



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIYABETİK RATLARDA KANTARONUN (HYPERİCUM PERFORATUM)
AĞIZ MUKOZASINDAKİ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Ahmet ALTAN

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS

Prof. Dr. Cansu ALPASLAN

GAZİANTEP

2015

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK RATLARDA KANTARONUN (HYPERICUM PERFORATUM)
AĞIZ MUKOZASINDAKİ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

AHMET ALTAN

Tez Savunma Tarihi: 11.05.2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Mehmet Tarakçıoğlu
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Doktora" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş, kapsama ve niteliği açısından bir "Doktora" tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cansu ALPASLAN
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımdan okunmuş, kapsama ve niteliği açısından bir "Doktora" tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK

Prof. Dr. Cansu ALPASLAN

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS

Doç. Dr. Oral SÖKÜCÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

11 / 05 /2015

AHMET ALTAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkıları olan, çalışma hayatım boyunca saygı ve sevgiyle hatırlayacağım değerli danışman hocalarım Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS ve Prof. Dr. Cansu ALPASLAN'a,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ'e,

Cerrahi eğitimim boyunca üzerimde çok emeği bulunan; bu çalışma sırasında bilgileri, fikirleri ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim DAMLAR'a,

Patoloji çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Hasan GÖKÇE'ye

Biyokimya çalışmalarında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Özcan ve Araştırma Görevlisi Şahin ÖZTÜRK'e,

Anabilim dalımızdaki diğer öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma,

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan başta babam merhum Kadir ALTAN olmak üzere annem ve kardeşlerime,

Sevgisini, desteğini her zaman hissettiğim, sabrıyla hep yanımda olan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Halenur ALTAN'a teşekkür ederim.

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 12023 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
RESİMLER LİSTESİ	xiv
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Yaranın Tanımı ve Yaralanma Tipleri	5
2.1.1. Yarayı oluşturan etkenlere göre yara tipleri	5
2.1.1.1. Travmatik yaralar.....	5
2.1.1.2. Vasküler nedenli yaralar	5
2.1.1.3. Nörojenik yaralar	5
2.1.1.4. Basınç yaraları	5
2.1.1.5. Termal yaralar.....	6
2.1.1.6. Hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar	6
2.1.1.7. Hastalıklar sırasında ortaya çıkan yaralar	6
2.1.2. Yaranın derinliğine göre yara tipleri.....	6
2.1.2.1. Yüzeysel yaralar	6

2.1.2.2. Derin yaralar	6
2.1.3. Yaranın oluşma zamanına göre yara tipleri	7
2.1.3.1. Akut yaralar	7
2.1.3.2. Kronik yaralar	7
2.2. Yara İyileşmesi	7
2.2.1. Koagülasyon ve Hemostaz.....	8
2.2.2. İnflamatuar Evre	9
2.2.3. Proliferasyon Evresi.....	11
2.2.4. Maturasyon Evresi (Remodeling).....	13
2.3. Yara İyileşmesi Tipleri	14
2.3.1. Primer iyileşme	14
2.3.2. Sekonder iyileşme.....	15
2.3.3. Tersiyer iyileşme.....	15
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	15
2.4.1. Diyabet ve Yara İyileşmesi.....	16
2.4.2. Deneysel olarak diyabet oluşturma	17
2.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi	18
2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması	19
2.7. Hypericum perforatum.....	20
2.7.1. H. perforatum'un Biyolojik Aktif Bileşikleri	21
2.7.1.1. Naftodiantronlar.....	21
2.7.1.2. Floroglusinoller.....	23
2.7.1.3. Flavonoidler	24

2.7.1.4. Biflavonlar	24
2.7.1.5. Fenilpropanlar	25
2.7.1.6. Proantosiyandinler	25
2.7.1.7. Volatil (Uçucu) Yağlar	25
2.7.1.8. Diğer Kimyasal Bileşenler	25
2.7.2. H. perforatum'un Yara İyileştirici Etkileri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Deney hayvanlarının seçilmesi	28
3.2. Deneysel Olarak Diyabet Oluşturma	29
3.3. Cerrahi Yöntem.....	30
3.4. Kantaron Yağının Hazırlanması	31
3.5. Grupların Oluşturulması	32
3.6. İncelenecek Parametreler	32
3.6.1. Histopatolojik İnceleme	32
3.6.2. Biyokimyasal İnceleme.....	33
3.6.2.1. Doku Hidroksiprolin Miktarının Tespiti.....	34
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	36
4.1.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (3. Gün)	36
4.1.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (7. Gün)	37
4.1.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (10. Gün)	38
4.2. Histopatolojik Analiz Sonuçları.....	39

4.2.1. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (3.Gün)	39
4.2.1.1. Ülserasyon	40
4.2.1.2. Nekroz.....	41
4.2.1.3. Epitelizasyon.....	42
4.2.1.4. Ödem.....	44
4.2.1.5. PNL.....	44
4.2.1.6. MNL.....	45
4.2.1.7. Fibroblast Sayısı	46
4.2.1.8. Vaskülarizasyon	47
4.2.2. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (7.Gün)	48
4.2.2.1. Ülserasyon	49
4.2.2.2. Nekroz.....	50
4.2.2.3. Epitelizasyon.....	52
4.2.2.4. Ödem.....	53
4.2.2.5. PNL.....	54
4.2.2.6. MNL.....	55
4.2.2.7. Fibroblast Sayısı	56
4.2.2.8. Vaskülarizasyon.....	57
4.2.3. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (10.Gün)	58
4.2.3.1. Ülserasyon	59
4.2.3.2. Nekroz.....	60
4.2.3.3. Epitelizasyon.....	61
4.2.3.4. Ödem.....	63

4.2.3.5. PNL.....	64
4.2.3.6. MNL.....	64
4.2.3.7. Fibroblast Sayısı	65
4.2.3.8. Vaskülarizasyon.....	66
4.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	67
4.3.1. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (3.Gün)	68
4.3.2. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (7.Gün)	69
4.3.3. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (10.Gün)	70
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	71
6. KAYNAKLAR	80
7. EKLER.....	96
ÖZGEÇMİŞ	97

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

b-FGF	basic-Fibroblast Growth Factor
DM	Diabetes Mellitus
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
LT	Lökotrien
MMP	Metalloproteinaz
MNL	Mononükleer Hücreler
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PNL	Polimorfo Nükleer Lökositler
STZ	Streptozotosin
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hemostaz mekanizmasının şematik olarak gösterimi	9
Şekil 2: Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı.....	10
Şekil 3: Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı.....	12
Şekil 4: Yara iyileşmesinde görev alan hücreler ve etkileri	13
Şekil 5: Yara iyileşme tipleri	14
Şekil 6: Hiperisin (solda) ve psödohiperisinin (sağda) kimyasal yapısı.....	21
Şekil 7: Protohiperisin (solda) ve psödohiperisinin(sağda) kimyasal yapısı	22
Şekil 8: Hiperforin ve adhiperforinin kimyasal yapısı.....	23
Şekil 9: Kersetin ve heterozitlerinin kimyasal yapısı	24
Şekil 10: Palatal bölgede yara oluşturma modeli.....	30
Şekil 11: 3. günde ülserasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	41
Şekil 12: 3. günde nekrozun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	42
Şekil 13: 3. günde epitelizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	43
Şekil 14: 3. günde ödemin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	44
Şekil 15: 3. günde PNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	45
Şekil 16: 3. günde MNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	46
Şekil 17: 3. günde fibroblastın gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	47

Şekil 18: 3. günde vaskülarizasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	48
Şekil 19: 7. günde ülserasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	50
Şekil 20: 7. günde nekrozun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	51
Şekil 21: 7. günde epitelizasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	53
Şekil 22: 7. günde ödemin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	54
Şekil 23: 7. günde PNL'nin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	55
Şekil 24: 7. günde MNL'nin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	56
Şekil 25: 7. günde fibroblastın gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	57
Şekil 26: 7. günde vaskülarizasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	58
Şekil 27: 10. günde ülserasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	60
Şekil 28: 10. günde nekrozun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	61
Şekil 29: 10. günde epitelizasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	62
Şekil 30: 10. günde ödemin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	63

Şekil 31: 10. günde PNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	64
Şekil 32: 10. günde MNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	65
Şekil 33: 10. günde fibroblastın gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	66
Şekil 34: 10. günde vaskülarizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	67
Şekil 35: 3. günde hidroksipirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	68
Şekil 36: 7. günde hidroksipirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	69
Şekil 37: 10. günde hidroksipirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut inflamasyonda görev alan önemli mediyatörler	11
Tablo 2: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	15
Tablo 3: H. perforatum'un bileşiklerinin biyolojik özellikleri	26
Tablo 4: Deneklerin gruplara göre dağılımı	32
Tablo 5: Histolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama	33
Tablo 6: Hidroksiprolin ölçümü deney yapım tablosu	35
Tablo 7: 3. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi	39
Tablo 8: 3. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi	40
Tablo 9: 3. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	40
Tablo 10: 3. günde ülserasyonun ortalama değerleri	40
Tablo 11: 3. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri.....	41
Tablo 12: 3. günde nekrozun ortalama değerleri	42
Tablo 13: 3. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	43
Tablo 14: 3. günde epitelizasyonun ortalama değerleri	43
Tablo 15: 3. günde ödemin ortalama değerleri	44
Tablo 16: 3. günde PNL'nin ortalama değerleri	45
Tablo 17: 3. günde MNL'nin ortalama değerleri.....	46
Tablo 18: 3. günde fibroblastın ortalama değerleri.....	47
Tablo 19: 3. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri	48
Tablo 20: 7. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi	49
Tablo 21: 7. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi	49
Tablo 22: 7. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	49

Tablo 23: 7. günde ülserasyonun ortalama değerleri	50
Tablo 24: 7. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri.....	51
Tablo 25: 7. günde nekrozun ortalama değerleri	51
Tablo 26: 7. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	52
Tablo 27: 7. günde epitelizasyonun ortalama değerleri	52
Tablo 28: 7. günde demnin ortalama değerleri	53
Tablo 29: 7. günde PNL'nin ortalama değerleri	54
Tablo 30: 7. günde MNL'nin ortalama değerleri.....	55
Tablo 31: 7. günde fibroblastın ortalama değerleri.....	56
Tablo 32: 7. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri	57
Tablo 33: 10. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi	58
Tablo 34: 10. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi ..	58
Tablo 35: 10. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	59
Tablo 36: 10. günde ülserasyonun ortalama değerleri	59
Tablo 37: 10. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri.....	60
Tablo 38: 10. günde nekrozun ortalama değerleri	61
Tablo 39: 10. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri	62
Tablo 40: 10. günde epitelizasyonun ortalama değerleri	62
Tablo 41: 10. günde demnin ortalama değerleri	63
Tablo 42: 10. günde PNL'nin ortalama değerleri	64
Tablo 43: 10. günde MNL'nin ortalama değerleri.....	65
Tablo 44: 10. günde fibroblastın ortalama değerleri.....	66
Tablo 45: 10. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri	67

Tablo 46: Hidroksipirolin değerleri için uygulanan Mann-Whitney U testi	68
Tablo 47: 3. günde hidroksipirolinin ortalama değerleri	68
Tablo 48: 7. günde hidroksipirolinin ortalama değerleri	69
Tablo 49: 10. günde hidroksipirolinin ortalama değerleri	70

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Hypericum perforatum bitkisinin doğadaki görünümü	20
Resim 2: Çalışmada kullanılan Wistar albino ratlar	28
Resim 3: Ratlara intraperitoneal olarak STZ uygulanması	29
Resim 4: Kan şekeri ölçüm cihazı ve cihaza uygun stripler	30
Resim 5: Ratlarda damakta oluşturulan yara	31
Resim 6: H. perforatum bitkisi ve bitkiden elde edilen yağ	31
Resim 7: 3. gün kantaron grubuna ait yüzeyde ülserasyon, aktinomiçes kolonizasyonu ve bunun altında lökositlerden baskın ağır mikst iltihap içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)	36
Resim 8: 3. gün kontrol grubuna ait yüzeyde derin ülserasyon ile ülser altında hafif-orta dereceli mikst iltihap içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)	37
Resim 9: 7. gün kantaron grubuna ait yüzeyi tümüyle ülsere görünümde ve aktinomiçes kolonizasyonu içeren mukozal doku. Ülser altında orta yoğunlukta mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu mevcut. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)	37
Resim 10: 7. gün kontrol grubuna ait yüzeyde ülserasyon, aktinomiçes kolonizasyonu ve bunun altında lökositlerden baskın ağır mikst iltihap içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)	38
Resim 11: 10. gün kantaron grubuna ait yüzeyi tamamen epitelize olmuş mukozal doku. Epitel altında hafif dereceli kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon dokusu mevcut. (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)	38
Resim 12: 10. gün kontrol grubuna ait yüzeyi tamamen epitelize olmuş mukozal doku. Epitel altında orta yoğunlukta kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon dokusu mevcut. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)	39

ÖZET

DİYABETİK RATLARDA KANTARONUN (HYPERICUM PERFORATUM) AĞIZ MUKOZASINDAKİ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Ahmet ALTAN

Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez danışmanları:

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS

Prof.Dr. Cansu ALPASLAN

Mayıs 2015, 96 sayfa

Bu çalışmanın amacı; Hypericum perforatum'un (kantaron) topikal olarak uygulanmasının, deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda, ağız mukozasındaki yara iyileşmesine etkilerinin, histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılmasıdır. Çalışmada 48 adet, 5 aylık, erkek, Wistar Albino rat kullanıldı. Deney hayvanları kontrol ve çalışma grubu olmak üzere, her biri 24 rattan oluşan 2 ana gruba ayrıldı. Ana gruplar hayvanların sakrifiye edileceği günlere göre üç alt gruba ayrıldı. Tüm ratlara 60 mg/kg dozunda streptozotosin verildi ve 72 saat sonra yapılan ölçümlerde kan glikoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. Ratlarda palatal bölgede, mukozal defekt oluşturuldu. Çalışma grubunda yaraya kantaron yağı, günde iki defa topikal olarak uygulandı. Kontrol grubunda yaraya herhangi bir uygulama yapılmadı. Sakrifiye edilen tüm gruplarda damakta oluşturulan yaralardan 3, 7 ve 10. günlerde örnekler alındı. Alınan örnekler üzerinde histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda 3. gün grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). 7. günde ise ülserasyon, nekroz, epitelizasyon, PNL ve hidrokspirolin parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Bu parametrelerden ülserasyon, nekroz ve PNL değerlerinin kontrol grubunda yüksek olduğu; epitelizasyon ve hidrokspirolin değerlerinin ise kantaron uygulanan grupta daha yüksek olduğu tespit edildi. 10. gün gruplar arasında sadece hidrokspirolin değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, kantaron uygulanan grupta hidrokspirolin seviyesinin yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu çalışma deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda, topikal olarak uygulanan Hypericum perforatum'un 3. günde herhangi bir farklılık oluşturmasa bile 7. ve 10. günlerde yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Diyabet, Hypericum perforatum, Kantaron, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

THE EFFECT OF ST. JOHN'S WORT (HYPERICUM PERFORATUM) ON WOUND HEALING OF ORAL MUCOSA IN DIABETIC RATS

Ahmet ALTAN

Doctoral Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisors:

Assoc. Prof. Dr. Mutan Hamdi ARAS

Prof.Dr. Cansu ALPASLAN

May 2015, 96 pages

The purpose of this study is to investigate the histopathological and biochemical effects of the topical application of Hypericum perforatum (Centauray) on wound healing in the oral mucosa of experimentally induced diabetic rats. In the study, 48 5-months-old male Wistar Albino rats were used. The animals for the experiment were divided into two main groups as control and study group, each consisting of 24 rats. The main groups were divided into three subgroups according to the days when the animals would be sacrificed. All rats were given streptozotocin in 60 mg/kg dosage and after 72 hours, the ones with measured blood glucose levels above 200 mg/dl were included in the study. Mucosal defects were created in the palatal area of rats. Centaury oil was applied topically twice a day to the wounds of rats in the study group. No applications to the wounds were made in the control group. In all groups sacrificed, samples were taken from the palate wounds created on the 3rd, 7th and 10th days. Histopathological and biochemical analyses were performed on the samples taken. As the result of statistical analysis performed, no significant difference between 3rd day groups was observed ($p>0.05$). On the 7th day, ulceration, necrosis, epithelialization, PNL and hydroxyproline parameters showed statistically significant differences ($p<0.05$). It was found that ulceration, necrosis and PNL values of these parameters were higher in the control group; whereas the epithelialization and hydroxyproline values were found to be higher in the centaury administered group. Among 10th day groups, there was only a statistically significant difference between the values of hydroxyproline, whereas the centaury treated group showed high hydroxyproline levels ($p<0.05$). This study indicated that, topically applied Hypericum perforatum does not create any difference for experimentally induced diabetic rats on the 3rd day, while the wound healing rate accelerated on 7th and 10th days.

Key words: Diabetes mellitus, Hypericum perforatum, St. John's Wort, Wound healing

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yara iyileşmesi; epitelyal, endotelyal, inflamatuvar hücrelerin, trombosit ve fibroblastların bir araya gelip, normal işlevlerini belirli bir sıra ve düzen içerisinde yerine getirmeleriyle karakterizedir (1). Fiziksel, kimyasal, cerrahi veya mikroskobik nedenlerle ağızda oluşmuş yaralar; insanın beslenme, nefes alma gibi hayati fonksiyonlarını, iş ve sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde olduğu gibi ağızda da oluşan yaraların hızlı bir şekilde, komplikasyonsuz olarak iyileşmesi istenir.

Dünyada birçok insanın kronik yaralardan şikâyetçi olduğu bilinmektedir. Yara iyileşmesini etkileyen sistemik ve lokal birçok faktör vardır. Sistemik faktörlerden birisi de diyabet hastalığıdır. Diyabet, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olan kronik metabolik hastalıklardan biridir (2). Normal bir yara iyileşmesi, birçok hücrel aktivitenin düzenli ve uyumlu bir şekilde gerçekleşmesi ile olmaktadır. Diyabet hastalığında; insülin yapımında ya da salınımında yetersizlik veya insülin reseptör yetersizliği söz konusu olduğundan kan şekeri seviyesi yükselir. Diyabetli bireylerde görülen yara iyileşmesi ile ilgili problemlerden hiperglisemi sorumlu tutulmaktadır. Kandaki yüksek glikoz, hücre çoğalmasını ve kollajen yapımını engellemektedir. Glikozun hücreler tarafından alınımının ve kullanımının engellenmesi hücrelerin enerji kaynağı olarak yağları, proteinleri kullanmasına neden olur (3). Diyabetin yara gerilimi ve hidroksprolin düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Diyabetli hastalarda yara iyileşmesinde görülen problemler; hücrel infiltrasyonun, granülasyon dokusunun, anjiyogenezin, kollajen miktar ve oluşumunun azalması ve bunların neticesinde enfeksiyöz komplikasyonların artışı şeklinde sıralanabilir (4). Diş hekimliğinde; kontrolsüz diyabet varlığında ağız mukozasına yapılan diş çekimi gibi cerrahi müdahalelerde yaranın iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir.

Eski çağlardan beri bitkiler insan sağlığının iyileştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. *Hypericum perforatum* sarı kantaron olarak da bilinen uzun ömürlü bir bitkidir. Türkiye gibi sıcak iklime sahip ülkelerde, ırmak ve göl kenarı gibi nemli alanlarda yetiştiği bilinmektedir. Bu bitki 2000 yıldan fazla süredir değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul edilmektedir (5). Bitkinin çeşitli iç ve dış hastalıkları tedavi etmek için kullanılması Antik Yunanlılar zamanına kadar uzanmaktadır. Çalışmalarda bitkinin antidepresan etkilerine odaklanılmış olsa da son zamanlarda antimikrobiyal özelliklerini

ortaya çıkaran ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bitkiyi biyolojik olarak incelediğimizde yapısındaki amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddelerin bitkiye antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral özellik kazandırdığı görölmektedir (6-10). Yapılan alışmalarda *Hypericum perforatum*'un enflamasyon periyodunu kısalttığı, fibroblast göçünü hızlandırdığı, kollajen depolanmasını arttırdığı, daha iyi epitelizasyona neden olduğu in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (11, 12). Bitkinin normal yaralardaki faydaları bilinmesine karşın, bozuk yara iyileşmesi gösteren durumlardaki etkisi üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bozuk yara iyileşmesini temsil etmesi bakımından çalışmamızda diyabet hastalığı seçilmiştir. Literatürde *Hypericum perforatum*'un diyabet hastalığında, ağız mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda *Hypericum perforatum* (kantaron otunun) topikal olarak uygulanmasının, deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda, ağız mukozasındaki yara iyileşmesine etkilerinin, histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Yaranın Tarifi ve Yaralanma Tipleri

Yara; çevreyle sürekli ve karşılıklı etkileşim içerisinde olan organizmaya ait dokuların; fiziksel, kimyasal, cerrahi ya da mikroskobik nedenlerle, anatomik ve fonksiyonel olarak bütünlüğünün bozulmasıdır.

Yaralanma tiplerinin çeşitliliği nedeniyle sınıflandırma yapabilmek çok kolay değildir. Yaralar için aşağıdaki gibi bir sınıflandırma yapmak uygun olabilir (13).

2.1.1.Yarayı oluşturan etkenlere göre yara tipleri

2.1.1.1. Travmatik yaralar

Travmatik yaraları oluşturan etkenler çok farklıdır. Kesi yaraları, laserasyon yaraları, abrasyon yaraları, avulsiyon yaraları, ateşli silah yaralanmaları, kırık fragmanlarının ekspozisyonu ile ortaya çıkan yaralar bu gruba dahil edilebilir (13).

2.1.1.2. Vasküler nedenli yaralar

Arterioskleroz, vaskülitler, embolizm ve damar anomalileri sonucu oluşan arteriel yetmezlik ve venöz yetmezlik gibi sebeplerle dolaşımın olumsuz etkilenmesiyle oluşan yaralardır (13).

2.1.1.3. Nörojenik yaralar

Bu gruptaki yaralar trofik bozukluklar sonrası, duyu bozuklukları ve nöropatik bozukluklar sonrası gelişen yaralardır (13).

2.1.1.4. Basınç yaraları

Basıncın neden olduğu doku bütünlüğündeki bozulmalardır. Püskürtülmüş olan madde niteliğine göre sınıflandırılırlar. Hava veya kimyasal maddeler bu tip yaralanmalara neden olabilir (13). Basıncın yoğunluğu, süresi, dokuların toleransı oluşacak yara genişliğini etkiler.

2.1.1.5. Termal yaralar

Yanıklar; vücudun emebileceği enerjiden daha fazla enerjiyi almasıyla küçük kızarıklıklardan, doku yıkımına varan çeşitli yaraların oluşmasıdır. Isı, kimyasal etkenler, elektrik, radyasyon ve soğuk gibi faktörler yanıklara neden olur (13). Derin ve yüzeysel dokuları etkileme miktarına göre sınıflandırılır.

Dondurucu soğuk yaralanmaları donuk olarak adlandırılır. Yüzeysel ve derin olmak üzere iki tipi vardır. Yüzeysel donukta; deri soğuk, soluk, gri, kansız fakat yüzeyin altı esnek ve yumuşaktır. Derin donukta ise yüzey tahta ya da taş gibidir. Donuğun oluşmasında mobilite, rüzgar hızı, nem, soğuğa direnç ve mental durum gibi faktörler etkili olmaktadır (14).

2.1.1.6. Hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar

Evcil ya da yabani hayvanların saldırısı sonucu meydana gelen yaralardır. Bütün ısırıklar enfekte kabul edilerek antibiyotik verilir. Kuduz ve tetanoz profilaksisine gerek duyulabilir (13).

2.1.1.7. Hastalıklar sırasında ortaya çıkan yaralar

Malign tümörler, metabolik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve hematolojik hastalıklar nedeniyle oluşan yaralar bu grupta yer alır.

2.1.2. Yaranın derinliğine göre yara tipleri

2.1.2.1. Yüzeysel yaralar

Deri veya mukozada görülen, genellikle epidermis kaybıyla karakterize yaralardır. Sıklıkla sürtünme sonucu meydana gelirler (13).

2.1.2.2. Derin yaralar

Yüzeysel yaralara göre doku kaybı daha ciddidir. Yara kenarları birbirinden uzaklaşmış olabilir. İyileşme süreci daha uzun sürer ve fazla miktarda granülasyon dokusuna ihtiyaç duyulur. Yaranın takibi sırasında olası enfeksiyon durumunda gecikmeksizin yaranın açılarak debritlemesi gerekir (13).

2.1.3. Yaranın oluşma zamanına göre yara tipleri

2.1.3.1. Akut yaralar

Geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Onarım süreci düzenli ve zamanında gelişir. Anatomik ve fonksiyonel bütünlük kronik yaralara göre daha iyi kazanılır. Travma veya cerrahi sonrası oluşan bu yaralar sınırlı lokal tedavi gerektirirler (13).

2.1.3.2. Kronik yaralar

Onarım düzenli ve zamanında olmadığı için, yeterli anatomik ve fonksiyonel düzelmenin olmadığı yaralardır. Kronik yaralar geç veya güç iyileşen ya da hiç iyileşmeyen yaralar olarak bilinir. Genellikle inflamatuvar evrede uzama olur. Kronik yara kapsamında diyabetik ayak yaraları, bası yaraları, venöz ülserler, iskemik ülserler, çeşitli vaskülitlere bağlı yaralar bulunmaktadır. Kronik yaraların ortaya çıkışına obezite, sigara kullanımı, radyoterapi, kemoterapi, ilerlemiş yaş, malignite, immün sistemi baskılayan ilaç kullanımı, steroid ve anti koagülan kullanımı, yabancı cisim varlığı, yara bölgesinin hareketli olması, enfeksiyon varlığı gibi faktörler sebep olabilir (15). Bu faktörlerin etkisiyle, kronik yaraların büyük bir kısmında ya tam bir iyileşme olmaz ya da iyileşme süreci yıllarca devam eder.

2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinde; doku hasarına yanıt olarak gelişen hücresel ve biyokimyasal olaylar neticesinde, ölmüş veya hasar görmüş hücrelerin rejenerasyonu, replasmanı sağlanır. Yara iyileşmesi yapılan cerrahi işlemin başarısını direk olarak etkiler.

Ağız boşluğundaki yara iyileşmesi; ortamın sıcak ve nemli olması, bol miktarda bakteri bulunması nedeniyle biraz daha farklıdır (16). Bakteriler alınan yiyeceklerle birleşerek biyofilm oluşturabilir. Bu durum devam eden iyileşme sürecini olumsuz etkileyebileceği gibi süper enfeksiyon riskini de artırabilir. Ayrıca konuşma, çiğneme ve yutma gibi fizyolojik fonksiyonlar yumuşak dokularda gerilme ve baskı kuvvetleri oluşturur. Bu kuvvetler yara kenarlarının birbirinden uzaklaşmasına neden olup iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir (17). Ağız boşluğundaki bu olumsuz şartların varlığı işlem yapan cerrahın işini biraz daha zorlaştırmaktadır.

Yara iyileşmesi oldukça karışık bir yapıya sahip olup; birbiriyle bağlantılı ve iç içe geçen dört evreden oluşur (18):

1. Koagülasyon ve hemostaz
2. İnflamatuar evre
3. Proliferasyon evresi
4. Maturasyon evresi (remodeling)

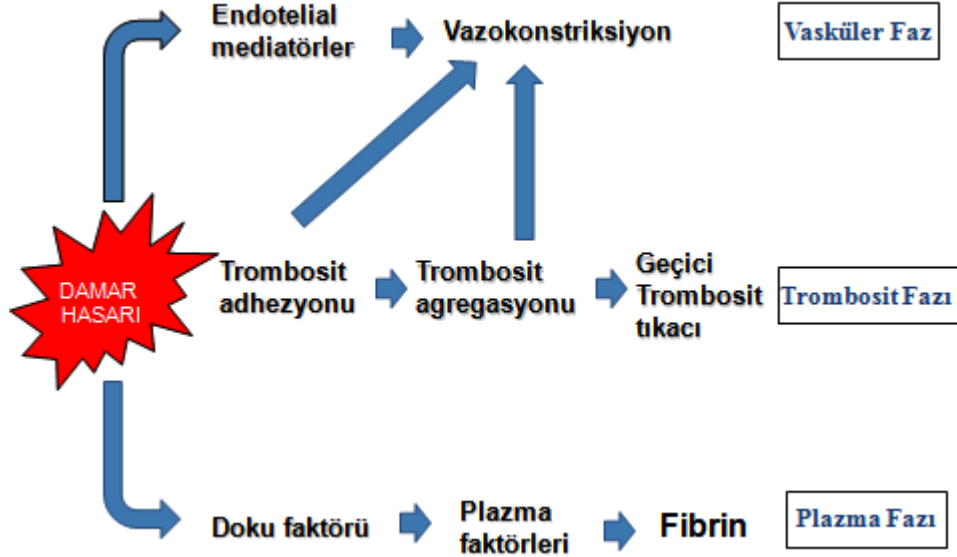
2.2.1.Koagülasyon ve Hemostaz

Doku yaralanmasının ardından kan damarlarının yapısının bozulması ile kanama meydana gelir. Yara iyileşmesinin ilk basamağını hemostaz oluşturmaktadır (19). Hemostaz; fibrin pıhtısı ve koagülasyon gelişimini içeren iki önemli olaydan meydana gelir.

Normal hemostaz mekanizmasında temel bir rolü olan trombositler, yaralanmanın ardından görev alan ilk hücrelerdir. Damar yapısında meydana gelen hasarla, trombositler damar duvarındaki ekstraselüler matriks tarafından aktive edilir. Aktivasyonun ardından trombosit adhezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Aynı anda serotonin, adenzin difosfat ve tromboksan A₂ gibi kimyasal mediatörler ve fibrinojen, fibronektin, trombospondin, Von Willebrand faktörü gibi adheziv proteinler açığa çıkar. Bu mediatörlerle birlikte lokal olarak üretilen trombin; trombosit agregasyonu, ve sekresyonunu uyarır, trombosit tıkaçı meydana gelir. Trombosit agregasyonu sırasında fibrinojen, trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Fibrin pıhtı oluşturarak kanamayı durdurmaya yardımcı olur.

Hemostatik olaylarla birlikte koagülasyon intrinsek ve ekstrinsek yollar aracılığıyla aktive edilir. Trombosit agregasyonu, Hageman faktörü olarak bilinen kandaki spesifik enzimi tetikler. İntrinsek koagülasyon kaskadı başlamış olur ve protrombin trombine dönüşür. Ardından fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Hasar gören doku ekstrinsek koagülasyon yolunu aktive eden doku faktörü olarak bilinen bir lipoprotein açığa çıkarır. Bu doku faktörünü ifade eden aktive olmuş monositler ve endotelial hücreler koagülasyona katılır. Trombositler hemostazın kritik işlevlerini yerine getirirken; inflamasyon, reepitelizasyon, fibroplazi ve anjiyogenezis gibi yara iyileşmesinin diğer aşamalarına da katkı sağlar. Trombositler, kemotaktik faktörleri salgılayıp lökosit infiltrasyonuna neden olur ve yara iyileşmesini etkiler (20). Ayrıca;

transforming growth factor-alfa (TGF-alfa), TGF-beta ve platelet-derived growth factor (PDGF) gibi yara iyileşmesinde önemli rol oynayan birçok büyüme faktörünü serbest bırakarak yeni doku oluşumunu teşvik eder.



Şekil 1: Hemostaz mekanizmasının şematik olarak gösterimi

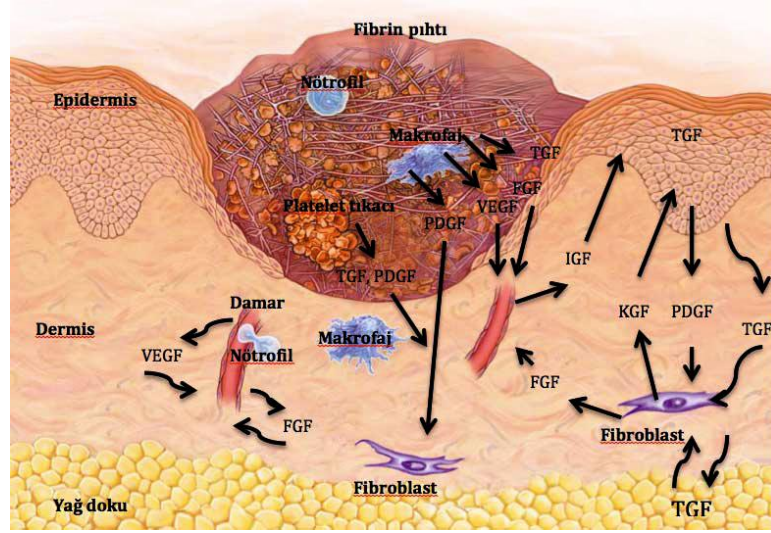
2.2.2. İnflamatuar Evre

İnflamasyon; yaralanmaya karşı vücudun vermiş olduğu, doku onarımı ve fonksiyonun tekrar kazanılmasına yol açan oldukça etkili bir yanıttır. Yaralanmadan hemen sonra başlayıp 3-5 gün devam eder. Yaralanmanın erken döneminde, lokal vazodilatasyon, kan ve diğer sıvıların ekstravasküler boşluğa geçişi, lenfatik drenaj blokajı gibi çeşitli nedenlerle kızarıklık, şişlik ve sıcaklık gibi iltihabın başlıca belirtileri meydana gelir.

İnflamasyona hücre sel yanıt, yaralanmış bölgeye lökositlerin akışı ile karakterizedir. İnflamasyonun erken döneminde, nötrofiller ve monositler yara bölgesindeki baskın hücrelerdir. Yaralanmadan kısa süre sonra, nötrofiller ve monositler yaralı dokuya doğru göçe başlar. Nötrofiller büyük sayılarda bölgeye ulaşan ilk hücrelerdir. İnflamasyonun geç döneminde ise nötrofillerin sayısı düşer; makrofajlar baskın hücreler olur.

Nötrofiller ve monositler hemostaz sırasında mast hücreleri tarafından salınan kemotaktik faktörlerin açığa çıkması ile yara bölgesine alınırlar. Koagülasyon boyunca kallikrein, fibrinojenden salınan fibrinopeptidler gibi kemotaktik faktörler oluşur. Tümör nekroz faktörü (TNF), histamin, proteazlar, lökotrienlerin (LT) ve sitokinler

(interlökinler) gibi mast hücreleri tarafından salınan maddeler, lökositler için kemotaktik sinyallerin ek kaynağını oluşturur (21). PDGF ve TGF-beta da lökositler için potansiyel kemotaktik faktörlerdir.



Şekil 2: Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı (22, 23)

Nötrofillerin görevi yara bölgesindeki bakterilerin öldürülmesi ve fagositoz işlemlerinin gerçekleştirilmesidir (24). Nötrofil infiltrasyonu, normal olarak birkaç gün boyunca sürer, ancak yara kontaminasyonunda yaradaki nötrofillerin varlığı devam eder ve iyileşme gecikebilir.

Monositler doku boşluklarına göç eder ve büyük fagositik makrofajlar haline dönüşür. İnflamasyonun geç döneminde baskın hücre tipi haline gelir. Makrofajların inflamatuvar reaksiyonun en önemli düzenleyici hücresi olduğu düşünülmektedir. Makrofajların fagositoz, sindirim ve patojenik organizmaların öldürülmesi; doku artıklarının temizlenmesi ve kalan nötrofillerin yok edilmesi gibi önemli görevleri vardır. Bakteriyel, hücrel ve doku fagositozları, biyolojik olarak aktif oksijen ve enzimatik proteinlerin salınımıyla gerçekleştirilir. Monosit / makrofajlar tarafından gerçekleştirilen bu işlemler; anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılmasına izin verir (25). Makrofajlar yara bölgesine fibroblastları çeken fibronektin gibi kemotaktik faktörleri serbest bırakır. Yeni kan damarı oluşumu, hipoksik makrofajlar tarafından anjiyogenik faktörlerin üretimini izler. Makrofajlar; PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF-beta ve TGF-alfa gibi büyüme faktörleri için üretim fabrikaları olarak da kabul edilebilir (26). Bu sitokinler, hücre göçü, proliferasyonu ve matris üretiminde önemlidir.

Makrofajların inflamasyon ve onarım arasındaki geçişte önemli bir rol oynadıkları görülmektedir.

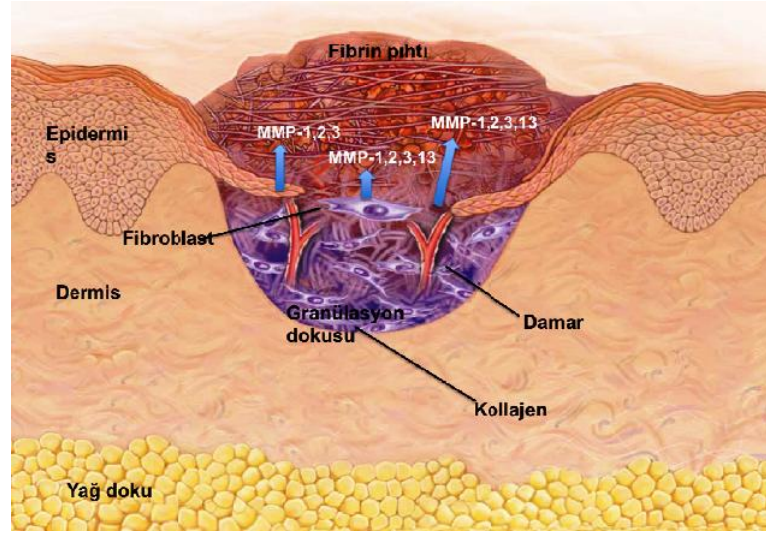
Tablo 1: Akut inflamasyonda görev alan önemli mediyatörler (27)

MEDİYATÖRLER	KEMOTAKSİS	VASKÜLER OLAYLAR			DİĞER ETKİLERİ	ANA KAYNAK
		BÜZÜLME	GENLEŞME	PERMEABİLİTE		
VAZOAKTİFAMİNLER Histamin Serotonin	+		+	+		Trombosit, mast hücreleri, bazofil Trombosit, mast hücreleri
PLAZMA PROTEAZLAR Bradikinin Kompleman	+		+	+	Ağrı	Plazma protein Plazma protein ve makrofaj
PIHTILAŞMA SİSTEMİ Hageman faktör Fibrinopeptidler Faktör XIIIa Heparin Trombosit aktive edici faktör Trombosit mediyatörleri	+		+	+	Koagülasyon Antikoagülan ve fibrinolitik Koagülasyon	Plazma protein Plazma protein Plazma protein Mast hücreleri Lökosit ve master hücreler Trombositler
ARAŞİDONİK ASİT METABOLİTLERİ Prostaglandinler Lökotrienler	+	+	+	+	Ağrı ve ateş	Master hücreler ve membran fosfolipitleri Lökositler ve membran fosfolipitleri
SERBEST RADİKALLER O ₂ metabolitleri Nitrik oksit		+	+	+	Endotel ve doku hasarı Doku hasarı	Lökositler Makrofaj ve endotelium
SİTOKİNLER İnterlökinler, TNF PDGF, TGF-beta	+					Makrofajlar Trombosit ve makrofajlar

2.2.3. Proliferasyon Evresi

Yaralanmaya karşı oluşan ilk inflamatuvar tepkiler, yeni bir fonksiyonel bariyerin oluşumu için gerekli iskelet yapısını meydana getirir. İyileşmenin bu evresinde, hücrel aktivite baskındır. 3-5. günlerde başlar ve 15-21. günlere kadar devam eder. Yeni damarların oluşumu, kollagen fibrillerin sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin çoğalması bu aşamada meydana gelen önemli olaylardır. İnflamatuvar evredeki hücrelerin sayısı azalırken fibroblast, epitel ve endotel hücreleri etkin hale gelir (13). Makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin çoğu fibroblast hücrelerin çoğalmasını, anjiyojenez, ve ekstraselüler matris sentezini sağlar. TGF-alfa keratinosit göçü ve reepitelizasyon da önemli bir rol oynar. TGF-beta1, TGF-beta2 ve TGF-beta3 fibroblastlar ve endotel hücrelerinin migrasyonunu teşvik eder. Bu evredeki baskın hücreler fibroblastlar olup ana görevi kollajen sentezidir. Fibroblastlar yarada 48–72 saat sonra görülmeye başlar. 5. ve 7. günler kollajen sentezinin en yoğun olduğu günlerdir. Yeni kan damarlarının oluşumu bu evrede meydana gelmektedir. Anjiogenez olarak isimlendirilen bu olay endotel hücrelerinin organizasyonu ile meydana gelir. Endotel hücrelerin göçü ve proliferasyonu ile bu göçü uyarıcı kemotaktik faktörler yeni

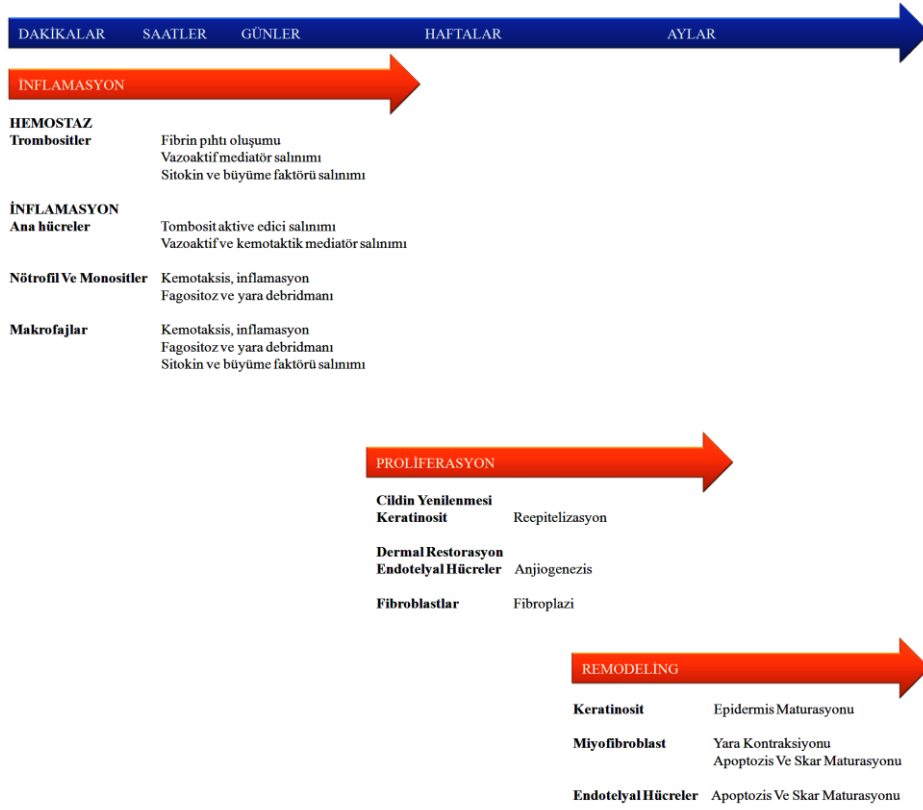
damar oluşumunu sağlar. Vaskular endotelial büyüme faktörü anjiogenezi uyaran en önemli büyüme faktörüdür (28, 29). Yara iyileşmesi esnasında anjiyogenezin meydana gelmesi için b-fibroblast büyüme faktörü (basic-fibroblast growth factor) (b-FGF), ilk 3 günde etkinlik gösterirken, VEGF 4 ve 7. günler arası görev alır (30). Yara bölgesinde damar dallarını, fibroblastları, makrofajları, lökositleri ve plazma hücrelerini içeren ince kırmızı nodüllerin birleşmesiyle granülasyon dokusu oluşur. Bu oluşumdan sonra yara kenarları kasılır ve hasarlı bölgenin boyutu küçültülür.



Şekil 3: Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı (22, 23)

Proliferasyon evresinin aşamalarından olan reepitelizasyonda keratinositlerin proliferasyonu ve göçü sonucunda granülasyon dokusunun üzeri örtülür. Yaralanmanın ardından yara kenarındaki komşu hücrelerle bağlantı kopar. Durağan haldeki epitel hücreleri ortamdaki büyüme faktörlerinin etkisiyle göç eden hücrelere dönüşür. Yara kenarı ve deri eklerindeki epidermal hücrelerin göçüyle epitel oluşumu başlar (13, 22). Epitel oluşumu yaranın tipine göre değişiklik gösterir.

Yara yüzeyinin örtülüp epidermal hücrelerin normal görünümüne kavuşmasıyla epidermis keratinize olmaya başlar. Keratinosit ve fibroblastlar, laminin ve tip IV kollajen salgılayarak bazal membranı oluşturur. Epidermis ile dermis arasında sağlam bir bazal membran oluşumu cilt bütünlüğünün ve fonksiyonunun yeniden kurulması için gereklidir.



Şekil 4: Yara iyileşmesinde görev alan hücreler ve etkileri (27)

2.2.4. Maturasyon Evresi (Remodeling)

Yara iyileşmesinin son evresidir ve tamamlanması aylarca sürebilir (31). Kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapısı oluşturması bu evrede görülür. Fibroblast ve makrofaj gibi hücreler etkinliklerini kaybederler ve apoptozis yoluyla ortadan kalkarlar. Yoğun hücresel ve vasküleritesi olan doku, daha az hücre ve damarlardan oluşan skar dokusuyla yer değiştirir. Bu evrede iyileşmenin erken döneminde salgılanan organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıda olan tip III kollajen yerini tip I kollajene bırakır. Tip I kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir. Skar dokusundaki kollajen fibriller, normal dokuyla karşılaştırıldığında daha küçük ve karışık bir düzene sahiptir (32). Granulasyon dokusundan skar oluşurken, kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki denge kollajenin yeniden yapılanmasını etkiler. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından sağlanır. Yarada oluşan yeni kollajen lifler, önce kendi aralarında sonra yara çevresindeki eski kollajen liflerle bağlanır. Yara gerginliği, sağlamlığı ve mekanik etkilere verdiği cevap kollajen miktarı ve niteliğiyle paralellik

gösterir. Yara gerilim kuvveti hiçbir zaman normal derinin % 80'ini geçmez (33). Hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, lokalizasyonu, inflamasyon süresi ve yoğunluğu gibi faktörler maturasyon evresinin süresini belirler.

Yara iyileşmesinde anlatılan dört safhanın ardından yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanır ve yara iyileşmesi tamamlanmış olur.

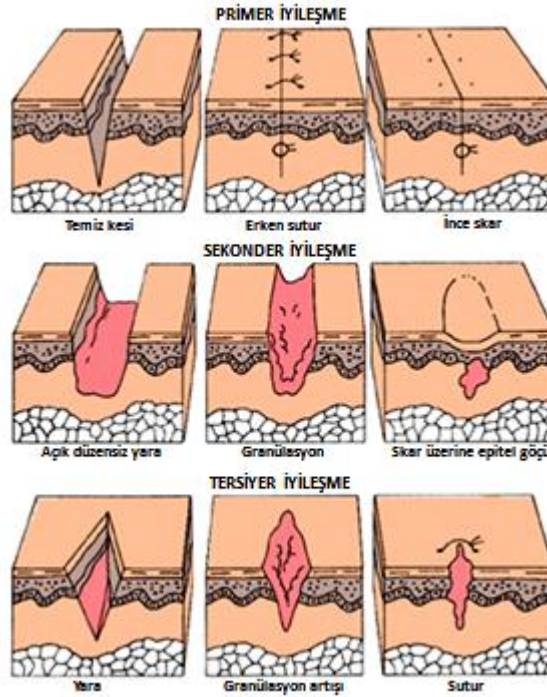
2.3.Yara İyileşmesi Tipleri

Yara iyileşmesi mekanizmasına göre 3'e ayrılır (Şekil 5).

2.3.1.Primer iyileşme

Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda; yara kenarlarının suturasyon, stapler, strip tape gibi materyaller ile direk yaklaştırılması sonucu meydana gelen iyileşmedir.

Primer yara iyileşmesinde ilk 24 saatte hafif bir eksuda meydana gelir. Yara bölgesinde hafif bir ödem ve hiperemi görülebilir. 2-3 gün içinde çevredeki sağlam dokulardan ince kapillerler çoğalarak yara aralığını kapatırlar ve bu aralıkta bir granülasyon dokusu meydana getirirler.



Şekil 5: Yara iyileşme tipleri (34)

2.3.2.Sekonder iyileşme

Doku harabiyetinin fazla olduğu, açık ve enfeksiyona uğramış yaralarda sekonder iyileşme meydana gelir. Primer iyileşmeden farkı, inflamatuvar yanıtın daha şiddetli olması, iyileşme için büyük miktarda granülasyon dokusu gerekmesi ve yara kontraksiyonudur (31, 34).

2.3.3.Tersiyer iyileşme

Bakteriyel kontaminasyon gibi sebeplerle sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiğinde sütüre edilerek kapatılmasıdır. Yaranın açık bırakılmasıyla inflamatuvar sürece, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanınmış olur. Tersiyer iyileşme sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine yakın değerler elde edilir.

2.4.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Başarılı bir yara iyileşmesi için; yeterli miktarda kanın ve besinin hasar gören bölgeye ulaşması gerekir. Hastanın sistemik durumu ve beslenmesi bu sonucu etkiler. Yara iyileşmesinin uzun sürdüğü durumlarda, enfeksiyon riski artar özellikle ağız içinde oluşan yaralarda, hastanın beslenmesine engel bir durum oluşur. Birçok faktör yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu faktörler lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir.

Tablo 2: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler (35)

LOKAL FAKTÖRLER	SİSTEMİK FAKTÖRLER
<input type="checkbox"/> Uygun olmayan cerrahi teknikler	<input type="checkbox"/> Beslenme
<input type="checkbox"/> Oksijen seviyesi	<input type="checkbox"/> Dolaşım bozuklukları
<input type="checkbox"/> Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi	<input type="checkbox"/> Kalıtsal hastalıklar
<input type="checkbox"/> Lokalize enfeksiyon	<input type="checkbox"/> Hormonlar
<input type="checkbox"/> Yabancı cisim ile kontaminasyon	<input type="checkbox"/> Büyüme faktörleri
<input type="checkbox"/> Mekanik stres, ölü boşluklar, suturler	<input type="checkbox"/> Yaş, cinsiyet, menapoz, ırk
<input type="checkbox"/> Yara hidrasyonu	<input type="checkbox"/> Kronik hastalıklar
<input type="checkbox"/> Sıcaklık	<input type="checkbox"/> İlaçlar
<input type="checkbox"/> Hematom, ödem	
<input type="checkbox"/> Yaranın lokalizasyonu	
<input type="checkbox"/> Kanseri, kronik radyasyon	
<input type="checkbox"/> Sigara kullanımı	

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek bu faktörlerin en aza indirgenmesi bozuk yara iyileşmesinin önlenmesi için gereklidir. Diabetes mellitus yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalıklardan biridir.

2.4.1.Diyabet ve Yara İyileşmesi

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonunun yetersizliği, dokuların insüline cevabının bozulmasıyla oluşan, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen; yavaş ilerleyen, kronik metabolik hastalıklardan birisidir. İnsülin salınmadığı diyabet şekli Tip I diyabet olarak ifade edilirken, insülin azlığı ve/veya reseptör duyarlılığının azlığı sonucu oluşan diyabet, Tip II diyabet olarak adlandırılmaktadır (3, 36). Tip I diyabet, insülin üretecek pankreasın beta hücrelerinin vücut tarafından yabancı hücre olarak algılanıp, bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesi sonucu oluşur. Tip II diyabet genellikle 40 yaş üzeri bireylerde görülen diyabet çeşididir. Bu tip hastaların pankreaslarında insülin bulunmaktadır. Ancak, insülin yapımında ya da salınımında yetersizlik veya insülin reseptör yetersizliği söz konusu olduğundan kan şeker seviyesi yükselir. Glikozun hücreler tarafından alınımının ve kullanımının engellenmesi hücrelerin enerji kaynağı olarak yağları, proteinleri kullanmasına neden olur (3). Yara iyileşmesi için risk faktörü olarak kabul edilen bu hastalıkta, yara iyileşmesinde görülen problemler; hücrel infiltrasyonun, anjiyogenezin, granülasyon dokusunun, kollajen miktar ve organizasyonunun azalması ile enfeksiyöz komplikasyonların artışı şeklinde sıralanabilir (4).

Diyabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin inflamatuvar faz sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (37, 38). Yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamatuvar fazın tipik özellikleri, diyabetli hastaların yaralarında anormallikler gösterir. Yara bölgesinde inflamatuvar hücre yoğunluğunun azalması inflamatuvar medyatörlerin ortamda daha az bulunmasına yol açar. Bu da fibroblast göçünün yavaşlamasına ve kollajen sentezinde azalmaya neden olur. Azalmış anjiogenezin yol açtığı hipoksi ve enfeksiyon riskinde artışın haricinde diyabetik yara iyileşmesinde bahsedilen problemlerin çoğunluğu inflamatuvar evrede yer almaktadır.

Diyabetik hastalarda kapiller endotelin bazal membranın fonksiyon bozukluğu sebebiyle vazodilatasyon cevabı istenildiği gibi olmaz (39). Hasar görmüş endotel tamir edilirken hücre içi yüksek glikoz endotel hücrelerince bazal membran sentezini uyarır. Yeni oluşan bazal membran aşırı protein birikimi ile kalınlaşır ve kapiller geçirgenlik

azalır. Bu durum lökosit ve eritrosit migrasyonu azalmasına neden olur (39). Lökositler fagositoz görevini yerine getiremez. Yara bölgesine gelen enflamatuvar hücrelerin yara alanını terk etmeleri gecikir ve kronik enflamasyon oluşur (24, 40). Lökosit aktivitesinin bozulması fibroblast çoğalması ve kollajen sentezini de engeller (41). Bozuk granülasyon dokusu oluşur (21, 42).

Diyabette yara iyileşmesinin bozulmasına bir neden de yüksek kan şeker düzeyinin kollajen yapımını engellemesidir. Kollajenin çapraz bağlanma oranını karbohidrat metabolizması belirler (43). Kollajen sentezinin engellenmesine bağlı olarak diyabette yaranın kopma kuvvetinde azalma görülür.

2.4.2. Deneysel olarak diyabet oluşturma

Çeşitli hastalıkların patogenezinin anlaşılması, hastalıktan korunmanın ve tedavi olanaklarının incelenebilmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygın bir yöntemdir. İlaç araştırmalarında in vivo deneylerin bir bölümü, eğer varsa, insandaki hastalığı temsil eden hayvan modelleri üzerinde yapılır. Ancak hayvan modellerinin insandaki hastalığa benzer patolojik özellikler gösterse de o hastalığı tam olarak temsil ettiği ve kesin sonuçlar verdiği söylenemez. Diyabet yara iyileşmesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalık olup, uzun dönem incelemeler veri toplama açısından vakit alabilir. Bu nedenle hayvan modelleri üzerinde çalışılması daha uygun olabilir.

Deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulması kimyasal ajanlarla (44-46), spontan olarak (47, 48) veya virüs aracılığıyla (49) yapılabilmektedir. Alloksan ve streptozotosin (STZ) diyabet oluşturmada kullanılan kimyasal ajanlardır. Bu yöntemlerin yanı sıra genetik kullanılarak deneysel diyabet oluşturulması mümkündür (50). Ancak streptozotosinin genetik olarak oluşturulan diyabete göre yara iyileşmesine daha az zarar verdiği ve erişkinlerdeki diyabeti daha iyi temsil ettiği bildirilmiştir (51). Streptozotosinin toksisitesi alloksana göre daha azdır; pankreasın β hücrelerini seçici ve geri dönüşümsüz bir şekilde tahrip eder (50). Alloksan (44, 45, 52) ve streptozotosin (52) selektif olarak pankreas β hücrelerinde hasar oluşturur ve insüline bağımlı diyabete neden olur.

2.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için kullanılan başlıca yöntemler (53);

-Biyomekanik yöntemler: Alınan örneklerin fiziksel aktivitesinin ölçümünde en çok kullanılan parametreler patlama ve kopma basınçlarıdır. Kopma basıncıyla yırtılma esnasında cm^2 başına uygulanan yük ölçülürken, patlama basıncı yarayı patlatmak için gerekli gücü ölçer ve boyuttan bağımsızdır. İnsizyonu ayırmak için gereken gücün ölçümüne dayanan kopma basıncının ölçümü için tansiyometre olarak isimlendirilen düzenekler kullanılır. Biyomekanik yöntemler yara bölgesindeki kollajen durumu ve anastomoz bütünlüğü hakkında bilgi verir.

-Histolojik değerlendirme: Yara iyileşmesinin ana hücresel öğeleri olan inflamatuvar hücreler ve fibroblastların birim alana düşen sayısına ve birbirine oranına bakılır. Bu yöntem iyileşen yaranın mekanik direncine karşı gelen histolojik özelliklerini gösterir (54).

-Kollajen maturasyon testi: Yara bölgesinden alınan bir parçanın 24 saat % 1'lik formaldehitteki immersiyonundan önceki ve sonraki kopma kuvvetleri ölçülür. Elde edilen maturasyon yüzdesi kollajenin karşılıklı bağlanmasının bir indeksi olarak kabul edilir (55).

-Hidroksiprolin ölçümü: Biyokimyasal yöntemlerle hidroksiprolin düzeyinin ölçülmesiyle yarada dayanıklılığın göstergesi olan kollajen döngüsünü izlenebilir. Kollajeni ayırt etmek için kullanılan ve sadece kollajende bulunan amino asitler hidroksiprolin ve hidroksilizindir. Hidroksiprolin kollajende %14 ve elastinde %2 oranında bulunur. Alınan bir doku örneğindeki kollajen miktarı, hidroksiprolin miktarının 7,8 ile çarpılmasıyla bulunur (53).

-Mikroangiografi: Yaranın vaskülarizasyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (56).

-Işık ve elektron mikroskopisi: Işık mikroskobu yaranın tüm katlarındaki hücresel infiltrasyonu ve fibroblastik aktiviteyi incelemeye kullanılmaktadır (57). Elektron mikroskobu ise hücrenin organel düzeyindeki yapısal değişiklikleri, organellerin ürettikleri ve salgıladıkları temel maddeleri, kollajen lifi diziliş biçimlerini ve varsa

normalden sapmaları hatta uygun indikatörlerle hücre duvarına yapışan endotoksinleri gösterebilmektedir (57, 58).

-Radyoaktif işaretleme yöntemleri: Radyoaktif bir madde olan timidin ile fibroblastlar işaretlenir ve fibroblastik aktivite sayısal olarak değerlendirilebilir (53).

2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması

Çeşitli medikal yaklaşımlar ve terapötik girişimler yara iyileşmesindeki farklı süreçleri etkileyebilir. Uygulanacak minimal invaziv cerrahi işlemler yumuşak doku hasarını ve post-operatif morbiditeyi azaltır. Yaralanma sonrası daha az yaralı doku olması iyileşme süresinin kısılmasına neden olabilir.

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalar sonucu yumuşak doku ve kemikte yara iyileşmesini artırıcı pek çok büyüme faktörü sentezlenmiştir. PDGF ve interlökin-1 faktör uygulamaları inflamasyonu etkileyip, proliferasyon evresini hızlandırarak iyileşme süresini kısaltabilir (59, 60).

Yara çevresi elektrik potansiyeli 1. günde pozitif, 4. günden sonra negatif olur, iyileşme tamamlanana kadar negatif kalır. Elektriksel uyarıların fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini artırarak maturasyon evresini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (61-64).

Hiperbarik oksijen tedavisi basıncın yüksek olduğu bir ortamda oksijen verilmesi prensibine dayanan pahalı bir tedavi yöntemidir. Tedavi ortamında sağlanan hiperoksi ve basınç yüksekliğinin, yara iyileşmesini hızlandırma dahil olmak üzere birçok yararlı klinik etkisi vardır. Hiperbarik oksijen tedavisi; anjiogenezisi, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu uyarır, makrofaj aktivasyonunu sağlar, anaerob organizmaların spor ve endotoksin oluşturma yeteneğini azaltır (65).

Açık yaraların tedavisinde lazer uygulamaları Avrupa ve Rusya'da yaklaşık 35 yıldır kullanılmaktadır. Farklı lazer türlerinin klinik kullanımı mevcuttur. Düşük enerjili lazer uygulaması yaralanmış bölgedeki hücresel aktivitenin artmasına neden olmaktadır (66, 67). Lazer kullanımı hipoksik, enfekte ve iskemik yaraların iyileşmesini hızlandırmaktadır (68).

Doğal kaynakların tedavide kullanılması insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Bitkilerin hastalıkların tedavisinde kullanımıyla ilgili en eski kayıtlar Çin, Hint ve Kuzey Afrika

medeniyetlerinden kalan yazılı kaynaklara kadar uzanmaktadır. Halk arasında yılların verdiği tecrübeyle yara iyileşmesinde yaygın bir şekilde kullanılan birçok bitkinin etkinliği yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (69-74). Bu bitkilerden biri de kantaron otu olarak bilinen *H. perforatum*'dur.

2.7. *Hypericum perforatum*

Hypericum cinsi Clusiaceae familyası ve Hypericaceae alt familyasına dahil olup dünyada 400 kadar türü kapsamaktadır (75). Sarı kantaron olarak da bilinen *Hypericum perforatum* bu türlerden biridir. Çok yıllık, sarı çiçekli bir bitkidir. Tüysüz, dik, genellikle tabanda odunsu bir yapıya sahiptir. Yaprakları sapsız, oval ve doğrusal olup, saydam glandüler noktalar içerir. Hazirandan eylüle kadar çiçek açabilir. Yöresel adları; yara otu, bin bir delik otu, püren, kan otu, koyun kıran, kılıç otu, kuzu kıran ve mayasıl otu olan *Hypericum perforatum*, dünyada St. John bitkisi olarak isimlendirilmektedir. Deniz seviyesinden, 2500 m'ye kadar olan mezofitik alanlarda doğal olarak yetişmektedir (76). Bu bitki dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla; yol kenarlarında, çimenli nehir kenarlarında, kayalık ve taşlı yerlerde, orman kenarlarında, çayırlarda, bakımsız tarlalarda, kışı nemli, yazı kurak olan bölgelerde yayılış gösterir (77). Batı Avrupa, Asya ve Kuzey Afrika'da (78) doğal olarak dağılım gösteren bitki ülkemizde Marmara, Karadeniz, Ege, Orta ve Doğu Anadolu, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yetişmektedir (76, 79).



Resim 1: *Hypericum perforatum* bitkisinin doğadaki görünümü

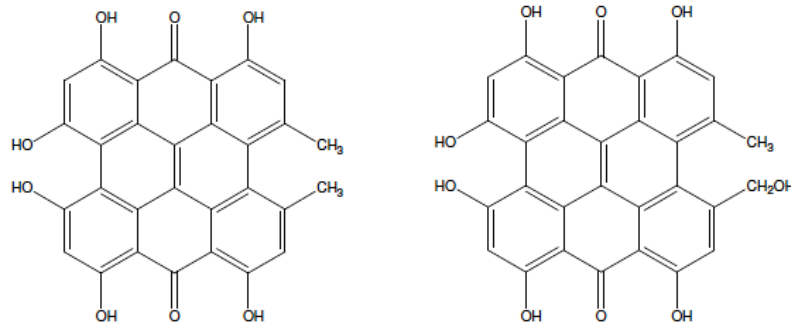
Kantaron otu 2000 yıldan fazla süredir değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul edilmektedir. Bitkinin çeşitli iç ve dış hastalıkları tedavi etmek için kullanılması Antik Yunanlılar zamanına kadar uzanmaktadır. Birinci yüzyılın Yunanlı doktorları; Galen, Dioscorides, Pliny ve Hipokrat kantaron otunu idrar söktürücü, yara iyileştirici olarak ayrıca adet bozukluklarının ve bağırsak solucanlarının tedavisinde kullanmışlardır (80, 81). Bitkinin kurutulmuş çiçeklerinin zeytinyağında bekletildiğinde kırmızı renk alması eski insanların bitkinin mistik niteliklere sahip olduğuna, şeytanlardan korunmak ve kötü ruhları kovmak için kullanılacağına inanmalarına neden olmuştur. Hypericum kelimesi bitkinin sözde bu mistik yeteneğine atıfta bulunularak; Yunanca hiper (yukarıda) ve eikon (görüntü veya hayalet) kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur (81).

2.7.1. H. perforatum'un Biyolojik Aktif Bileşikleri

Bitkinin toprak üstü kısımlarının hidroalkolik ekstreleri; % 60 etanol veya % 80 metanol içerir ve altı ana gruptan oluşur. Bu gruplar; naftodiantron, floroglusinoller, flavonoidler, biflavonlar, fenilpropanlar ve proantosiyanidinlerdir. Bunlara ek olarak daha az oranlarda, taninler, ksanton, uçucu yağlar ve amino asitler de mevcuttur. Bütün bu bileşikler, kuru ham H. perforatum bitkisinin ana bileşenlerini temsil eder (82).

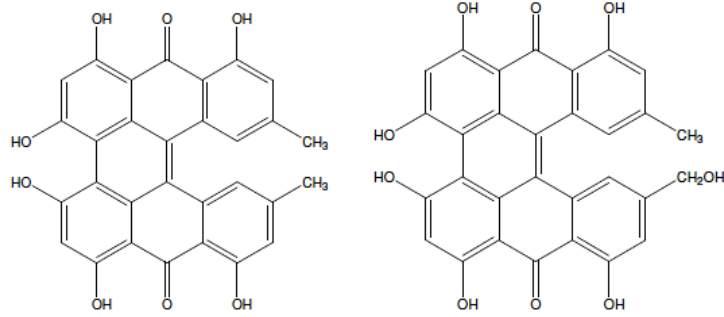
2.7.1.1. Naftodiantronlar

Hypericum cinsinin tipik bileşikleridir. Bitkinin yoğun kırmızı renginden ve fototoksik özelliklerinden sorumludur (5, 83). Bu gruptaki en önemli bileşenler hiperisinlerdir (Şekil 6). Bitkiden izole edilen diğer naftodiantron türevleri psödohiperisin, protohiperisin ve psödoprotohiperisindir (Şekil 7).



Şekil 6: Hiperisin (solda) ve psödohiperisinin (sağda) kimyasal yapısı (5)

Kararsız yapıları nedeniyle protohiperisin ve psödoprotohiperisin daha kararlı ürünler olan, hiperisin ve psödohiperisine dönüşürler (5).



Şekil 7: Protohiperisin (solda) ve psödohiperisinin(sağda) kimyasal yapısı (84)

Hiperisin ve psödohiperisin bitkinin çiçek ve yapraklarında kuru ağırlığın % 0.03'ü ile % 0.3'ü arasında değişen oranlarda konsantrasyona sahiptir. Konsantrasyon oranındaki bu farklılık, bitkinin gelişim aşamasındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (85). Psödohiperisin ana naftodiantron olup, *H. perforatum*'da hiperisine göre 2-4 kat daha yüksek miktarlarda bulunur (5, 86). Siklopsödohiperisin, psödohiperisinin bir oksidasyon ürünü olup, *H. perforatum* özütünün kırmızı renginden kısmen sorumlu tutulmuştur (87).

Naphthodianthronlar çözücü maddeler içerisinde sınırlı bir çözünürlüğe sahiptirler; saf bileşikleri, özellikle hiperisin, oda sıcaklığında, su içinde neredeyse hiç çözünmez. Bununla birlikte, ham bitki kurusundan, naftodiantron içeriğinin % 40'dan fazlası 60-80 °C'de su ile çay hazırlanır gibi elde edilebilir (yaklaşık % 35 psödohiperisin ve % 6 hiperisin) (88). Sudaki çözünürlükte görülen bu artış, bitki kurusunda naphthodianthronların çözünürlüğünü değiştiren efektör maddelerin varlığını göstermektedir. Hiperisin ve psödohiperisinin potasyum tuzları, *Hypericum* cinsinin çözünür pigmentleri olarak tanımlanmıştır (89).

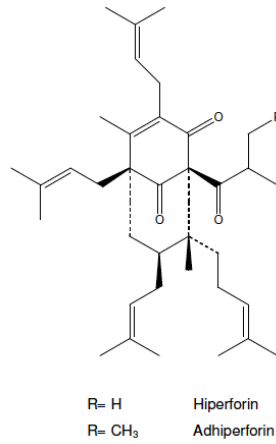
Hiperisinler, *H. perforatum*'un en ilginç bileşikleridir ve birçok farmakolojik etki, bu bileşikler sayesinde olmaktadır. Hiperisin ve psödohiperisin protein kinaz C'yi inhibe eder ve memeli hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterir. Bu hiperisin ve psödohiperisinin antiretroviral etkinliğini açıklar, bu etkinlik hücrelerin viral enfeksiyon sırasında protein kinaz C ile fosforilasyonunun inhibisyonundan kaynaklanır (90).

Hiperisinin, CD8 + T hücre aracılı sitotoksistide, tepkime üzerinde inhibe edici etkisi nedeniyle; T hücre aracılı hastalıkların tedavisi içinde bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (91).

Hiperisin *H.perforatum*'un fotosensitize edici en önemli bileşenlerinden biridir ve fotodinamik kanser terapisi için bir fotosensitizer olarak önerilmiştir. Psödohiperisin fototoksitesisi yoktur (92).

2.7.1.2. Floroglusinoller

Floroglusinol türevleri *Hypericum* cinsi içinde yaygın olarak dağılım gösterir. *H. Perforatum*'da bulunan iki yakın bileşim vardır. Bunlar; ana floroglusin içeriğinin % 2.0-4.5' ini oluşturan hiperforin ve metil grup içeren, % 0.2-1.9 oranındaki adhiperforindir (Şekil 8) (5).



Şekil 8: Hiperforin ve adhiperforinin kimyasal yapısı (84)

H. perforatum'un hiperforinleri, özellikleri çok fazla bilinmemesine rağmen farmakolojik açıdan ilgi çekici bileşiklerdir. Rus bilim adamları yaptıkları çalışmada hiperforinin antibakteriyel özelliğini tespit etmişlerdir (93). In vitro olarak hiperforinin çeşitli nörotransmitter sistemleri inhibe ya da modüle ettiği gösterilmiştir. Serotonin, dopamin ve noradrenalinin kuvvetli bir alımın inhibitörüdür (94), bu durum bitkinin antidepresan aktivitesinde hiperforinin olası rolünü desteklemektedir. Antidepresan aktivitesinin mekanizması nörotransmitterlerin sinaptik geri alımının inhibisyonu olarak kabul edilir (95). Bileşik, yeni bir antineoplastik madde olarak, araştırılmaya

amentoflavon'un diazepam ile karşılaştırılabilir bir afinite ile beyin benzodiazepin reseptörlerine bağlandığı bildirilmiştir (105).

2.7.1.5. Fenilpropanlar

Bu bileşikler, çoğunlukla p-kumarik asit ve kafeik asit gibi hidroksisinamik asit esterleri olarak ortaya çıkar. *H. perforatum* özütlerinde, klorojenik asit % 1'in altında konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (82). *H. perforatum*'un farmakolojik etkilerindeki rolü bilinmemektedir.

2.7.1.6. Proantosiyanidinler

Bu bileşikler, taninler ile temsil edilmektedir. Bunların toplam konsantrasyonu çiçeklenme öncesi aşamada maksimum % 2 ile %4 arasında değişmektedir (86). Proantosiyanidinlerin antioksidan (82), antiviral (106) ve antimikrobiyal etkinliğinin (107) olduğu rapor edilmiştir.

2.7.1.7. Volatil (Uçucu) Yağlar

H. perforatum'un uçucu yağı terpenoidler ile birlikte alifatik bileşikler içerir (2-methyl oktan, n-nonan, n-dekan, n-undekan, n-tetradekanol, 2-methyl-dekan, and 2-methyl-dodekan). Siskiterpen, alifatik hidrokarbonlar ve oksijenlenmiş alifatiklerin çiçek ve yapraklarda biyosentezlerinde farklar olduğu belirtilmiştir. Elde edilen verilerde; yapraklardan elde edilen esansiyel yağlarda β -karyofilin ve karyofilinoksit'in konsantrasyonunun çiçeklerden elde edilen yağlardakine kıyasla fazla olduğu, buna karşın çiçeklerden elde edilen esansiyel yağlarda ise dodekanol, spatulenol, viridiflorol, karotol ve tetradekanol'ün fazla olduğu gösterilmiştir (108).

2.7.1.8. Diğer Kimyasal Bileşenler

Diğer tipik bileşenler; xanthonlar (109), asitler (isovalerianik, nikotik, myristik, palmitik ve stearik), carotenoids, choline, nicotinamide, pectin, -sitosterol, pectin, yağ asitleri, amino asitler, C vitamini, taninler (5), hydroperoxycadiforin (gövde ve yapraklarda) (110) ve bisanthraquinone glycosidlerdir (111).

2.7.2.H. perforatum'un Yara İyileştirici Etkileri

H. perforatum, yüz yıllardır tedavi amaçlı kullanılmıştır. Bitkinin topikal olarak uygulanması, halk arasında yanık ve yaraların iyileşmesini hızlandırmak için yaygın

olarak kullanılmaktadır. Etkisinin bir kısmının antibakteriyel aktivitesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (5). Süntar ve ark (12) H. perforatum'un antiinflamatuvar etki gösterdiğini, enfeksiyona direnci ve fibroblast göçünü arttırdığını kollajen birikimi sağladığını rapor etmiştir.

H. perforatum'un yara iyileştirici aktivitesinin, fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artıştan kaynaklandığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur. (112).

Literatürde, H. Perforatum'un üst parçalarının ham bitki özütünün in vitro olarak antibakteriyel aktivitesinden ötürü geleneksel tıpta, yara tedavisinde, deri hastalıkları ve bulaşıcı hastalıklarının tedavisinde kullanımını destekleyen bir dizi çalışma mevcuttur (113-116).

Tablo 3: H. perforatum'un bileşiklerinin biyolojik özellikleri (5)

Bileşiğin adı	Aktivitesi
Amentoflavon	Anti-inflamatuar, anti-ülserojenik (6)
Hiperforin	Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etki, yara iyileşmesi (7, 117, 118) Nörotransmitter inhibitör (82), antidepresan (106), potansiyel antikarsinojenik (96), angiogenezis inhibisyonu (119) ve antimalaryal aktivite (97)
Hiperisin	Antiviral (8-10); antidepresan aktivite (82, 94, 120, 121), anti-inflamatuar (122)
3', 8''-biapigenin	Muhtemel sedatif (6)
Proantosiyanidin	Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör (82)
Psödohiperisin	Antiviral (8)
Quersitrin	In vitro MAO-inhibitör aktivite (100)
Xanthonlar	Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, diüretik, kardiyotonik, MAOA inhibitorü (82, 100, 123, 124)

H. perforatum çaylarının sulu çözeltilerinin, gram-pozitif bakterilere, özellikle de metisiline dirençli S. aureus türlerine karşı antimikrobiyal olarak etkili olduğu bulunmuştur (118).

Bir çalışmada H. perforatum özü içeren merhemın yanık iyileşme süresini kısalttığına ve antiseptik etkinlik gösterdiğine değinilmektedir (5). Rapora göre geleneksel

yöntemlerle yapılan tedavilerle kıyaslandığında merhem ile tedavi edilen birinci derece yanıklar 48 saat içinde iyileşmiş, ikinci ve üçüncü derece yanıklar ise keloid (deride fibröz hiperplastik yara izi) bırakmadan üç kat daha hızlı iyileşmiştir

Başka bir çalışmada, H. Perforatum'un çiçek üstü parçalarından elde edilen zeytinyağı özütü, in vivo eksizyon ve insizyon modeli yaralara uygulayarak yara iyileşmesi aktivitesi değerlendirilmiştir. Kılcal damar geçirgenliğinin asetik asit kaynaklı artışının inhibisyonuna dayanan bir in vivo model, anti-enflamatuar aktivitesi için kullanılmıştır. Sonuçlar H. perforatum zeytin yağı özütünün eksizyon (%5.1-82.6 inhibisyon) ve sirküler insizyon (%20.2-100.0 inhibisyon) üzerinde önemli bir yara-iyileştirici etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır (12).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, “T.C. Mustafa Kemal Üniversitesi (MKÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu” 30.01.2014 tarihli toplantısında alınan, 2014-01/7 nolu karar ile hayvan etiği açısından uygunluk onayı ile yürütüldü. Çalışmanın deneysel kısmı Mustafa Kemal Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde (MKÜ-DAM) gerçekleştirildi.

3.1. Deney hayvanlarının seçilmesi

Bu çalışmada deney hayvanı olarak; ortalama 5 aylık, ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen, 48 adet erkek erişkin, Wistar albino rat kullanıldı (Resim 2). Deneklerin tamamı Mustafa Kemal Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin edildi. Dişi ratların menstural sikluslarına bağlı hormonal değişimlerinin çalışma sonuçlarını etkilememesi için erkek ratlar tercih edildi.



Resim 2: Çalışmada kullanılan Wistar albino ratlar

Denekler çalışma öncesi laboratuvar şartlarına alışması için 1 haftalık alışma dönemine bırakıldı. Deney hayvanlarına su ve uygun diyet verilerek, oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusunda yaşamaları sağlandı. Çalışma boyunca veteriner hekim kontrolündeki denekler, haftada bir sıcak suyla yıkanan ve dezenfekte edilen kafeslerde tutuldu.

3.2. Deneysel Olarak Diyabet Oluşturma

Çalışmada streptozotosin (STZ) kullanılarak, deneysel olarak diyabet oluşturuldu. N-(Methylnitrosocarbamoyl)- α -D-glucosamine yapısında olan STZ (Resim 3) ışıkla etkileşime girmesinden dolayı karanlıkta muhafaza edildi. STZ nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan optimum stabilitesi için ortamın pH'sı 4-4.5 olmalıdır. Pankreas β hücrelerini yıkan bu kimyasal ajan kullanılarak insanlardaki Tip I diyabet'e benzer şekilde diyabet oluşturuldu (57).

STZ % 0.9'luk sodyum klorür (NaCl) içerisinde çözüldü. Hayvanın ağırlığına göre 60 mg/kg olacak şekilde doz hesaplanarak, ratlara tek doz STZ (Sigma Chemical Co., St. Louis Missouri, ABD) (Resim 3), intraperitoneal olarak enjekte edildi.



Resim 3: Ratlara intraperitoneal olarak STZ uygulanması

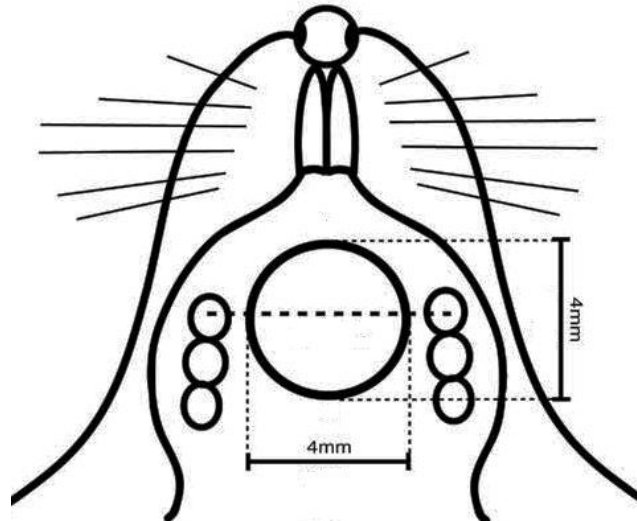
STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra, kuyruk veninden alınan kan ile kan-glukoz düzeyleri saptandı. Glikoz ölçümünde *eBsensor Blood Glucose Monitoring System* (Visgeneer Inc., Taiwan) kan şekeri ölçüm cihazı ve cihaza uygun test stripleri kullanıldı. (Resim 4) Kan glikoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi ve bu değerin altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.



Resim 4: Kan şekeri ölçüm cihazı ve cihaza uygun stripler

3.3. Cerrahi Yöntem

Veteriner hekim kontrolünde yapılan işlemlerde yara oluşturulmadan önce ratlar kas içi 30 mg/kg Ketamin-HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer, Almanya) enjeksiyonuyla anestezi altına alındı. Ratlarda palatal bölgede, 4 mm mukozal defekt oluşturuldu.(Şekil 10) Bu işlemde punch biyopsi için tasarlanmış, yuvarlak, paslanmaz çelik bıçak kullanıldı (Resim 5). Kanama kontrolü yapıldıktan sonra yaralar sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yaraların oluşturulduğu ilk gün sıfırcı gün olarak kaydedildi.



Şekil 10: Palatal bölgede yara oluşturma modeli (125)



Resim 5: Ratlarda damakta oluşturulan yara

3.4. Kantaron Yağının Hazırlanması

Doğadan toplanan *Hypericum perforatum* çiçekleri (Resim 6) kurutuldu ve toz haline getirildi. 50 gr *Hypericum perforatum*, 500 ml zeytinyağı içeren cam şişeye konuldu. Şişe yaz aylarında günde 12 saat olacak şekilde, 4 hafta boyunca güneş altında tutuldu (12) Bitkide bulunan kırmızı boyar maddenin zeytinyağına geçtiği görüldü (Resim 6). Hazırlanan karışım çok fazla bekletilmeden deneysel çalışmada kullanıldı.



Resim 6: *H. perforatum* bitkisi ve bitkiden elde edilen yağ

3.5. Grupların Oluşturulması

Deney hayvanları her biri 24 rattan oluşan 2 ana gruba ayrıldı. Diyabet ve yara oluşturulmasını takiben sakrifiye edilecekleri günlere göre 8 ratlık üç alt gruba daha ayrıldı. Ratlar 3, 7 ve 10. günde sakrifiye edildi. Çalışma toplam 6 grup üzerinde yürütüldü.

Grup 1: Diyabetik yara (Kontrol). STZ uygulanmasını takiben diyabetli olduğu görülen ratlarda damakta cerrahi müdahale ile yara oluşturuldu. Bu gruptaki ratlara herhangi bir müdahale yapılmadan 10 gün boyunca yara iyileşmesi takip edildi. Grup sakrifiye edilme günlerine göre 8'er deney hayvanından oluşan 3 alt gruba ayrıldı. Denekler 3. 7. ve 10. günlerde sakrifiye edildi. Bu grupta 2 rat çalışma sırasında öldü.

Grup 2: Diyabetik yara (Topikal kantaron yağı). STZ uygulanmasını takiben diyabetli olduğu görülen ratlarda damakta cerrahi müdahale ile yara oluşturuldu. Hazırlanan kantaron yağı, yaraya sabah-akşam olmak üzere günde iki defa topikal olarak uygulandı. Yara iyileşmesi 10 gün boyunca takip edildi ve ratlar 3. 7. ve 10. günlerde sakrifiye edildi.

Tablo 4: Deneklerin gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	SAKRİFİKASYON GÜNLERİ		
	3. gün	7. gün	10. gün
GRUP 1: Diyabetik ratlardan oluşan grupta damakta yara oluşturulup herhangi bir tedavi uygulanmadı. (n=24)	n=8	n=8	n=8
GRUP 2: Diyabetik ratlardan oluşan grupta damakta yara oluşturulup topikal kantaron yağı uygulandı. (n=24)	n=8	n=8	n=8

3.6. İncelenecek Parametreler

3.6.1. Histopatolojik İnceleme

Tüm gruplarda damakta oluşturulan yaralardan 3, 7 ve 10. günlerde 1x1 cm'lik sağlam dokuyu da içerecek şekilde tam kat örnekler alındı ve tabanları doku boyasıyla boyandı.

Alınan doku örnekleri MKÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Biyopsi ile ratlardan alınan örnekler ışık mikroskobu incelemesi için %10'luk formalin çözeltilisinde 48 saat boyunca fikse edildi ve rutin parafin bloklama yöntemi kullanılarak bloklandı. Bloklardan *Thermo Scientific Finesse Me+* (*Thermo Fisher Scientific Inc., ABD*) mikrotomla 3-4 µm'lik üçer kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar iyileşen yaralardaki inflamatuvar değişiklikleri gözlemek ve morfolojiyi göstermek için Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Tablo 5: Histolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama

HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ				
	0	1	2	3
Ülserasyon	Yok	Var	-----	-----
Nekroz	Yok	Var	-----	-----
Epitelizasyon	Yok	Var	-----	-----
Ödem	Yok	Hafif derecede	Orta derecede	Ağır derecede
Polimorfo nükleer lökositler	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Mononükleer hücreler	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Fibroblast sayısı	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Vaskülarizasyon	Yok	Hafif	Orta	Belirgin

Histopatolojik inceleme, aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi (kör değerlendirme). Histopatolojik değerlendirmede; ülserasyon, nekroz, epitelizasyon, ödem, polimorfo nükleer lökositler (PNL), mononükleer hücreler (MNL), fibroblast ve vaskülarizasyona bakılıp, her parametre ayrı ayrı skorlandırıldı (Tablo 5).

3.6.2. Biyokimyasal İnceleme

Kollajen için spesifik kabul edilen hidroksiprolin seviyesinin biyokimyasal yöntemlerle saptanması yara iyileşmesi düzeyini sayısal olarak ölçmemizi sağlamaktadır. Bundan dolayı alınan örneklerde hidroksiprolin miktarı değerlendirildi.

3.6.2.1. Doku Hidroksiprolin Miktarının Tespiti

Alınan doku örnekleri MKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda analiz edildi. (-80) °C'de bekletilen dokular buzlu çözöldükten ve NaCl ile yıkandıktan sonra kurutma kağıdına serilerek kendi halinde kurutuldu ve tartıldı. Kontaminasyon engellenerek cam tüplere konan dokular, 100°C'ye ayarlanmış etüvde 72 saat kurutulmuş havan içerisinde toz haline getirildi. Toz halindeki kuru dokuların her birinin kuru ağırlıkları hassas terazide ölçölerek kaydedildi. Toz halindeki dokular 15 ml'lik kapaklı cam tüpler içerisine konarak üzerine 2 ml 12 N HCl ilave edildi. Daha sonra etüvde 130°C'de 3 saat kaynatılarak hidrolize edildi. Buharlaşıma nedeniyle miktarı 1 ml'nin altına düşenler ölçölerek 12 N HCl ile tekrar 1 ml'ye tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısmından 0.5 ml alınıp üzerine 0.5 ml isopropanol eklenerek 2500 rpm'de 10 dk daha santrifüj edildi. Sonra üst fazdan 0.3 ml alınarak çalışıldı. Hidroksiprolin tespiti Woessner'in tarif ettiğı yöntemle kısmen modifiye edilerek yapıldı (58).

Deney işlemleri esnasında; OH-P standardı, kloramin-T, P-dimetil amino benzaldehit, perklorik asit, isopropanol, Na-asetat-3 H₂O, Na-sitrat-5.5 H₂O, 12 N HCl, 1m M HCl kimyasalları kullanıldı.

Hidroksiprolin standardı; 1.231 mg OH-P 5 (L-hidroksiprolin (FW;131,13) 10g) ml 0.001 M HCl'de çözölerek stok standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra bu stok standart çözeltisi 1/2, 1/4, 1/6, 1/8 oranlarında dilüe edilerek daha düşük konsantrasyonlarda standart çözelti hazırlandı. OH-P deney işlemleri bu örneklere de uygulanarak 558 nm'de standart körüne karşı okundu. Çıkan absorbans değerleri ile standart grafiğı oluşturuldu. Bu grafikten eğim bulunarak hesap işlemlerinde kullanıldı.

Kloramin-T çözeltisi; 70 mg kloramin-T 1 ml bidistile suda çözölerek üzerine 4 ml asetat/sitrat tamponu ilave edilerek günlük hazırlandı.

Ehrlich reaktifi; 4 gr P-dimetil amino benzaldehit 6 ml (% 60'luk) perklorik asitte çözölerek üzerine 26 ml isopropanol ilave edilerek günlük hazırlandı.

Asetat/sitrat tamponu; 57 gr Na-asetat-3H₂O ve 44,47 gr Na-sitrat-5.5H₂O 400 ml bidistile suda çözöldü. Üzerine 385 ml isopropanol ilave edilerek HCl ile pH 6'ya ayarlandıktan sonra hacmi 1000 ml'ye tamamlandı. Daha sonra deney işlemleri Tablo 6'ya göre yapıldı.

Tablo 6: Hidroksiprolin ölçümü deney yapım tablosu

	KÖR	NUMUNE
Bidistile su	0.3 ml	-
Numune	-	0.3 ml
İsopropanol	0.2 ml	0.2 ml
Kloramin-T	0.1 ml	0.1 ml
Ehrlich reaktifi	2.6 ml	2.6 ml

Numune ve kör tüpleri üzerine reaktifler yukarıdaki sıraya göre eklendikten sonra vorteksle karıştırıldı ve 60°C’de su banyosunda 25 dk inkübe edildikten sonra 585 nm’de köre karşı okundu. Sonuçlar mg/g kuru doku olarak verildi. (58).

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Ülserasyon, nekroz, epitelizasyon, ödem, PNL, MNL, fibroblast, vaskülarizasyon ve hidroksiprolin parametrelerine ait sürekli değişkenlerde grup sayısı, ortalama ve standart sapma değerleri istatistiksel olarak yapıp tablo ve grafiklerle özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren grupların ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Student’s t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi ise ki-kare testi ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

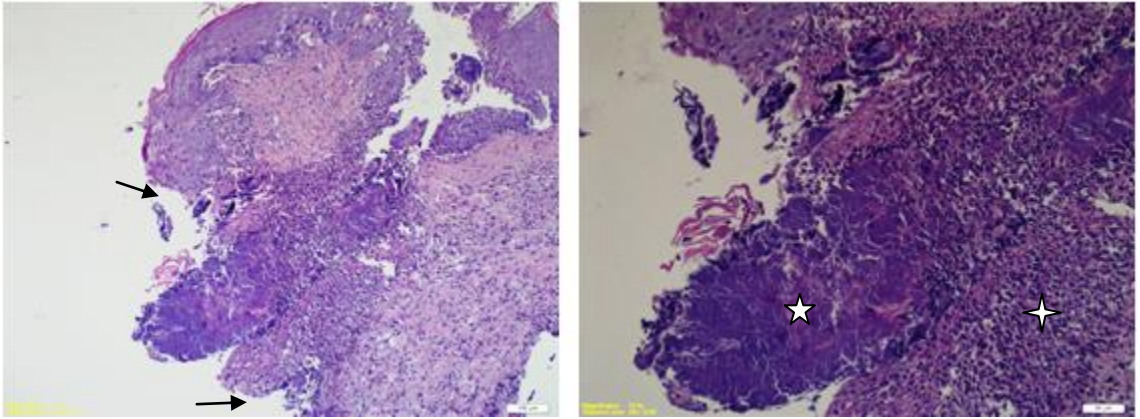
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

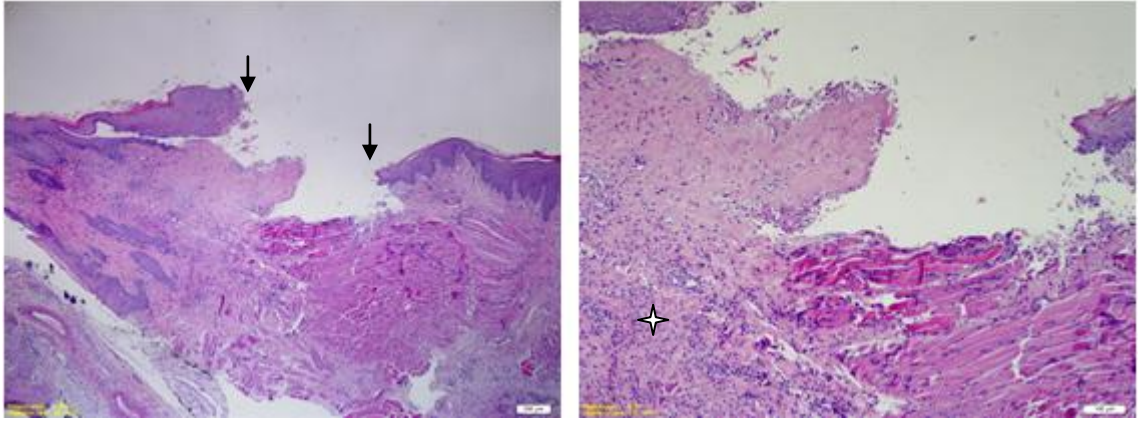
Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için gruplar arasındaki ülserasyon, nekroz, epitelizasyon, ödem, PNL, MNL, fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon parametreleri karşılaştırıldı. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kesitlerin ışık mikroskopuyla incelenmesinde ülserasyon, nekroz, epitelizasyon parametreleri var/yok şeklinde değerlendirilirken diğer parametreler skorlandırıldı.

4.1.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (3. Gün)

3. günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelemesinde; her iki grupta da ülserasyonun yoğun olduğu, nekroz ve MNL seviyelerinin eşit olduğu, ayrıca epitelizasyonun başlangıç döneminde olduğu gözlemlendi. Fibroblast sayısı, vaskülarizasyon ve PNL değerleri birbirine yakındı. Sonuç olarak 3. gün kantaron ve kontrol gruplarında iyileşmenin aynı seviyede olduğu tespit edildi.



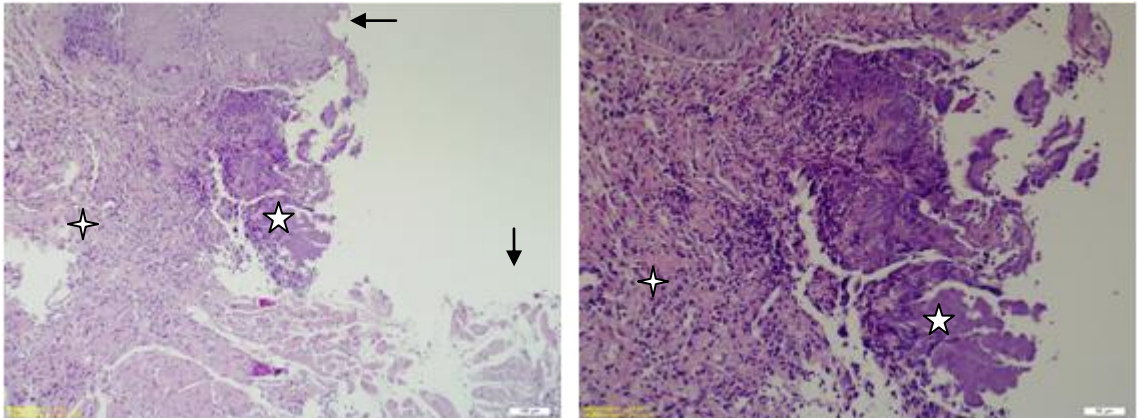
Resim 7: 3. gün kantaron grubuna ait yüzeyde ülserasyon (↘), aktinomiçes kolonizasyonu (☆) ve bunun altında lökositlerden baskın ağır mikst iltihap (✦) içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)



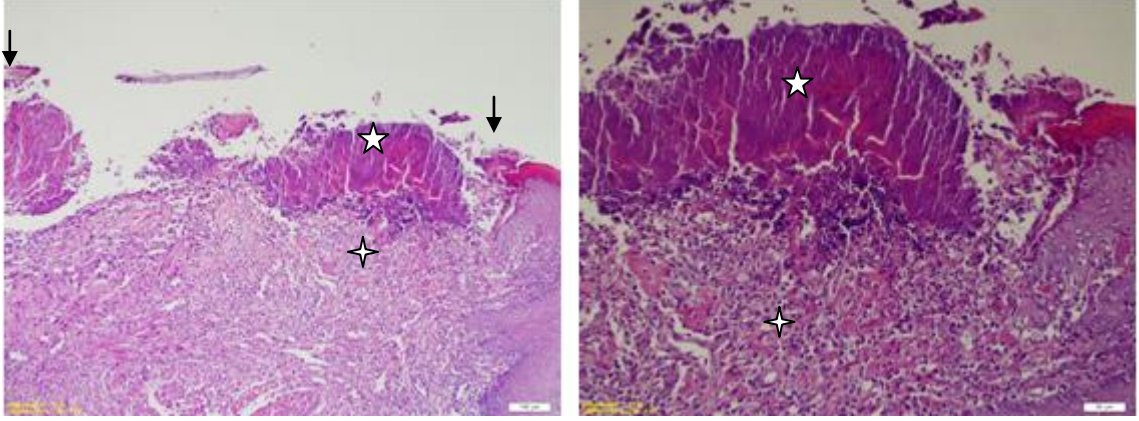
Resim 8: 3. gün kontrol grubuna ait yüzeyde derin ülserasyon (↓) ile ülser altında hafif-orta dereceli mikst iltihap (☆) içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

4.1.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (7. Gün)

7. günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelemesinde; kontrol grubunda kantaron grubuna göre ülserasyon ve nekroz seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. PNL sayısı kontrol grubunda daha fazlaydı. Kantaron grubunun epitelizasyonu daha iyi seviyedeydi. Gruplar arası ödem, MNL, fibroblast sayısı, vaskülarizasyon değerleri birbirine yakındı. Sonuç olarak 7. gün kantaron grubundaki iyileşmenin kontrol grubundan daha iyi olduğu tespit edildi.



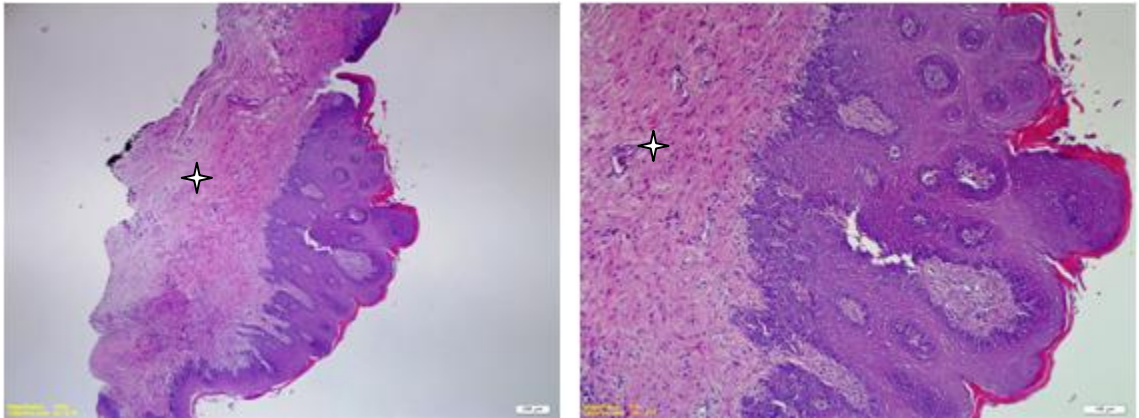
Resim 9: 7. gün kantaron grubuna ait yüzeyi tümüyle ülsere (→) görünümde ve aktinomiçes kolonizasyonu (☆) içeren mukozal doku. Ülser altında orta yoğunlukta mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (☆) mevcut. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)



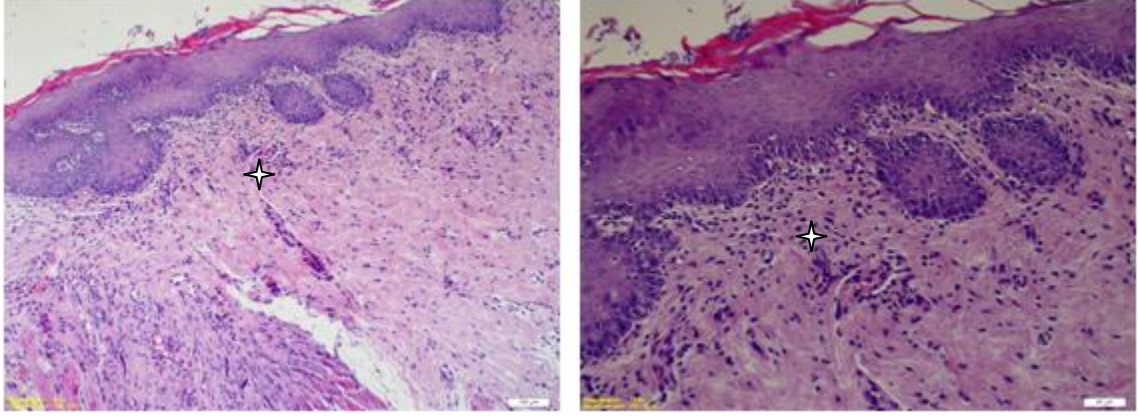
Resim 10: 7. gün kontrol grubuna ait yüzeyde ülserasyon (↓), aktinomiçes kolonizasyonu (☆) ve bunun altında lökositlerden baskın ağır mikst iltihap (✦) içeren mukozal doku. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)

4.1.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (10. Gün)

10. günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelemesinde; ülserasyon kantaron grubunda gözlenmezken kontrol grubunda düşük seviyede görüldü. Grupların her ikisinde de nekroz tespit edilmezken, kantaron grubunda epitelizasyonun yüksek olduğu hatta neredeyse tamamlanmış olduğu belirlendi. Grupların PNL, MNL, ödem, fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon değerleri birbirine yakındı. Sonuç olarak 10. gün kantaron ve kontrol gruplarında iyileşmenin aynı seviyede olduğu tespit edildi.



Resim 11: 10. gün kantaron grubuna ait yüzeyi tamamen epitelize olmuş mukozal doku. Epitel altında hafif dereceli kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) mevcut. (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)



Resim 12: 10. gün kontrol grubuna ait yüzeyi tamamen epitelize olmuş mukozal doku. Epitel altında orta yoğunlukta kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon dokusu (☆) mevcut. (Hematoksilen-Eozin x100 ve x200)

4.2. Histopatolojik Analiz Sonuçları

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda 3. ve 10. günlerde, histopatolojik inceleme ile değerlendirilen ülserasyon, nekroz, epitelizasyon, ödem, PNL, MNL, fibroblast ve vaskülarizasyon parametrelerinin hiç birinde, iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır. 7. günde ise ülserasyon, nekroz, epitelizasyon ve PNL parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bu parametrelerden ülserasyon, nekroz ve PNL değerlerinin kantaron uygulanmayan grupta daha yüksek olduğu; epitelizasyon değerinin ise kantaron uygulanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4.2.1. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (3.Gün)

Ülserasyon, nekroz ve epitelizasyon parametrelerine Ki-kare testi uygulandı. Ödem, PNL, MNL, fibroblast ve vaskülarizasyon parametrelerine ise Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo 7: 3. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi

	Ülserasyon	Nekroz	Epitelizasyon
P	.519	1.000	.519

Tablo 8: 3. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi

	Ödem	PNL	MNL	Fibroblast	Vaskülarizasyon
P	.143	.397	1.000	.626	.317

4.2.1.1. Ülserasyon

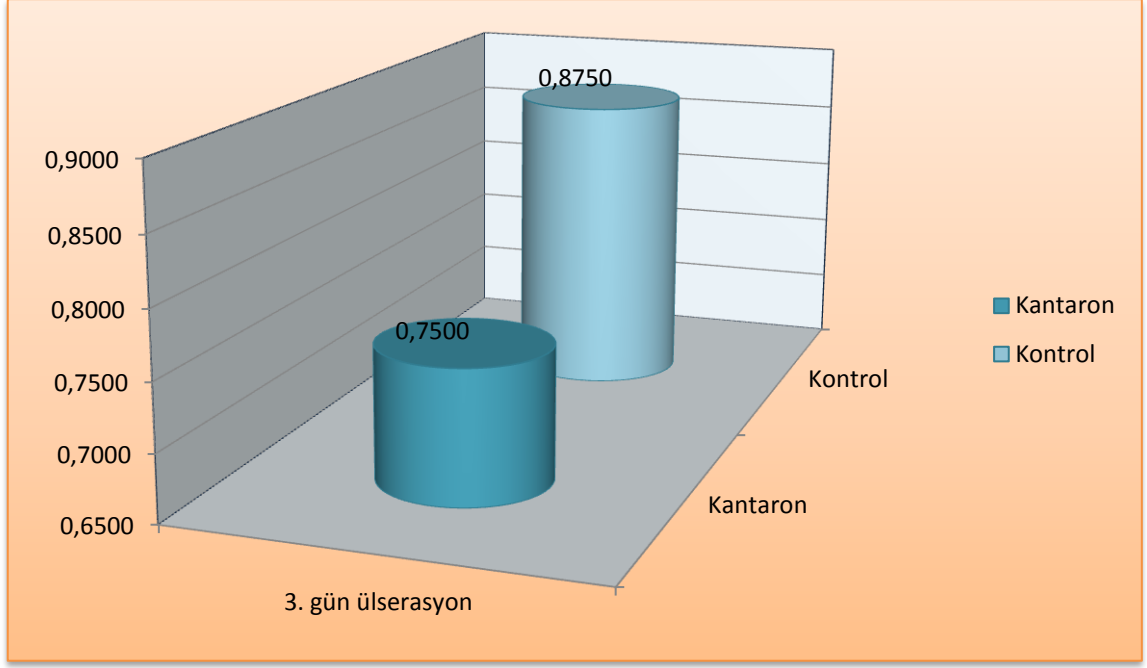
3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre ülserasyon varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 9: 3. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.519		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Ülserasyon	0,00	2 (% 25)	1 (% 12.5)	3 (% 18.8)
	1,00	6 (% 75)	7 (% 87.5)	13 (% 81.2)
TOPLAM		8 (% 100)	8 (% 100)	16 (% 100)

Tablo 10: 3. günde ülserasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	0.7500±.46291
Kontrol 3. gün	8	0.8750±.35355
Toplam	16	0.8125±.40311



Şekil 11: 3. günde ülserasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.1.2. Nekroz

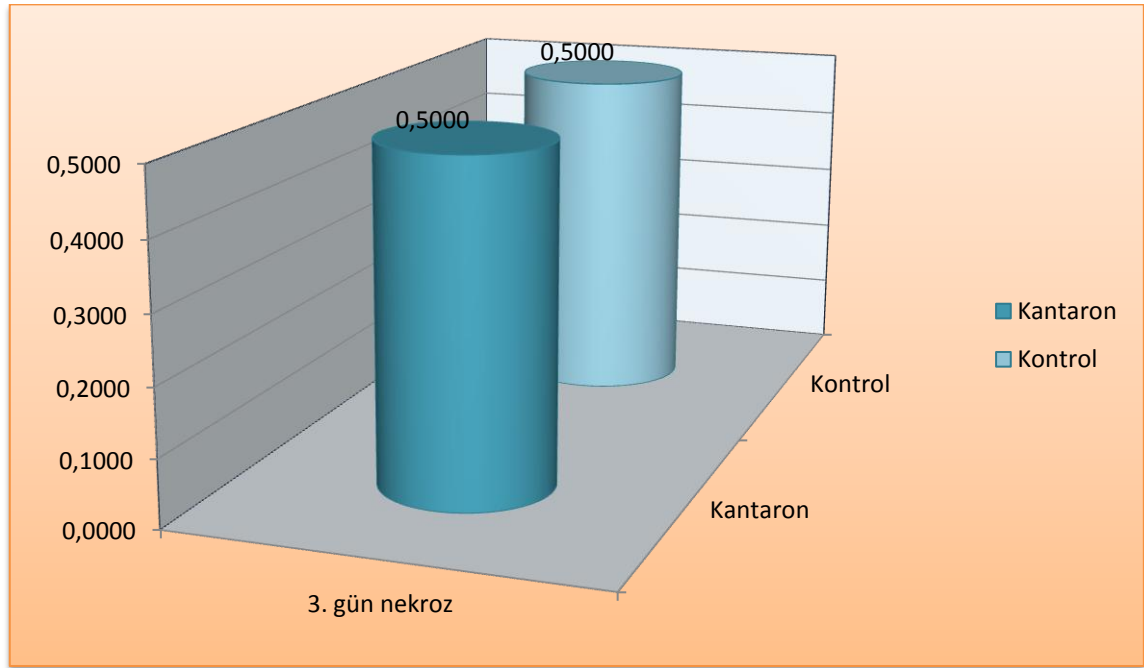
3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre nekroz varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 11: 3. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 1.0		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Nekroz	0,00	4 (% 50)	4 (% 50)	8 (% 50)
	1,00	4 (% 50)	4 (% 50)	8 (% 50)
TOPLAM		8 (% 100)	8 (% 100)	8 (% 100)

Tablo 12: 3. günde nekrozun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	0.5000±.53452
Kontrol 3. gün	8	0.5000±.53452
Toplam	16	0.5000±.51640



Şekil 12: 3. günde nekrozun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.1.3. Epitelizasyon

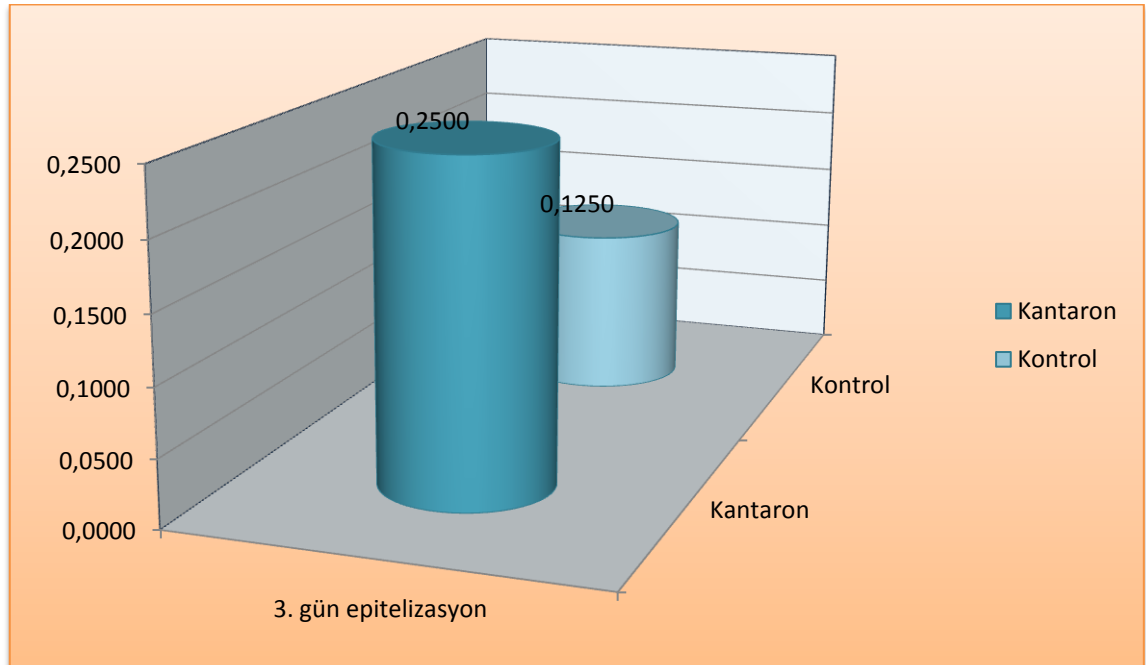
3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre epitelizasyon seviyesi ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 13: 3. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.519		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Epitelizasyon	0,00	6 (% 75)	7 (% 87.5)	13 (% 81.2)
	1,00	2 (% 25)	1 (% 12.5)	3 (% 18.8)
TOPLAM		8 (% 100)	8 (% 100)	8 (% 100)

Tablo 14: 3. günde epitelizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	0.2500±.46291
Kontrol 3. gün	8	0.1250±.35355
Toplam	16	0.1875±.40311



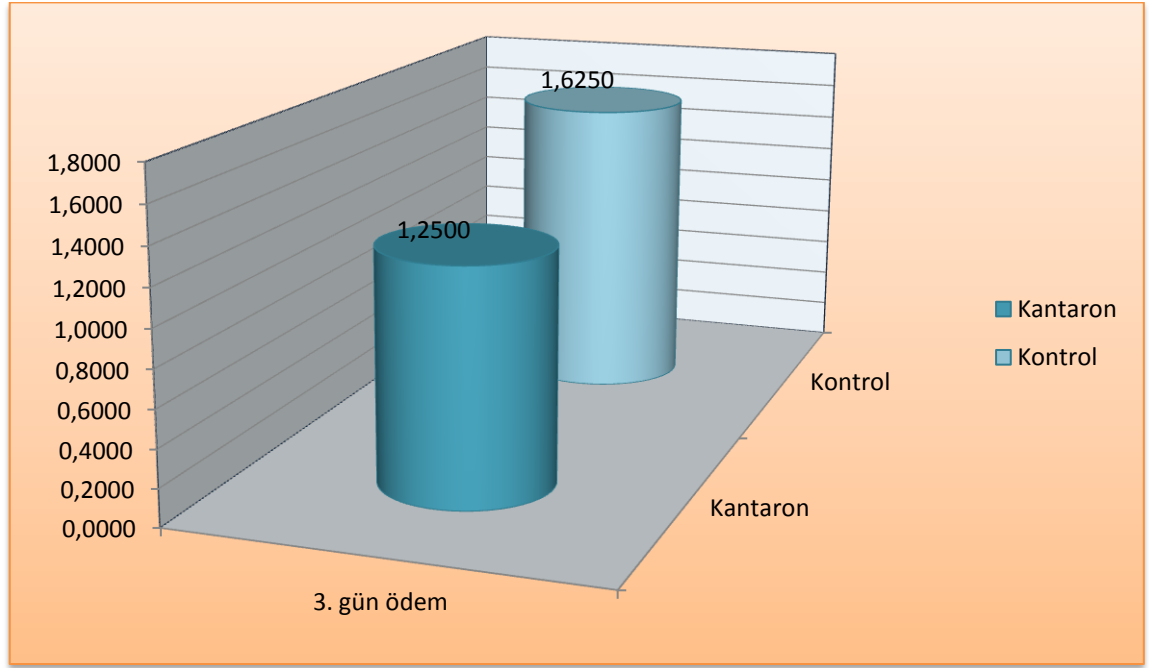
Şekil 13: 3. günde epitelizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.1.4. Ödem

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre ödem değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15: 3. günde ödemin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	1.2500±.46291
Kontrol 3. gün	8	1.6250±.51755
Toplam	16	1.4375±.51235



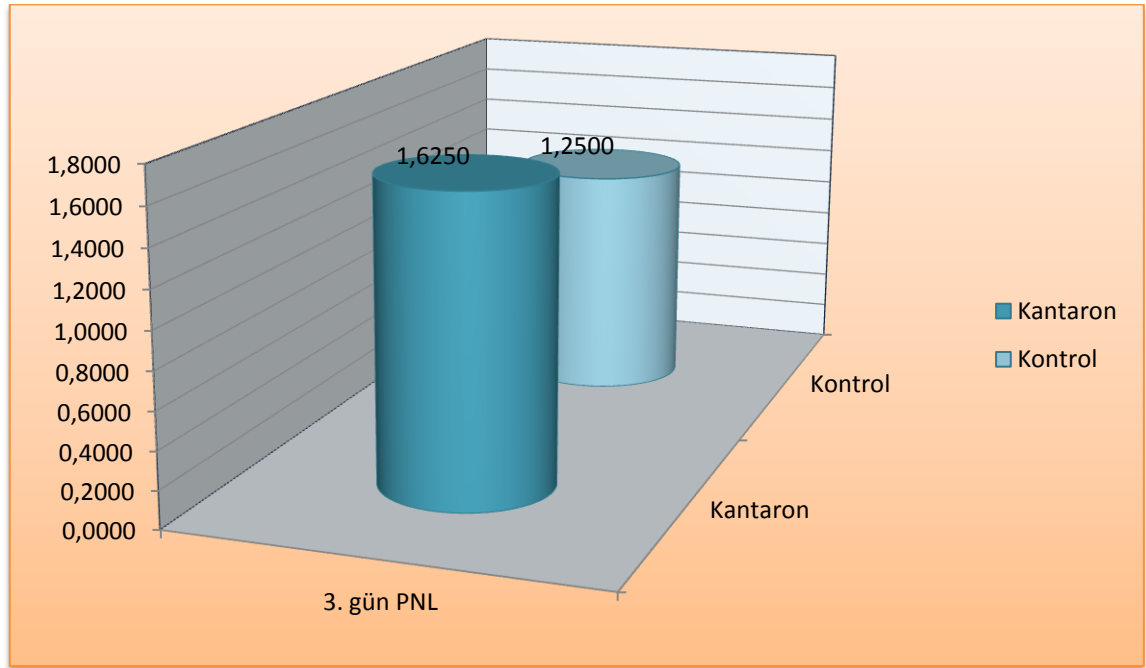
Şekil 14: 3. günde ödemin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.1.5. PNL

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre PNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16: 3. günde PNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	1.6250±1.18773
Kontrol 3. gün	8	1.2500±.70711
Toplam	16	1.4375±.96393



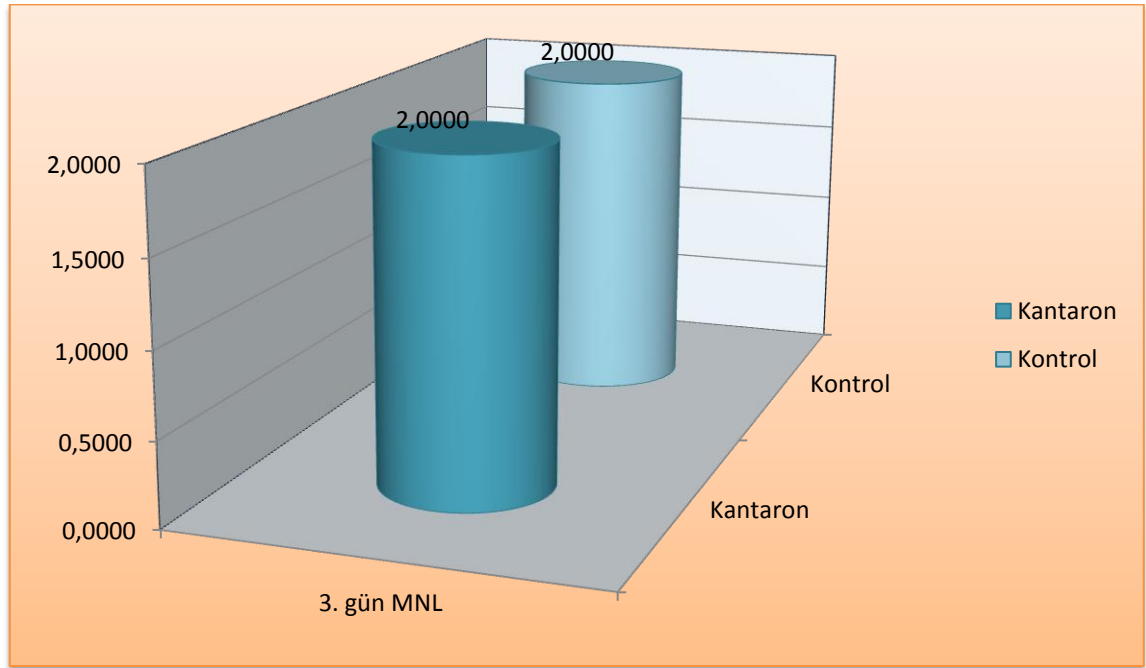
Şekil 15: 3. günde PNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.1.6. MNL

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre MNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: 3. günde MNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	2.0000±.00000
Kontrol 3. gün	8	2.0000±.00000
Toplam	16	2.0000±.00000



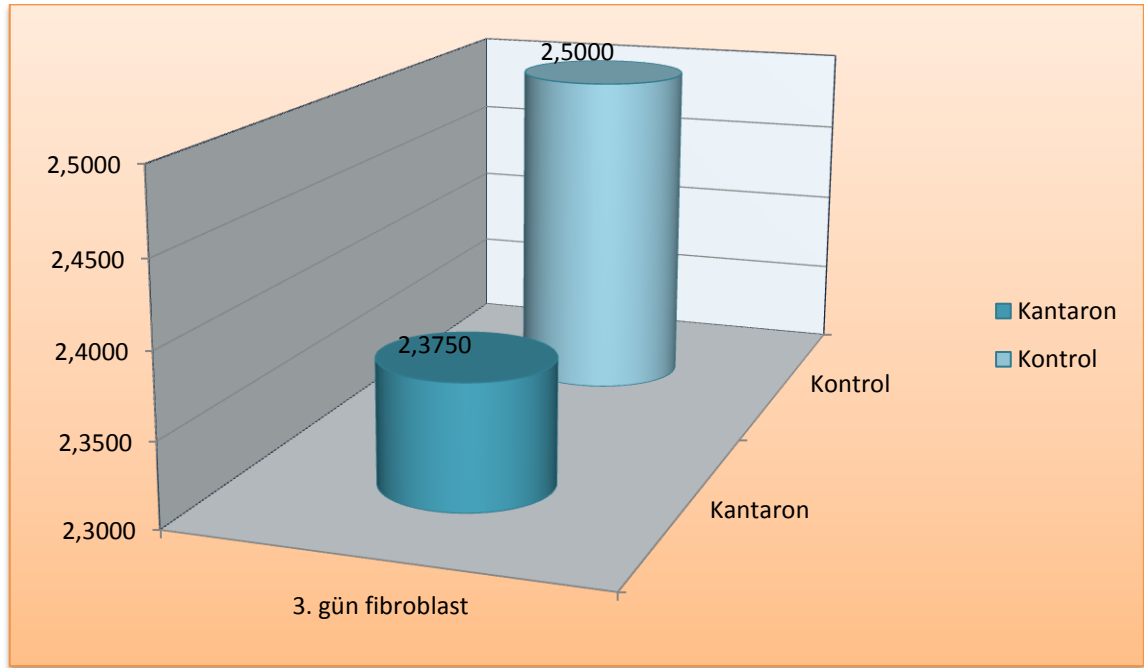
Şekil 16: 3. günde MNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.1.7. Fibroblast Sayısı

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre fibroblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: 3. günde fibroblastın ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	2.3750±.51755
Kontrol 3. gün	8	2.5000±.53452
Toplam	16	2.4375±.51235



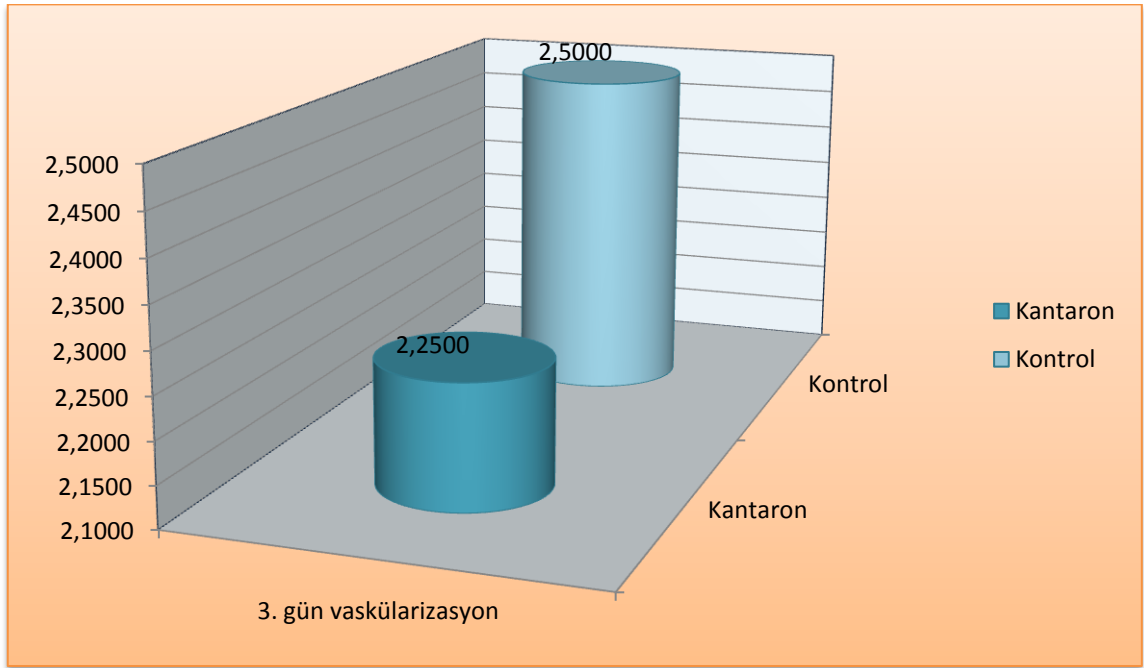
Şekil 17: 3. günde fibroblastın gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.1.8. Vaskülarizasyon

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre vaskülarizasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19: 3. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	2.2500±.46291
Kontrol 3. gün	8	2.5000±.53452
Toplam	16	2.3750±.50000



Şekil 18: 3. günde vaskülarizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.2. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (7.Gün)

Ülserasyon, nekroz ve epitelizasyon parametrelerine ki-kare testi uygulandı. Ödem, PNL, MNL, fibroblast ve vaskülarizasyon parametrelerine ise Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo 20: 7. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi

	Ülserasyon	Nekroz	Epitelizasyon
p	.049*	.016*	.049*

* istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$)

Tablo 21: 7. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi

	Ödem	PNL	MNL	Fibroblast	Vaskülarizasyon
p	.617	.039*	.293	.327	.414

* istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$)

4.2.2.1. Ülserasyon

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre ülserasyon varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0.049$). 7. gün ülserasyon değerlerinin kantaron uygulanmayan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

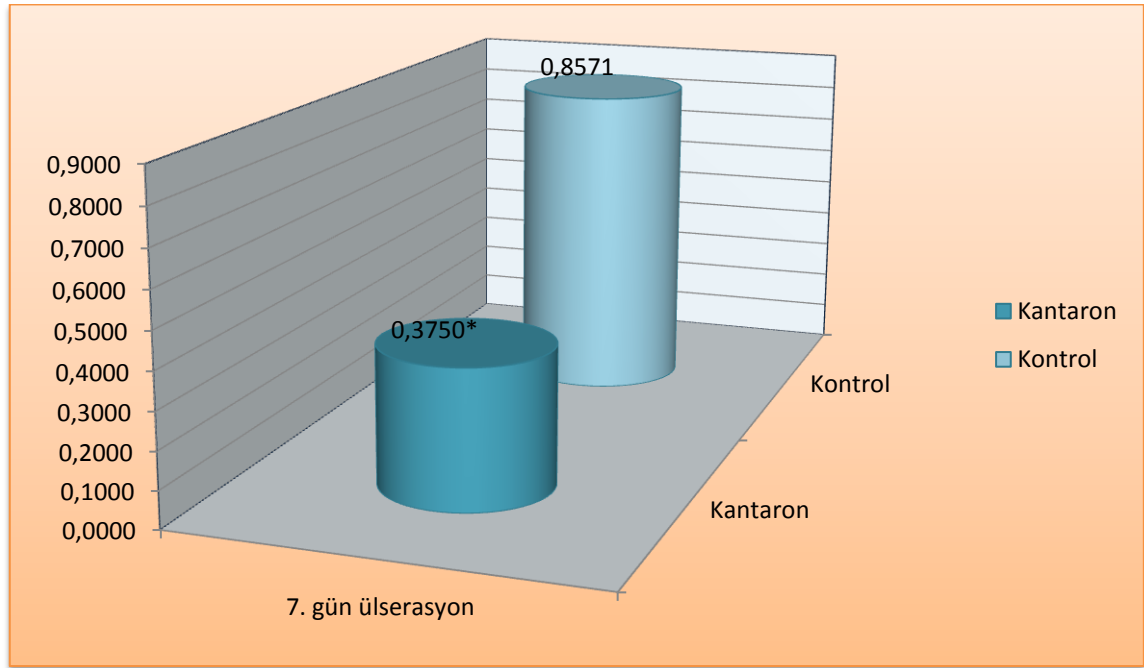
Tablo 22: 7. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.049*		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Ülserasyon	0,00	5 (% 62.5)	1 (% 14.3)	6 (% 40)
	1,00	3 (% 37.5)	6 (% 85.7)	9 (% 60)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

* Ki-kare testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Tablo 23: 7. günde ülserasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	0.3750±.51755
Kontrol 7. gün	7	0.8571±.37796
Toplam	15	0.6000±.50709



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Şekil 19: 7. günde ülserasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.2.2. Nekroz

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre nekroz varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0.016$). 7. gün nekroz değerlerinin kantaron uygulanmayan grupta daha yüksek olduğu grlmŐtir.

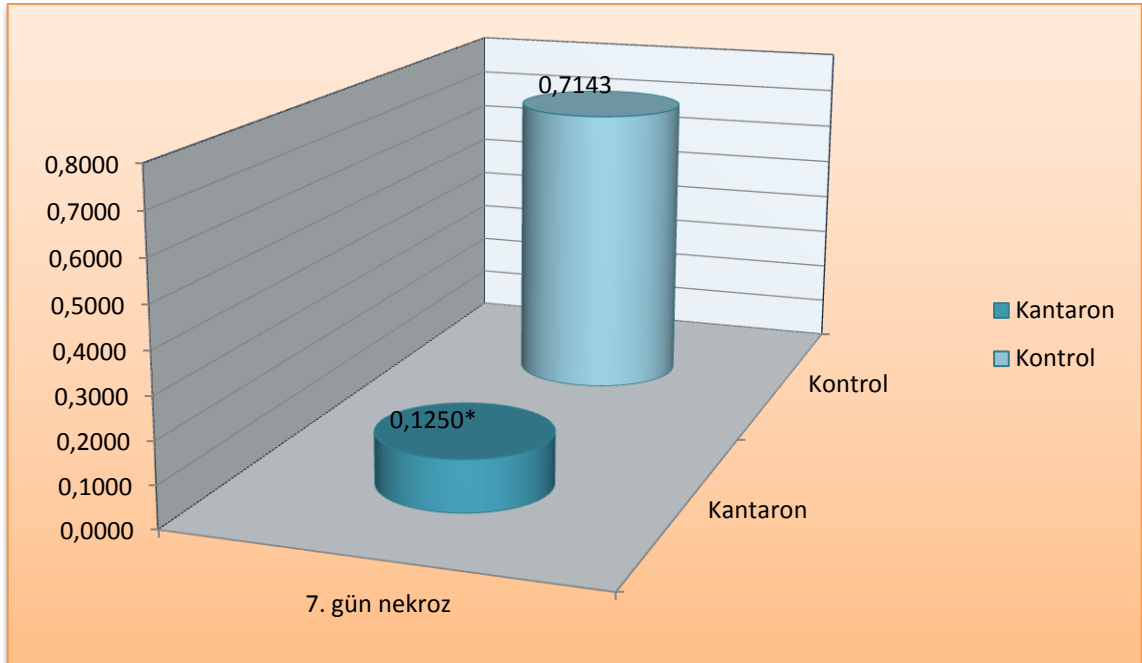
Tablo 24: 7. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.016*		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Nekroz	0,00	7 (% 87.5)	2 (% 28.6)	9 (% 60)
	1,00	1 (% 12.5)	5 (% 71.4)	6 (% 40)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

* Ki-kare testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Tablo 25: 7. günde nekrozun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	0.1250±.35355
Kontrol 7. gün	7	0.7143±.48795
Toplam	15	0.4000±.50709



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Şekil 20: 7. günde nekrozun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.2.3. Epitelizasyon

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre epitelizasyon seviyesi ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.049). 7. gün epitelizasyon değerlerinin kantaron uygulanan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

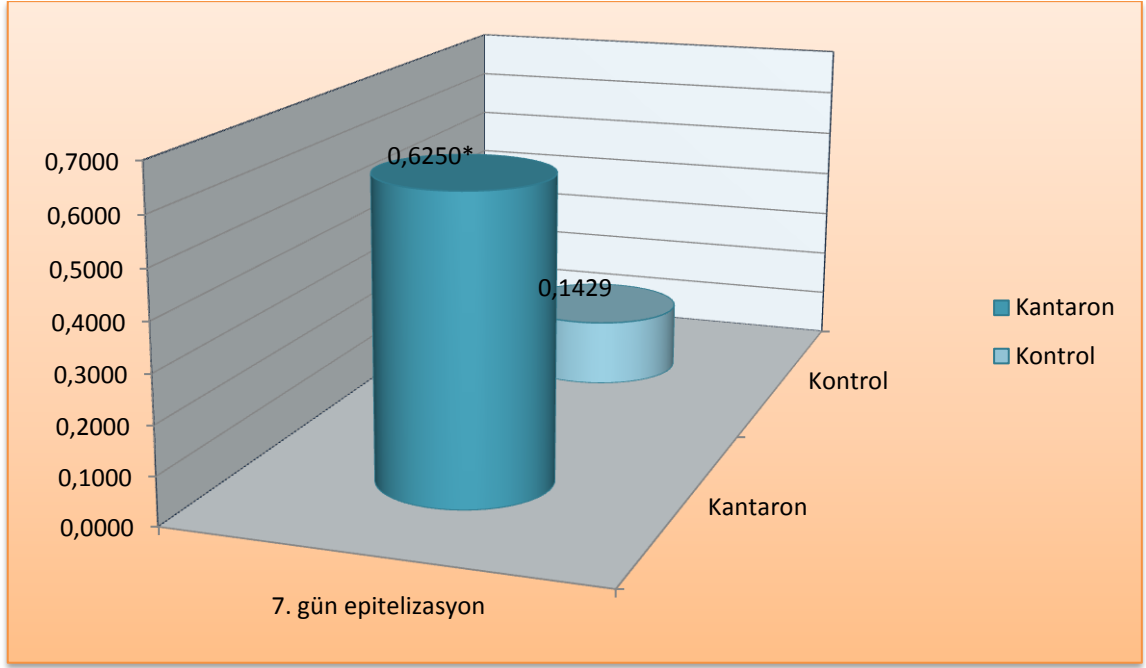
Tablo 26: 7. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.049*		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Epitelizasyon	0,00	3 (% 37.5)	6 (% 85.7)	9 (% 60)
	1,00	5 (% 62.5)	1 (% 14.3)	6 (% 40)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

* Ki-kare testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05)

Tablo 27: 7. günde epitelizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	0.6250±.51755
Kontrol 7. gün	7	0.1429±.37796
Toplam	15	0.4000±.50709



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$)

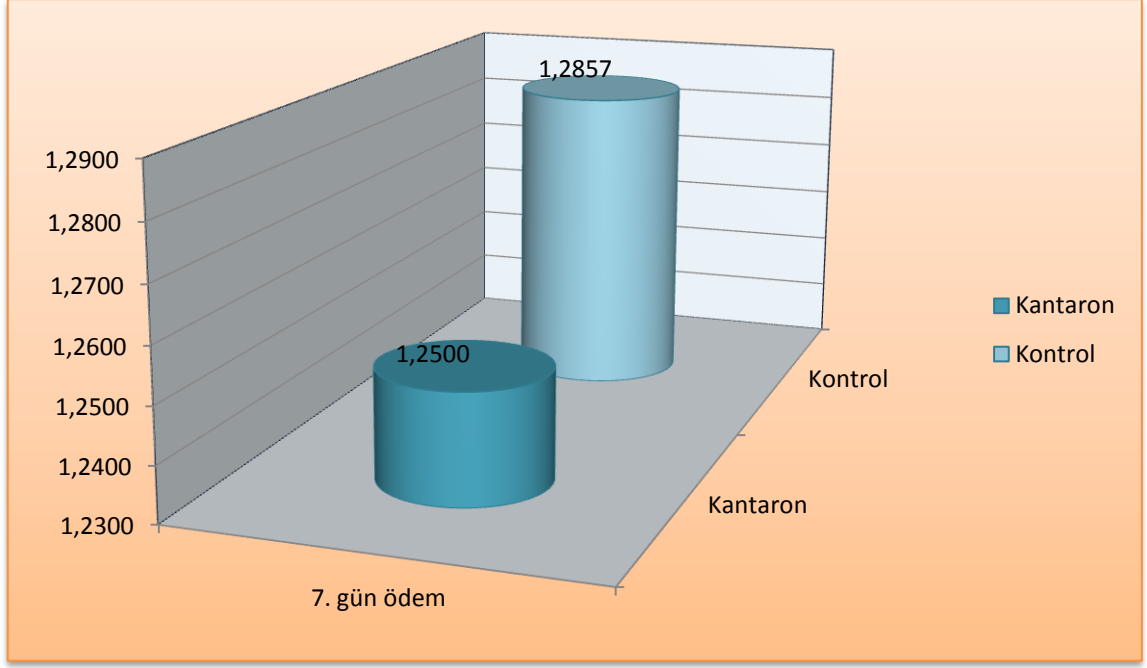
Şekil 21: 7. günde epitelizasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.2.4. Ödem

7. günde kurban edilmiş gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre ödem değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 28: 7. günde ödemin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	1.2500±.46291
Kontrol 7. gün	7	1.1429±.37796
Toplam	15	1.2000±.41404



Şekil 22: 7. günde ödemin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

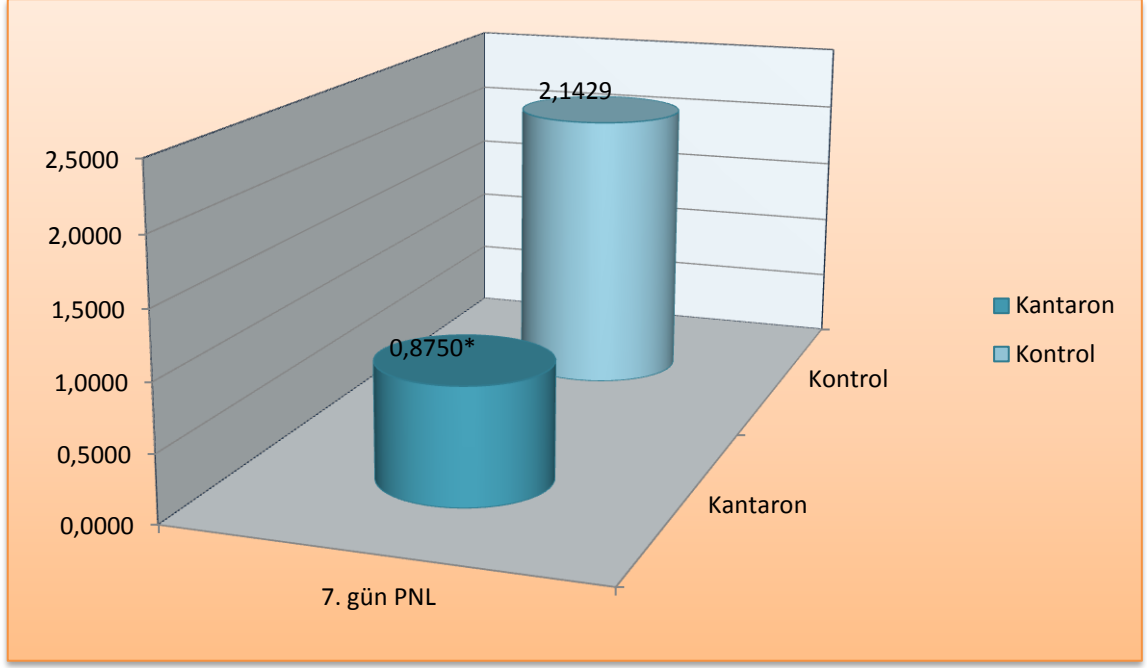
4.2.2.5. PNL

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre PNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0,039$). 7. gün PNL değerlerinin kantaron uygulanmayan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 29: 7. günde PNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün*	8	0.8750±1.12599
Kontrol 7. gün	7	2.1429±1.06904
Toplam	15	1.4667±1.24595

* Mann-Whitney U testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$)

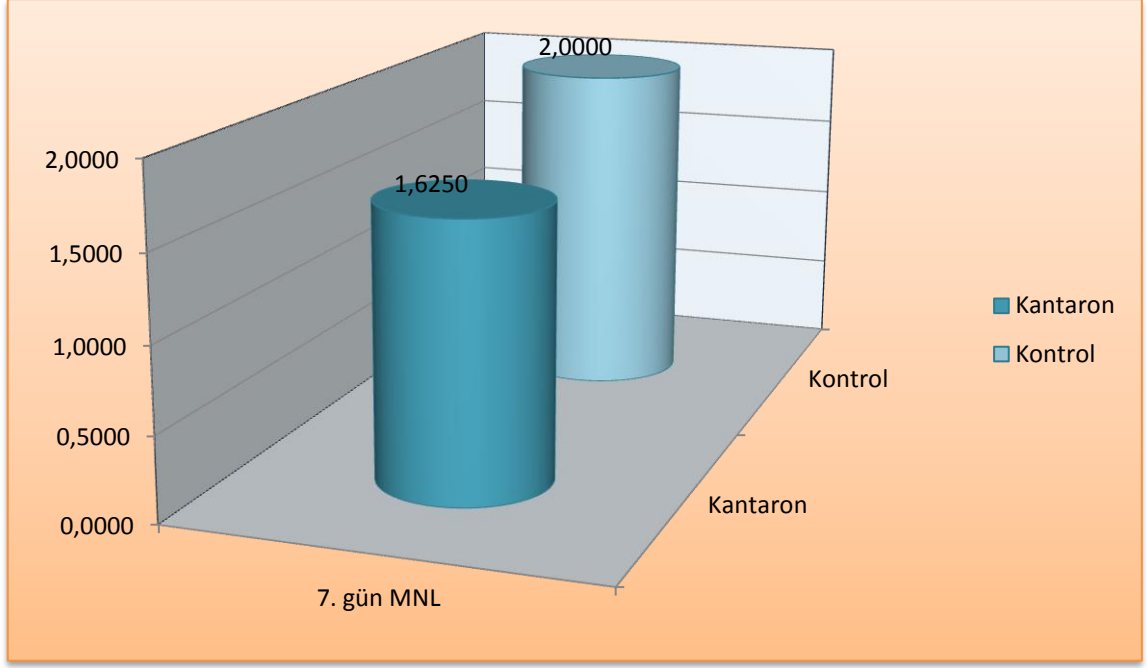
Şekil 23: 7. günde PNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.2.6. MNL

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre MNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 30: 7. günde MNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	1.6250±.51755
Kontrol 7. gün	7	2.0000±1.15470
Toplam	15	1.8000±.86189



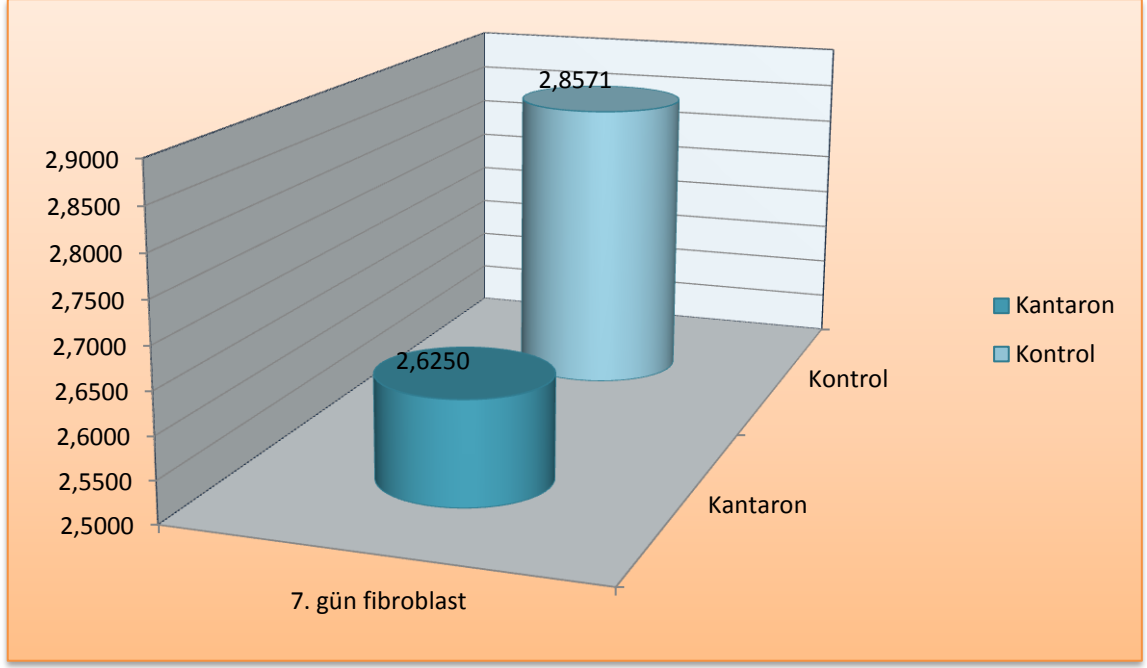
Şekil 24: 7. günde MNL'nin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.2.7. Fibroblast Sayısı

7. günde kurban edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre fibroblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 31: 7. günde fibroblastın ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	2.6250±.51755
Kontrol 7. gün	7	2.8571±.37796
Toplam	15	2.7333±.45774



Şekil 25: 7. günde fibroblastın gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.2.8. Vaskülarizasyon

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre vaskülarizasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 32: 7. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün	8	2.5000±.53452
Kontrol 7. gün	7	2.7143±.48795
Toplam	15	2.6000±.50709



Şekil 26: 7. günde vaskülarizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.3. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri (10.Gün)

Ülserasyon, nekroz ve epitelizasyon parametrelerine ki-kare testi uygulandı. Ödem, PNL, MNL, fibroblast ve vaskülarizasyon parametrelerine ise Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo 33: 10. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Ki-kare testi

	Ülserasyon	Nekroz	Epitelizasyon
p	.205	1.0	.205

Tablo 34: 10. gün histopatolojik parametreler için uygulanan Mann-Whitney U testi

	Ödem	PNL	MNL	Fibroblast	Vaskülarizasyon
p	.480	.350	.462	.789	.724

4.2.3.1. Ülserasyon

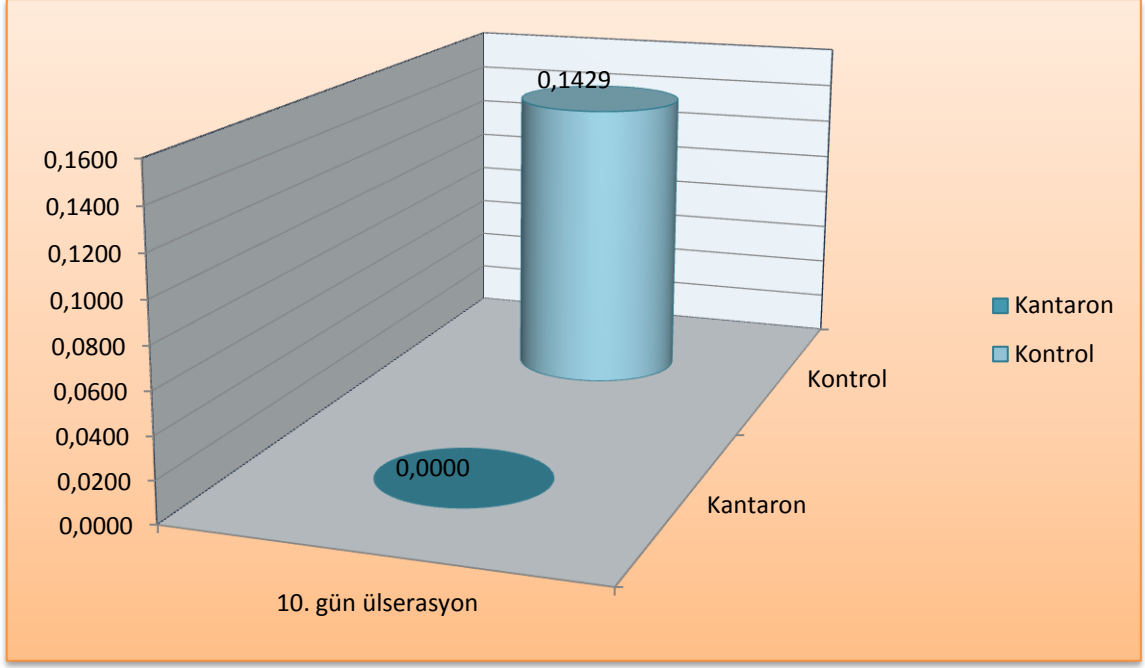
10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre ülserasyon varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 35: 10. günde ülserasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.205		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Ülserasyon	0,00	8 (% 37.5)	6 (% 85.7)	14 (% 93.3)
	1,00	0 (% 62.5)	1 (% 14.3)	1 (% 6.7)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

Tablo 36: 10. günde ülserasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	0.0000±.00000
Kontrol 10. gün	7	0.1429±.37796
Toplam	15	0.0667±.25820



Şekil 27: 10. günde ülserasyonun gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.3.2. Nekroz

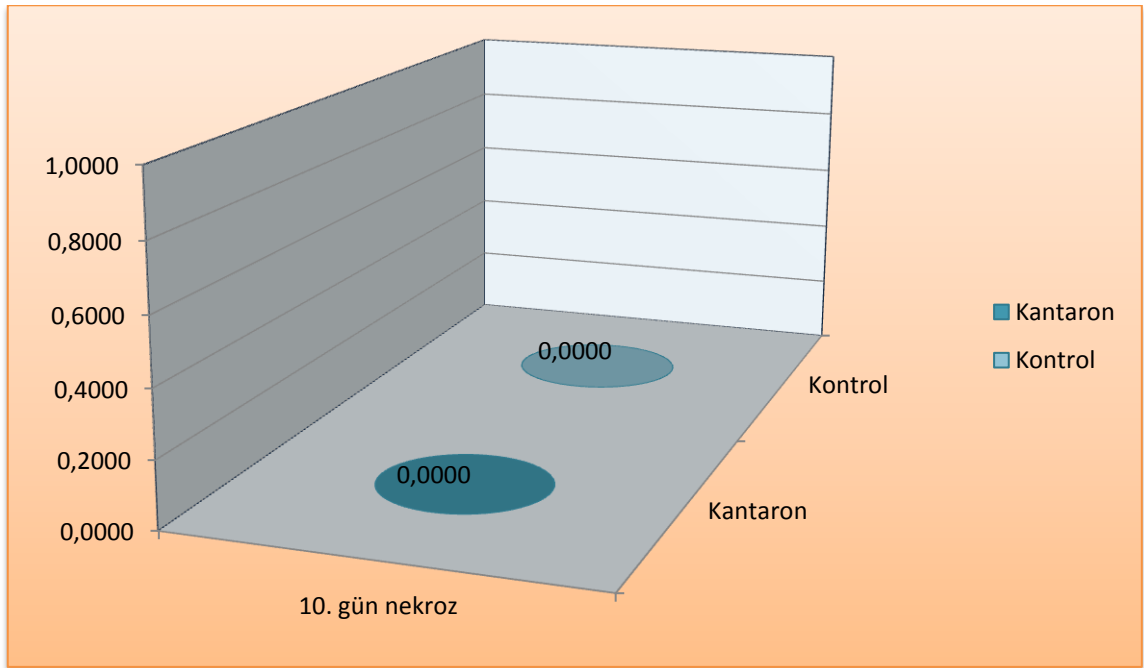
10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre nekroz varlığı ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 37: 10. günde nekrozun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 1.0		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Nekroz	0,00	8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)
	1,00	0 (% 0.0)	0 (% 0.0)	0 (% 0.0)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

Tablo 38: 10. günde nekrozun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	0.0000±.00000
Kontrol 10. gün	7	0.0000±.00000
Toplam	15	0.0000±.00000



Şekil 28: 10. günde nekrozun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.3.3. Epitelizasyon

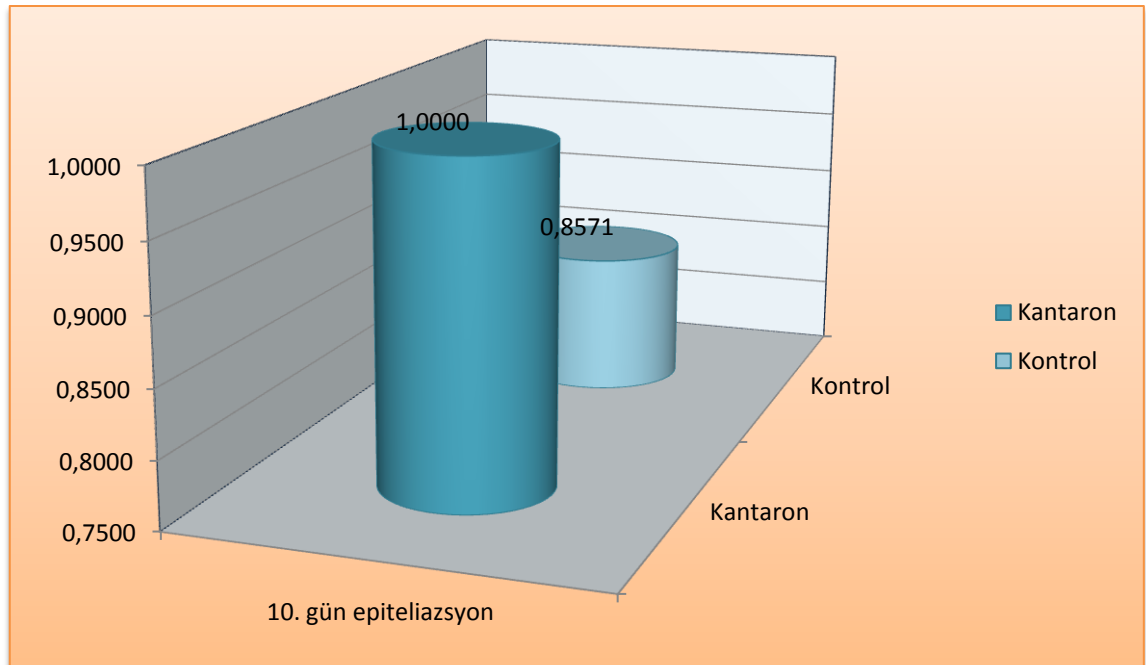
10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Ki-kare testine göre epitelizasyon seviyesi ile kantaron uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 39: 10. günde epitelizasyonun gruplara göre görülme yüzdeleri

p= 0.205		GRUPLAR		TOPLAM
		Kantaron	Kontrol	
Epitelizasyon	0,00	0 (% 0.0)	1 (% 14.3)	1 (% 6.7)
	1,00	8 (% 100)	6 (% 85.7)	14 (% 93.3)
TOPLAM		8 (% 100)	7 (% 100)	15 (% 100)

Tablo 40: 10. günde epitelizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	1.0000±.00000
Kontrol 10. gün	7	0. 8571±.37796
Toplam	15	0.9333±.25820



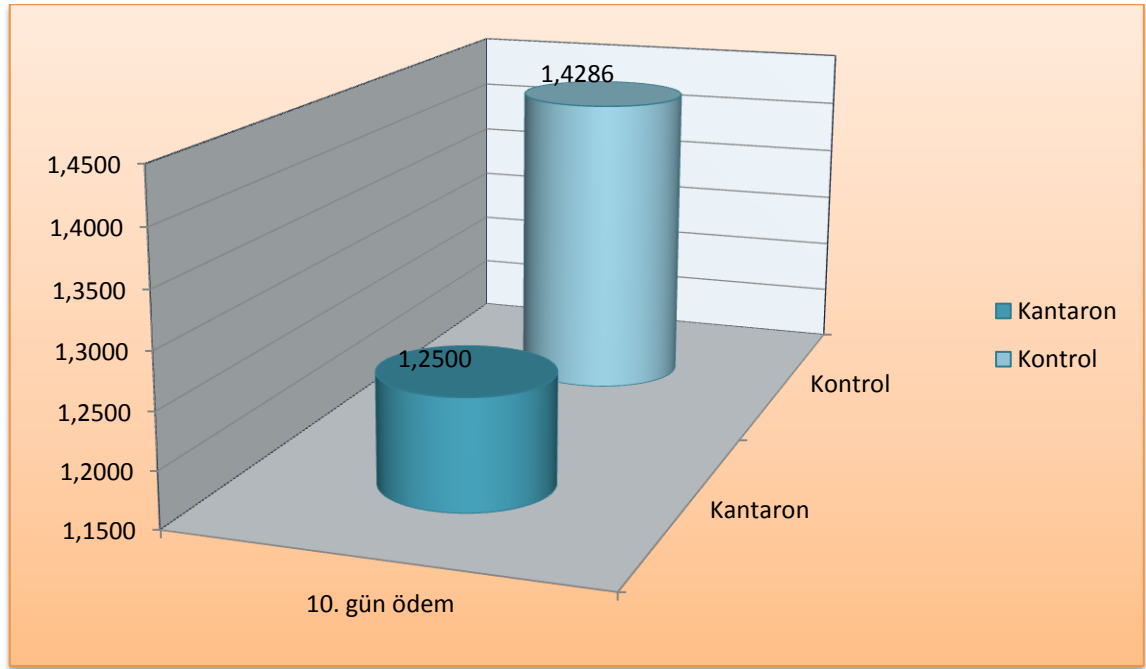
Şekil 29: 10. günde epitelizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.3.4. Ödem

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre ödem değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 41: 10. günde ödemin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	1.2500±.46291
Kontrol 10. gün	7	1.4286±.53452
Toplam	15	1.3333±.48795



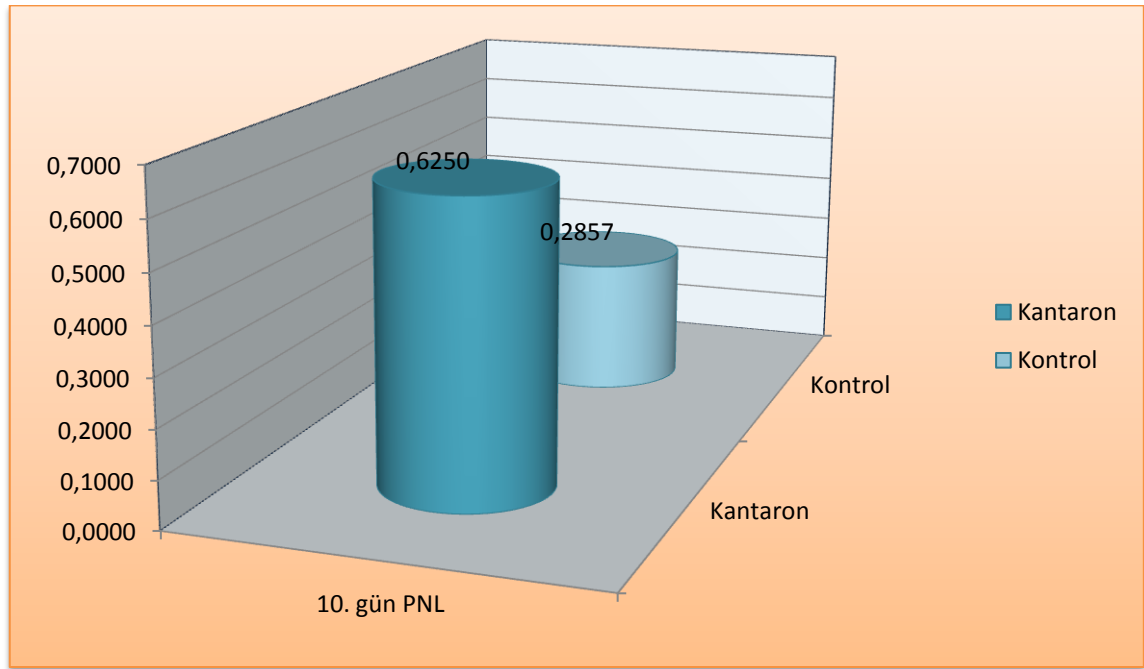
Şekil 30: 10. günde ödemin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.3.5. PNL

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre PNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 42: 10. günde PNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	0.6250±.74402
Kontrol 10. gün	7	0.2857±.48795
Toplam	15	0.4667±.63994



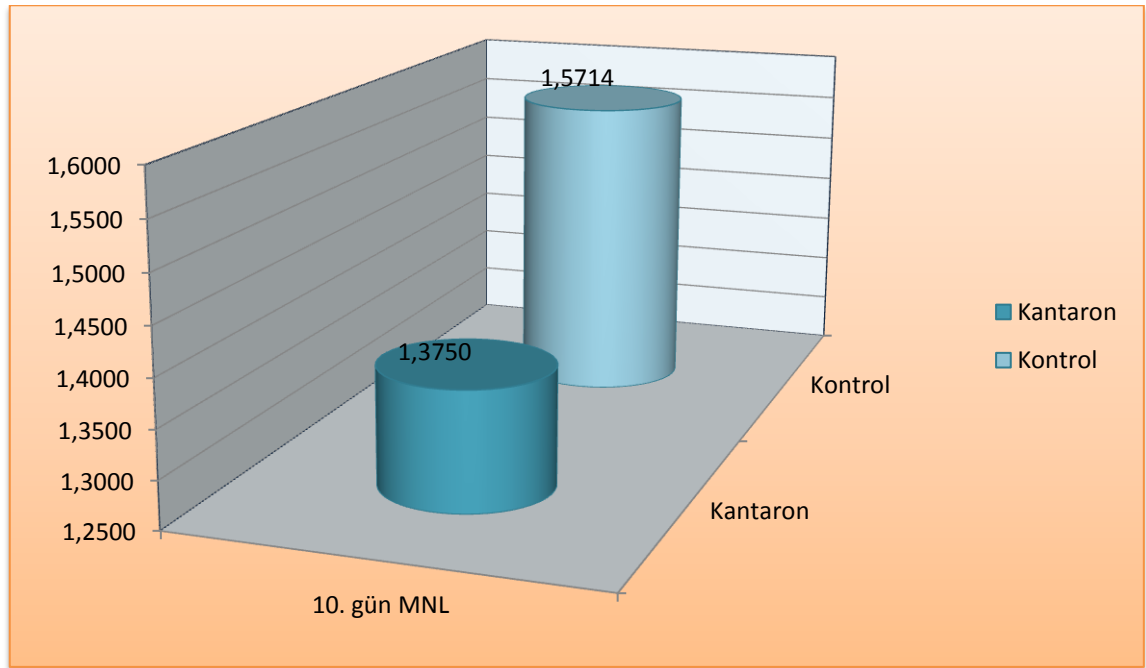
Şekil 31: 10. günde PNL'nin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.3.6. MNL

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre MNL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 43: 10. günde MNL'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	1.3750±.51755
Kontrol 10. gün	7	1.5714±.53452
Toplam	15	1.4667±.51640



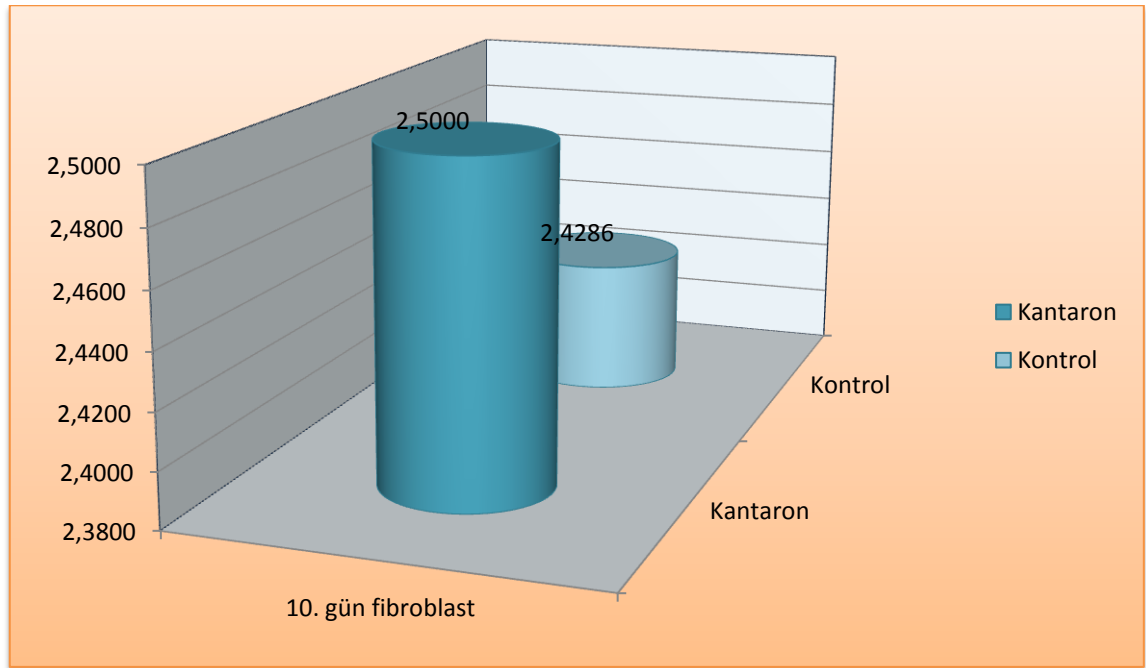
Şekil 32: 10. günde MNL'nin gruptaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.2.3.7. Fibroblast Sayısı

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre fibroblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 44: 10. günde fibroblastın ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	2.5000±.53452
Kontrol 10. gün	7	2.4286±.53452
Toplam	15	2.4667±.51640



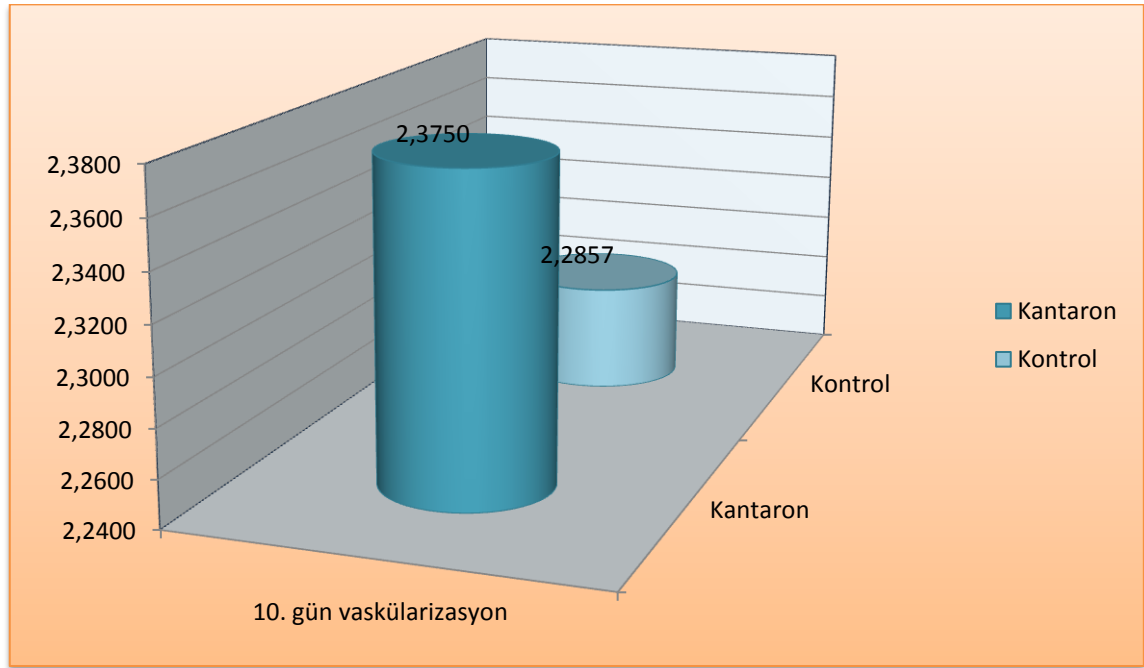
Şekil 33: 10. günde fibroblastın gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

4.2.3.8. Vaskülarizasyon

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre vaskülarizasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 45: 10. günde vaskülarizasyonun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün	8	2.3750±.51755
Kontrol 10. gün	7	2.2857±.48795
Toplam	15	2.3333±.48795



Şekil 34: 10. günde vaskülarizasyonun gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

4.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda 3. günde biyokimyasal inceleme ile değerlendirilen hidroksipirolin seviyesinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. 7. ve 10. günlerde gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Hidroksipirolin miktarının 7. ve 10. günlerde kantaron uygulanan gruplarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 46: Hidroksipirolin değerleri için uygulanan Mann-Whitney U testi

	3. gün	7. gün	10. gün
p	.205	.001*	.001*

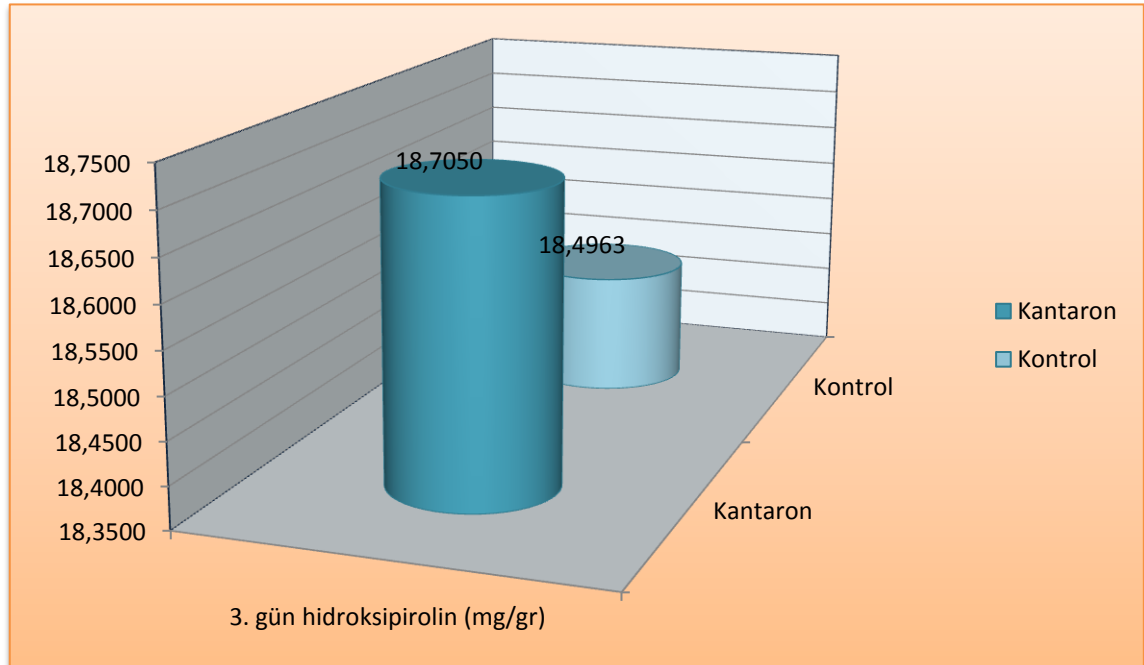
* istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$)

4.3.1. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (3.Gün)

3. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre hidroksipirolin miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 47: 3. günde hidroksipirolinin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 3. gün	8	18.7050±.76679
Kontrol 3. gün	8	18.4963±.93740
Toplam	16	18.6006±.83431



Şekil 35: 3. günde hidroksipirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

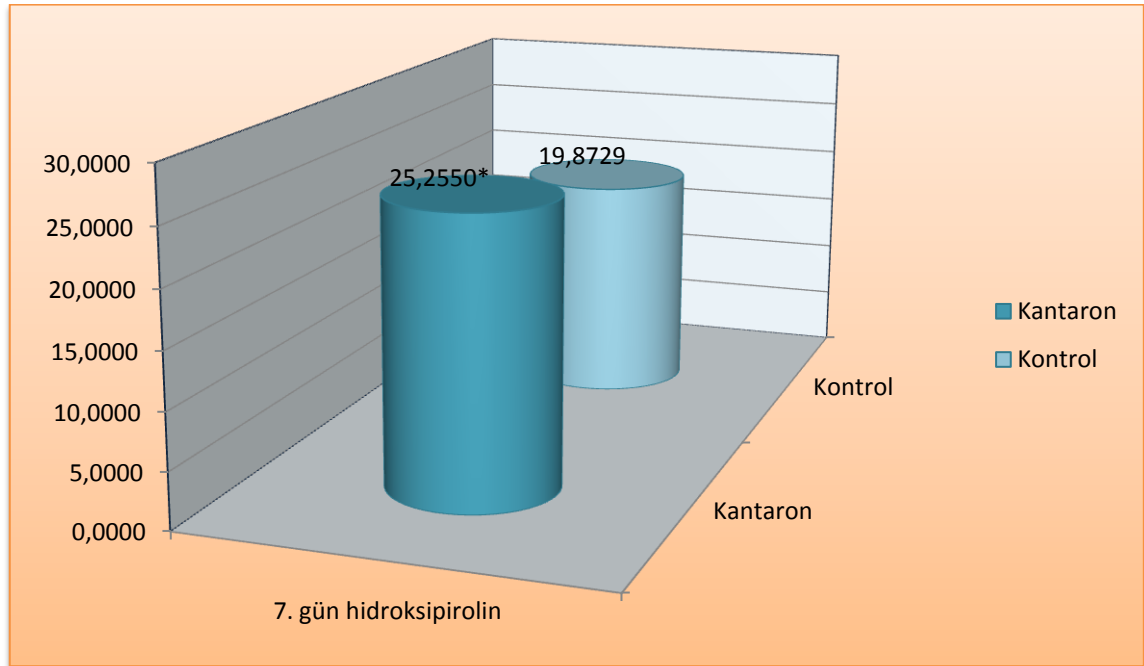
4.3.2. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (7.Gün)

7. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre hidroksipirolin miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0,001$). 7. gün hidroksipirolin miktarının kantaron uygulanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 48: 7. günde hidroksipirolinin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 7. gün*	8	25.2550±.85458
Kontrol 7. gün	7	19.8729±.96724
Toplam	15	22.7433±.2.91389

* Mann-Whitney U testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Şekil 36: 7. günde hidroksipirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü

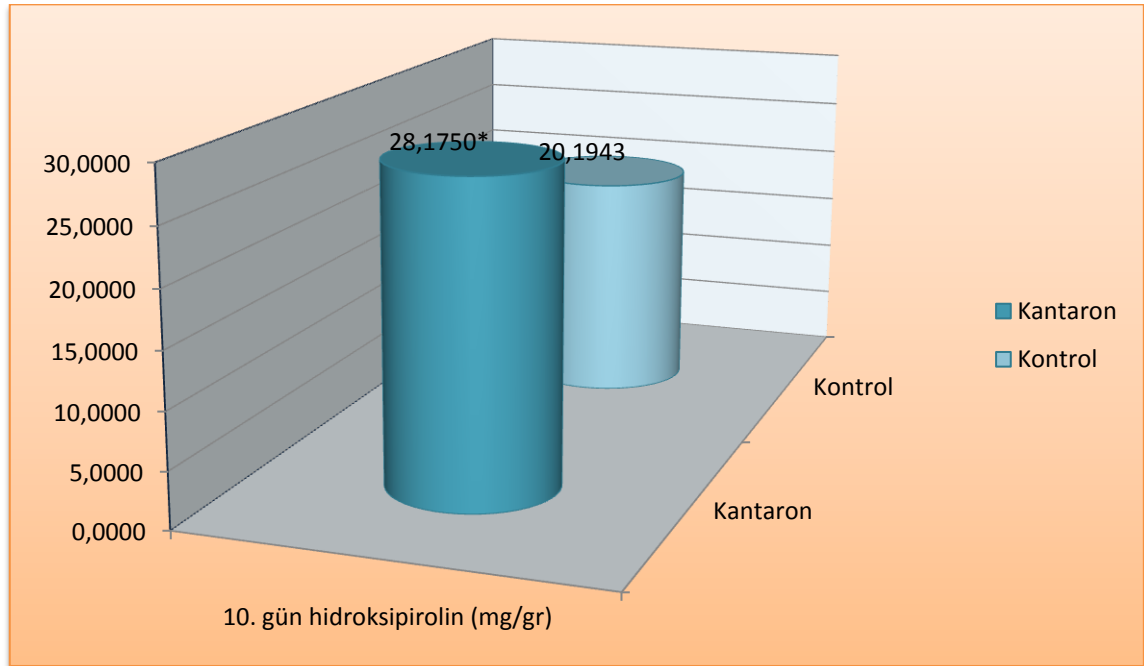
4.3.3. Biyokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizleri (10.Gün)

10. günde sakrifiye edilen gruplar içerisinde Mann-Whitney U testine göre hidrokspirolin miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0,001$). 10. gün hidrokspirolin miktarının kantaron uygulanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 49: 10. günde hidrokspirolinin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama değer
Kantaron 10. gün*	8	28.1750±1.24981
Kontrol 10. gün	7	20.1943±.82901
Toplam	15	24.4507±.4.24971

* Mann-Whitney U testine göre kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)



*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$)

Şekil 37: 10. günde hidrokspirolinin gruplardaki ortalama değerlerinin grafik üzerindeki görünümü.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ülkemiz coğrafi konumu, iklim özellikleri ve değişik ekolojik şartların oluşturduğu zengin bir bitkisel floraya sahiptir. Eski çağlardan beri çeşitli amaçlarla kullanılan bitkiler insan sağlığının iyileştirilmesinde de önemli bir yere sahiptir. İnsanlar bitkileri terapötik ve koruyucu amaçlar ile doğal kaynaklı olması nedeni ile güvenilir görmekte ve bitkisel ürünleri bu nedenle kullanmaktadır. Tıbbi önem taşıyan ve geleneksel olarak kullanılan bu bitkilerden biri de *Hypericum perforatum*'dur. Halk arasında yanık ve yaraların iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bu bitkinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (12, 126, 127). Literatürde *Hypericum perforatum*'un diyabet hastalığında, ağız mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Günümüzde çeşitli hastalıkların tanılarının konulması, patogenezinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi için yapılan araştırmalarda deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygındır. Hayvan modellerinin kullanım avantajları; anlamlı istatistiksel değerlendirme yapmaya izin verecek sayıda örnekte çalışılabilmesi, çalışmanın çok daha kısa sürede tamamlanabilmesi, çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için kontrollerin kullanılabilmesi şeklinde sıralanabilir (50). Diabetes Mellitus yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini azaltan kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki klinik problemlerden biri de yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesidir (4). Bozuk yaralara örnek teşkil etmesi bakımından diyabet hastalığı seçilmiş ve belirtilen avantajlarından dolayı çalışma deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda yeterli sayıda deney hayvanı temin edilebilmesi, yetiştirilme, barınma ve beslenmelerinin kolay, ucuz olması, diğer deneklere göre daha dayanıklı olmaları nedeniyle ratlar tercih edilmiştir.

Yara iyileşmesi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan hayvanın cinsiyeti tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar (128) çalışmalarında dişi rat kullanılırken; birçok araştırmacı da (129-131) erkek ratlar üzerinde çalışma yapmıştır. Çalışmamızda dişi ratların menstruel sikluslarına bağlı hormonal değişimlerin çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesi ile erkek ratlar kullanıldı.

Deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulması kimyasal ajanlarla (44-46), spontan olarak (47, 48), virüs aracılığıyla (49) veya genetik yöntemlerle (50)

yapılabilmektedir. Alloksan ve streptozotosin (STZ) diyabet oluşturmada kullanılan kimyasal ajanlardır. Alloksan ve streptozotosin selektif olarak pankreas β hücrelerinde hasar oluşturur ve insüline bağımlı diyabete neden olur (44, 45, 52). Streptozotosinin genetik olarak oluşturulan diyabete göre yara iyileşmesine daha az zarar verdiği ve erişkinlerdeki diyabeti daha iyi temsil ettiği bildirilmiştir (51). Çalışmamızda pankreasın β hücrelerini seçici ve geri dönüşümsüz bir şekilde tahrip eden ve toksisitesi alloksana göre daha az olduğu rapor edilen streptozotosin kullanılmıştır (50).

Deneysel diyabet oluşturmada kullanılan STZ dozu çeşitlilik göstermekle beraber ratlarda 50-100 mg/kg dozunda intravenöz veya intraperitoneal olarak uygulanabilir (50). Kemirgenlerde yaş ilerledikçe ilacın etkinliği azalmaktadır (132). Dozaj birbirini izleyen 5-6 gün boyunca çok kez ve ufak dozlar şeklinde (5mg/kg/gün) uygulanabilir, buna subdiyatojenik doz uygulaması denir (50). Yaptığımız ön çalışma neticesinde N-(Methylnitrosocarbamoyl)- α -D-glucosamine yapısındaki STZ'nin 60 mg/kg dozunda, intraperitoneal olarak, tek doz uygulanmasının ratları diyabetik yapmaya yettiği gözlemlendi. STZ enjekte edilen hayvanlardaki diyabet oluşumunu belirlemek için uygulamadan 72 saat sonra, kuyruk veninden alınan kan ile kan-glukoz düzeyleri saptandı. Mevcut araştırmalarda deneysel diyabet modeli için STZ kullanımı konusunda fikir birliği olmasına rağmen STZ'nin uygulama dozunda olduğu gibi kan şeker seviyesi konusunda da farklı görüşler mevcuttu. Kan glukoz düzeyleri 200 mg/dl 'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Bu kan glukoz düzeyi ve STZ dozu diyabetle ilgili yapılmış diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (133-135).

Yara iyileşme süreci histopatolojik olarak değerlendirilirken biyopsi alınacak günler konusunda farklı görüşler mevcuttur. Köşger ve arkadaşları (136) *Arnebia densiflora*'nın rat palatal mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelerken 4, 7, 14 ve 21. günlerde; Suragimath ve arkadaşları (128) eksizyonel palatal yara iyileşmesini değerlendirmek için 3, 7, 14 ve 21. günlerde biyopsi almışlardır. Durmaz ve arkadaşları (131) ise ratlarda dorsa-lateral bölgede oluşturdukları yaradan 7. ve 10. günde örnek almışlardır. Çalışmamızda yara iyileşmesini değerlendirmek için örnekler 3, 7 ve 10. günlerde alınmıştır. Bu günlerin seçiminde; inflamatuvar evrenin yaralanmadan hemen sonra başlayıp, 3-5 gün devam etmesi; kollajen üretiminin en yoğun 7. günde olması; yara iyileşmesinin hızlı olması nedeniyle 10. günden sonra yara yerini belirlemenin güç olması etkili olmuştur.

Hypericum perforatum'un yapısındaki biyolojik aktif bileşikler naftodiantron, floroglusinol, flavonoid, biflavon, fenilpropan ve proantosiyanidinler şeklinde sıralanabilir. Bu aktif bileşikler ayrı ayrı incelenmiş ve bitkiye antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral özellik kazandırdıkları rapor edilmiştir (6-10). Çalışmamızda bu maddelerin ayrı etkilerinden çok kantaronun geleneksel kullanımı araştırılmış olup, Süntar ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemle kantaron yağı hazırlanmıştır (12).

Eski çağlardan beri insan sağlığının iyileştirilmesinde önemli bir yer tutan kantaron otu, 2000 yıldan fazla süredir değerli bir bitkisel ilaç olarak kabul edilmektedir (5). Yapılan klinik deneyler sonucunda antidepresan aktivitesi kanıtlanan bitkinin dünyada yaygın bir kullanımı vardır (137, 138). Kanser, şeker hastalığı, kronik romatizma, mide ülseri, mide-bağırsak hastalıkları, diüretik, yatıştırıcı, karaciğer-safra rahatsızlıkları, sarılık, bronşit, diyare ve dizanterinin, yanı sıra boğaz enfeksiyonları, soğuk algınlıkları, kurt düşürücü, olarak da kullanılmakta olan bu bitkinin antiviral etkinliği kanıtlanmış ve AIDS tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (139, 140). Halk arasında yara iyileşmesi ve yanık tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan bitkinin yapısında bulunan amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddeler bitkiye antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral özellik kazandırmaktadır (6-10). Yapılan çalışmalarda *Hypericum perforatum*'un enflamasyon periyodunu kısalttığı, fibroblast göçünü hızlandırdığı, kollajen depolanmasını arttırdığı, daha iyi epitelizasyona neden olduğu in-vivo ve in-vitro deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (11, 12). Ancak diyabet hastalığında, yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Deneysel diyabet oluşturulan ratların dorsal bölgesinde eksizyonel yara oluşturan bir çalışmada, oral ve topikal kantaron uygulamanın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (34). Yaptığımız çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda, topikal olarak uygulanan *Hypericum perforatum* 3. ve 10. günlerde herhangi bir farklılık oluşturmasa bile 7. günde yara iyileşmesini hızlandırmıştır. Histopatolojik ve biyokimyasal sonuçlarla desteklenen bu sonuç literatür bilgileriyle de uyumludur.

Yaralanmanın erken döneminde, lokal vazodilatasyon, kan ve diğer sıvıların ekstravasküler boşluğa geçişi, lenfatik drenaj blokajı gibi çeşitli nedenlerle ağrı, lokal sıcaklık artışı, ödem, eritem, fonksiyon kaybı gibi iltihabın başlıca belirtileri meydana gelir (141). Nekroz, ülserasyon ve ödem yaptığımız çalışmada yara iyileşmesini değerlendirdiğimiz parametrelerdendi. Nikpour ve arkadaşları (142) sezeryan yapılmış kadın hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada insizyon hattına topikal uygulanan balın

çalışma grubunda ödemi azalttığını rapor etmişlerdir. Ozon uygulamanın yara iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada kolon anastomozu yapılan ratlarda ozon uygulanan grupta ödem ve nekrozun daha az olduğu tespit edilmiştir (143). Eghdampour ve arkadaşları (144) epizyotomi yapılan kadınlarda Aloe vera ve Calendula'nın ödemi azalttığını tespit etmişlerdir. Gupta ve arkadaşları (145) diyabetik ratlarda iskemik yaralar üzerine topikal fentanil uygulamışlar ve uygulamanın ödemi azalttığını bildirmişlerdir. Dungal ve arkadaşları (146) düşük doz lazer uygulamanın yara iyileşmesinde doku nekrozunu azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda topikal kantaron uygulamanın diyabetik ratlarda ödem üzerine bir etkisi olmadığını tespit ettik. 3. gün (**p=0.143**), 7. gün (**p=0.617**) ve 10. gün (**p=0.480**) kontrol grupları ve kantaron uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak 7. gün kantaron uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla nekroz (**p=0.016**) ve ülserasyon (**p=0.049**) miktarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik 3. gün ve 10. gün gruplar arasında ülserasyon ve nekroz bakımından anlamlı fark yoktu. 10. günde kantaron uygulanan grupta ülserasyon ve nekroz gözlenmedi.

Yara iyileşmesinde epitelin yenilenmesi ve tamiri önemli bir yer tutmaktadır. Epitelin major fonksiyonu vücut yüzeyi ve çevre arasında bariyer oluşturmaktır. Yaralanmanın ardından yara kenarındaki komşu hücrelerle bağlantı kopar. Durağan haldeki epitel hücreleri trombositler ve makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerin etkisiyle yara alanına doğru göç eden hücrelere dönüşür. Yara kenarı ve deri eklerindeki epidermal hücrelerin göçüyle epitel oluşumu başlamış olur (22). Rao ve arkadaşları (147) albino ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada H. perforatum ve Calendula bitkilerinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda H. perforatum ile tedavi edilen grupta epitelizasyon 15 günde tamamlanırken; Calendula kullanılan grupta bu süre 16.5 gün olmuştur. Lavagna ve arkadaşları (127) sezeryanla doğum yapmış 24 kadın hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Calendula ve Hypericum perforatum yağlarının bir arada kullanımının (30:70) etkisini araştırmışlardır. Yara yüzey alanında kontrol grubuna göre önemli bir azalma tespit etmişlerdir. Süntar ve arkadaşları (12) yara iyileşmesi üzerine yaptıkları in vivo çalışmada H. perforatum'un epitelizasyon üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Altıparmak ve arkadaşları (34) diyabetik ratlarda kantaronun deri yarası üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada epitelizasyon düzeyinin kantaron uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi

olduğunu rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada 3. gün epitelizasyon düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.519$). 7. günde elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.049$). Buna göre topikal olarak kantaron uygulanan gruptaki epitelizasyon düzeyi daha iyidir. 10. günde kantaron uygulanan grupta epitelizasyon tamamlanmıştı, kontrol grubunda ise epitelizasyon daha düşük düzeyde seyredildi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu ($p=0.205$). Elde ettiğimiz sonuçlar literatürde belirtilen kantaronun normal yara iyileşmesi üzerine etkileriyle uyumluydu; deneysel oluşturulmuş diyabette de topikal kantaron uygulamanın epitelizasyonu arttırdığını gösteriyordu.

Yara iyileşmesi oldukça karışık bir yapıya sahip olan; inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon gibi birbiriyle bağlantılı ve iç içe geçmiş evrelerden oluşan doku yaralanmasına karşı verilmiş bir yanıttır. İyileşmenin ilk basamağı olan inflamasyon dokuya mikrobiyal kontaminasyona karşı direnç kazandırır (148). İnflamasyon evresinin uzun sürmesi iyileşme sürecinde gecikmeye neden olur. Yara iyileşmesinin sorunsuz gerçekleşebilmesi için yara bölgesinde enfeksiyonun önlenmesi gerekir. İyileşme süresinin kısaltılması için antiinflamatuvar etki gereklidir (12). *Hypericum perforatum*'un anti-inflamatuvar etkinliğinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilmiş çalışmalar mevcuttur. Menegazzi ve arkadaşları (149) yaptıkları in vivo çalışmada *H. perforatum*'un metanol ekstresinin antiinflamatuvar etkinliğini rapor etmiştir. Hammer ve arkadaşları (150) psödohiperisin ve hiperforin birlikte kersetin ve amentoflavon gibi flavonoidlerin bitkinin aktif antiinflamatuvar bileşenleri olduğunu in vitro olarak kanıtlamıştır. *Hypericum* türleri hiperforin ve flavonoidler gibi aktif antibakteriyel bileşenleri sayesinde hızlı ve daha iyi bir yara iyileşmesine neden olur (151, 152). Flavonoidler, hücre hasarının önlenmesi ve lipid peroksidasyonunun engellenmesinde etkin antioksidan bileşiklerdir. Bu bileşikler hücre hasarının azalmasını ve kollajen fibrillerin canlılığının artmasına neden olur (153, 154). *H. perforatum* çaylarının sulu çözeltilerinin, gram-pozitif bakterilere, özellikle de metisiline dirençli *S. aureus* türlerine karşı antimikrobiyal olarak etkili olduğu bulunmuştur (118). Çalışmamızda kantaronun antiinflamatuvar etkisi hakkında fikir sahibi olabilmek için PNL ve MNL sayılarını değerlendirdik. Polimorfonükleer lökositler ve mononükleer lökositler inflamatuvar reaksiyonlarda canlı dokunun mikrobiyal kontaminasyona karşı savunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların varlığında bu hücrelerin sayısı artar ve hızla inflamasyon bölgesine göçerler. Elde ettiğimiz bulgular

kantaronun antiinflamuar etkinliğini ve inflamasyon süresini kısalttığını gösteriyordu. 3. ve 10. günlerde gruplar arasında PNL ve MNL hücre sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu. 7. günde kantaron uygulanan grupta PNL ve MNL sayılarının daha az olduğunu tespit ettik. PNL sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p=0.039**). Bu sonuçla kantaronun normal yaralarda olduğu gibi diyabette de antiinflamuar etki gösterdiğini tespit etmiş olduk.

Yara iyileşmesinin proliferasyon evresinde hücrel aktivite baskındır. Yeni kan damarlarının oluşumu bu evrede meydana gelmektedir. Anjiogenez veya neovaskülarizasyon olarak isimlendirilen bu olay endotel hücrelerinin organizasyonu ile meydana gelir. Endotel hücrelerin göçü ve proliferasyonu ile bu göçü uyarıcı kemotaktik faktörler yeni damar oluşumunu sağlar. Vaskular endotelyal büyüme faktörü anjiogenezi uyaran en önemli büyüme faktörüdür (28, 29). Diyabetli organizmada yara iyileşmesinin gecikmesi yeni kan damarı oluşumunun yetersiz olmasına bağlı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabette meydana gelen hipergliseminin vaskülarizasyon üzerine olumsuz etkileri olduğu ortaya konulmuştur (155). Kantaronun vaskülarizasyona etkisi üzerine görüş birliğine varılamamıştır. Castro ve arkadaşları (126) kantaron uyguladıkları grupta vaskülarizasyonun daha fazla olduğunu ve daha geniş çaplı kan damarı oluşumunun gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Schempp ve arkadaşları (119) yaptıkları çalışmalarda H. perforatum'un içeriğindeki etken maddelerden biri olan hiperforinin anjiogenez inhibitörü olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ratlara tümöral hücre enjeksiyonu yapıp ardından hiperforin uygulaması sonrası damar yoğunluklarına bakılmış ve anjiogenezin kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı gözlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarla hiperforinin apoptozu da indüklediği ve antitümöral bir etkiye sahip olduğu da desteklenmiştir (96). Süntar ve arkadaşları (12) ise yaptıkları çalışmada H. perforatum'un re-epitelizasyon, yeni damar oluşumu ve fibroblastların proliferasyonu üzerine bir etkisi olmadığını gözlemlemişlerdir. Kantaronun yara iyileşmesine olumlu etkisini fibroblast migrasyonu ve kollajen birikimini artırarak meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda topikal kantaron uygulamanın vaskülarizasyon üzerine bir etkisi olmadığını tespit ettik. 3. gün (**p=0.317**), 7. gün (**p=0.414**), 10. gün (**p=0.724**) gruplar arasında yeni damar oluşumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanılan subjektif ve objektif birçok yöntem vardır. Doku hidroksipirolin seviyesinin belirlenmesi kullanılan objektif biyokimyasal

bir yöntemdir (58). Bu yöntem yarada dayanıklılığın göstergesi olan kollajen döngüsünü izlemek amacıyla hidrokspirolin düzeyinin ölçülmesini esas alır. Sadece kollajende bulunan ve çalışmalarda kollajeni ayırt etmek için kullanılan aminoasitler, hidrokspirolin ve hidrokstilizindir. Hidrokspirolinin kollajende %14 ve elastinde %2 bulunmasından yola çıkılarak iyileşme süreci gözlenmek istenen çeşitli dokulardaki kollajen döngüsü, hidrokspirolin tayini yapılarak izlenebilmektedir (53). Diyabette yara iyileşmesi üzerine yapılan benzer çalışmalarda, yara iyileşmesinde önemli olaylardan biri olan kollajen sentezinin diyabetli organizmada yavaşladığı ve azaldığı görülmüştür. Bitar ve arkadaşları (156) diyabetli sıçanlarda PCR ile baktıkları tip-I ve tip-III kollajen sentezi takibinde, mRNA çevrimi düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca histolojik gözlemlerle diyabetli grupta kollajen liflerin daha seyrek olduğunu tespit etmişlerdir. Gottrup ve arkadaşları (157) deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda duodenum ve karın bölgesindeki mekanik dayanıklılığın kollajen içeriğinin az olması nedeniyle düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Sato ve arkadaşları (158) korneada yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada diyabetlilerde tip IV kollajen oluşumunun geciktiğini ve düzensiz olduğunu görmüşlerdir. Öztürk ve arkadaşları (112), tavuk embriyonik fibroblastları üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada kantaronun yara iyileşmesi üzerine etkisinin fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artış ile gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Castro ve arkadaşları (126) Wistar ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada deri üzerindeki yaraya Hypericum perforatum ve Arnica montana uygulamışlardır. Bu uygulamanın, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yeni doku oluşumuna pozitif etkisi olduğunu, oluşan kan damarı sayısının ve olgunlaşmış kollajen fiberlerin yüzdesinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda 3, 7 ve 10. gün kantaron uygulanan grupların hepsinde hidrokpirolin seviyesi kontrol gruplarından yüksekti. 3. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken (**p=0.563**); 7. gün (**p=0.001**) ve 10. gün (**p=0.001**) gruplarında hidrokspirolin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak histopatolojik inceleme parametrelerden olan fibroblast sayısı bu sonuçları desteklemiyordu. Fibroblast sayısı bakımından gruplar arasında 3. 7. ve 10. günlerde anlamlı bir farklılık yoktu. Biyokimyasal olarak hidrokspirolin tayininin objektif bir yöntem olmasından yola çıkarak topikal kantaron uygulamanın diyabetli organizmalarda görülen kollajen sentezindeki azalmanın önüne geçtiğini meydana gelen artışla yara iyileşmesinin olumlu yönde etkilendiğini söyleyebiliriz.

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonunun yetersizliği, veya dokuların insüline cevabının bozulmasıyla oluşan, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen; yavaş ilerleyen, kronik metabolik bir hastalıktır. Yara iyileşmesi sağlıklı kişilerde hızlı ve düzenli bir süreç olarak devam ederken; diyabet gibi sistemik hastalıkların varlığında sürecin bozulması veya gecikmesi söz konusudur. Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen bu hastalıkta, yara iyileşmesinde görülen problemler; hücrel infiltrasyonun, anjiyogenezin, granülasyon dokusunun, kollajen miktar ve organizasyonunun azalması ile enfeksiyöz komplikasyonların artışı şeklinde sıralanabilir (4). Diyabette görülebilen bu sorunların nedenleri tam olarak açıklanamamış olsa da temelde bu durumdan hiperglisemi sorumlu tutulmaktadır. Yüksek kan glukozunun hücre çoğalmasını ve kollajen yapımını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca büyüme faktörlerinin ve fibroblast çoğalmasının azalması, yara dokusu hücrelerinde apoptoz artışı, kemotaksis ve fagositozda görülen azalmayla enfeksiyon oluşumu gibi durumlar da hipergliseminin yara iyileşmesine olan olumsuz etkilerindedir (4). Arokiyaraj ve arkadaşları (159) yaptıkları çalışmada H. perforatum etil asetat özünün oral kullanımının, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda antihiperglisemik aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir. Husain ve arkadaşları (160) tip-2 diyabet üzerine yaptıkları bir hayvan çalışmasında, günlük 300 mg/kg dozda alınan oral H. perforatum'un, güçlü bir hipoglisemik madde olan glibenclamidenin günlük 10 mg/kg kullanımıyla aynı etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Can ve arkadaşları (161) H. perforatum'un kan glukoz seviyesine etkisini araştırdıkları çalışmada bitkinin antidiyabetik etkisi olduğunu ve bunu bitki içeriğinde bulunan flavonoidlerin sağladığını bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Kamalakkannan ve arkadaşları (162) oral olarak verilen flavonoidlerin STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda antihiperglisemik ve antioksidan etkilerinin olduğunu bulmuşlardır. Yara iyileşmesine cevap bakımından aynı ilacın oral ile topikal kullanımında farklı sonuçlar alınabildiğini görmek mümkündür (163). Kantaron yağının, diyabetli ratlarda ağız mukozasındaki yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisini gördüğümüz çalışmamızda, topikal uygulama yaptığımız için yara iyileşmesinde görülen olumlu etkinin literatürde bahsedildiği gibi sistemik olarak meydana gelen antihiperglisemik etkiden kaynaklı olduğunu söyleyebilmemiz için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda; topikal kantaron uygulamasının diabetik ratların oral mukozasında 7. ve 10. günlerde yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz bulguların klinikte diyabetik hastalarda kantaronun kullanımını konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hunt TK. Basic principles of wound healing. J Trauma 1990;30(12 Suppl):S122-8.
2. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am J Pathol 2003;162(1):303-12.
3. Yeşilot S. Diyabetik Ratlarda Aspirin Ve Nimesulid'in Diyabete Bağlı Doku Hasarı Üzerine Olan Etkileri. 2008, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 74 Sayfa, Isparta, (Doç. Dr. Mehmet Kaya Özer)
4. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Diabet Med 2006;23(6):594-608.
5. Saddıqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. J Ethnopharmacol 2010;131(3):511-21.
6. Berghöefer R, Höelzl J. Isolation of I^{3'}, II^{8''}-biapigenin (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. Planta Med 1989;55:91.
7. Maisenbacher P, Kovar KA. Adhyperforin: A Homologue of Hyperforin from *Hypericum perforatum*. Planta Med 1992;58(3):291-3.
8. Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85(14):5230-4.
9. Weber ND, Murray BK, North JA, Wood SG. The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1994;5:83-90.
10. Lavie G, Mazur Y, Lavie D, Meruelo D. The chemical and biological properties of hypericin--a compound with a broad spectrum of biological activities. Med Res Rev 1995;15(2):111-9.

11. Yesilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, et al. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *J Ethnopharmacol* 1995;46(3):133-52.
12. Sutar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* 2010;127(2):468-77.
13. Kurt N. Akut Ve Kronik Yara Bakımı. Kurt N. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
14. Hassi J. Frostbite, a common cold injury: challenges in treatment and prevention. *Int J Circumpolar Health* 2000;59(2):90-1.
15. Aktaş Ş. Kronik Yarada Lokal Faktörler Ve Yardımcı Tedaviler. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):217-22.
16. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992;172(8):305-12.
17. Siervo S. *Suturing Techniques In Oral Surgery*, 1st Ed. Milano: Quintessence Publishing, 2001: p.11-66.
18. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009;37(5):1528-42.
19. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993;11(4):629-40.
20. Grinnell F, Billingham RE, Burgess L. Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1981;76(3):181-9.
21. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001;12(6):303-13.
22. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341(10):738-46.
23. Bozkırlı FBA. Rat İskemik Yara Modelinde Topikal Clinoptilolite Zeolit Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. 2012, Gazi

Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, 111 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Osman Latifoğlu).

24. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 1972;51(8):2009-23.
25. Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE. Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms. *J Leukoc Biol* 1999;66(6):889-900.
26. Falanga V. Growth factors and wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19(8):711-4.
27. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25(1):9-18.
28. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS* 1997;79:233-69.
29. Senger DR, Claffey KP, Benes JE, Perruzzi CA, Sergiou AP, Detmar M. Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(25):13612-7.
30. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152(6):1445-52.
31. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
32. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 2004;9:283-9.
33. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):26S-38S.

34. Altıparmak M. Diabetik Ratlarda Kantaronun Deri Yarası Üzerine Etkisi. 2012, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, 69 Sayfa, Kayseri, (Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu).
35. Köklü AHK, Çankal DAU. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler İçerisinde Beslenmenin Yeri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2013;Supplement: 7:135-41.
36. Quinn L. Mechanisms in the development of type 2 diabetes mellitus. J Cardiovasc Nurs 2002;16(2):1-16.
37. Fahey TJ, 3rd, Sady A, Jones WG, 2nd, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. J Surg Res 1991;50(4):308-13.
38. Komesu MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. Pathophysiology 2004;11(2):63-67.
39. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. Nurs Stand 2001;15(38):39-45.
40. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract 2005;67(1):3-21.
41. Spanheimer RG. Direct inhibition of collagen production in vitro by diabetic rat serum. Metabolism 1988;37(5):479-85.
42. Grotendorst GR, Martin GR, Pencev D, Sodek J, Harvey AK. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. J Clin Invest 1985;76(6):2323-9.
43. Seifter E, Rettura G, Padawer J, Stratford F, Kambosos D, Levenson SM. Impaired wound healing in streptozotocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. Ann Surg 1981;194(1):42-50.
44. Alarcon-Aguilar FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, Gonzalez-Paredes B, Contreras CC, Roman-Ramos R. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. J Ethnopharmacol 2000;69(3):207-15.

45. Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG. Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. *J Physiol* 1944;103(2):233-43.
46. Pushparaj P, Tan CH, Tan BK. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000;72(1-2):69-76.
47. Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, Kloting I, Sundler F, Ahren B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the Chinese hamster. *Regul Pept* 1999;82(1-3):71-9.
48. Chang AY, Perry CS. Acid glycohydrolase in Chinese hamster with spontaneous diabetes. IV. Diabetes- and line-dependent variation in plasma enzyme activity. *Diabetologia* 1978;15(5):423-9.
49. Ejrnaes M, von Herrath MG, Christen U. Cure of chronic viral infection and virus-induced type 1 diabetes by neutralizing antibodies. *Clin Dev Immunol* 2006;13(1):67-77.
50. İrer SV, Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004;2(3):127-36.
51. Bergmann I, Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Ann Chem* 1963;35:1961-65.
52. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001;50(6):537-46.
53. Durmaz CE. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulmuş Yara Yeri Üzerine Standart Heparin (Heparin Sodyum) Ve Düşük Moleküllü Heparinin (Enoksaparin) Etkilerinin Histolojik Ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. 2009, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 78 Sayfa, Ankara, (Doç. Diş Tıp. Kd. Alb. Necdet Doğan).
54. Cameron AE, Gray RC, Talbot RW, Wyatt AP. Abdominal wound closure: a trial of Prolene and Dexon. *Br J Surg* 1980;67(7):487-8.

55. Braugher JM, Hall ED. "High-dose" methylprednisolone and CNS injury. *J Neurosurg* 1986;64(6):985-6.
56. Myers MB, Cherry G. Blood supply of healing wounds: functional and angiographic. *Arch Surg* 1971;102(1):49-52.
57. Oral B. Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Enoksaparin) Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik Ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi. 2009, 102 Sayfagülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Doç. Diş Tıp. Kd. Alb. Necdet Doğan).
58. Woessner JF, Jr. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys* 1961;93:440-7.
59. Braund R, Hook SM, Greenhill N, Medlicott NJ. Distribution of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) within model excisional wounds following topical application. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(2):193-200.
60. Chen JD, Lapiere JC, Sauder DN, Peavey C, Woodley DT. Interleukin-1 alpha stimulates keratinocyte migration through an epidermal growth factor/transforming growth factor-alpha-independent pathway. *J Invest Dermatol* 1995;104(5):729-33.
61. Lin F, Baldessari F, Gyenge CC, Sato T, Chambers RD, Santiago JG, et al. Lymphocyte electrotaxis in vitro and in vivo. *J Immunol* 2008;181(4):2465-71.
62. Sosa IJ, Reyes O, Kuffler DP. Elimination of a pressure ulcer with electrical stimulation--a case study. *P R Health Sci J* 2008;27(2):175-9.
63. Goldman R, Pollack S. Electric fields and proliferation in a chronic wound model. *Bioelectromagnetics* 1996;17(6):450-7.
64. Alvarez OM, Mertz PM, Smerbeck RV, Eaglstein WH. The healing of superficial skin wounds is stimulated by external electrical current. *J Invest Dermatol* 1983;81(2):144-8.

65. İşçimen A, Küçüktaş M. Wound Healing and Hyperbaric Oxygen Treatment. *J Turk Acad Dermatol* 2008;2(3):82301r.
66. Beauvoit B, Kitai T, Chance B. Contribution of the mitochondrial compartment to the optical properties of the rat liver: A theoretical and practical approach. *Biophys J* 1994;67:2501.
67. Beauvoit B, Evans SM, Jenkins T. Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem* 1995;226:167.
68. Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation: A review. *J Clin Periodontol* 1996;23:492.
69. Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. *Burns* 2007;33(6):713-8.
70. Crockett SL, Wenzig EM, Kunert O, Bauer R. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. *Phytochem Lett* 2008;1(1):37-43.
71. Devi RS, Narayan S, Vani G, Shyamala Devi CS. Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chem Biol Interact* 2007;167(1):71-83.
72. Sumitra M, Manikandan P, Suguna L. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(3):566-73.
73. Kumara Swamy HM, Krishna V, Shankarmurthy K, Abdul Rahiman B, Mankani KL, Mahadevan KM, et al. Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of *Embelia ribes* Burm. *J Ethnopharmacol* 2007;109(3):529-34.
74. Ozgen U, Ikbal M, Hacimuftuoglu A, Houghton PJ, Gocer F, Dogan H, et al. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots. *J Ethnopharmacol* 2006;104(1-2):100-3.
75. Curtis JD, Levsten NR. Internal secretory structure in hypericu, *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum balearicum* L. *New Phytology* 1990;114:571-80.

76. Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh University Press 1967;2:355-401.
77. Kaçar O, Azkan N. Bursa'da Doğal Florada Bulunan Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarında Farklı Yüksekliklerin Hiperisin Oranı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. *UludağÜnivZirFakDerg* 2005;19(1):77-89.
78. Walker L, Sirvent T, Gibson G, Vance N. Regional Differences in Hypericin and Pseudohypericin Concentrations and Five Morphological Traits Among *Hypericum perforatum* Plants in the Northwestern United States. *Canadian Journal of Botany* 2001;79(10):1248-51.
79. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Baser KHC. Flora of Turkey and the east aegean island. *Edinburg University Pres* 2000;Supplement 2:71-72.
80. Redvers A, Laugharne R, Kanagaratnam G, Srinivasan G. Howmany patients self-medicate with St John's wort? . *Psychiatr Bull* 2001;25:254-56.
81. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL); 2011.
82. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:129-34.
83. Schey KL, Patat S, Chignell CF, Datillo M, Wang RH, Roberts JE. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Photochem Photobiol* 2000;72(2):200-3.
84. Yetkin G. Türkiye'de Satılan Ticari Kantaron Yağı Üzerinde Fitoterapötik Yönden Araştırmalar. 2008, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 92 Sayfa, Ankara, (Doç. Dr. İlkey Orhan).
85. Cellarova E, Daxnerova Z, Kimakova K, Haluskova J. The variability of the hypericin content in the regenerants of *Hypericum perforatum*. *Acta Biotechnologica* 1994;14:267-74.

86. Brantner A, Kartnig T, Quehenberger F. Vergleichende phytochemische untersuchungen an *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz. *Scientia Pharmaceutica* 1994;62:261-76.
87. Haeberlain H, Tschiersch KP, Stock S, Hoelzl J. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): Part I. Identification of an additional naphthodianthrone. *Pharmazeutische Zeitung Wissenschaft* 1992;137:169-74.
88. Niesel S, Schilcher H. Vergleich der Freisetzung von Hypericin und Pseudohypericin in Abhängigkeit verschiedener Extraktionsbedingungen. *Archiv der Pharmazie* 1990;323:755.
89. Falk H, Schmitzberger W. On the nature of "soluble" hypericin in *Hypericum* species. *Monatshefte für Chemie* 1992;123:731-39.
90. Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, Nakano H, Suzuki K, Tamaoki T. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989;165:207-12.
91. Lavie G, Meruelo D, Aroyo K, Mandel M. Inhibition of the CD8+ T cell-mediated cytotoxicity reaction by hypericin: potential for treatment of T cell-mediated diseases. *Int Immunol* 2000;12(4):479-86.
92. Vandenbogaerde AL, Kamuhabwa A, Delaey E, Himpens BE, Merlevede WJ, de Witte PA. Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. *J Photochem Photobiol B* 1998;45(2-3):87-94.
93. Brondz I, Greibrokk T, Groth P, Aasen A. The absolute configuration of hyperforin, an antibiotic from *Hypericum perforatum* L., based on the crystal structure determination of its parabromobenzoate ester. *Acta Chem Scand* 1983;37:263-65.
94. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci* 1998;63(6):499-510.

95. Chatterjee SS, Biber A, Weibezahn C. Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:S11-9.
96. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 2002;21(8):1242-50.
97. Verotta L, Appendino G, Bombardelli E, Brun R. In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure-activity study. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(6):1544-8.
98. Morales MA, Lozoya X. Calcium-antagonist effects of quercetin on aortic smooth muscle. *Planta Med* 1994; 60:313-17.
99. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1994.;7:54-56.
100. Sparenberg BL, Demisch J, Holzl J. Untersuchungen über die antidepressiven Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharm Ztg Wiss* 1993;138:239-54.
101. Berghöefer R, Höelzl J. Biflavonoids in *Hypericum perforatum*: Part 1. Isolation of I3',II8"-biapigenin. *Planta Med* 1987;53:216-17.
102. Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Flavonoids from the aerial parts of *Hypericum perforatum*. *Chemistry of Natural Compounds* 2007;43(5):620-21.
103. Kim HK, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim. HP. Amentoflavone, a plant biflavone: anewpotential anti-inflammatory agent. *Archives of Pharmacal Research* 1998;21:406-10.
104. Nielsen M, Frokjaer S, Braestrup C. High affinity of the naturally-occurring biflavonoid, amentoflavone, to brain benzodiazepine receptors in vitro. *Biochemical Pharmacology* 1988;37:3285-87.
105. Baureithel KH, Buter KB, Engesser A, Burkard W, Schaffner W. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1997;72:153-57.

106. Chatterjee SS, Noldner M, Koch E, Erdelmeier C. Antidepressant activity of hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998;31 Suppl 1:7-15.
107. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991;30:3875-83.
108. Radusiene J, Judzentiene A, Bernotiene G. Essential oil composition and variability of *Hypericum perforatum* L. growing in Lithuania. *Biochemical Systematics and Ecology* 2005(33):113-24.
109. Nielsen H, Arends P. Structure of the xanthone lignoid kielcorin. *Phytochemistry* 1978;17:2040-41.
110. Rücker G, Manns D, Hartmann R, Bonsels U. A C50-hydroperoxide from *Hypericum perforatum*. *Archiv der Pharmazie* 1995;328:725-30.
111. Wirz A, Simmen U, Heilmann JC, Alis I, B Meier B, Sticher O. Bisanthraquinone glycosides of *Hypericum perforatum* with binding inhibition to CRH-1 receptors. *Phytochemistry* 2000;55:941-47.
112. Ozturk N, Korkmaz S, Ozturk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2007;111(1):33-9.
113. Brondz I, Greibrokk T, Groth PA, Aasen J. The relative stereochemistry of hyperforin - an antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Letters* 1982;23:1299-300.
114. Grauds C. St. John's Wort for depression. *Pharmacy Times* 1997;63:40.
115. Keles O, Seyyal AK, Bakirel T, Alpınar K. Screening of some Turkish plants for antibacterial activity. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2001;25:559-65.
116. Tolkunova NN, Cheuva EN, Bidyuk A. Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost* 2002;8:70-71.

117. Gurevich AI, Dobrynin VN, Kolosov MN, Popravko SA, Riabova ID. [Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum* L]. *Antibiotiki* 1971;16(6):510-3.
118. Bystrov NS, Dobrynin VN, Kolosov MN, Chernov BK, Chervin, II. [Structure of the chromophoric part of hyperforin]. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1975;225(6):1327-8.
119. Schempp CM, Kiss J, Kirkin V, Averbek M, Simon-Haarhaus B, Kremer B, et al. Hyperforin acts as an angiogenesis inhibitor. *Planta Med* 2005;71(11):999-1004.
120. Muller WE, Singer A, Wonnemann M. Hyperforin--antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:S98-102.
121. Eckert GP, Muller WE. Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:S22-5.
122. Panossian AG, Gabrielian E, Manvelian V, Jurcic K, Wagner H. Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B(4) and Interleukin-1alpha production, and activation of nitric oxide formation. *Phytomedicine* 1996;3(1):19-28.
123. Hölzl J, Demisch L, Gollnik B. Investigation about antidepressive and moodchanging effects of *Hypericum perforatum*. *Planta Med* 1989;55:643.
124. Kitanov GM, Blinova KF. Modern state of the chemical study of species of the genus *Hypericum*. *Chemistry of Natural Compounds* 1987;23:151-66.
125. Oda Y, Kagami H, Ueda M. Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(1):73-80.
126. Castro FC, Magre A, Cherpinski R, Zelante PM, Neves LM, Esquisatto MA, et al. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. *Homeopathy* 2012;101(3):147-53.

127. 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. *Farmaco* 2001;56(5-7):451-3.
128. Suragimath G, Krishnaprasad KR, Moogla S, Sridhara SU, Raju S. Effect of carbonated drink on excisional palatal wound healing: a study on Wistar rats. *Indian J Dent Res* 2010;21(3):330-3.
129. Firat ET, Dag A, Gunay A, Kaya B, Karadede MI, Ersoz Kanay B, et al. The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. *J Oral Pathol Med* 2014;43(2):103-10.
130. Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg* 2011;9(1):9-16.
131. Durmaz CE, Ozkan A, Senel B, Uyar HA. Comparison of effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on skin wound healing of rats. *Acta Cir Bras* 2012;27(9):639-44.
132. Bell RH, Hye RJ. Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. *Journal of surgical Research* 1983;35:433-60.
133. Socarras TO, Vasconcelos AC, Campos PP, Pereira NB, Souza JP, Andrade SP. Foreign body response to subcutaneous implants in diabetic rats. *PLoS One* 2014;9(11):e110945.
134. Li T, Hu J, Du S, Chen Y, Wang S, Wu Q. ERK1/2/COX-2/PGE2 signaling pathway mediates GPR91-dependent VEGF release in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Vis* 2014;20:1109-21.
135. Eleazu CO, Eleazu KC, Ironkwe A, Iroaganachi MA. Effect of Livingstone Potato (*Plectranthus esculentus* N.E.Br) on Diabetes and Its Complications in Streptozotocin Induced Diabetes in Rats. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):366-74.

136. Kosger HH, Ozturk M, Sokmen A, Bulut E, Ay S. Wound healing effects of arnebia densiflora root extracts on rat palatal mucosa. *Eur J Dent* 2009;3(2):96-9.
137. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313(7052):253-8.
138. De Smet PA, Nolen WA. St John's wort as an antidepressant. *BMJ* 1996;313(7052):241-2.
139. Couldwell WT, Gopalakrishna R, Hinton DR, He S, Weiss MH, Law RE, et al. Hypericin: a potential antiglioma therapy. *Neurosurgery* 1994;35(4):705-9; discussion 09-10.
140. Ekren S, Sönmez Ç, Bayram E. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Klonlarında Bazı Tarımsal ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi. *Tarım Bilimleri Dergisi* 2010;16:225-34.
141. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(9):945-52.
142. Nikpour M, Shirvani MA, Azadbakht M, Zanjani R, Mousavi E. The effect of honey gel on abdominal wound healing in cesarean section: a triple blind randomized clinical trial. *Oman Med J* 2014;29(4):255-9.
143. Erginel B, Erginel T, Aksoy B, Dokucu AI. Effect of Ozone Therapy (OT) on Healing of Colonic Anastomosis in a Rat Model of Peritonitis. *Balkan Med J* 2014;31(3):249-53.
144. Eghdampour F, Jahdie F, Kheyrkhah M, Taghizadeh M, Naghizadeh S, Hagani H. The Impact of Aloe vera and Calendula on Perineal Healing after Episiotomy in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. *J Caring Sci* 2013;2(4):279-86.

145. Gupta M, Poonawala T, Farooqui M, Ericson ME, Gupta K. Topical fentanyl stimulates healing of ischemic wounds in diabetic rats. *J Diabetes* 2014.
146. Dungal P, Hartinger J, Chaudary S, Slezak P, Hofmann A, Hausner T, et al. Low level light therapy by LED of different wavelength induces angiogenesis and improves ischemic wound healing. *Lasers Surg Med* 2014.
147. Rao SG, Udupa AL, Rao G, Rao PGM, Kulkarni DR. Wound healing activity of *Calendula officinalis* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia* 1991;62:508-10.
148. Kondo T. Timing of skin wounds. *Leg Med (Tokyo)* 2007;9(2):109-14.
149. Menegazzi M, Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Genovese T, Crisafulli C, et al. *Hypericum perforatum* attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free Radic Biol Med* 2006;40(5):740-53.
150. Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, et al. Inhibition of prostaglandin E(2) production by anti-inflammatory *hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *J Agric Food Chem* 2007;55(18):7323-31.
151. Herrera RM, Nrez M, Marfin-Herrera DA, Lopez-Garcia R, Rabanal RM. Antimicrobial activity of extracts from plants endemic to the Canary Islands. *Phytotherapy Research* 1996;10:364-66.
152. Cecchini C, Cresci A, Coman MM, Ricciutelli M, Sagratini G, Vittori S, et al. Antimicrobial activity of seven *hypericum* entities from central Italy. *Planta Med* 2007;73(6):564-6.
153. Getie M, Gebre-Mariam T, Rietz R, Neubert RH. Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonea viscosa* (Sapindaceae). *Pharmazie* 2002;57(5):320-2.
154. Shetty S, Udupa S, Udupa L. Evaluation of Antioxidant and Wound Healing Effects of Alcoholic and Aqueous Extract of *Ocimum sanctum* Linn in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5(1):95-101.

155. Teixeira AS, Andrade SP. Glucose-induced inhibition of angiogenesis in the rat sponge granuloma is prevented by aminoguanidine. *Life Sci* 1999;64:655-62.
156. Bitar MS, Farook T, Wahid S, Francis IM. Glucocorticoid-dependent impairment of wound healing in experimental diabetes: amelioration by adrenalectomy and RU 486. *J Surg Res* 1999;82(2):234-43.
157. Gottrup F, Andreassen TT. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum: the influence of experimental diabetes. *J Surg Res* 1981;31(1):61-8.
158. Sato N, Nakamura M, Chikama T, Nishida T. Abnormal deposition of laminin and type IV collagen at corneal epithelial basement membrane during wound healing in diabetic rats. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(5):343-7.
159. Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011;1(5):386-90.
160. Husain GM, Singh PN, Kumar V. Beneficial effects of a standardized *Hypericum perforatum* extract in rats with experimentally induced hyperglycemia. *Drug Discov Ther* 2009;3(5):215-20.
161. Can OD, Ozturk Y, Ozturk N, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, et al. Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia* 2011;82(4):576-84.
162. Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(1):97-103.
163. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen* 1999;7(5):362-74.

ÖZGEÇMİŞ

17.06.1985'te Sivas'ta doğdum. İlkokulu Lütü Fikret Tuncel İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Behrampaşa Ortaokulu'nda, liseyi Selçuk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yüksek öğrenime başladım. 2010 yılında aynı fakültenen mezun oldum. 2011 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Aynı yıl içerisinde Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Evliyim.