bağların kuruluşuna katılır. Eksikliğinde kollajen ve elastin proteinleri arasındaki çapraz bağlanmalar yapılamadığından, arter damarları zayıflar, damarda

kopma ve çatlama görür. Ayrıca sığırlarda miyokard enfarktüsüne bağı ani ölümlere, koyunlarda kemik kollajenin ve konnektif dokusunun bakıra bağı çapraz bağlanmaları (Lizil oksidaz) yapılamadığından osteoporozis ve çeşitli kemik ve eklem bozukluklarına sebep olur. Tirozinaz yapısına katılarak melanin sentezine katkısından dolayı eksikliğinde derinin pigmentasyonu bozulur, genel solgunluk görür, yapağının rengi bozulur [110].

2.9.2. Çinko (Zn)

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Optimal sağı için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alan çinko toplam vücut ağırlığının % 0,0033'ünü kapsamaktadır [111].

Çinko, solüsyonlarda metalik iyon olarak serbest bulunmaktan çok, organik moleküllerde kompleks oluşturmuş bir durumda bulunur. Plazma çinkosunun %50'si albumine, %7'si amino asitlere ve geri kalan kısmı ise makroglobulinlere ve diğ serüm proteinlerine bağı olarak taşınır. Çinko, protein yapıları ve metalloenzim aktivitelerinin önemli belirleyicileri olan sülfidril gruplarına yüksek affinite gösterir [111]. Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan ve ince bağırsağın proksimalinden emilir. Bu emilime aktif transport da katkıda bulunur. Çinkonun %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir. En yüksek konsantrasyonda retinada bulunan çinko karaciğerde, böbreklerde ve kaslarda da önemli miktarlarda bulunur [112].

Yaşayan organizmalar için çinkonun önemi hakkındaki bilgiler, 1869 yılında Pastör'ün öğrencisi Raulin tarafından *Aspergillus Niger*'in büyümesi çinkonun faydalı olduğunun bulunmasıyla başlamıştır. Çinko üzerine yapılan çalışmaların yoğunlaşması 1940 yılında karbonik anhidraz enziminin çinko içerdiğinin belirlenmesiyledir. Daha sonra çinkonun birçok metalloenzimin kofaktörü olduğu belirlenmiş ve çalışmalar bu yönde büyük hız kazanmıştır [113].

Çinkonun klinik kullanımı eski mısırlarda yanık ve yara tedavisinde çinko uygulamasıyla başlamıştır. Fakat çinkonun destekleyici faydasını gösteren bilimsel veriler 1953 yılına kadar elde mevcut değildir. O yıllarda deneysel hayvan çalışmaları ve cerrahi hastalarda diyete çinko ilavesiyle yara iyileşmesinin hızlandığı gösterilmiştir [114].

Çinko derinin normal fonksiyonunu devam ettirebilmesinde önemli rol oynayan bir elementir. Deride en fazla epidermiste olmak üzere 10 µg/gr çinko bulunur. Nötron

aktivasyon analizi yöntemiyle çinko düzeyinin epidermiste dermisten 6 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir [115].

Yaklaşık 300 kadar enzim aktivite için çinkoya gereksinim duyar. Bu enzimler içerisinde serbest oksijen radikallerini parçalayan superoksit dismutaz ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları sayılabilir. Çinko ayrıca hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle A-vitaminin transportunu kolaylaştırır [114].

Diyetle alım azlığı, intestinal, mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir. Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır. Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir. Çinko eksikliğinde, fagositoz ve hücrel humoral bağışıklık inhibe olur. Eksiklikle birlikte zayıf yara iyileşmesi, yara dudaklarında kopma direncinde azalmalar gözlenir [113].

İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko ihtiyacı en fazla yaranın erken yangısal fazında gözlenir. Ratlarda deri ensizyonu yapılan bir çalışmada yüksek yangı, granülasyon dokusu oluşumu ve epidermal hücre proliferasyonunun olduğu dönemi kapsayan yaralanmanın 5. gününde çinko düzeylerinin pik yaptığı, yangının regrese olmasıyla 7. günde normal düzeylere düştüğü gözlenmiş ve cerrahi operasyonlar sonrası ve yaralanmalarda özellikle çinko eksikliği bulunan bireylerde yara iyileşmesi açısından Zn takviyelerinin yapılması gerektiği bildirilmektedir [116]. Ayrıca çinko eksikliği görülmeyen bireylerde de Zn uygulamalarının yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür [117]. Operasyon sonrası oluşabilecek stres, fistül ve diyarenin de çinko kayıplarında önemli olduğunu bildirmektedirler.

2.9.3. Selenyum (Se)

Selenyum, glutatyon peroksidaz ve iyodatironin deiyodinaz' ların bir bileşenidir ve insan için gerekli bir elementtir. Selenyum, dokularda genellikle selenosistein ve selenometiyonin olmak üzere iki formda bulunur. Selenometiyonin, vücut içinde sentezlenemez ve beslenme yolu ile alınır. Selenometiyonin, selenyum elementini depolayan bir yapı olarak düşünülür ve vücuda bu elementin alımı kesildiğinde organizmanın selenyum

kaynağı olarak görev yapar. Selenosistein, DNA tarafından şifrelenmiş yirmibirinci amino grup asit olarak tanımlanmış sisteinin selenyum içeren bir analogudur. Selenosistein; selenyumun, prokaryotik ve ökaryotik yaşamda yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarına katılan enzimlerin aktif bölümünü oluşturan, biyolojik olarak etkin formudur. Birçok deneysel çalışma bir amino grup asit olan selenosisteinin protein sentezinde ribozoma aracılık eden bir yapı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca selenyum, mRNA selenosistein ve selenosisteil – tRNA olarak RNA proseslerinde de görev alır [118].

Organizmada selenosistein; glutatyon peroksidaz, iyodatironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W ve tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerin yapısında bulunur. Selenyum, organizmayı oksidan basıncından korur ve tiroid hormonlarının metabolizmasında ve sentezinde görev alır. Glutatyon peroksidaz; hidrojen peroksit, fosfolipit hidroperoksitler ve diğer serbest hidroperoksitlerin bozunmasında katalizör görevi görür. Eritrosit glutatyon peroksidaz molekülü içerisinde selenosistein formunda dört adet selenyum atomu barındırır ve bu yapı biyolojik aktivitesi için gereklidir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesinde düşüş gözlenir. Glutatyon peroksidaz aktivitesinin kaybolmasıyla birlikte serbest radikallerin birikiminden ileri gelen hücre membranlarının hasarı gözlenir. Selenyum eksikliği olan annelerin yeni doğmuş çocuklarında adele zayıflığından ileri gelen bir ağrı meydana gelebilir. İyodatironin deiyodinaz'lar, tiroid hormonu moleküllerinden iyotun ayrılmasını sağlarlar. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar selenyum ve iyot eksikliğinin her ikisinin de gözlemlendiği deneklerde sadece iyot eksikliğine göre daha şiddetli hipotirodizme rastlanmıştır. Diğer bir selenosistein içeren protein olan selenoprotein P, plazmadan izole edilir. Selenyum eksikliğinde kontrol seviyesinden % 10 daha düşük konsantrasyonlara düştüğü gözlenir. Selenoprotein P' nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, selenyumu karaciğerden testislere taşıdığı tahmin edilmektedir. Selenoprotein W ise kas hücrelerinde bulunan ve selenosistein içeren bir proteindir ve selenyum eksikliğinde konsantrasyonunda düşme gözlenir [118].

Selenyum içeren amino grup asitlerden selenometiyonin bitkisel kaynaklardan, selenosistein ise hayvansal kaynaklardan elde edilir. Gıdalardaki selenyum içeriği çeşitlilik göstermekle beraber, protein içeriğine ve yetiştirildiği toprağın selenyum bakımından zenginliğine bağlıdır. Genel olarak gıdalardaki selenyum içeriği; et ve deniz ürünlerinde 0,4 – 1,5 µg/g, sebze ve meyvelerde < 0,1 µg/g olduğu belirtilmektedir. Tavsiye edilen değerler erkekler için 70 µg/gün ve kadınlar için 55 µg/gün' dür [118].

3. MATERYAL VE METOD

3.1 DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmalar standart deneysel hayvan çalışmalarına uygun olarak yapıldı. Bu çalışmanın finansman desteği KSÜ bireysel araştırma fonundan sağlandı. Çalışmamızda, KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen Wistar-Albino cinsi, sağlıklı, 200 - 250 gram ağırlığında ve 4 - 4,5 aylık; 24 adet sıçanlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm sıçanlar preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Bir hafta adaptasyon süresi beklendikten sonra başlangıç ağırlıkları kaydedilmiştir ve deneye başlanmıştır. Hayvanların fiziksel özellikleri ve hareketleri not edildi.

3.2 YARA İYİLEŞMESİ VE DERİ DEFECTİ MODELİ

Deney yapılacak laboratuvara getirilen hayvanlara intraperitoneal yoldan verilen 50 mg/kg ketamin hydrochlorid (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile genel anestezisi sağlandı. Anestezi yapılan hayvanlar yüzüstü pozisyonunda yatırıldı ve sırt tüyleri cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traş edildi. Her bir ratın sırt bölgesi povidon iyot ile temizlendikten sonra bir levhanın rehberliğinde 15 numara bisturi ve makas kullanılarak 1,5 cm çapında tam kalınlıkta alanı 176,6mm² olan dairesel defekt oluşturuldu. Çalışmamızda kullanılacak denek hayvanları her grupta 6 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sham grubu ilk gün yara oluşturulurken rastgele alınan 6 adet sağlam dokudan oluşturularak totalde 5 grup elde edildi. Bütün gruptaki hayvanlara deri defekti oluşturulduktan sonra yaraları her gün serum fizyolojik ile silindi ve her pansuman esnasında bu işlem tekrarlandı. Hiç bir gruptaki hayvanlara antibiyotik uygulanmadı.

1. Grup (Sham): Yara oluşturulurken rastgele alınan 6 adet sağlam dokudan oluşturuldu.

2. Grup (Kontrol): Deri defekti oluşturulan hayvanların yaraları serum fizyolojik ile pansuman yapıldı.

3. Grup (Vişne Çekirdeği Yağı): Deri defekti oluşturulan hayvanların yaraları serum fizyolojik ile pansuman yapıldıktan sonra üzerine vişne çekirdeği yağı damlatıldı.

4. Grup (Çörekotu Yağı): Deri defekti oluşturulan hayvanların yaraları serum fizyolojik ile pansuman yapıldıktan sonra üzerine çörek otu yağı damlatıldı.

5. Grup (Toros Gökmar Reçinesi): Deri defekti oluşturulan hayvanların yaraları serum fizyolojik ile pansuman yapıldıktan sonra üzerine Gökmar Reçinesi konuldu.

Hayvanlar 6'lı gruplar halinde kafeslerde takip edildi.

3.3 YÖNTEM

Pansumanlarda kullanılacak olan vişne çekirdeği yağı ve çörekotu yağı (NU-DA, İstanbul, Türkiye) yaranın oluşturulduğu gün ve ertesi gün mikropipet yardımı ile 500 µl, diğer günler ise 250 µl yaranın üzerine damlatıldı. Daha sonra ilk 3 gün 20x10 cm ebadındaki gazlı bez ile kapatıldı, hayvanların pansumanı açmasını önlemek için önce çoban bandajı ile pansumanlar sarıldı ve flaster ile bantlandı. Gazlı bezler her gün değiştirildi ve pansuman öncesi yara yerleri serum fizyolojik ile silinerek temizlendi. 3. günden sonra 5. grup hariç yara yerleri serum fizyolojik ile silinip temizlendikten sonra yağlar damlatıldı ancak steril gazlı bez ve çoban bandı kullanılmadı. Pansuman işlemine yara iyileşmesi oluncaya kadar devam edildi. Yaraların iyileşme süreçleri 3 günde bir asetat kağıdına yara çevresi kalıcı markırla çizilip, milimetrik kağıt ile çizilen alanın hesaplanması yapıldı. Yara alanlarının hesaplanmasında Netcad 5.0 programı kullanıldı. Bu program madencilik ve harita çiziminde kullanılıp 3 boyutlu yeryüzü çizimleri ve kontur çizimleri yapmak üzere tasarlanmış bir bilgisayar programıdır. Yaralar üzerinden asetat kağıda geçirilen çizimler tarayıcı ile bilgisayar ortamına aktarıldı ve aktarılan dosya Netcad 5.0 ile değerlendirildi. 7. ve 14. günde yara yerinden doku örnekleri alındı. 7. günde yara yerinden punch biyopsi yapıldı. 7. ve 14. günde alınan doku örneklerinde malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz(SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), çinko (Zn), bakır (Cu) ve selenyum (Se) çalışıldı.

Biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.



A



B

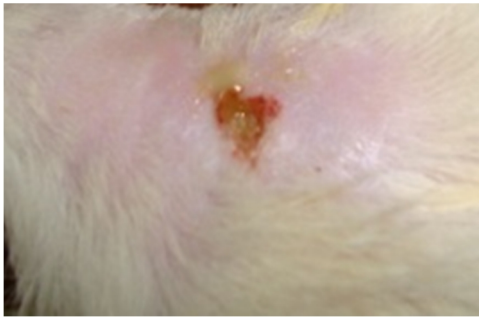


C

Şekil 3.1. A Tam kat defektin oluşturulması

B Yağın damlatılması

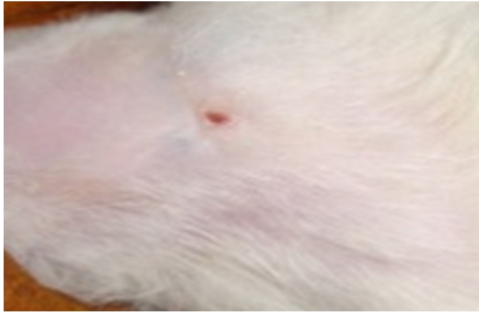
C Çoban bandıyla kapatılması



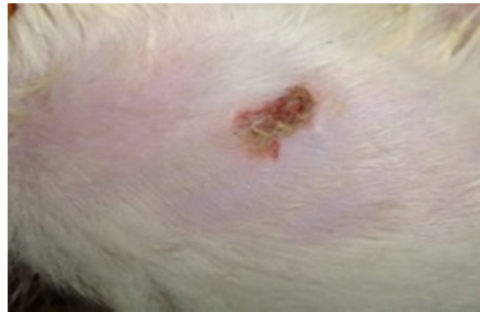
Şekil 3.2. 14.gün 2. grup



Şekil 3.3. 14.gün 3. grup



Şekil 3.4. 14.gün 4. grup



Şekil 3.5. 14.gün 5. grup

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.4.1. Homojenat Hazırlama

Deneklerden MDA, SOD, CAT, GSH-Px, Zn, Cu ve Se analizi için alınan doku örnekler serum fizyolojik içerisine konarak analiz gününe kadar -20°C 'de donduruldu. İşleme başlamadan hemen önce $+4^{\circ}\text{C}$ 'de erimeye bırakıldı. Eriyen doku örnekleri teker teker soğuklukları muhafaza edilerek tartıldı ve cam tüplere konuldu. 7. günde alınan punch biyopsi örneklerine ağırlıklarına göre ortalama 3 ml %1,15 M KCl, ilk ve son gün alınan dokulara ise ağırlıklarına göre ortalama 4 ml %1,15 M KCl eklendi. Dokular 16.000 devir/dakika hızda 3

dakika süreyle homojenize edildi. Enzim aktivite kaybı olmaması için örnekler buz dolu küvete yerleştirildi. Daha sonra homojenizatlar 14.000 x rpm'de +4°C'de 30 dakika soğuk santrifüj edilerek süpernatantları ependorf tüplere ayrıldı. Bu ayrılan süpernatantlardan MDA, SOD, CAT, GSH-Px, Zn, Cu, Se ve protein düzeyleri ölçümleri yapıldı.

3.4.2. Protein Düzeyinin Tayini

Bu metot proteinlerin içerdiği trozin ve triptofan rezidülerinin fosfotungustik – fosfomolibdik asit ile verdiği renk reaksiyonunun spektrofotometrik yöntemle 750 nm'deki absorban ölçümüne dayanır [119].

Ayırıklar

1. A çözeltisi:

%2 Na₂CO₃ 2 g Na₂CO₃
0,1 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanır.

2. B Çözeltisi: B₁ ve B₂ çözeltilerinden oluşur.

a) B₁ Çözeltisi:

% 1 CuSO₄.5H₂O 1g 1 CuSO₄.5H₂O
Saf ile 100 ml'ye tamamlanır.

b) B₂ Çözeltisi:

%2 Na-K tartarat 2g Na-K
Saf ile 100 ml'ye tamamlanır.

3. C Çözeltisi(Günlük hazırlanır)

50 ml A + 1 ml B (0,5 ml B₁ + 0,5 ml B₂) karıştırılır.

4. D Çözeltisi (Günlük hazırlanır)

Folin Cioacalteu 1: 1,5 (v/v) oranında saf su ile sulandırılır.

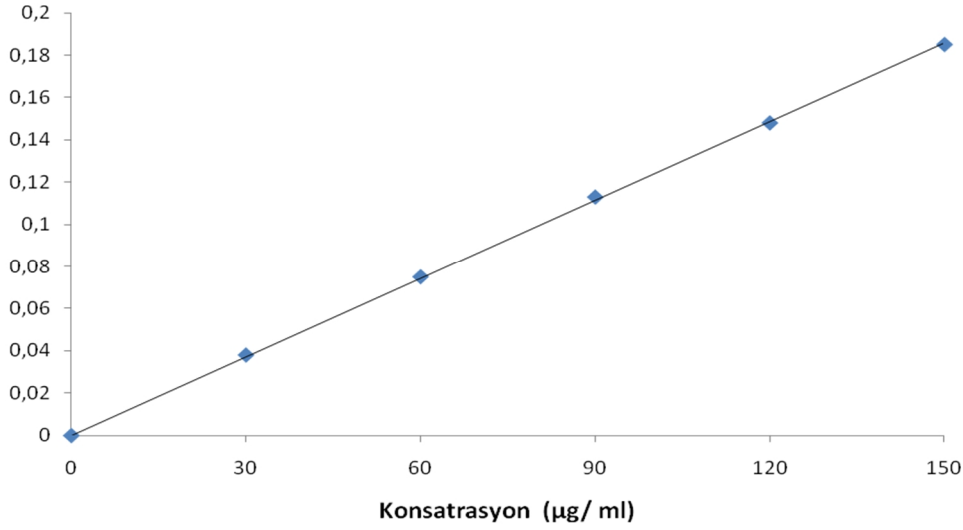
Standart Eğrinin Çizimi

Stok standart için 0,3 g/dl bovin albumin hazırlanır. Hazırlanan stok standarttan 5 ml alınıp 100 ml 'ye serum fizyolojik ile tamamlandığında 150 µg/ml konsantrasyon elde edilir. Bundan seri sulandırma ile 150, 120, 90, 60, 30 µg/ml' lik konsantrasyonlar elde edilerek 750 nm'de verdikleri absorbanlar kaydedilir. Bu verilere göre konsantrasyon-absorbans eğrisi çizilir ve her numune ölçümünde standart eğri tekrarlanır (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp no	Kör	1	2	3	4	5
Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	0	30	60	90	120	150
Standart bovin albumin (ml)	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Serum fizyolojik (ml)	0.3	-	-	-	-	-
C Çözeltisi (ml)	3	3	3	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir						
D Çözeltisi (ml)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm'de köre karşı okunur.



Şekil 3.6. Protein standart eğrisi

Yöntem

Dokularından hazırlanan süpernatantta protein tayinini yapmak için üç tüp alınır ve çözeltiler aşağıdaki şekilde tüplere konulur.

Çizelge 3.2. Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Serum fizyolojik	0.3	-	-
Standart	-	0.3	-
Süpernatant	-	-	0.3
C Çözeltisi	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir			
D Çözeltisi	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm'de köre karşı okunur.

Hesaplama

Doku örneğinin absorbansı standartın absorbansı ile karşılaştırılarak veya doğrudan standart eğrisinden değerlendirilir ve dilüsyon katsayısı ile çarpılarak sonuç verilir.

3.4.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini

Aerobik şartlarda pH 3.40'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile örneğin 90-95 C°de inkübasyonu sonucu oluşan lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan bu renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir [120].

Ayırıcılar

1. %8.1'lik SDS

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) 8.1 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

2. %20'lik Asetik Asit (HAc)

Asetik asit 20 ml

Saf ile 100 ml'ye tamamlanır. (NaOH ile pH: 3.5 ayarlanır)

3. %0.6'lık TBA

Tiyobarbitürik asit (TBA) 0.6 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

4. n-Butanol/Piridin (nBu/Pri) Çözeltisi (14/1)

n-Butanol 14 ml

Piridin 1ml

5. Stok Standart

1.1.3.3 tetramethoksiopropan (yoğunluk= 0.99 g/ml)

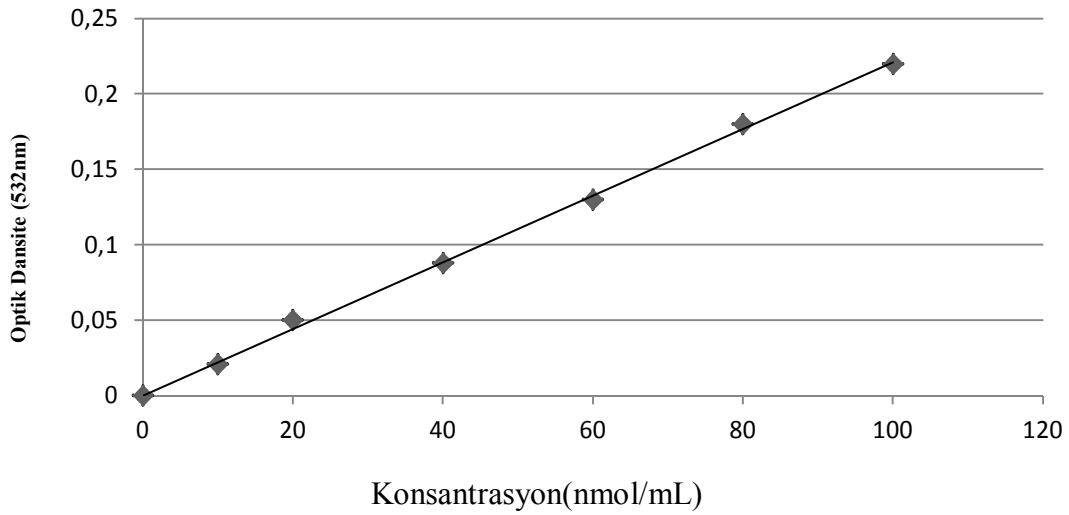
Standart Eğri Çizimi

Standart eğri çizimi yapılırken stok standarttan 6,6 µl alınıp 100 ml'ye saf su ile tamamlanarak günlük standart hazırlanır. Daha sonra 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 nmol/ml konsantrasyonunda çalışma standartları hazırlanır. Ayırıcılar tüplere aşağıda belirtildiği şekilde ilave edilirler.

Çizelge 3.3. MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp No.	0	1	2	3	4	5	6
Konsantrasyon(nmol/ml)	0	100	80	60	40	20	10
Standart (ml)	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
%8.1 SDS (ml)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
%20 HAc (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
%0.8 TBA (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Saf su (ml)	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Vortekslenir, 95 °C'de 30 dakika inkübe edilir, soğutulur							
Saf su (ml)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
n-Bu/Pri (ml)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

Tüpler nBu/Pri ilavesinden sonra vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım (üst faz) alınarak 532 nm'de absorbans fotometrik olarak okunur ve standart eğri grafiği çizilir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.7. MDA standart eğrisi grafiği

Yöntem

Örnek çalışması için yukarıdaki tabloda verildiği gibi tüpler belirli hacimde hazırlanır, süpenatant alınır ve MDA tayini yapılır. Ayrıntılı bilgi tablo 7'de gösterilmiştir (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Std (ml)	Örnek (ml)
Standart (60 nmol/ml)	-	0.1 ml	-
Süpernatant	-	-	0.1 ml
SDS	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml
Asetik Asit	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
TBA	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
Saf su	0.8 ml	0.7 ml	0.7 ml
Vorteksle karıştırılır.60 dk 90 C°'de inkübe edildikten sonra musluk suyu altında soğutulur.			
Saf su	1 ml	1 ml	1 ml
n-Bu/Pi	5 ml	5 ml	5 ml

Çözeltiler vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım alınarak 532 nm'de absorpsiyon okunur. Sonuç standart eğrisinden veya günlük standarttan değerlendirilir.

Hesaplama

nmol/ml olarak ölçülen MDA düzeyi hem nmol/mg protein hem de nmol/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{MDA Düzeyi (nmol/mg protein)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{MDA Düzeyi (nmol/gr doku)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol/ml)} \times \text{süpernatant (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (gr)}}$$

3.4.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini

SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid (piyodonitrotetra zolium viyolet: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdan uzaklaştırarak 2 numaralı formazan reaksiyonunu inhibe eder. Sonuçta oluşan kırmızı rengin

OD'si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır, buaradaki farkın belirlenmesiyle de SOD aktivitesi ölçülür [121].

Ayıracılar

1. CAPS Tamponu(3-sikloheksilamino)-1-propan sülfonik asit) (pH:10.2)

50.00 mM CAPS 1.1065 gr

0.94 mM EDTA 0,035 gr

Doymuş NaOH 11.1 µl

Saf su ile 100 ml 'ye tamamlanır.

2. Substrat Karışımı

0.05 mM Ksantin 0,00076 gr

INT 0,001264 gr

CAPS tamponuyla 100 ml'ye tamamlanır.

3. 80 Ü/L Ksantin oksidaz

50 Ü Ksantin oksidaz 3.04 µl

Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır.

4. 0.01 M Fosfat tamponu pH 7.0

Na₂PO₄ 0,0553 g

NaH₂PO₄ 0,073 g

Saf su ile 100 ml 'ye tamamlanır.

5. Standart (S6): 5.6 Ü/ml SOD içeren Ransod kitinin standardıdır.

Standart Eğri Çizimi

Liyofilize (hızlı dondurulmuş, mikroorganizma içermeyen, steril) olarak hazırlanmış SOD standardı 10 ml bidistile su ile sulandırılır. Standart eğri çiziminde kullanılacak olan diğer SOD derişimleri fosfat tamponuyla Tablo 7'deki gibi hazırlanır. 2-8 °C 'de saklandığında 2 hafta süreyle dayanıklıdır.

Çizelge 3.5. SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Kullanılacak Standartlar	Standart Solüsyonun Hacmi	M Fosfat Tamponunun Hacmi	SOD derişimi (Ü/ml)
S5	6 ml S6	5 ml	2.8
S4	5 ml S5	5 ml	1.4
S3	5 ml S4	5 ml	0.7
S2	3 ml S3	5 ml	0.23

S1: K r (fosfat tamponu)

Yöntem

SOD aktivite tayini için, örnek dokularından hazırlanan süpernatanttan aktivite tayini yapılır.

Çizelge 3.6. SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı

	K�r (�l)	Standart(�l)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karışırılır.		
Ksantin oksidaz	125	125

Tekrar karıştırdıktan 30 saniye sonra çalışma k r n n ve standartın 37°C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbanları (A1) okunur. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbanları (A2) tekrar okunur.

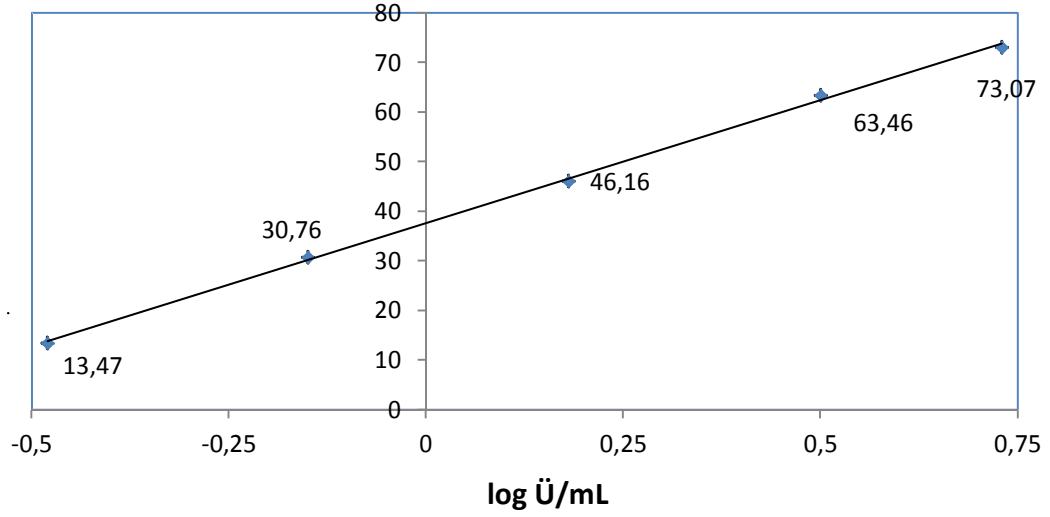
Hesaplama

Çalışma k r  SOD içermediği için inhibisyona uğramamış reaksiyon olarak kabul edilir ve değeri %100 olarak alınır. Tüm standartlar için % inhibisyon değeri bunlara ait çalışma k r yle oranlanarak hesaplama yapılır.

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak. standart} \times 100}{\Delta A \text{ çalışma k r }}$$

Hesaplama yapıldıktan sonra x yatay eksenine SOD derişimlerinin (Ü/ml) logaritmik dönüşüm değerleri, Y (dikey) eksenine standartlara ait % inhibisyon değeri yazılarak standart eğri elde edilir.



Şekil 3.8. SOD standart eğrisi

Örnek Çalışması

Çizelge 3.7. Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerin hazırlanışı

	Kör (µl)	Standart(µl)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır.		
Ksantin oksidaz	125	125

Tüpler tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra 37°C’de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbans(A1) okunur. 3 dakika sonra absorbans (A2) tekrar okunur.

Hesaplama

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak standart} \times 100}{\Delta A \text{ çalışma körü}}$$

$$\Delta A \text{ çalışma körü}$$

Örneğe ait hesaplanan yüzde inhibisyon değerine karşılık gelen SOD değeri standart eğri kullanarak bulunur. Ü/ml biriminden ölçülen SOD spesifik aktivitesi Ü/mg protein, ayrıca Ü/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (Ü/mg protein)} = \frac{\text{SOD değeri (Ü/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (Ü/g doku)} = \frac{\text{SOD değeri (Ü/ml)} \times \text{homojenat hacmi (hacim /ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

3.4.5. Katalaz (CAT) Aktivite Tayini

Katalaz, H₂O₂' nin yıkımını katalize eder. H₂O₂' nin CAT tarafından yıkım hızı, H₂O₂'nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülebilir [122].

Ayırıcılar

1. 1M Tris-HCl, 5mM Na₂ EDTA tamponu, pH 8.0

Tris-Baz	5.358 gr
Tris-HCl	8,787 gr
Na ₂ EDTA	0.1461 gr

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

2. 1 M Fosfat tamponu, pH 7.0

K ₂ HPO ₄	6.723 gr
KH ₂ PO ₄	8.344 gr

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

3. 10 mM H₂O₂

%30' luk peroksitten 10 µl alınır ve 9.990 µl saf suyla tamamlanır.

4. Stabilize edici çözelti

β-merkaptoetanol	0.05 ml
------------------	---------

%10'luk Na₂EDTA ile 10 ml'ye tamamlanır.

5. Etanol (%95'lik)

Yöntem

Dokularından hazırlanan süpernatantın her 1 ml'sine 20 µl gelecek şekilde %95'lik etanol koyulur ve enzim aktivite tayini yapılır. Deneye başlamadan önce, günlük olarak hazırlanan 10 mM H₂O₂ konsantrasyonunun doğru ayarlanıp ayarlanmadığı fosfat tamponu ile

kontrol edilir. Bunun için fosfat tamponu 1:10 oranında saf su ile sulandırılır, 1ml'lik küvete 900 µl konur ve havaya karşı 230 nm dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD₁). Ölçülen fosfat tamponun içine hazırlanan 10 mM'lık peroksitten 100 µl konur ve havaya karşı aynı dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD₂). OD₂-OD₁=0.071 olduğunda, hazırlanan peroksitin konsantrasyonu tam 10 mM'dır denilir ve deneye aşağıda gösterilen prosedürde başlanır.

Çizelge 3.8. Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Numune (µl)
1M Tris-HCl, 5mM Na ₂ EDTA tamponu, pH 8.0	50	50
10 mM H ₂ O ₂	-	900
Saf su	930	30
37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.		
Süpernatant	20	20

Oluşan tepkime 1 cm ışık yolu kuvars küvetlerde, 37°C'de 230 nm'de 0., 2.5., 5. dakikalardaki absorbans değerleri ölçülerek izlenir. Doğrusal artış gösteren zaman aralığındaki optik dansite (OD) değerleri kullanılarak CAT enzim aktivitesi ölçülür.

Hesaplama

$$\text{CAT Aktivitesi (Ü/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_T (1 \text{ ml})}{0.071 \times V_H (0.02 \text{ ml})}$$

ΔOD : Optik dansite değişimi

V_H : Süpernatant hacmi

V_T : Toplam hacim

0.071 : 10 mM H₂O₂ yıkım hızının verdiği OD değeridir.

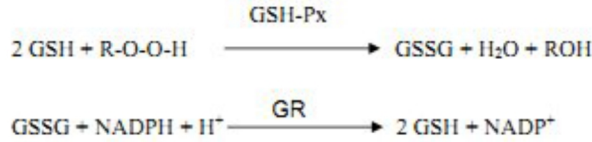
Ü/ml biriminden ölçülen CAT spesifik aktivitesi Ü/mg protein, ayrıca Ü/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{CAT Spesifik Aktivitesi (Ü/mg protein)} = \frac{\text{CAT değeri (Ü/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{CAT Spesifik Aktivitesi (Ü/g doku)} = \frac{\text{CAT değeri (Ü/ml)} \times \text{homojenat hacmi (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

3.4.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Tayini

GPx, hidrojen peroksit tarafından redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini kataliz eder. Hidrojen peroksit t-butil hidroperoksitin ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz (GR) ve NADPH yardımıyla GSH'ye indirgenir. GPx aktivitesi, NADPH'in NADP+'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkının 340 nm'de okunmasıyla ölçülür [123].



Ayıracılar

1. 1 M Tris Tamponu (pH: 8,0)

Tris asit 8,8 g

Tris baz 5,4 g

EDTA 0,14 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

2. 0,1 M GSH

GSH 31 mg

Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır.

Gerekli miktarda günlük olarak hazırlanır.

3. 10 Ü/ml Glutasyon Redüktaz

Kullanılan glutasyon redüktazın U/ml'si üzerinden hesaplanır.

4. 7 mM t-butil hidroperoksit

%70'lik t-butil hidroperoksit 1:1000 saf su ile sulandırılır.

5. 2 mM NADPH

NADPH 17 mg

Saf su ile 10 ml'ye tamamlanır.

Gerekli miktar günlük olarak hazırlanır.

Çizelge 3.9. GSH-Px aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.

Ayrıçalar 1 ml'lik küvetlere tabloda belirtilen oranlarda ilave edilir.

	Kör (µl)	Numune (µl)
1M Tris Tamponu	100	100
0,1 M GSH	20	20
10 Ü/l Glutasyon Redüktaz	100	100
2 mM NADPH	100	100
Hemolizat	10	10
Saf Su	670	660
37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.		
t-Bütil hidroperoksit	-	10

Hesaplama

1 cm ışık yollu kuvars küvetlerde, 37 °C'de, 340 nm dalga boyunda oluşan tepkimenin absorbans değışikliği farklı zaman aralıklarında izlenir.

$$\text{GSH-Px Aktivitesi (Ü/ml)} = \frac{\Delta\text{OD/ dak}}{6,22} \times \frac{V_{\text{Toplam}}}{V_{\text{Örnek}}}$$

ΔOD = Optik Dansite Değişimi

6,22 = 1 mM NADPH'nin 1 cm'lik ışık yolunda verdiği OD değeri

V_{Toplam} = Toplam hacim

$V_{\text{Örnek}}$ = Örnek hacmi

3.4.7. Çinko (Zn) Tayini

300 µl süpernatant 300 µl % 10 gliserol ile sulandırıldı. Daha sonra Perkin Elmer marka atomik spektrometre cihazında alev spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar mg/L olarak hesaplandı.

3.4.8. Bakır (Cu) Tayini

Bakır 300 µl süpernatant 300 µl % 10 gliserol ile sulandırıldı. Daha sonra Perkin Elmer marka atomik spektrometre cihazında alev spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar mg/L olarak hesaplandı.

3.4.9. Selenyum (Se)

200 µl süpernatant 400 µl % 0.05 triton X solüsyonu ile sulandırıldı. Daha sonra Perkin Elmer marka atomik spektrometre cihazında grafit yöntemi kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar mg/L olarak hesaplandı.

3.5 Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Histopatolojik inceleme için doku örnekleri % 10' luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Örneklerin tümü doku takip cihazında rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom ile her doku örneği için 5 µm kalınlığında seri kesitler hazırlanarak hemotoksilen-eosin (HE) boyası ile boyandı. Histopatolojik çalışma aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dâhil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirilmiştir. Işık mikroskobu ile histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Dokuları; akut ve kronik inflamasyon, ülserasyon, damar proliferasyonu, yüzeyin kapanması, epitelizasyon, fibroblast aktivite artışı ve kollejenide kabalaşma parametreleri yönünden incelendi.

Histopatolojik değerlendirme Çizelge 3.10.' da gösterilen yara iyileşme değerlendirme skorlamasına göre yapıldı. Akut ve kronik inflamasyon, ülserasyon, damar proliferasyonu yönünden bulgu yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak derecelendirildi. Yara yüzeyinin kapanması, epitelizasyon, fibroblast aktivite artışı ve kollejenide kabalaşma ise var(+) ve yok(-) olarak derecelendirildi. Histopatolojik bulguların gruplara göre ortalama skorları bulgu yok(-) 1 puan, hafif(+) 2 puan, orta(++) 3 puan ve şiddetli(+++) 4 puan olarak derecelendirilerek hesaplandı [124].

Çizelge 3.10. Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri

Akut inflamasyon	Kronik inflamasyon	Ülserasyon	Damar Proliferasyonu	Yüzey Kapanması	Epitelizasyon	Fibroblast Aktivite Artışı	Kollejenide Kabalaşma
Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Hafif derecede	Hafif derecede	Hafif	5'den az damar (Hafif)	Var	Var	Var	Var
Orta derecede	Orta derecede	Orta	6-10 damar (Orta)	-	-	-	-
Şiddetli derecede	Şiddetli derecede	Şiddetli	10'dan fazla damar (Şiddetli)	-	-	-	-

3.6 Yara İyileşme Süresi ve Yara Alanlarının Analizi

Bütün gruplarda oluşturulan yaralar iyileşmenin seyri için ratların tespitinin sağlanmasından sonra asetat kağıdına 0,3 mm çapında ucu olan kalıcı markı kullanılarak yaraların boyutu çizilmek suretiyle 3 günde bir takip edildi. Yaralar üzerinden asetat kağıda geçirilen çizimler tarayıcı ile bilgisayar ortamına aktarıldı ve aktarılan dosya Netcad 5.0 ile değerlendirildi. Bu modeli seçmemizin sebebi Geranemus ve arkadaşlarının kabuk olmaksızın yara iyileşme modeline uygun olması ve yara iyileşmesini değerlendirmek için alan ölçümü testine en uygun model olduğunu düşünmemizdir. Ayrıca bu model ile hücrenel, kimyasal ve yara kontraksiyon derecesinin ölçülmesi daha iyi değerlendirilebilmektedir [125].

3.7. İstatistik

İstatiksel analizin yapılmasında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 kullanıldı. Sonuçlarımız ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Biyokimyasal verilerimizin değerlendirilmesinde iki grup arasındaki farkın değerlendirilmesinde de Mann-Whitney U testi, öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında ise gruplar arasındaki farkların incelenmesi için Wilcoxon testi kullanıldı. Her iki test içinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup I : Sham grubu

Grup IIa : Kontrol 7. gün

Grup IIb : Kontrol 14. gün

Grup IIIa : Vişne çekirdeği yağı 7. gün

Grup IIIb : Vişne çekirdeği yağı 14. gün

Grup IVa : Çörekotu yağı 7. gün

Grup IVb : Çörekotu yağı 14. gün

Grup Va : Gök nar reçinesi 7. gün

Grup Vb : Gök nar reçinesi 7. Gün

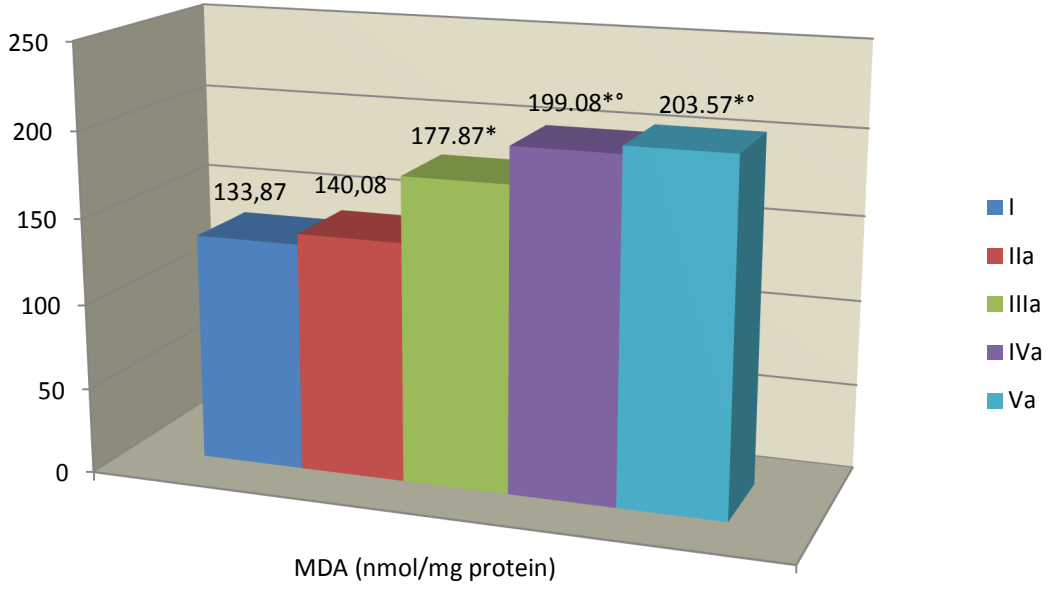
4.1 Biyokimya Analiz Sonuçları

4.1.1 MDA Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen MDA değerleri incelendiğinde 36.98 nmol/mg protein ile 254.19 nmol/mg protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen MDA değerlerine bakıldığında 123.43 nmol/mg protein ile 254.19 nmol/mg protein arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen MDA değerleri incelendiğinde 36.98 nmol/mg protein ile 82.98 nmol/mg protein arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen MDA değerleri (nmol/mg protein)

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	145.91	131.01	120.94	114.42	139.87	151.10	133.87±14.36
IIa	157.00	127.54	155.04	128.42	123.43	149.04	140.08±15.24
IIb	69.41	49.98	58.65	62.87	44.14	43.86	54.82±10.49
IIIa	180.31	183.47	147.14	254.19	163.50	138.63	177.87±41.36
IIIb	77.19	67.35	52.36	63.03	58.07	66.93	64.16±8.55
IVa	251.89	159.76	252.03	157.57	161.62	211.58	199.08±45.65
IVb	51.72	36.98	40.59	48.21	55.32	51.66	47.41±7.14
Va	202.60	207.52	196.08	225.87	173.68	215.66	203.57±17.94
Vb	54.45	60.52	80.18	49.74	47.87	82.98	62.62±15.35

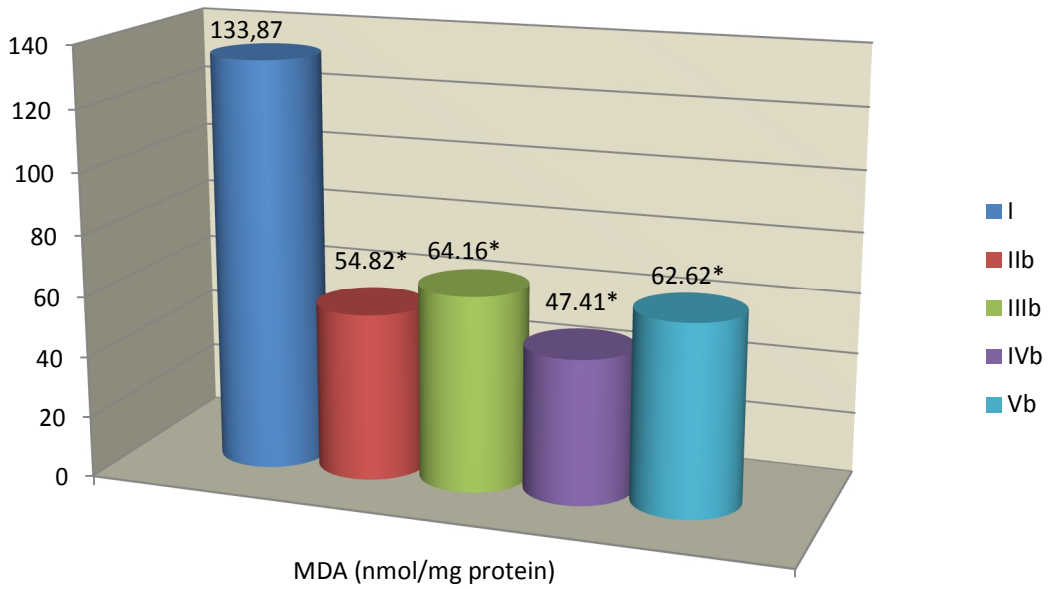


Şekil 4.1. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama MDA değerleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında MDA değerleri arasındaki farklara bakıldığında IVa ve Va grubundaki MDA değerleri benzer fakat IIIa grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIa-IVa $p = 0.631$, IIIa-Va $p = 0.109$, IVa-Va $p = 0.749$) ($p > 0.05$).

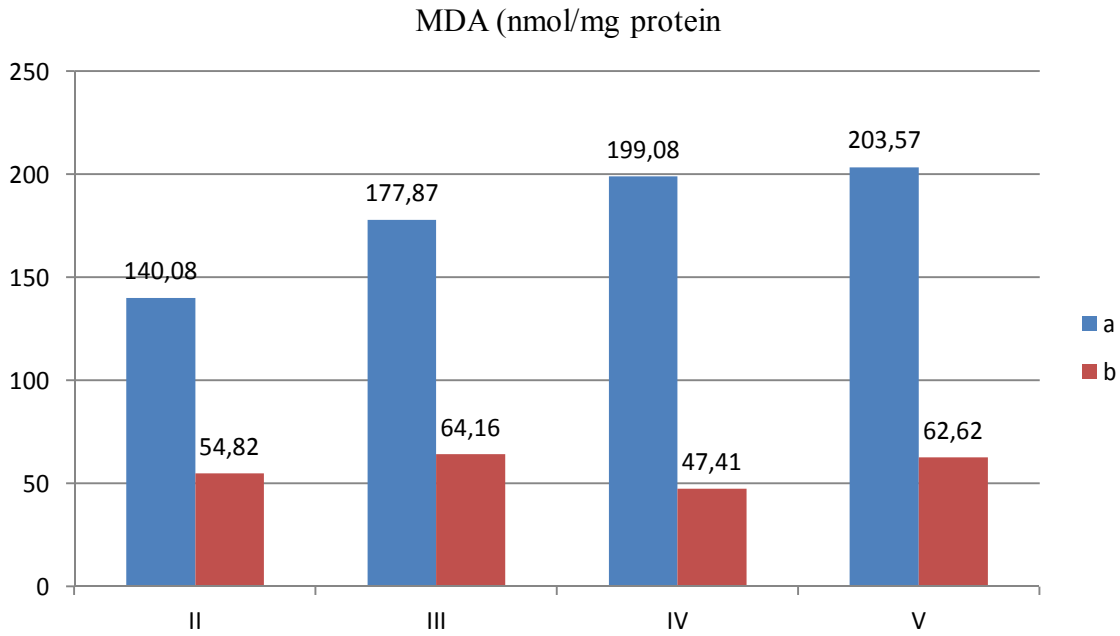


Şekil 4.2. Sham ve 14 gün gruplarında ortalama MDA değerleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p<0.05$)

14. gün grupları, IIb grubuna göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

IIIb, IVb ve Vb gruplarında MDA değerleri arasındaki farklara bakıldığında IIIb ve IVb grubundaki MDA değerleri arasında anlamlı bir fark var iken ($p=0.006$, $p<0.05$); IIIb-Vb ve IVb-Vb grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (III-Vb $p=0.631$, IVb-Vb $p=0.109$) ($p>0.05$).



Şekil 4.3. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama MDA değerleri

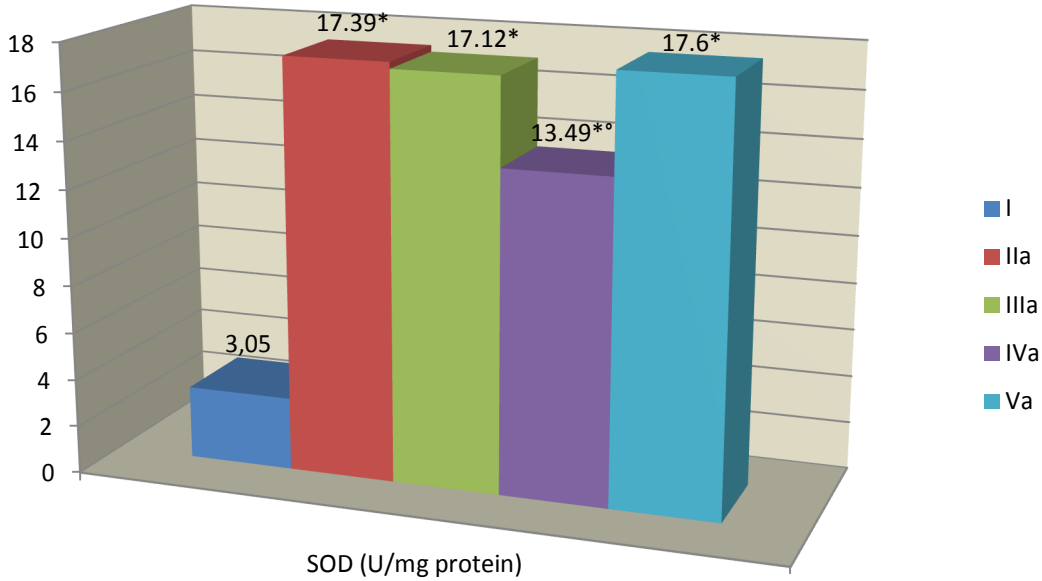
14. günde alınan dokularda MDA değerleri, 7. günde alınan dokulardaki MDA değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

4.1.2 SOD Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen SOD değerleri incelendiğinde 0.25 U/mg protein ile 32.04 U/mg protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen SOD değerlerine bakıldığında 9.95 nmol/mg protein ile 32.04 nmol/mg protein arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen SOD değerleri incelendiğinde 0.25 U/mg protein ile 2.62 U/mg protein arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen SOD değerleri (U/mg protein)

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	2.77	5.71	3.71	2.75	1.33	2.02	3.05±1.53
IIa	17.78	15.32	15.00	24.67	15.06	16.50	17.39±3.73
IIb	2.62	0.78	0.63	0.43	0.25	0.36	0.85±0.89
IIIa	17.40	12.35	21.53	18.25	20.53	12.65	17.12±3.88
IIIb	0.39	0.57	0.26	0.93	1.08	0.93	0.69±0.33
IVa	19.21	9.95	14.35	11.96	14.72	10.74	13.49±3.39
IVb	0.36	0.69	0.28	0.29	0.74	0.79	0.53±0.24
Va	11.75	17.26	12.76	15.59	16.20	32.04	17.60±7.38
Vb	0.27	0.49	0.76	0.61	0.52	0.47	0.52±0.16

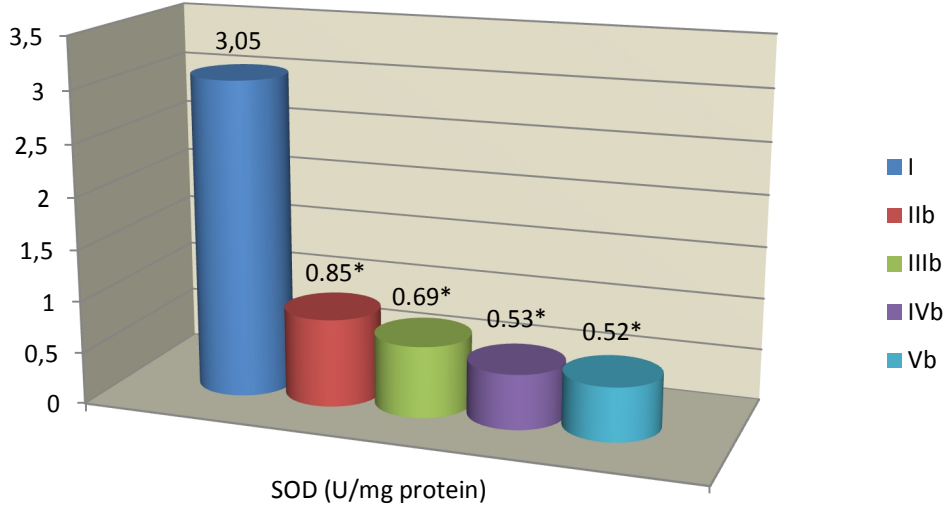


Şekil 4.4. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama SOD aktivitesi

*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında ortalama SOD aktivitesi arasındaki farklılıklara bakıldığında IIIa ve Va grubundaki SOD değerleri benzer fakat IIa grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIa-IVa $p=0.109$, IIIa-Va $p=0.522$, IVa-Va $p=0.200$) ($p>0.05$).

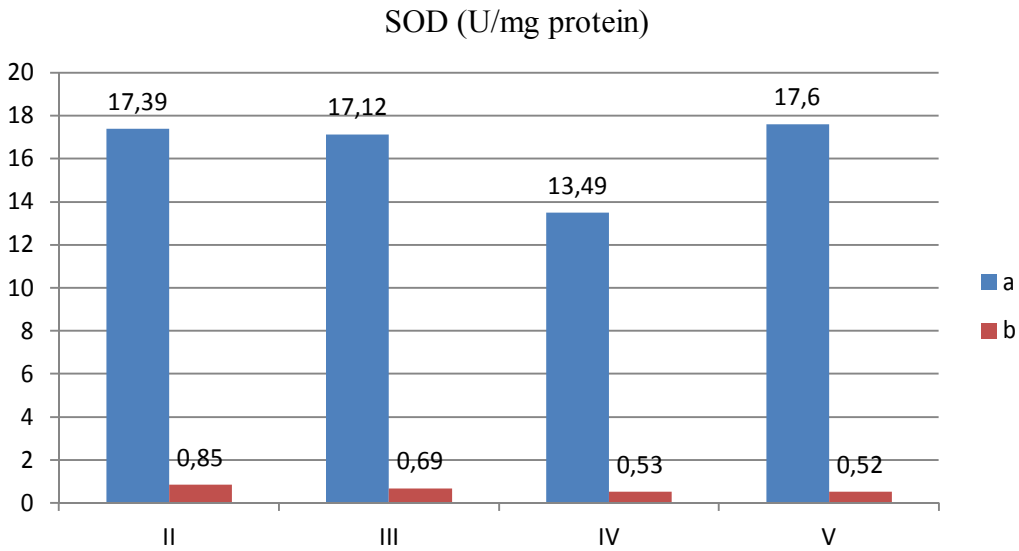


Şekil 4.5. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama SOD aktivitesi

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

14. gün grupları, IIb grubuna göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$).

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama SOD aktivitesi arasındaki farklılıklara bakıldığında IVb ve Vb grubundaki SOD değerleri benzer fakat IIIb grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIb-IVb $p = 0.337$, IIIb-Vb $p = 0.423$, IVb-Vb $p = 0.873$) ($p > 0.05$).



Şekil 4.6. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama SOD aktivitesi

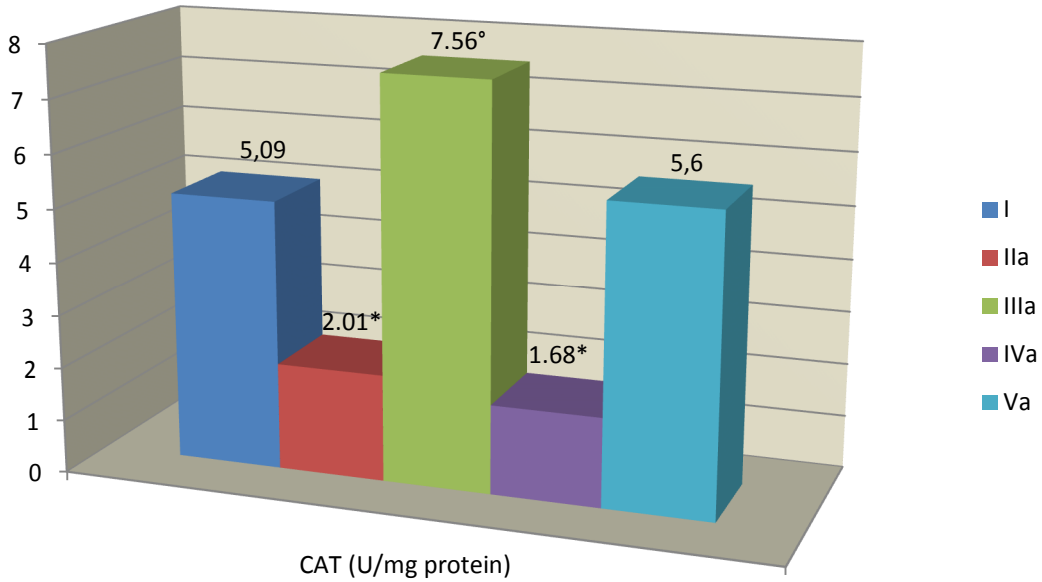
14. günde alınan dokularda ortalama SOD aktiviteleri, 7. günde alınan dokulardaki SOD aktivitelerinden anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p < 0.05$).

4.1.3 CAT Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen CAT değerleri incelendiğinde 0.55 U/mg protein ile 19.26 U/mg protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen CAT değerlerine bakıldığında 0.64 nmol/mg protein ile 12.61 nmol/mg protein arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen CAT değerleri incelendiğinde 0.55 U/mg protein ile 19.26 U/mg protein arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen CAT değerleri (U/mg protein)

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	5.24	6.23	4.56	4.34	4.25	5.94	5.09±0.85
IIa	1.58	3.11	0.82	2.61	3.29	0.67	2.01±1.15
IIb	3.52	4.06	3.98	7.66	5.86	8.24	5.55±2.03
IIIa	8.31	4.58	5.02	8.58	8.72	10.16	7.56±2.24
IIIb	6.87	6.02	8.50	9.06	6.10	13.78	8.39±2.92
IVa	1.56	2.23	0.64	0.55	1.01	4.08	1.68±1.33
IVb	6.18	4.10	7.09	7.00	12.78	9.86	7.83±3.05
Va	2.02	6.19	8.07	1.48	12.61	3.28	5.60±4.26
Vb	16.92	10.44	19.26	6.79	12.41	4.24	11.68±5.77

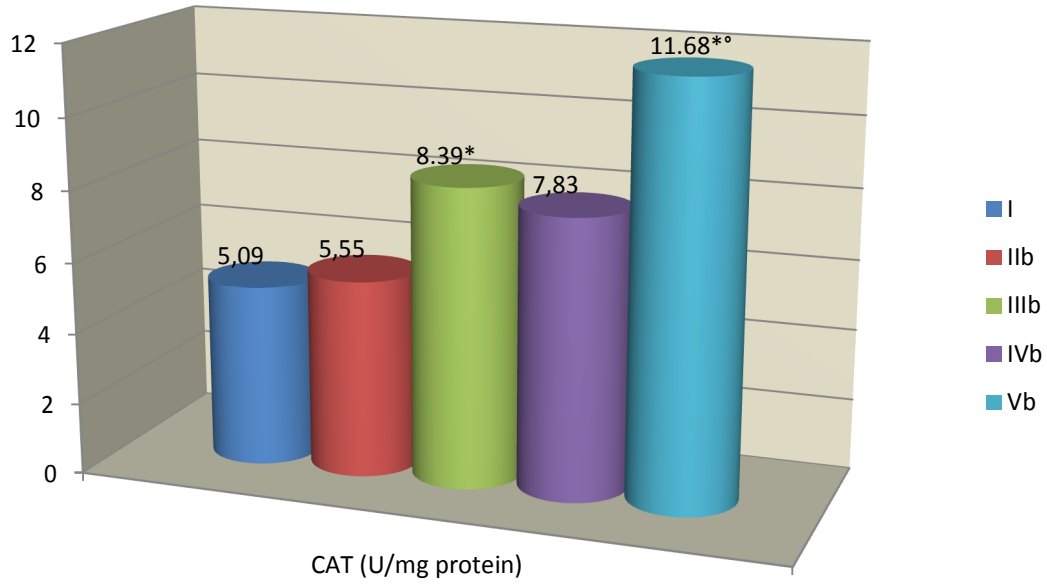


Şekil 4.7. Sham ve 7. gün gruplarında CAT aktivitesi

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında ortalama CAT aktivitesi arasındaki farklılıklara bakıldığında sadece IIIa ve IVa grubundaki CAT aktivitelerinde anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.004$, $p < 0.05$). Fakat IIIa-Va ve IVa-Va arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIa-Va $p = 0.200$, IVa-Va $p = 0.055$) ($p > 0.05$).

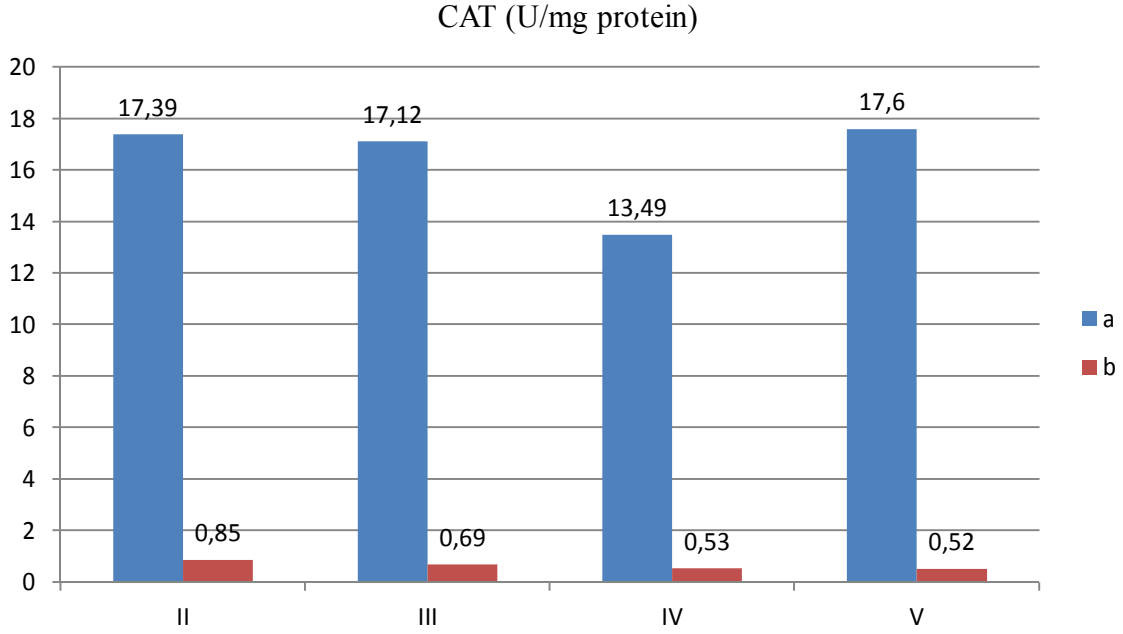


Şekil 4.8. Sham ve 14. gruplarında CAT aktivitesi

*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

°: IIb grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama CAT aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIb-IVb $p = 1.000$, IIIb-Vb $p = 0.337$, IVb-Vb $p = 1.000$) ($p > 0.05$).



Şekil 4.9. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama CAT aktivitesi

IIIa-IIIb grupları hariç ($p=0.463$, $p>0.05$); 14. günde alınan dokularda ortalama CAT aktiviteleri, 7. günde alınan dokulardaki CAT aktiviteleri ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

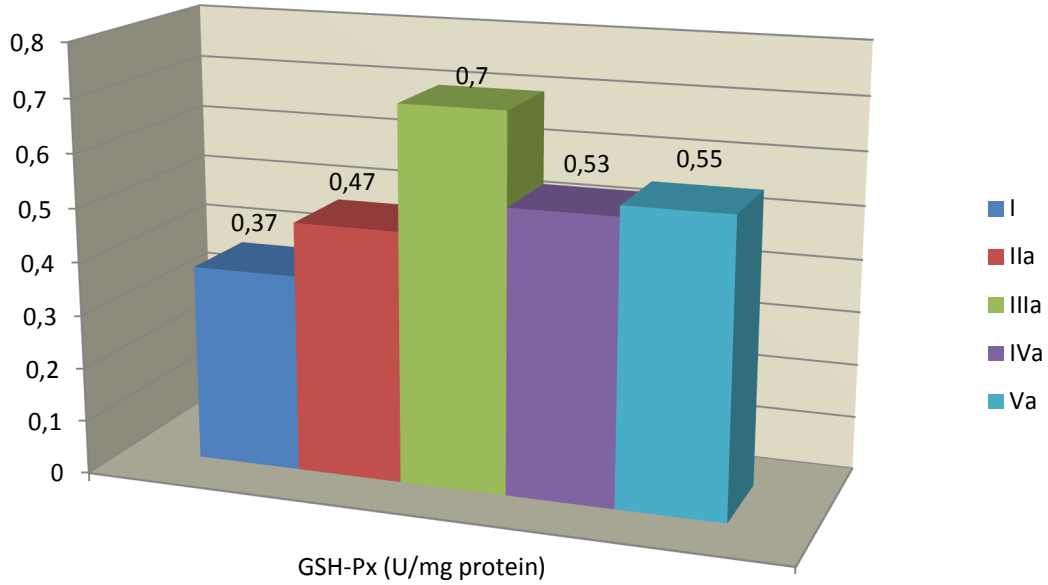
4.1.4 GSH-Px Değerleri Üzerine Etkisi

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen GSH-Px değerleri incelendiğinde 0.11 U/mg protein ile 1.40 U/mg protein arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen GSH-Px değerlerine bakıldığında 0.35 nmol/mg protein ile 1.40 nmol/mg protein arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen GSH-Px değerleri incelendiğinde 0.11 U/mg protein ile 0.42 U/mg protein arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen GSH-Px değerleri

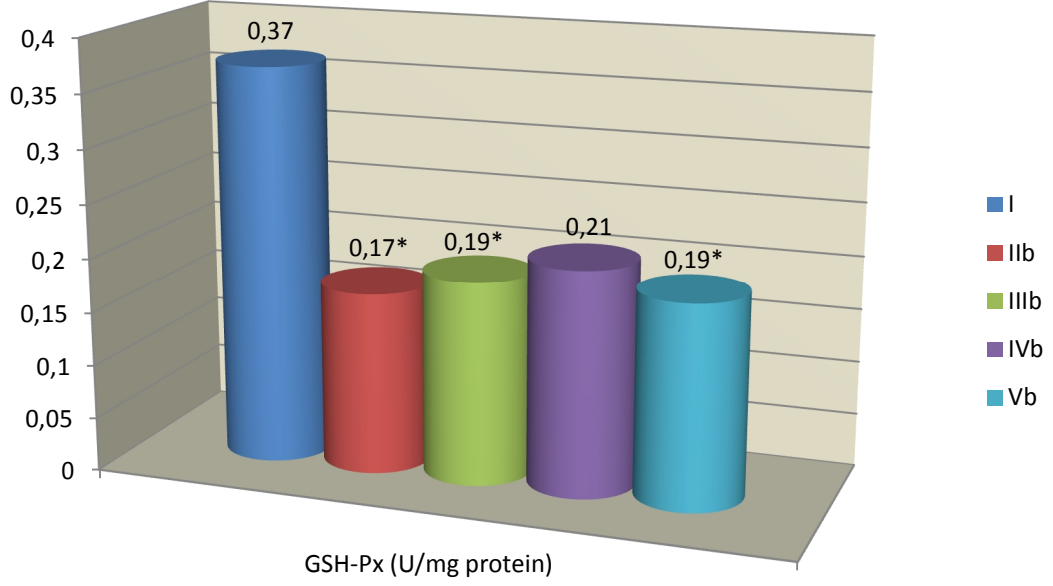
(U/mg protein)

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	0.69	0.43	0.34	0.32	0.22	0.20	0.37±0.18
IIa	0.53	0.45	0.35	0.50	0.38	0.59	0.47±0.09
IIb	0.41	0.12	0.14	0.11	0.13	0.13	0.17±0.12
IIIa	0.67	0.40	0.65	1.40	0.56	0.51	0.70±0.36
IIIb	0.12	0.14	0.13	0.24	0.21	0.28	0.19±0.07
IVa	0.67	0.37	0.46	0.66	0.38	0.65	0.53±0.15
IVb	0.19	0.20	0.15	0.24	0.24	0.23	0.21±0.04
Va	0.60	0.65	0.54	0.43	0.41	0.69	0.55±0.12
Vb	0.20	0.25	0.22	0.19	0.12	0.19	0.19±0.04



Şekil 4.10. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama GSH-Px aktivitesi

7. gün grupları ile sham grubu ortalama GSH-Px aktivitesi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

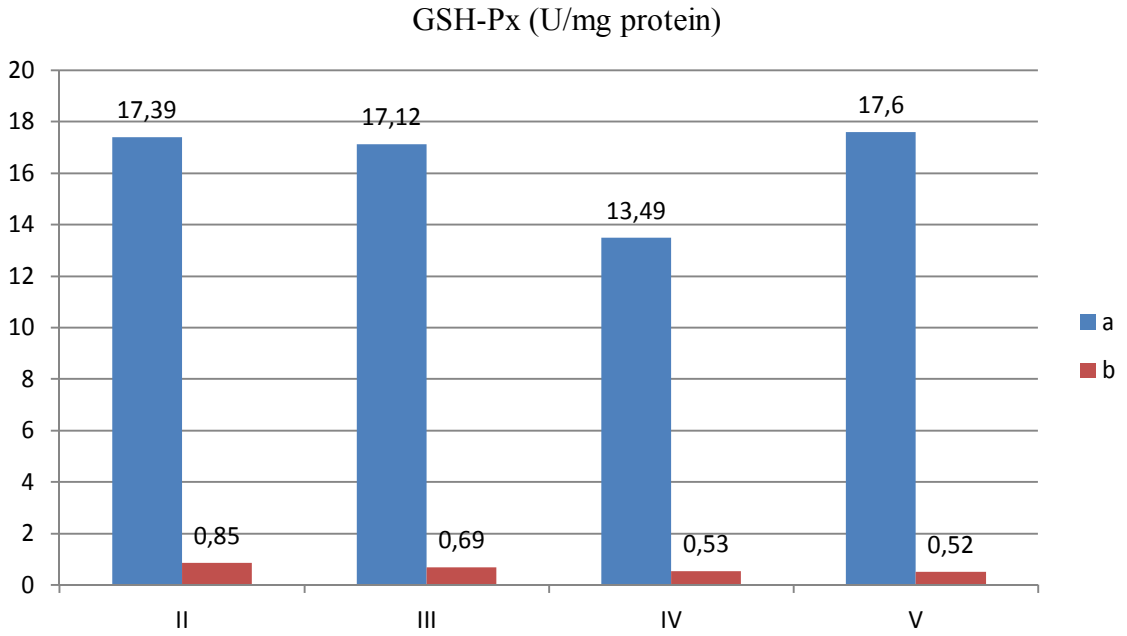


Şekil 4.11. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama GSH-Px aktivitesi

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0,05$)

14. gün grupları, IIb grubuna göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$).

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama GSH-Px aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIb-IVb $p = 0,631$, IIIb-Vb $p = 0,873$, IVb-Vb $p = 0,522$) ($p > 0,05$).



Şekil 4.12. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama GSH-Px aktivitesi

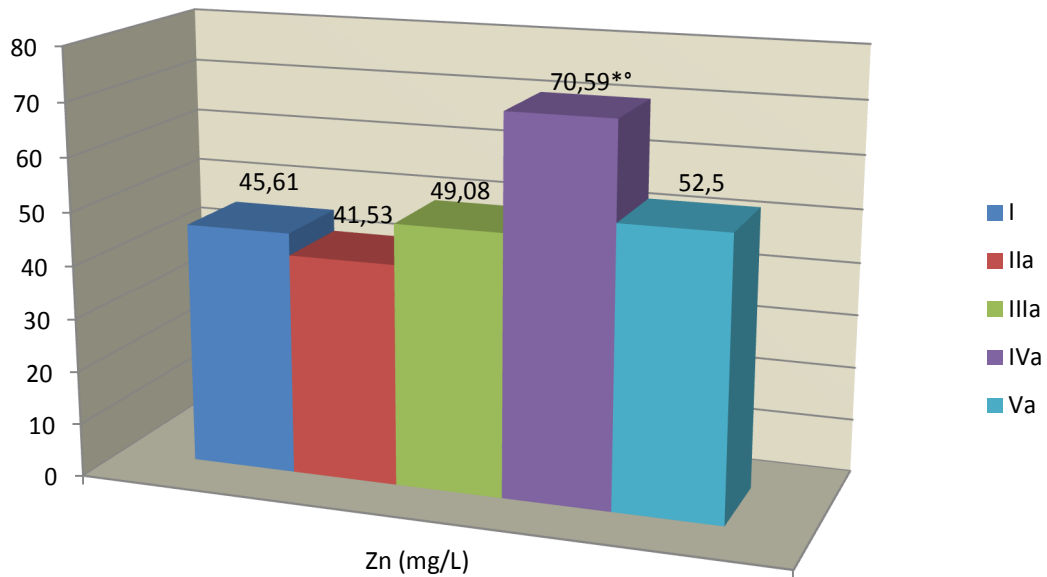
14. günde alınan dokularda ortalama GSH-Px aktiviteleri, 7. günde alınan dokulardaki GSH-Px aktivitelerinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

4.1.5. Zn Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen Zn değerleri incelendiğinde 0 mg/L ile 118.02 mg/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen Zn değerlerine bakıldığında 11.70 mg/L ile 118.02 mg/L arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen Zn değerleri incelendiğinde 0 mg/L ile 98.40 mg/L arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Zn değerleri (mg/L)

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	47.60	66.72	43.04	46.96	32.72	36.64	45.61±11.87
IIa	40.02	38.40	41.64	41.64	45.00	41.70	41.53±2.23
IIb	12.64	36.32	84.32	69.92	98.40	61.92	60.59±31.53
IIIa	37.02	35.94	63.72	42.84	62.40	52.56	49.08±12.34
IIIb	61.04	63.12	79.04	54.72	64.32	61.68	63.99±8.09
IVa	98.22	71.52	59.58	53.82	86.64	53.76	70.59±18.48
IVb	44.80	61.68	32.16	48.88	47.36	25.04	43.32±13.00
Va	68.04	62.22	118.02	19.32	35.70	11.70	52.50±39.18
Vb	3.36	4.64	8.40	0.00	0.00	0.00	2.73±3.42

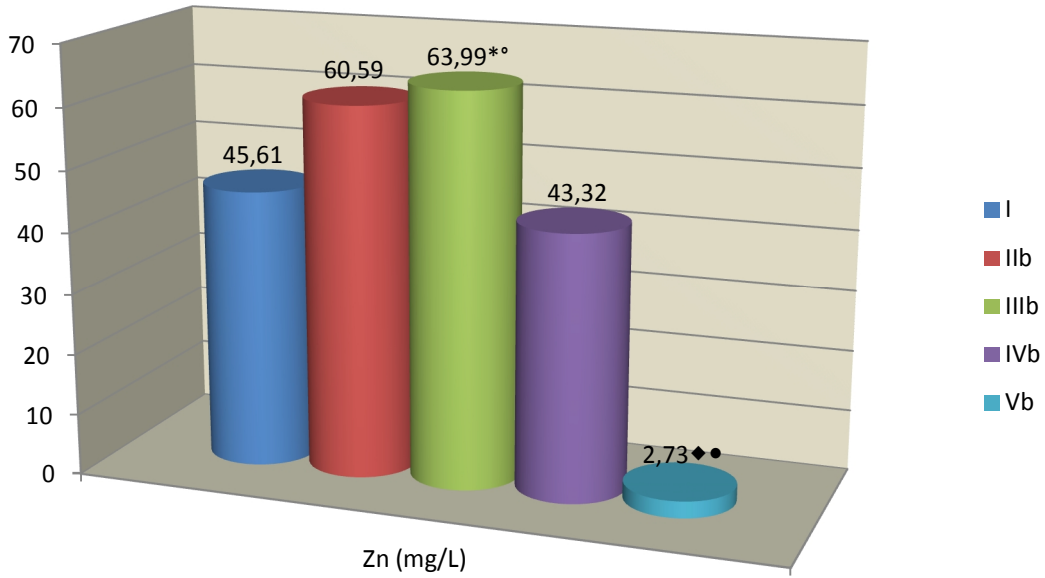


Şekil 4.13. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Zn düzeyleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında ortalama Zn değerleri kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı (IIIa-IVa $p = 0.055$, IIIa-Va $p = 0.818$, IVa-Va $p = 0.337$) ($p > 0.05$).



Şekil 4.14. Sham ve 14. gün gruplarında Zn ortalama düzeyleri

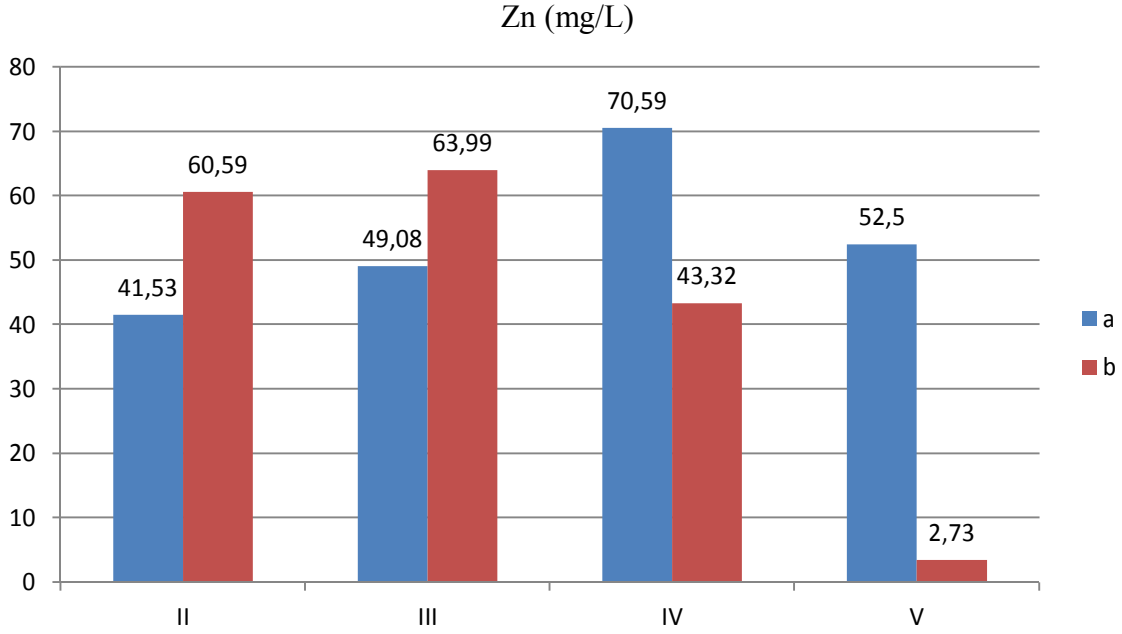
*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

°: IIb grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

♦ : I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

• : IIb grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama Zn değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (IIIb-IVb $p = 0.013$, IIIb-Vb $p = 0.004$, IVb-Vb $p = 0.004$) ($p < 0.05$).



Şekil 4.15. 7. ve 14. gruplarında ortalama Zn düzeyleri

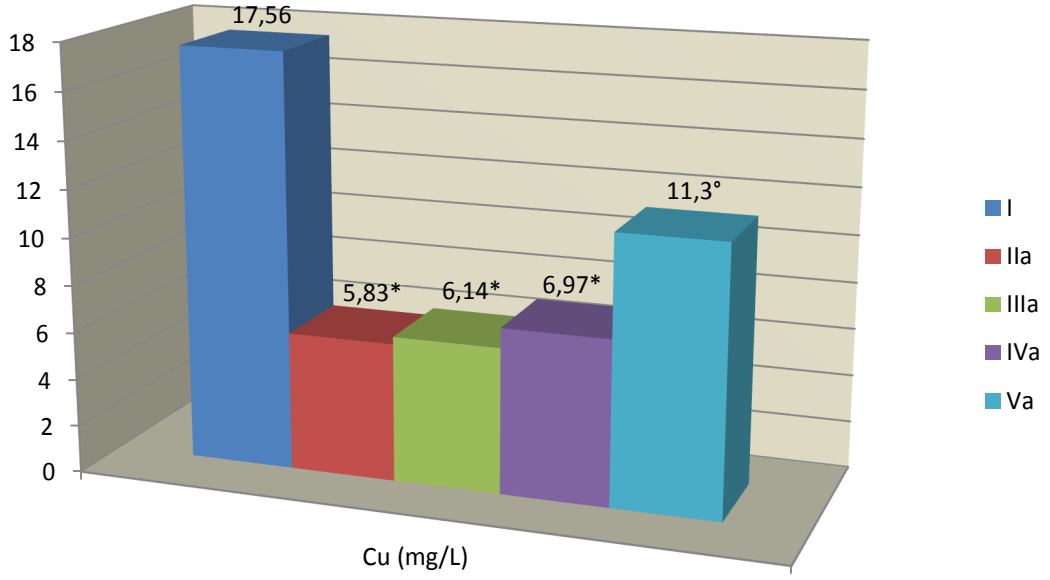
IIa-IIb grupları hariç ($p=0.463$, $p>0.05$); 14. günde alınan dokularda ortalama Zn değerleri, 7. günde alınan dokulardaki ortalama Zn değerleri ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

4.1.6. Cu Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen Cu değerleri incelendiğinde 3.99 mg/L ile 62.46 mg/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen Cu değerlerine bakıldığında 3.99 mg/L ile 14.89 mg/L arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen Cu değerleri incelendiğinde 9.70 mg/L ile 62.46 mg/L arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Cu değerleri

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	19.71	12.91	15.34	18.94	10.07	28.39	17.56±6.43
IIa	12.19	4.69	3.99	4.96	5.02	4.47	5.89±3.11
IIb	60.45	17.84	38.29	32.77	29.86	33.65	35.47±14.03
IIIa	10.28	5.98	4.86	5.62	5.08	5.02	6.14±2.07
IIIb	46.53	21.80	23.74	24.78	62.46	25.51	34.14±16.60
IVa	6.66	10.47	5.82	5.12	8.05	5.72	6.97±1.99
IVb	21.35	37.87	25.77	37.15	28.67	33.02	30.64±6.55
Va	6.35	13.77	12.58	11.22	14.89	8.98	11.30±3.18
Vb	9.70	49.60	40.17	37.40	39.49	41.22	36.26±13.67

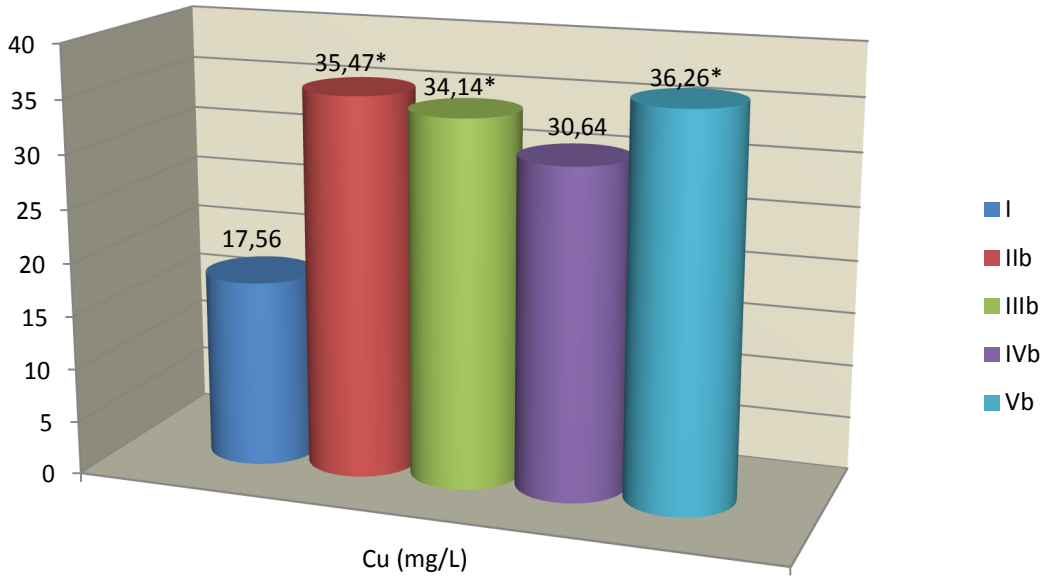


Şekil 4.16. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Cu düzeyleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında ortalama Cu değerleri arasındaki farklılıklara bakıldığında IIIa-Va ($p = 0.009$) ve IVa-Va ($p = 0.025$) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0.05$). Ancak IIIa ve IVa grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

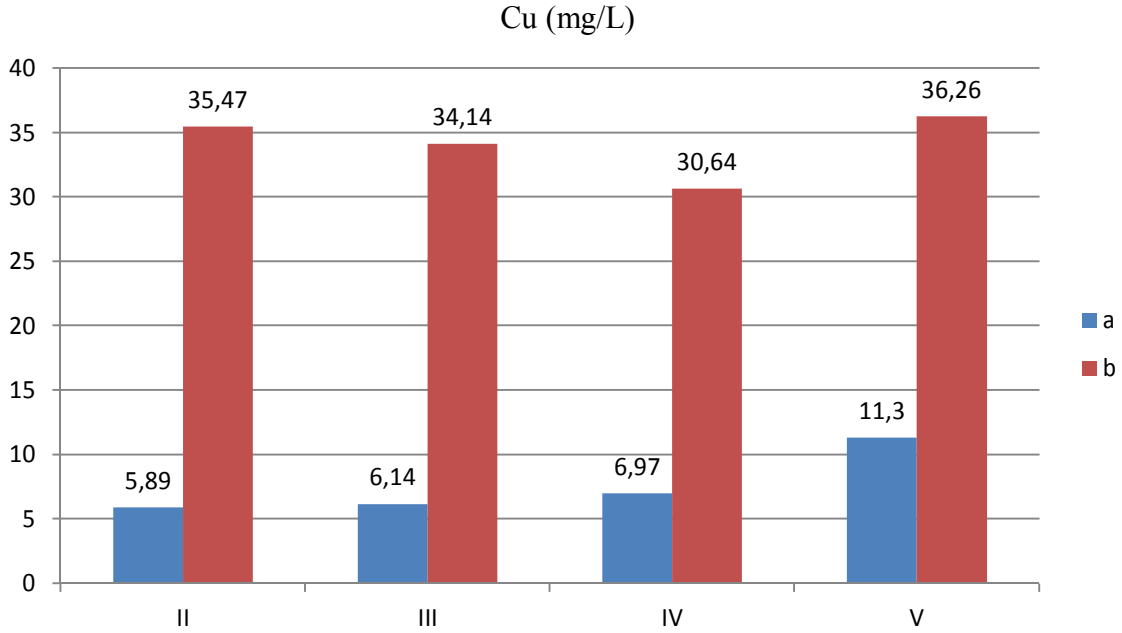


Şekil 4.17. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama Cu düzeyleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

14. gün grupları, IIb grubuna göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$).

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama Cu değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (IIIb-IVb $p = 0.749$, IIIb-Vb $p = 0.631$, IVb-Vb $p = 0.078$) ($p > 0.05$).



Şekil 4.18. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama Cu düzeyleri

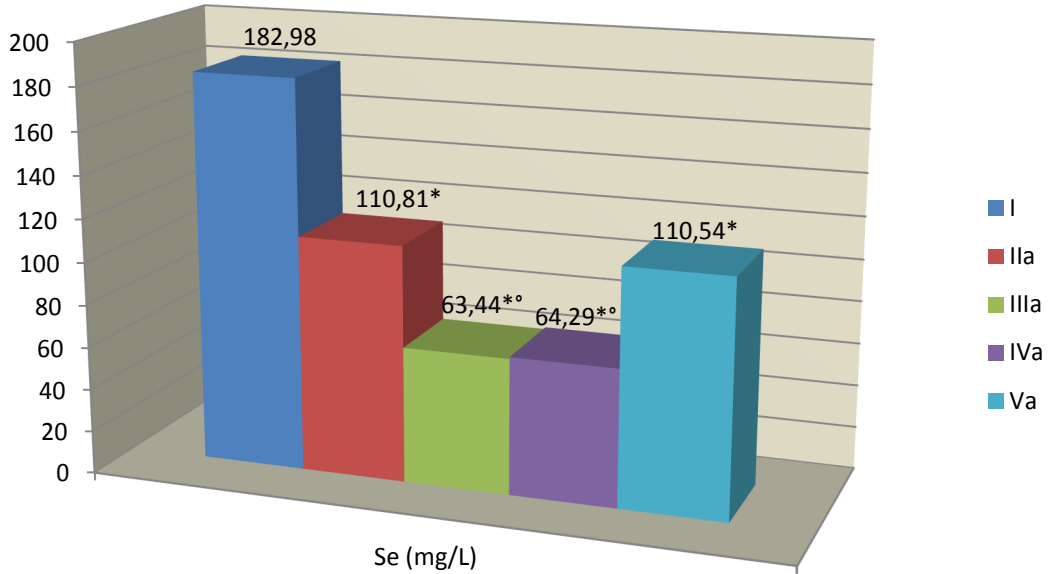
14. günde alınan dokularda Cu değerleri, 7. günde alınan dokulardaki MDA değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

4.1.7. Se Değerleri Üzerine Etkiler

Ratlardan alınan dokularda tespit edilen Se değerleri incelendiğinde 49.30 mg/L ile 233.88 mg/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. 7. günde alınan yara yeri dokusunda elde edilen Se değerlerine bakıldığında 49.30 mg/L ile 126.09 mg/L arasında değişen değerler; 14. günde alınan dokularda ise tespit edilen Se değerleri incelendiğinde 78.65 mg/L ile 181.56 mg/L arasında değişen değerler bulunmuştur (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Ratlardan alınan yara yeri dokusunda tespit edilen Se değerleri

Gruplar	1	2	3	4	5	6	Ortalama±sd
I	233.88	166.92	154.68	172.32	190.68	179.40	182.98±27.70
IIa	118.17	113.22	108.99	96.84	101.52	126.09	110.81±10.75
IIb	98.82	136.92	149.64	98.35	97.24	162.12	123.85±29.28
IIIa	73.48	67.49	59.88	49.30	73.47	57.02	63.44±9.71
IIIb	113.80	94.39	92.18	78.65	99.80	91.55	95.06±11.52
IVa	65.44	62.09	66.15	62.84	64.04	65.16	64.29±1.58
IVb	181.56	180.60	164.52	181.56	159.36	173.16	173.46±9.60
Va	113.04	117.54	100.08	101.61	115.47	115.47	110.54±7.66
Vb	149.40	171.84	148.80	137.52	151.20	167.76	154.42±12.92

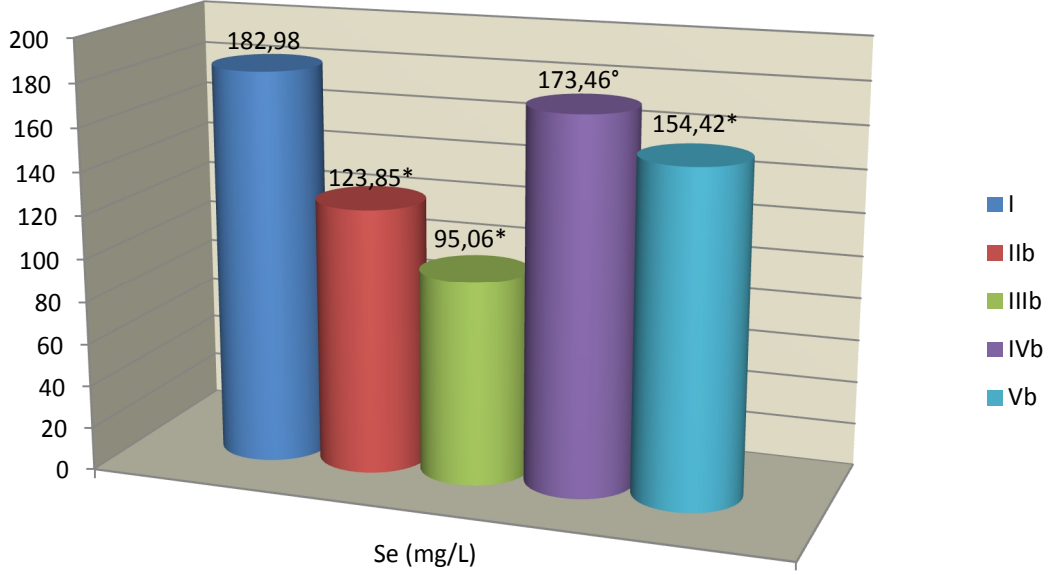


Şekil 4.19. Sham ve 7. gün gruplarında ortalama Se düzeyleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

°: IIa grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

IIIa, IVa ve Va gruplarında ortalama Se değerleri arasındaki farklılıklara bakıldığında IIIa-Va ($p=0.004$) ve IVa-Va ($p=0.004$) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0.05$). Ancak IIIa ve IVa grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

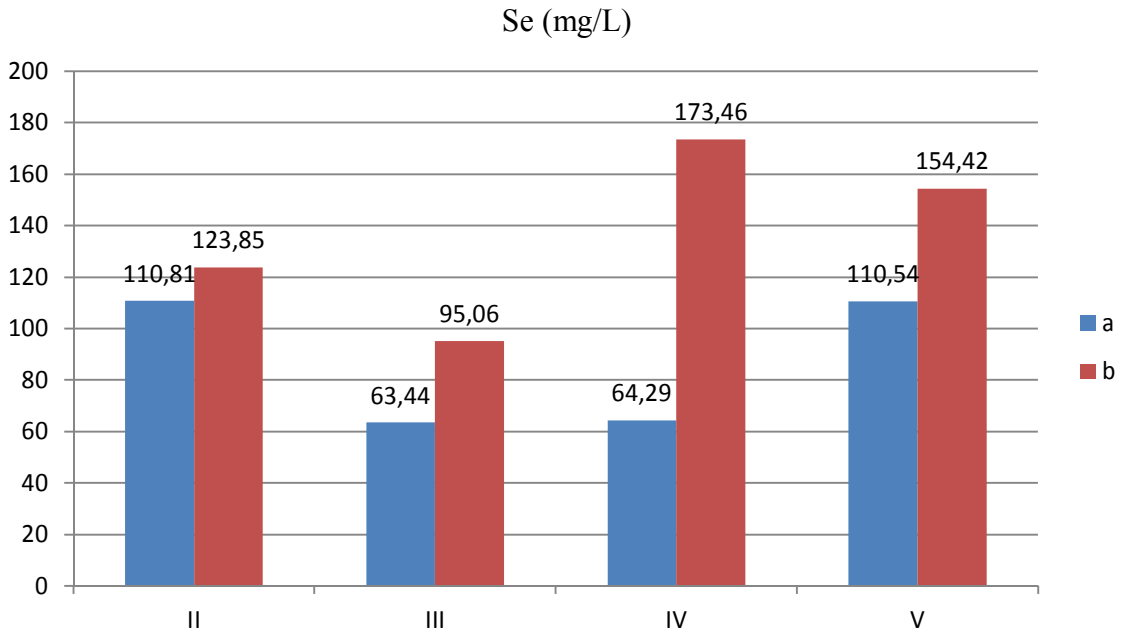


Şekil 4.20. Sham ve 14. gün gruplarında ortalama Se düzeyleri

*: I. gruba göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

°: IIb grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$)

IIIb, IVb ve Vb gruplarında ortalama Se düzeyleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (IIIb-IVb $p = 0.004$, IIIb-Vb $p = 0.004$, IVb-Vb $p = 0.025$) ($p < 0.05$).



Şekil 4.21. 7. ve 14. gün gruplarında ortalama Se düzeyleri

IIa-IIb grupları hariç ($p=0.249$, $p>0.05$); 14. günde alınan dokularda ortalama Se düzeyleri, 7. günde alınan dokulardaki ortalama Se düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

4.2 Histopatolojik Bulgular

4.2.1 Yara Yeri Dokusunun Hemotoksilen-Eosin İle Boyanma Özellikleri Ve H-E skorları

7. günde alınan dokularda histopatolojik inceleme yapıldığında; akut inflamasyonda IIa grubu ile IIIa, IVa, Va grupları ve IIIa grubu ile Va grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Kronik inflamasyonda IIa grubu ile IIIa, IVa grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunurken ($p<0.05$), damar proliferasyonu, ülserasyon, yüzey kapanması, fibroblast aktivite artışı için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenemedi ($p>0.05$). Kollejende kabalaşmada sadece IIa grubu ile IIIa grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Epitelizasyonda ise sadece IIa grubu ile IIIa ve IVa grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Çizelge 4.8. Ratlarda histopatolojik bulguların dağılımı

		IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	Va	Vb
Akut İnflamasyon	Yok	-	-	6	6	5	5	2	3
	Hafif	1	1	-	-	-	1	2	2
	Orta	1	2	-	-	1	-	1	-
	Şiddetli	4	3	-	-	-	-	1	1
Kronik İnflamasyon	Yok	1	1	6	6	5	5	3	5
	Hafif	2	1	-	-	1	-	2	1
	Orta	1	2	-	-	-	1	1	-
	Şiddetli	2	2	-	-	-	-	-	-
Damar proliferasyonu	Yok	5	3	4	2	5	1	5	4
	<5	1	2	2	2	1	3	1	2
	6-10	-	1	-	2	-	2	-	-
	>10	-	-	-	-	-	-	-	-
Ülserasyon	Yok	3	1	6	5	5	5	3	2
	Hafif	2	-	-	1	1	1	3	2
	Orta	-	4	-	-	-	-	-	1
	Şiddetli	1	1	-	-	-	-	-	1
Yüzey Kapanması	Var	-	2	1	6	2	5	-	3
	Yok	6	4	5	-	4	1	6	3
Epitelizasyon	Var	-	1	5	6	5	6	3	4
	Yok	6	5	1	-	1	-	3	2
Fibroblast Aktivite Artışı	Var	-	3	2	6	3	5	1	2
	Yok	6	3	4	-	3	1	5	4
Kollejende Kabalaşma	Var	-	2	4	5	3	5	2	3
	Yok	6	4	2	1	3	1	4	3

14. günde alınan dokularda histopatolojik inceleme yapıldığında; akut inflamasyonda IIb grubu ile IIIb, IVb, Vb grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Kronik inflamasyonda IIb grubu ile IIIb, IVb, Vb grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunurken ($p<0.05$), kollejende kabalaşmada gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenemedi ($p>0.05$). Fibroblast aktivite artışında sadece IIIb grubu ile Va grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Epitelizasyonda IIb grubu ile IIIb, IVb grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Damar proliferasyonunda sadece IIb grubu ile IVb grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.05$). Ülserasyonda IIb grubu ile IIIb, IVb grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Yüzey kapanmasında ise sadece IIb grubu ile IIIb ve IVb grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

4.3 Yara İyileşme Süresi ve Yara Alanlarının Analiz Sonuçları

Çizelge 4.9. Grupların 3, 6, 9 ve 12. günlerde ölçülen yara alanlarına göre karşılaştırılması

Gün	Kontrol+ (Ortalama± Sd)	Vişne Çekirdeği Yağı + (Ortalama± Sd)	Çörekotu+ (Ortalama± Sd)	Göknar Reçinesi+ (Ortalama± Sd)
3	156,20±12,81	92,17±39,34	123,91±15,76	147,80±16,72
6	128,80±7,46	71,24±15,58	87,23±18,65	129,82±13,78
9	79,20±13,65	27,34±15,11	29,56±9,45	74,60±18,09
12	37,50±11,79	2,05±0,24	2,34±0,45	36,97±6,82

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara tedavisi; insanlığın var oluşundan bu yana güncelliğini korumakta ve sürekli üzerinde çalışmalar yapılmaktadır [126]. Çeşitli tesirler sonucu yaralanan organizmanın, canlılığını devam ettirmesi için bu yaralarla baş etmesi zorunludur. İyileşen bir yara, tıpkı bir organda olduğu gibi son derece kompleks ve dinamik yapıdır. Yara iyileşmesi; çok sayıda hücre tipinin içinde yer aldığı ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin, mediatörlerin işe karıştığı ve ekstrasellüler matriks ile ilişkili kompleks olaylar zinciridir [124, 127-130].

Yara iyileşmesiyle ilgili birçok bilimsel araştırma yapılmasına, teknoloji ve tıp alanlarında baş döndürücü gelişmelere rağmen bu konuyla ilgili kesin bilgilerin var olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak yapılan araştırmalar ile birlikte her geçen gün bilgi dağarcığı gitgide genişlemektedir [131-134].

İyileşme süreci doku bütünlüğünün bozulmasını takiben başlayan günler, aylar hatta yıllar sürebilen birbirinin içine girmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen sınırlarını tam çizmenin mümkün olmadığı aktif dinamik bir süreçtir [135-138]. Normal bir yara iyileşmesi; hemostatik/inflamatuvar faz, proliferatif/sellüler faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazlarını içerir [139-141]. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır [129, 137,142].

Yara iyileşme süreci üzerine bir çok lokal ve sistemik faktör etki eder. Bu faktörlerin ortak özelliği, yara dudaklarındaki kollajen fibrilleri üzerine etki etmeleridir. Yara dudaklarının kollajen içeriğinin niteliği ve niceliği, yaranın iyileşme sürecinde dayanıklılık ve sağlamlığını belirler [128,135, 143,144].

Yara iyileşme sürecini olumlu etkileyebilecek faktörler, sonuçta komplikasyonlarında azaltacaktır. Vitamin A, K ve C, kolagenaz, Cu, Zn, artmış kapiller perfüzyon yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerden bazılarıdır. Vitamin A normal hücre diferansiyasyonu ve epitel keratinizasyonu için kofaktör olmaktadır. Vitamin C yara iyileşmesinin güç kazanmasında kritik unsur olup kollajen çapraz bağlanma işleminde prolin, lizin hidroksilasyonunu katalize eder. Koagülasyon proteinlerinin sentezi için K vitamini gerekir. K vitamini eksikliği, yara yerinde aşırı kanamaya ve dolayısıyla anormal matriks gelişmesine yol açar. Çinko DNA sentezi, protein sentezi, mitoz, sellüler proliferasyon gibi birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol alır. Çinko eksikliği fibroblast proliferasyonu ve epitelizasyon işlemlerinin gecikmesine yol açar [131, 141, 145-147]

Yara fizyopatolojisinin ve biyokimyasının daha iyi anlaşılmasıyla beraber, tedavide de yeni prensipler ve yöntemler gelişmektedir. Bitkisel ve doğal ürünlerin kullanımı (bal gibi)

son yıllarda popülarite kazanmış olup alternatif tıbbi tedavi metodu olarak dünyada kabul görmüştür [148-152].

Ülkemiz çok zengin bir bitkisel floraya sahiptir. Türkiye'nin coğrafi konumu iklim özellikleri ve değişik ekolojik şartlarının yarattığı bu zenginlikler ile her alanda kalkınmaya aktarılabilecek çok geniş imkanlara sahip olduğu görülmektedir. Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması çok eski devirlere kadar gitmektedir. Günümüzde de bitkilerin tıpta tedavi alanında kullanılmasına yoğun ilgi devam etmektedir. Yara iyileşmesinde geleneksel olarak kullanılmış ve kullanılmaya devam eden maddelerin etkilerinin belirlenmesi için araştırmalar devam etmektedir.

Vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesi Kahramanmaraş ve çevresinde eski zamanlardan beri halk arasında yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Vişne çekirdeği yağı ile yapılan herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çörek otu yağının etken maddelerinden olan Thymoquinone'nun ve Toros göknarının antibakteriyel özelliklerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [153, 154].

Ancak yara iyileşmesinde oksidatif stres ve eser element değerleri üzerine çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesinin tam kalınlıkta yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Yara tedavisinde 7. ve 14. günde vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesi uygulanan yaraların makroskopik olarak kontrol grubuna göre iyileşme süreci içerisinde granülasyon dokusunun daha düzgün ve canlı olduğu, histolojik parametreler ışığında granülasyon dokusunun ve yara iyileşmesinin daha sağlıklı geliştiği, konjesyone damarların tamamen ortadan kalktığı söylenebilir.

Yara alanını ölçme testi ile bir yaranın en belirgin iyileşme belirtisi olan yara yüzeyinin kapanması ölçülmektedir. Oluşan bir yara kollajen fibrillerin sayısı ve kontraksiyon ile kapanır ve bu işlem ne denli yoğun ve hızlı olursa o kadar iyi sonuç alınır. Açık yaraların kapanma sürecini hızlandıran ve yara kenarlarının sentripedal hareketi olarak bilinen kontraksiyon, miyofibroblast ve bunun çevresindeki ekstrasellüler matriks ile yaptığı bağlantılar tarafından yönetilir. Yara kontraksiyonu açık yaraların kapanmasında %80 oranında etkilidir [128, 129, 137, 140]. Çalışmamızda vişne çekirdeği yağı ile çörek otu yağı uygulanan gruptaki yaraların alanları kontrol ve toros göknar reçinesi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla küçüldüğü gözlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada yara oluşumuna bağlı olarak gelişen eser element dengesizliği ve bunun sonucunda artan oksidatif stresin şiddeti ortaya konulmuştur. Uygulanan tedavilerin

(çörek otu yağı, vişne çekirdeği yağı ve toros göknarı reçinesi) yarada artmış oksidatif strese yanıt oluşturduğunu saptanmıştır. Yara, travma, iskemi gibi durumlar oksidatif stresi artırmakta, inflamatuvar hadisenin gerilemesinde olduğu gibi oksidatif stresin azaldığı durumlarda ise azalmaktadır [155]. Çalışmamızda biyokimyasal parametre olarak yaralanma sonucu oluşan oksidatif stres durumunda oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehit(MDA), oksidatif strese yanıtı değerlendirmek için antioksidanlardan süperoksit dismutaz(SOD), katalaz(CAT), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve eser elementlerden Zn, Cu, Se çalışıldı. Yaralanmayı takiben oluşan lokal doku hasarı sonrası oluşan serbest oksijen radikalleri, hasarlanmış hücre membranındaki yağ asit radikalleri ile etkileşerek lipid peroksidasyon reaksiyonunu oluşturur. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asitlerine atağı sonucu başlar. MDA ise, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Serbest radikallerin artması veya azalmış antioksidan savunma mekanizması plazma MDA seviyesinde artışa neden olur. Biyolojik sistemlerde oksidatif stres antioksidanların tüketimi ya da oksidan türlerinin üretiminin artmasıyla gerçekleşmektedir. Oksidan/antioksidan dengesizliği birçok yara çalışmasında gösterilmiştir. MDA, oksidatif stresin indikatörü'dür. Çalışmamızda sham grubuna kıyasla MDA düzeyi kontrol ve tedavi gruplarında düşmüştür. Kontrol grubunda serum fizyolojinin MDA düzeyini düşürerek yara iyileşmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Nitekim çok eski çağlardan beri yaraya tuz basarak iyileşme sağlandığı bilinmektedir. Kontrol ve toros göknar reçinesi grubunda artmış MDA düzeyinin, inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. İnflamasyon, ROS üretimi için önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Cu, Zn ve Se gibi eser elementler antioksidan enzim aktivitesinin regülasyonunda önemli kofaktörlerdir. Yara'da eser element çalışması şimdiye kadar yapılmamıştır. Üstelik eser elementlerle oksidatif stres biyomarkırları arasında ki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. SOD; süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren oksidatif strese karşı koruyucu enzimdir. [156, 157]. Çalışmamızda kontrol grubunda düşük SOD aktivitesi saptanırken tedavi gruplarında artmış SOD aktivitesi bulunmuştur. Kontrol grubunda düşmüş SOD aktivitesi; bu gruptaki kronik inflamasyondan kaynaklanan artmış süperoksit anyon radikallerinin üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. SOD enzimi katalitik aktivitesini tam olarak yapabilmek için Cu ve Zn metalleriine gereksinim gösterir. Cu hidroksil radikal oluşumunu artırarak lipid peroksidasyona neden olurken, Zn lipid peroksidasyonu önleyen bir metaldir. Genelde redoksça aktif geçiş gösteren metaller (Cu ve Zn gibi) antioksidan savunmanın eksikliğine ya da artışına neden olmaktadır. Çalışmamızda sham ve kontrol grubunda Zn düzeyi düşük bulunurken tedavi gruplarında yüksek olarak

saptanmıştır. Düşük Zn düzeyi hücrel immünite eksikliğine neden olabilir. Düşük Zn düzeyi, artmış Zn tüketimine bağlı olabilir. Artmış Zn tüketimi 1) ülser oluşumunda kaynaklanabilir 2) Zn 'nun antioksidan aktivitesinden dolayı serbest radikal toplayıcısı olarak davranabilmesinden dolayı olabilir 3) Barsak absorpsiyonunda Cu ve Zn konsantrasyonlarının ters ilişkisiyle olabilir [156, 157].

Cu, yaşamın vazgeçilmez molekülüdür. Buna karşın oldukça toksiktir. Hücreler intraselüler Cu konsantrasyonlarının yapımı için oldukça kompleks ve spesifik sistemlerdir. Kronik inflamasyon sonucu denge bozulduğunda fazla üretilen Cu oksidatif strese neden olmaktadır. Artmış Cu konsantrasyonu inflamatuvar doku hasarı süresince Cu salınımının kaynaklanmaktadır. Ek olarak, Cu düzeyi ile MDA düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Cu , MDA ile birlikte oksidatif strese neden olabilir [156, 157].

Katalaz dört tane hem grubu içeren hem enzimdir. CAT; H₂O₂'yi moleküler oksijen ve suya indirgeyerek ortamdaki temizler [158]. Yara yeri iyileşmesi sonrası elde ettiğimiz CAT düzeylerinin incelenmesinde 7. gün gruplarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edildi. Antioksidan enzimlerin azalışı oksidatif strese yanıt oluşmadığını göstermektedir. Bu enzimlerin seviyelerinin ölçümü serbest radikal aracılı hasar konusunda indirek bilgi verir. Bu durum vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesi uygulanan yaralarda inflamasyonun gerilediğine ve yaranın iyileştiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda sham ve tedavi gruplarına kıyasla kontrol grubunda düşük GPx aktivitesi saptanmıştır. Yara oluşumuyla hücre içerisinde aşırı üretilen ROS miktarların okside glutatyon düzeylerinin arttırdığını buna bağlı olarak GPx aktivitesinin düştüğü sanılmaktadır. Se, GPx enzim ailesi için önemli bir komponenttir. GPx eksikliği ciddi Se eksikliğine neden olabilir. Nitekim, çalışmamızda tedavi gruplarına kıyasla kontrol grubunda Se düzeyi düşük bulunmuştur. Se ve GPx düzeylerindeki düşüşler yara oluşumuyla ilgili olup oksidatif strese yanıt oluşmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; Kahramanmaraş ve çevresinde kullanılan vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesinin antiseptik ve antibakteriyel etkisi ve skatrizan özelliğinden dolayı yara iyileşmesinde etkili olabileceği düşüncesiyle bu araştırmayı planlayarak yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık. Görsel olarak yapılan değerlendirme sonucunda vişne çekirdeği yağı ve çörek otu yağı grubunda iyileşme süreleri daha erken olup, mikroskopik değerlendirme sonucu da rejenerasyon oluşumu açısından belirgin farklılık gözlenmiştir. Üstelik çalışmamızda yara oluşumu ile eser element düzeylerinde ki dengesizlik ve buna bağlı olarak gelişen oksidatif stres şiddetinin artışı gözlenmiştir. İleri ki çalışmalarda, Cu/Zn ya da Cu/Se oranlarının hesaplanmasının yara iyileşmesinde önemli biyokimyasal

indikatör olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca, yaptığımız vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesinin yara iyileşmesinde olumlu etkisini görmemize rağmen insanlarda yara tedavisinde kullanımı konusunda güvenilirlik ve etkinlik yapılacak daha geniş çalışmalarla gösterilebilir. Bu çalışmanın yara iyileşmesi konusunda yapılacak çalışmalar için temel teşkil edip; vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknar reçinesinin yara iyileşmesinde kullanılan birçok pahalı ve sentetik ve biyolojik malzemelerin yerini alacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- [1] Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Loeters O. C Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg.* 117: 35-41 (2006).
- [2] Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 122: 3209-3213 (2009).
- [3] Zhong S. P., Zhang Y. Z. ve Lim C.T., " Tissue Scaffolds for Skin Wound Healing and Dermal Reconstruction"" *WIREs Nanomedicine and Nanotechnology* 2:510-520 (2010).
- [4] MacNeil S., "Biomaterials for Tissue Engineering of Skin,," *Materialstoday* 11:26-35 (2008).
- [5] Metcalfe A.D. ve Ferguson M.W.J., "Bioengineering of Skin Using Mechanisms of Regeneration and Repair" *Biomaterials* 28:5100-5113 (2007).
- [6] <http://www.tekplatform.com/basarinin-anahtari/248499-anatomi-2.html>, (2013).
- [7] Arnold, H.L., Odom, R.B., James, W.D., "Andews disease of the skin", *Clinical Dermatology*; 8th ed. *WB Saunders Company*, Philadelphia, 15 (1990).
- [8] Marks, R., Dykes, P., Motley, R., "Clinical sings and procedures in dermatology 1st ed.". *Martin Dunitz Ltd.*, London, 35 (1993).
- [9] Yalçın H. ve Özkalp B. Vücut Hijyeninin Önemi ve Yara Bakımında Yeni Gelismeler. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon, Samsun, 287-308 (2005).
- [10] Mast B.A. Normal wound healing. *Plastic and Reconst. Surgery*;vol:1(5):37-52.
- [11] Witte MB. 1997. Wound healing: general principles of wound healing. *Surg. Clin. N.Am.* 77:509- 518 (2000).
- [12] Barutçu A., Aydın O.E. Wound Care in Anatolia. *EWMA Journal*, Vol 6(1) :16-17 (2006).
- [13] B.George , E.J. Jeffrey, E.A. Christopher. A Brief History of Wound Care *Plast. Reconstr.Surg.*117-130 (2002).
- [14] Baultan A. J. M. The Diabetic Foot. *Diabetologia*; 17:1343-1353 (2004).
- [15] Nursal TZ, Baykal A, Hamaloglu E. Yashılarda Yara İyilesmesi: Fark Var mı? *Geriatric Dergisi*, 2 (1): 29-32 (1999).
- [16] Seraslan G, Altug ME, Kontas T. Kafeik Asid Fenetil Ester'in insizyonel Yara Modelinde Plazma Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Durum ve Nitrik Oksit Seviyesi Üzerine Etkisi. *Türkderm*, 90 2007; 41: 11-14 Erisim: <http://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdid=turkderm&plng=tur&un=TURKDERM18894&look4=> (Erisim Tarihi: 8.12.2007).

- [17] Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J*; 49: 89 – 96 (2000).
- [18] McGraw MK., Jones TR., Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing . *Emerg Med Clin North Am*;25 :1– 22 (2007).
- [19] Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspect of fibrinolysis and inhibition of coagulation . *Dan Med Bul*; 35:1 – 33 (1988).
- [20] Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol*; 43:776 – 780 (1977).
- [21] Pierce GF., Mustoe IA., Altrock BW. Role of platelet – derived growth factor in wound healing . *J Cell biochem*; 45: 319-326 (1991).
- [22] Baum CL., Arpey JC. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol surg*;31:674 – 686 (2005).
- [23] Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care*; 11:205 – 209 (2002).
- [24] Ganz I. Macrophage function . *New Horiz*; 1:23 – 27 (1993).
- [25] Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med*; 17:1265 – 1273 (1998).
- [26] Ramasastry SS . Acute wound. *Clin Plast Surg*; 32: 195 – 208 (2005).
- [27] Broughton G., Janis JE., Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconst Surg*; 117 (7 suppl): 1e – S- 32e – S (2006).
- [28] Li S., Huang NF., Hsu S. Mechanotransduction in endothelial cell migration. *J Cell Biochem*; 96:1110 – 1126 (2005).
- [29] Krizbal IA., Bauer H., Amberger A. Growth factor– induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. *Eur J Cell Biol*; 79:594 – 600 (2000).
- [30] Clark RA. Regulation of fibroblasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci*; 306:42 – 48 (1993).
- [31] Ribatti D., Vacca A., Roncali L. Angiogenesis under normal and pathological conditions. *Haematologica*; 76: 311 – 320 (1991).
- [32] Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*;30: 1019 – 1030 (1998).
- [33] Toy LW. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J. Wound Care*; 14:202-22 (2005).

- [34] Zhang Qx., Magovern CJ., Mack CA. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenetic factör in omentum: mechanizm of the omentum mediated angiogenesis. *J Surg Res*; 67: 147 – 154 (1997).
- [35] Mulder GD., Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. *J. Am Podiatr Med Assoc*; 92: 34 – 37 (2002).
- [36] Gutierrez-Fernandez A, Jahkola T, Prillä E et. al: collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-46), expression in human wounds of different etiologies. *Wound Rep Reg*; 15:47-57 (2007).
- [37] Erdem, C.; “Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi”, Çelebi C., R. (ed.) *TDD Yayınları*, No 1, Ankara, 1-44 (1996).
- [38] Engin, A., “Genel cerrahi; tanı ve tedavi ilkeleri”, *Atlas Kitapçılık*; Ankara, 131-144 (2000).
- [39] Bernstein, E. F., Sullivan, F. J., Mitchel, J.B., “Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing”, *Clinics in Plastic Surgery*, 20 (3): 435-453 (1993).
- [40] Steed, D.L., “Modifying the wound healing response with exogenous growth factors”, *Clinics in Plastic Surgery*, 25: 397-405 (1998).
- [41] Reiser, K. M., “Nonenzymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of wound healing; The effects of aging, diet end modulating agents”, *J. Ger. Dermatol*, 1: 90-99 (1993).
- [42] Barbul, A., Purtill, W. A., “Nutrition in wound healing”, *Clinics Dematology*, 12:133-140 (1994).
- [43] Şener B, Küsmenoğlu S, Mutlugil A, Bingöl F. A study with the seed oil of *Nigella sativa*. *Gazi Ecz Fak Der*, 2: 1-8 (1985).
- [44] David, A. J., “Wound Management: A comprehensive guide to dressing and healing”, *Punitz Publ.*, London, 32-33 (1986).
- [44] Mahfouz M, El-dakhkhny M. Isolation of a crystalline active principle from *Nigella sativa* L. Seeds. *J. Pharmaco. Sci. U.A.R.*1960; 1:1.
- [46] David, J.H., Henri, F., “Cellular, biochemical and clinical aspects of wound healing”, *Surg. Infections*, 3: 23-35 (2000).
- [47] Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? *J Burn Care Res*; 29:363-8 (2008).
- [48] Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*;12:591-9 (2004).

- [49] Bodner L, Dayan D, Pinto Y, Hammel I: Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. *Archs Oral Biol*, 38(1):17-21 (1993).
- [50] Aukhil I: Biology of wound healing. *Periodontol* 2000, 22: 44-50, (2000).
- [51] Walker PS, Donovan JA: Herbal remedies: natural caveats. *Int J Dermatol*, 38(10): 746-748 (1999).
- [52] Sökmen A, Jones BM, Ertürk M: Antimicrobial activity of extracts from the cell cultures of some Turkish medicinal plants. *Phytother Res*, 13(4): 355-357 (1999).
- [53] İlçim A, Diğrak M, Bağcı E: Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. *Tr J of Biology*, 22: 119-125 (1998).
- [54] Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T: Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia *J Ethnopharmacol*, 75(2-3): 95-115 (2001).
- [55] Yılmaz D: Diabetik kobaylarda oluşturulan elektrokoter yaralarında EGF ve lazer'in lipid peroksidasyon üzerine etkileri. *GÜ Dişhek Fak Derg*, 13(1): 11-18 (1996).
- [56] Kaith BS, Kaith NS, Chauhan NS: Anti-inflammatory effect of *Arnebia euchroma* root extract in rats. *J Ethnopharmacol*, 55(1): 77-80 (1996).
- [57] Diğrak M, Alma MH, İlçim A: Antibacterial and antifungal activities of Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, 39(5): 346-350 (2001).
- [58] Hudson FB, Lee MK, Şener B, Erdemoğlu N: Antiviral activities in extracts of Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, 38(3): 171-175 (2000).
- [59] Duffy CF, Power RF: Antioxidant and antimicrobial properties of some Chinese plant extracts. *Int J Antimicrob Agents*, 17(6): 527-529 (2001).
- [60] Shijun B, Lien EJ: Natural products and their derivatives as cancer chemopreventive agents. *Prog Drug Res*, 48: 147-171 (1997).
- [61] Baytop T: Farmakognozi. Cilt I, İstanbul Üniversitesi Yayınları No.3339, Taş Matbaası, İstanbul (1986).
- [62] Iezzoni, A., Cherries. In *The Encyclopedia of Fruits and Nuts*, eds. Jules Janick ve R. E. Paull, Wallingford, Oxfordshire: CABI Publishing., UK., Page: 685-693 (2008).
- [63] Kamel, B.S., Kakuda, Y., Characterization of the Seed Oil and Meal from Apricot, Cherry, Nectarine, Peach and Plum. *JAOCS*, 69, 492-494 (1992).
- [64] Anonim, 2011a. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Vi%C5%9Fne> (04.05.2011).
- [65] Kirakosyan, A., Seymour, E. M., Urcuyo Llanes, D. E., Kaufman, P. B., & Bolling, S. F., Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products. *Food Chemistry*, 115(1), 20–25 (2009).

- [66] Wang, H., Nair, M.G., Strasburg, G.M., Chang, Y.C., Booren, A.M., Gray, J.I., DeWitt, D.L., Antioxidant and anti-inflammatory activities of anthocyanins and their aglycon, cyanidin, from tart cherries. *J. Nat. Prod.* 62, 294–296 (1999).
- [67] Jayaprakasam, B., Vareed, S.K., Olson, L.K., Nair, M.G., Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanins present in fruits. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 28–31 (2005).
- [68] Bak, I., Lekli, I., Juhasz, B., Nagy, N., Varga, E., Varadi, J., Gesztelyi, R., Szabo, G., Szendrei, L., Bacskay, I., Vecsernyes, M., Antal, M., Fesus, L., Boucher, F., de Leiris, J., Tosaki, A., Cardio Protective mechanisms of *Prunus cerasus* (sour cherry) seed extract against ischemia-reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 291, H1329–H1336 (2006).
- [69] Lazos, E.S. Composition and oil characteristics of apricot, peach and cherry kernel. *Grasas Y Aceites*, 42, 127–131 (1991).
- [70] Baudhuin, G. J., Cherry pit flour consisting of finely ground cherry hulls and cherry kernels. United State Patent No: 3821431 (1974).
- [71] Farrohi, F. ve Mehran, M., Oil characteristics of sweet and sour cherry kernels. *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, 52, 520-521 (1975).
- [72] Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International imunopharmacology*: 5;1749-1770 (2005)
- [73] Çağırın Ö, Tıbbi Nebevi, 1. Baskı, Boğaziçi Yayınları, İstanbul (1996).
- [74] Grondel JL, Nouws JF M, Van Muiswinkel W B. The influence of antibiotics on the immun system: immunopharmakokinetic investigations on the primary anti-SRBC response in carp *Cyprinus carpio* L. after oxytetracycline injection. *Journal Fish Diseases*.10: 35–43 (1987).
- [75] Kanter M, Coşkun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, Antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol.* 42:6684-6688 (2005).
- [76] Baytop T. Türkiye’de bitkiler ile tedavi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul: s.189 (1999).
- [77] Türker L, Bayrak A. Çörek Otu (*Nigella sativa* L)'nun Sabit ve Uçucu Yağı Kompozisyonunun Arastırılması. 430: 128-137 (1997).
- [78] Dr. Ahmet Toptaş. Çörekotu Tepeden tırnağa şifa deryası. İstanbul: Gonca Yayınevi, 978 (2008).

- [79] Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. 3. Baskı, Fakülteler kitabevi Barış Yayınları, İzmir, 133 (2002).
- [80] Salemai ML, Hossainb, MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol.* 22:729-740 (2000).
- [81] Nergiz C, Ötles S. Chemical composition of *Nigella sativa* L. Seeds. *Food Chem.* 48:259-261 (1993).
- [82] Bozkuş H.F, Toros Göknaarı (*Abies cilicica carr.*)’nın Türkiye’deki Doğal Yayılış ve Silvikültürel Özellikleri, İ.Ü. Orman Fakültesi, Silvikültür Anabilim Dalı, İstanbul, 1 (1986).
- [83] <http://www.bitkiselkitap.com/sifali-bitkiler/bitkisel-kitap/sifali-bitkiler/koknar-agaci.html> (2013)
- [84] <http://www.saglikbilimi.com/koknar-sakizi/> (2013)
- [85] Akkuş, İ., “Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri”, *Mimoza Yayınevi.*, Konya, 1-77 (1995).
- [86] Hunt, T. K., Pai, P .M., “Basic principles of wound healing”, *The Journal of Trauma*, 30 (12): 122-128 (1990).
- [87] Knighthon, D. R., Halliday, B., Hunt, T.K., “Oxygen as an antibiotic”, *Arc. Surg.*, 121: 191-195 (1986).
- [88] Bergren, C.T., Bodzin, J.H., Cortez, J.A., “Improved survival using oxygen free radical scavengers in the presence of ischemic bowel anastomosis”, *The American Surgeon*, 54: 333-336 (1988).
- [89] Del Maestro, R. F., “An approach to free radicals in medicine and biology”, *Acta Physiol. Scand.*, 492: 153-168 (1980).
- [90] Weiss, S. J., “Oxygen, ischemia and inflammation”, *Acta. Physiol. Scand.*, 548: 9- 37 (1986).
- [91] Treistad, R. L., Lawlet, K. R., Holmes, L. B., “Nonenzymatic Hydroxylations of proline and lysine by reduced oxygen derivatives”, *Nature*, 289: 310-312 (1981).
- [92] White, M. J., Heckler, F. R., “Oxygen free radicals on wound healing”, *Clinics in plastic Surgery*, 17(3): 473-484 (1990).
- [93] Högstrom, H., “Mechanism and prevention of decrease in wound magrin strength”, *Acta. Chir. Scand.*, 539: 5-63 (1987).

- [94] Szentivanyi A, Szentivanyi J: İmmünite, immünolojik inflamasyon ve aşırı duyarlılık hücrel ve moleküler temelleri. Sodeman's Fیزیopatoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara (1991).
- [95] Yüzer H: Ketamin, tiyopental, propofol, etomidat ve intralipidin böbrek iskemisi reperfüzyon hasarına etkileri. Uzmanlık tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş (2008).
- [96] Atlı Y: İntestinal iskemisi reperfüzyon hasarının önlenmesinde alfa lipoik asit ve gersetin'in koruyucu etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş (2009).
- [97] Kavas GÖ: Reaktif oksijen metabolitlerine fizyopatolojik yaklaşım. The Journal of faculty of medicine; 47:579-592 (1994).
- [98] Kurutas EB: Endosulfanın fare eritrosit antioksidan sistemleri ve malondialdehit düzeyleri üzerine etkisi. ÇÜ Tıp Fak. Derg. 26:14-19 (2001).
- [99] Gülcü, E., Romatoid Artrit Hastalarında Antioksidan Enzim Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki. Tıpta Uzmanlık Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Van. 154s (2010).
- [100] Knapen, M.F.C., Zusterzeel, P.L.M., Peters, W.H.M., Steegers, E.A.P., Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. ;82: 171-184 (1999).
- [101] Hall, L., Williams, K., Perry, A.C.F., Frayne, J., Jury, J.A., The majority of human glutathione peroxidase type 5 (GPx5) transcripts are incorrectly spliced : implications for the role of GPx5 in the male reproductive tract. Biochem J.;333:5-9 (1998).
- [102] Halliwell, B., Cellular stress and protection mechanisms. Biochem Soc Transac 24: 1023-7 (1996).
- [103] Galhardi CM, Diniz YS, FAine LA, Rodriguez HG, Burneiko RC, Ribas BO, Novelli EL. Toxicity of copper intake: lipid profile oxidative stress and susceptibility of renal dysfunction, Food Chem Toxicol, 42, 2053-2060 (2004).
- [104] Turnlund JR. Human whole body copper metabolism, Am J Clin Nutr, 67(suppl), 960S-964S (1998).
- [105] Dunn MA, Green MH, Leach RM Jr.. Kinetics of copper metabolism in rats: a compartmental model, Am J Physiol, 261, 115-125 (1991).
- [106] Goode CA, Dinh CT, Linder MC. Mechanism of copper transport and delivery in mammals: review and recent findings, Adv Exp Med Biol, 258, 131-144 (1989).

- [107] Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology, *Am J Clin Nutr*, 63(suppl), 797S–811S (1996).
- [108] Araya M, Olivares M, Pizarro F, Gonz´alez M, Speisky H, Uauy R. Copper exposure and potential biomarkers of copper metabolism, *BioMetals*, 16, 199–204 (2003).
- [109] Garrick MD, N´uñez MT, Olivares M, Haris ED. Parallels and contrasts between iron and copper metabolism, *BioMetals* 16, 1–8 (2003).
- [110] Arredondo M ve Nunez MT. Iron and Copper metabolism, *Mol Asp Of Med*, 26, 313-327 (2005).
- [111] Prasad AS. Zinc: an overview, *Nutrition*, 11:93-99 (1995).
- [112] Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins, *Biochemistry*, 29, 5647–5659 (1990).
- [113] Berg JM and Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc, *Science*, 271, 1081–1085 (1996).
- [114] Lansdown AB, Path FRC, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: Theroetical, experimental, and clinical aspects, *Wound Rep Reg*, 14, 2-16 (2007).
- [115] Lansdown AB. Zinc in the healing wound, *Lancet*, 347, 706-707 (1996).
- [116] Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds, *J Anat*, 195, 375-386 (1999).
- [117] MacKay DJ and Miller AL. Nutritional support for wound healing, *Altern Med Rev*, 8, 4, 359-377 (2003).
- [118] Tunç M.,. Biyolojik Sıvılarda Bazı Eser Elementlerin Tayini ve Metot Geliştirme. Yüksek Lisans Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Kimya Anabilim Dalı. Analitik Kimya Programı. İstanbul. 12, 13s (2006).
- [119] Lowry OH, Rosenbrough NJ, Far AL, Randall RJ, et al. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265-275 (1951).
- [120] Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 95: 351-358 (1979).
- [121] Fridovich I: Superoxide dismutase. **Adv Enzymol**. 4: 35-97 (1974).
- [122] Beutler E: Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd edition, Grune and Stratton Inc New York; (1984).
- [123] Beutler E: Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd edition, Grune and Stratton Inc New York; (1975).

- [124] Kapan M: Yara iyileşmesinde lokal fenitoin (%1) ve üre (%10) uygulamasının etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara (2006).
- [125] Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH: Wound Healing. The effects of topical antimicrobial agents. **Arch Dermatol**; 115:1311-1314 (1979).
- [126] Ramasastry SS: Chronic problem wounds, *Clinic Plastic Surgery*, 25: 367-396, (1998).
- [127] Erbil Y: Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi. (Ed: Kalaycı) G.Nobel Tıp Kitapevleri. Ankara:51-60 (2002).
- [128] Kaya E: Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi. Ed: Bilgel H. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul:169-191 (2007).
- [129] Engin A: Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi El Kitabı. (Ed: Sayek İ). Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara, 135-140 (2009).
- [130] Keleş M: Düşük enerji seviyeli lazerin ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve deneysel incelenmesi. Doktora Programı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ankara (2006).
- [131] Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü: Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Çukurova üniversitesi (1994).
- [132] Zergenoğlu S: Doku tamiri, rejenerasyon, iyileşme ve fibrozis. Temel Patoloji. (Ed: Kuzey GM). 63-73 (2007).
- [133] Ertoy D: Yara iyileşmesinin histopatolojisi. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi. (Ed: Erdem C. Çelebi CR). Ankara (1996).
- [134] Opinion on Liquidambar spp. Balsam Extracts and Oils (Storax). Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumer SSCP/0872/05 (March 2005).
- [135] Kurt Y: Bombesin ve hiperborik oksijenin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. İstanbul (2001).
- [136] Engin A. Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi Cilt 1. (Ed: Sayek İ). Güneş Kitapevi, Ankara:266-277 (1996).
- [137] Robbins KC: Temel Patoloji(Basic Patology) Fifth edition. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul:47-60 (1992).
- [138] Zubel DD, Hunt TK, Mueller RV, Goodsan WH: Wound healing. Ed: Doherty GM, Way LW. Current Surgical Diagnosis & Treatment. Lange Medical Books.86-99 (2002).

- [139] Erbil Y: Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi Cilt 1. (Ed: Kalaycı G). Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara:51-60 (2002).
- [140] Gençcelep M, Aslan L, Yüksel H, Karasu A, Bakır B: otolog fibrin yapıştırıcının açık yara tedavisinde iyileşme üzerine etkisi: deneysel çalışma. **YYÜ. Vet. Fak. Derg.** 12(1-2)/101-104 (2001).
- [141] Franz MG: Yara iyileşmesi komplikasyonları. Cerrahide Komplikasyonlar. Güneş Tıp Kitapevi. Ankara 102-103 (2008).
- [142] Emami-Razavi SH, Esmaeilli N, Forouzannia SK et. al: Effect of bentonite on skin wound healing: Experimental study in the rat model. **Acta Medica Iranica;** 44(4):235-240 (2006).
- [143] Yıldırım İ: Somotostatin ve hiperborik oksijenin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. İstanbul (2000).
- [144] Gutierrez-Fernandez A, Jahkola T, Prillä E et. al: collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-46), expression in human wounds of different etiologies. **Wound Rep Reg;** 15:47-57 (2007).
- [145] Pekcici SF: Kobaylarda vitamin C ve vitamin E uygulamalarının yara iyileşmesi ve doku mineral madde düzeyleri üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi. Konya (2007).
- [146] Rohrich RJ, Robinson RJ “Wound healing”, **Selected Readings in Plastic Surgery.** Vol 9, Number 3 (1999).
- [147] Kabayel DD, Kokino S, Özdemir F: Lineer polikromatik polarize ışınlar ve tıp alanlarında kullanımı. **Türk Ortapedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi** 6(1-2)/71-74 (2007).
- [148] Üzer N: Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcimin kullanımının etkilerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi. İstanbul (2007).
- [149] Koçan D, Polat G: Propolis ve anti mikrobiyal etkisi. Türkiye 9. Gıda Kongresi Bolu (2006).
- [150] İşleroğlu H, Yıldırım Z, Yıldırım M: Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu **GOÜ Ziraat Fakültesi Dergisi;** 22(2):23-30 (2005).
- [151] Tunalier Z, Öztürk N, Koşar M, Başer KHC, Duman H, Kırımer N: Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Eskişehir (2002).
- [152] Selçuk CT, Durgun M, Tekin R, Yolbaş I, Bozkurt M, Akçay C, Alabalk U, Başaral MK. *J Burn Care Res* (2013 Jun 28).

- [153] Tumen I, Akkol EK, Süntar I, Keleş H. Wound repair and anti-inflammatory potential of essential oils from cones of Pinaceae: preclinical experimental research in animal models. *J Ethnopharmacol.* 2011 Oct 11;137(3):1215-20. doi: 10.1016/j.jep.2011.07.046. Epub (2011 Jul 26).
- [154] Altuğ ME, Konaş T, Serarslan G: Kafeik asid fenetil esterinin insizyonel yara modelinde plazma lipid peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrikoksit seviyesi üzerine etkisi. **Türkderm**: 41/11-14 (2007).
- [155] Ferko B, Fürnschli E, Varauer K et. al: Reepithelization of experimental scalds effected by topically applied superoxide dismutase: Controlled animal studies. **Wound Rep Reg**; 10:366-371 (2002).
- [156] Emami-Razavi SH, Esmaeilli N, Forouzannia SK et. al: Effect of bentonite on skin wound healing: Experimental study in the rat model. **Acta Medica Iranica**; 44(4):235-240 (2006).
- [157] Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH: Wound Healing. The effects of topical antimicrobial agents. **Arch Dermatol**; 115:1311-1314 (1979).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Meltem GÜNGÖR
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 14.06.2013 Göksun/Kahramanmaraş
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 505 617 30 21
e-posta : meltemgngr@hotmail.com.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Tıbbi Biyokimya	2013
Lisans	G.Ü./ Biyoloji Öğretmenliği	2011
Lise	Kahramanmaraş A.Ö.L.	2006

Yabancı Dil

İngilizce
Almanca

Yayınlar ve Sunumlar

1. Ozturk P, Arican O, Kurutas EB, Karakas T, Gungor M. Local oxidative stress in interdigital tinea pedis. J Dermatol. 2013 Feb;40(2):114-7. doi: 10.1111/1346-8138.12043. Epub 2012 Dec 6.
2. Meltem GÜNGÖR, Ergül BELGE KURUTAŞ, Perihan ÖZTÜRK, Sevgi BAKARİŞ, Özer ARICAN Deri Melanomlarında Apoptozis ve Oksidatif Stres'in Rolü - *The Role Of Apoptosis And Oxidative Stress In Melanoma Of The Skin* KSÜ Tıp Fak. Der. 2010;(7)2:67-74
3. “Akne Vulgaris’li Hastalarda Sistemik İsoetretinoin Tedavisinin Oksidatif/Nitrozatif Stres Ve Eser Elementler Üzerine Etkisi” 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi 09-13 Ekim 2012
4. “Stabil Böbrek Transplantasyonunda Oksidatif Durum”, 23. Ulusal Biyokimya Kongresi, 29 Kasım-2 Aralık, Turk J Biochem, 2011; 36 (S)
5. “Kızılırmak Nehri, Devres Çayı’nda Yaşayan *Alburnoides bipunctatus*(Bloch,1782)’un Biyoekolojik Özellikleri Üzerine Bir Çalışma”, 2. Öğrenci Ekoloji ve Çevre Kongresi, 23-25 Eylül 2010
6. “Ekolojik Binalar” 17. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, 14-17 Temmuz 2010

Hobiler

Doğa bilimleri, Tasarım