

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

***OLEA EUROPAEA L.* EKSTRESİNİN RATLARDA  
OLUŞTURULAN DENEYSEL YANIK MODELİNDE  
EPİTELİZASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Şevket DOĞAN**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yar. Doç. Dr. Ragıp ÖZDEMİR**

**“Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi  
tarafından 2747-TU-11 proje no.su ile desteklenmiştir”**

**ISPARTA-2011**

## ÖNSÖZ

Plastik cerrahi eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Bu çalışmada, deneysel kısmında desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, bitki ekstrelerini sağladığımız Kale Naturel Bitkisel Ürün Gıda Kozmetik ve Tarım Ürünleri Dış Ticaret ve Sanayi Limited Şirketi'ne teşekkür ederim. Ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca desteğini gördüm aileme teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmayı destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkür ederim.

**Dr. Şevket DOĞAN**

**Kasım 2011, ISPARTA**

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>ÖNSÖZ</b> .....   | <b>ii</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....   | <b>iii</b>  |
| <b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....                                 | <b>v</b>    |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....   | <b>vi</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....   | <b>vii</b>  |
| <b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....   | <b>viii</b> |
| <b>1. GİRİŞ</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİ</b> .....  | <b>4</b>    |
| 2.1. Yara İyileşmesi.....  | 4           |
| 2.1.1. İnflamatuar Aşama.....  | 4           |
| 2.1.2. Proliferatif Aşama .....                                      | 7           |
| 2.1.2.1. Fibroplazi .....  | 7           |
| 2.1.2.2. Granülasyon .....   | 8           |
| 2.1.2.3. Kontraksiyon .....  | 8           |
| 2.1.2.4. Epitelizasyon .....   | 8           |
| 2.1.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması .....                           | 10          |
| 2.2. Yanık.....  | 11          |
| 2.2.1. Derinin Anatomisi ve Görevleri.....                           | 11          |
| 2.2.2. Yanık Epidemiyolojisi .....                                   | 12          |
| 2.2.3. Yanık Etiyolojisi .....                                       | 15          |
| 2.2.4. Yanık Patofizyolojisi.....                                    | 16          |
| 2.2.4.1. Lokal Değişiklikler .....                                   | 16          |
| 2.2.4.1.1. Yanık Derinliği.....                                      | 17          |
| 2.2.4.2. Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu (SIRS) .....            | 19          |
| 2.3. <i>Olea europaea L.</i> .....                                   | 20          |
| 2.3.1. <i>Olea europaea L.</i> Bitkisinin Kimyasal Bileşenleri ..... | 22          |
| <b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....                                    | <b>26</b>   |
| 3.1. <i>Olea Europaea L.</i> Ekstresinin Hazırlanması.....           | 26          |
| 3.2. Deneysel Hayvan Çalışmalarının Dizaynı .....                    | 27          |
| 3.2.1. Yanık Yarasının Oluşturulması.....                            | 27          |
| 3.2.2. Çalışma.....  | 28          |
| 3.2.2.1. Gruplar .....   | 29          |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.2.3. Histopatolojik Kesitlerin Değerlendirilmesi .....                  | 30        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>   | <b>31</b> |
| 4.1. Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi.....                     | 31        |
| 4.2. Grupların Değerlendirilmesi .....                                    | 39        |
| 4.2.1. OE Grubu .....   | 39        |
| 4.2.2. AG Grubu.....  | 40        |
| 4.2.3. ZY Grubu .....   | 41        |
| 4.2.4. SF Grubu .....   | 42        |
| 4.2.5. OE ve AG Gruplarının Karşılaştırılması.....                        | 43        |
| 4.2.6. OE ve ZY Gruplarının Karşılaştırılması .....                       | 44        |
| 4.2.7. OE ve SF Gruplarının Karşılaştırılması .....                       | 45        |
| 4.2.8. AG ve ZY Gruplarının Karşılaştırılması.....                        | 46        |
| 4.2.9. AG ve SF Gruplarının Karşılaştırılması.....                        | 47        |
| 4. 2.10. ZY ve SF Gruplarının Karşılaştırılması .....                     | 48        |
| 4. 2.11. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 3. Gündeki Karşılaştırılması .....  | 50        |
| 4. 2.12. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 7. Gündeki Karşılaştırılması .....  | 51        |
| 4. 2.13. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 14. Gündeki Karşılaştırılması ..... | 52        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>6. SONUÇ.....</b>  | <b>61</b> |
| <b>ÖZET.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>  | <b>64</b> |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- FGF-2** : Fibroblast Büyüme Faktörü 2
- PDGF** : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
- KGF** : Keratinosit Büyüme Faktörü
- EGF** : Epidermal Büyüme Faktörü
- TGF- $\beta$**  : Transforming Büyüme Faktörü- $\beta$
- TNF- $\alpha$**  : Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
- G-CSF** : Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör
- GM-CSF** : Granülosit- Makrofaj Koloni-Uyarıcı Faktör
- IFN- $\alpha$**  : İnterferon- $\alpha$
- IL-1** : İnterlökin-1
- IL-4** : İnterlökin-4
- IL-8** : İnterlökin-8
- eNOS** : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
- iNOS** : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
- MMP-1** : Matrix Metalloproteinaz-1
- BHT** : Butillenmiş hidroksitoluen
- ACCP** : American College of Chest Physicians
- SCCM** : Society of Critical Care Medicine
- HE** : Hematoksilen Eozin
- MT** : Masson Trikrom
- NF- $\kappa$ B** : Nükleer Faktör- $\kappa$ B
- STAT-3** : Signal Transducer and Activator Transcription-3
- HPLC** : High performance liquid chromatography

## TABLOLAR DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik aktif moleküller .....   | 6  |
| <b>Tablo 2.</b> Epitelizasyonda etkili matriks proteinleri .....  | 10 |
| <b>Tablo 3.</b> Yanık etiyojisi .....   | 15 |
| <b>Tablo 4.</b> Tam kat yanık oluşması için gereken süre .....  | 16 |
| <b>Tablo 5.</b> Amerika Birleşik Devletleri'nde yanık derinliği kategorileri .....  | 18 |
| <b>Tablo 6.</b> <i>Olea europaea L.</i> Ekstresi içerisinde bulunan kimyasal bileşenler .....   | 24 |
| <b>Tablo 7.</b> <i>Olea europaea L.</i> Ekstresi'nin farmakolojik etkileri .....  | 25 |
| <b>Tablo 8.</b> Histopatolojik parametrelerin skorlanması .....   | 31 |
| <b>Tablo 9.</b> Üçüncü gün histopatolojik parametrelerin skorlanması.....   | 36 |
| <b>Tablo 10.</b> Yedinci gün histopatolojik parametrelerin skorlanması .....  | 37 |
| <b>Tablo 11.</b> Ondördüncü gün histopatolojik parametrelerin skorlanması .....   | 38 |
| <b>Tablo 12.</b> İkinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması 43  |    |
| <b>Tablo 13.</b> İkinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin 14. Güne kadar gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması ..... | 49 |
| <b>Tablo 14.</b> İkinci derece yanık oluşturulan grupların günlere göre p değerlerinin karşılaştırılması .....  | 53 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> Derinin anatomisi.....   | 11 |
| <b>Şekil 2.</b> Dokuzlar kuralı.....   | 13 |
| <b>Şekil 3.</b> Lund & Browder şeması. Bu şema; kişinin yaşı üzerinden her vücut bölgesi esas alındığı için daha kesin yanık TVYA hesaplaması sağlar. ....             | 14 |
| <b>Şekil 4.</b> <i>Olea europaea L.</i> Ekstresi içindeki Oleuropein bileşiğinin yapısı.....   | 22 |
| <b>Şekil 5.</b> <i>Olea europaea L.</i> Ekstresi' nin HPLC kromatogramı.....   | 23 |
| <b>Şekil 6.</b> Grup OE'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....  | 39 |
| <b>Şekil 7.</b> Grup AG'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....  | 40 |
| <b>Şekil 8.</b> Grup ZY'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....  | 41 |
| <b>Şekil 9.</b> Grup SF'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....  | 42 |
| <b>Şekil 10.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE ve AG gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 43 |
| <b>Şekil 11.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE ve ZY gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 44 |
| <b>Şekil 12.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 45 |
| <b>Şekil 13.</b> İkinci derece yanık oluşturulan AG ve ZY gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 46 |
| <b>Şekil 14.</b> İkinci derece yanık oluşturulan AG ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 47 |
| <b>Şekil 15.</b> İkinci derece yanık oluşturulan ZY ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ..... | 48 |
| <b>Şekil 16.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....      | 50 |
| <b>Şekil 17.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....      | 51 |
| <b>Şekil 18.</b> İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....     | 52 |

**RESİMLER DİZİNİ**

|  |    |
|--|----|
| <b>Resim 1.</b> <i>Olea europeae L.</i> bitkisinin genel görüntüleri.....                              | 21 |
| <b>Resim 2.</b> <i>Olea europeae L.</i> bitkisinin yaprak ve çiçeklerinin görüntüleri.....             | 22 |
| <b>Resim 3.</b> Deneysel yanık modeli oluşturma ve ekstre uygulama resimleri.....                      | 28 |
| <b>Resim 4.</b> Üçüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....     | 32 |
| <b>Resim 5.</b> Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....    | 33 |
| <b>Resim 6.</b> Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri..... | 34 |
| <b>Resim 7.</b> Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan gruplarda kollajenizasyon gelişimi.....   | 35 |

## 1. GİRİŞ

Deri, vücudun en geniş ve en önemli organlarından birisidir. Derinin görevleri; vücut sıcaklığının ayarlanması, sıvı elektrolit dengesi, vitamin D sentezi, fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı vücudun korunmasıdır. Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda bu görevler yerine getirilemez (1,2).

Tıbbın sadece birkaç alanında, acil medikal ve cerrahi tedavinin birlikte uygulanma zorunluluğu bulunmaktadır. Yanık tedavisi de, bu uygulama alanlarının başında gelmektedir. Yanık, her iki cinsten hem çok genç, hem de çok yaşlı bireyleri etkilemektedir (3). Hastaların tedavisinde multi-disipliner yaklaşım gerekmektedir. Yanık yaralanması ile başlayan ve yanık şiddetine göre aylar sürebilecek tedavi sürecinde, genel cerrahi, yoğun bakım, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve psikiyatri gibi birçok bilim dalının ortak çabasını gerektirmektedir (4).

Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. İnsanoğlu, ilk çağlarda hastalıkları iyileştirebilmek için tabiata ve hayvanlara, özellikle de bitkilere yönelmiştir. Sınama yanılma yöntemi ile bazen etkili ilaçlar bulunup onlardan yararlanılmıştır. Afyon bitkisinden saflaştırılmış olan morfin, kodein gibi ilaçlarla, digoksin ve digitoksin gibi kalp glikozitleri de halkın ilaç olarak kullandığı bitkilerden elde edilmiştir.

Zeytin ağacı, *Olea europeae* (Oeaceae ailesi) Akdeniz bölgesinde bilinen en eski ağaçlardan birisidir. En iyi 30°- 45° paralelleri arasında yetişir. Dünya zeytinyağı üretiminin %95'i Akdeniz ülkelerinden karşılır (5). Ağaç 5-15 metre boylarındadır ve 2000 yıla kadar yaşayabilir. Bu ağaçlar dört mevsim yeşil kalırlar ve yoğun ve uçlara doğru kayışimsı hal alan dallardan ve bu dallarda karşılıklı düzenlenmiş yapraklardan oluşur (6). Yaprakları oval, mızrak şeklinde veya nadiren kalp şeklinde, kenarları bütün ve hafif geri kıvrık, üst kısmı açık yeşil, alt kısmı grimsi veya gümüş renkte 3-5 cm uzunluğunda 1-1.5 cm enindedir. Çiçekleri yaprak sapının dibinden çıkar ve 3-7 tanesi bir arada ve salkım şeklindedir. Çiçeklerin taç yaprakları dört parçalı olup gerisi boru şeklinde ve beyaz renktedir. Meyveleri etli, yuvarlak, 1-3.5 cm büyüklüğünde ve önce yeşil sonra kırmızımsı ve nihayet olgunlaşınca siyah

renk alır. Ağaç yetiştirilmesinde ağaç seçilirken büyük meyveli olması ve /veya yüksek yağ içeriği göz önüne alınır. Ticari yağlar *Olea europae* (olive, zeytoon, zeytin) türlerine aittir. *Olea europaea* günümüzde kozmetik sanayinde, ilaç yapımında, yiyecek olarak ve kereste olarak kullanılmaktadır (7).

Birçok ülkeyi içeren geniş epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz bölgesinde ölüm oranlarının önemli miktarda düşük olduğunu göstermiştir (8). Bu düşüş esas olarak kardiovasküler hastalıklar ve kanser ölümlerindeki düşüklükten kaynaklanmaktadır (5). Akdeniz diyeti, bol meyva ve sebze, tahıl ve zeytin ürünlerinden kaynaklanmaktadır (8,9). Lyon Heart Study geniş randomize bir klinik çalışmada 4 yıllık bir takipte Akdeniz diyeti ile total ölüm oranlarında %56 ve kanser riskinde de %61 azalma tespit etmişler (8). Yine benzer olarak zengin meyve ve sebze içeren ancak zeytin ve zeytin ürünlerinden yoksun diğer dietlerin eşit koruyuculuğa sahip olmadığı bulunmuştur (8). Akdeniz ülkeleri ile Amerikan halkı arasında zeytinyağı tüketimini karşılaştıran bir çalışmada da Akdeniz ülkelerinde 20 kat fazla tüketildiği ve kanser riskinde enazından yarı yarıya azaldığı bulunmuştur (8). Zeytinyağının kansere karşı koruyuculuğunu belirten daha direkt bir kanıt ta Filik ve Özyılkan tarafından yayınlanmıştır (8).

Zeytin yaprakları eski Mısır'da mumyalama işleminde ve ateşli hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmıştır (9). Ayrıca hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde, hiperglisemide, antiseptik olarak ve diüretik olarak uzun yıllar kullanmışlardır (9). Türkiye'de diabetes tedavisinde bitkisel çay olarak halen kullanılmaktadır (9). Ekstrakt pudra olarak da kozmetikte ve ilaç yapımında kullanılmaktadır (10). Potansiyel olarak aktif içerik sekoiridoid oleuropein'dir. Kuru yapraklardan %6-9 oranında elde edilebilmektedir (10). Bu fenolik bileşik ekstrenin acı tat ve aromasından sorumludur (11).

Akdeniz iklimi yüksek sıcaklık ve yoğun ultraviolet B (UVB) radyasyonu ile karakterizedir ve bundan dolayı da maruz kalan dokularda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilir (9). Budiyanto ve ark. 2000 yılında zeytinyağının topikal uygulamasını UVB'nin indüklediği karsinogenezi önlediğini ortaya koyan bir çalışma yapmışlardır (9). Sonrasında Perugini ve ark. 2008'de oleuropein'in topikal uygulamasının irradiasyon kaynaklı eritemin azaldığını tespit etmişlerdir (9).

Sumiyoshi ve Kimura 2010 da zeytin yaprağı ekstresinin ve asıl etkin içeriği olan oleuropein ratlarda UVB ile irradie edilmiş cilt hasarını azalttığını yayınlamıştır (9,12).

Yapılan araştırmalarla bu bitkinin genel farmakolojik özellikleri şöyle sıralanabilir: yara iyileştirici, antiinflamatuvar, cilt koruyucu, antinosiseptif, antioksidan, antidiabetik ve hipoglisemik, antihipertansif, antiaterojenik, antiaterosklerotik, kardiotoksisiteyi önleyici, hipolipidemik, antiviral, antibakteriel, antifungal, antimelanotik, nöroprotektif, vasorelaksan, antiagregan, antitümöral, immunitiyi artırıcı olarak sıralanabilmektedir (5,6,8,9,10,11,12,13,15-36).

Bu alışmamızda ülkemizde ampirik olarak bir çok kullanım alanı bulunan zeytin yaprağı ekstresinin 2. derece yanık oluşturulan rat modelinde epitelizasyon ve yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi karmaşık ancak organize hücresel ve biyokimyasal olaylardan oluşan bir süreçtir (37). Bu süreç birbirinin üstüne binen ancak birbirinden ayrılabilen üç aşamadan oluşmaktadır:

- İnflamasyon (Hemostaz),
- Proliferasyon (Granülasyon dokusunun formasyonu, anjiogenez),
- Yeniden şekillendirme (Skar formasyonu, remodeling) (38,39).

#### 2.1.1. İnflamatuar Aşama

Doku yaralanmasını takiben derhal başlar. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, devitalize olmuş dokuların ortamdaki uzaklaştırılması ve invaziv enfeksiyonların önlenmesidir (38). İlk olarak hemostaz gerçekleşir. Travma alanında kesilen damarlarda vazokonstriksiyon oluşur, subendotelden tromboplastik doku ürünleri açığa çıkar. Trombosit agregasyonu oluşur, bu da hemostatik pıhtıyı oluşturur ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu başlamış olur. Bunun sonucunda intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon yolları aktive olarak fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan protrombin ve trombin salınımı gerçekleşir (39).

Trombin oluştuğundan sonra trombositler degranüle olarak vazokonstriktörler, inflammatuar hücreler için potent kemoreaktanlar, lokal fibroblastlar ve endotel hücreler için aktivasyon faktörlerini salgırlar (39). Trombositlerin adezivitesi integrin reseptörleri ile sağlanır (40).

Hemostazdan sonra lokal damarlar koagülasyon ve kompleman kaskatlarının etkisiyle dilate olur. Bradikinin güçlü vazodilatasyon ve vasküler permabilite artışı etkisini koagülasyon kaskadındaki Hageman faktörünü aktive ederek sağlar (39). Kompleman kaskadında oluşan C3a ve C5a anafatoksinleri damar permeabilitesini artırarak nötrofil ve makrofajların yaraya ulaşmasını sağlar. Ayrıca kompleman komponentleri mast hücrelerinden lökotrien C4 ve D4, histamin salınımını uyarır.

Lokal endotelial hücrelerin arasındaki bağlantılar açılarak inflamatuvar hücrelerin yaraya göç etmesi sağlanır (39). Ardından nötrofiller yara alanına gelirler ve ölü hücreleri, yabancı cisimleri, bakterileri temizlerler. Kompleman parçalarının aktivasyonu ile oluşan opsonizasyonla bakterileri öldürürler. Nötrofillerin, kutanöz yara iyileşmesi sırasında enfeksiyonu azaltmalarına karşılık, yoklukları yara iyileşmesinin bütünsel ilerlemesini durdurmaz (38).

Yaralanmanın 2-3. gününde yarada monosit hakimiyeti görülür. Dolaşımdaki monositler yaraya infiltre olurlar (39). Monositler makrofajlara dönüşüp lokal doku makrofajlarıyla doku onarımında beraber çalışırlar. Makrofajlar sadece fagositoz yapmaz ayrıca birçok büyüme faktörü salınımı yapar. Bu 20'den fazla sitokin ve büyüme faktörü endotelial hücreleri, fibroblastları ve keratinositleri aktive ederek yarada onarımı başlatır (40,41). Nötrofillerin tersine monosit/makrofajların yokluğunun, iyileşmekte olan yaralar için çok kötü sonuçları vardır. Monositlerin ve makrofajların yarada az olması; zayıf debridman, geçikmiş fibroblast proliferasyonu, yetersiz anjiogenez ile sonuçlanır (42).

Lenfositler, yaralanma bölgesine en son giren hücrelerdir ve yaralanma bölgesine 5 ile 7 gün sonra girerler. Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, sitümülator CD4 ve inhibitör CD8 hücre popülasyonlarının yara iyileşmesinin ileriki proliferatif aşamasını kolaylaştırdıkları öne sürülmektedir (43).

**Tablo 1.** Yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik aktif moleküller (60).

| Ad   | Kısaltma      | Kaynak  | Tanım   |
|--|---------------|---|---|
| Vasküler endotelial büyüme faktörü         | VEGF          | Endotelial hücreler   | Anjiogenezi artırır.  |
| Fibroblast büyüme faktörü 2                | FGF-2         | Makrofajlar, mast hücreleri, endotelial hücreler, T lenfositler                             | Anjiogenezi artırır. Endotelial hücre göç ve büyümesini uyarır. Keratinosit ve fibroblast göç ve proliferasyonu yoluyla epitelizasyonu artırır.   |
| Platelet kaynaklı büyüme faktörü           | PDGF          | Plateletler, makrofajlar, endotelial hücreler   | Proteoglikan ve kollajen sentezini artırır. Makrofaj ve fibroblastları toplar.  |
| Keratinosit büyüme faktörü                 | KGF           | Fibroblastlar   | Keratinosit büyüme ve matürasyonu kontrol eder. Diğer büyüme faktörlerinin epitelial salgılanmasını artırır.  |
| Epidermal büyüme faktörü                   | EGF           | Plateletler, makrofajlar  | Matriks yeniden düzenlenmesi için fibroblastların kollajenaz salgılanmasını uyarır.   |
| Transforming büyüme faktörü- $\beta$       | TGF- $\beta$  | Plateletler, makrofajlar, T ve B hücreler, hepatositler, timositler, plasenta               | Anjiogenezi artırır. Kemoatraktan gradyant oluşturur, adezyon molekül ekspresyonunu indükler ve lökosit ve fibroblast göçünü uyaran proinflamatuvar molekülleri artırır. Proteaz aktivesini inhibe ederek ve kollajen ve proteoglikan sentezini artırarak hücre dışı matriks sentezini artırır. |
| Tümör nekrozis faktör- $\alpha$            | TNF- $\alpha$ | Makrofajlar, T ve B hücreler, doğal öldürücü(NK) hücreler                                   | Yaralardaki kollajen sentezini artırır. Polimorfonükleer(PMN) lökosit marjinasyon ve sitotoksitesini düzenler.  |
| Granülosit koloni-uyarıcı faktör           | G-CSF         | Stromal hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler, lenfositler                           | Granülosit proliferasyonu, yaşaması, matürasyonu ve aktivasyonu uyarır. Granülopoezi artırır.   |
| Granülosit-makrofaj koloni- uyarıcı faktör | GM-CSF        | Makrofajlar, stromal hücreler, fibroblastlar endotelial hücreler, lenfositler               | Granülosit proliferasyonu, yaşaması, matürasyonu ve aktivasyonu uyarır. Granülopoezi artırır.   |
| İnterferon- $\alpha$                       | IFN- $\alpha$ | Makrofajlar, T ve B hücreler, fibroblastlar, epitelial hücreler                             | Makrofajları aktive eder; fibroblast proliferasyonunu azaltır.  |
| İnterlökin-1                               | IL-1          | Makrofajlar, keratinositler, endotelial hücreler, lenfositler, fibroblastlar, osteoblastlar | Proinflamatuvar peptittir. PMN lökositlerin fibroblastların ve keratinositlerin kemotaksisini artırır.  |
| İnterlökin-4                               | IL-4          | T hücreler, bazofiller, mast hücreleri, kemil iliği stromal hücreleri                       | Fibroblast proliferasyonunu aktive eder. Kollajen ve proteoglikan sentezini artırır.  |
| İnterlökin-8                               | IL-8          | Monositler, nötrofiller, endotelial hücreler, keratinositler, T hücreleri                   | PMN lökositleri ve makrofajları kemotaksise başlamak üzere aktive eder Keratinositlerin marjinasyon ve matürasyonunu artırır.   |
| Endotelial nitrik oksit sentaz             | eNOS          | Endotelial hücreler, nöronlar   | Sentez sonrası çok sayıda etkisi olan endotelial hücrelerdeki nitrik oksit sentezini sağlar.  |
| İndüklenebilir nitrik oksit sentaz         | iNOS          | Nötrofiller, endotelial hücreler  | Makrofajlar ve bazal hücrelerin nitrik oksit sentezi; sentez sonrası çok sayıda etkisine aracılık yapar.  |

### **2.1.2. Proliferatif Aşama**

Genellikle yaralanmayı takip eden 4-21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Bununla birlikte, yara iyileşmesinin aşamaları zamanla ilerleyerek devam eder (38).

#### **2.1.2.1. Fibroplazi**

Fibröz bir protein olan kollajen fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matriksi oluşturmak için sentezlenir. Yalnızca sentez değil, iyileşmiş yaraya bütünlük ve güç kazandıran kollajen ve diğer matriks proteinlerinin çapraz bağlanması ve depolanmasına da neden olur (45). Bu aşama fibrin-platelet geçici matriksin degradasyonu ile başlar. Makrofaj ve ekstrasellüler matriks büyüme hormonları salgılayarak fibroblast aktivasyonunu stimüle eder. Fibroblastlarda protein sentezi artarak hücre bölünmesine hazırlık başlar. Fibroblast proliferasyonu ile birlikte enfekte olmayan yaralarda fibroblastlar 3-5. günde yarada predominant hücre haline gelirler. Fibroblastlar hücre bölünmesi ve proliferasyonun ardından ekstrasellüler matriks ürünlerini sentezler ve salgılar. İlk fibrin matriks geçici matriksle fibroblast migrasyonunu sağlayan fibronektin ve hyaluronan ile yer değiştirir. Ekstrasellüler matriksin depolanması fibroblastların kontrolündedir, birtakım büyüme faktörleri ve hücreler arası etkileşimler bu kontrol mekanizmasında etkilidir (39).

İntegrinler yara iyileşmesi sırasında hücre fonksiyonları regüle eder. Transmembran reseptörlerdir ve ekstrasellüler, membran ve intraselüler protein kısımları vardır. İntegrinlere; büyüme faktörleri, kollajen, elastin ve diğer hücrelere bağlanır (46).

Fibronektin ve glikozaminoglikan hyaluronik asit, ilk matriksi oluşturur. Hyaluronik asit hücre migrasyonunu sağlar. Fibronektin, laminin ve tenaskin hücre bağlanması ve migrasyonunda rol alır. Fibroblastlar yaraya geldiğinde hyaluronidaz enzimiyle önceki hyaluronik asitten zengin matriksi parçalar, fibronektin ve glikozaminoglikan iskeletinden düzensiz şekilde skarı oluşturan kollajeni sentezler (47).

Skarda ve normal ciltte ekstraselüler matrikste asıl bulunan kollajenler tip I ve III'tür. Tip I, tip III oranı 4:1'dir. Bilinen 19 farklı kollajen türü vardır (48). Birçok kollajen fibroblastlardan üretilirken bazı kollajenler de keratinositlerden üretilir (49).

#### **2.1.2.2. Granülasyon**

Granülasyon dokusu yaralanmayı takiben 4. günde fibroblast, makrofaj ve endotel hücreler tarafından oluşturulur (38). Granülasyon dokusu kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin, fibronektin, hyaluronik asit ve kollajen içeren zayıf bir geçici matriksten oluşur. Endotel hücrelerinin bölünüp göçmesi için gerekli damarsal yatağı oluşturur. Vasküler endotel hücrelerin büyümesi trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salınan büyüme hormonlarıyla olur (50).

#### **2.1.2.3. Kontraksiyon**

Çevre cildin açık yaraya doğru çekildiği bir durumdur. Bu, travma sonrası açık yaralarda, yanıklarda ve sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda görülür. Bu onarım epitelizasyondan daha hızlıdır ve daha az skar dokusu bırakır. Hayvanlarda bulunan subkutan yağ ile muskuloskeletal tabaka arasında seyreden myofasiyal bir tabaka olan panniculus carnosus nedeniyle kontraksiyon daha fazladır. İnsanda ise gövde ve perinede fazla iken yüz ve ekstremitelerde kontraksiyon azdır (51).

#### **2.1.2.4. Epitelizasyon**

Epidermis sıvı kaybı ve bakteriyel invazyon için fiziksel bir bariyerdir. Hücreler arası sıkı bağlantı epiderminin geçirgen olmamasını sağlar. Bazal membran epidermis ve dermis arasında bağlantı sağlar ve yapısal destek verir. Epiderminin bazal tabakası bazal membrana hemidesmozomlarla bağlanır. Yaralanmayı takiben yarada kabuk formasyonu oluşur ve saatler içerisinde yara bölgesine komşu alanlardaki rezidüel epiderminin bazal membranındaki veya derin dermal eklerdeki keratinositler yaranın yüzeyini kaplamak için göç ederler. Epitelizasyon; keratinositlerin yaradaki ard arda devam eden bağlantılarında ayrılma, migrasyon, proliferasyon, diferensiyasyon, stratifikasyon değişikliklerini içerir. Bazal membran intakt ise epitelizasyon daha hızlı olur (52).

Keratinositler morfolojik olarak şekillerini değiştirirler. Keratinositler arasındaki ve bunların altında yatan bazal membranla olan desmozomal bağlantıları regresyona uğrayarak, epidermal hücreler arası tabakalar incelik ve bazal hücreler lateral hareket kazanarak yara doğru ilerler. Bununla eş zamanlı olarak, keratinositler, sitoplazmaları içinde aktin filamentleri oluşturarak hareket kazanırlar (38, 39).

Epidermal hücreler fibronektin gibi ekstrasellülmatriks proteinleri ile etkileşim göstermeye izin veren integrin reseptörlerini üretirler. Migrasyona uğrayan hücreler yarayı diske ederler ve eskarı yaşayan dokulardan ayırırlar (52). Bu diseksiyon epidermal hücre membranlarında sentezlenen integrinler ile sağlanır (53). Eğer epidermal hücreler fibrin eskar ile kollajen dermis arasında göç edecekse ekstrasellüler matriksin degradasyonu gerekir, bu da epidermal hücrelerin hücre membranlarında kollajenaz, matrix metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve plazminojen aktivatörlerinin sentezlenmesiyle gerçekleşir (54).

Keratinositler migrasyona başladıktan sonra epidermal bütünlük tamamlanana kadar bölünmezler. Yarayı kapatmak için gerekli yeni epidermal hücreler yara komşu sabit bazal hücreler tarafından sağlanır. Yeni oluşan hücreler düzleşir ve yara üzerine göç ederek ince bir tabaka oluşturur. Keratinositlerin göçüne tenaskin ve fibronektin gibi hücre adezyon glikoproteinleri kılavuzluk ederler (38, 39).

Eğer bazal membran intakt değilse ilk bazal membran oluşturulur. Yara kenarındaki komşu hücrelerin yokluğu epitelyal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu için sinyal oluşturabilir. Lokal olarak EGF, TGF $\alpha$  ve KGF salınımı ve bunların reseptörlerinin artmış ortaya çıkışı bu süreci stimüle eder (55). KGF-2'nin topikal kullanımı hem genç hem de yaşlı hayvanlarda re-epitelizasyonu hızlandırır (56). Epitelyal tabakanın yeniden oluşmasından sonra keratinositler ve fibroblastlar bazal membranı oluşturacak laminin ve tip IV kollajeni sentezler (57). Yara tamamen re-epitelize olduktan sonra keratinositler kolon biçimi alıp bölünmeye başlayarak epiderminin tabakalarını oluşturduktan sonra yeniden oluşturulan bazal membran ve altındaki dermis ile bağlanırlar (39, 52).

**Tablo 2.** Epitelizasyonda etkili matriks proteinleri (38).

| <b>Komponent</b>       | <b>Kaynak</b>                     | <b>Lokasyon: Etki</b>  |
|------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Kollajen tip I</b>  | Fibroblastlar                     | Dermis: Epitel hücre birleşmesi ve migrasyon                   |
| <b>Kollajen tip IV</b> | Epitel hücreleri<br>Fibroblastlar | Bazal membran: Epitel hücre birleşmesi ve migrasyon            |
| <b>Kollajen tip V</b>  | Epitel hücreleri                  | Bazal membran: Bilinmiyor                                      |
| <b>Fibronektin</b>     | Fibroblast<br>Makrofaj            | Yarada bazal membran: hücre adezyonu ve migrasyonu             |
| <b>Laminin</b>         | Epitel hücreleri                  | Bazal membran: Epitel hücre adezyonu ve migrasyonu inhibe eder |
| <b>Vitronektin</b>     | Serum                             | Belli değil: Hücre adezyonu ve migrasyonu                      |

### 2.1.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması

Yara iyileşmesinin en uzun bölümüdür ve insanlarda 21 gün ile 1 yıl arasında sürdüğüne inanılmaktadır. Yara bir kez granülasyon dokusu ile doldurulduğunda ve keratinosit migrasyonu ile üzeri reepitelize edildiğinde, yeniden şekillendirme aşaması başlar. İnsanlarda, yeniden şekillendirme aşaması, yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliği ile karakterizedir. Yaranın kontraksiyonu işlemi, yara miyofibroblastları tarafından yapılır. Bunlar bölünmeyi ve matriksin kontraksiyonunu gerçekleştirme potansiyeli olan intrasellüler aktin mikrofilamentlerine sahip fibroblastlardır (38). Ekstrasellüler matriks yaralanmadan sonra ciltte onarılması gereken yapısal kısımdır. Yara iyileşmesi boyunca sentez, depolama ve degradasyon işlemleri arasındaki dengeyi ekstrasellüler matriks sağlar (39). Kollajen, yeniden şekillendirme aşamasının karakteristiğidir. Proliferatif aşama boyunca başlangıçta tip III kollajenler ve fibroblastlar tarafından yara bölgesi kapatılır, fakat sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajenle yer değiştireceklerdir. Tip III kollajenin bu yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücrelerin salgıladığı metaloproteinazlar tarafından mediyate edilir (38). Lizil oksidaz intermoleküler kollajen çapraz bağlantı enzimidir (58). Kollajenaz, jelatinaz ve stromelizin ekstrasellüler matriksi degrades eden metalloproteinazlardır ve karsinoma invazyonunda da aktiflerdir (59, 60).

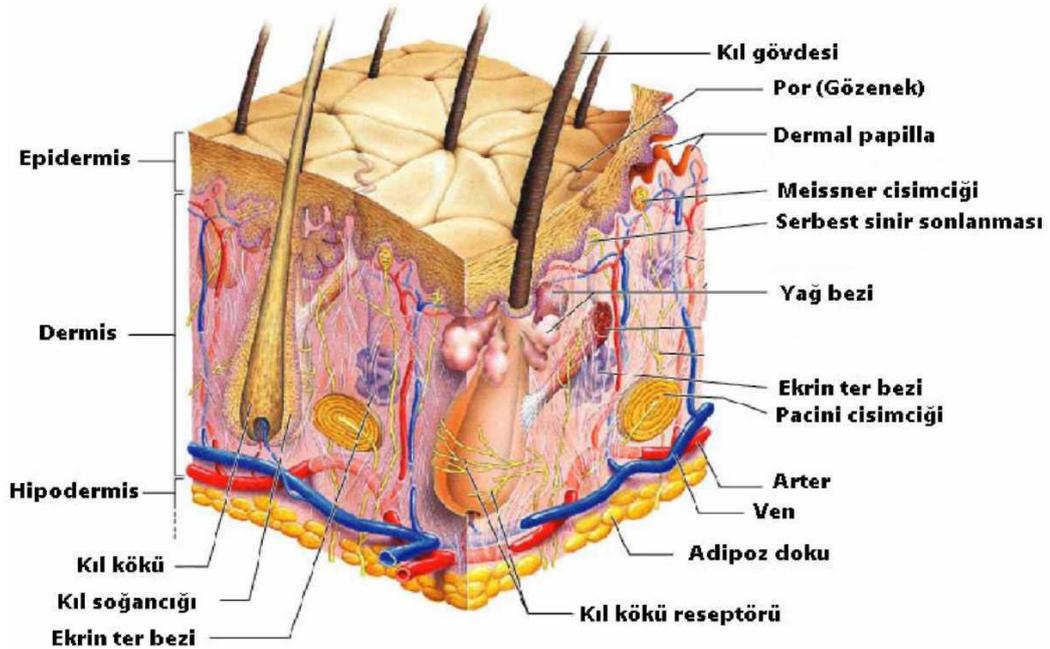
Yeniden şekillendirme aşaması boyunca yara zamanla güç kazanır. Yara gerilim gücü 1-8 hafta sonra lizil oksidaz enzimi ile ilişkili olarak hızla artar. Bundan

sonra gerilim gücü artışı 1 yıl içerisinde yavaşlar. Ancak yara, normal derinin gerilim gücünün en fazla % 80'ine ulaşır (39).

## 2.2. Yanık

### 2.2.1. Derinin Anatomisi ve Görevleri

Yanık yaralanmasını anlamak için derinin anatomisini ve fizyolojisini bilmek gerekir. Deri yaşam için gerekli bir çok koruyucu görevi yerine getiren iki katmanlı bir organdır. Dış epidermal tabaka ölü hücre ve keratinden oluşur, önemli bariyer fonksiyonu göstererek bakterial ve çevresel toksinleri uzak tutar. Bazal epidermal hücreler yeni epidermal hücreler için kaynak oluşturur. Epidermin dalgalı kısmı rete askısı olarak adlandırılır ve epidermin dermise yapışmasını bazal membran yardımıyla artırır (61). Derin dermal tabakası, epidermin yeniden restorasyonunu da içeren bir çok önemli fonksiyona sahiptir. Dermis, papiller dermis ve retiküler dermis olarak ikiye ayrılır. Papiller dermis oldukça biyoaktiftir. Bu nedenle yüzeysel kısmi kalınlıktaki yanıklar, derin kısmi kalınlıktaki yanıklardan daha hızlı iyileşir. Derinin normal fonksiyon kaybı yanığın başlıca komplikasyonlarına neden olur ki bunlar; enfeksiyon, vücuttan ısı kaybı, buharlaşma ile kaybedilen su miktarında artış, anahtar interaktif fonksiyonlarda (dokunma, görünüm) değişikliklerdir (61).



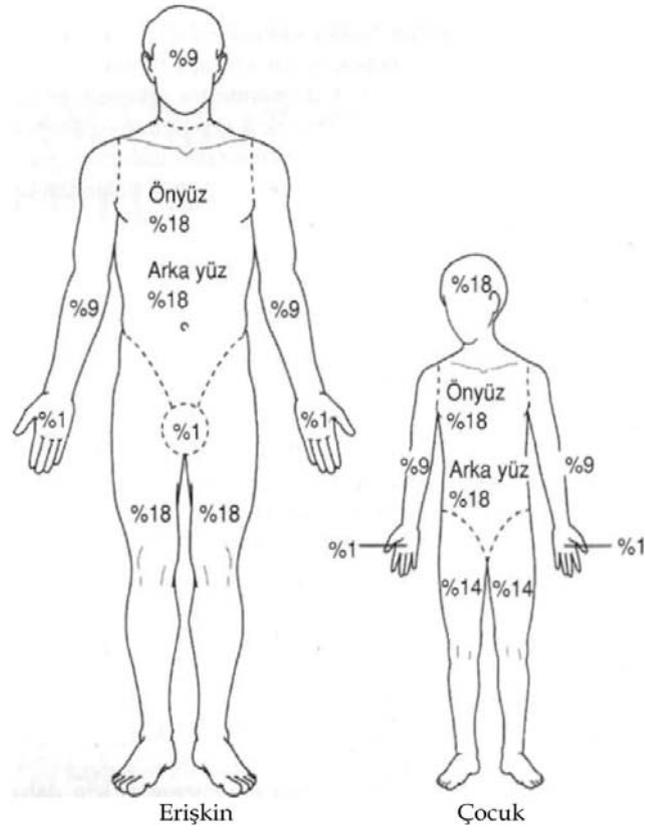
Şekil 1. Derinin anatomisi

### 2.2.2. Yanık Epidemiyolojisi

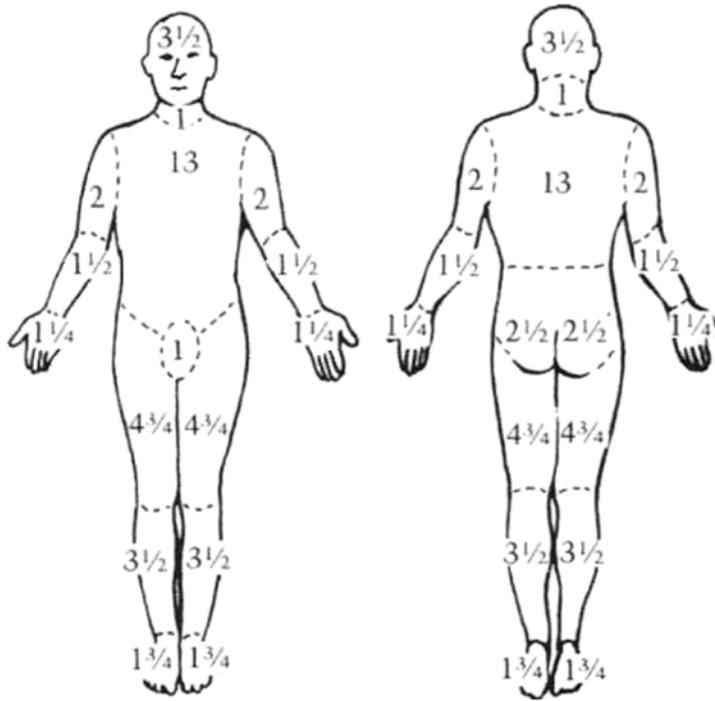
Amerikan Yanık Birliği'nin son istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2.2 milyon insanda yanık oluşmakta, bunların 5500'ü yanık nedeniyle ölmekte, 60000'i ise tedavi için hastaneye başvurmaktadır (46). Termal yanıklar nedeniyle ölümler Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaptığı istatistiklere göre 1975 yılından bu yana azalmaktadır (62).

Hayatta kalım için birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında yanıkta en iyi bilinen belirteç, toplam vücut yüzey alanıdır (TVYA). Bu hesaplama 2. ve 3. derece yanıklarda önemlidir (63). Güvenilir son verilere göre 2-40 yaş arası yanık sonrası % 50 mortaliteye neden olan TVYA % 70-90'dır. Yaş, hayatta kalım için bağımsız belirteçtir. Hayatta kalımı belirleyen diğer bir faktör inhalasyon yaralanmasıdır. Diğer prognostik faktörler ise obezite, alkol kullanımı, nörolojik bozukluklar, önceden var olan kalp, karaciğer ve akciğer hastalıklarıdır (64, 65).

Yanığın TVYA miktarını hesaplamak için birkaç teknik vardır. TVYA hesaplanırken sadece parsiyel ve tam kat dermal yanık alanları gözönüne alınır. Sadece epidermisi içeren yüzeysel yanıklar hesaplamaya dahil edilmez. Dokuzlar kuralı yanık genişliğinin hesaplanmasında en iyi bilinen metottur (Şekil 2). Özellikle pediatrik yaş grubunda daha ayrıntılı hesap yapmak gerektiğinde, dokuzlar kuralı yerine, Lund-Browder şemasının tercih edilmesinde yarar vardır (Şekil 3). Lund-Browder tabloları yanık genişliğinin hesaplanması için daha fazla ayrıntı içerir. Bu yöntemle her yaşa özel vücut yüzey alanları ayrı ayrı belirlenebildiğinden (özellikle baş-boyun ve alt ekstremiteler) yanık genişliğinin daha ayrıntılı tayini mümkün olabilmektedir (3).



Şekil 2. Dokuzlar kuralı (3).



Yaş: \_\_\_\_\_  
 Cins: \_\_\_\_\_  
 Ağırlık: \_\_\_\_\_

| Bölge         | 0-1 yaş | 1-4 yaş | 5-9 yaş | 10-14 yaş | 15 yaş | Erişkin | Kısmi kalınlıkta 2° | Tam kalınlıkta 3° | Toplam |
|---------------|---------|---------|---------|-----------|--------|---------|---------------------|-------------------|--------|
| Baş           | 19      | 17      | 13      | 11        | 9      | 7       |                     |                   |        |
| Boyun         | 2       | 2       | 2       | 2         | 2      | 2       |                     |                   |        |
| Gövde önyüz   | 13      | 13      | 13      | 13        | 13     | 13      |                     |                   |        |
| Gövde arkayüz | 13      | 13      | 13      | 13        | 13     | 13      |                     |                   |        |
| Sağ kalça     | 2V2     | 2V2     | 2V2     | 2V2       | 2V2    | 2V2     |                     |                   |        |
| Sol kalça     | 2V2     | 2V2     | 2V2     | 2V2       | 2V2    | 2V2     |                     |                   |        |
| Genital       | 1       | 1       | 1       | 1         | 1      | 1       |                     |                   |        |
| Sağ üst kol   | 4       | 4       | 4       | 4         | 4      | 4       |                     |                   |        |
| Sol üst kol   | 4       | 4       | 4       | 4         | 4      | 4       |                     |                   |        |
| Sağ ön kol    | 3       | 3       | 3       | 3         | 3      | 3       |                     |                   |        |
| Sol ön kol    | 3       | 3       | 3       | 3         | 3      | 3       |                     |                   |        |
| Sağ el        | 2V2     | 2V2     | 2V2     | 2V2       | 2V2    | 2V2     |                     |                   |        |
| Sol el        | 2V2     | 2V2     | 2V2     | 2V2       | 2V2    | 2V2     |                     |                   |        |
| Sağ uyluk     | 5V2     | 6V2     | 8       | 8V2       | 9      | 9V2     |                     |                   |        |
| Sol uyluk     | 5V2     | 6V2     | 8       | 8V2       | 9      | 9V2     |                     |                   |        |
| Sağ bacak     | 5       | 5       | 5V2     | 6         | 6V2    | 7       |                     |                   |        |
| Sol bacak     | 5       | 5       | 5V2     | 6         | 6V2    | 7       |                     |                   |        |
| Sağ ayak      | 3V2     | 3V2     | 3V2     | 3V2       | 3V2    | 3V2     |                     |                   |        |
| Sol ayak      | 3V2     | 3V2     | 3V2     | 3V2       | 3V2    | 3V2     |                     |                   |        |
| Toplam        |         |         |         |           |        |         |                     |                   |        |

**Şekil 3.** Lund & Browder şeması. Bu şema; kişinin yaşı üzerinden her vücut bölgesi esas alındığı için daha kesin yanık TVYA hesaplaması sağlar (3).

Yanık en sık ilk 6 yaş içinde, özellikle de ilk 2 yaş içinde görülür. İkinci sık görülen yaş grubu genç erişkin yaş dediğimiz 25-35 yaş arasındır. Her iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek/kadın oranı 60/40'tır (1, 2).

### 2.2.3. Yanık Etiyolojisi

Sıcak sıvı yanığı, sivil toplumda görülen yanıkların en sık sebebidir. Sıcak sıvı yanığının derinliği; sıvının ısı derecesine, etkene maruz kalma süresine ve sıvının viskozitesine bağlıdır. Yağ yanıkları daha derin dermal yanık olma eğiliminde olup sıklıkla cerrahi tedavi gerektirir. Diğer sık görülen etken alev yanığı olup hastanın kıyafetleri tutuşmuşsa, oluşan yanık genellikle tam kattır. Patlama yanıkları da sıklıkla görülür, özellikle açıkta olan vücut bölümlerini etkiler (daha çok yüz ve ekstremiteler) ve genellikle kısmi kalınlıkta yanıklardır. Temas yanıkları genellikle derindir, ancak genişliği sınırlıdır. Ayrıca bu etkenlere ilaveten yanıklar; elektrikle ve kimyasal ajanlarla da oluşabilir(3,4).

**Tablo 3.** Yanık etiyolojisi (4).

| Etiyoloji             | %  |
|-----------------------|----|
| Haşlanma              | 37 |
| Yangınlar             | 18 |
| Yanıcı sıvı ve gazlar | 15 |
| Elektrik              | 7  |
| Sigaraya bağlı        | 6  |
| Ateş                  | 6  |
| Sıcakla temas         | 5  |
| Taşıt yangınları      | 2  |
| İtfaiye çalışmaları   | 2  |
| Kimyasal nedenler     | 1  |
| Diğer                 | 1  |

**Tablo 4.** Tam kat yanık oluşması için gereken süre (3).

| Zaman     | Sıcaklık(T) | (°C) |
|-----------|-------------|------|
| 1 saniye  | 158         | 70   |
| 2 saniye  | 150         | 66   |
| 10 saniye | 140         | 60   |
| 30 saniye | 130         | 54   |
| 1 dakika  | 127         | 52   |
| 10 dakika | 120         | 49   |

#### 2.2.4. Yanık Patofizyolojisi

Deri, vücudun en geniş ve en önemli organlarından birisidir. Derinin görevleri; vücut sıcaklığının ayarlanması, sıvı elektrolit dengesi, vitamin D sentezi, fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı vücudun korunmasıdır. Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda bu görevler yerine getirilemez (1,2).

Derinin termal yaralanmaya maruz kalması lokal doku hasarı ve sistemik yanıt oluşturur. Yanık tedavilerinin çoğu yanık derinliği (derecesi) ve genişliği dikkate alınarak düzenlenir (62).

##### 2.2.4.1. Lokal Değişiklikler

Yanık epidermis ve altındaki dokularda koagulatif nekroz oluşturur (2). Yüksek derecedeki sıcaklık temas alanından ısı yayarak dokularda ilerleyici hasar oluşturur (62). Yaralanmanın olduğu alan üç zona ayrılır: koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonu (2). Artmış sıcaklık temas alanındaki hücreleri anında öldürür ve çevre ekstrasellüler matriks proteinlerini denatüre eder (nekroz, koagülasyon zonu). Bu alanın dolaşımı hemen durur. Bu zonun hemen yakınındaki dokularda metabolik aktivite saatler boyunca devam eder. Ancak sonunda dolaşım durur ve hücreler ölür (staz zonu) (62). Staz zonu vasküler hasar ve damar sızıntısıyla ilişkilidir (66). Tromboksan A2 güçlü vazokonstriksiyon yapar ve yanık bölgesinde bol bulunur, inhibitörlerinin uygulanması kan akımını artırır ve staz zonunu azaltır. Antioksidanlar, bradikinin antagonistleri ve subatmosferik yara basıncı da kan akımını artırır ve staz zonunu azaltır (67, 68, 69).

### 2.2.4.1.1. Yanık Derinliği

Birinci derece yanıklar epidermis ile sınırlıdır. Bu yanıklar ağrılı, eritamöz ve basmakla solan yanıklardır. Skara yol açmazlar tedavide ağrı kesiciler ile aloe içerikli kremler yeterlidir (2,62).

İkinci derece yanıklar dermise uzanır fakat dermisi geçmezler. Kendi içinde yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel 2. derece yanıklar ağrılı, eritematöz, basmakla solan ve sıklıkla bül oluşumu gözlenen yanıklardır. Bu yaralar spontan olarak geride kalan kıl foliküllerinden ve ter bezlerinden 7-14 gün içersinde re-epitelize olurlar. İyileşme sonrası deride hafif diskolorasyon olabilir. Dermis kaybına bağlı olarak kötü skarlar oluşur (2,62).

Derin 2. derece yanıklar retiküler dermise kadar ilerler ve daha soluk ve alacalı, basmakla solmayan ama hala ağrılı yanıklardır. Derinin yüzeysel tabakaları ısı ile koagüle olduğundan veziküller oluşmaz ve epitelyal rejenarasyon 14-35 gün sonra sadece ter bezleri ve kıl foliküllerinden gelişir (62, 70).

Üçüncü derece yanıklarda ise bütün deri kalınlığı boyunca hücreler ölür. Sert, kayışimsı eskar; ağrısız, siyah, beyaz veya vişne rengindedir (2,62). Üçüncü derece yanıklarda deri ve tüm epitelyal yapılar hasara uğradığından iyileşme farklı bir tabloda seyreder. Dermis ve deri altı yağ dokusu ve kıl folikülleri koagülasyon nekrozu sonucu tahrip olur ve epitelizasyon yalnızca yara kenarından başlar ki, bu da bir haftada çok az bir bölgede oluşur (70). Üçüncü derece yanıklarda ise mitozis ve bunu takiben oluşan granülasyon, yumuşak ve uzun sürelidir. Yara enfekte olabilir, uzun sürede kendi kendine iyileşme görülebilir fakat iyileşme şekil bozuklukları ile birlikte olmaktadır (71, 72).

Derin dermal (2. derece derin) ve tam kat (3. derece) yanıklar eksizyon ve greftleme ile tedavi edilir (2,62). Günümüzde erken eksizyonunun yararları net bir şekilde belgelenmiştir (73). Erken tanjansiyel eksizyon ve greftlemenin yaşam süresinin uzamasına, enfeksiyon hızındaki azalmaya ve hastanede kalma süresinin kısılmasına etkisi büyüktür (3).

Dördüncü derece yanıklar cildin altındaki kas, kemik ve kalp gibi diğer dokuları kapsar (1).

Isı kaynağının sıcaklığı ve ısıya maruziyetin uzunluğu doku harabiyetinin genişliğini belirler. Yüksek sıcaklıktaki maddelerle (erimiş metal, sıcak gres yağı ve yanan giysiler) yananlarda yanık derinliği sıcak suyla yananlardan fazladır (62).

Vücuttaki derinin farklı bölgelerdeki kalınlık farkına göre de yanığın derinliği değişir. Avuç içi ve ayak tabanı derisi kalın olduğundan tam kat yanıklara göz kapağı ve el sırtı gibi ince derili bölgelerden daha dayanıklıdır (62).

Yanık derinliği başlangıçta her zaman belli değildir ve gözlemciler her zaman derinlik konusunda anlaşılamazlar. Yanık derinliğinin hemen veya travmandan bir süre sonra saptanması için birçok yöntem (ultrason ile muayene, intravenöz florasan prob) önerilse de hiç biri güvenilir değildir. Yaralanmanın son derinliği 48-72 saat sonra belli olur. Oldukça az olmakla beraber termal yaralanma subkutan doku veya derin dokulara penetre olur (62).

**Tablo 5.** Amerika Birleşik Devletleri'nde yanık derinliği kategorileri (3).

| <b>Yanık derecesi</b>                                       | <b>Sebebi</b>  | <b>Yüzey görünümü</b>   | <b>Renk</b>  | <b>Ağrı düzeyi</b>                                    |
|---|--|---|--|---|
| <b>Birinci derece (yüzeysel)</b>                            | Alev parlaması, ultraviyole (güneş yanığı)   | Kuru, bül yok, minimal ödem   | Eritematöz   | Ağrılı  |
| <b>İkinci derece (kısmi kalınlıkta) (yüzeysel ve derin)</b> | Sıcak sıvılarla veya maddelerle temas, elbise tutuşması, direk alev, kimyasal, ultraviyole | Nemli büller, veziküller  | Benekli beyazdan pembeye çilek kırmızısı                             | Çok ağrılı  |
| <b>Üçüncü derece (tam tabaka)</b>                           | Sıcak sıvılar veya maddelerle temas, alev, kimyasal, elektrik                              | Debridmana kadar kuru kayışimsı eskar, eskar altında kömürleşmiş damarlar | Karışık beyaz, cilalı, incimsi, koyu, haki renkte, maun, siyahlanmış | Ağrı olmaz veya olsa da azdır, kıllar kolayca sökülür |
| <b>Dördüncü derece (alt tabakaları içerir)</b>              | Uzun süre alev ve elektriğe temas etme   | Üçüncü dereceyle aynıdır, kemik, kas veya tendonlar açıkta olabilir       | Üçüncü dereceyle aynıdır   | Üçüncü dereceyle aynıdır                              |

### 2.2.4.2. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS)

Bu sendrom ve sepsis, ağır sepsis, septik şok ve multipl organ yetmezliği 1992 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından tanımlanmıştır (74). Sistemik inflamatuvar cevap sendromu enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kaynaklı nonspesifik klinik yanıtı içerir. İskemi, travma, enfeksiyon veya birçok durumun birlikteliği ile gelişir. Klinik olarak teşhisinde aşağıdaki bulguların 2 veya daha fazlasının bulunması gerekir:

1. Vücut ısısı  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp vuru hızı  $> 90/\text{dakika}$
3. Solunum hızı  $> 20/\text{dk.}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg.}$
4. Lökosit sayısı  $> 12000/\mu\text{l}$ , veya  $< 4000/\mu\text{l}$  veya  $> \%10$  band formu

Bakteriyemi kanda bakterilerin bulunmasını tarif ederken her zaman sistemik inflamatuvar cevap sendromuna neden olmaz. Sepsis enfeksiyona verilen immün yanıtıdır ve sistemik inflamatuvar cevap sendromunun başlangıcı olarak tarif edilir. Ağır sepsiste ise organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon gelişir. Multipl organ yetmezliği sendromunda fizyolojik dengeler bozularak organlar hemostazı sağlayacak fonksiyonlarını kaybederler (74).

Enfeksiyöz nedenler arasında; bakteriyel sepsis, yanık yarası enfeksiyonu, kandidiazis, selülit, kolesistit, toplumsal kaynaklı pnömöni, diyabetik ayak enfeksiyonu, erizipel, intraabdominal enfeksiyonlar, gazlı gangren, toksik şok sendromu, idrar yolu enfeksiyonu bulunur. Nonenfeksiyöz nedenler arasında ise akut mezenter iskemi, adrenal yetmezlik, otoimmün bozukluklar, yanıklar, siroz, kimyasal aspirasyon, pankreatit, elektrik yaralanmaları, ilaç reaksiyonları, hematolojik maligniteler bulunur (75).

Tedavi nedene yönelik yapılmalıdır. Laboratuvar sonuçları ve fizik muayeneye göre tedavi planı oluşturulmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi tüm hastalara endike değildir. Ancak tanı alan enfeksiyon etiyojisinde, hemodinamik instabilitede, nötropeni ve asplenide antibiyotik tedavisi başlanır. Gerekli sıvı tedavisi yapılmalı,

yüksek kan şekeri düşürülmeli ve gerektiğinde oksijen tedavisi verilmelidir. Eğer abse veya drene edilebilecek bir odak varsa cerrahi müdahale yapılmalıdır (76, 77).

### **2.3. *Olea europaea* L.**

Zeytin ağacının (*Olea europaea* L.) anayurdunun neresi olduğu hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Bir teoriye göre, zeytin ağacının anavatanı Suriye ve Güneydoğu Anadolu'yu da içine alan güneybatı Asya ve yukarı Mezopotamya'dır. Kültüre alınmasının ise ilk kez M.Ö. 4000'lerde Anadolu, Doğu Akdeniz ve Güney önyasya'da Samiler tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Zeytin fideleri, Fenikeliler aracılığı ile M.Ö. 2600-1600 arasında güneyde Mısır'a, batıda Kıbrıs ve Girit'e, M.Ö. 1400-1200'lerde Anadolu yoluyla Yunanistan'a, M.Ö. 700'lerde Kuzey Afrika'da Libya ve Tunus'a taşınmış ve zeytin kültürü bu şekilde Akdeniz'in iki yakasına yayılmıştır. Amerika'nın zeytin ağacı ile tanışması İspanyollar sayesinde gerçekleşmiştir. İspanyollar zeytin fidelerini 15. yy da Batı Hint Adaları'na dikmişler, 16. ve 17. yy larda Meksika'da yetiştirmişlerdir. Zeytin buradan Amerika kıtasına yayılmıştır. Ülkemizde *Olea europaea* L. türü iki varyete ile temsil edilmektedir. Bunlar *Olea europaea* L., *europaea* Zhukovsky ve *Olea europaea* L., *Sylvestris* (Miller) Lehr.'tir (78).

*Olea europaea* bitkisinin farklı kısımlarının ülkemizde ve yurt dışında kullanımı oldukça yaygındır. İtalya'da yapraklardan hazırlanan dekoksiyonun ateş düşürücü olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (79). Fas'ta yapılan bir çalışmada, *Olea europaea* yapraklarının halk arasında hipotansif, hipoglisemik, antihelmentik, antiseptik olarak ayrıca ağız hijyeninin sağlanmasında ve saç dökülmesine karşı kullanıldığı belirlenmiştir (80). Agalias ve arkadaşları, yapraklardan hazırlanan dekoksiyonun halk tıbbında hipertansiyon, aritmi, intestinal kas spazmları ve kanser tedavisinde kullanıldığını rapor etmişlerdir (81).

Ülkemizde ise *Olea europaea* yaprakları ve gövde kabuğundan hazırlanan %5'lik infüzyon, halk arasında iştah açıcı, idrar arttırıcı, kabızlık önleyici, ateş düşürücü ve şeker hastalığına karşı kullanılmaktadır. Haricen ise cerahatli yaraların temizlenmesinde ve pansumanında kullanılmaktadır (82). Ayrıca yapraklarından hazırlanan dekoksiyon, yüksek tansiyona karşı, vücuttaki yağ bezelerinin yok

edilmesi amacıyla, kan şekerini düşürmek için, kolesterol düşürücü olarak kullanılmaktadır. Meyvelerinden, çekirdeği ile birlikte ezildikten sonra haricen, romatizma tedavisinde, ağrı ve şişliklerin giderilmesinde faydalanılmaktadır (83). Meyvelerden elde edilen yağ ise yine halk arasında müshil ve safra söktürücü, gaita yumuşatıcı ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (82).

Bitkinin meyveleri ve meyvelerinden elde edilen yağ, ülkemizde ve yurt dışında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yurtdışında bitkinin yapraklarından hazırlanan ve olöropeine göre standardize edilmiş pek çok tıbbi preparat bulunmasına rağmen ülkemizde böyle bir preparat bulunmamaktadır.

*Olea europaeae L.* bitkisinin genel görüntüsü ile yaprak ve çiçeklerinin görüntüleri resim 1 ve 2 de gösterilmiştir.



**Resim 1.** *Olea europaeae L.* bitkisinin genel görüntüleri.

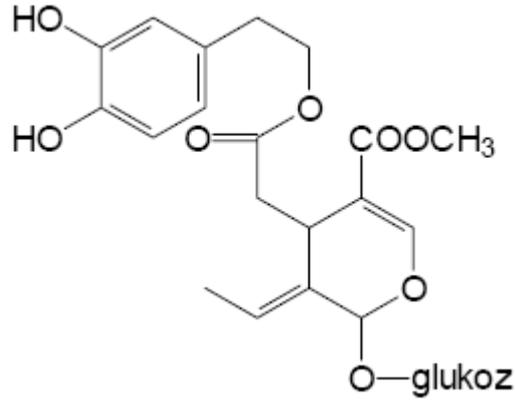




**Resim 2.** *Olea europaea* L. bitkisinin yaprak ve çiçeklerinin görüntüleri

### 2.3.1. *Olea europaea* L. Bitkisinin Kimyasal Bileşenleri

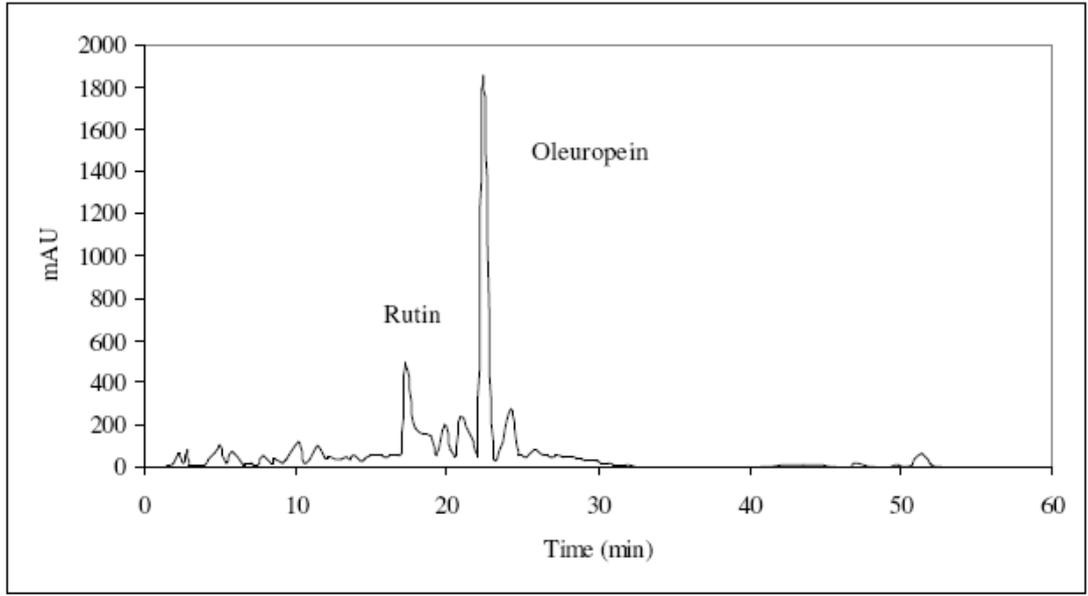
*Olea europaea* L. Ekstresi içindeki en önemli bileşiklerden Oleuropein bileşiğinin yapısı Şekil 4’de gösterilmiştir.



Oleuropein

**Şekil 4.** *Olea europaea* L. Ekstresi içindeki Oleuropein bileşiğinin yapısı

*Olea europaea* L. Ekstresi’ nin HPLC kromatogramı Şekil 5 de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** *Olea europaea L.* Ekstresi' nin HPLC kromatogramı (84).

Yapılan çalışmalarda *Olea europaea L.* Ekstresi içerisinde bulunan kimyasal bileşenler tespit edilmiştir. Bu bileşenler düzenlenerek Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** *Olea europaea L.* Ekstresi içerisinde bulunan kimyasal bileşenler

| KİMYASAL MADDE                  | İÇERİK  |  |  |
|---------------------------------|---|--|--|
|                                 | YAPRAK  | MEYVE  | KABUK  |
| Sekoiridoitler                  | Oleuropein, ligstrosit, oleosit, oleurosit, demetiloleuropein (85,86), ester-3,4-DHPEA-EDA (87).  | Oleuropein, oleuropein aglikonu, demetiloleuropein, ligstrosit, demetilligstrosit, oleosit 11-metil ester, nüzhenit, oleasin [2-(3,4-dihidroksifenil) etil 4-formil-3-(2-oksoetil)-4E-hekzenoat] ( 88).  | -  |
| Triterpenler                    | Maslinik asit, $\beta$ -amirin, oleanolik asit, eritrodil ve sitosterol, ursolik asit, ve metil maslinat, uvaol bileşikleri (89).   | -  | -  |
| Sterol Yapısındaki Triterpenler | -   | Kolesterol, brassikasterol, 24-metilenkolesterol, kampesterol, kampestanol, stigmasterol, $\Delta 7$ kampesterol, $\Delta 5,23$ stigmastadienol, klerosterol, $\beta$ -sitosterol, sitostanol, $\Delta 5$ avenasterol, $\Delta 5, 24$ stigmastadienol, $\Delta 7$ stigmastanol ve $\Delta 7$ avenasterol (90). | -  |
| Fenolik Asitler ve Türevleri    | -   | Klorojenik asit, kafeik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, vanilik asit, homovanilik asit, şiringik asit, <i>p</i> -kumarik asit, <i>o</i> -kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, benzoik asit, sinamik asit ve gallik asit (91-94)  | -  |
| Fenolik Alkoller ve Türevleri   | -   | Tirozol, hidroksitirozol, hidroksitirozol-1-O- $\beta$ -D-glukozit, hidroksitirozol-3'-O- $\beta$ -D-glukozit, hidroksitirozol-4'-O- $\beta$ -D-glukozit ve tirozol-1-O- $\beta$ -D-glukozit (salidrozin) (95), metil maleatın $\beta$ - hidroksitirazol esteri (96).  | -  |
| Flavonoidler                    | Hesperetol-7-rutinozid, flavonol, rutozid (kersetol-3-rutinozid), luteolol-7-glukozit (97).   | Luteolol, apigenol, luteolol-7-glukozit, luteolol-5-glukozit, apigenol-7-glukozit, apigenol-7-rutinozid, homoorientin (luteolol-6-C-glukozit), rutozid ve kersetol-3-ramnozid (91-94,98).  | -  |
| Antosiyantinler                 | -   | Siyanidol, siyanidol-3- glukozit, siyanidol-3-rutinozid, siyanidol-3- kafeilglukozit, siyanidol-3-kafeilrutinozid, delphinidol-3- ramnozilglukozit-7-ksilozit (91,92,94,99).   | -  |
| Lignanlar                       | -   | -  | (+)-1- asetokspinoresinol-4'- $\beta$ -D-glukozit, (+)-1- asetokspinoresinol-4'- $\beta$ -D-glukozit 4"-Ometil eter, (+)-1- hidroksipinoresinol-1- $\beta$ -D-glukozit, (+)-fraksiresinol-1- $\beta$ -D-glukozit ve (+)-1- hidroksipinoresinol-4'- $\beta$ -D-glukozit (94),Sikloolivir (100). |
| Glusitler                       | Miyoinozitol, manitol, glukoz, fruktoz, sakaroz, galaktoz, rafinoz ve stakinoz (101).   | Glukoz, fruktoz, galaktoz, manitol, sakaroz ve inozitol (102).   | -  |
| Yağ Asitleri                    | -   | Palmitik asit, palmitoleik asit, oleik asit, linoleik asit, linolenik asit, miristik asit, heptadekanik asit, heptadekanik asit, araşidik asit, eikosenik asit, behenik asit, erusik asit, lignoserik asit ve nervonik asit (103).   | -  |
| Uçucu Bileşikler                | (E,E)- $\alpha$ - farnesen, kongol, teaspiranlar, (E)- $\beta$ -damassenon, benzenasetaldehit, (E)-2-hekzenal, (E)- $\beta$ -damaskon, $\beta$ -karyofilen, nonanal, (E)-2-hekzen-1-ol (104). | (E,E)- $\alpha$ -farnesen, (E)-2-dekenal, (E)-2-hekzenal, nonanal ve (E,Z)-2,4-heksadienal, (E,E)- $\alpha$ -farnesen, (E)-2-dekenal, (E)-2-hekzenal, benzaldehit, nonanal ve (E,Z)-2,4-heksadienal (105).   | -  |
| Diğer Bileşikler                | Verbaskozit(106), $\alpha$ -tokoferol ve $\beta$ -tokoferol (107),skualen(108), elenolik asit (81).   | Verbaskozit (106), kornozit (95), süksinik asit, malik asit ve sitrik asit (109), izoverbaskozit (110).  | 7-deoksiloganik asit (100).  |

### 2.3.2. *Olea europaea* L. Bitkisinin Farmakolojik Etkileri

Yapılan çalışmalarda *Olea europaea* L. Ekstresi'nin farmakolojik etkileri çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir. Bu etkiler düzenlenerek Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** *Olea europaea* L. Ekstresi'nin farmakolojik etkileri

|    |   |
|----|---|
| 1  | Yara iyileştirici (6)                       |
| 2  | Antiinflamatuvar (10,13,128,129)            |
| 3  | Cilt koruyucu (9,12)                        |
| 4  | Antinosiseptif (13)                         |
| 5  | Antioksidan (5,6,15-20,100,113-120,132,136) |
| 6  | Antidiabetik ve Hipoglisemik (16,19,21,134) |
| 7  | Antihipertansif (10,19,22,23,111,112)       |
| 8  | Antiaterojenik (10,13,115)                  |
| 9  | Antiaterosklerotik (19,115)                 |
| 10 | Kardiotoksisiteyi önleyici (11)             |
| 11 | Antiaritmik (89)                            |
| 12 | Hipolipidemik (10,24,134)                   |
| 13 | Antiviral (10,25,26,126)                    |
| 14 | Antibakteriel (20,27-30,121-123)            |
| 15 | Antifungal (27,28,30,122,124,125,133)       |
| 16 | Antimelanotik (31,130)                      |
| 17 | Nöroprotektif (32)                          |
| 18 | Vasorelaksan (33)                           |
| 19 | Antiagregan (34,35)                         |
| 20 | Antitümöral (8,127)                         |
| 21 | İmmüniteyi artırıcı (36)                    |

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. *Olea Europeae* L. Ekstresinin Hazırlanması

Edremit bölgesinde, Kaz dağları ve deniz iklimi nedeniyle ülkemizde oleuropeini en yüksek zeytinler yetişmektedir. *Olea europeae* L. bitkisinin genel görüntüleri, yaprak ve çiçeklerinin görüntüleri Resim 1 ve 2' de gösterilmiştir.

İlkbahar – sonbahar – kış dönemlerinde yapılan çalışmalarda yapraklardaki oleuropein miktarının en yüksek olduğu dönemin kış dönemi ocak ayı içerisinde olduğu gözlenmiştir. Zeytin yaprakları, aralık ve ocak aylarında hasat sonrası ağaçların bakımı için budanır. Bu şekilde toplanan yapraklar hem ağaca zarar vermez, hem toplaması kolaydır hem de atık olan bir ürün değerlendirilir. Toplanan yapraklar, makine yardımıyla dallarından ayrılır, ayrılan yapraklar vakum altında düşük sıcaklıkta kurutulur. Kurutma sıcaklığı 20°yi geçmez. (çünkü oleuropein 40-45° sıcaklıkta bozular.) Zeytin yaprağındaki oleuropein miktarı %6'dır. Kurutulan yapraklar çekiçli değirmende 2mm boyutuna kadar kırılır. Kırmadaki amaç, yüzey alanını genişletmektir. Ekstraksiyon işleminde çözücü olarak etil alkol kullanılır. %96'lık Etil alkol içerisine %20 saf su ilave edilir, böylece kullanılan etil alkolün derecesi 80° olur. Osmos olayının gerçekleşmesi için Alkol içerisine saf su ilave edilir. 1kg öğütülmüş zeytin yaprağı 6kg 80°lik etil alkol ile rotasyon makinasında 24 saat karıştırılır. 24 saat sonra yaprak tortuları ayrıştırılır. Elde edilen eriyik mikron filtrelerden geçirilerek en küçük yaprak parçacıkları ayrıştırılır. Sonra alkol uzaklaştırılır. Alkol tamamen ayrıştıktan sonra geriye kalan saf su içerisinde yapraktan gelen maddeler kalır. Saf suyun uçurulması gerekir, yoksa elde edilen ürün kısa sürede bozular. Elde edilen çözelti spray dry'a atılır (yani puvarize kurutma yapılır). Bu yöntemdeki amaç, malzemeyi en düşük sıcaklıkta kurutmaktır. Bu makinenin sıcaklığı da 20°yi geçmez. Elde edilen son ürün toz halindedir. Bu ürün higroskopik olduğundan vakum altında saklanır. Tüm işlemlerin sonunda elde edilen son üründeki oleuropein miktarı %14-18dir.

Bu çalışmada zeytinyağlı ekstre, kuru toz halindeki bitki ekstresinin saf zeytinyağına eklenmesi ile % 3'lük olarak hazırlandı. Kuru toz halindeki bitki ekstresi 1 ay boyunca zeytinyağında günde 2 kez çalkalanarak, 15 gün güneş altında,

15 günde oda şartlarında bekletildi. Bir ay sonunda oluşturulan zeytinyağlı bitki ekstresi filtre kağından (MILLIPORE® Nylon net filter (41µm), İrlanda, 2009) süzülerek deneysel çalışmada kullanılacak hale getirildi.

### **3.2. Deneysel Hayvan Çalışmalarının Dizaynı**

Bütün hayvan deneyleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul onayı (01/03/2011, karar no: 01) ve protokolleri altında gerçekleştirildi. Deneysel hayvan modelimizde Wistar albino rat kullanıldı. Bu hayvanlarda yapılmı nedeni yanıktan sonra oluşabilecek enfeksiyona dirençli olmaları ve yanıktan sonra uzun süre yaşayabilmeleridir. Ratlar ayrı kafeslerde, yiyecek ve su kısıtlaması olmadan, uygun oda sıcaklığında (21±1°C) barındırılmıştır.

#### **3.2.1. Yanık Yarasının Oluşturulması**

Ratlara Ketamin 90 mg/kg ve Xylazin 10 mg/kg ile intraperitoneal genel anestezi verildikten sonra sırtları traşlandı. Oda sıcaklığı 21±1° C iken 2 cm çaplı silindir şeklindeki metal bar içinde 94±1° C de sıcak su olan kaplarda bekletildi ve barları içinde sıcak su dolu olacak şekilde çıkarılıp etrafı iyice kurulandı. Sonra ratların sırtına yerleştirildi. Metal bar 15 saniye tutularak yanıklar oluşturuldu (137, 138). Sonra yanık alanları çevresinden işaretlendi (Resim 3).

Oluşturulan yanıklardan yanık derinliğinin tam olarak değerlendirilmesi için yanık bölgesinden 24. saatte tam kat eksizyonel deri biyopsisi alındı. Sonra 3, 7 ve 14. günlerde ratların sırtlarındaki yanık alanları eksizyonel deri byopsisi şeklinde alındı. Çalışma sonunda tüm ratlar yüksek doz Ketamin ve Xylazin verilerek sakrifiye edildi.

Doku örnekleri %10 formalinde fikse edildi. Alkolde dehidrate edildikten sonra parafin bloklara gömülüp, mikrotomla (LEICA® RM 2255, Almanya, 2004) 5 mikrometre kalınlığında kesildi. Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanan örnekler ışık mikroskopisi altında (Olympus® BX51, Japonya, 2007) x4, x10, x40 büyütmede tüm sahalarda incelendi.



**Resim 3.** Deneysel yanık modeli oluşturma ve ekstre uygulama resimleri

A: Yanık modeli yapmak için oluşturulan  $94\pm 1^\circ\text{C}$ 'de sıcak suyun ölçümü. B: Metal barların kaptaki bekletilmesi. C: Metal barın silinmesi. D: Ratta yanık modeli oluşturulması. E: Yanık alanının işaretlenmesi. F: Yanık oluşturulmuş ratlara *Olea europaea* L. Ekstresi uygulanması.

### 3.2.2. Çalışma

Toplamda 97 adet, 3 aylık, dişi, 120-200 gr ağırlığında Wistar albino rat; 4 ana gruba ayrıldı: 1. gruba *Olea europaea* L. ekstresi, 2. gruba Gümüş sülfadiazin

(Silverdin® Krem %1 - Deva Holding A.Ş. İstanbul, TÜRKİYE), 3. gruba zeytinyağı, 4.gruba Serum Fizyolojik uygulandı. Birinci, ikinci ve üçüncü grup çalışma grupları ve 4. grup da sham grup olarak belirlendi. Ana gruplar 24'er rattan oluşturuldu Ana gruplar kendi alt gruplarına ayrıldı. Her grupta 3,7 ve 14. günler olmak üzere üç adet alt grup oluşturuldu. Her alt grupta 8 adet rat belirlendi.

Yanıklar oluşuktan sonra her grup için belirlenen; % 3 *Olea europea* L. ekstresi, Gümüş sülfadiazin, zeytinyağı ve serum fizyolojik, her gün günde 1 kez yanık bölgelerine 14 gün boyunca uygulandı.

Yanık yaralarının oluşumunun ardından 3, 7 ve 14. günlerde tüm ratlardan 2 cm çaplı yanık yarasının 0.5 cm çevresinden tam kat eksizyonel deri biyopsisi alındı ve bunun ardından ratlar yüksek doz Ketamin ve Xylazin verilerek sakrifiye edildi.

Doku örnekleri formalinde fikse edildi. Alkolde dehidrate edildikten sonra parafin bloklara gömülüp, mikrotomla (LEICA® RM 2255, Almanya, 2004) 5 mikrometre kalınlığında kesildi. Hematoksilen Eozin (HE) ve Masson Trikrom (MT) ile boyanan örnekler ışık mikroskopisi (Olympus® BX51, Japonya, 2007) altında x4, x10, x40 büyütmede tüm sahalarda incelendi.

### 3.2.2.1. Gruplar

1.Grup: *Olea europea* L. ekstresi uygulanan grup

OE 3.gün: 3. günde byopsi alınan grup, n:8

OE 7.gün: 7. günde byopsi alınan grup, n:8

OE 14.gün: 14. günde byopsi alınan grup, n:8

2.Grup: Gümüş sülfadiazin uygulanan grup

AG 3.gün: 3. günde byopsi alınan grup, n:8

AG 7.gün: 7. günde byopsi alınan grup, n:8

AG 14.gün: 14. günde byopsi alınan grup, n:8

3.Grup: Zeytinyağı uygulanan grup

ZY 3.gün: 3. günde byopsi alınan grup, n:8

ZY 7.gün: 7. günde byopsi alınan grup, n:8

ZY 14.gün: 14. günde byopsi alınan grup, n:8

4.Grup: Serum fizyolojik uygulanan grup

SF 3.gün: 3. günde byopsi alınan grup, n:8

SF 7.gün: 7. günde byopsi alınan grup, n:8

SF 14.gün: 14. günde byopsi alınan grup, n:8

### **3.2.3. Histopatolojik Kesitlerin Değerlendirilmesi**

Histopatolojik olarak her bir kesitte lezyon bölgesinde aşağıdaki parametreler değerlendirildi

1. Ülser/nekroz
2. Epitelyal proliferasyon
3. Ödem
4. İnflamasyon
5. Fibroblast proliferasyonu
6. Vasküler proliferasyon
7. Kollajenizasyon olup olmadığı skorlandı

Verilerin karşılaştırılmasında Kendall's W testi (SPSS® 15.0 for Windows) kullanıldı,  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi

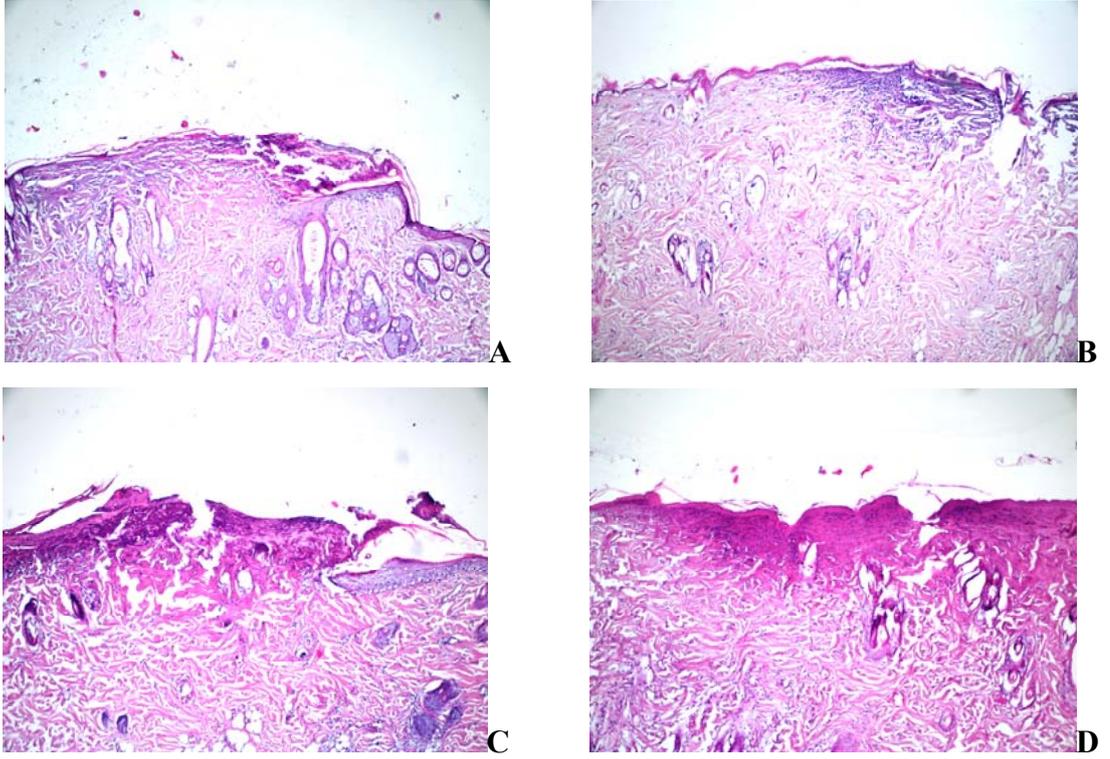
Öncelikle 24. saatte kontrol maksatlı alınan 1 adet cilt byopsisinde epidermiste nekroz, dermiste ödem ve mono nükleer hücre infiltrasyonu saptandı. Bu bulgular eşliğinde 15. saniyenin 2. derece standart yanık oluşturulması için uygun olduğu görüldü.

İncelenen histopatolojik parametreler grade 0 ile 3 arasında skorlandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Histopatolojik parametrelerin skorlanması

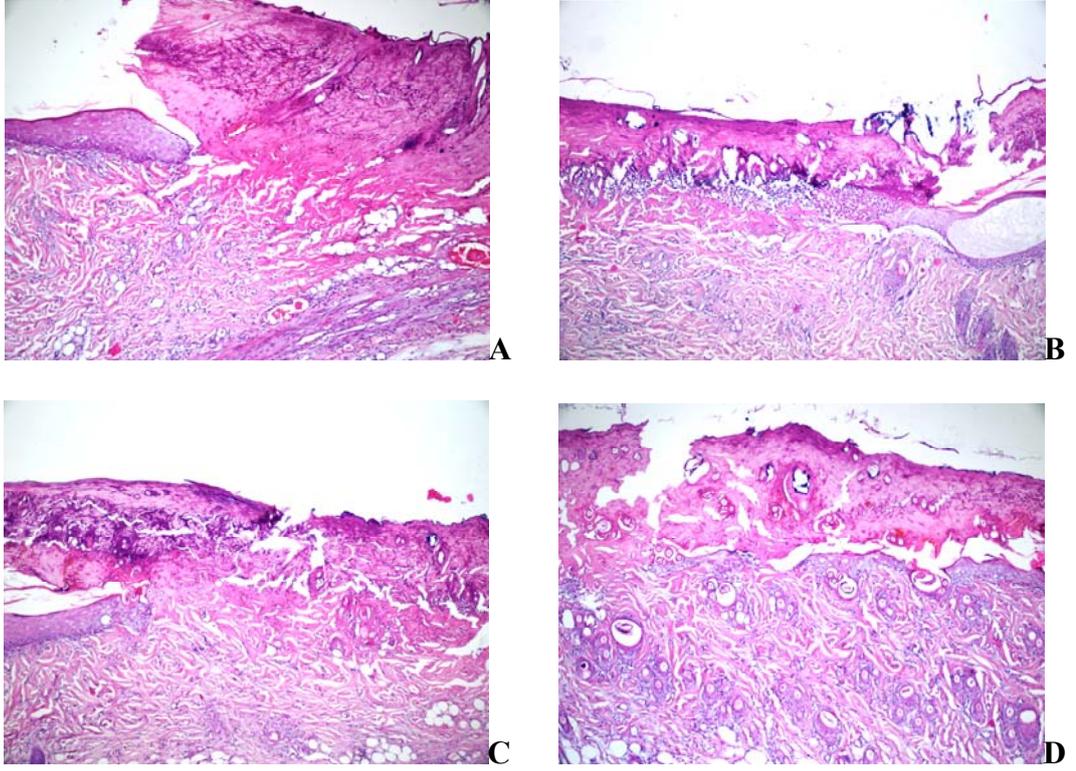
| <b>Grade</b>   | <b>Bulgu</b>   |
|----------------|----------------|
| <b>Grade 0</b> | Bulgu yok      |
| <b>Grade 1</b> | Bulgu az       |
| <b>Grade 2</b> | Bulgu orta     |
| <b>Grade 3</b> | Bulgu belirgin |

İkinci derece yanık oluşturulan gruplara ait 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik görüntüleri resim 4-7’de gösterilmiştir.



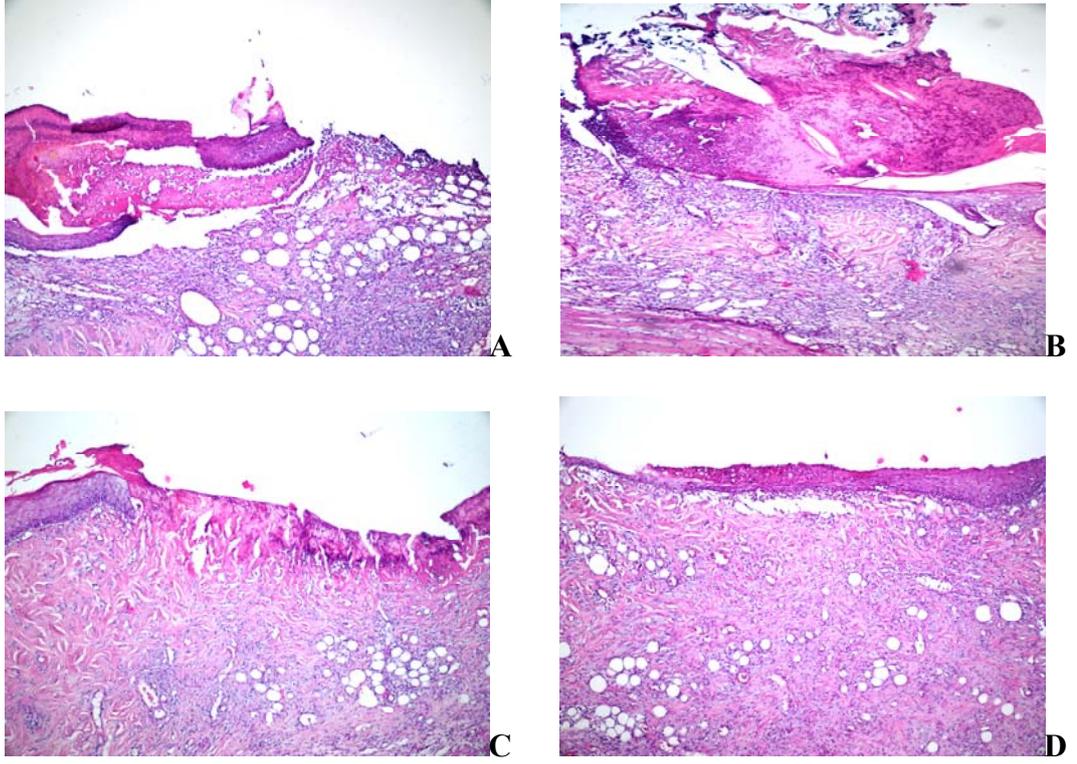
**Resim 4.** Üçüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri

**A:** SF grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **B:** ZY grubunda ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **C:** AG grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **D:** OO grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon izlenmedi ancak hafif epitelizasyon görüldü (H&E, x100).



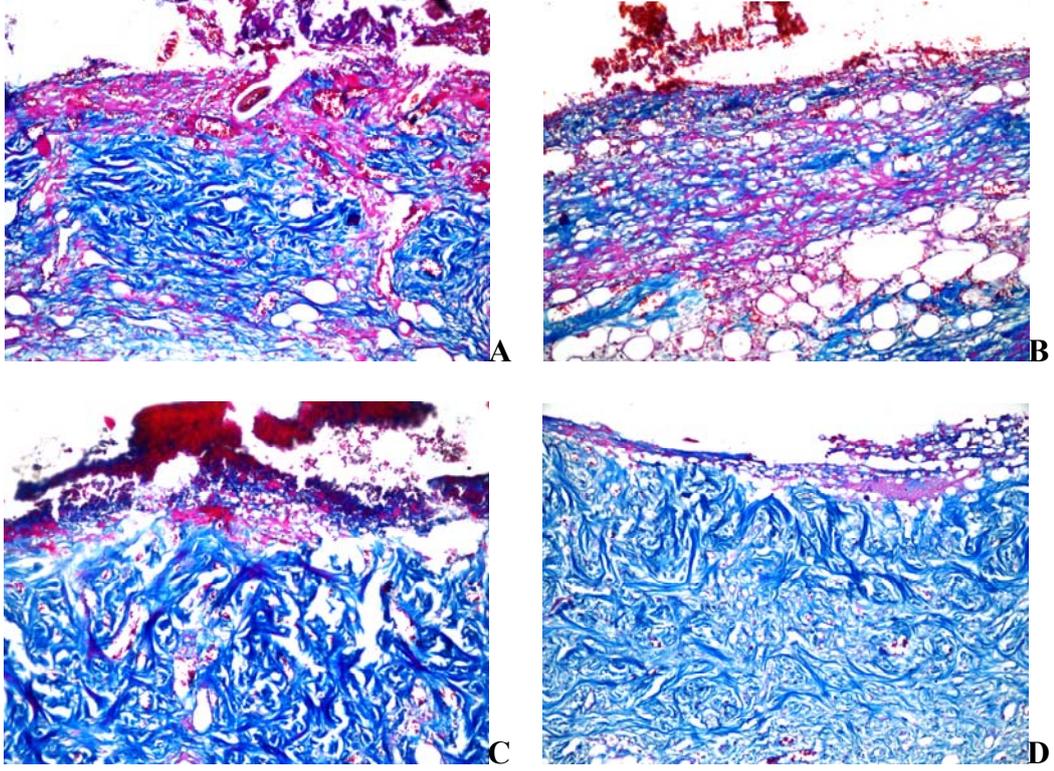
**Resim 5.** Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri

**A:** SF grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **B:** ZY grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **C:** AG grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **D:** OO grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon izlenmedi ancak orta derecede epitelizasyon izlendi (H&E, x100).



**Resim 6.** Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri

**A:** SF grubunda ülserasyon, ödem ve şiddetli inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **B:** ZY grubunda ülserasyon, ödem ve şiddetli inflamasyon devam ederken epitelizasyon izlenmedi ancak hafif vaskülarizasyon görüldü (H&E, x100). **C:** AG grubunda ülserasyon, ödem ve inflamasyon devam ederken vaskülarizasyon ve epitelizasyon izlenmedi (H&E, x100). **D:** OO grubunda ödem ve inflamasyon devam ederken orta derecede vaskülarizasyon ve belirgin epitelizasyon izlendi (H&E, x100).



**Resim 7.** Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan gruplarda kollajenizasyon gelişimi

**A:** SF grubunda hafif kollajenizasyon ve fibroblast proliferasyonu (Masson Trikrom, x200). **B:** ZY grubunda hafif kollajenizasyon (Masson Trikrom, x200). **C:** AG grubunda fibroblast proliferasyonu ve hafif kollajenizasyon (Masson Trikrom, x200). **D:** OO grubunda belirgin fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon (Masson Trikrom, x200).

Tüm gruplarda elde edilen histopatolojik parametrelerin skorlanması tablo 8-10'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Üçüncü gün histopatolojik parametrelerin skorlanması

Üçüncü gün

| <b>GRUP</b> | <b>Ülser/<br/>Nekroz</b> | <b>Epitel<br/>Pro.</b> | <b>Ödem</b> | <b>İnflamasyon</b> | <b>Fibroblast<br/>Pro.</b> | <b>Vasküller<br/>Pro.</b> | <b>Kollajenizasyon</b> |
|-------------|--------------------------|------------------------|-------------|--------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| OE1         | 1                        | 2                      | 1           | 1                  | 2                          | 3                         | 1                      |
| OE2         | 0                        | 1                      | 2           | 2                  | 1                          | 1                         | 1                      |
| OE3         | 1                        | 0                      | 1           | 1                  | 2                          | 1                         | 1                      |
| OE4         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                          | 1                         | 0                      |
| OE5         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                          | 1                         | 1                      |
| OE6         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                          | 1                         | 1                      |
| OE7         | 1                        | 2                      | 1           | 1                  | 2                          | 1                         | 2                      |
| OE8         | 1                        | 2                      | 1           | 1                  | 2                          | 2                         | 1                      |
| AG1         | 2                        | 1                      | 2           | 3                  | 1                          | 0                         | 1                      |
| AG2         | 2                        | 1                      | 1           | 1                  | 0                          | 0                         | 1                      |
| AG3         | 0                        | 2                      | 1           | 1                  | 2                          | 1                         | 2                      |
| AG4         | 2                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| AG5         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                          | 1                         | 0                      |
| AG6         | 1                        | 1                      | 0           | 1                  | 2                          | 0                         | 2                      |
| AG7         | 2                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| AG8         | 3                        | 0                      | 1           | 3                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| ZY1         | 1                        | 1                      | 1           | 0                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| ZY2         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| ZY3         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| ZY4         | 2                        | 1                      | 1           | 2                  | 0                          | 0                         | 0                      |
| ZY5         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                          | 0                         | 0                      |
| ZY6         | 1                        | 2                      | 1           | 1                  | 2                          | 2                         | 0                      |
| ZY7         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                          | 0                         | 1                      |
| ZY8         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 2                          | 1                         | 0                      |
| SF1         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 0                          | 0                         | 0                      |
| SF2         | 1                        | 1                      | 1           | 2                  | 0                          | 1                         | 0                      |
| SF3         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 0                          | 0                         | 0                      |
| SF4         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 0                          | 0                         | 1                      |
| SF5         | 1                        | 1                      | 2           | 2                  | 0                          | 0                         | 0                      |
| SF6         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                          | 1                         | 0                      |
| SF7         | 2                        | 0                      | 1           | 1                  | 1                          | 1                         | 0                      |
| SF8         | 2                        | 0                      | 1           | 3                  | 0                          | 0                         | 0                      |

**Tablo 10.** Yedinci gün histopatolojik parametrelerin skorlanması

Yedinci gün

| <b>GRUP</b> | <b>Ülser/<br/>Nekroz</b> | <b>Epitel<br/>Pro.</b> | <b>Ödem</b> | <b>İnflamasyon</b> | <b>Fibroblast Pro.</b> | <b>Vasküler<br/>Pro.</b> | <b>Kollajenizasyon</b> |
|-------------|--------------------------|------------------------|-------------|--------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| OE1         | 2                        | 1                      | 2           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| OE2         | 2                        | 0                      | 1           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| OE3         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| OE4         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 2                      | 1                        | 0                      |
| OE5         | 0                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| OE6         | 2                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| OE7         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| OE8         | 2                        | 1                      | 2           | 2                  | 1                      | 2                        | 1                      |
| AG1         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 0                      | 0                        | 0                      |
| AG2         | 2                        | 0                      | 1           | 2                  | 0                      | 0                        | 0                      |
| AG3         | 1                        | 0                      | 1           | 1                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| AG4         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 0                      | 1                        | 0                      |
| AG5         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| AG6         | 1                        | 0                      | 1           | 1                  | 0                      | 1                        | 0                      |
| AG7         | 2                        | 0                      | 1           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| AG8         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY1         | 1                        | 2                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY2         | 1                        | 0                      | 1           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY3         | 2                        | 0                      | 1           | 1                  | 1                      | 0                        | 1                      |
| ZY4         | 2                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| ZY5         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 0                      | 0                        | 0                      |
| ZY6         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY7         | 1                        | 0                      | 1           | 1                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY8         | 2                        | 0                      | 1           | 1                  | 0                      | 1                        | 0                      |
| SF1         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF2         | 2                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| SF3         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF4         | 2                        | 0                      | 2           | 3                  | 2                      | 1                        | 0                      |
| SF5         | 2                        | 0                      | 1           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| SF6         | 1                        | 1                      | 1           | 1                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF7         | 1                        | 0                      | 1           | 0                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF8         | 1                        | 1                      | 2           | 2                  | 0                      | 0                        | 0                      |

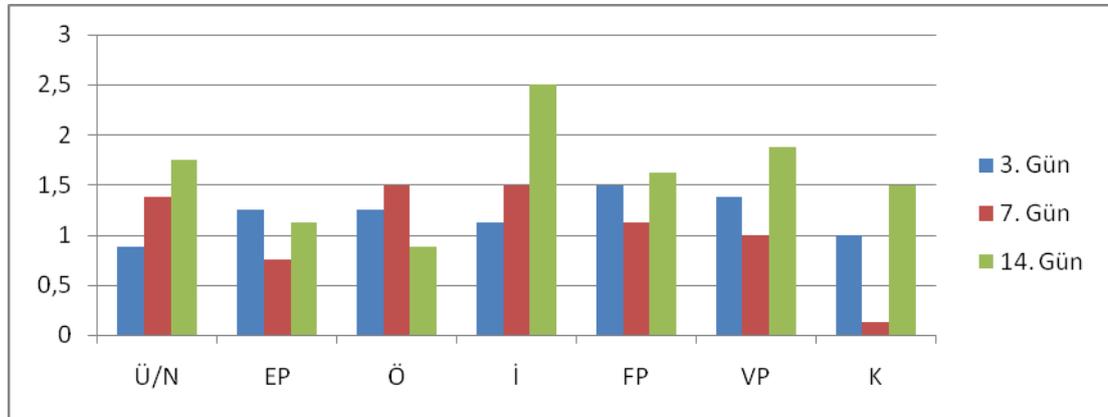
**Tablo 11.** Ondördüncü gün histopatolojik parametrelerin skorlanması

Ondördüncü gün

| <b>GRUP</b> | <b>Ülser/<br/>Nekroz</b> | <b>Epitel<br/>Pro.</b> | <b>Ödem</b> | <b>İnflamasyon</b> | <b>Fibroblast Pro.</b> | <b>Vasküler<br/>Pro.</b> | <b>Kollajenizasyon</b> |
|-------------|--------------------------|------------------------|-------------|--------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| OE1         | 2                        | 1                      | 1           | 3                  | 1                      | 3                        | 0                      |
| OE2         | 2                        | 0                      | 0           | 3                  | 1                      | 2                        | 1                      |
| OE3         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| OE4         | 1                        | 2                      | 0           | 2                  | 2                      | 2                        | 3                      |
| OE5         | 1                        | 1                      | 0           | 2                  | 2                      | 1                        | 1                      |
| OE6         | 2                        | 2                      | 1           | 3                  | 2                      | 1                        | 2                      |
| OE7         | 2                        | 2                      | 1           | 3                  | 2                      | 2                        | 1                      |
| OE8         | 2                        | 1                      | 2           | 2                  | 2                      | 3                        | 3                      |
| AG1         | 3                        | 0                      | 1           | 3                  | 1                      | 2                        | 2                      |
| AG2         | 3                        | 0                      | 1           | 3                  | 2                      | 2                        | 1                      |
| AG3         | 1                        | 1                      | 2           | 1                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| AG4         | 3                        | 0                      | 1           | 3                  | 1                      | 2                        | 0                      |
| AG5         | 2                        | 2                      | 2           | 3                  | 1                      | 2                        | 0                      |
| AG6         | 3                        | 0                      | 1           | 3                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| AG7         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| AG8         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY1         | 1                        | 0                      | 2           | 1                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| ZY2         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| ZY3         | 1                        | 0                      | 2           | 3                  | 0                      | 0                        | 0                      |
| ZY4         | 1                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| ZY5         | 1                        | 3                      | 1           | 0                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| ZY6         | 3                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| ZY7         | 3                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| ZY8         | 2                        | 0                      | 2           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| SF1         | 2                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                      | 1                        | 1                      |
| SF2         | 1                        | 1                      | 1           | 2                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| SF3         | 2                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF4         | 2                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 2                        | 0                      |
| SF5         | 2                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 1                        | 0                      |
| SF6         | 2                        | 0                      | 2           | 3                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF7         | 1                        | 0                      | 1           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |
| SF8         | 1                        | 0                      | 1           | 2                  | 1                      | 0                        | 0                      |

## 4.2. Grupların Değerlendirilmesi

### 4.2.1. OE Grubu



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

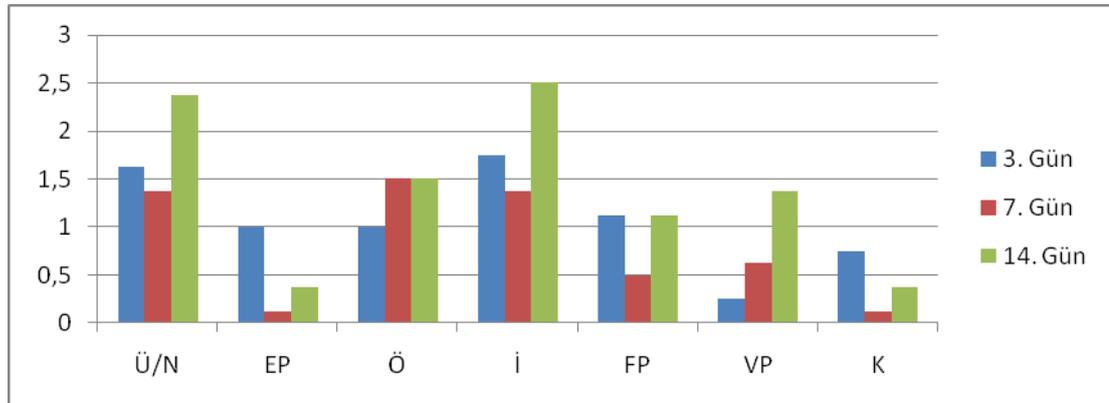
**Şekil 6.** Grup OE'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük *Olea europea* L. ekstresi uygulanan OE grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 6'da ve tablo 12'de gösterilmiştir.

OE grubunda yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7, ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: Ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ).

OE grubunda yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: Ülser/Nekroz, epitelyal proliferasyon, kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.2. AG Grubu



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

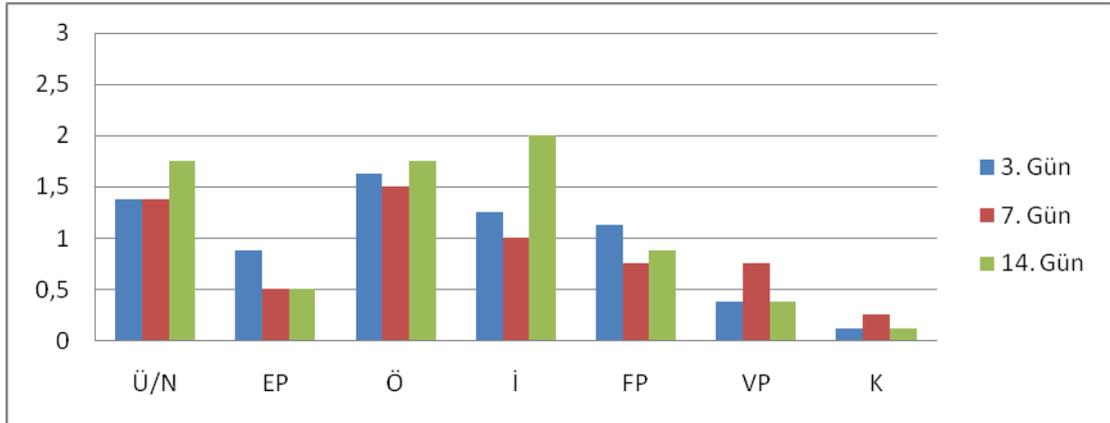
**Şekil 7.** Grup AG'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide gümüş sülfadiazin uygulanan AG grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 7'de ve tablo 12'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubunda ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubunda ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, inflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve vasküler proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p > 0,050$ ).

### 4.2.3. ZY Grubu



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

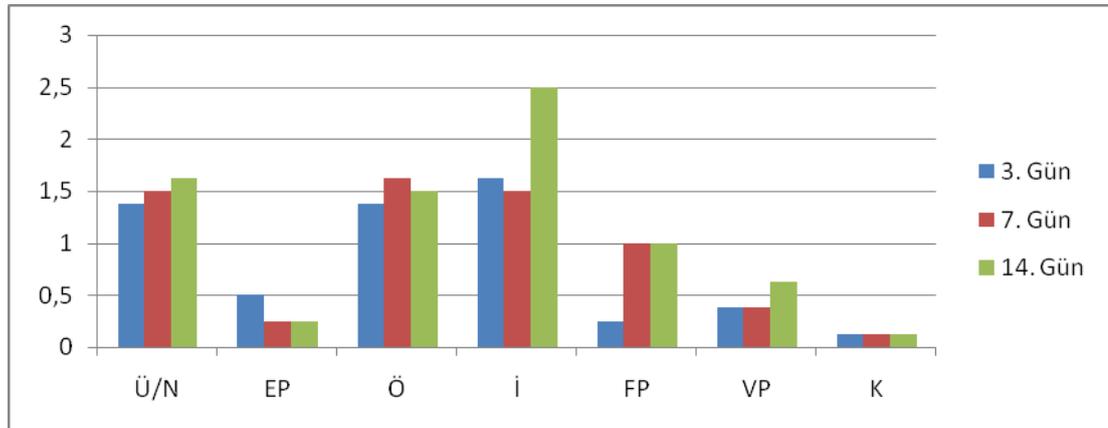
**Şekil 8.** Grup ZY'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide serum fizyolojik uygulanan ZY grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 8'de ve tablo 12'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: ZY grubunda ödem ve inflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: ZY grubunda ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.4. SF Grubu



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 9.** Grup SF'nin 3., 7., 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide gümüş serum fizyolojik uygulanan SF grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 9'de ve tablo 12'de gösterilmiştir.

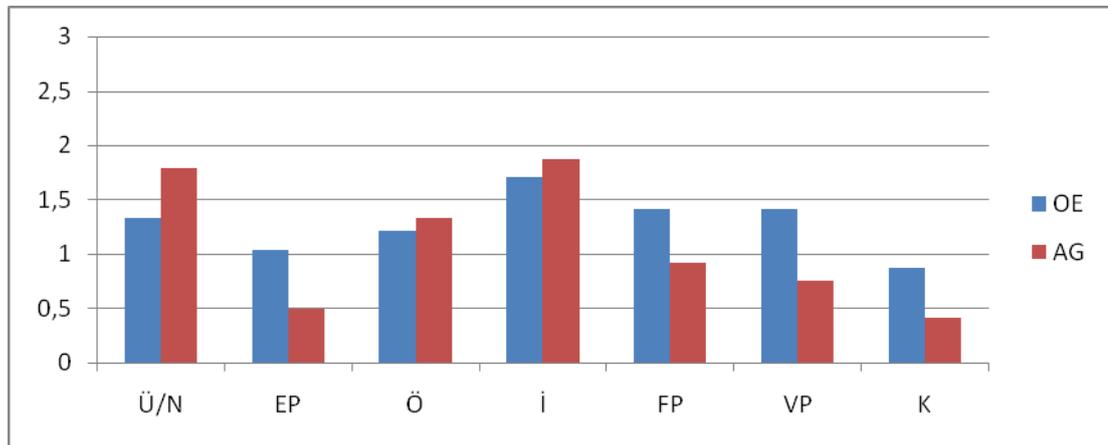
Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: SF grubunda ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: SF grubunda ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Fibroblast proliferasyonu parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 12.** İkinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması

|                                  | OE                | AG                | ZY                | SF                |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Ülser/Nekroz</b>              | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050           |
| <b>Epitelyal proliferasyon</b>   | p>0,050           | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050           |
| <b>Ödem</b>                      | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050           |
| <b>İnflamasyon</b>               | <b>p&lt;0,010</b> | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,050</b> |
| <b>Fibroblast Proliferasyonu</b> | p>0,050           | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | <b>p&lt;0,050</b> |
| <b>Vasküler Proliferasyon</b>    | p>0,050           | <b>P&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050           |
| <b>Kollajenizasyon</b>           | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050           |

#### 4.2.5. OE ve AG Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

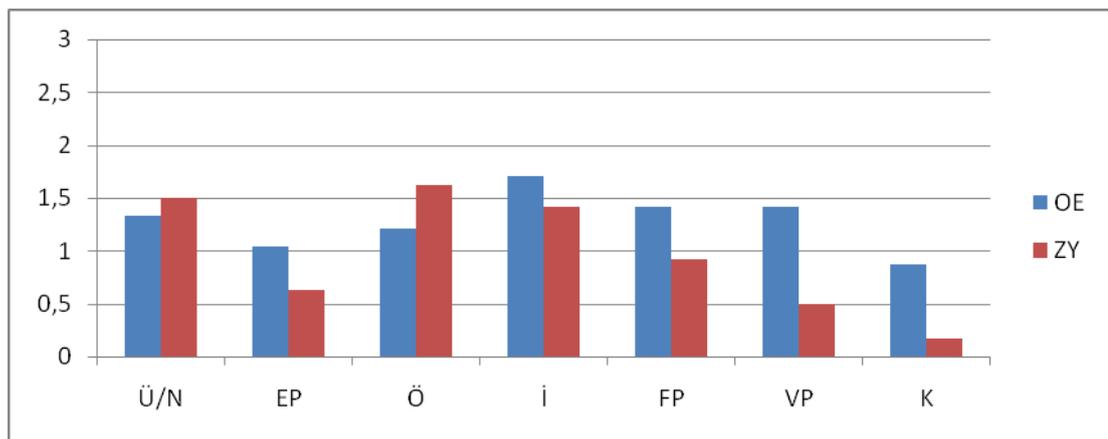
**Şekil 10.** İkinci derece yanık oluşturulan OE ve AG gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük *Olea europea* L. ekstresi uygulanan OE grubu ile tedavide gümüş sülfadiazin uygulanan AG grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10'da ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile AG grubunun ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile AG grubunun ülser/nekroz parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Epitelyal proliferasyon değerlerinde OE ve AG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.6. OE ve ZY Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 11.** İkinci derece yanık oluşturulan OE ve ZY gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

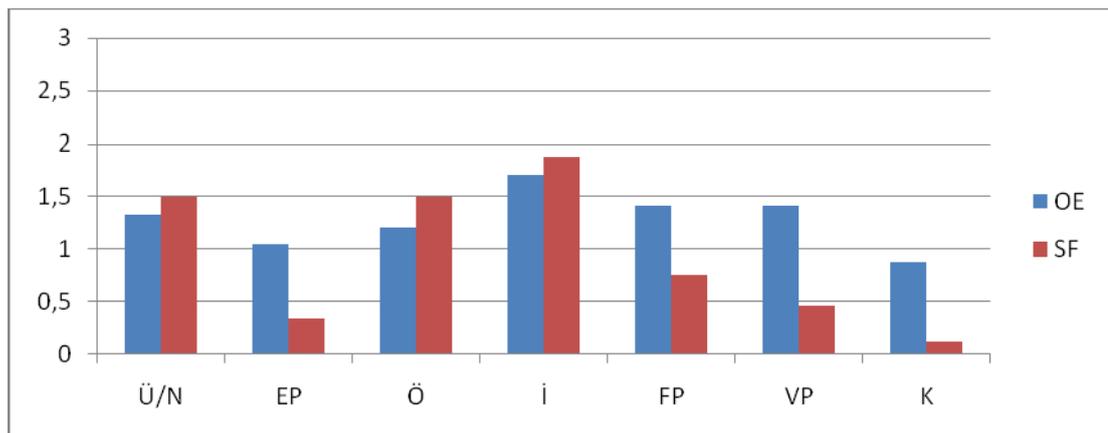
İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük *Olea europea* L. ekstresi uygulanan OE grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan ZY grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 11'de ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile ZY grubunun ödem parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel

olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). İnflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde OE ve ZY grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile ZY grubunun ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Fibroblast proliferasyonu, epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon değerlerinde OE ve ZY grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

#### 4.2.7. OE ve SF Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 12.** İkinci derece yanık oluşturulan OE ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

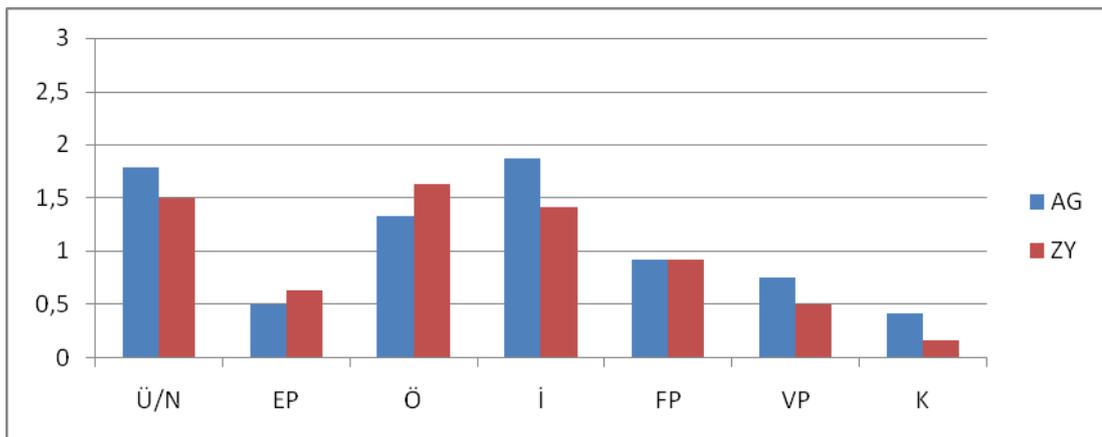
İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük *Olea europea* L. ekstresi uygulanan OE grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 12'de ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile SF grubunun ödem ve

inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: OE grubu ile SF grubunun ülser/nekroz parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). OE grubu ile SF grubunun epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde OE ve SF grupları arasında oldukęa anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,01$ ).

#### 4.2.8. AG ve ZY Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**şekil 13.** İkinci derece yanık oluşturulan AG ve ZY gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

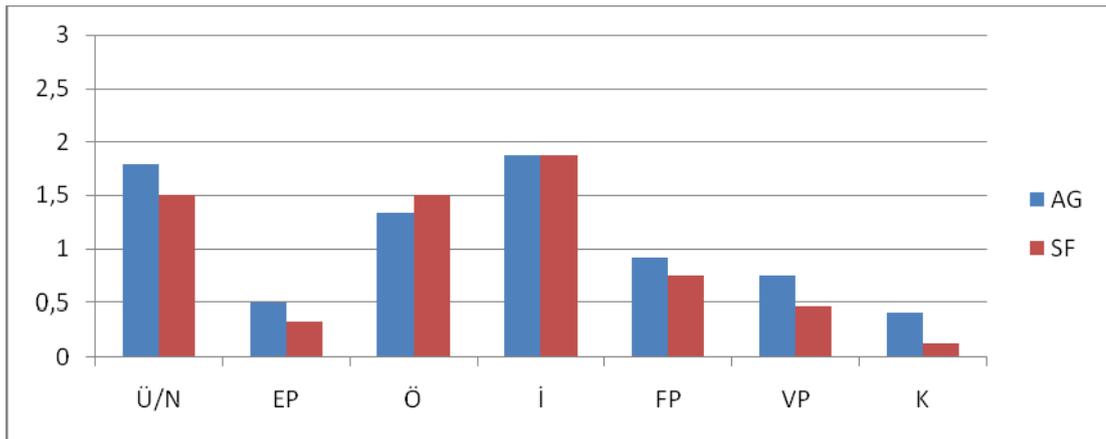
İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide gümüş sülfadiazin uygulanan AG grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan ZY grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 13'de ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve

14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubu ile ZY grubunun ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubu ile ZY grubunun ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.9. AG ve SF Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 14.** İkinci derece yanık oluşturulan AG ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

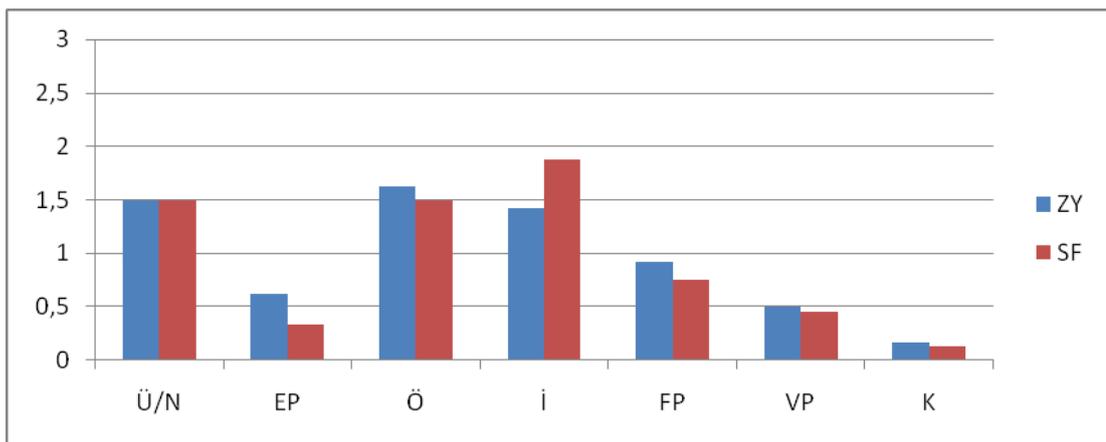
İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide gümüş sülfadiazin uygulanan AG grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 14'de ve tablo 13'de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubu ile SF grubunun ödem ve

inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: AG grubu ile SF grubunun ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### 4. 2.10. ZY ve SF Gruplarının Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**şekil 15.** İkinci derece yanık oluşturulan ZY ve SF gruplarının 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide zeytinyağı uygulanan ZY grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analiz sonuçları şekil 15’de ve tablo 13’de gösterilmiştir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: ZY grubu ile SF grubunun ödem ve

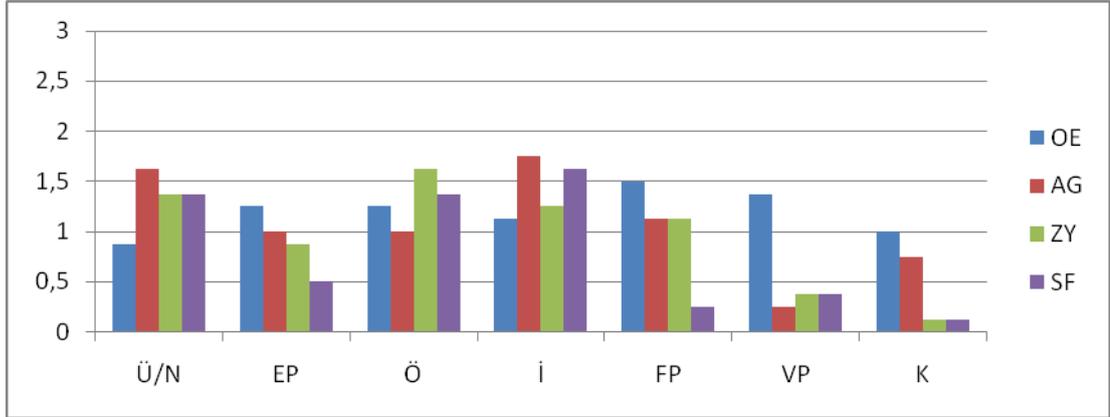
inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde: ZY grubu ile SF grubunun ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13.** İkinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin 14. Güne kadar gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması

|                        | <b>OE-AG</b>      | <b>OE-ZY</b>      | <b>OE-SF</b>      | <b>AG-ZY</b> | <b>AG-SF</b> | <b>ZY-SF</b> |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>lser/Nekroz</b>    | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>Epitel Pro.</b>     | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | <b>p&lt;0,010</b> | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>dem</b>            | p>0,050           | <b>p&lt;0,050</b> | p>0,050           | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>İnflamasyon</b>     | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050           | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>Fibroblast Pro.</b> | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,010</b> | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>Vaskler Pro.</b>   | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,010</b> | <b>p&lt;0,010</b> | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |
| <b>Kollajenizasyon</b> | p>0,050           | <b>p&lt;0,050</b> | <b>p&lt;0,010</b> | p>0,050      | p>0,050      | p>0,050      |

#### 4. 2.11. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 3. Gündeki Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 16.** İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, OE, AG, ZY, SF gruplarında 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 16'da ve Tablo 14'de gösterilmiştir. OE, AG, ZY, SF gruplarında 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerleri incelendiğinde;

Ülser/Nekroz değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Epitelyal proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Ödem değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

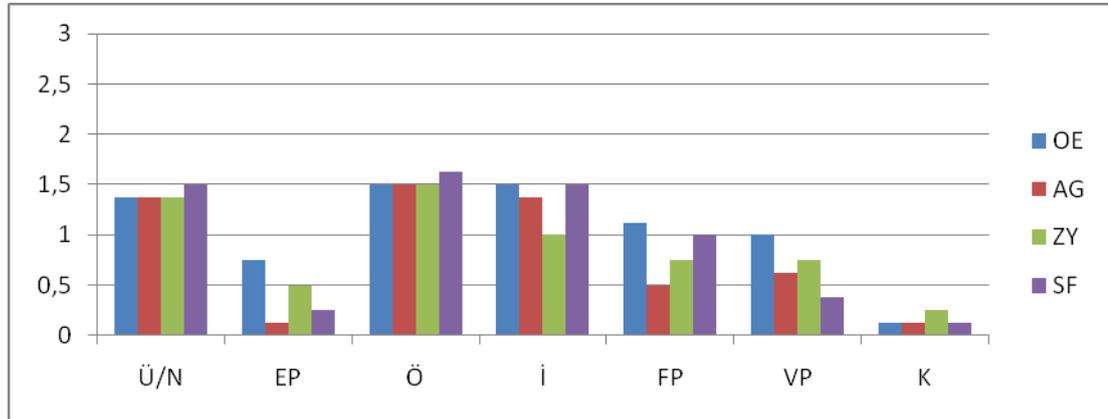
İnflamasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Fibroblast proliferasyonu değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Vasküler proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Kollajenizasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

#### 4. 2.12. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 7. Gündeki Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 17.** İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, OE, AG, ZY, SF gruplarında 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 17’de ve Tablo 14’de gösterilmiştir. OE, AG, ZY, SF gruplarında 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerleri incelediğinde;

Ülser/Nekroz değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Epitelyal proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Ödem değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

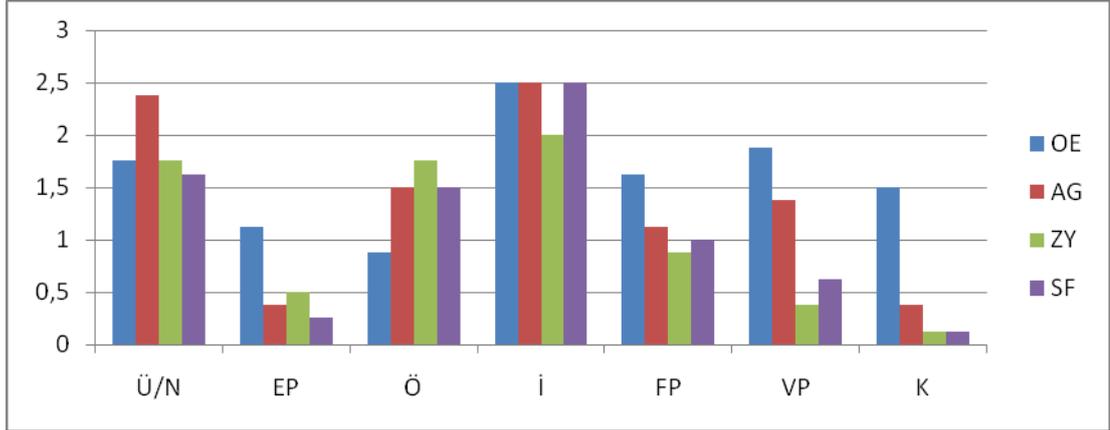
İnflamasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Fibroblast proliferasyonu değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Vasküler proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Kollajenizasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### 4. 2.13. OE, AG, ZY ve SF Gruplarının 14. Gündeki Karşılaştırılması



Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

**Şekil 18.** İkinci derece yanık oluşturulan OE, AG, ZY, SF gruplarında 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, OE, AG, ZY, SF gruplarında 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 18'de ve Tablo 14'de gösterilmiştir. OE, AG, ZY, SF gruplarında 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerleri incelediğinde;

Ülser/Nekroz değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Epitelyal proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Ödem değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

İnflamasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Fibroblast proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Vasküler proliferasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Kollajenizasyon değerlerinde OE, AG, ZY, SF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 14.** İkinci derece yanık oluşturulan grupların günlere göre p değerlerinin karşılaştırılması

|                                  | <b>3. gün</b>                  | <b>7. gün</b> | <b>14. gün</b>                 |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| <b>Ülser/Nekroz</b>              | $p>0,050$                      | $p>0,050$     | $p>0,050$                      |
| <b>Epitelyal Proliferasyon</b>   | $p>0,050$                      | $p>0,050$     | $p>0,050$                      |
| <b>Ödem</b>                      | $p>0,050$                      | $p>0,050$     | <b><math>p&lt;0,050</math></b> |
| <b>İnflamasyon</b>               | <b><math>P&lt;0,050</math></b> | $p>0,050$     | $p>0,050$                      |
| <b>Fibroblast Proliferasyonu</b> | <b><math>p&lt;0,050</math></b> | $p>0,050$     | <b><math>p&lt;0,050</math></b> |
| <b>Vasküler Proliferasyon</b>    | <b><math>p&lt;0,050</math></b> | $p>0,050$     | <b><math>P&lt;0,050</math></b> |
| <b>Kollajenizasyon</b>           | <b><math>p&lt;0,050</math></b> | $p>0,050$     | <b><math>p&lt;0,050</math></b> |

## 5. TARTIŞMA

Yanık organizmanın karşılaşılabileceği en büyük travmalardan birisidir. Tedavisi oldukça uzun zaman alır. Bu nedenle “yanığın tedavisi yanmamaktır” sözü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır.

Deride meydana gelen termal hasar genellikle çeşitli nekroz ve hücre hasarıyla karakterizedir (139). Yanıklar sıklıkla içten dışa doğru 3 konsantrik doku tabakasına ayrılırlar; koagulasyon zonu, iskemi zonu, hiperemi zonu. Kaogulasyon zonunda mikroskobik koagulasyon nekrozu olur. İskemi zonu koagulasyon zonunun periferindedir ve zayıf vasküler perfüzyon vardır, hücreler iskemiye yatkındır. Hiperemi zonu iskemi zonuna yakındır vasküler ektazi ile ilgilidir. Yanık derinliği yanık derecesinin ölçümüdür ve yanık tedavisinin düzenlenmesinde etkilidir (61, 140, 141). Yanık derinliği yüzeysel, yüzeysel kısmi kalınlıkta, derin kısmi kalınlıkta, tam kat ve subdermal yanıklar şeklinde sınıflandırılır. Yüzeysel yanıklar semptomatik medikal tedaviyle, iyi prognoz gösterir. Derin yanıklarda ise tam zıttı bir durum mevcuttur; ölümcül olabilir, cerrahi gerektirebilir ve skar gibi önemli kozmetik problemlere yol açabilir. Yanığın derecesine göre standart yanık tedavisinde geniş bir ayrılık vardır, standart bir yara bakım ürünü yoktur (142). Bir çok yanık merkezinde topikal antibiyotikler kullanılsa da yanık tedavisi baldan gümüş sülfadiazine ve duoderme kadar her şeyi içerir (143).

Doğal ürünlerin tedavi amacıyla kullanılması insanlık tarihi kadar eskidir. Günümüzde dünya nüfusunun % 60'ı ve gelişmekte olan ülkelerde ise insan nüfusunun % 80'i tedavi gereksinimlerini büyük ölçüde tıbbi bitkilerden sağlamaktadır (144). Özellikle bitkisel ürünler halk arasında, kolay sağlanabilmesi nedeniyle yara iyileştirici amaçla yaygın olarak tercih edilmektedir (145).

Bitkinin geleneksel olarak yara iyileştirici amaçla ve yanıklarda kullanılması çalışmamızın konusunu oluşturmaktadır (82) .

Yara iyileşmesi kendiliğinden gelişen fizyolojik bir süreçtir. Ancak yaranın enfeksiyon ve komplikasyonlara açık olması nedeniyle iyileşmeyi çabuklaştıracak etkenlere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle diyabet ve iskemi gibi rahatsızlıklarda,

beslenme yetersizliği, yaşlanma ve ağır yaralanma gibi durumlarda bu ihtiyaç daha da önem arz etmektedir (146) .

*Olea europaea* yapraklarının metanollü ekstresinin ve bu ekstrenin içerdiği bileşiklerden oleuropein, hidrokstirozol ve tirozoln antioksidan aktiviteleri, metil linoleatın 2,2'-azo-bis-izobutironitril ile indüklenen oksidasyonunu geciktirme gleri saptanarak araştırılmıştır. İndüksiyon periyodunun genişletilmesinde metanollü ekstrenin, oleuropein ve hidrokstirozoln etkisi bilinen antioksidanlar olan BHT ve vitamin E'ye göre daha yüksek bulunurken tirozoln, antioksidan veya prooksidan aktivite göstermediği saptanmıştır. En yüksek aktivitenin ise ekstrede gözlendiği belirtilmiştir (147).

1998 yılında yapılan bir çalışmada, zeytinyağında bulunan fenoliklerden oleuropein ve hidrokstirozoln DPPH radikali, süperoksit anyon oluşumu, solunum patlaması ve hipoklrz asit oluşumu üzerindeki süpürücü aktiviteleri araştırılmıştır. Hidrokstirozol ve oleuropeinin  $2,6 \times 10^{-7}$  M ve  $3,63 \times 10^{-5}$  M olarak belirlenen EC50 değerleriyle standart antioksidanlar olan BHT (EC50=  $1,05 \times 10^{-4}$ M), vitamin C (EC50= $1,31 \times 10^{-5}$  M) ve vitamin E (EC50= $5,04 \times 10^{-6}$  M)'den yüksek veya onlarla kıyaslanabilir oranda radikal süpürücü aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca her iki bileşiğin de solunum patlamasını doza bağlı olarak önlediği, süperoksit anyon ve hipoklrz asiti süpürücü etkileri olduğu saptanmıştır (148).

İngiltere kaynaklı sızma zeytinyağından ve Türkiye'de farklı yerlerde yetiştirilen (Ayvalık, Sarı Ulak Ege, Sarı Ulak Tarsus) *Olea europaea* bitkilerinin meyvelerinden elde ettikleri ekstrelerin antioksidan etkilerini, DPPH radikali kullanarak ve bu ekstrelerin tokoferollerinden arındırılan rafine zeytinyağının stabilitesi üzerine etkilerini gözlemleyerek araştırmışlardır. Standart olarak  $\alpha$ - tokoferol, oleuropein ve kafeik asitin kullanıldığı deneylerde, 15. dakikada saptanan DPPH radikalini süpürücü aktivite göz önüne alındığında en yüksek aktivite Ayvalık numunesinde (IC50= 0,35) gözlenmiştir. Sarı Ulak Ege, zeytinyağı ekstresi ve Sarı Ulak Tarsus numuneleri, 0,40, 0,49, 0,52 IC50 değerleriyle bunu takip etmiştir.  $\alpha$ - tokoferol, oleuropein ve kafeik asitin IC50 değerleri ise sırasıyla 0,28, 0,22 ve 0,20 olarak belirlenmiştir. 60. dakikada saptanan DPPH radikalini süpürücü aktivite açısından karşılaştırıldıklarında, Ayvalık ve Sarı Ulak Ege numunelerinin  $\alpha$ -tokoferol

ve zeytinyağı ekstresinden daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır. Etki, sırasıyla şu şekilde belirlenmiştir: Oleuropein (IC50=0,18), kafeik asit (IC50=0,20), Ayvalık numunesi (IC50=0,23), Sarı Ulak Ege numunesi (IC50=0,24),  $\alpha$ -tokoferol (IC50=0,28), Sarı Ulak Tarsus numunesi (IC50=0,33), zeytinyağı ekstresi (IC50=0,38). DPPH radikalini süpürme kapasiteleri göz önüne alındığında, Ayvalık ve Sarı Ulak Ege numunelerinin daha yüksek ve etkili oranda aktif bileşik içerdiği sonucuna varılmıştır. Numunelerin, tokoferollerinden arındırılmış zeytinyağının stabilitesi üzerine etkisi incelendiğinde, tüm numunelerin etkili olduğu, demir tuzlarının varlığında aynı etki incelendiğinde ise meyvelerden elde edilen ekstrelerin, zeytinyağı ve  $\alpha$ -tokoferolden daha yüksek etki gösterdiği saptanmıştır (149).

Tunus'ta yetişen *Olea europaea* bitkisinin farklı zamanlarda toplanan meyvelerinden elde edilen metanol-su (80 : 20 h/h)'lu ekstrelerin antioksidan etkileri DPPH radikali kullanılarak araştırılmıştır. Meyvelerden elde edilen ekstrelerin hepsinin IC50= 1,5-3,2  $\mu$ g/ml arasında değişen inhibisyon konsantrasyonları ile antioksidan etki gösterdiği ve aktivitenin meyve olgunlaştıkça arttığı saptanmıştır. Bu artışın, meyvelerin içerdiği total fenolik bileşiklerin miktarıyla doğru orantılı olduğu belirlenmiştir (150).

2005 yılında yapılan çalışmada, *Olea europaea* odunundan elde edilen ekstrenin radikal süpürücü etkisi olduğu ilk kez rapor edilmiştir. Altarejos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *Olea europaea* odunundan elde edilen diklorometan ve etanollü ekstrelerin antioksidan aktiviteleri DPPH radikali kullanılarak araştırılmıştır. Standart antioksidan olarak BHT (butillenmiş hidroksitoluen)'nin kullanıldığı deneyde, DPPH radikalini süpürücü etkileri göz önüne alındığında, her iki ekstrenin de antioksidan aktivite gösterdiği, ancak etanollü ekstrede aktivitenin daha yüksek gözlemlendiği bildirilmiştir (151).

*Olea europaea* yaprak ekstresinin majör aktif bileşiği olan oleuropein'in allokstanla indüklenen diyabetli tavşanlardaki antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 3 aylık erkek tavşanlar, intravenöz olarak 150mg/kg dozda allokstan verilerek diyabetli hale getirilmiş ve 16 hafta boyunca günlük oral 20 mg/kg oleuropein ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonucu, plazma ve eritrosit malondialdehit (MDA) seviyesi ile enzimatik ve non-enzimatik antioksidan miktarlarının normal

seviyelerine ulaştığı görülmüştür. Tedavi edilmeyen grupta ise oksidatif stres markeri olan MDA ve antioksidan parametrelerinde (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit,  $\beta$ -karoten) kalıcı değişiklikler gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak, oleuropein kullanımının, oksidatif strese bağlı diyabetik komplikasyonlardan korunmada avantajlı olabileceği sonucuna varılmıştır (115).

Bisignano ve ark. nın yaptıkları çalışmada, *Olea europaea* bitkisinin majör bileşiklerinden olan oleuropein ve hidrokstirozolün *in-vitro* antimikrobiyal etkileri standart ATCC bakteri türleri (*Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) ve klinik izolatlar (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella türleri*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) üzerinde araştırılmıştır. Hidrokstirozolün MIC değerleri, ATCC bakterileri için 0,24-7,85  $\mu\text{g/ml}$ , klinik izolatlar için 0,97-31,25  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanırken oleuropein için MIC değerleri ATCC bakterilerinde 62,5-500  $\mu\text{g/ml}$ , klinik izolatlarda ise 31,25-250 $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlenmiştir. Ayrıca, olöropeinin *Haemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı etkili olmadığı görülmüştür. Çalışmada referans olarak ampisilin ve eritromisin kullanıldığı belirtilmiştir (28).

*Olea europaea* meyvelerinde bulunan bazı alifatik aldehit yapısındaki bileşiklerin (hekzenal, (E)-2-hekzenal, (E)-2-heptenal, (E)-2-oktenal, (E)-2-nonenal) *Tricophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* ve *Candida* türlerine karşı antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Test edilen tüm aldehitlerin, *Tricophyton mentagrophytes* ve *Microsporum canis* gelişimini <1.9-125  $\mu\text{g/ml}$  arasında değişen MIC değerleri ile inhibe ettiği, fakat *Candida* türlerine karşı etki göstermediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, *Olea europaea* meyvelerinin ve meyvelerden elde edilen yağın, deride oluşan fungal hastalıklarda topikal olarak kullanımının olumlu sonuçlar doğurabileceği rapor edilmiştir (133).

*Olea europaea* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin anti-HIV aktivitesinin araştırıldığı *in vitro* çalışmada, sulu ekstrenin HIV-1 akut enfeksiyonunu ve replikasyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği, enfekte olmayan hücrelerde ise herhangi bir toksik etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir. Aynı

çalışmada bitkinin yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin, AIDS hastaları tarafından immün sistemin kuvvetlendirilmesi, kronik yorgunlukların giderilmesi, anti-HIV tedavisinin etkilerine yardımcı olmak amacıyla, ayrıca HIV ile bağlantılı Kaposi's sarkomasında ve HSV enfeksiyonlarında kullanılmaya başlandığı rapor edilmiştir (26).

Pieroni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İtalya'da yetişen *Olea europaea* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin ve bu ekstrenin etil asetat fraksiyonunun, komplement sisteminin klasik yolağını güçlü biçimde inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Etil asetatlı fraksiyondan hareketle izole edilen 8 flavonoit içinden luteolol, apigenol, luteolol-7-glukozit ve apigenol-7-glukozitin etkiden sorumlu majör bileşikler olduğu bildirilmiştir (128). Bizim çalışmamızda akut evrede (3. gün) *Olea europea* L. ekstresi' nin inflamasyondaki etkisi (diğer gruplara göre) *Olea europea* L. ekstresi' nin hem antienflamatuar etkiye hem de antienfektif etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel halk tedavi sistemlerinde, polisakkarit içeren bitkilerin de yara iyileştirici amaçla kullanımına rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, polisakkaritlerin neodermis oluşumuyla karakterize doku onarımı ile yara iyileşmesinde etkili olabileceği belirlenmiştir. *Opuntia ficus-indica* polisakkaritlerinin izolasyonu ve yara iyi edici etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada polisakkaritlerin, epitelizasyonu olumlu yönde etkilediği ve bir adezif ekstraselüler matriks proteini olan laminin depolanması üzerinde düzenleyici bir rol oynadığı saptanmıştır. Polisakkaritlerin, ekstraselüler matriksin önemli bir elemanı olan uzun polisakkarit yapılı glikozaminoglikanların etkisi ile benzer aktivite göstererek su volümü tutma kabiliyeti ile jelatin benzeri matriks oluşturmak suretiyle doku sıkıştırılabilirliğini sağlama etkisi olduğu da düşünülmektedir (152).

Kinon yapısında olan *Aloe vera* ve *Rheum officinale* gibi antrakinin yapısında maddeler içeren bitkilerin de yara iyileştirici etkisinden söz edilmektedir. *Aloe vera* antrakininlerinden aloe-emodin'in antiprotozoal, antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitesi ile yara iyileştirici etkiye katkıda bulunduğu, *Rheum officinale*' den izole edilen emodin'in ise TGF- $\beta$  salımını artırarak yara iyileştirici etkiden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (153,154). *Olea europaea* bitkisinde

antiinflamatuvar, antimikrobiale ve antioksidan etkilerinin olması yara iyileştirici etkisini gösterebilir.

Türkiye’ de geleneksel olarak zeytinyağı (*Oleaceae*), *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*), *Origanum Tourn ex L.* ve *Salvia L. species* (*Lamiaceae*) yara iyileşmesinde kullanılmışlardır. Süntar ve ark. Tarafından ratlar ve fareler üzerinde insizyon ve eksizyon modelleri üzerinde yapılan çalışmada *Hypericum perforatum* L. zeytinyağında çözünmüş ekstresinin yara iyileşmesinde daha etkin olduğu bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da *Olea europaea*’ nın serum fizyolojik, zeytinyağı ve gümüş sülfadiazine göre anlamlı olarak yara iyileşmesine etki ettiğini gözlemledik.

*Viola* ve ark. nın bir çalışmasında zeytinyağının topikal kullanımının cildi korumada etkin olduğu belirtilmiş (156). Bizim yaptığımız çalışmada zeytinyağı ile serum fizyolojinin karşılaştırmasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Bir çalışmada yanıklarda antibakteriel bir ajan olarak gümüş sülfadiazinin kullanılabilceği (157,158) gösterilse de, başka bir çalışmada parsiyel kalınlıkta yanıklarda gümüş sülfadiazinin 20 greft donör saha ve 15 parsiyel kalınlıkta yanıklı hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmada, donör sahada iyileşmeyi geciktirmediği ancak parsiyel kalınlıkta yanıklarda iyileşmeyi geciktirdiği tespit edilmiştir (159). Monafö ve ark. gümüş sülfadiazini en sık kullanılan topikal yanık ajanı olarak tanımlasa da yan etkileri nedeniyle kullanımının klinisyenlerce sınırlandırıldığını belirtmiştir (160). Gümüş sülfadiazin’in lökopeni, lokal cilt reaksiyonu, hipersensitivite gibi yan etkileri ile ve yara iyileşmesini geciktirici etkileri nedeniyle kullanımı azalmıştır (161). Bishara ve ark. bir derleme çalışmada yanık yara iyileşmesinde gümüş sülfadiazinin antibakteriel olarak altın standart olduğunu ancak son çalışmalara göre yara iyileşmesini geciktirdiği ve sitotoksositeye sahip olduğu için kullanımının kısıtlandığını belirtmiştir (162). 2010 da yayınlanan bir çalışmada da gümüşün yıllarca yara iyileşmesini artırıcı ve enfeksiyonu azaltıcı etkileri olduğunun düşünüldüğünü ancak son çalışmalarla gümüş toksisitesi ile ilgili dezavantajlarının olduğu belirtilmiştir (163). Fredrick ve ark. gümüş sülfadiazinin yan etkileri olarak alerjik reaksiyonları, lekelenmeyi, hiperosmolaliteyi, methemoglobinemiye, hemolizisi ve lökopeniyi göstermiş, ancak bu yan etkilerin çok

sık olmadığını ve kullanılabilirliğini belirtmiştir (164). Biz de bu çalışmalardan dolayı gruplardan birinde gümüş sülfadiazini kullanmanın uygun olabileceğini düşündük. Sonuçta da yara iyileşmesi üzerine gümüş sülfadiazin ile serum fizyolojik ve zeytinyağı kullanılan gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösteremedik.

Çalışmamızda *Olea europea* L. ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin 2. derece yanıklarda gümüş sülfadiazinden, zeytinyağından ve serum fizyolojiktan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılmış *Olea europea* L. ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin araştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla çalışmamızda elde edilen sonuçlar paralellik göstermektedir.

Grufinkel ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada zeytinyağının ve Gümüş sülfadiazin'in kısmi kalınlıktaki yanıklarda etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 3 domuzun sırtlarında, 5x5 cm ebatındaki 400°C'ye kadar ısıtılan metal barla oluşturulan 51 adet yanık bölgesinin 16'sına Gümüş sülfadiazin gün aşırı uygulanmıştır, 20'sine saflaştırılmış zeytinyağı gün aşırı uygulanmıştır, 15'ine ise herhangi bir topikal tedavi uygulanmamıştır. Yanık alanlarının küçülme oranları 14. günde çizim ve yara kenarlarının taranmasıyla karşılaştırılmıştır. Geriye kalan açık yara alanı Scion Image version beta 4.0.2 (Scion, Frederick, Md) programıyla hesaplanmıştır. Gümüş sülfadiazin'in yanıkları kontrol grubundan daha hızlı iyileştirdiğini ( $p<0,05$ ) görülmüştür. Zeytinyağı ile tedavi edilen grubunun yanık iyileşme oranlarında kontrol grubuna ve Gümüş sülfadiazin grubuna göre fark görülemediği (165). Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlara paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada zeytinyağının, sham kontrol olarak kullandığımız serum fizyolojiğe göre yanık epitelizasyonunda etkili olmadığı gösterilmiş, ayrıca gümüş sülfadiazininde serum fizyolojik kullanılan gruba göre etkili olmadığı tespit edilmiştir. OE' nin her üç gruba göre anlamlı olarak yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ

OE grubunda AG, ZY, SF gruplarına göre erken dönemde (3. günde) inflamasyonda anlamlı bir azalma ( $p<0,050$ ) ve fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon, kollajenizasyonlarında ise anlamlı bir artma ( $p<0,050$ ) tespit edildi.

OE grubunda AG, ZY, SF gruplarına göre 7. gündeki hiçbir parametrede anlamlı bir fark ayırt edilemedi. Ancak geç dönemde (14. günde) ödemdeki azalma ve fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon, kollajenizasyondaki artışlar anlamlı derecedeydi ( $p<0,050$ ).

İkili karşılaştırmalarda AG-ZY, AG-SF ve ZY-SF arasında hiçbir parametrede anlamlı fark tespit edilemedi. OE-AG arasında 3, 7, 14. günlerdeki parametrelerin toplamında OE grubunda ülser/nekroz' da anlamlı bir azalma ( $p<0,050$ ) ve epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon, kollajenizasyonlarında ise anlamlı bir artma ( $p<0,050$ ) tespit edildi. OE-ZY grupları arasında 3, 7, 14. günlerdeki parametrelerin toplamında OE grubunda ödemdeki azalma ve fibroblast proliferasyonu, kollajenizasyonlarındaki artma anlamlıyken ( $p<0,050$ ), vasküler proliferasyondaki artma ise oldukça anlamlıydı ( $p<0,010$ ). OE-SF grupları arasında ise 3, 7, 14. günlerdeki parametrelerin toplamında OE grubundaki epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyonlarındaki artma oldukça anlamlıydı ( $p<0,010$ ).

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda; *Olea europea* L. Ekstresinin yanık zemininde yara iyileşmesinde, akut evrede (3. gün) ve kronik evrede (14. gün) gümüş sülfadiazin, zeytinyağı ve serum fizyolojiğe göre daha etkin olduğu tespit edildi. Gümüş sülfadiazinin ise zeytinyağı ve serum fizyolojiğe göre anlamlı bir etkinliği olmadığı tespit edildi. Yara iyileşmesindeki etkinliğin antioksidan, antienfektif, antienflamatuar etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. *Olea europea* L. Ekstresinin yara iyileşmesinde klinik olarak kullanılabilirliği klinik çalışmalar yapılarak araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### ***Olea europea* L. Ekstresinin Ratlarda Oluşturulan Deneysel Yanık Modelinde Epitelizasyon Üzerine Etkisi**

Doğal ürünlerin tedavi amacıyla kullanılması insanlık tarihi kadar eskidir. Günümüzde dünya nüfusunun %60'ı ve gelişmekte olan ülkelerde ise insan nüfusunun %80'i tedavi gereksinimlerini büyük ölçüde tıbbi bitkilerden sağlamaktadır. Özellikle bitkisel ürünler halk arasında, kolay sağlanabilmesi nedeniyle yara iyileştirici amaçla yaygın olarak tercih edilmektedir. Bitkinin geleneksel olarak yara iyileştirici amaçla ve yanıklarda kullanılması çalışmamızın konusunu oluşturmaktadır. *Olea europea* L. ekstresinin yanık yarasındaki epitelyumizasyon üzerine etkilerini araştırmaya karar verdik. Bu deneysel çalışmamızda; 96 adet ratta oluşturulan 2. derece yanıklarda: % 3'lük *Olea europea* L. ekstresi, gümüş sülfadiazin, zeytinyağı ve serum fizyolojik tedavide kullanılarak yanık epitelizasyonu üzerine etkileri araştırıldı. Tedavide kullanılan maddelerin etkilerinin araştırılması için 24 rattan oluşan 3 grup oluşturuldu. Gruplardan 3, 7 ve 14. günlerde alınan eksizyonel deri biyopsileri histopatolojik olarak 8 parametrede incelendi. *Olea europea* L. Ekstresinin yanık bölgesinde yara iyileşmesinde, akut evrede (3. gün) ve kronik evrede (14. gün) gümüş sülfadiazin, zeytinyağı ve serum fizyolojiğe göre daha etkin olduğu tespit edildi. Gümüş sülfadiazinin ise zeytinyağı ve serum fizyolojiğe göre anlamlı bir etkinliği olmadığı tespit edildi. *Olea europea* L. ekstresinin yara iyileşmesindeki etkinliğinin epitelyal proliferasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyonu artırarak olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Yanık, Epitelizasyon, Fibroblast Proliferasyonu, *Olea europea* L. Ekstresi, Gümüş Sülfadiazin, Zeytinyağı

## SUMMARY

### **The Epithelialisation Effect Of *Olea europea L.* Extract On An Experimental Burn Model Formed On Rats**

The usage of herbal products for medical treatments has a history as old as humanity history. Nowadays, 60% of people who live in developed countries, and 80% of people who live in developing countries widely provide their medical support from medical herbals. Colloquially, herbal products are used for wound healing because to reach them is relatively easier. We decided to assess its epithelialisation effect on burn wounds. In our experimental study, 2. degree burns were ingendered on 96 rats; on which, 3% *Olea europa L.* extracts, olive oil and silver sulfadiazine were applied and their epitheliasation effects were detected. To assess the effects of the materials which were used in this experiment, 3 groups were made in which there were 24 rats. To assess the effects of the materials for treatment, skin biopsies were obtained on 3rd, 7th, and 14th days and 8 parametres were examined histopathologically. Considerably, we found that, *Olea europa L.* extract was more effective on burn wound healing in acute (3rd day); and chronical stages (14th day) in comparison with olive oil and saline. On the other hand, it was found that, silver sulfadiazine didn't have a more significant effect then olive oil and saline. These beneficial effects were explained with *Olea europa L.*'s proliferative effects on fibroblasts, and vascular proliferation, and enlarging effect on collagenisation.

**Key words:** Burn, Epitheliasation, Fibroblast Proliferation, *Olea europa L.* Extrate, Silver Sulfadiazine, Olive Oil

## KAYNAKLAR

1. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In Ed: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE . Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 189-221.
2. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Ed: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2004;569-595
3. Klein M.B., Çeviri: Yavuz M. Termal, kimyasal ve elektriksel yaralanmalar İçinde Ed: Thorne C.H. Çeviri Ed: Gültan S.M. Grabb&Smith's Plastic Surgery 6. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2010:132-149
4. Yorgancı K., Öner Z. Yanıklar.. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. 3. baskı Ankara: Güneş Kitabevi 2004: 494-508
5. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Med Res Rev. 2002 Jan;22(1):65-75. Review.
6. Koca U, Süntar I, Akkol EK, Yilmazer D, Alper M. Wound repair potential of *Olea europaea* L. leaf extracts revealed by in vivo experimental models and comparative evaluation of the extracts' antioxidant activity. J Med Food. 2011 Jan-Feb;14(1-2):140-6. Epub 2010 Dec 4.
7. Omar SH. Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. Sci Pharm. 2010 Jun 30;78(2):133-154. Epub 2010 Apr 23.
8. Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Sep 2;334(3):769-78.
9. Sumiyoshi M, Kimura Y. Effects of olive leaf extract and its main component oleuropein on acute ultraviolet B irradiation-induced skin changes in C57BL/6J mice. Phytother Res. 2010 Jul;24(7):995-1003.
10. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. Nutr Rev. 2009 Nov;67(11):632-8. Review.
11. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, Savvari P, Gorgoulis V, Papalabros E, Kremastinos DT. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. J Mol Cell Cardiol. 2007 Mar;42(3):549-58. Epub 2007 Jan 16.
12. Kimura Y, Sumiyoshi M. Olive leaf extract and its main component oleuropein prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin damage and carcinogenesis in hairless mice. J Nutr. 2009 Nov;139(11):2079-86. Epub 2009 Sep 23.
13. Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H, Zhong L. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. Eur J Nutr. 2008 Aug;47(5):235-43. Epub 2008 Jul 24.

14. Esmaeili-Mahani S, Rezaeezadeh-Roukerd M, Esmaeilpour K, Abbasnejad M, Rasoulilian B, Sheibani V, Kaeidi A, Hajializadeh Z. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *J Ethnopharmacol.* 2010 Oct 28;132(1):200-5. Epub 2010 Aug 14.
15. Benavente-García O, Castillo J, Lorente J, Ortuño A, Del Río J.A. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves *Food Chemistry* 68 (2000) 457-462.
16. Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 2006 Feb 16;78(12):1371-7. Epub 2005 Oct 19.
17. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distante A, De Caterina R. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Apr 1;23(4):622-9. Epub 2003 Feb 20.
18. Amro B, Aburjai T, Al-Khalil S. Antioxidative and radical scavenging effects of olive cake extract. *Fitoterapia.* 2002 Oct;73(6):456-61.
19. Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol.* 2003 Feb;84(2-3):299-305.
20. Caturla N, Pérez-Fons L, Estepa A, Micol V. Differential effects of oleuropein, a biophenol from *Olea europaea*, on anionic and zwitterionic phospholipid model membranes. *Chem Phys Lipids.* 2005 Oct;137(1-2):2-17. Epub 2005 Jun 21.
21. Eidi A, Eidi M, Darzi R. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytother Res.* 2009 Mar;23(3):347-50.
22. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(11):797-802.
23. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Mocchetti T, Verbruggen M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine.* 2011 Feb 15;18(4):251-8. Epub 2010 Oct 30.
24. Schoenfelder T, Pich CT, Geremias R, Avila S, Daminelli EN, Pedrosa RC, Bettiol J. Antihyperlipidemic effect of *Casearia sylvestris* methanolic extract. *Fitoterapia.* 2008 Sep;79(6):465-7. Epub 2008 Jun 6.
25. Yamada K, Ogawa H, Hara A, Yoshida Y, Yonezawa Y, Karibe K, Nghia VB, Yoshimura H, Yamamoto Y, Yamada M, Nakamura K, Imai K. Mechanism of the antiviral effect of hydroxytyrosol on influenza virus appears to involve morphological change of the virus. *Antiviral Res.* 2009 Jul;83(1):35-44. Epub 2009 Mar 24.
26. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Aug 8;307(4):1029-37.
27. Aziz NH, Farag SE, Mousa LA, Abo-Zaid MA. Comparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. *Microbios.* 1998;93(374):43-54.
28. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* 1999 Aug;51(8):971-4.

29. Sudjana AN, D'Orazio C, Ryan V, Rasool N, Ng J, Islam N, Riley TV, Hammer KA. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 May;33(5):461-3. Epub 2009 Jan 9.
30. Pereira AP, Ferreira IC, Marcelino F, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, Estevinho L, Bento A, Pereira JA. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules*. 2007 May 26;12(5):1153-62.
31. Mijatovic SA, Timotijevic GS, Miljkovic DM, Radovic JM, Maksimovic-Ivanic DD, Dekanski DP, Stosic-Grujicic SD. Multiple antimelanoma potential of dry olive leaf extract. *Int J Cancer*. 2011 Apr 15;128(8):1955-65. doi: 10.1002/ijc.25526.
32. Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasouljan B, Hashemi P, Pour MR. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine*. 2011 Jan 15;18(2-3):170-5. Epub 2010 Dec 22.
33. Benkhalti F, Legssyer A, Gómez P, Paz E, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, el Boustani ES. Effects of virgin olive oil phenolic compounds on LDL oxidation and vasorelaxation activity. *Therapie*. 2003 Mar-Apr;58(2):133-7.
34. Zbidi H, Salido S, Altarejos J, Perez-Bonilla M, Bartegi A, Rosado JA, Salido GM. Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 May-Jun;42(3):279-85. Epub 2009 Feb 4.
35. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Feb;18(2):127-32. Epub 2007 Mar 7.
36. Cvjetičanin T, Miljković D, Stojanović I, Dekanski D, Stosić-Grujčić S. Dried leaf extract of *Olea europaea* ameliorates islet-directed autoimmunity in mice. *Br J Nutr*. 2010 May;103(10):1413-24. Epub 2009 Dec 22.
37. Brown RL, Clendening CE, Orloff MM, Gardner J, Greenhalgh DG. Proteolytic activity in human burn wounds. *Wound Repair Regen*. 1997; 5: 302-309
38. Gurtner GC Çeviri: Emiroğlu M, Kaya B Normal ve anormal yara iyileşmesi İçinde Ed:Thorne C.H. Çeviri Ed: Gültan S.M. Grabb&Smith's Plastic Surgery 6. Baskı Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri 2010;15-22
39. Lorenz HP, Longaker MT Wound healing. In Ed: Mathes SJ Plastic Surgery Second edition Volume I (General principles) Philadelphia: Saunders Elsevier 2006:209-234
40. Ginsberg MH, Du X, Plow EF. Inside-out integrin signalling. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4:766-771
41. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995;4:233-240
42. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 1992;78:71-100
43. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg*. 2004;187:11-16
44. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-870
45. Ed:Schwartz S. Çeviri Ed: Geçim İE. Cerrahinin İlkeleri (Principles of surgery seventh edition) Ankara:Antıp A.Ş. 2004:269-302

46. Heino J. The collagen receptor integrins have distinct ligand recognition and signaling functions. *Matrix Biol* 2000;19:319-323
47. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-746
48. Myers JC, Li D, Bageris A, et al. Biochemical and immuno-histochemical characterization of human type XIX defines a novel class of basement membrane zone collagens. *Am J Pathol* 1997;151:1729-1740
49. Ryyanen J, Sollberg S, Olsen DR, Uitto J. Transforming growth factor-beta up-regulates type VII collagen gene expression in normal and transformed epidermal keratinocytes in culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Oct 31;180(2):673-680
50. Dvorak HF. VEGF/VEGF and the angiogenic response. *Semin Perinatol* 2000;24:75-78
51. Berry DP, Harding KG, Stanton MR, et al. Human wound contraction: collagen organization, fibroblast, and myofibroblast. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:124-131, discussion 132-134
52. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Ed: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2004:183-208
53. Decline F, Rousselle Keratinocyte migration requires  $\alpha 2\beta 1$  integrin-mediated interaction with the laminin-5 $\gamma 2$  chain. *J Cell Sci* 2001;114:811-823
54. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997;137:1445-1457
55. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:719-733
56. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999;285:1028-1032
57. Marinkovich MP, Kene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993;197:255-267
58. Kobayashi F, Ishii M, Chanoki M, et al. Immunohistochemical localization of lysyl oxidase in normal human skin. *Br J Dermatol* 1994;131:325-330
59. Moses MA, Marikovsky M, Harper JW, et al. Temporal study of the activity of matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during wound healing. *J Cell Biochem* 1996;60:379-386
60. Witte MB, Thornton FJ, Kiyama T, et al. Metalloproteinase inhibitors and wound healing: a novel enhancer of wound strength. *Surgery* 1998;124:464-470
61. DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv Skin Wound Care* 2005;18:323-32
62. Young DM. Burn and electrical injury In Ed: Mathes SJ *Plastic Surgery Second edition Volume I (General principles)* Philadelphia : Saunders Elsevier 2006:811-833
63. Neuwalder JM, Sampson C, Breuing KH, Orgill DP. A review of computer-aided body surface area determination: SAGE II and EPRI's 3D Burn Vision. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:55-59
64. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *Br J Surg* 2001;88:583-587

65. O'Keefe GE, Hunt JL, Purdue GF. An evaluation of risk factors for mortality after burn trauma and the identification of gender-dependent differences in outcomes. *J Am Coll Surg* 2001;192:153-160
66. Vo LT, Papworth GD, Delaney PM, et al. A study of vascular response to thermal injury on hairless mice by fibre optic confocal imaging, laser Doppler flowmetry, and conventional histology. *Burns* 1998;24:319-324
67. Demling RH, LaLonde C. Early postburn lipid peroxidation: Effect of ibuprofen and allopurinol. *Surgery* 1990;107:85-93
68. Morykwas MJ, David LR, Schneider AM, et al. Use of subatmospheric pressure to prevent progression of partial-thickness burns in a swine model. *J Burn Care Rehabil* 1999;20:15-21
69. Nwariaku FE, Sikes PJ, Lightfoot E, et al Effect of a bradykinin antagonist on the local inflammatory response following thermal injury. *Burns* 1996;22:324-327
70. Yenerman M. Genel Patoloji. 3. Basım, 1. Cilt. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1994; 263-267
71. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 2003;55: 1595-1611
72. Van Der Bilt JDW, Rinkes B. Surgery and angiogenesis. *BBA* 2004; 1654: 95-104
73. Heimbach D. Early burn excision and grafting. *Surg Clin North Am.* 1987;67:93
74. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655
75. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* Dec 27 2009;17(1):67
76. Koch T, Geiger S, Ragaller MJ. Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome: novel strategies. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:S53-S59
77. Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM.* Apr 1998;91(4):265-277,
78. Davis, P. H. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol.6, Edinburg: Edinburg University Press, s.: 145.
79. Capasso F., Simone F., Senatore F. (1982). Traditional phytotherapy in the Agri Villey, Lucania, Southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 6: 243-250.
80. Ziyat A., Legssyer A., Mekhfi H., Dassouli A., Serhrouchni M., Benjelloun W. (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58: 45-54
81. Agalias A., Melliou E., Magiatis P., Mitaku S., Gikas E., Tsarbopoulos A. (2005). Quantitation of oleuropein and related metabolites in decoctions of *Olea europaea* leaves from ten Greek cultivated varieties by HPLC with diode array detection (HPLC-DAD). *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 28: 1557-1571.
82. Baytop T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2. Baskı, s: 369.

83. Tuzlacı E. (2006). Şifa Niyetine (Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları). İstanbul: Alfa Yayınları, s: 218-220.
84. Brenes M, García A, García P, Rios JJ, Garrido A. Phenolic compounds in Spanish olive oils. *J Agric Food Chem.* 1999 Sep;47(9):3535-40.
85. Gariboldi P., Jommi G., Verotta L. (1986). Secoiridoids from *Olea europaea*. *Phytochemistry*, 25(4): 865-869.
86. Kuwajima H., Uemura T., Takaishi K., Inoue K., Inouye H. (1988). A secoiridoid glucoside from *Olea europaea*. *Phytochemistry*, 27: 1757-1759.
87. Paiva-Martins F., Gordon M. H. (2001). Isolation and characterization of the antioxidant component 3,4-dihydroxyphenylethyl 4-formyl-3-formylmethyl-4-hexenoate from Olive (*Olea europaea*) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49: 4214-4219.
88. Sivakumar G., Batu C. B., Uccella N. (2005). HPLC-MS screening of the antioxidant profile of Italian olive cultivars. *Chemistry of Natural Compounds*, 41(5): 588-591.
89. Somova L. I., Shode F. O., Mipando M. (2004). Cardiogenic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine*, 11: 121-129.
90. Sivakumar G., Batu C. B., Perri E., Uccella N. (2006). Gas chromatography screening of bioactive phytosterols from mono-cultivar olive oils. *Food Chemistry*, 95: 525-528.
91. Romani A., Mulinacci N., Pinelli P., Vincieri F. F., Cimato A. (1999). Polyphenolic content in five Tuscany cultivars in *Olea europaea* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47: 964-967.
92. Ryan D., Robards K., Lavee S. (1999). Determination of phenolic compounds in olives by reversed-phase chromatography and mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 832: 87-96.
93. Ryan D., Lawrence H., Prenzler P. D., Antolovich M., Robards K. (2001). Recovery of phenolic compounds from *Olea europaea*. *Analytica Chimica Acta*, 445: 67-77.
94. Servili M., Selvaggini R., Esposito S., Taticchi A., Montedoro G., Morozzi G. (2004). Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil. *Journal of Chromatography A*, 1054: 113-127.
95. Bastoni L., Bianco A., Piccioni F., Uccella N. (2001). Biophenolic profile in olives by nuclear magnetic resonance. *Food Chemistry*, 73: 145-151.
96. Bianco A., Chiacchio AM. A., Grassi G., Iannazzo D., Piperno A., Romeo R. (2006). Phenolic components of *Olea europaea*: Isolation of new tyrosol and hydroxytyrosol derivatives. *Food Chemistry*, 95: 562-565.
97. Ficarra P., Ficarra R., Pasquale A., Monforte M. T., Calabro M. L. (1991). HPLC analysis of oleuropein and some flavonoids in leaf and bud of *Olea europaea* L. *Il Farmaco*, 46(6): 803-815.
98. Vinha A., Silva B. M., Andrade P. B., Seabra R. M., Pereira J. A., Oliveira M. B. (2002). Development and evaluation of an HPLC/DAD method for the analysis of phenolic compounds from olive fruits. *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.*, 25(1): 151-160.

99. Vinha A. F., Ferreres F., Silva B. M., Valentao P., Gonçalves A., Pereira J. A., Oliveira M. B., Seabra R. M., Andrade P. B. (2005). Phenolic profiles of Portuguese olive fruits (*Olea europaea* L.): Influences of cultivar and geographical origin. *Food Chemistry*, 89: 561-568.
100. Perez-Bonilla M., Salido S., Beek T. A., Linares-Palomino P. J., Altarejos J., Noguera M., Sanchez A. (2006). Isolation and identification of radical scavengers in olive tree (*Olea europaea*) wood. *Journal of Chromatography A*, 1112: 311-318.
101. Cataldi T. R. I., Margiotta G., Iasi L., Chio B., Xiloyannis C., Bufo S. A. (2000). Determination of sugar compounds in olive plant extracts by Anion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection. *Analytical Chemistry*, 72(16): 3902-3907.
102. Marsilio V., Campestre C., Lanza B. (2001). Phenolic compounds change during California-style ripe olive processing. *Food Chemistry*, 74: 55-60.
103. Ayton J., Mailer R. J., Robards K., Orchard B., Vonarx M. (2001). Oil concentration and composition of olives during fruit maturation in South-western New South Wales. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 41: 815-821.
104. Campeol E., Flamini G., Chericoni S., Catalano S. (2001). Volatile compounds from three cultivars of *Olea europaea* from Italy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49: 5409-5411.
105. Flamini G., Cioni P. L., Morelli I. (2003). Volatiles from leaves, fruits and virgin oil from *Olea europaea* Cv. Olivastra Seggianese from Italy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 1382-1386.
106. Savournin C., Baghdikian B., Elias R., Dargouth-Kesraouri F., Boukef K., Balansard G. (2001). Rapid high-performance liquid chromatography analysis for the quantitative determination of oleuropein in *Olea europaea* leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49: 618-621.
107. Lucas A., Ossa E. M., Rincon J., Blanco M. A., Garcia I. (2002). Supercritical fluid extraction of tocopherol concentrates from olive tree leaves. *Journal of Supercritical Fluids*, 22: 221-228.
108. Tabera J., Guinda A., Ruiz-Rodriguez A., Senorans F. J., Ibanez E., Albi T., Reglero G. (2004). Countercurrent supercritical fluid extraction and fractionation of high-added-value compounds from a hexane extract of olive leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52: 4774-4779.
109. Campestre C., Marsilio V., Lanza B., Iezzi C., Bianchi G. (2002). Phenolic compounds and organic acids change in black oxidized table olives. *Acta Hort.*, 586: 575-578.
110. Owen R. W., Haubner R., Mier W., Giacosa A., Hull W. E., Spiegelhalter B., Bartsch H. (2003). Isolation, structure elucidation and antioxidant potential of the major phenolic and flavonoid compounds in brined olive drupes. *Food and Chemical Toxicology*, 41: 703-717.
111. Riberio R. A., Melo M. R., Barros F., Gomes C., Trolin G. (1986). Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo. *Journal of Ethnopharmacology*, 15: 261-269.
112. Cherif S., Rahal N., Haouala M., Hizaoui B., Dargouth F., Gueddiche M., Kallel Z., Balansard G., Boukef K. (1996). Essai clinique d'un extrait titre de feuilles d'oliver dans le traitement de l'hypertension arterielle essentielle. *J. Pharm. Belg.*, 51(2): 69-71.

113. Fogliano V., Ritieni A., Monti S. M., Gallo M., Medagliana D. D., Ambrosino M. L., Sacchi R. (1999). Antioxidant activity of virgin olive oil phenolic compounds in a micellar system. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79: 1803-1808.
114. Gutierrez V. R., Puerta R., Catala A. (2001). The effect of tyrosol, hydroxytyrosol and oleuropein on the non-enzymatic lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 217: 35-41.
115. Andrikopoulos N. K., Antonopoulou S., Kalşora A. C. (2002). Oleuropein inhibits LDL oxidation induced by cooking oil frying by-products and platelet aggregation induced by platelet-activating factor. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, 35: 479-484.
116. Briante R., Patumi M., Terenziani S., Bismuto E., Febbraio F., Nucci R. (2002). *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: Antioxidant properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 4934-4940.
117. Farag R. S., El-Baroty G. S., Basuny A., M. (2003). The influence of phenolic extracts obtained from the olive plant (cvs. Picual and Kronakii), on the stability of sunflower oil. *International Journal of Food Science and Technology*, 38: 81-87.
118. Briante R., Febbraio F., Nucci R. (2003). Antioxidant properties of low molecular weight phenols present in the mediterranean diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 6975-6981.
119. Ranalli A., Luccera L., Contento S. (2003). Antioxidizing potency of phenol compounds in olive oil mill wastewater. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 7636-7641.
120. Skerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hras A. R., Simoncic M., Knez Z. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 89: 191-198.
121. Ruiz-Barba J. L., Garrida-Fernandez A., Jimenez-Diaz R. (1991). Bactericidal action of oleuropein extracted from green olives against *Lactobacillus plantarum*. *Letters in Applied Microbiology*, 12: 65-68.
122. Kubo A., Lunde C. S., Kubo I. (1995). Antimicrobial activity of the olive oil flavor compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43: 1629-1633.
123. Furneri P. M., Marino A., Saija A., Uccella N., Bisignano G. (2002). In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20: 293-296.
124. Markin D., Duek L., Berdicevsky I. (2003). In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses*, 46: 132-136.
125. Del Rio J. A., Baidez A. G., Botia J. M., Ortuno A. (2003). Enhancement of phenolic compounds in olive plants (*Olea europaea* L.) and their influence on resistance against phytophthora sp. *Food Chemistry*, 83: 75-78.
126. Micol V., Caturla N., Perez-Fons L., Mas V., Perez L., Estepa A. (2005). The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Research*, 66: 129-136.
127. Budiyo A., Ahmed N. U., Wu A., Bito T., Nikaido O., Osawa T., Ueda M., Ichihashi M. (2000). Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis*, 21(11): 2085-2090.

128. Pieroni A., Heimler D., Pieters L., Van Poel B., Vlietinck A. J. (1996). In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*, 51(10): 765-768
129. Miles E. A., Zoubouli P., Calder P. C., Phil D. (2005). Differential antiinflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition*, 21: 389-394.
130. Kubo I., Kinst-Hori I. (1999). Tyrosinase inhibitory activity of the olive oil flavor compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47: 4574-4578.
131. Stupans I., Stretch G., Hayball P. (2000). Olive oil phenols inhibit human hepatic microsomal activity. *Journal of Nutrition*, 130: 2367-2370.
132. Stupans I., Murray M., Kirlich A., Tuck K. L., Hayball P. J. (2001). Inactivation of cytochrome P450 by the food-derived complex phenol oleuropein. *Food and Chemical Toxicology*, 39: 1119-1124.
133. Battinelli L., Daniele C., Cristiani M., Bisignano G., Saija A., Mazzanti G. (2006). In vitro antifungal and anti-elastase activity of some aliphatic aldehydes from *Olea europaea* L. fruit. *Phytomedicine*, 13(8): 558-563.
134. Al-Qarawi A. A., Al-Damegh M. A., Elmougy S. A. (2002). Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytotherapy Research*, 16: 286-287.
135. Petroni A., Blasevich M., Salami M., Papini N., Montedoro G. F., Galli C. (1995). Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thrombosis Research*, 78(2): 151-160.
136. Babich H., Visioli F. (2003). In vitro cytotoxicity to human cells in culture of some phenolics from olive oil. *Il Farmaco*, 58: 403-407.
137. Alemdaroğlu, C., Değim, Z., Çelebi, N., Zor, F., Öztürk, S., Erdoğan, D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006; 32: 319–327
138. Uhl KV, Furnschliel E, Wagner A, Ferko B, Katinger H. Topically applied liposome encapsulated superoxide dismutase reduces postburn wound size and edema formation. *Eur J Pharm Sci* 2001;14:63–7
139. Cribbs RK, Luquette MH, Besner GE. A standardized model of partial thickness scald burns in mice. *J. Surg. Res.* 1998;80:69–74
140. Gomez R, Cancio LC. Management of burn wounds in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2007;25:135–146
141. Papp A, Kiraly K, Härmä M, Lahtinen T, Uusaro A, Alhava E. The progression of burn depth in experimental burns: a histological and methodological study. *Burns* 2004; 30:684–690
142. Johnson RM, Richard R, Partial-thickness burns: Identification and management *Adv. Skin Wound Care* 2003;16:178-89
143. Grunwald TB, Garner WL. Acute Burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:311e
144. Çırak C. Farklı Doku Kültürü Uygulamalarının İki Kantaron Türünde (*Hypericum perforatum* ve *H. bupleuroides*) Mikroçoğaltım Yeteneği ve Hiperisin ile Toplam Fenolik Birikimi Üzerine Etkileri. Doktora. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2006

145. Sumitra M, Manikandan P, Suguna L. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:566-73
146. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol* 1999; 65:1-11
147. Tutour B., Guedon D. (1992). Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry*, 31(4): 1173-1178.
148. Visioli F., Bellomo G., Galli C. (1998). Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 247: 60- 64.
149. Keçeli T., Gordon M. H. (2001). The antioxidant activity and stability of the phenolic fraction of green olives and extra virgin olive oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81: 1391-1396.
150. Bouaziz M., Chamkha M., Sayadi S. (2004). Comparative study on phenolic and antioxidant activity during maturation of the olive cultivar Chemlali from Tunisia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*., 52: 5476-5481.
151. Aaltarejos J., Salido S., Perez-Bonilla M., Linares-Palomino P. J., Beek T. A., Nogueras M., Sanchez A. (2005). Preliminary assay on the radical scavenging activity of olive wood extracts. *Fitoterapia*, 76: 348-351.
152. Trombetta D, Pugila C, Perri D, Licata A, Pergolizzi S, Lauriano ER, et al. Effect of polysaccharides from *Opuntia ficus-indica* (L.) cladodes on the healing of dermal wounds in the rat. *Phytomed* 2006;13: 352-8
153. Tang T, Yin L, Yang J, Shan G. Emodin, an anthraquinone derivative from *Rheum officinale* Baill, enhances cutaneous wound healing in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 567: 177-85
154. Choi S. Chung MH. A review on the relationship between Aloe vera components and their biologic effects. *Seminars Integ Med* 2003; 1(1): 53-62
155. Süntar Pİ, Akkol K E, Yılmaz D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M., Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 2010;127:468–477
156. Viola P, Viola M. Virgin olive oil as a fundamental nutritional component and skin protector. *Clin Dermatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):159-65.
157. Hoffmann S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. A review of the literature. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1984;18(1):119-26. Review.
158. Bocchiotti G, Robotti E. [The use of a topical antibacterial agent (silver sulfadiazine) on soft-tissue wounds]. *Minerva Chir*. 1990 May 15;45(9):677-81. Review. Italian.
159. Stern HS. Silver sulphadiazine and the healing of partial thickness burns: a prospective clinical trial. *Br J Plast Surg*. 1989 Sep;42(5):581-5. Review.
160. Monafó WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy. *Drugs*. 1990 Sep;40(3):364-73. Review.
161. Hussain S, Ferguson C. Best evidence topic report. Silver sulphadiazine cream in burns. *Emerg Med J*. 2006 Dec;23(12):929-32. Review.
162. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns*. 2007 Mar;33(2):139-48. Epub 2006 Nov 29. Review.

163. Elliott C. The effects of silver dressings on chronic and burns wound healing. *Br J Nurs*. 2010 Aug 12-Sep 8;19(15):S32-6. Review.
164. Fuller FW. The side effects of silver sulfadiazine. *J Burn Care Res*. 2009 May-Jun;30(3):464-70. Review.
165. Gurfinkel R, Palivatkel-Naim M, Gleisinger R, Rosenberg L, Singer AJ. Comparison of purified olive oil and silver sulfadiazine in the treatment of partial thickness porcine burns. *Am J Emerg Med*. 2010 Dec 13. [Epub ahead of print]