

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

***HYPERICUM PERFORATUM* L. EKSTRESİNİN RATLARDA
OLUŞTURULAN DENEYSEL YANIK MODELİNDE
EPİTELİZASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Cem ÖZ

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

DANIŞMAN

Doç. Dr. Turgut ORTAK

**“Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 1957-TU-09 proje no.su ile desteklenmiştir”**

ISPARTA-2011

ÖNSÖZ

Plastik cerrahi eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Bu çalışmada, deneysel kısımda desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, bitki ekstrelerini sağladığımız İndena firmasına, zeytinyağlı ekstrelerin hazırlanmasında yardım eden Hasan Feyzi ŞENOL'a 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. Cem ÖZ
Ocak 2011, ISPARTA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Yara İyileşmesi.....	3
2.1.1. İnflamatuar Aşama	3
2.1.2. Proliferatif Aşama	6
2.1.2.1. Fibroplazi	6
2.1.2.2. Granülasyon	7
2.1.2.3. Kontraksiyon	7
2.1.2.4. Epitelizasyon	7
2.1.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması	9
2.2. Yanık	10
2.2.1. Derinin Anatomisi ve Görevleri.....	10
2.2.2. Yanık Epidemiyolojisi	11
2.2.3. Yanık Etiyolojisi	14
2.2.4. Yanık Patofizyolojisi.....	15
2.2.4.1. Lokal Değişiklikler	15
2.2.4.1.1. Yanık Derinliği.....	15
2.2.4.2. Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu (SIRS)	17
2.3. <i>Hypericum Perforatum</i> L.	18
2.3.1. <i>Hypericum perforatum</i> L'nin Aktif Bileşikleri	21
2.3.1.1. Floroglusinoller	21
2.3.1.2. Naftodiantronlar	22
2.3.1.3. Flavonol Glikozitler	23
2.3.1.4. Ksantonlar	23

2.3.1.5. Diğer Bileşikler	23
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. <i>Hypericum perforatum</i> L. Ekstresinin Hazırlanması	25
3.2. Deneysel Hayvan Çalışmalarının Dizaynı	26
3.2.1. Ön Çalışma.....	27
3.2.1.1. Yanık Yarasının Oluşturulması.....	27
3.2.2. Ana Çalışma	27
3.2.2.1. Gruplar	28
3.2.2.2. Yanık Yarası Oluşturulması.....	28
3.2.3. Histopatolojik Kesitlerin Değerlendirilmesi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Ön Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi.....	30
4.2. Ana Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi	30
4.3. Birinci Derece Yanıkların Değerlendirilmesi	39
4.3.1. HP1a Grubu.....	39
4.3.2. HP1b Grubu	40
4.3.3. Z1 Grubu	41
4.3.4. SF1 Grubu	42
4.3.5. HP1a-HP1b Gruplarının Karşılaştırılması	44
4.3.6. HP1a-Z1 Gruplarının Karşılaştırılması	44
4.3.7. HP1a-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması	45
4.3.8. HP1b-Z1 Gruplarının Karşılaştırılması.....	46
4.3.9. HP1b-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması.....	47
4.3.10. Z1-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması	48
4.4. İkinci Derece Yanıkların Değerlendirilmesi	50
4.4.1. HP2a Grubu.....	50
4.4.2. HP2b Grubu	51
4.4.3. Z2 Grubu	52
4.4.4. SF2 Grubu	53
4.4.5. HP2a-HP2b Gruplarının Karşılaştırılması	55
4.4.6. HP2a-Z2 Gruplarının Karşılaştırılması	56
4.4.7. HP2a-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması	56

4.4.8. HP2b-Z2 Gruplarının Karşılaştırılması.....	57
4.4.9. HP2b-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması.....	58
4.4.10. Z2-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	63
ÖZET.....	70
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	72

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-β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
G-CSF	: Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit- Makrofaj Koloni-Uyarıcı Faktör
IFN-α	: İnterferon- α
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
TVYA	: Toplam Vücut Yüzey Alanı
ACCP	: American College of Chest Physicians
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
HE	: Hematoksilen Eozin
MT	: Masson Trikrom
NF-κB	: Nükleer Faktör- κ B
STAT-3	: Signal Transducer and Activator Transcription-3

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik aktif moleküller	5
Tablo 2. Epitelizasyonda etkili matriks proteinleri	9
Tablo 3. Yanık etiyojisi	14
Tablo 4. Tam kat yanık oluşması için gereken süre	14
Tablo 5. Amerika Birleşik Devletleri'nde yanık derinliği kategorileri	17
Tablo 6. Standartize % 0.3 Hypericum perforatum L. kuru ekstrenin özellikleri	26
Tablo 7. Histopatolojik parametrelerin skorlanması.	30
Tablo 8. Histopatolojik parametrelerin derecelendirilmesi.	35
Tablo 9. Birinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 10. Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 11. İkinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması.	54
Tablo 12. İkinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması.	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Derinin anatomisi.....	11
Şekil 2. Dokuzlar kuralı	12
Şekil 3. Lund & Browder şeması.....	13
Şekil 4. <i>Hypericum perforatum</i> L. bitkisinin genel görüntüleri.	19
Şekil 5. <i>Hypericum perforatum</i> L. bitkisinin yaprak görüntüleri	20
Şekil 6. Grup HP1a'nın 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 7. Grup HP1b'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 8. Grup Z1'in 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 9. Grup SF1'in 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 10. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1'de 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 11. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1'de 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 12. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1'de 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 13. Grup HP2a'nın 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 14. Grup HP2b'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 15. Grup Z2'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 16. Grup SF2'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Şekil 17. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2'de 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	61
Şekil 18. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2'de 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	61
Şekil 19. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2'de 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	61

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Üçüncü günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	31
Resim 2. Yedinci günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	31
Resim 3. Ondördüncü günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	32
Resim 4. Üçüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	32
Resim 5. Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	33
Resim 6. Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan HP2a ve HP2b gruplarının histopatolojik görüntüleri.....	33
Resim 7. Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.....	34

1. GİRİŞ

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 de hem çok genç, hem de çok yaşlı bireyleri etkilemektedir (1).

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 (2).

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. *Hypericum* cinsi bitkiler dünyanın bir çok yerinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Özellikle *Hypericum perforatum* L. yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etkileriyle tarihsel bir üne sahiptir (3, 4).

Ülkemizde halk arasında “sarı kantaron, binbirdelik otu, kılıç otu, kanotu, yakıotu, mayasıl otu, koyunkıran” (5,6), İngiliz dilinde “St. John’s wort veya goat weed” (7) olarak bilinen *Hypericum perforatum* L., 2000 yıldan beri tedavi amaçlı kullanılan bir bitkidir. Bitkinin İngiliz dilinde adının, Hıristiyanlık inancında bir aziz olarak kabul edilen St. John’un (John the Baptist) doğduğu ay olan Haziran’da altın renkli çiçekleri açması nedeniyle bu azize atfen verildiği düşünülmektedir (8).

Yapılan araştırmalarla bu tıbbi bitkinin antitümör (9), antiviral (10), antidepresan (11), antibakteriyal (12), antiinflamatuvar (13), analjezik (14) ve hepatoprotektif (15) etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Avrupada St. John’s wort olarak tanınan bu bitkinin en zengin hyperisin ve türevleri (pseudohyperisin) kaynağı olduğu bulunmuştur (16). Hyperisin bilinen en güçlü doğal fotosensitizerdir (17) .

Hypericum perforatum L. bitkisinin çiçeklerinden hareketle hazırlanan ve ülkemizde halk arasında “kantaron yağı” olarak bilinen yağ, çok eski çağlardan buyana kullanılmaktadır. Yağı hazırlamak için; haziran ayında toplanan bitkinin çiçekleri gevşek biçimde bir şişeye doldurulur ve üzerine çiçekleri örtecek şekilde sızma zeytinyağı eklenir. Üç-beş gün süresince şişenin kapağı açık tutulur ve arada bir çalkalanarak, güneşli bir yerde bekletilir. Daha sonra şişenin kapağı kapatılır ve 4-5 hafta boyunca, şişe arada bir çalkalanır. Süre sonunda yağ süzülür, çiçekler de sıkılarak elde edilen kırmızı renkli kantaron yağı koyu renkli şişelere doldurularak saklanır. Kantaron yağı (*Hyperici Oleum*), halk arasında ampirik olarak yara ve yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılması sebebiyle, köylüler ve aktarlar tarafından geleneksel usülde hazırlanan şekliyle, bazı firmalar tarafından seri olarak üretilen kantaron yağları şeklinde büyük rağbet görmektedir (18, 19, 20).

Bu çalışmamızda ülkemizde özellikle ampirik olarak yanık tedavisinde kullanılan kantaron yağının geleneksel saflaştırılmış şeklinin 1. ve 2. derece yanık oluşturulan rat modelinde epitelizasyon üzerine etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi karmaşık ancak organize hücresel ve biyokimyasal olaylardan oluşan bir süreçtir (21). Bu süreç birbirinin üstüne binen ancak birbirinden ayrılabilen üç aşamadan oluşmaktadır:

- İnflamasyon (Hemostaz)
- Proliferatif (Granülasyon dokusunun formasyonu, anjiogenez),
- Yeniden şekillendirme (Skar formasyonu, remodeling) (22,23).

2.1.1. İnflamatuvar Aşama

Doku yaralanmasını takiben derhal başlar. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, devitalize olmuş dokuların ortamdaki uzaklaştırılması ve invaziv enfeksiyonların önlenmesidir (22). 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 intrensek ve ekstrensek koagülasyon yolları aktive olarak fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan protrombin ve trombin salınımı gerçekleşir (23).

Trombin oluşuktan sonra trombositler degranüle olarak vazokonstriktörler, inflamatuvar hücreler için potent kemoreaktanlar, lokal fibroblastlar ve endotelial hücreler için aktivasyon faktörlerini salgırlar (23). Trombositlerin adezivitesi integrin reseptörleri ile sağlanır (24).

Hemostazdan sonra lokal damarlar koagülasyon ve kompleman kaskatlarının etkisiyle dilate olur. Bradikinin güçlü vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı etkisini koagülasyon kaskadındaki Hageman faktörünü aktive ederek sağlar (23). Kompleman kaskadında oluşan C3a ve C5a anaflatoksinleri 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 (23). 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 (22).

Yaralanmanın 2-3. gününde yarada monosit hakimiyeti görülür. Dolaşımdaki monositler yaraya infiltre olurlar (23). 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 (24,25). Nötrofillerin tersine monosit/makrofajların yokluğunun, iyileşmekte olan yaralar için çok kötü sonuçları vardır. Monositlerin ve makrofajların yarada az olması; zayıf debritleme, geçikmiş fibroblast proliferasyonu, yetersiz anjiogenez ile sonuçlanır (26).

Lenfositler, yaralanma bölgesine en son giren hücrelerdir ve yaralanma bölgesine 5 ile 7 gün sonra girerler. Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, stimülatör CD4 ve inhibitör CD8 hücre popülasyonlarının yara iyileşmesinin ileriki proliferatif aşamasını kolaylaştırdıkları öne sürülmektedir (27).

Tablo 1. Yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik aktif moleküller (28).

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- β	TGF- β	Plateletler, makrofajlar, T ve B hücreler, hepatositler, timositler, plasenta	Anjiogenezi artırır. Kemoatraktan gradyant oluşturur, adezyon molekül ekspresyonunu indükler ve lökosit ve fibroblast göçünü uyararak proinflatuar molekülleri artırır. Proteaz aktivesini inhibe ederek ve kollajen ve proteoglikan sentezini artırarak hücre dışı matriks sentezini artırır.
Tümör nekrozis faktör- α	TNF- α	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- α	IFN- α	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	Proinflatuar 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 (22).

2.1.2.1. Fibroplazi

Fibröz bir protein olan kollajen fibroblastlar tarafından ekstraselüler matriksi oluşturmak için sentezlenir. Yalnızca sentez değil, iyileşmiş yaraya bütünlük ve güç kazandıran kollajen ve diğer matriks proteinlerinin çapraz bağlanması ve depolanması da gerçekleşir (29). Bu aşama fibrin-platelet geçici matriksin degradasyonu ile başlar. Makrofaj ve ekstraselüler 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 ekstraselüler matriks ürünlerini sentezler ve salgılar. İlk fibrin matriks geçici matriksle fibroblast migrasyonunu sağlayan fibronektin ve hyaluronan ile yer değiştirir. Ekstraselüler matriksin depolanması fibroblastların kontrolündedir, birtakım büyüme faktörleri ve hücreler arası etkileşimler bu kontrol mekanizmasında etkilidir (23).

İntegrinler yara iyileşmesi sırasında hücrel fonksiyonları regüle eder. Transmembran reseptörlerdir ve ekstraselüler, membran ve intraselüler protein kısımları vardır. İntegrinlere; büyüme faktörleri, kollajen, elastin ve diğer hücrelere bağlanır (30).

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 (31).

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 (32). Birçok kollajen fibroblastlardan üretilirken bazı kollajenler de keratinositlerden üretilir (33).

2.1.2.2. Granülasyon

Granülasyon dokusu yaralanmayı takiben 4. günde fibroblast, makrofaj ve endotel hücreler tarafından oluşturulur (22). 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 (34).

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 (35).

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 yara 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 (36).

Keratinositler morfolojik olarak şekillerini değiştirirler. Keratinositler arasındaki ve bunların altında yatan bazal membranla olan desmozomal bağlantıları regresyona uğrayarak, epidermal hücreler arası tabakalar incilir ve bazal hücreler lateral hareket kazanarak yaraya doğru ilerler. Bununla eş zamanlı olarak,

keratinositler, sitoplazmaları içinde aktin filamentleri oluşturarak hareket kazanırlar (22, 23).

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 (36). Bu diseksiyon epidermal hücre membranlarında sentezlenen integrinler ile sağlanır (37). 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 (38).

Keratinositler migrasyona başladıktan sonra epidermal bütünlük tamamlanana kadar bölünmezler. Yarayı kapatmak için gerekli yeni epidermal hücreler yaraya 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 (22, 23).

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 α ve KGF salınımı ve bunların reseptörlerinin artmış ortaya çıkışı bu süreci stimüle eder (39). KGF-2'nin topikal kullanımı hem genç hem de yaşlı hayvanlarda re-epitelizasyonu hızlandırır (40). Epitelyal tabakanın yeniden oluşmasından sonra keratinositler ve fibroblastlar bazal membranı oluşturacak laminin ve tip IV kollajeni sentezler (41). 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 (23, 36).

Tablo 2. Epitelizasyonda etkili matriks proteinleri (22).

Komponent	Kaynak	Lokasyon: Etki
Kollajen tip I	Fibroblastlar	Dermis: Epitel hücre birleşmesi ve migrasyon
Kollajen tip IV	Epitel hücreleri Fibroblastlar	Bazal membran: Epitel hücre birleşmesi ve migrasyon
Kollajen tip V	Epitel hücreleri	Bazal membran: Bilinmiyor
Fibronektin	Fibroblast Makrofaj	Yarada bazal membran: hücre adezyonu ve migrasyonu
Laminin	Epitel hücreleri	Bazal membran: Epitel hücre adezyonu ve migrasyonu inhibe eder
Vitronektin	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 (22).

Ekstrasellüler matriks yaranımdan sonra ciltte onarılması gereken yapısal kısımdır. Yara iyileşmesi boyunca sentez, depolama ve degradasyon işlemleri arasındaki dengeyi ekstrasellüler matriks sağlar (23). Kollajen, yeniden şekillendirme aşamasının karakteristiğidir. Proliferatif aşama boyunca başlangıçta tip III kollajenler, fibroblastlar tarafından yaraya döşenirler, fakat sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajenle yer değiştireceklerdir. Tip III kollajenin bu yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin salgıladığı metaloproteinazlar tarafından mediyate edilir (22). Lizil oksidaz intermoleküler kollajen çapraz bağlantı enzimidir (42). Kollajenaz, jelatinaz ve stromelizin ekstrasellüler matriksi degrades eden metalloproteinazlardır ve karsinoma invazyonunda da aktiflerdir (43, 44).

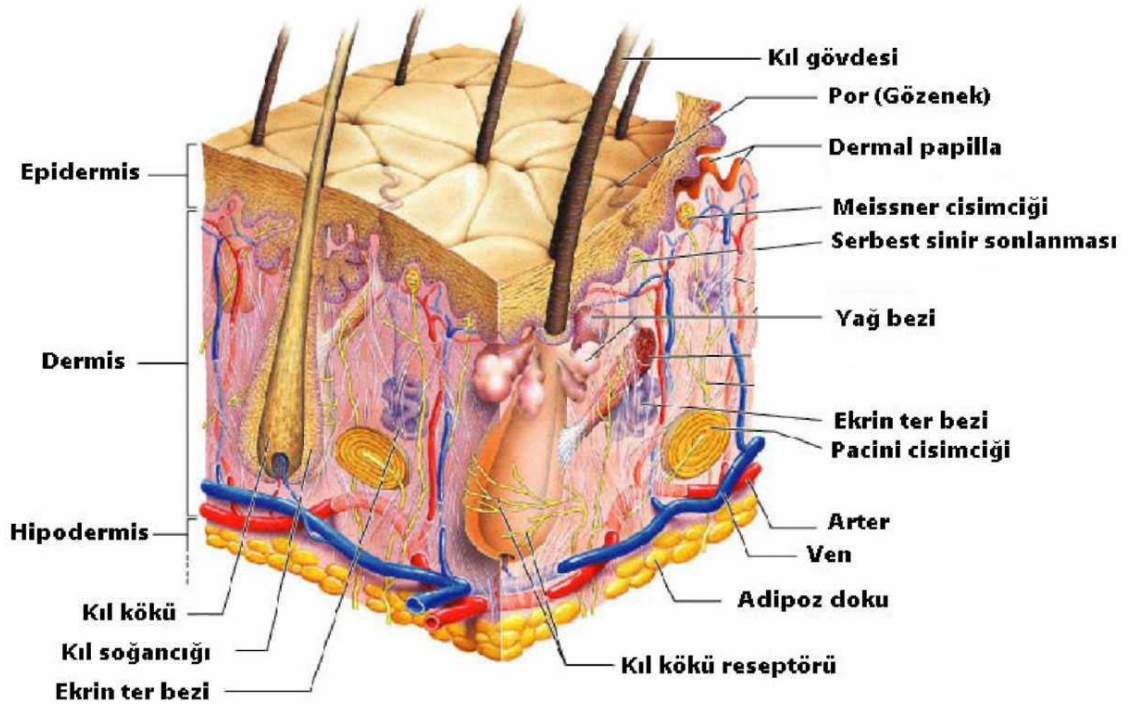
Yeniden şekillendirme aşaması boyunca yara zamanla güç kazanır. Yara gerilim gücü 1-8 hafta sonra lizil oksidaz enzimi ile ilişkili olarak hızla artar. Bundan sonra gerilim gücü artışı 1 yıl içerisinde yavaşlar. Ancak yara, normal derinin gerilim gücünün en fazla % 80'ine ulaşır (23).

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. Epidermisin dalgalı kısmı rete askısı olarak adlandırılır ve epidermisin dermise yapışmasını bazal membran yardımıyla artırır (45).

Derin dermal tabaka, epidermisin 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 yangın başlıca komplikasyonlarına neden olur ki bunlar; enfeksiyon, vücuttan ısı kaybı, buharlaşma ile kaybedilen su miktarında artış, anahtar interaktif fonksiyonlarda (dokunma, görünüm) değişikliklerdir (45).



Şekil 1. Derinin anatomisi.

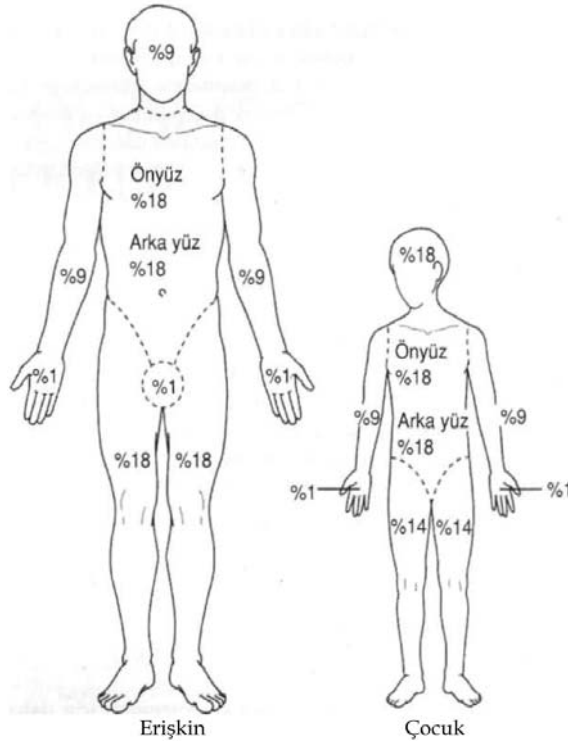
2.2.2. Yanık Epidemiyolojisi

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 (47).

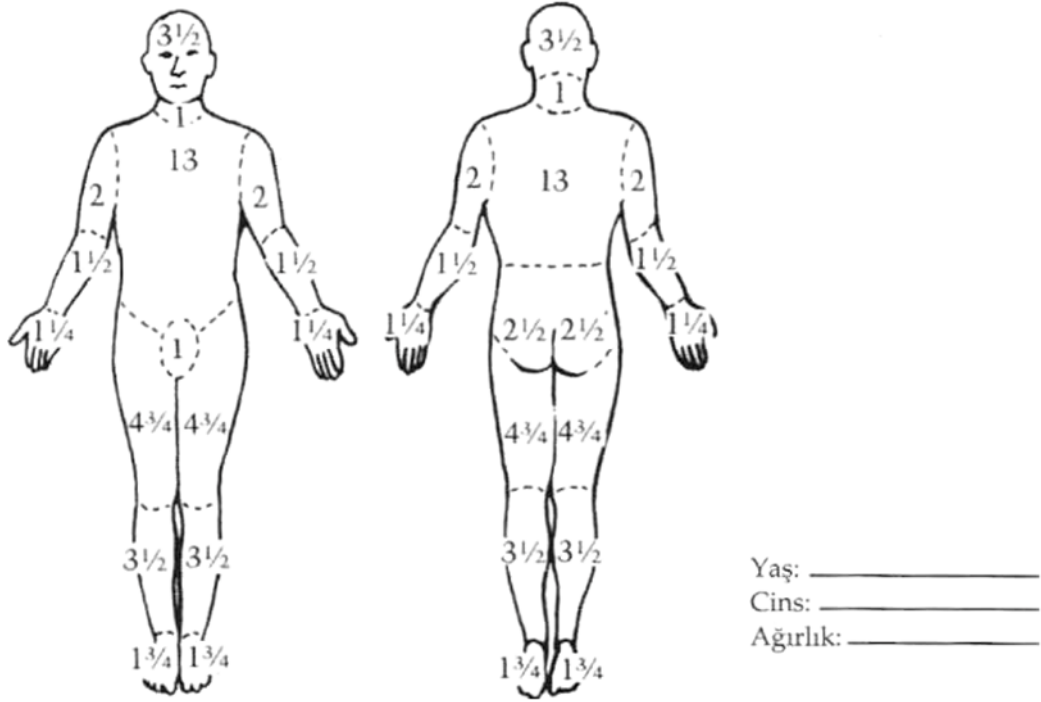
Hayatta kalım için birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında yanıkta en iyi bilinen belirteç, toplam vücut yüzey alanıdır (TVYA). Bu hesaplama 2. ve 3. derece yanıklarda önemlidir (48). Güvenilir son verilere göre 2-40 yaş arası yanık sonrası % 50 mortaliteye neden olan TVYA % 70-90'dır. Yaş, hayatta kalım için bağımsız belirteçtir. Hayatta kalımı belirleyen diğer bir faktör de inhalasyon yaralanmasıdır. Diğer prognostik faktörler ise obezite, alkol kullanımı, nörolojik bozukluklar, önceden var olan kalp, karaciğer ve akciğer hastalıklarıdır (49, 50).

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 metoddur (Şekil 2). Özellikle pediyatrik 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 (1).



Şekil 2. Dokuzlar kuralı (1).



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 (1).

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 cinsten eşit

sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek/kadın oranı 60/40'tır (51, 52).

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 (1, 2).

Tablo 3. Yanık etiyojisi (2).

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 (1).

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 (51, 52).

Derinin termal yaralanmaya maruz kalması lokal doku hasarı ve sistemik yanıt oluşturur. Yanık tedavilerinin çoğu yanık derinliği (derecesi) ve genişliği dikkate alınarak düzenlenir (47).

2.2.4.1. Lokal Değişiklikler

Yanık epidermis ve altındaki dokularda koagulatif nekroz oluşturur (52). Yüksek derecedeki sıcaklık temas alanından ısı yayarak dokularda ilerleyici hasar oluşturur (47). Yaralanmanın olduğu alan üç zona ayrılır: koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonu (52). 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) (47). Staz zonu vasküler hasar ve damar sızıntısıyla ilişkilidir (53). 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 (54, 55, 56).

2.2.4.1.1. Yanık Derinliği

Birinci derece yanıklar epidermis ile sınırlıdır. Bu yanıklar ağrılı, eritemöz ve basmakla solan yanıklardır. Skara yol açmazlar tedavide ağrı kesiciler ile aloe içerikli kremler yeterlidir (47, 52).

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 içerisinde

re-epitelize olurlar. İyileşme sonrası deride hafif diskolorasyon olabilir. Dermis kaybına bağlı olarak kötü skarlar oluşur (47, 52).

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 (47, 57, 58).

Üçüncü derece yanıklarda ise bütün deri kalınlığı boyunca hücreler ölür. Sert, kayışimsı eskar; ağrısız, siyah, beyaz veya vişne rengindedir (47, 52). 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 (57, 58). 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 (59, 60).

Derin dermal (2. derece derin) ve tam kat (3. derece) yanıklar eksizyon ve greftleme ile tedavi edilir (47, 52). Günümüzde erken eksizyonunun yararları net bir şekilde belgelenmiştir (61). Erken tanjansiyel eksizyon ve greftlemenin yaşam süresinin uzamasına, enfeksiyon hızındaki azalmaya ve hastanede kalma süresinin kısalmasına etkisi büyüktür (1).

Dördüncü derece yanıklar cildin altındaki kas, kemik ve kalp gibi diğer dokuları kapsar (51).

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 (47).

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 (47).

Yanık derinliği başlangıçta her zaman belli değildir ve gözlemciler her zaman derinlik konusunda anlaşamazlar. 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 (47).

Tablo 5. Amerika Birleşik Devletleri'nde yanık derinliği kategorileri (1).

Yanık derecesi	Sebebi	Yüzey görünümü	Renk	Ağrı düzeyi
Birinci derece (yüzeysel)	Alev parlaması, ultraviyole (güneş yanığı)	Kuru, bül yok, minimal ödem	Eritematöz	Ağrılı
İkinci derece (kısmi kalınlıkta)	Sıcak sıvılarla veya maddelerle temas, elbise tutuşması, direk alev, kimyasal, ultraviyole	Nemli büller, veziküller	Benekli beyazdan pembeye çilek kırmızısı	Çok ağrılı
Üçüncü derece (tam tabaka)	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
Dördüncü derece (alt tabakaları içerir)	Uzun süre aleve 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 (62). 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/dk. veya PaCO₂ < 32 mmHg.
4. Lökosit sayısı > 12000/ μ l, veya < 4000/ μ l veya > %10 band formu

Bakteriyemi kanda bakterilerin bulunmasını tarif ederken her zaman sistemik inflamatuvar cevap sendromuna neden olmaz. Sepsis enfeksiyona verilen immun yanıttır 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 (62).

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, otoimmun bozukluklar, yanıklar, siroz, kimyasal aspirasyon, pankreatit, elektrik yaralanmaları, ilaç reaksiyonları, hematolojik maligniteler bulunur (63).

Tedavi nedene yönelik yapılmalıdır. Laboratuvar sonuçları ve fizik muayeneye göre tedavi planı oluşturulmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi tüm hastalara endike değildir. Ancak tanı alan enfeksiyon etiyolojisinde, hemodinamik instabilitede, nütropeni 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 (64, 65).

2.3. *Hypericum Perforatum* L.

Hypericum perforatum L. Clusiaceae (Syn. Hypericeae) familyasına bağlı olan ve sarı kantaron, binbirdelikotu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, kuzukıran, mayasılotu, yaraotu gibi değişik adlarla anılan bir bitkidir. *Hypericum* cinsinin dünyada 350-400, Türkiye’de ise 70 farklı türü vardır (18). Dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla yol kenarlarında, çimenli nehir kıyılarında, bakımsız tarlalarda, kışı nemli yazı kurak olan bölgelerde yayılış gösterir. Hafif asidik-nötr topraklarda en iyi yetişir (66). *Hypericum perforatum* L. Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika’da yerli olan, çok yıllık çalı veya ot formunda olan, uçucu yağ

ve hiperisin içeren bezleri olan, sarı çiçekli son yıllarda Amerika'da kültürü de yapılan bir bitkidir (67). Yapraklar tek, karşılıklı ya da spiral şekilde dizilmişlerdir. 5 adet sepal tomurcuk içerisinde yerleşmiştir. Beş adet petal birbirinden bağımsız tomurcuk içinde buruşuk bir şekilde yerleşmiştir. Stamenler salkım şeklinde veya çok sayıdadır (Şekil 6, 7). Ovaryum üst durumludur. Eksensel ya da parietal plasentalanma gösterir. Tohumları endosperm taşımaz (68).



Şekil 4. *Hypericum perforatum* L. bitkisinin genel görüntüleri.

Hypericum terimi Yunanca hyper (üst) ve eikon (resim) kelimelerinin birleşmesinden gelir. Eski Yunan'da ve Roma'da yaşayan insanlar *Hypericum perforatum* L. bitkisinin dallarının mistik güçleri olduğuna, kendilerini şeytani güçlerden koruyacağına inanarak evlerindeki resimlerin veya heykellerin üzerine koyarlardı (69). *Perforatum* kelimesi de bitkinin yapraklarında deliklere benzeyen dış salgı bezleri olduğundan dolayı verilmiştir (Şekil 6, 7). Yabancılar tarafından kullanılan ismi (St. John's wort) Aziz John gününde (24 Haziran) çiçeklenmesinden kaynaklanmaktadır (19, 70).



Şekil 5. *Hypericum perforatum* L. bitkisinin yaprak görüntüleri.

Hypericum perforatum L. özütleri yüzyıllardır travma, yanık, romatizma, ağrı, gastroenterik histeri, altını ıslatma, depresyon (67), morluk, şişlik, enflamasyon, anksiyete ile bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisi için geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (69).

Avrupa'da ortaçağda büyücülükte meşhur olan bu bitkinin eski Yunanlı'lardan beri yaraları iyileştirici etkisi çok iyi bilinir. Anadolu'da bu özelliğinden dolayı ve insan sağlığına olumlu daha birçok etkisinden dolayı halk arasında kullanılmaktadır (18). *Hypericum perforatum* L. bitkisinin kanıtlanmış yara iyileştirici etkisinin (19) yanı sıra antispazmotik (spazm giderici), yatıştırıcı, parazit düşürücü, antiseptik, antidepresif, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal, hepatoprotektif (18), yara iyileştirici, diüretik ve antibiyotik (70) etkilerinin varlığından bahsedilmektedir.

Hypericum perforatum L.'nin yağlı preparatları, haricen küçük yanıklar, yaralar, deri enfeksiyonları ve çeşitli ağrılar için kullanılmaktadır. Bitki preparatları anksiyete ve depresif problemlerde kullanılmaktadır (67).

Bitkiden hazırlanan yağlı maseratın yara iyileştirici etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Haricen ve dahilen kullanılan bu kırmızı yağın inflamasyon önleyici ve yara iyileştirici etkisi vardır. Yağın rengi ve etkisi kırmızı renkli bir diantron pigment olan hiperisinden ötürüdür. Bu ilaç aşırı kullanıldığında ve güneş

ışığına maruz kalındığında fotosensitizasyona yol açar, cilt ve mukozada dermatit ve inflamasyon oluşur (71).

Hypericum perforatum L.'nin yaprakları ve çiçekli dal uçları son yıllarda antidepresan etkilerinden dolayı popülerite kazanmıştır (67, 72, 73).

Hypericum perforatum L. en az 10 sınıf biyoaktif bileşik içerir; naftodiantron türevleri, flavonoidler, floroglusinol türevleri, prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) (67). Bunlar her bitkide değişik yoğunlukta bulunur. Tür içindeki ve/veya gelişimdeki genetik varyasyonlar, ekolojik büyüme şartları, hasat zamanı, örneğin hazırlanması yöntemi, ışığa maruz kalma ve depolama şartları bu farklılığın nedenleridir (74, 75). Çeşitliliğe rağmen standart biyoanalitik tekniklerle bitki özütünün yaklaşık % 20'sinin biyoaktif bileşiklerden oluştuğu saptanmıştır (74, 76).

Hypericum perforatum L.'nin en önemli aktif içeriğini, bir floroglusinol türevi olan hiperforin (% 2-4), naftodiantronlardan hiperisinler (% 0.1-0.3), flavonoidler; quersetin gikozitleri, rutin, hiperosid, quersitrin ve izoquersitrin (% 2-4) ve biflavonoidler (% 0.1-0.5) oluşturmaktadır. *Hypericum perforatum* L. 'deki biflavonoidler doğada nadiren bulunurlar (70, 74, 77, 78).

2.3.1. *Hypericum perforatum* L'nin Aktif Bileşikleri

2.3.1.1. Floroglusinoller

Çiçek ve tomurcuklarında hiperforin ve adhiperforin adı verilen floroglusinol bileşikleri vardır (67). Işık ve havada stabil olmayan hiperforin *H. perforatum* L. özütlerinde %1-5 oranında bulunur. Miktarında kurutma ve saklama koşulları çok önemlidir (79). Değişik şartlardaki deneylerde hiperforinin değişik konsantrasyonlarda olması değişik sonuçlara neden olabilir (80).

Hiperforin beyine geçer ve farmokolojik özelliklere katkıda bulunan konsantrasyona bağlı davranış göstererek nöronal zarlarda fizikokimyasal özelliklere etkide bulunmaktadır (81) .

Son yapılan çalışmalar hiperforinin bazı nörotransmitterlerin geri alınımının inhibisyonunda önemli bir etken olduğunu bildirmektedir (79, 82). Hiperforin, norepinefrin, dopamin, serotonin, GABA ve L-Glutamat'ın sinaptosomal geri alınımını inhibe eder (83, 84, 85).

Hypericum perforatum L. özütü veya hiperforinin serotonin taşınması üzerine etkisi olduğu kesindir. Fakat bu etkinin antidepresan aktivitesiyle ilişkili olup olmadığı halen bilinmemektedir (86).

Hiperforin önemli antiinflamatuvar özellikler gösterir ki bu karışık yollardan olabilir, eikozanoid biyosentezinin inhibisyonu önemli biri olabilir. Hiperforin doğal siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibitörlerinden biridir (87). Bu iki inhibitör etki *Hypericum perforatum* L.'nin ve hiperforinin iltihabi deri problemlerini tedavi etmede kullanılma nedenini açıklamaktadır. Bundan başka, hiperforin bu antiinflamatuvar profili spesifik siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibitörlerinin gastrik yan etkileri görünmeden göstermektedir. Bu grup hiperforinin reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve elastaz salınımını inhibe etmesini de içeren lökositlerin diğer proantiinflamatuvar cevaplarına engel olduğunu rapor etmiştir. Bu etkiler hiperforinin G-protein sinyallerini engelleyerek reseptörle düzenlenen kalsiyum mobilizasyonunun baskılanması sonucu gibi görünmektedir (88).

Antidepresif etkileri yanında hiperforin antibakteriyel aktivite göstermekte (115, 116) ve periferik kan mononükleer hücrelerinin ve tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder ve apoptosisi uyarır (89, 90).

2.3.1.2. Naftodiantronlar

Bitkinin çiçek açan kısımlarında hiperisin ve psödohiperisin adı verilen naftodiantronlar bulunur. Yakın geçmişe kadar bitkinin antidepresan etkilerinin bu iki bileşikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bitkide % 0.05-0.3 oranında bulunur (74).

Hiperisin serotonin, dopamin veya noradrenalinin geri alınımını inhibe etmez (79). Hiperisinin fototoksisiteyi ve apoptosisi uyaran etkileri olduğuna dair birçok çalışma vardır (93, 94).

2.3.1.3. Flavonol Glikozitler

Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolasıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir (95). Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmalar merkezi sinir sisteminde bazı nörotransmitter reseptörleri üzerine etkileri olduğunu bildirmektedir (96). Bitkinin yapraklar, sap, çiçek ve tomurcukları gibi yer üstü kısımlarında quersetin, hiperosit, quersitrin, izoquersitrin, rutin, kampferol, luteolin ve mirisetin gibi çok sayıda flavonoid bileşikleri vardır. Ayrıca biflavonid olarak doğada nadir bulunan 13,II8-biapigenin (77, 78) ve amentoflavon (67) bulunur. Quersetin ve diğer flavonoidler bitkinin antiinflamatuvar etkisini göstermesine yardımcı olur (97). Quersetin, antioksidan aktivite de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bir çok patolojide önemli koruyucu olarak rol alır (98). Flavonoidlerin malign hücrelerin büyümesini inhibe ettiğine dair birçok çalışma vardır (99). Flavonoidler doğal olarak mide koruyucu etkiye sahiptir (100, 101). Doğal flavonoidlerin *invivo* ve *invitro* olarak oksijen radikalleri üzerine araşidonat mekanizmasının siklooksijenaz veya lipoksijenaz yollarında herhangi bir basamakta etkili olarak temizleyici özellikleri olduğu bilinmektedir (102, 103). Doğal bir flavon türevidir olan rutin antiinflamatuvar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir (104, 105) kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktive edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır (106).

2.3.1.4. Ksantonlar

Hypericum perforatum L.'de bulunan ksantonların *invitro* olarak MAO-A ve MAO-B'yi kuvvetli olarak engellediği gözlenmiştir (107). Fakat ksantonlar bitkinin köklerinde bulunduğundan ve özütlerde kökler kullanılmadığından bitkinin antidepresan biyoaktivitesinden sorumlu tutulmamaktadırlar (67).

2.3.1.5. Diğer Bileşikler

Bitkide ayrıca prosiyanidinler, tanninler, komarinler, aminoasitler, fenilpropanlar vardır (67). Tannin içeren bir çok bitkinin antiülserogenik özelliği olduğu bildirilmiştir (108).

Tanninler ve polifenoller ortak bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir; bu özellikler onların fizyolojik ve farmakolojik faaliyetlerinin temelini oluşturur; bunlar antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri ve proteinler ve polisakkaritler gibi diğer moleküllerle kompleks yapabilmeleridir (109). Bitki polifenollerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidroksit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir (110).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. *Hypericum perforatum* L. Ekstresinin Hazırlanması

Hypericum perforatum L. ekstresi geleneksel zeytinyağı ile hazırlanan yöntemle benzer bir şekilde Türk Farmakopesi 1974'e göre hazırlandı. Ancak daha standartize bir ekstre elde edilmesi için, halk arasında kullanılan bitkinin sarı çiçekleri yerine, standartize, laboratuvar kullanımına uygun % 0.3 *Hypericum perforatum* L. kuru ekstresi (Ekstre, etken maddeler hypericin ve hyperforin diğer etken maddelerden izole edilerek hazırlanmıştır) (İndena[®] S.p.A., İtalya, 2009) kullanıldı. Zeytinyağlı ekstre hazırlanması için kullanılan % 0.3 *Hypericum perforatum* L. kuru ekstrenin özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Zeytinyağlı ekstre, kuru toz halindeki bitki ekstresinin saf zeytinyağına eklenmesi ile % 1,5'lik ve % 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.

Tablo 6. Standartize % 0.3 Hypericum perforatum L. kuru ekstrenin özellikleri

İncelemeler	Sonuçlar	Özellik	Birim	Etki
Spektrofotometrik İçerik Hypericin	0.31	≥ 0.3	%	Antidepresan Fotosensitizer Apoptoz indüksiyonu
HPLC (High-performance liquid chromatography) İçerik Hyperforin	3.2	≥ 3.0	%	Antiinflamatuvar Antidepresan Antibakteryal Antitümöral Apoptoz indüksiyonu
Nitelik Kahverengi gri toz	–	–		
pH (c =5, etanol (% 50 v/v))	5.1	4.0- 6.0	–	
SU	1.5	≤ 5.0	%	
Toplam Artık	6.8	≤ 8.0	%	
Kurşun	< 0.5	≤ 5.0	ppm	
Kadmium	< 0.1	≤ 0.2	ppm	
Civa	< 0.05	≤ 0.1	ppm	
Rezidü Organik Çözücü Metanol	32	≤ 100	ppm	
Toplam Aerobik mikrobiyal miktarı	10	≤ 10000	CFU/g	
Toplam Maya/Küf Miktarı	< 10	≤ 100	CFU/g	
Safra Dirençli Gram Negatif Bakteri	< 10	≤ 100	CFU/g	
Escherichia Coli	Yok	Yok	/g	
Salmonella	Yok	Yok	/10g	
Pseudomonas Aeruginosa	Yok	Yok	/g	
Staphylococcus Aerus	Yok	Yok	/g	

3.2. Deneysel Hayvan Çalışmalarının Dizaynı

Bütün hayvan deneyleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul onayı (08/12/2009, karar no: 06) ve protokolleri altında gerçekleştirildi. Ratlar ayrı kafeslerde, yiyecek ve su kısıtlaması olmadan, uygun oda sıcaklığında ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) barındırıldı.

3.2.1. Ön Çalışma

Standart 1. ve 2. derece yanıkların elde edilmesinde gerekli olan süreyi tespit etmek için ön çalışma planlandı.

Ön çalışmada 10 adet, 3 aylık, dişi, 145-185 gr arası Wistar albino rat kullanıldı. 9 ratta yanık oluşturuldu, 1 rattan ise normal deri biyopsisi alındı.

3.2.1.1. Yanık Yarasının Oluşturulması

Ratlara Ketamin 90 mg/kg ve Xylazin 10 mg/kg ile intraperitoneal genel anestezi verildikten sonra sırtları traşlandı. Oda sıcaklığı $21\pm 1^{\circ}$ C iken 2 cm çaplı silindir şeklindeki metal bar ratların sırtına yerleştirilip, içine $94\pm 1^{\circ}$ C de sıcak su döküldü. Metal bar, 1. ratta 1 saniye, 2. ratta 3 saniye, 3. ratta 5 saniye, 4. ratta 7 saniye, 5. ratta 9 saniye, 6. ratta 11 saniye, 7. ratta 13 saniye, 8. ratta 15 saniye, 9. ratta 17 saniye tutularak yanıklar oluşturuldu (111, 112).

Oluşturulan yanıklardan 15. dakikada insizyonel ve yanık derinliğinin tam olarak değerlendirilmesi için de yanıklardan 24. saatte tam kat eksizyonel deri biyopsileri alındı. Çalışma sonunda tüm 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) ile boyanan örnekler ışık mikroskopisi altında (Olympus[®] BX51, Japonya, 2007) x4, x10, x40 büyütmede tüm sahalarda incelendi.

3.2.2. Ana Çalışma

Toplamda 60 adet, 3 aylık, dişi, 120-200 gr ağırlığında Wistar albino rat; 3 ana gruba ayrıldı: 1. gruba *Hypericum perforatum* L. ekstresi, 2. gruba zeytinyağı, 3. gruba serum fizyolojik uygulandı. Birinci ve ikinci grup çalışma grupları ve 3. grup da sham grup olarak belirlendi. Ana gruplar 20'şer rattan oluşturuldu Ana gruplar kendi arasında eşit olarak birinci ve ikinci derece yanıkların oluşturulduğu 1 ve 2 gruplarına ayrıldı. Ekstre grubunda bu 1 ve 2 grupları ise % 1.5 ve % 3 ekstrenin kullanıldığı a ve b alt gruplarına ayrıldı.

3.2.2.1. Gruplar

1.Grup: *Hypericum perforatum* L. Ekstresi.

HP1a: 1. derece yanık oluşturulan, % 1,5 ekstre kullanılan grup, n:5

HP1b: 1. derece yanık oluşturulan, % 3 ekstre kullanılan grup, n:5

HP2a: 2. derece yanık oluşturulan, % 1,5 ekstre kullanılan grup, n:5

HP2b: 2. derece yanık oluşturulan, % 3 ekstre kullanılan grup, n:5

2.Grup: Zeytinyağı.

Z1: 1. derece yanık oluşturulan grup, n:10

Z2: 2. derece yanık oluşturulan grup, n:10

3.Grup: Serum Fizyolojik.

SF1: 1. derece yanık oluşturulan grup, n:10

SF2: 2. derece yanık oluşturulan grup, n:10

3.2.2.2. Yanık Yarası Oluşturulması

Ön çalışmada kullanılan yöntem burada da uygulandı. Ratlara Ketamin 90 mg/kg ve Xylazin 10 mg/kg ile intraperitoneal genel anestezi verildikten sonra sırtları traşlandı. Oda sıcaklığı $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ iken 2 cm çaplı silindir şeklindeki metal bar ratların sırtına yerleştirilip, içine $94\pm 1^{\circ}\text{C}$ de sıcak su döküldü. Ön çalışmada histopatolojik değerlendirmede saptanan bulgular eşliğinde standart 1. derece yanık oluşturulması için metal bar 1 gruplarında 5 saniye, standart 2. derece yanık oluşturulması için metal bar 2 gruplarında 15 saniye ratların sırtında tutuldu (111).

Yanıklar oluştuktan sonra her grup için belirlenen; % 1.5 *Hypericum perforatum* L. ekstresi, % 3 *Hypericum perforatum* L. ekstresi, zeytinyağı ve serum fizyolojik, her gün günde 1 kez yanık bölgelerine 14 gün boyunca uygulandı.

Yanık yaralarının oluşumunun ardından 3. ve 7. günlerde tüm ratlardan 0.5 cm genişliğinde kama şeklinde, tam kat deri biopsileri alındı. Yanık yarası oluşumunun 14. gününde 2 cm çaplı yanık yarasının 0.5 cm çevresinden tam kat eksizyonel deri biyopsisi alındı. 14. günün sonunda tüm 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.

3.2.3. 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. Ön Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi

Yapılan histopatolojik incelemede:

Üçüncü ratta beş saniyede oluşturulan yanık yarasından 15. dakikada alınan doku örneğinde epidermisin sağlam olduğu ve dermiste ödem ve inflamasyon olduğu; 24. saatte alınan doku örneğinde dermiste ödem ve hafif inflamasyon bulguları saptandı. Bu bulgular eşlinde 5. saniyenin 1. derece standart yanık oluşturulması için uygun olduğuna karar verildi.

Sekizinci ratta onbeş saniyede oluşturulan yanık yarasından 15. dakikada alınan doku örneğinde epidermisin sağlam olduğu, subepidermal bül ve dermiste ödem oluştuğu saptanırken; 24. saatte epidermiste nekroz, dermiste ödem ve mono nükleer hücre infiltrasyonu saptandı. Bu bulgular eşliğinde 15. saniyenin 2. derece standart yanık oluşturulması için uygun olduğuna karar verildi.

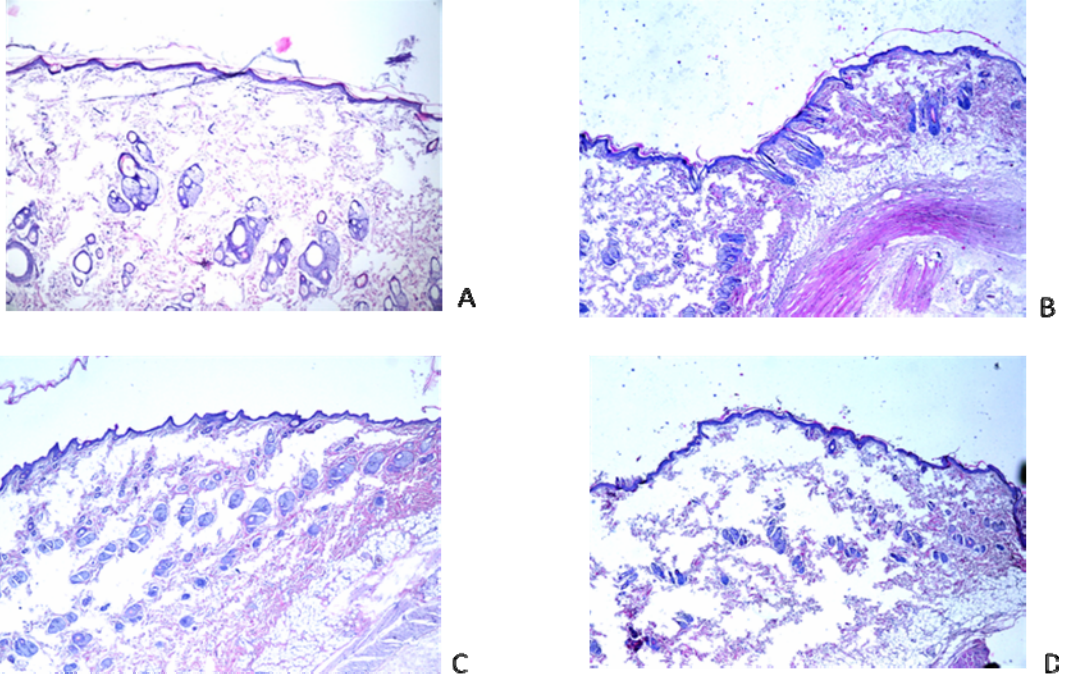
4.2. Ana Çalışmanın Histopatolojik Değerlendirilmesi

İncelenen histopatolojik parametreler grade 0 ile 3 arasında skorlandı (Tablo 7).

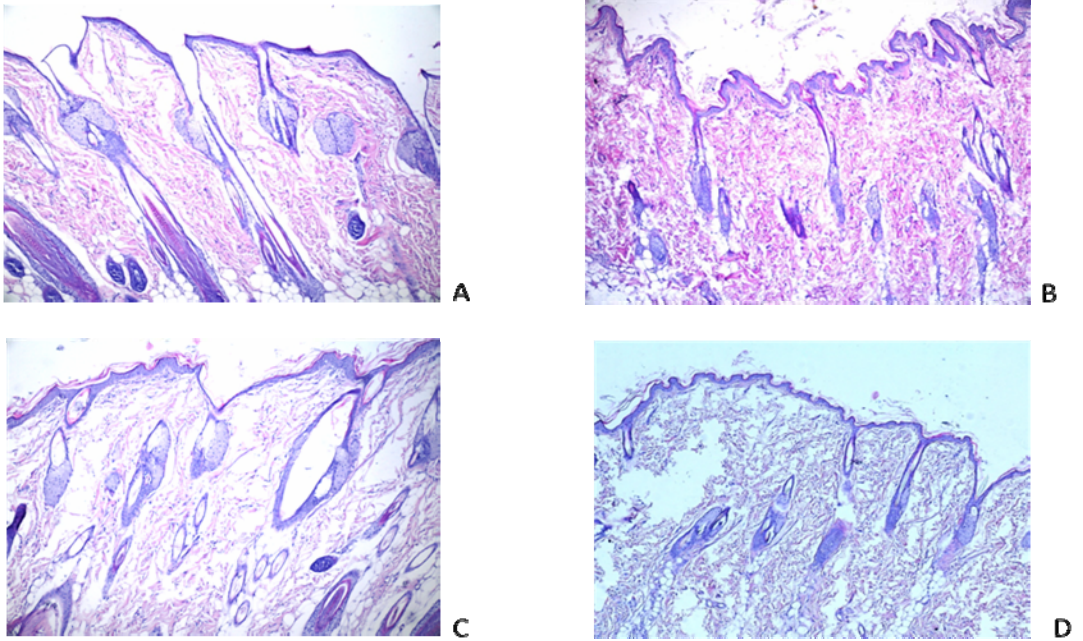
Tablo 7. Histopatolojik parametrelerin skorlanması.

Grade	Bulgu
Grade 0	Bulgu yok
Grade 1	Bulgu az
Grade 2	Bulgu orta
Grade 3	Bulgu belirgin

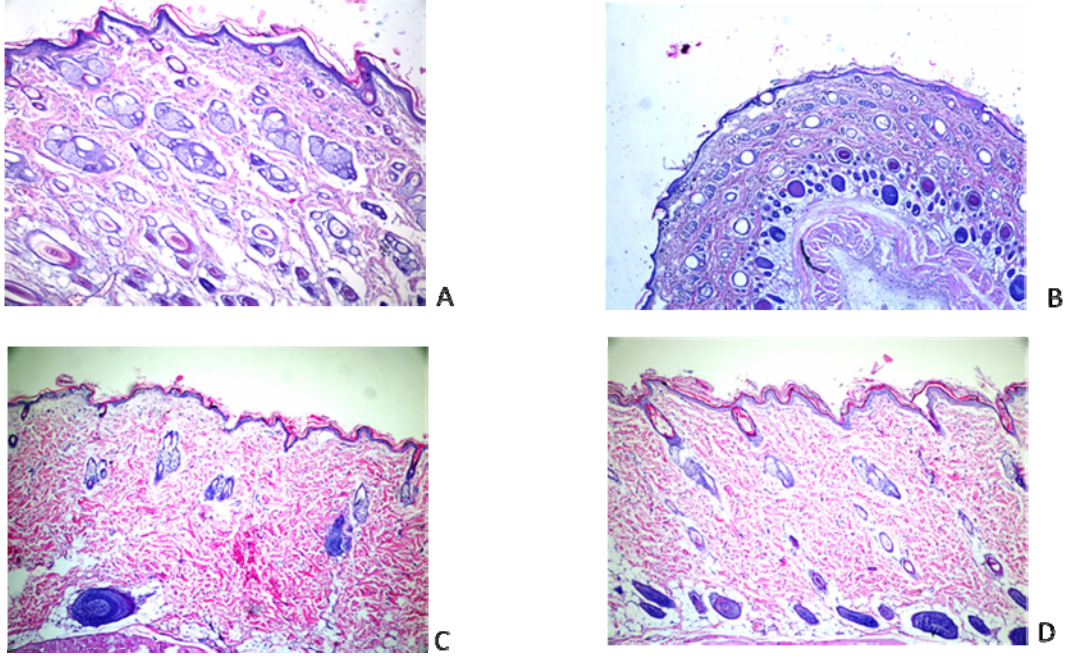
Birinci ve ikinci derece yanık oluşturulan grublara ait 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik görüntüleri resim 1-7'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda elde edilen histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesi tablo 8'de verilmiştir.



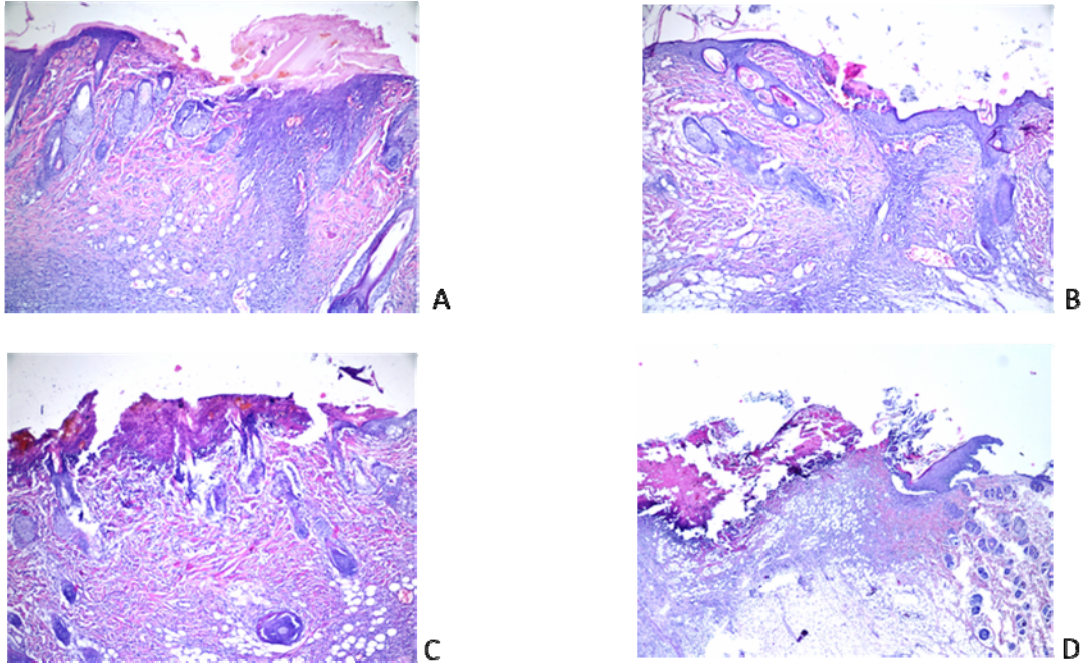
Resim 1. Üçüncü günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri. A: HP1a grubu (HEX100), B: HP1b grubu (HEX40), C: Z1 grubu (HEX40), D: SF1 grubu (HEX40).



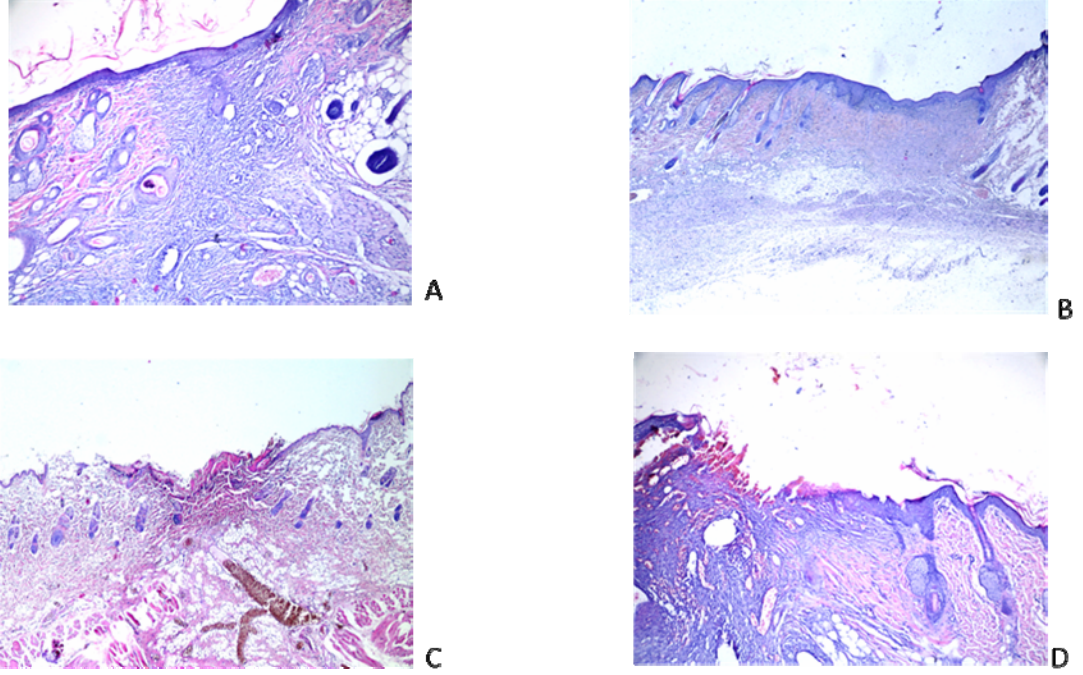
Resim 2. Yedinci günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri. A: HP1a grubu (HEX100), B: HP1b grubu (HEX100), C: Z1 grubu (HEX100), D: SF1 grubu (HEX100).



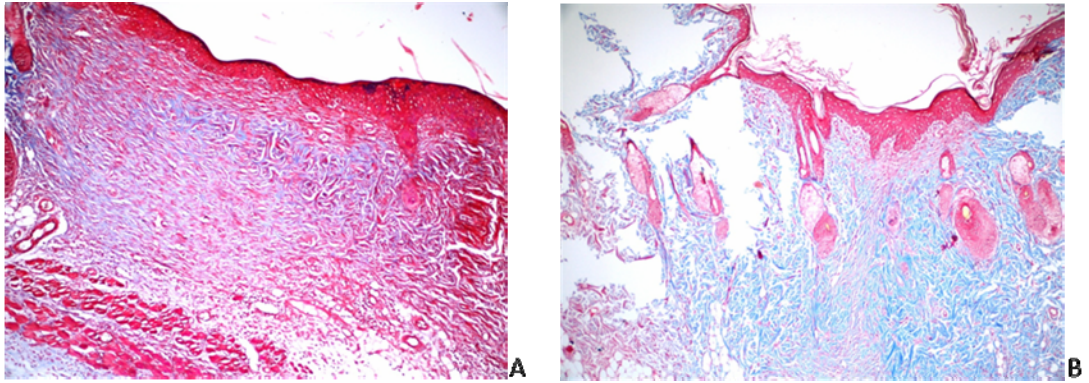
Resim 3. Ondördüncü günde 1. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri. A: HP1a grubu (HEx100), B: HP1b grubu (HEx40), C: Z1 grubu (HEx100), D: SF1 grubu (HEx100).



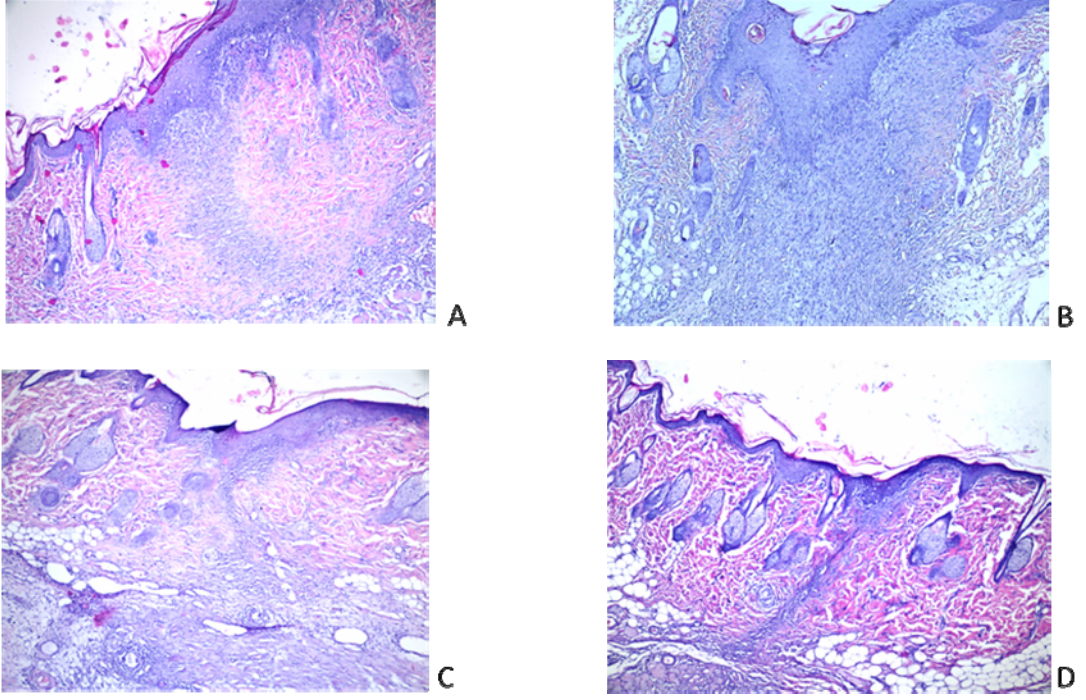
Resim 4. Üçüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri. A: HP2a grubu (HEx100), B: HP2b grubu (HEx100), C: Z2 grubu (HEx100), D: SF2 grubu (HEx40).



Resim 5. Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.
A: HP2a grubu (HEx100), B: HP2b grubu (HEx40), C: Z2 grubu (HEx40), D: SF2 grubu (HEx100).



Resim 6. Yedinci günde 2. derece yanık oluşturulan HP2a ve HP2b gruplarının histopatolojik görüntüleri.
A: HP2a grubu (MTx100), B: HP2b grubu (MTx100). Fibroblastik proliferasyon artışı MT ile gösterilmiştir (mavi alanlar).



Resim 7. Ondördüncü günde 2. derece yanık oluşturulan grupların histopatolojik görüntüleri.

A: HP2a grubu (HEx100), B: HP2b grubu (HEx100), C: Z2 grubu (HEx100), D: SF2 grubu (HEx100).

Tablo 8. Histopatolojik parametrelerin derecelendirilmesi.

Üçüncü gün

GRUP 1	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
HP1a-1	0	0	1	0	1	0	1
HP1a-2	0	0	2	1	0	1	0
HP1a-3	0	0	1	1	0	1	0
HP1a-4	0	0	0	0	0	0	0
HP1a-5	0	0	1	0	0	1	0
HP1b-1	0	0	3	0	1	0	1
HP1b-2	0	0	1	1	0	1	0
HP1b-3	0	0	2	0	1	1	1
HP1b-4	0	0	2	0	0	1	0
HP1b-5	0	0	2	0	0	1	0
HP2a-1	2	1	2	1	2	1	2
HP2a-2	2	2	1	1	2	1	2
HP2a-3	1	2	1	0	1	1	1
HP2a-4	2	2	1	0	2	1	2
HP2a-5	1	2	0	1	1	1	1
HP2b-1	1	2	1	1	2	1	2
HP2b-2	1	2	1	0	2	1	2
HP2b-3	1	2	1	1	2	1	2
HP2b-4	1	2	0	1	2	1	2
HP2b-5	2	2	0	1	2	1	2

GRUP 2	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
Z1-1	0	0	1	0	0	0	0
Z1-2	0	0	1	1	0	1	0
Z1-3	0	0	1	1	0	1	0
Z1-4	0	0	1	1	0	0	0
Z1-5	0	0	2	0	0	0	0
Z1-6	0	0	3	1	0	1	0
Z1-7	0	0	3	0	0	1	0
Z1-8	0	0	2	1	0	0	0
Z1-9	0	0	1	1	0	0	0
Z1-10	0	0	1	1	0	0	0
Z2-1	3	0	0	1	1	0	1
Z2-2	2	1	1	1	0	1	0
Z2-3	2	1	2	1	1	1	1
Z2-4	1	0	2	1	1	1	1
Z2-5	2	1	3	1	0	0	0
Z2-6	1	1	3	1	1	1	1
Z2-7	2	1	3	2	1	1	1
Z2-8	2	1	2	0	1	0	1
Z2-9	2	0	2	0	0	0	0
Z2-10	2	1	1	1	1	1	1

GRUP 3	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
SF1-1	0	0	3	0	0	1	0
SF1-2	0	0	1	1	0	0	0
SF1-3	0	0	2	1	0	0	0
SF1-4	0	0	3	1	0	1	0
SF1-5	0	0	3	1	0	0	0
SF1-6	0	0	2	1	0	1	0
SF1-7	0	0	2	1	0	0	0
SF1-8	0	0	3	0	0	0	0
SF1-9	0	0	3	1	0	0	0
SF1-10	0	0	3	0	1	0	1
SF2-1	2	0	2	2	0	1	0
SF2-2	1	1	1	1	1	0	1
SF2-3	2	0	1	2	1	1	1
SF2-4	2	1	2	1	0	1	0
SF2-5	2	0	2	2	0	0	0
SF2-6	2	1	2	2	1	1	1
SF2-7	2	0	2	1	1	1	1
SF2-8	3	0	2	2	1	1	1
SF2-9	2	1	2	2	1	1	1
SF2-10	3	0	2	1	0	1	0

Yedinci gün

GRUP 1	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
HP1a-1	0	0	0	0	1	0	1
HP1a-2	0	0	1	0	0	1	0
HP1a-3	0	0	1	0	0	0	0
HP1a-4	0		0	1	0	0	0
HP1a-5	0	0	0	0	0	0	0
HP1b-1	0	0	1	0	1	1	1
HP1b-2	0	0	0	0	0	0	0
HP1b-3	0	0	0	0	1	0	1
HP1b-4	0	0	0	1	0	0	0
HP1b-5	0	0	1	0	0	1	0
HP2a-1	1	2	1	1	2	1	2
HP2a-2	1	2	1	0	2	2	2
HP2a-3	1	2	1	1	2	2	2
HP2a-4	0	3	0	1	2	1	2
HP2a-5	1	1	0	1	2	2	2
HP2b-1	0	3	0	0	2	1	2
HP2b-2	1	3	0	0	3	2	3
HP2b-3	1	2	1	1	2	1	2
HP2b-4	0	3	0	0	2	2	2
HP2b-5	0	3	0	0	3	2	3

GRUP 2	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
Z1-1	0	0	2	0	0	1	0
Z1-2	0	0	1	1	0	1	0
Z1-3	0	0	0	0	0	0	0
Z1-4	0	0	2	1	0	1	0
Z1-5	0	0	2	0	0	1	0
Z1-6	0	0	0	0	0	0	0
Z1-7	0	0	2	0	0	1	0
Z1-8	0	0	0	1	0	1	0
Z1-9	0	0	0	0	0	0	0
Z1-10	0	0	0	0	1	1	1
Z2-1	2	1	1	1	1	1	1
Z2-2	1	2	0	1	1	1	1
Z2-3	1	2	0	1	1	1	1
Z2-4	1	2	2	1	1	1	1
Z2-5	2	1	2	1	2	1	2
Z2-6	1	1	0	1	2	0	2
Z2-7	1	1	2	1	1	0	1
Z2-8	1	1	2	1	1	0	1
Z2-9	0	1	1	0	2	0	2
Z2-10	1	2	0	1	1	0	1

GRUP 3	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
SF1-1	0	0	0	1	0	0	0
SF1-2	0	0	2	0	0	0	0
SF1-3	0	0	1	1	0	1	0
SF1-4	0	0	0	1	0	0	0
SF1-5	0	0	2	0	0	1	0
SF1-6	0	0	2	1	0	0	0
SF1-7	0	0	1	0	0	0	0
SF1-8	0	0	0	0	0	1	0
SF1-9	0	0	0	0	0	1	0
SF1-10	0	0	1	0	0	0	0
SF2-1	1	1	1	1	2	1	2
SF2-2	2	2	2	1	1	1	1
SF2-3	2	1	2	2	1	1	1
SF2-4	1	1	1	1	1	0	1
SF2-5	1	1	1	1	1	1	1
SF2-6	1	1	1	2	1	1	1
SF2-7	1	1	0	1	1	1	1
SF2-8	2	0	1	1	1	1	1
SF2-9	1	0	1	1	1	1	1
SF2-10	2	0	0	0	1	1	1

Ondördüncü gün

GRUP 1	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
HP1a- 1	0	0	0	0	0	0	0
HP1a -2	0	0	0	0	0	0	0
HP1a -3	0	0	0	0	0	0	0
HP1a -4	0	0	1	0	0	0	0
HP1a -5	0	0	0	0	0	0	0
HP1b- 1	0	0	0	0	0	0	0
HP1b- 2	0	0	0	0	0	0	0
HP1b- 3	0	0	0	0	0	0	0
HP1b- 4	0	0	0	0	0	0	0
HP1b- 5	0	0	0	0	0	0	0
HP2a-1	1	3	0	0	2	1	2
HP2a- 2	0	3	0	1	2	0	2
HP2a -3	1	2	0	0	3	0	3
HP2a -4	0	2	0	1	2	0	2
HP2a -5	0	2	0	0	2	0	2
HP2b -1	0	3	0	0	3	0	3
HP2b -2	0	3	0	0	3	1	3
HP2b -3	0	3	0	1	2	0	2
HP2b -4	0	3	0	0	2	0	2
HP2b -5	0	3	0	0	3	1	3

GRUP 2	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
Z1-1	0	0	0	0	0	0	0
Z1-2	0	0	0	0	0	0	0
Z1-3	0	0	0	0	0	0	0
Z1-4	0	0	0	0	0	0	0
Z1-5	0	0	0	0	0	0	0
Z1-6	0	0	0	0	0	0	0
Z1-7	0	0	0	0	0	0	0
Z1-8	0	0	1	1	0	0	0
Z1-9	0	0	0	0	0	0	0
Z1-10	0	0	0	0	0	0	0
Z2-1	0	2	1	1	2	1	2
Z2-2	1	2	0	0	2	1	2
Z2-3	0	3	0	0	1	1	1
Z2-4	1	3	0	0	1	1	1
Z2-5	0	3	0	0	1	0	1
Z2-6	0	3	0	1	1	1	1
Z2-7	1	3	0	1	2	1	2
Z2-8	0	3	0	0	1	0	1
Z2-9	0	3	0	0	1	0	1
Z2-10	0	3	0	1	1	0	1

GRUP 3	Ülser/ Nekroz	Epitel Pro.	Ödem	İnflamasyon	Fibroblast Pro.	Vasküler Pro.	Kollajenizasyon
SF1-1	0	0	0	0	0	0	0
SF1-2	0	0	1	1	0	0	0
SF1-3	0	0	0	0	0	0	0
SF1-4	0	0	0	0	0	0	0
SF1-5	0	0	1	0	0	0	0
SF1-6	0	0	1	0	0	0	0
SF1-7	0	0	1	0	0	0	0
SF1-8	0	0	0	0	0	0	0
SF1-9	0	0	0	0	0	0	0
SF1-10	0	0	1	0	0	0	0
SF2-1	1	1	1	1	1	1	1
SF2-2	0	3	0	1	1	0	1
SF2-3	1	1	0	1	2	0	2
SF2-4	1	1	0	1	2	1	2
SF2-5	0	3	0	1	1	1	1
SF2-6	0	3	0	1	2	1	2
SF2-7	1	1	0	1	1	1	1
SF2-8	1	1	1	2	1	0	1
SF2-9	0	3	0	2	1	0	1
SF2-10	1	1	1	1	1	1	1

4.3. Birinci Derece Yanıkların Değerlendirilmesi

4.3.1. HP1a Grubu

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1a grubunun 3, 7 ve 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 6'da ve tablo 9'da gösterilmiştir.

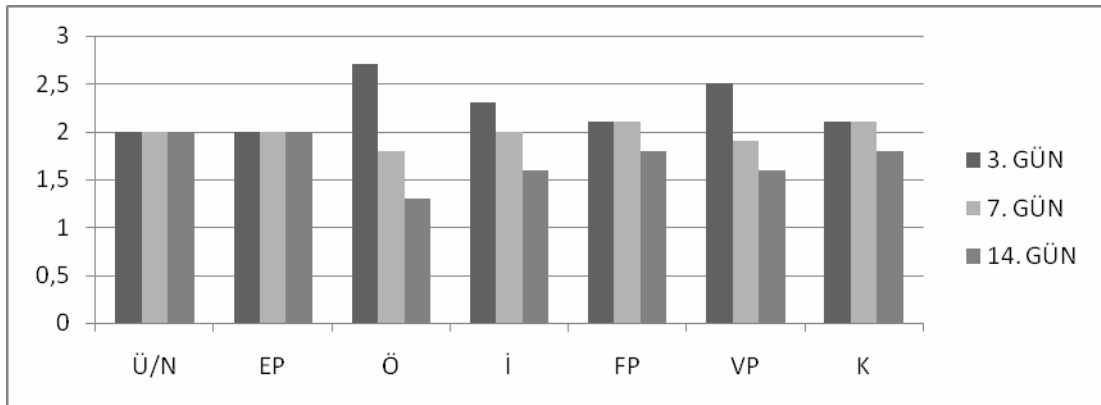
Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde:

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 6. Grup HP1a'nın 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.3.2. HP1b Grubu

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1b grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 7'de ve tablo 9'da gösterilmiştir.

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

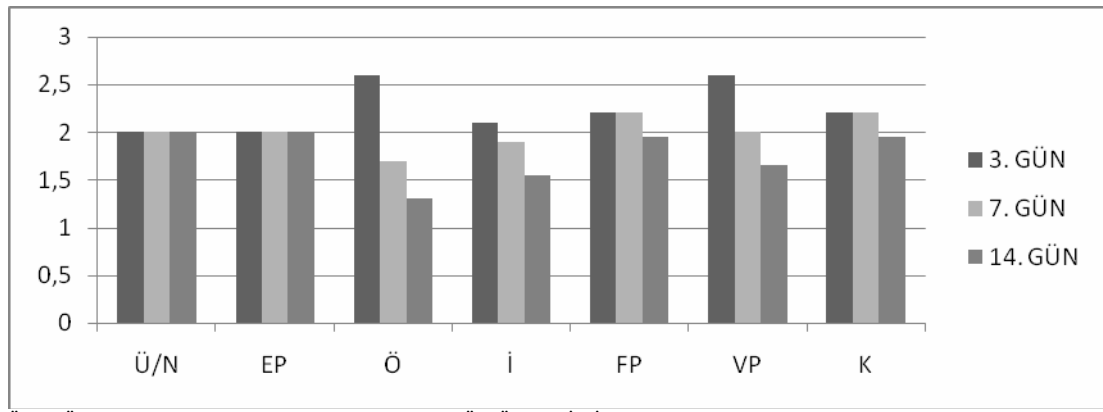
İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$). Ödem parametresinin ortalama değerlerindeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 7. Grup HP1b'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.3.3. Z1 Grubu

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide zeytinyağı uygulanan Z1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 8'de ve tablo 9'da gösterilmiştir.

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

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerindeki azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

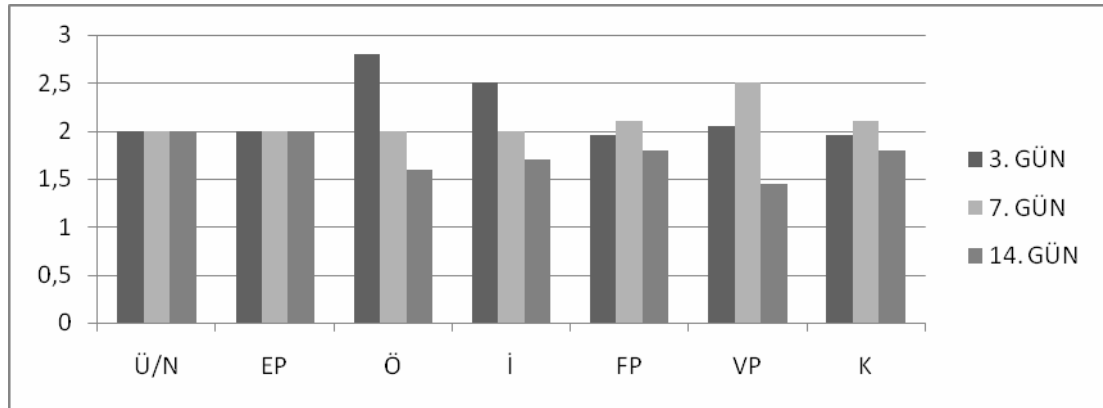
Yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillendirme aşamalarını değerlendirmekte kullandığımız ülser/nekroz, epitelyal proliferasyon, fibroblast

proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerindeki, 3. güne göre 7. günde görülen artmada ve 14. günde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).



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

Şekil 8. Grup Z1'in 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.3.4. SF1 Grubu

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide serum fizyolojik uygulanan SF1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 8'de ve tablo 9'da gösterilmiştir.

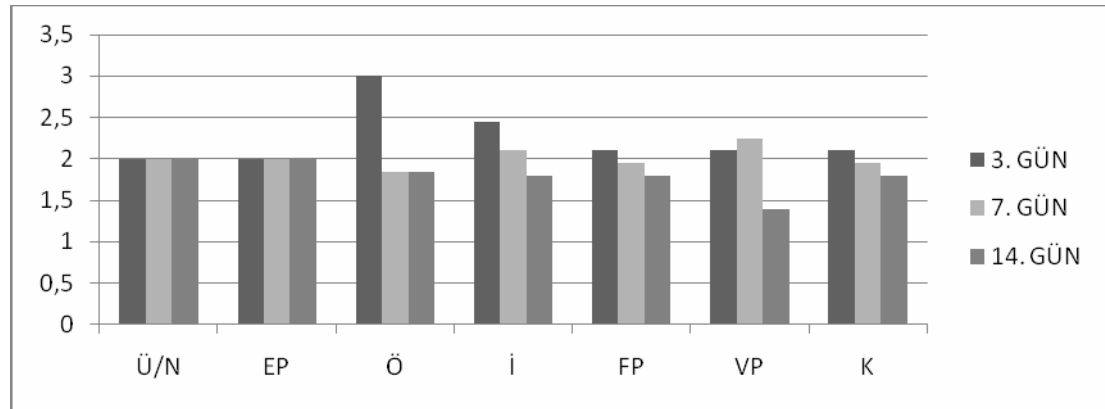
Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde:

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerindeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 9. Grup SF1'in 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 9. Birinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması.

	HP1a	HP1b	Z1	SF1
Ülser/Nekroz	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$
Epitelyal proliferasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$
Ödem	$p>0,050$	$p<0,050$	$p<0,010$	$p<0,050$
İnflamasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p<0,010$	$p<0,050$
Fibroblast Proliferasyonu	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$
Vasküler Proliferasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p<0,050$	$p>0,050$
Kollajenizasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$

4.3.5. HP1a-HP1b Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1a grubu ile tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1b grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10, 11, 12'de ve tablo 10'da gösterilmiştir.

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 her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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. gündeki değişimi incelendiğinde:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

4.3.6. HP1a-Z1 Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1a grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan Z1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10, 11, 12'de ve tablo 10'da gösterilmiştir.

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

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

4.3.7. HP1a-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1a grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10, 11, 12'de ve tablo 10'da gösterilmiştir.

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 her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

4.3.8. HP1b-Z1 Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1b grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan Z1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10, 11, 12'de ve tablo 10'da gösterilmiştir.

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 her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

4.3.9. HP1b-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP1b grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF1 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 10, 11, 12'de ve tablo 10'da gösterilmiştir.

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 her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

4.3.10. Z1-SF1 Gruplarının Karşılaştırılması

Birinci derece yanık oluşturulan, tedavide zeytinyağı uygulanan 2A grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan 3A grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analiz sonuçları Şekil 10, 11, 12’de ve tablo 10’da gösterilmiştir.

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

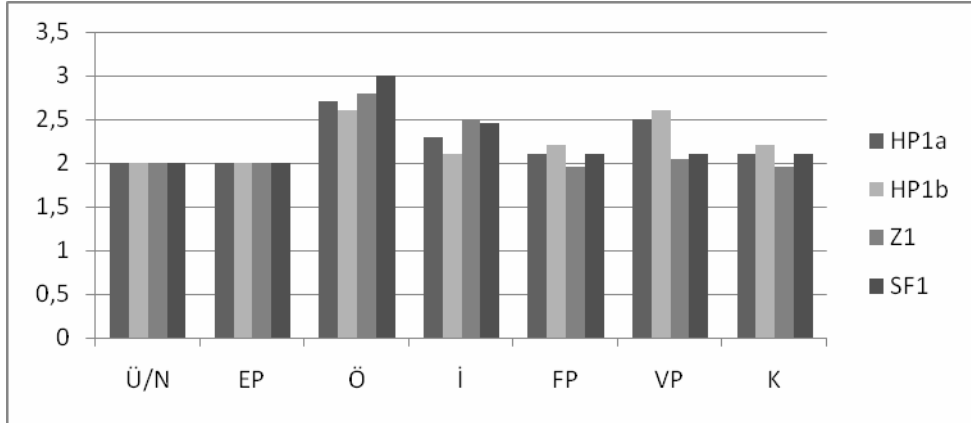
dem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

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:

Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda epidermis hasarı olmadığından ülser/nekroz ve epitelyal proliferasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

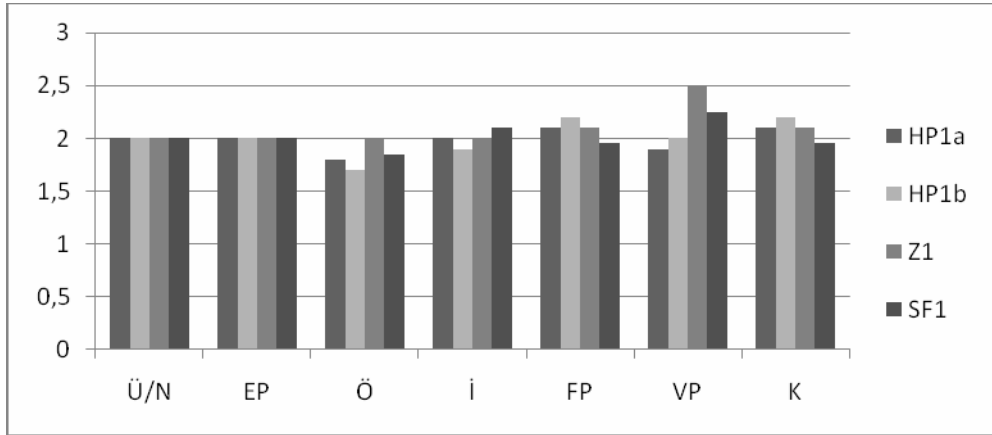
Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).



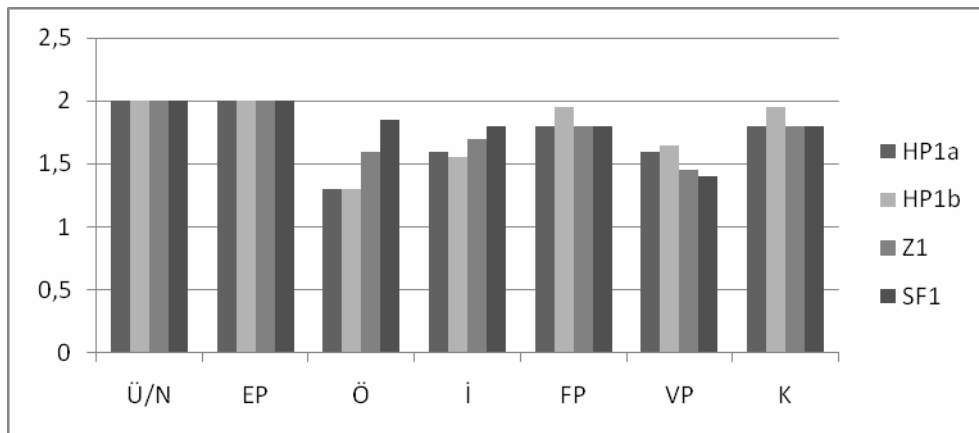
Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP:Vasküler Proliferasyon, K.: Kollajenizasyon

Şekil 10. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1’de 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



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

Şekil 11. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1’de 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



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

Şekil 12. Birinci derece yanık oluşturulan grup HP1a, HP1b, Z1, SF1’de 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 10. Birinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması.

	HP1a-HP1b	HP1a-Z1	HP1a-SF1	HP1b-Z1	HP1b-SF1	Z1-SF1
Ülser/Nekroz	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
Epitel Proliferasyon	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
Ödem	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010
İnflamasyon	p>0,050	p<0,010	p<0,050	p<0,050	p<0,050	p<0,010
Fibroblast Proliferasyonu	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
Vasküler Proliferasyon	p<0,050	p<0,010	p<0,050	p<0,010	p<0,050	p<0,010
Kollajenizasyon	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.4. İkinci Derece Yanıkların Değerlendirilmesi

4.4.1. HP2a Grubu

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2a grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analiz sonuçları şekil 13'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

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

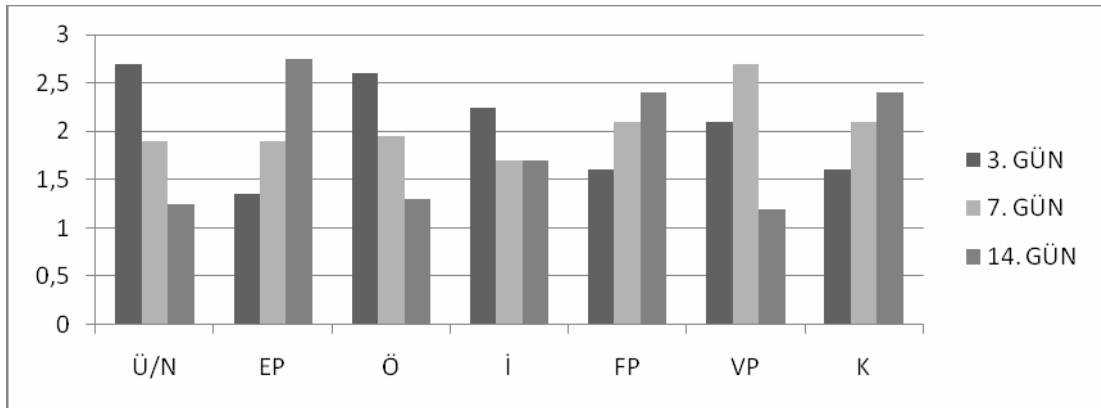
Ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,050).

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 parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**). Epitelyal proliferasyon,

fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen, 3. güne göre 7. günde artmada ve 14. günde azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).



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

Şekil 13. Grup HP2a'nın 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.4.2. HP2b Grubu

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2b grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 14'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

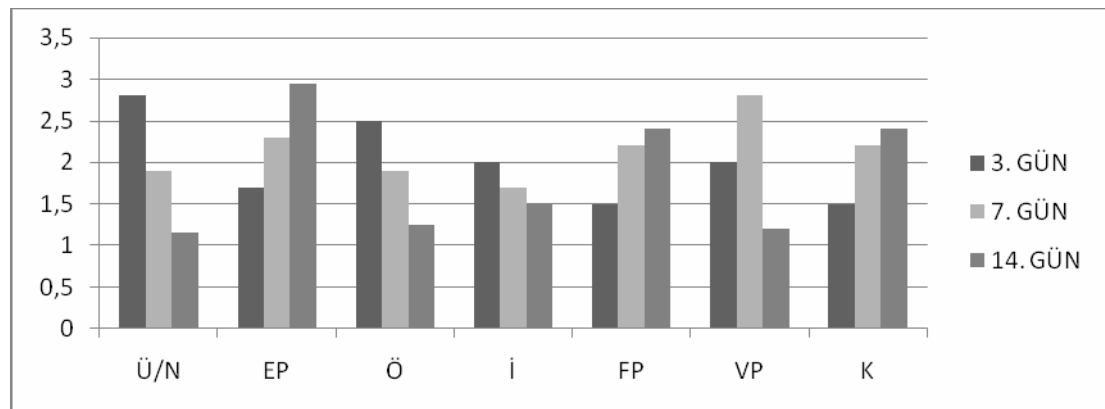
Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasını değerlendirmekte kullandığımız ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinin yanıktan sonraki 3, 7 ve 14. günlerdeki değişimi incelendiğinde:

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$). Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen, 3. güne göre 7. günde artmada ve 14. günde azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 14. Grup HP2b'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.4.3. Z2 Grubu

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide zeytinyağı uygulanan Z2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 15'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

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

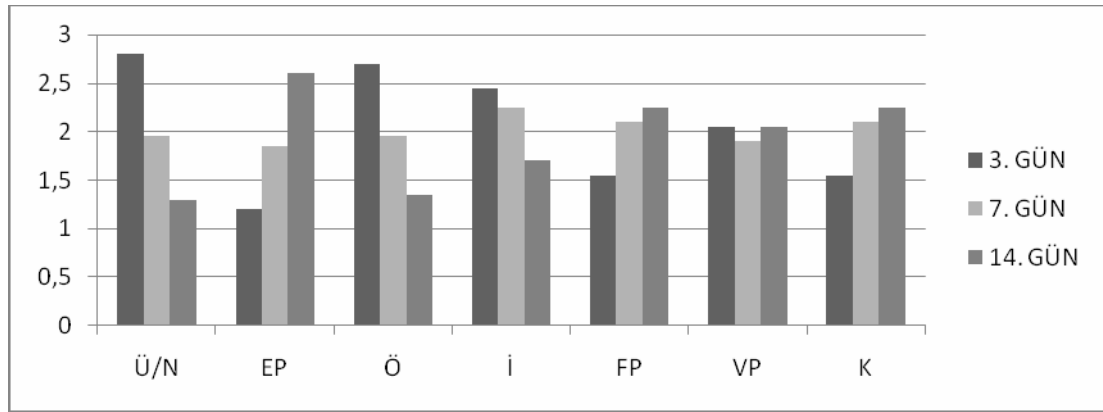
Ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 15. Grup Z2'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.4.4. SF2 Grubu

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide serum fizyolojik uygulanan SF2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 16'da ve tablo 11'de gösterilmiştir.

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

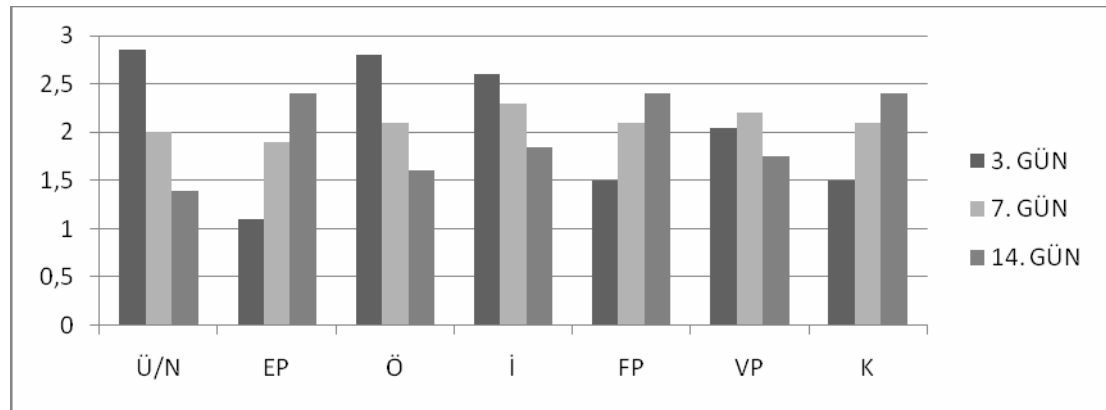
Ödem parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



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

Şekil 16. Grup SF2'nin 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 11. İkinci derece yanık oluşturulan grupların p değerlerinin karşılaştırılması.

	HP2a	HP2b	Z2	SF2
Ülser/Nekroz	$p<0,050$	$p<0,050$	$p<0,010$	$p<0,010$
Epitelyal proliferasyon	$p>0,050$	$p<0,050$	$p<0,010$	$p<0,010$
Ödem	$p<0,050$	$p>0,050$	$p<0,010$	$p<0,010$
İnflamasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p<0,050$	$p>0,050$
Fibroblast Proliferasyonu	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p<0,050$
Vasküler Proliferasyon	$p<0,050$	$p<0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$
Kollajenizasyon	$p>0,050$	$p>0,050$	$p>0,050$	$p<0,050$

4.4.5. HP2a-HP2b Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2a grubu ile tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2b grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

Ödem parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen, 3. güne göre 7. günde artmada ve 14. günde azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

4.4.6. HP2a-Z2 Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2a grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan Z2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

Ödem parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,050**).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

4.4.7. HP2a-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 1,5'lik Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2a grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF2

grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

Ödem parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). İnflamasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen, 3. güne göre 7. günde artmada ve 14. günde azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

4.4.8. HP2b-Z2 Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2b grubu ile tedavide zeytinyağı uygulanan Z2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).

4.4.9. HP2b-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide % 3'lük Hypericum perforatum L. ekstresi uygulanan HP2b grubu tedavide serum fizyolojik uygulanan SF2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen, 3. güne göre 7. günde artmada ve 14. günde azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,050$).

4.4.10. Z2-SF2 Gruplarının Karşılaştırılması

İkinci derece yanık oluşturulan, tedavide zeytinyağı uygulanan Z2 grubu ile tedavide serum fizyolojik uygulanan SF2 grubunun 3, 7, 14. günlerdeki histopatolojik parametrelerinde yapılan istatistiksel analizin sonuçları şekil 17, 18, 19'da 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:

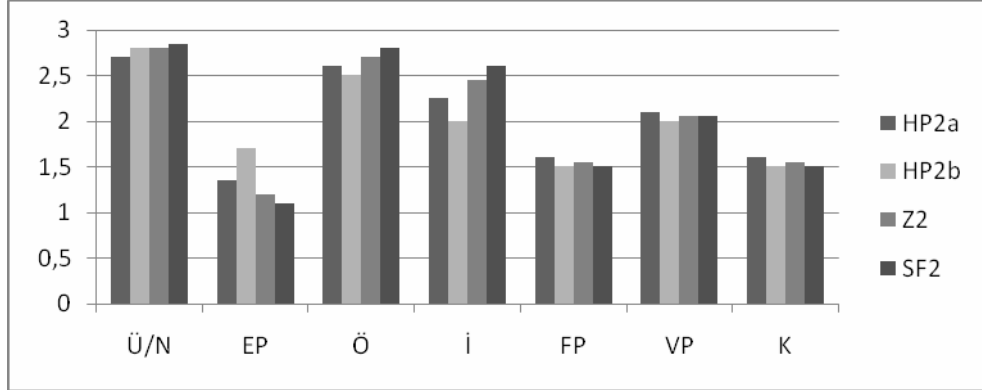
Ödem ve inflamasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,010$).

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 parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen azalmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**). Epitelyal proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

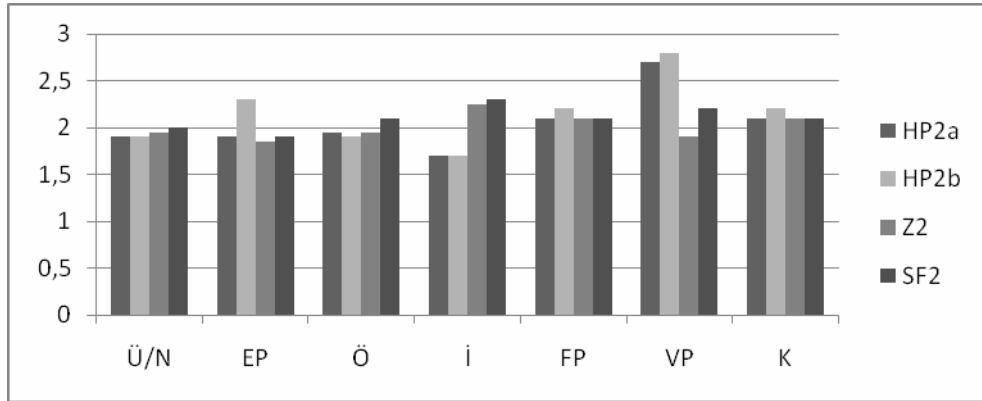
Fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinin ortalama değerlerinde her iki grupta görülen artmada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu (**p<0,010**).

Vasküler proliferasyon parametresinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,050$).



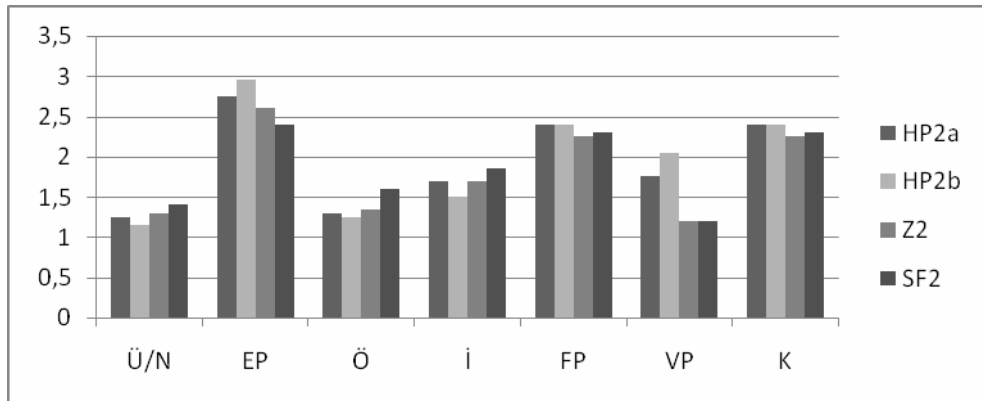
Ü/N: Ülser/Nekroz, EP: Epitelyal proliferasyon, Ö: Ödem, FP: Fibroblast Proliferasyonu, VP: Vasküler Proliferasyon, K: Kollajenizasyon

Şekil 17. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2’de 3. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



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

Şekil 18. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2’de 7. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



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

Şekil 19. İkinci derece yanık oluşturulan grup HP2a, HP2b, Z2, SF2’de 14. gündeki histopatolojik parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 12. İkinci derece yanık oluşturulan gruplarda histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması.

	HP2a- HP2b	HP2a- Z2	HP2a- SF2	HP2b- Z2	HP2b- SF2	Z2-SF2
Ülser/Nekroz	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010
Epitelyum Pro.	p<0,050	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010
Ödem	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010
İnflamasyon	p>0,050	p<0,050	p>0,050	p<0,010	p<0,010	p<0,010
Fibroblast Pro.	p<0,050	p<0,050	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010
Vasküler Pro.	p<0,010	p>0,050	p<0,050	p>0,050	p<0,050	p>0,050
Kollajenizasyon	p<0,050	p<0,050	p<0,010	p<0,010	p<0,010	p<0,010

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

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 (113). Yanıklar sıklıkla içten dışa doğru 3 konsantrik doku tabakasına ayrılırlar; koagulasyon zonu, iskemi zonu, hiperemi zonu. Koagulasyon 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 (45, 114, 115). 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 (116). Bir çok yanık merkezinde topikal antibiyotikler kullanılsa da yanık tedavisi baldan gümüş sülfadiazine ve duoderme kadar her şeyi içerir (117).

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 (118). Özellikle bitkisel ürünler halk arasında, kolay sağlanabilmesi nedeniyle yara iyileştirici amaçla yaygın olarak tercih edilmektedir (119).

Eski çağlardan beri hem geleneksel tıp, hem de modern tıp sistemlerinde pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan en popüler türlerden biri *Hypericum* türleridir. *Hypericum perforatum* L. yapısındaki bileşenlerin oldukça çeşitli olması dolayısıyla *Hypericum* cinsi içerisinde Asya ve Avrupa'da en fazla kullanılan tür olma özelliğini taşımaktadır. Anadolu'da halk arasında antispazmodik, antiülser, astrenjan, yatıştırıcı, parazit düşürücü, antiseptik ve yara iyi edici amaçla kullanılmaktadır.

Bitkinin geleneksel olarak yara iyileştirici amaçla ve yanıklarda kullanılması çalışmamızın konusunu oluşturmaktadır (18) .

Yara iyileşmesi kendiliğinden gelişen fizyolojik bir süreçtir. Ancak yarann 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 (120) .

Çalışmamızın konusu olarak seçilen *Hypericum perforatum* L. bitkisi, ülkemizde geleneksel halk kullanımında yara iyi edici amaçla çok yaygın olarak kullanılan bir bitkidir (18). Bitki ekstrelerinin, fibroblastlardan kollajen üretimini arttırıcı biyolojik aktivitesi bulunduğu invitro deneylerle tespit edilmiş olmasına karşılık, yara iyileştirici etkinliğini ortaya koyan invivo bilimsel çalışma bulunmamaktadır (121).

İmmün sistem üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları *Hypericum perforatum* L.'nin sitokin sekresyonunda rol oynayarak immunomodülatör etkili olduğunu göstermektedir (122). Bilindiği üzere sitokinler pleiotop etkilidir, yani bir ya da bir çok hücre türü üzerine birkaç aynı ya da farklı etki gösterirler (123). Bu bilgi göz önünde bulundurulduğunda, *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirici aktivitesinin; inflamasyonu durdurucu özellikteki IL-10, IL-13 ve TGF- β sitokinleri, antienfeksiyöz etkili IFN- γ , TNF- α ve TGF- β sitokinleri ile çeşitli büyüme faktörlerinin salımının artışı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (124).

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 (125). Polisakkaritlerin, ekstraselüler matriksin önemli bir elemanı olan uzun polisakkarit yapıları glikozaminoglikanların etkisi ile benzer aktivite göstererek su volümü tutma kabiliyeti ile jelatin benzeri matriks oluşturmak

suretiyle doku sıkıştırılabilirliğini sağlama etkisi olduğu da düşünülmektedir. Bu bilgi doğrultusunda, *Hypericum perforatum* L. bileşenlerinden olan flavonoit glikozitlerinin de benzer etkiyi göstererek yara iyileşmesine katkı sağlayabileceği muhtemeldir (124).

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 ise TGF- β salımını artırarak yara iyileştirici etkiden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (126, 127). Bu durumda, *Hypericum perforatum* L. bileşiminde bulunan naftodiantron yapısındaki hiperisinin yara iyileştirici etkiden sorumlu olabileceği düşünülebilir. Ancak *Hypericum* cinsi içerisinde, yapısında flavonoit ve ksanton bulunan ancak hiperisin bulunmayan *H. japonicum*, *H. mysurense*, *H. perforatum* ve *H. papuanum* gibi türlerin de yara iyileştirici amaçla kullanılıyor olması etkinin yalnızca hiperisinden kaynaklanmadığını göstermektedir (128). Bu durum, yara iyileşmesine antiinflamatuvar etkileriyle destek sağladığı tespit edilen flavonoitlerin aynı zamanda *Hypericum perforatum* L.'nin bileşiminde bulunan naftodiantron bileşiklerinin biyoyararlanımını arttırarak da etkiyi potansiyalize edebileceğini düşündürmektedir (124).

Albert ve ark., *Hypericum perforatum* L. ekstresi ile *Hypericum*'un açilfloroglusinol türevi olan hiperforinin araşidonik asitten proinflamatuvar eikozanoidlerin oluşumu için gerekli iki anahtar enzim olan 5-lipoksijenaz ve siklooksijenaz üzerindeki baskılayıcı etkilerini araştırmışlardır. Kalsiyumla uyarılmış izole insan polimorfonükleer lökositleri üzerinde yapılan deneyde hiperforinin eksojen araşidonik asidin varlığında ya da yokluğunda 5-lipoksijenaz ürün oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Hiperforin ayrıca, trombin ya da iyonofor ile uyarılmış insan plateletlerinde siklooksijenaz-1 ürün oluşumunu engellemektedir. Bu özelliği ile aspirinden 3 ila 18 kat daha etkilidir. Hiperforinin siklooksijenaz-2 ürün oluşumu üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (87). Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağlı ekstresinin antiinflamatuvar etkisini bu çalışmanın sonucu desteklemektedir.

Medina ve ark., yaptıkları araştırmada hiperforinin siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenazı inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Hiperforinin ayrıca lökositlerin proinflamatuvar cevabıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (129). Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağlı ekstresinin antiinflamatuvar etkisini bu çalışmanın sonucu desteklemektedir.

Menegazzi ve ark. yaptıkları çalışmada karagen nedenli akciğer hasarı oluşturulmuş erkek CD farelerine 30 mg/kg dozda oral yolla uyguladıkları *Hypericum perforatum* L. ekstresinin antiinflamatuvar etkisini değerlendirmişlerdir. Plevral boşluğa karagen enjeksiyonu sonucu akut inflamatuvar cevap, nötrofillerle istila edilmiş plevral boşluğa sıvı akışı, polimorfonükleer hücrelerin akciğer dokusuna infiltrasyonu, lipit peroksidasyonu ve tümör nekroz faktör- α ile interlökin üretiminin artması ile gözlenmiştir. Tüm bu inflamasyon parametrelerinin *Hypericum perforatum* L. ekstresi ile azaldığı tespit edilmiştir. *Hypericum perforatum* L. ekstresinin akciğerdeki NF- κ B (nükleer faktör- κ B) ve STAT-3 (signal transducer and activator transcription-3) aktivasyonunu engellediği ve dolayısı ile akut inflamasyon oluşumunu önlediği belirlenmiştir (130).

Çalışmamızda *Hypericum perforatum* L. ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin 1. ve 2. derece yanıklarda zeytinyağından ve serum fizyolojikten üstün bulunmuştur. Yapılmış *Hypericum perforatum* L. ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin araştırıldığı diğer çalışmaların sonuçlarıyla çalışmamızın sonucu uyum göstermektedir.

Hunt ve ark. *Hypericum perforatum* L. ekstresinin antioksidan etkisini değerlendirmek amacıyla serbest hücreleri ve insan damar dokusunu kullanmışlardır. Serbest hücreler Krebs tamponuna alınmış ve süperoksit radikalleri üretmek üzere ksantin/ksantin oksidaz ile kombine edilmiştir. Diğer yandan insan plasenta damarı izole edilmiş, Krebs tamponunda ksantin/ksantin oksidaz ilave edilmeden inkübasyona bırakılmıştır. *Hypericum perforatum* L.'nin ticari formülasyonu alınmış ve alkalın çözeltisi ile değişik dilüsyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Her iki sistemdeki serbest radikal üretimini ölçebilmek için lusigenin kemiluminesans kullanılmıştır. En yüksek derişime sahip olan örnek prooksaiddan etkili bulunmuş, daha düşük derişimlerin süperoksit inhibisyon etkisinin yüksek olduğu tespit

edilmiştir. Sonuçlar, *Hypericum perforatum* L.'nin hem hücreler üzerinde hem de insan damar dokusunda serbest radikal üretimini inhibe ettiğini göstermektedir (69).

Medina ve ark.'nın, yaptıkları araştırmada *Hypericum perforatum* L.'nin gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ancak gram negatif bakterilerin gelişimi üzerinde herhangi bir inhibitör etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (129).

Beerhues yaptığı bir araştırmada hiperforinin 0,1 µg/ml konsantrasyonlarının gram pozitif bakteri olan *Corinebacterium diphtheriae*'nin gelişimini engelleyerek antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir. *Staphylococcus aureus* suşlarının da hiperforine karşı oldukça hassas olduğu kaydedilmiştir (131).

Mukherjee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *H. patulum* yapraklarının metanollü ekstresinin yara iyileştirici aktivitesini değerlendirmek için ratlar kullanılmıştır. Ekstrelerin basit merhem içerisinde % 5 ve % 10 'luk formülasyonları hazırlanmıştır. Referans merhem olarak nitrofurazon merhemi kullanılmıştır. Hafif dietil eter anestezisi altında sıçanların sırt kısmında 500 mm² alana sahip eksizyon yarası oluşturulmuştur. Merhemler günde 1 defa olmak üzere yaralar iyileşene dek uygulanmıştır. Yara alanları gün aşırı alan hesabı yapılarak ölçülmüştür. Bir grup hayvan üzerinde ise insizyon deney modeli uygulanmıştır. Sıçanların sırt kısmında 6 cm uzunluğunda insizyon yarası oluşturulmuş ve yara kenarları ipek iplikle ile sütüre edilmiştir. Merhemler günde iki kez uygulanmıştır. Dokuzuncu gün dikişler alınarak tensiometre ile yara gerilimleri ölçülmüştür. Her iki deney modelinde de ekstreler yara kontraksiyonunda, yara kapanma zamanında, yara iyileşmesinde ve yara gerilim gücünde artışta etkili bulunmuş, histopatolojik çalışmalar da bunu desteklemiştir (132). Bu çalışmanın sonucu bizim de çalışmamızda gösterdiğimiz gibi *Hypericum* türü bitkilerin yara iyileşmesinde etkili olduğunu desteklemektedir.

Lavanga ve ark., *Hypericum perforatum* L. ve *Calendula arvensis* yağlı ekstrelerinin sezaryen yaralarının tedavisindeki etkilerini araştırmışlardır. Bitki ekstrelerinin hazırlanmasında 320:1000 (g/g) (bitki/yağ) oranında buğday yağı kullanılmıştır. Maseratlar 50°C'de 60 dakika bekletilerek *Hypericum*'un kırmızı renginin, *Calendula*'nın ise sarı renginin yağa geçmesi sağlanmıştır. Deney, ortalama 33 yaşlarında, sezaryen doğum yapmış olan 24 bayan üzerinde yapılmıştır. Hastalar

iki gruba ayrılmış, bir grup % 70 *Hypericum perforatum* L., % 30 *C. arvensis* yağlı ekstre karışımı ile tedavi edilirken, diğer grup için buğday yağı kullanılmıştır. Ekstreler, günde iki defa 16 gün boyunca uygulanmıştır. Yara alanları ölçülerek alandaki yüzde küçülme oranından iyileşme tespit edilmiştir. Sonuçta deney grubunun yara alanında % 37,6 oranında küçülme gözlenirken, kontrol grubunun yara alanında % 15,83 oranında küçülme gözlenmiştir (133). Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızda gösterdiğimiz *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirmede etkisini desteklemektedir.

Öztürk ve ark., *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirici etkisini tavuk embriyonik fibroblast kültüründe dekspatenol ve *Centella asiatica*'nın titre edilmiş ekstresi ile kıyaslayarak değerlendirmişlerdir. Döllenmiş yumurtalardan sağlanan embriyonik fibroblastlar 1; 5; 10 ve 100 µg/ml dozlarda *Hypericum perforatum* L. etanollü ekstresi, 1; 10 µg/ml dozlarda dekspantenol ve 5; 10 µg/ml dozlarda *C. asiatica* ile inkübasyona bırakılmıştır. Mikroskopik yöntemlerle hücre boyama özelliği kullanılarak mitotik kabiliyet, morfolojik değişimler ve kollajen üretimi tespit edilerek yara iyileşme düzeyi tespit edilmiştir. Sonuçlar, *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirici mekanizmasının fibroblast migrasyonu kollajen üretiminin artışı ile *C. asiatica*'nın etki mekanizmasına benzer olduğunu ancak mitotik aktivitede etkisi gösterilemese de epitelizasyonda etkili olduğunu göstermektedir (128). Bizim çalışmamızda yapılan epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon ve fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyona yönelik histopatolojik incelemelerin istatistiksel sonuçları Öztürk ve ark. tarafından yapılan bu çalışmaya paralellik göstermektedir. Özellikle % 3'lük zeytinyağlı *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresinin, % 1,5'lik zeytinyağlı *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresine, zeytinyağına ve serum fizyolojiğe göre epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyon parametrelerinde daha etkili olduğu görülmüştür.

Süntar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *Hypericum perforatum* L. ve *H. scabrum*'un *invivo* yara iyileştirici ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. *Hypericum perforatum* L.'nin etanollü ekstresinin doza bağlı kuvvetli antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkisi tespit edilmiştir. *H. scabrum* etanollü ekstresi ise bu yöntemler üzerinde etkisiz bulunmuştur. *Hypericum perforatum* L.'nin etanollü

ekstresinin yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etkisinin yüksek çıkmasına bağlı olarak bu ekstre sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile fraksiyonlanmış ve elde edilen ekstrelerden etil asetat ekstresinin yüksek antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkisi bulunmuştur. Etkili bileşen olarak naftodiantronların yara iyileştirici etkisi, flavonoit bileşenlerinin ise antiinflamatuvar etkisinin daha kuvvetli olduğu saptanmıştır. *Hypericum perforatum* L. etanollü ekstresinin etil asetat fraksiyonu içerisinde bulunan naftodiantron ve flavonoitlerin, birlikte yara iyileştirici etkiyi kuvvetlendirdiği belirlenmiştir. Böylece *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirici etkisinin kanıtlandığını, ayrıca ekstre yapımında taşıyıcı olarak kullanılan zeytinyağının da yara iyileşmesinde etkili olduğunu, *Hypericum perforatum* L.'nin eklenmesiyle bu etkinin arttığını göstermişlerdir. Yara iyileştirici etkinin fibroblast migrasyonu ve kollajen depolanmasından kaynaklanabileceğini belirlemişlerdir (134). Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz hyperforin ve hiperisin (naftodiantron) içeriği standartize edilen *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağlı ekstresinin fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyonu artırarak epitelizasyonda etkili olduğu, bunun yanı sıra zeytinyağının da benzer parametreler üzerinden etki ettiği sonucuyla paralellik göstermektedir.

Bu deneysel çalışmamızın sonucu bize *Hypericum perforatum* L.'nin geleneksel Türk tıbbında yanık yarasında iyileştirici olarak kullanımına uygun şekilde, özellikle % 3'lük zeytinyağlı *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresinin 2. derece yanık yarası epitelizasyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Bunun yanında ekstrelerde taşıyıcı olarak kullanılan zeytinyağının da yanık yarası epitelizasyonu üzerinde etkili olduğu ancak *Hypericum perforatum* L.'nin eklenmesiyle bu etkinin arttığında gösterilmiştir. *Hypericum perforatum* L.'nin etkisinin fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyonu artırarak epitelizasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresinin 1. ve 2. derece yanıklarda inflamasyonu ve ödemi zeytinyağı ve serum fizyolojige göre daha fazla azaltarak antiinflamatuvar etkisi de gösterilmiştir. Bu bitkinin yanık yarası epitelizasyonundaki etki mekanizmasını ve antiinflamatuvar etki mekanizmasını inceleyecek daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

***Hypericum Perforatum* L. Ekstresinin Ratlarda Oluşturulan Deneysel Yanık Modelinde Epitelizasyon Üzerine Etkisi**

Hypericum perforatum L. (sarı kantaron) bitkisinden elde edilen yağlı ekstreler yüzyıllardır halk arasında yanıkların ve yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ekstrenin yara iyileşmesindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmış ve yara iyileşmesinde etkili olduğu görülmüştür. *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağlı ekstresinin yanık yarasındaki epitelizasyona etkisinin araştırmaya karar verdik. Bu deneysel çalışmamızda; 60 adet ratta oluşturulan 1. ve 2. derece yanıklarda: % 1,5'lik ve % 3'lük *Hypericum perforatum* L. zeytinyağlı ekstresi, zeytinyağı ve serum fizyolojik tedavide kullanılarak yanık epitelizasyonu üzerine etkileri araştırıldı. Tedavide kullanılan maddelerin etkilerinin araştırılması için 3, 7 ve 14. günlerde alınan deri biyopsileri alınarak histopatolojik olarak 8 parametrede incelendi. Özellikle % 3' lük zeytinyağlı *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresinin 2. derece yanık yarası epitelizasyonunda etkili olduğunu görüldü. Ayrıca *Hypericum perforatum* L.'nin ekstresinin 1. ve 2. derece yanıklarda inflamasyonu ve ödemi azaltarak antienflamatuar etkisi de gösterildi. Bunun yanında ekstrelerde taşıyıcı olarak kullanılan zeytinyağının da yanık yarası epitelizasyonu üzerinde etkili olduğu ancak *Hypericum perforatum* L.'nin eklenmesiyle bu etkinin arttığı gösterildi. *Hypericum perforatum* L.'nin etkisinin fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyonu artırarak epitelizasyonda etkili olduğu gösterildi.

Anahtar sözcükler: Epitelizasyon, Fibroblast Proliferasyonu, *Hypericum Perforatum* L. Ekstresi, Yanık, Zeytinyağı

SUMMARY

The Epithelialisation Effect Of *Hypericum Perforatum* L. Extract On An Experimental Burn Model Formed On Rats

Oily extracts derived from *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) plant has been used for ages colloquially to cure burns and scars. Experiments were performed to confirm its curable effect and the results were supported by evidence. We decided to assess its epithelialisation effect on burn wounds. In our experimental study, 1. and 2. degree burns were induced on 60 rats; on which, 1.5% and 3% *Hypericum perforatum* L. olive oily extracts, olive oil and saline were applied and the results were detected. To assess the effects of the materials for treatment, skin biopsies were obtained on 3rd., 7th. and 14th days and 8 parameters were examined histopathologically. Considerably, 3% olive oily *Hypericum perforatum* L. extract was effective on the epithelialisation of 2. degree burns. However, *Hypericum perforatum* L. extract has antiinflammatory effect by reducing inflammation and oedema. Moreover, olive oil has positive effects on epithelialisation; and it was showed that its effect is escalated when it is applied with *Hypericum perforatum* L. extract. These beneficial effects were explained with *Hypericum perforatum* L.'s proliferative effects on fibroblasts and enlarging effect on collagenisation.

Key words: Burn, Epithelialisation, *Hypericum Perforatum* L. Extract, Olive Oil, Proliferation Of Fibroblast

KAYNAKLAR

1. 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
2. Yorgancı K., Öner Z. Yanıklar.. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. 3. baskı Ankara: Güneş Kitabevi 2004: 494-508
3. Tanker M, Tanker N. Farmakopnazi cilt 1. İstanbul: 1973; S:114 -115
4. Avato P., Raffo F., Guglielmi G., Vitali C., Rosato A. Extracts from St John's Wort and their antimicrobial activity. *Phytother. Res.* 2004;18:230-232
5. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Ankara: Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Türk Dil Kurumu Yayınları No: 578, 1994
6. Gürhan G, Ezer N. Halk arasında hemoroit tedavisinde kullanılan bitkiler. *Hacettepe Üniv Ecz Fak Derg* 2004; 24: 37-55
7. Hawken CM. St. John's Wort. Utah: Woodland Publishing, Pleasant Grove 1997
8. Rosenthal N. St. John's Wort. The herbal way to feeling good. New York: Harper Collins Publishers 1995
9. Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, Quarto M, Riccio P, Roberti G, Tramontano D, Villani F. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B.* , 2000; 54(2-3):103-7
10. Tang J, Colacino J.M, Larsen S.H. Virusidal activity of hypericin against enveloped and non-enveloped DNA and RNA viruse. *Antiviral Res.* , 1990; 13 (6): 313-325
11. Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract(LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiat.* 1997;30 (Supplement):102-107
12. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 Suppl 1:S116-8
13. Çubuklu B, Meriçli A.H, Mar A, Sarıyar G, Sütlüpnar N, Meriçli F, Fitoterapi Yard. Ders Kitabı. İstanbul: İst.Üni.Yayımları. İst. Üni.Yayımları No:4311 Ecz.Fak.Yayımları No:79 2002
14. Šavikin K., Dobrić S., Tadić V., Zdunić G. Antiinflammatory activity of ethanol extracts of *Hypericum perforatum* L., *H. barbatum* Jacq., *H. hirsutum* L., *H. richeri* Vill. and *H. androsaemum* L. in rats. *Phytother. Res.* 2007;21:176-180
15. Aydın S. *Hypericum perforatum*'ün hepatoprotektif etkileri. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst. Yüksek Lisans Tezi:1990
16. Potacka J. The chemistry, pharmacology and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *J.Appl. Biomed.* 2003;1,61-73
17. Betty R.C, Trikojus V.M, Hypericin and non- fluorescent photosensitive pigment from St. John Wort. *J.Exp. Biol. Med.Sci.* 1943; 21:175-182
18. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün), 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1999.
19. Cingi Mİ. Sarı kantaron yağının yara iyileştirmesindeki yeri. *Anadolu Tıp Derg* 1991;13: 35-39

20. Kültür Ő. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2007;111: 341 -364
21. Brown RL, Clendening CE, Orloff MM, Gardner J, Greenhalgh DG. Proteolytic activity in human burn wounds. *Wound Repair Regen.* 1997; 5: 302-309
22. 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
23. Lorenz HP, Longaker MT Wound healing. In Ed: Mathes SJ Plastic Surgery Second edition Volume I (General principles) Philadelphia: Saunders Elsevier 2006:209-234
24. Ginsberg MH, Du X, Plow EF. Inside-out integrin signalling. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4:766-771
25. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995;4:233-240
26. 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
27. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg.* 2004;187:11-16
28. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83:835-870
29. Ed:Schwartz S. Çeviri Ed: Geçim İE. Cerrahinin İlkeleri (Principles of surgery seventh edition) Ankara:Antıp A.Ş. 2004:269-302
30. Heino J. The collagen receptor integrins have distinct ligand recognition and signaling functions. *Matrix Biol* 2000;19:319-323
31. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-746
32. 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
33. Ryyanen J, Sollberg S, Olsen DR, Uitto J. Transforming growth factor-beta up-regulates type VII collagen gene expression in normal and transformed epidermal keratino in culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Oct 31;180(2):673-680
34. Dvorak HF. VPF/VEGF and the angiogenic response. *Semin Perinatol* 2000;24:75-78
35. 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
36. 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
37. Decline F, Rousselle Keratinocyte migration requires $\alpha 2\beta 1$ integrin-mediated interaction with the lamini-5 $\gamma 2$ chain. *J Cell Sci* 2001;114:811-823
38. 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
39. Rumalla VK, Borah GL cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:719-733

40. Giancotti FG, Ruoslahti E Integrin signaling. *Science* 1999;285:1028-1032
41. Marinkovich MP, Kene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993;197:255-267
42. Kobayashi F, Ishii M, Chanoki M, et al. Immunohistochemical localization of lysyl oxidase in normal human skin. *Br J Dermatol* 1994;131:325-330
43. 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
44. Witte MB, Thornton FJ, Kiyama T, et al. Metalloproteinase inhibitors and wound healing: a novel enhancer of wound strength. *Surgery* 1998;124:464-470
45. DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv Skin Wound Care* 2005;18:323-32
46. American Burn Association. Burn incidence and treatment in the US: 2000 Fact Sheet
47. Young DM. Burn and electrical injury In Ed: Mathes SJ *Plastic Surgery Second edition Volume I (General principles)* Philadelphia : Saunders Elsevier 2006:811-833
48. 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
49. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *Br J Surg* 2001;88:583-587
50. 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
51. 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.
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;569-595
53. 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
54. Demling RH, LaLonde C. Early postburn lipid peroxidation: Effect of ibuprofen and allopurinol. *Surgery* 1990;107:85-93
55. 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
56. 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
57. Ed: Porth C.M., *Pathophysiology*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott 1998; 43-48
58. Yenerman M. Genel Patoloji. 1. Basım, 1. Cilt. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1986; 271-294
59. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 2003;55: 1595-1611

60. Van Der Bilt JDW, Rinkes B. Surgery and angiogenesis. *BBA* 2004; 1654: 95-104
61. Heimbach D. Early burn excision and grafting. *Surg Clin North Am.* 1987;67:93
62. 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
63. 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
64. 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
65. Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM.* Apr 1998;91(4):265-277
66. Çakmak HE. ve Bayram E. Muğla Orijinli Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarının Bazı Agronomik ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 2003; 40, 1:57-64
67. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology* 2001; 153:402-414
68. Meral G, Karabay NÜ. In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from west Anatolia. *Turkish Electronic Journal of Biotechnology Special Issue.* 2002; 610
69. Hunt EJ, Lester CAE, Lester EA, Tackett RL. Effect of St. John's wort on free radical production. *Life Sciences* 2001;69:181-190.
70. Bombardelli E, Morazzoni P. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia.* 1995; 66:43-68.
71. Başer KHC. Industrial Plants as Sources of Dietary Supplements in: (Ed.) Maffei M. *Dietary Supplements of Plant Origin.* London: Taylor and Francis 2003;31-42
72. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St. John's wort for depression — an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Medical Journal* 1996;313:253-258.
73. Volz HP. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients — an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30, 2:72 -76
74. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30, 2, 129-134.
75. Wagner H, Bladt S. Pharmaceutical quality of *Hypericum* extracts. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:65-68
76. Erdelmeier CAJ. Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31:2-6
77. Schulte-Löbber, S., Westerhoff, K., Wilke, A., Schubert-Zsilavecz, M. and Wurglics, M. Development of a high-performance-liquid chromatographic method for the determination of biapigenin in biorelevant media. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003; 33:53-60

78. Paulke A, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B* 2006; 832:109-113
79. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences* 1998; 63, 6: 499-510
80. Guilhermano LG, Ortiz L, Ferigolo M, Barros HMT. Commercially available *Hypericum perforatum* extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;28, 1:49-55
81. Eckert GP, Keller JH, Jourdan C, Karas M, Volmer DA, Zsilavecz MS, Müller WE. Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo. *Neuroscience Letters* 2004; 367:139-143
82. Chatterjee SS, Filippov V, Lishko P, Maximyuk O, Nöldner M, Krishtal O. Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat. *Life Sci.* 1999;65:2395- 2405
83. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Phillippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neuroscience Letters* 1999; 262:199-202
84. Neary JT, Bu Y. *Hypericum LI 160* inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Research* 1999; 816:358-363
85. Singer A, Wonnemann M, Müller WE. Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular Na⁺ 1. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 290:1363-1368
86. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences* 2004;75:1021-1027
87. Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Müller WE, Steinhilber D, Werz O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochemical Pharmacology* 2002; 64, 12:1767-1775
88. Feißt C, Werz O. Suppression of receptor-mediated Ca²⁺ mobilization and functional leukocyte responses by hyperforin, *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67:1531-1539
89. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schopf E, Simon JC. Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multi-resistant *Staphylococcus aureus* and Gram-positive bacteria *Lancet* 1999;353, 9170: 2129
90. Fiebich BL, Heinrich M, Langosch JM, Kammerer N, Lieb K. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort. *Lancet* 1999 ;354, 9180:777
91. Simon, J., Schempp, C., Schoepk, E. and Simon-Haarhaus, B. Hyperforin as cytostatic agent and hyperforin ointment or cream as application form. *PCT Int Appl* 2000; 39
92. Schempp C, Winghofer B, Ludtke R, Simon-Haarhaus B, Schopf E, Simon JC. Topical application of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells. *Br J Dermatol.* 2000;142, 5:979-984

93. Lavie G, Kaplinsky C, Toren A, Aizman I, Meruelo D, Mazur Y, Mandel M. A photodynamic pathway to apoptosis and necrosis induced by dimethyl tetrahydroxy-helianthone and hypericin in leukemic cells: possible relevance to photodynamic therapy. *Br. J. Cancer* 1999; 79:423-432
94. Miccoli L, Beurdeley-Thomas A, De Pinieux G, Sureau F, Oudard S, Dutrillaux B, Poupon MF. Light-induced photoactivation of hypericin affects the energy metabolism of human glioma cells by inhibiting hexokinase bound to mitochondria. *Cancer Res.* 1998; 58:5777-5786
95. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, Paladini AC. Overview—flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem. Res.* 1997; 22: 419- 425
96. Butterweck V, Nahrstedt A, Evans J, Hufeisen S, Rauser L, Savage J, Popadak B, Ernsberger P, Roth BL. In vitro receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. *Psychopharmacology* 2002; 162: 193-202
97. Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, Suzuki H, Forstermann U, Kleinert H. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;307, 1:254-261
98. Formica JV, Regeison W. Review of the biology of quersetin and related bioflavonoids. *Food Chemical Toxicology* 1995; 33:1061-1080
99. Kang TB, Liang NC. Studies on the inhibitory effects of quersetin on the growth of HL-60 leukemia cells. *Biochem. Pharmacol.* 1997;54:1013-1018
100. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory and anti-ulcerproperties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:820-823
101. Alarcón de la Lastra C, Martin MJ, Casa C, Motilva V. Antiulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Bidens aurea*. Comparison with ranitidine and omeprazole. *J Ethnopharm.* 1994; 42:161-168
102. Robak J, Gryglewski RJ. Bioactivity of flavonoids. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1996;48:555-564
103. Abad MJ, Bermejo P, Villar A. The activity of flavonoids extracted from *Tanacetum microphyllum* DC (Compositae) on soybean lipoxygenase and prostaglandin synthetase. *Gen. Pharmacol.* 1995;26:815-819
104. Ihme N, Kiesewetter H, Hoffman KH, Birk A, Muller A, Grutzner, KI. Leg edema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency. A single-center, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 50:443- 447
105. Lindahl M, Tagesson C. Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2 *Inflammation* 1997; 21: 347-356
106. Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, Capasso F, and Autore, G. Antiulcer effects of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother. Res.* 1994; 8:179-181
107. Suzuki O, Katsumata Y, Chari M. Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthenes. *Planta Med* 1981; 42: 17-21

108. Asuzu, I.U. and Onu, O.U. Anti-ulcer activity of the ethanolic extract of *Combretum dolichopetalum* root. *International Journal of Crude Drug Research* 1990;28, 1:27-32.
109. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action, *Journal of Natural Products* 1996; 59:205-215
110. Berenguer B, Sánchez LM, Quílez A, López-Barreiro M, de Haro O, Gálvez J, Martín MJ. Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. Against NSAID-induced gastric ulcers. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 103, 2:194-200
111. 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
112. 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
113. Cribbs RK, Luquette MH, Besner GE. A standardized model of partial thickness scald burns in mice. *J. Surg. Res.* 1998;80:69–74
114. Gomez R, Cancio LC. Management of burn wounds in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2007;25:135–146
115. 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
116. Johnson RM, Richard R, Partial-thickness burns: Identification and management *Adv. Skin Wound Care* 2003;16:178-89
117. Grunwald TB, Garner WL. Acute Burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:311e
118. 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
119. 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
120. 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
121. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream - a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomed* 2003; 10:31-37
122. Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Crisafulli C, Genovese T, Di Bela P, et al. Protective effect of *Hypericum perforatum* in zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *Nitric Oxide* 2007; 16: 118-130
123. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 9. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2002;81-94
124. Peşin İ. *Hypericum perforatum* L. ve *Hypericum scabrum* L. Bitkilerinin yara iyileştirici ve antiinflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar. Ankara: Yüksek lisans tezi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmokognozi A.D. 2007;151-161

125. 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
126. 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
127. 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
128. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;111: 33–39
129. Medina MA, Martinez-Poveda B, Amores-Sanchez MI, Quesada AR. Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound?. *Life Sci* 2006; 79: 105-11.
130. Menegazzi M, Paola RD, Mazzon E, Muia C, Genovese T, Crisafulli C, Suzuki H, Cuzzocrea S. *Hypericum perforatum* attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 740 - 53.
131. Beerhues L. Hyperforin. *Phytochem* 2006; 67: 2201-7.
132. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *J Ethnopharmacol* 2000;70: 315-21.
133. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco* 2001; 56: 451-3
134. 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