



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HYPERICUM PERFORATUM L. BİTKİSİNDEN ELDE EDİLEN KANTARON
YAĞININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
İNCELENMESİ

DİLA ÇELİKKOL

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SİVAS

2015

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HYPERICUM PERFORATUM L. BİTKİSİNDEN ELDE EDİLEN KANTARON
YAĞININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
İNCELENMESİ

DİLA ÇELİKKOL

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN HÜSEYİN KÖŞGER

SİVAS

2015

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Doç. Dr. Nihat AKBULUT

Üye (Danışman) Doç. Dr. H. Hüseyin KÖŞGER

Üye Doç. Dr. Doç. Dr. A. İlker ÖZEÇ

Üye Yrd. Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR

Üye Yrd. Doç. Dr. O. Ufuk TAŞDEMİR

ONAY

Bu tez çalışması, 18.09.2015 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

HYPERICUM PERFORATUM L. BITKİSİNDEN ELDE EDİLEN KANTARON YAĞININ YARA İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Dila ÇELİKKOL

Doktora Tezi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Hasan Hüseyin KÖŞGER

2015, 73 sayfa

Dokuların fiziksel bütünlüğünün bozulması sonrası organizmanın verdiği lokal ve sistemik yanıtı yara iyileşmesi denir. İnsan hayatında en karmaşık fizyolojik süreçlerden biri olan yara iyileşmesi hakkında yapılan araştırmalar sonucunda yeni bilgilere ulaşılmaktadır.

Hypericaceae familyasına ait olan *Hypericum perforatum L.* bitkisinin kurutulmuş ve taze çiçekli dalları geleneksel tedavide pek çok hastalığın tedavisinde çeşitli şekillerde kullanılmaktadır.

Ülkemizde geniş bir alanda yayılış gösteren *H. perforatum* bitkisi halk arasında soğuk algınlığında, bronşial ve ürogenital sistem yangılarında, safra rahatsızlıkları ve mesane irritasyonlarında, nevralji, migren ağrılarında, yatıştırıcı olarak, siyatik ve çeşitli ülserde, diyabette, dispepsinin tedavisinde, antispazmodik, diüretik, kurt düşürücü antimalaryal, topikal olarak ise yara iyileştirici ve antiseptik amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada; Türkiye’de yaygın olarak bulunan *Hypericum perforatum L.* bitkisinin kurutulmuş çiçek ve yapraklarından zeytinyağında bekletilerek elde edilen ekstrenin ratlarda deneysel olarak oluşturulan yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik ve immunohistokimyasal

(ELISA) yöntemlerle incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Çalışmada 32 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanılarak 8'erli 4 grup oluşturulmuştur. Bütün gruplarda ratların sırt bölgesinde 6mm çapında 2 defekt oluşturulmuştur. Bu defektlerden sağdakine *H. perforatum* bitkisinden elde edilen kantaron yağı topikal olarak uygulanmış, soldaki defektlere hiçbir uygulama yapılmamıştır. Gruplar sırasıyla 4., 7., 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilmiştir. Deney sonrasında kantaron yağının yara iyileşmesine olan etkisi değerlendirilmiştir.

Histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre; FGF, VEGF ve EGF gibi yara iyileşmesini etkileyen parametrelerde anlamlı bir şekilde artış görülmesine rağmen epitelizasyon derecesi, PMNL infiltrasyonu, makrofaj miktarı bakımından anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca yara yüzey alanı kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde uygulanmayan gruplara nazaran 4. ve 7. günlerde anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Hypericum perforatum L.*, kantaron yağı, yara iyileşmesi

ABSTRACT

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF CENTAURY OIL THAT IS DERIVED FROM *HYPERICUM PERFORATUM L.* ON WOUND HEALING

Dila ÇELİKKOL

Doctorate Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Hasan Hüseyin KÖŞGER

2015, 73 pages

Wound healing refers to local and systemic response of a tissue of an organism which is given after the deterioration of its physical integrity. Although wound healing is one of the most complex physiological processes of human life and less than fully understood by scientists and clinicians, rapid progress leads to new information in this field.

The dried and fresh flowering branches of *H. perforatum L.* plants belonging to the family *Hypericaceae* are used in various ways in the conventional therapy for the treatment of many diseases.

Showing a wide distribution in our country, *H. perforatum* plants are widely used among people to treat cold, for antiphlogistic purposes in bronchial and urogenital tract inflammation, for biliary disease and bladder irritation, neuralgia, the migraine pain, as sedative, for sciatica, and various ulcers, diyabetes, in dyspepsia treatment, as antispasmodic, diuretic, emanagog, antimalarial, and as worm reducer internally, as antiseptic and to treat wounds externally.

In this study, it's intended to investigate the changes in wound healing, after plant oil obtained from *H. perforatum L.* which is commonly found in Turkey, by waiting the plant in the olive oil, is applied topically on wounds which are created experimentally on rats are assessed by histopathological and immunohistochemical methods (ELISA) and to help the development of new agents that could contribute to wound healing.

In this study, using a total of 32 Wistar male rats four groups were created consisting 8 rats each. In all groups, on the back area of the rats, both at the right and the

left of the midline, defects were created in 6 millimeters in diameter. Oil derived from *H. perforatum L.* plants is topically applied to the defects on the right, and no application was performed to the defect on the left. Groups were sacrificed on days 4th, 7th, 14th and 21st. The effect of the centaury oil on wound healing was evaluated after experiment.

According to the histopathological and immunohistochemical evaluation; although the parameters that affect the wound healing such as FGF, VEGF and EGF, are observed to increase significantly; there is no significant difference at the extent of epithelialization, PMNL infiltration, and the amount of macrophages. Also wound surface areas of centaury oil applied soft tissue defects compared to the untreated groups are found significant in the 4th and 7th days.

Key Words: Hypericum perforatum L., centaury oil, wound healing

TEŞEKKÜR

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-149 No'lu proje olarak desteklenmiştir. Maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen ve beni yönlendiren danışmanım Sayın Doç. Dr. Hasan Hüseyin KÖŞGER'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Nevin TUZCU ve Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya teşekkür ederim.

Kantaron yağının toplanması ve hazırlanmasındaki desteğinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ceylan HEPOKUR'a teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesine katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim ve tez sürecim boyunca her daim manevi desteğini hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Ufuk TAŞDEMİR'e teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dt. Esra ALTUNSOY'a, Dt. Ezgi AYDIN'a, Dt. Tuğçe ÇEVİK'e ve Dt. Gül FİKİRLİ'ye teşekkür ederim.

Her konuda sabırla yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim ve benim bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
SİMGELER DİZİNİ	xvii
KISALTMALAR DİZİNİ	xviii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Yara.....	3
2.2 Yara İyileşmesi.....	3
2.2.1 İnflamatuar Faz.....	3
2.2.2 Proliferasyon Fazı.....	5
2.2.3 Yeniden Şekillenme Fazı.....	7
2.3 Yara İyileşmesi Tipleri.....	8
2.3.1 Primer Yara İyileşmesi.....	8
2.3.2 Sekonder Yara İyileşmesi.....	9
2.3.3 Tersiyer Yara İyileşmesi.....	9
2.4 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	10
2.4.1 Lokal Faktörler.....	10
2.4.1.1 Uygulanan Cerrahi Teknik.....	10
2.4.1.2 Doku İskemisi.....	10
2.4.1.3 Yaralı Bölgedeki KanAkımı-Oksijenizasyon.....	10
2.4.1.4 Enfeksiyon.....	11
2.4.1.5 Topikal Steroid.....	12
2.4.1.6 Yara Yerinde Hematom Gelişimi ve Artmış Doku Basıncı... ..	11
2.4.1.7 Yabancı Cisim Varlığı.....	11
2.4.1.8 Basınçlı Pansuman, Örtü ve Sargılar.....	11

2.4.2 Sistemik Faktörler.....	12
2.4.2.1 Malnütrisyon.....	12
2.4.2.2 Kemoterapi ve Radyoterapi.....	12
2.4.2.3 Yaş.....	12
2.4.2.4 Cinsiyet ve Menapoz.....	13
2.4.2.5 Kronik Hastalıklar.....	13
2.4.2.6 İlaçlar.....	13
2.4.2.7 Sigara.....	13
2.4.2.8 Endokrin Hastalıklar.....	13
2.5 Yara Bakımı.....	14
2.5.1 Debridman.....	14
2.5.2 Hiperbarik Oksijen Tedavisi.....	14
2.5.3 Antimikrobiyal Ajanlar.....	15
2.5.3.1 Dezenfektanlar.....	15
2.5.3.2 Topikal Antiseptikler.....	15
2.5.3.3 Topikal ve Sistemik Olarak Kullanılan Antibiyotikler.....	15
2.5.4 Büyüme Faktörleri.....	16
2.5.4.1 FGF.....	16
2.5.4.2 EGF.....	17
2.5.4.3 VEGF.....	18
2.5.5 Diğer Ürünler.....	18
2.6 <i>Hypericum Perforatum L.</i>	19
2.6.1 <i>Hypericum Perforatum L.</i> 'nin Aktif Bileşikleri.....	22
2.6.1.1 Flaroglusinoller.....	22
2.6.1.2 Naftodiantronlar.....	23
2.6.1.3 Flavonol Glikozitler.....	24
2.6.1.4 Ksantonlar.....	24
2.6.1.5 Diğer Bileşikler.....	25

3 MATERYAL METOT	26
3.1 Çalışma Gruplarının Tanımlanması.....	26
3.2 Cerrahi Teknik.....	27
3.3 <i>H. Perforatum L.</i> bitkisinden Kantaron Yağının Hazırlanması ve Uygulanma Şekli.....	30
3.4 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması.....	31
3.5 Değerlendirme Yöntemleri.....	31
3.5.1 Histopatolojik Yöntem.....	31
3.5.2 İmmunohistokimyasal (ELISA)Yöntem.....	32
3.5.3 Yara Yüzey Alanının Değerlendirilmesi.....	34
3.6 İstatistiksel Yöntem.....	35
4 BULGULAR	36
4.1 Klinik Bulgular.....	36
4.2 Histopatolojik Bulgular.....	36
4.2.1 Ödem Mevcudiyetinin Değerlendirilmesi.....	41
4.2.2 PMNL İnfiltrasyonunun Değerlendirilmesi.....	42
4.2.3 Hiperemi Mevcudiyetinin Değerlendirilmesi.....	43
4.2.4 Makrofaj Miktarının Değerlendirilmesi.....	44
4.2.5 Fibroblast Miktarının Değerlendirilmesi.....	45
4.2.6 Epitelizasyon Derecesinin Değerlendirilmesi.....	46
4.3 İmmunohistokimyasal (ELISA) Bulgular	47
4.3.1 FGF Miktarının Değerlendirilmesi.....	47
4.3.2 VEGF Miktarının Değerlendirilmesi.....	47
4.3.3 EGF Miktarının Değerlendirilmesi.....	48
4.3.4 Kontrol Grubuna Ait Değerlerin Karşılaştırılması.....	48
4.3.5 Deney Grubuna Ait Değerlerin Karşılaştırılması.....	49
4.4 Yara Yüzey Alanı Bulguları.....	49
4.4.1 Deney ve Kontrol Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması	49
4.4.2 Kontrol Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanının Karşılaştırılması.....	50

4.4.3 Deney Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması....	50
5 TARTIŞMA	51
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7 KAYNAKLAR	60
8 ÖZGEÇMİŞ	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1 Primer yara iyileşmesinin şematik gösterimi
- Şekil 2.2 Sekonder yara iyileşmesinin şematik gösterimi
- Şekil 2.3 Tersiyer yara iyileşmesinin şematik gösterimi
- Şekil 2.4 *H. perforatum* bitkisinin genel görüntüsü
- Şekil 2.5 *H. perforatum* bitkisinin çiçekli kısımlarının görüntüsü
- Şekil 2.6 *H. perforatum* bitkisinin yaprak görüntüsü
- Şekil 2.7 *H. perforatum* bitkisinin içerdiği floroglusinollerin kimyasal yapısı
- Şekil 2.8 *H. perforatum L.* bitkisinin içerdiği naftodiantronların kimyasal yapısı
- Şekil 2.9 *H. perforatum* bitkisinin içerdiği flavonoidlerin kimyasal yapısı
- Şekil 3.1 Operasyon sahasının traş edilmesi
- Şekil 3.2 Operasyon sahasının betadin ile boyanması
- Şekil 3.3 Punch biyopsi aleti
- Şekil 3.4 Punch biyopsi aleti ile oluşturulan defektler
- Şekil 3.5 Defektlere kantaron yağının uygulanması
- Şekil 3.6 Histopatolojik analiz cihazları
- Şekil 3.7 Homojenizatör ünitesi
- Şekil 3.8 İnkübatör cihazı
- Şekil 3.9 ELISA reader cihazı
- Şekil 3.10 Yara yüzeyinin asetat kağıdına aktarılması
- Şekil 4.1 Kontrol grubu 4. güne ait histopatolojik görüntü
- Şekil 4.2 Deney grubu 4. güne ait histopatolojik görüntü
- Şekil 4.3 Kontrol grubu 7. güne ait histopatolojik görüntü

Şekil 4.4 Deney grubu 7. güne ait histopatolojik görüntü

Şekil 4.5 Kontrol grubu 14. güne ait histopatolojik görüntü

Şekil 4.6 Deney grubu 14. güne ait histopatolojik görüntü

Şekil 4.7 Kontrol grubu 21. güne ait histopatolojik görüntü

Şekil 4.8 Deney grubu 21. güne ait histopatolojik görüntü

ÇİZELGELER DİZİNİ

- Çizelge 3.1 Çalışma gruplarının şematik gösterimi
- Çizelge 3.2 Örnekler, reaktifler ve standartların hazırlanma prosedürü
- Çizelge 4.1 Tüm gruplara ait ödem mevcudiyetinin karşılaştırılması
- Çizelge 4.2 Tüm gruplara ait PMNL infiltrasyonunun karşılaştırılması
- Çizelge 4.3 Tüm gruplara ait hiperemi mevcudiyetinin karşılaştırılması
- Çizelge 4.4 Tüm gruplara ait makrofaj miktarının karşılaştırılması
- Çizelge 4.5 Tüm gruplara ait fibroblast miktarının karşılaştırılması
- Çizelge 4.6 Tüm gruplara ait epitelizasyon derecesinin karşılaştırılması
- Çizelge 4.7 Tüm gruplara ait FGF miktarının karşılaştırılması
- Çizelge 4.8 Tüm gruplara ait VEGF miktarının karşılaştırılması
- Çizelge 4.9 Tüm gruplara ait EGF miktarının karşılaştırılması
- Çizelge 4.10 Kontrol gruplarına ait FGF, VEGF ve EGF değerlerinin karşılaştırılması
- Çizelge 4.11 Deney gruplarına ait FGF, VEGF ve EGF değerlerinin karşılaştırılması
- Çizelge 4.12 Tüm gruplara ait yara yüzey alanının karşılaştırılması
- Çizelge 4.13 Kontrol gruplarına ait yara yüzey alanının karşılaştırılması
- Çizelge 4.14 Deney gruplarına ait yara yüzey alanının karşılaştırılması

SİMGELER DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
°C	: Santigrat derece

KISALTMALAR DİZİNİ

EGF	: Epidermal Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
IFN- γ	: Interferon- γ
IL	: İnterlökin
KGF	: Keratinocyte Growth Factor
MDA	: Lipit Peroksidaz Analiz
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
μ g	: Mikrogram
μ l	: Mikrolitre
MAO	: Monoamin Oksidaz
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
NGF	: Nerve Growth Factor
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PF-4	: Platelet Factor-4
PMNL	: Polimorfonuclear Leukocytes
STZ	: Streptozotosin
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TNF- α	: Tumor Necrosis Factors- α
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VPF	: Vaskuler Permeability Factor

1 GİRİŞ

Yara genel anlamıyla dokunun anatomik fonksiyonel ve hücresel bütünlüğünün kesintiye uğramasıdır [51, 131]. Yara iyileşmesi ise bu devamlılığın tekrar sağlanması için oluşan kompleks biyokimyasal ve hücresel olaylar dizisidir. Yara iyileşmesi yapılan cerrahi işlemin başarısını direkt olarak etkiler. İyileşme çoğu zaman komplikasyonsuz sonuçlansa da bazı lokal ve sistemik faktörler iyileşme sürecini bozabilir. Bu nedenle araştırmacılar uzun yıllar boyunca yara iyileşmesi sürecini hızlandıracak materyaller ve teknikler üzerinde çalışmışlar, farklı yara tiplerinde farklı yara iyileştirici ajanların etkilerini incelemişlerdir.

Türkiye bitkisel flora açısından zengin bir yapı arz etmektedir. Ülkemizde yetişen yaklaşık on bine yakın bitki türü olduğu düşünülürse bu açıdan zengin bir potansiyele sahip olduğu görülür. Bitkilerin tedavi amaçlı kullanılması çok eski devirlere kadar gitmektedir. Yüzyıllar boyunca geleneksel olarak kullanılmış olan bitkisel kaynaklı ilaçların bu yöndeki etkilerinin ve varsa toksik özelliklerinin olup olmadığının belirlenmesi araştırmalar arasında yer almaktadır.

Hypericum perforatum L. *Hypericaceae* familyasına ait olan ve sarı kantaron, kılıç otu, mayasıl otu, kan otu, yara otu, binbir delik otu olarak da adlandırılan sarı renkli bir bitkidir. Avrupa'da daha çok St.John's Wort (Aziz John bitkisi) olarak bilinir. Dünya'da daha çok Avrupa'da, batı Asya'da ve kuzey Afrika'da yaygın olarak bulunurken, Türkiye'de genel olarak dağlık alanda ve daha sık olarak Toroslar civarında rastlanmaktadır [157].

Kantarondan su, zeytinyağı veya etil alkol kullanılarak ekstre hazırlanabilir fakat ülkemizde geleneksel kullanımı daha çok yağ karışımı üzerinedir. *Hypericum perforatum*'un çiçekli kısımlarıyla hazırlanan su karışımının Türk geleneğindeki kullanım alanları arasında ürogenital enflamasyon, diyabetes mellitus, nöralji, kalp rahatsızlıkları, gastrit, hemoroid ve peptik ülser sayılabilir. Yağ karışımının ise daha çok kesilerde ve yanıklarda yani yara iyileştirici amaçla kullanıldığını gösteren yayınlar vardır [155, 156].

H. perforatum'un bileşenleri arasında hyperforin, hyperisin ve flavonoid grubundan hyperozid, isoquersitrin, rutin ve epikatesin yer almaktadır. Bunlar arasında yara iyileşmesinde en çok hyperforinin etkili olduğu fakat diğer maddelerin de yardımcı olduğu gösterilmiştir [35,86].

Bu çalışmada; Türkiye'de yaygın olarak bulunan *H. perforatum* L. bitkisinden zeytinyağında bekletilerek elde edilen ekstrenin ratlarda deneysel olarak oluşturulan yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Yara

‘‘Yara’’ bir dokunun normal fonksiyonlarının kesintiye uğrayacak şekilde bütünlüğünün bozulmasıdır [4]. Yaralanma sonrasında dokularda hücresel, fonksiyonel ve anatomik devamlılık kesintiye uğrar [51,131]. Fonksiyonel kapasitenin ve doku bütünlüğünün geri kazanılması için oluşan biyokimyasal ve hücresel cevapların bütününe ise ‘yara iyileşmesi’ olarak tanımlanır [106,129]. Yara iyileşmesi yapılan cerrahi işlemin başarısını etkilediğinden çok eski zamanlardan beri araştırılmakta ve hala günümüzde de birçok araştırmaya konu olmaktadır.

2.2 Yara İyileşmesi

Yaralanma olayı, travmanın tipine bağlı olmaksızın yaralı dokunun morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanmasını sağlayacak dinamik ve oldukça karmaşık olaylar dizisini başlatır. Bunlara ‘yara iyileşmesi fazları’ denilir [4]. Yara iyileşmesi birbirlerinden ayrı, ancak birbirleriyle içi içe geçen üç fazdan oluşur [106,158]. Bu fazların herhangi birinde gerçekleşebilecek olan başarısızlık veya fazın gerçekleşmesi gereken süre içinde tamamlanamaması, iyileşmede gecikmeyle veya yaranın kapanmamasıyla sonuçlanabilir [154].

Bu fazlar;

- 1- İnflamatuar (eksüdatif) faz,
- 2- Proliferasyon fazı,
- 3- Yeniden şekillenme (maturasyon) fazı [4,103,153].

2.2.1 İnflamatuar (eksüdatif) Faz

İnflamatuar faz, vücudun tamir yanıtının habercisidir [4]; yaralanmadan hemen sonra gerçekleşir, genellikle 3-5 gün sürer [57,75,78].

Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü ve devitalize olmuş dokuların uzaklaştırılması, bakteri kolonizasyonlarının oluşumunun engellenmesi ve invazif enfeksiyonların önlenmesidir [16,84,94,122]. Plazma eksudasyonu, fibrin formasyonu, lökositlerin göçü ve ödem oluşumu bu fazda görülen olaylardır.

İnflamatuvar fazında ilk olarak travmadan sonra hasarlanmış damarlardan oluşan kanamaya yanıt olarak geçici olarak vazokonstriksiyon meydana gelir. Damar duvar bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan subendotelyal kollajenler zorunlu olarak trombositlerle temas eder ve Hageman faktörünü (faktör XII) aktive ederler [16,56]. Bu da trombositlerin sekresyonuna yol açar ve sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasına yol açar [15,16,48,56]. Dolaşımdaki trombositler, hızla yaralanma alanında toplanırlar; birbirlerine ve açığa çıkmış vasküler subendotelyal kollajene yapışarak, fibrin matriks içinde primer bir trombosit tıkaçı oluştururlar [37,57]. Primer hemostatik tıkaç içinde trombositlerin kümelenmesiyle koagülasyon sistemi aktive edilmiş olur. Pıhtılaşma faktörleri protrombini trombine, fibrinojeni fibrine çevirerek stabil pıhtıyı meydana getirir [4]. Meydana gelen bu pıhtı, hemostazı sağlar ve hücrelerin tamir süreci sırasında geçebileceği geçici bir matriks oluşturur. Ayrıca pıhtı aktif trombositler degranüle oldukça salınan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak da işlev görür [12,129].

İnflamatuvar fazında ayrıca birtakım hücreyel olaylar gerçekleşir bunlar; polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), makrofajların ve lenfositlerin yara bölgesine göçüdür [65].

Kanama, pıhtı oluşumu ile durdurulduktan sonra, endotel hücrelerden salınan histamin, prostoglandin E2, prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile vazodilatasyon gelişir ve damar permeabilitesinde artış görülür [100]. PMNL ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine göç ederler. Yara bölgesine gelen lökositler inflamasyon araçlarını serbestleştirirler [17,154]. Artan kan akımı ve trombositlerden salınan kemotaktik faktörler aracılığı ile bölgeye yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, interlökin-1, Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), Trombosit Faktör 4 (PF-4), Transforming growth faktör- β gibi kemotaktik maddeler, nötrofil göçünü uyarır [16,152,154].

Nötrofiller travma sonrası yaralı bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir. Travmaya bağlı oluşan yara bölgesine ilk 6 saat içerisinde ulaşır ve iki gün boyunca faaliyet gösterirler. Bakteriler ve yabancı cisimlerin fagositozu ve proteaz salınımıyla travmaya bağlı hasar görmüş hücre kalıntılarının ortamdaki uzaklaştırılması nötrofillerin ana görevleridir [16,56,100]. Yarada 2-3. günlerde monosit yoğunluğu başlar. Nötrofil sayısının

azalmasıyla beraber monosit/makrofaj sayısı da artar. Makrofajlar 3-5. günlerde yarada hakim hücre olurlar. Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması yara iyileşmesi için esastır. Makrofajların yara iyileşmesindeki temel görevleri ana hatları ile fagositoz ve antimikrobiyal etki, yara debridmanı, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu ve anjiogenezdir [15,154]. Makrofajların tek görevi fagositoz yapmak değildir, aynı zamanda çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını da gerçekleştirirler [56]. Keratinosit ve fibroblast aktivasyonunu arttırırlar [125,152]. Aktive makrofajlar yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir [15,17,56]. Proliferatif faza geçişte oldukça önemlidir. Yara bölgesine lenfositlerin gelişi makrofajlarla beraber olur ve aktive olmalarından da makrofajlar sorumludur. İnflamatuvar fazın sonlarına doğru ortamdaki monosit/makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalır. İnflamatuvar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine göre değişmekle beraber ortalama 3-5 gün devam eder [17,78].

2.2.2 Proliferasyon Fazı

İnflamatuvar faz sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, yara iyileşmesinin ikinci evresi olan proliferasyon fazını stimüle eder [153]. Proliferasyon fazı, sağlıklı bireylerde yaralanmadan sonraki 48 saat içinde başlayıp üç haftaya kadar devam edebilir. Bu faz sırasında etkin olan primer hücreler fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleridir [4,100,153,154]. Proliferasyon fazında inflamatuvar hücrelerin sayısı azalırken mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıyla fibroblastların sayısı artar [75,78,100, 153].

Proliferasyon fazı, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu içeren 4 önemli aşamadan oluşur [103].

Dokuların artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gereken oksijen ve besin maddelerini sağlamak üzere bu bölgede mikrodolaşımın sağlanması gerekir. Bu amaçla yeni kapiller kan damarlarının oluşturulması işlemi başlar ki bu olaya da anjiogenez denir. Özellikle VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve TNF- β gibi doğal büyüme faktörlerinin etkisi altında, endotel hücrelerinin göçü, çoğalması ve organizasyonu ile anjiogenez gerçekleşir [9,12,57,78,100,106].

İnflamatuvar faz esnasında yara yatağından çıkarılan sellüler debris ve bakteriler, iyileşmenin devam etmesi için doldurulması gereken bir defekt bırakırlar. Granülasyon

dokusu, bu boşluğu dolduran geçici bir vaskülarize bağ dokusu ağıdır [103]. Fibroblastlar, inflamatuvar hücrelerin ve yaralanan dokunun saldığı sitokine ve büyüme faktörlerine yanıt olarak yaraya göç ederler. Fibroblastlar yeni ekstrasellüler matriksi ve immatür kollajeni (tip III) sentezlemeye başlarlar [57]. Kollajen sentezini uyaran sitokinlerin başında ise TGF- β , PDGF ve epidermal growth faktör (EGF) gelmektedir [112]. Kollajen sentezi yaralanmanın ikinci günü başlar ve en fazla aktivite 5-7. günlerde görülür [4,152,154]. Fibroblastlar aynı zamanda fibronektin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinler de sentezler [100]. Bu maddeler kollajen fibrillerinin kümelenmesi esnasında çapını ve büyüklüğünü etkileyerek bağ dokusunun fiziksel özelliklerinin oluşmasında rol oynarlar [15,16,56].

Doku kaybı olan yaralanmalarda aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlarca başlatılan kontraksiyon hareketi, yaranın lokalizasyonuna bağlı olmakla beraber günlük 0,6-0,7 mm'lik kontraksiyona uğrayarak yara kenarlarını yaranın geometrik merkezine doğru çeker [100]. Bu kontraksiyonun boyutları yaranın derinliği ve boyutlarına göre değişir, örneğin; lineer yaralar kare ve dikdörtgen yaralardan daha hızlı kontraksiyon gösterirken, en yavaş kontraksiyon daire şeklindeki yaralarda görülür. Ayrıca yara kontraksiyonu tam kalınlıktaki yaralarda granülasyon dokusu oluşumu daha fazla olduğundan yarım kalınlıktaki yaralara göre daha fazladır [103]. Kontraksiyon sonucunda yara boyutu küçülür ve gelişmekte olan epidermis granülasyon dokusunu tamamen örtmeye başlar.

Doku kaybı olan yaralarda epitelyal hücre artışı, enfeksiyon oluşumu ve sıvı kaybının engellenmesinde önemlidir. Epitelizasyon, insizyonel yaralarda, yaralanmadan hemen sonra başlar ve 24-48 saat içinde tamamlanır [100]. Yara temiz, bazal lamina bütünlüğü bozulmamış ve yara nemli tutulabilmişse epitelizasyon hızı artar. Epitelizasyonun tamamlanmasında, EGF, TGF- α , platelet kaynaklı EGF ve keratinosit growth faktör (KGF diğer adı FGF-7) etkili olan sitokinlerdir [150]. Ekstrasellüler matriks, büyüme faktörleri ve yaranın oluşturduğu elektriksel alandaki değişiklikler epitelyal hücrelerin migrasyonu için uyarıcı etki gösterirler. Dermis ve epidermisi içeren tam kat yaralanmalarda epitel sadece yara kenarlarından ilerlerken, kısmi kalınlıklı yaralanmalarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma gerçekleşir. Yaranın altındaki kontrakte olmuş bağ dokusu yara yüzeyinde küçülmeye sebep olduğundan reepitelizasyonu kolaylaştırır [100]. Yara yüzeyinin örtülmesinin tamamlanmasını takiben epidermis keratinize olmaya başlar.

Yara iyileşmesinde proliferatif aşamanın en önemli özelliği, bu fazın belli bir noktada sona ermesi, ekstrasellüler matriks ve granülasyon dokusu oluşumunun durmasının gerekmesidir. Bu ayarlanmış bir olgudur ve yara kavitesi kollajen matriks ile birkez dolduğunda, fibroblastlar hızlıca ortadan kaybolur, bu durum apoptoz adı verilen kompleks, düzenleyici bir mekanizma ile kontrol altına alınır. Apoptoz, organizmada yaygın olarak görülen, tipik morfoloji gösteren, programlı fizyolojik bir hücre ölüm şeklidir. Apoptozla, inflamasyona neden olmadan, istenmeyen ve hasarlı hücreler yok edilmektedir [52].

2.2.3 Yeniden Şekillenme (maturasyon) Fazı

Yeniden şekillenme aşaması yara iyileşmesinin en uzun süre devam eden fazıdır ve insanlarda 21 günden başlayarak 1 yıla kadar sürdüğü tahmin edilmektedir. Yara kavitesi granülasyon dokusu ile dolduktan sonra keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyon tamamlandığında, yeniden şekillendirme aşaması başlar [68].

Kollajenin ortaya çıkması ile başlayan bir süreçtir. Bu fazın ana özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapı oluşturmasıdır. Bu faz sırasında yoğun hücreli ve vasküleritesi olan doku, daha az yoğun hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. İnflamatuar hücreler ve fibroblastların sayısı ise ortamdan giderek azalır [15,16,154].

Yarada fibroblastlar tarafından sentezlenen ilk kollajen olan tip III kollajen, organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıdadır. Bu fazda tip III kollajen giderek yıkılır ve yerini tip I kollajene bırakır. Oluşan bu yeni kollajen lifleri uygulanan stres çizgilerine uygun dizilirler ve organize olurlar [100]. Kollajen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasıyla birlikte devam eder ve 21 gün içerisinde sabit bir dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granüositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından sağlanır.

Yaranın gücünü kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım yıkım arasındaki dengesi belirler. Kollajen fibrillerinin kalınlığı ile kopma kuvveti arasında doğru orantı vardır. Kollajen fibrillerin yerini daha yoğun moleküller arası bağlar içeren organize fibrillerin alması ile gerilim kuvveti yavaş yavaş artar [15, 16, 56].

Maturasyon fazında iyileşme gerçekleşirken kollajende artış, damar ve fibroblast miktarında sayıca azalma görülür. Damarların birçoğunda dejenerasyon ve tromboz

gelişir. Sonuç olarak, granülasyon dokusu yoğun kollajen demetleri, inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, ekstrasellüler matriks, elastik doku parçaları ve az sayıda damarlar içeren skar dokusuna dönüşür [16,56,154].

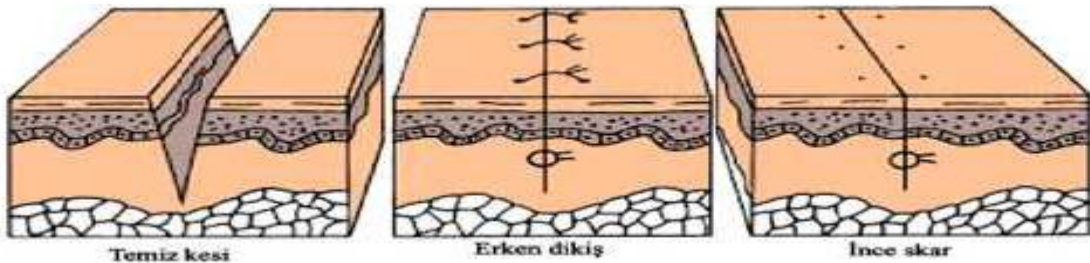
Maturasyon fazının süresini, hastanın genetik yapısı ve yaşı, yaranın tipi ve vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi ile yoğunluğu gibi birçok değişken belirler.

Yara iyileşmesinde bu 3 safhanın sonunda yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kenarlarının kontraksiyonu, reepitelizasyon ve bağ dokusu oluşumu sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur [15,16,75].

2.3 Yara İyileşmesi Tipleri

2.3.1 Primer Yara İyileşmesi

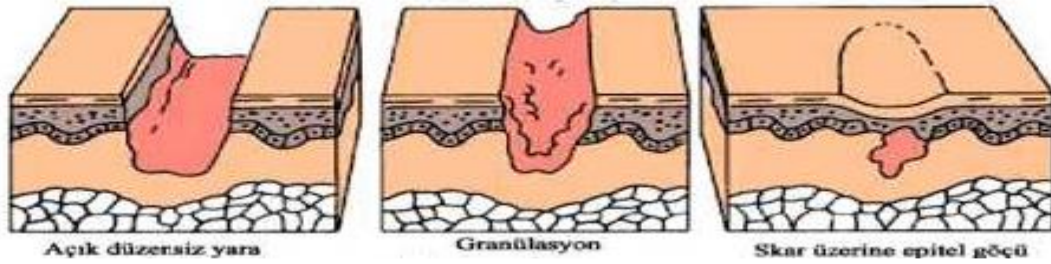
İyileşme yanıtının kalitesi, yaralanmanın şekli ve yara kapanmasının hangi koşullar altında gerçekleştiği ile belirlenir. Temiz bir yırtılma ya da cerrahi kesi dikişler ya da diğer yöntemler ile kapatılır ve iyileşme hiç aralık kalmadan ve minimal skar oluşumu şeklinde hızla gerçekleşirse **primer yara iyileşmesi** söz konusudur (Şekil 2.1). Primer yara iyileşmesinde ilk 24 saatte hafif bir eksuda meydana gelir. Yaranın olduğu bölgede hafif bir ödem ve hiperemi vardır. Daha sonra 2-3 gün içinde çevredeki sağlam dokulardan ince kapillerler çoğalarak yara aralığını kapatırlar ve bu aralıkta bir granülasyon dokusu meydana getirirler. Primer yarada yara kenarlarında nekrotik kısımlar çok azdır, açıklık yoktur, meydana gelen granülasyon dokusu dar bir alanı kaplar ve bakteri kontaminasyonu çok azdır [36,51,132].



Şekil 2.1 Primer yara iyileşmesinin şematik gösterimi (Broughton, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. (2006). The basic science of wound healing, Plast Reconstr Surg, 117)

2.3.2 Sekonder Yara İyileşmesi

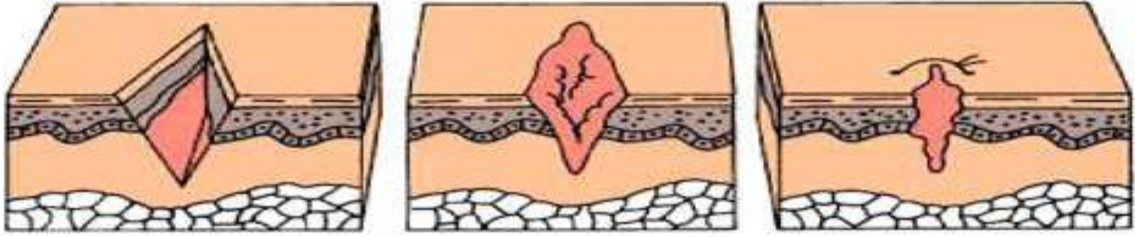
Yara kenarlarının birbirinden uzak, doku harabiyetinin olduğu, açık ve enfeksiyona uğramış yaralarda **sekonder yara iyileşmesi** meydana gelir (Şekil 2.2). İyileşme için büyük miktarda granülasyon dokusu gerekir. Nekrotik kısımların atılması veya rezorbe edilerek temizlenmesi uzun zaman aldığından, şiddetli bir iltihabi reaksiyonun varlığından ve doku kaybının fazlalığından dolayı bu yaraların iyileşmesi uzun ve karmaşıktır. Esasen iyileşme fazları her iki iyileşme tipinde de aynıdır. Yalnız sekonder iyileşmeyi primer iyileşmeden ayıran en önemli fark proliferasyon fazı daha uzun sürer ve kontraksiyon miktarı ve oluşan granülasyon dokusu daha fazladır [51]. Sekonder iyileşme genellikle avulsiv yaralanma, lokal enfeksiyon ya da yaranın yetersiz kapanmasıyla birlikte görülür [132,138]. Sütür konulmadan spontan iyileşmeye bırakılmış veya sonradan sütürleri alınarak kenarları birbirinden ayrılmış ameliyat yaralarının iyileşmesi bu gruba girer [4,37].



Şekil 2.2 Sekonder yara iyileşmesinin şematik gösterimi (Broughton, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. (2006). The basic science of wound healing, Plast Reconstr Surg, 117)

2.3.3 Tersiyer Yara İyileşmesi

Komplike yaralarda cerrah sekonder iyileşme ile gecikmiş primer kapamayı kombine ederek **tersiyer yara iyileşmesine** başvurabilir (Şekil 2.3). Gecikmiş primer kapama olarak da adlandırılabilen bu iyileşme şekline kontamine dokudaki enfeksiyon riskini azaltmak için başvurulur [103]. Avülsiv ya da kontamine yara debride edilir; granülasyon dokusunun oluşması beklenir ve 5-7 gün boyunca sekonder iyileşmeye bırakılır. Yeterince granülasyon dokusu oluştuğunda ve enfeksiyon riskinin minimal olduğu düşünüldüğünde, yara primer iyileşmesi için sütüre edilir. Bu tarz bir iyileşme için doku greftleri de kullanılabilir [65,131,132].



Şekil 2.3 Tersiyer yara iyileşmesinin şematik gösterimi (Broughton, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. (2006). The basic science of wound healing, Plast Reconstr Surg, 117)

2.4 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Son yıllarda moleküler biyoloji, biyomühendislik ve immunohistokimya alanlarında sağlanan gelişmelerle yara iyileşmesi hüморal, hücre sel ve metabolik düzeyde daha iyi anlaşılmiş ve yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir [15,16,56,87].

2.4.1 Lokal Faktörler

2.4.1.1 Uygulanan Cerrahi Teknik:

Yara iyileşmesini etkileyen en önemli faktörlerden biri cerrahın uyguladığı tekniktir. Açık yaranın kurutulması, elektrokoterin fazlaca kullanılması, ekartörlerin yarattığı travma, yara bölgesinin gergin kapatılması ve yetersiz debridman gibi faktörler yara iyileşmesini geciktirebilir ya da bozabilir [4,142].

2.4.1.2 Doku İskemisi (Vasküler Bozukluklar):

Lokal dolaşım bozukluklarında nötrofillerin ve enflamasyon mediatörlerinin yara bölgesine ulaşmasındaki gecikme fagositik aktivitenin geç başlaması yara bölgesinin daha kolay enfekte olmasına sebep olur, bu durum yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur [4, 142].

2.4.1.3 Yaralı Bölgedeki Kan Akımı-Oksijenizasyon (hipoksi):

Hipoksinin anlaşılması yara iyileşmesinde önemlidir çünkü birçok kronik yaranın temel karakteristik özelliği hipoksidir. Yara içerisindeki küçük damarlarda görülen hasar, çevre dokuya göre yaralı bölgeyi daha hipoksik yapar. Yarada ortalama oksijen basıncı 25 mmHg, çevre normal dokuda ise 40 mmHg dir [2]. Birçok kronik yarada çevresel fibrozis nedeni ile hipoksi oluşur. Yeterli oksijenizasyon, bir takım problem ve komplikasyonları oluşmadan önleyebilir bu sebeplerden ötürü yaralı bölgenin uygun oksijenizasyonu mutlaka sağlanmalıdır.

Oksijenizasyonu artırmak için;

- Debridman,
- Elevasyon,
- Ağrı kontrolü,
- Sıcak tutmak
- Sigaranın bırakılması ve
- Hidrasyon gibi yöntemler uygulanabilir [110].

2.4.1.4 Enfeksiyon:

Enfeksiyon gecikmiş yara iyileşmesinin en büyük nedenlerinden biridir. Dışarıdan veya kan yolu ile yara bölgesine ulaşan bakterilere karşı vücut bir direnç göstermektedir.

Bu direnci bozan faktörler;

- Yabancı cisimler,
- Ölü ya da iskemik dokular,
- Şiddetli travmatize edilmiş dokular,
- Yara bölgesinin aşırı gergin bir şekilde kapatılması,
- Hematom,
- Radyasyona maruz kalma ve
- Uygun seçilemeyen sütür materyalleridir [142].

2.4.1.5 Topikal Steroid

Steroid tedavisi lokal direnci baskılayabilir ve çeşitli organizmalar için uygun ortamı hazırlayabilir, bu durum yara iyileşmesini geciktirebilir [142].

2.4.1.6 Yara Yerinde Hematom Gelişimi ve Artmış Doku Basıncı (ödem):

Yara çevresindeki ödem ve hematom gelişimi dolaşımı etkileyebilir, ayrıca granülasyon dokusunun proliferasyonunu bozar [142].

2.4.1.7 Yabancı Cisim Varlığı:

Yabancı cisimler potansiyel enfeksiyon kaynağıdır. Kontamine yaralardaki yabancı cisimlerin temizlenmesi, enfektif bakteriyel popülasyonun seviyesini büyük oranda düşürür [142].

2.4.1.8 Basınçlı Pansuman Örtü ve Sargılar:

Uygunsuz örtü ve sargı uygulanması, çok sıkı sütür atılımı gibi faktörler dolaşımı bozar, oluşan yeni epiteli bozarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar [4,142].

2.4.2 Sistemik Faktörler

2.4.2.1 Malnütrisyon:

Yara iyileşmesinde, metabolik hız ve nutrisyonel gereksinim artmaktadır.

Proteinler yara iyileşmesinde önemli bir yere sahiptir, özellikle serum protein seviyesindeki azalma inflamatuvar fazı uzatır ve fibroplaziyi geciktirir [142].

Vitamin C (askorbik asit) eksikliğinde fibroplazi fazı hasarlanmaktadır ve yeterli miktarda ve kalitede kollajen üretimi gerçekleşmemektedir. Vitamin C, prolin hidroksilasyonu ve lizin depolanması için gerekmektedir. Hidroksiprolin eksikliğinde, yeni sentezlenen kollajen hücrelere transport edilememektedir. Hidroksilizin eksikliğinde de, kollajen fibriller arasındaki cross bağlanma olmamaktadır [1,136]. Vitamin A (retinoik asit) yara iyileşmesinde fibroplazi, kollajen sentezi ve cross bağlanması ve epitelizasyon aşamalarında etkili olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında kronik steroid tedavisi ile birlikte verilen A vitamininin yara iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir [20].

Vitamin B6 (piridoksin) eksikliğinde kollajen cross bağlanması azalmaktadır.

Bakır ve çinko, birçok önemli enzimlerin kofaktörüdürler ve eksikliklerinde epitelizasyon azalmakta ve kronik, iyileşmeyen yaralar oluşmaktadır.

2.4.2.2 Kemoterapi ve Radyoterapi:

Radyasyonun kronik etkileri daha önemlidir, çünkü fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri etkilenmektedir ve bu hücrelerde DNA hasarları oluşabilmektedir. Endotel hücre hasarı ve progresif endarterit oluşmakta ve bunların sonucunda atrofi, fibrozis ve doku onarımında azalma olmaktadır. Bu etkiler, spontan olarak geri dönüşlüdür fakat tekrarlayıcı radyoterapi sonucunda orta derecede hasar olmaktadır. Tedavide genellikle hiperbarik oksijen terapisi gerekmektedir [41].

Bu tedaviler vücut savunma mekanizmasını bozar, dokularda lokal olarak iskemi meydana getirebilir. Bu hastalarda özellikle kontamine yaraların iyileşme süreci oldukça zordur [142,143,144].

2.4.2.3 Yaş:

Kronik yaraların birçoğu 60 yaş ve üstü kişilerde görülmektedir. Örneğin 45-65 yaş arası her 100.000 kişide 120 kişi, 75 yaş üzeri her 100.000 kişide 800 kişinin kronik yaradan etkilendiği tahmin edilmektedir [50]. Yara iyileşmesi yaşlı insanların birçoğunda komplikasyon görülmezsizin gerçekleşse de yaş arttıkça iyileşme hızı hafif ama sabit bir oranda düşmeye başlar. Yaşlanma, iyileşme gerçekleşirken iskemi,

enfeksiyon gibi komplikasyonlar oluşursa etkisini gösterir. Yaşlılarda endotelial hücreler ve fibroblastlarda yapılan laboratuvar çalışmalarında doku tamiri için gerekli bir takım moleküler fonksiyonlarda azalma saptanmıştır. Bunlar; hipoksik ve toksik stres durumunda yaşayabilme kabiliyetinde azalma, büyüme faktörlerinde azalmış üretim, kollajen ve diğer matriks proteinlerinde azalmadır.

2.4.2.4 Cinsiyet ve Menapoz:

Cinsiyet ve pre-post menopozal dönemlerin yara iyileşmesinde etkisi olabilir. Skar oluşumu gençlerde, bayanlarda daha sık görülmekte, diğer yaş gruplarında ise eşit olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlarda yara iyileşmesinin daha yavaş ancak skar gelişiminin daha az olduğu görülmüştür. Yara bölgesine ekzojen olarak eklenen östrojenin yara iyileşmesini hızlandırdığı ancak skar gelişimini de arttırdığı tespit edilmiştir [44].

2.4.2.5 Kronik Hastalıklar:

Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hematopoetik hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, konnektif doku hastalıkları gibi kronik hastalıklar yara iyileşmesini bozar [142].

2.4.2.6 İlaçlar:

Steroidler, aspirin, antikoagülanlar, antineoplastikler, penisilamin, fenilbutazon gibi ilaçlar yara iyileşmesini etkiler [142,144].

2.4.2.7 Sigara:

Sigaranın yara iyileşmesinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bunlar; vazoaaktif kan akımında, doku oksijenasyonunda, kollajen depozitlerinde ve nötrofil öldürme mekanizmalarında azalma şeklinde olmaktadır. Aynı zamanda büyüme faktörleri ve metalloproteinazlarda da azalma gözlenmektedir. Postoperatif yara enfeksiyonlarının önlenmesi açısından sigara cerrahi prosedürlerden 4 hafta önce kesilmelidir fakat yine de sigaranın negatif etkileri tam olarak önlenememektedir [44].

2.4.2.8 Endokrin Hastalıklar:

Özellikle endokrin hastalıklardan diyabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri üzerinde durulmaktadır. Diyabetin pek çok organ üzerinde olumsuz etkisi vardır. Yara iyileşmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmesine ve birçok araştırmayla teyit edilmesine rağmen diyabetin yara iyileşmesini nasıl engellediğinin işleyişi net bir şekilde aydınlatılamamıştır [42].

Yara iyileşmesinde görülen aksaklıklar, yetersiz insülin salınımı ve artan kan glikoz miktarı sebebi ile olabilir çünkü hiperglisemi hücrelerin davranışlarını etkilemektedir [85].

Diyabetik insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, inflamasyon, kollajen birikimi, hücrelerarası matriks farklılaşması, fibroblast çoğalması ve yara kontraksiyonu gibi yara iyileşme sürecinde anormallikler olduğunu göstermektedir [74].

Diyabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin inflamatuvar faz sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir [74]. Yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamatuvar fazın tipik özellikleri, diyabetli hastaların yaralarında anormallikler gösterir. Yara bölgesinde hücre birikiminin azalması, inflamatuvar hücre yoğunluğunun azalmasına ve böylece inflamatuvar medyatörlerin azalmasına yol açmaktadır. Bu da fibroblast göçünün yavaşlamasına ve kollajen sentezinde azalmaya sonuç olarak da yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Azalmış anjiogenezin yol açtığı hipoksi ve enfeksiyon riskinde artışın haricinde diyabetik yara iyileşmesinde bahsedilen problemlerin çoğunluğu inflamatuvar fazda yer almaktadır. Bu da bu fazın dengesinin yara iyileşmesinin temelini oluşturduğunu gösterir [140].

2.5 Yara Bakımı

2.5.1 Debridman:

Debridman işlemi, bakteri kolonizasyon yoğunluğunu azaltarak dokuları iyileşme için hazır hale getirir. Yeterli bir debridman olmaksızın, yara her zaman toksik streslere açık olur ve besin ve oksijen gibi ihtiyaçlar için bakteriler ile mücadele etmek zorunda kalır [7,144].

Debridman, klasik olarak cerrahi bir işlem olarak adlandırılır. Enzimatik, mekanik (küretaj) ya da biyolojik ajanlar yoluyla debridman yapılabilir. Bu tekniklerin herhangi birinin diğerine üstünlüğü tam olarak kanıtlanmamıştır [7].

2.5.2 Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisiyle (2-3 atmosfer basıncı altında verilen % 100 oksijen) plazmadaki oksijen saturasyonu % 0.3 ile % 7 arasında artış göstermektedir. Oksijendeki bu artış oksijenin intertisyel difüzyon kabiliyetini 4 ile 5 kat kadar arttırır [79].

Hiperbarik oksijen tedavisinden beklenen faydalar şunlardır:

- Doku hipoksisini gidermek,
- İnflamatuar sitokinlerin üretimini azaltmak,
- Antibiyotiklerin etkisini güçlendirmek,
- Çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini ve etkinliklerini arttırmak,
- Fibroblastik proliferasyonu arttırmak,
- Konnektif doku oluşumunu ve neovaskülarizasyonu destekleyerek granülasyon dokusunun gelişimini sağlamak,
- Epitelizasyonu desteklemek.

2.5.3 Antimikrobiyal Ajanlar:

Antimikrobiyal ajanlar; dezenfektanlar, antiseptikler ve antibiyotikler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar [6].

2.5.3.1 Dezenfektanlar, mikroorganizmaları öldürerek etki etmektedirler ve insan dokusuna zararlı etkileri mevcuttur. Bu nedenle yaralarda kullanılmazlar [6].

2.5.3.2 Topikal Antiseptikler, mikrobik ajanlara mekanik ya da kimyasal mekanizmalarla etki etmektedirler. Mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe ederler. Antibiyotiklerden daha geniş etki spektrumuna sahiptirler ve bakteri, fungus, virus, protozoa ve prionlara karşı etkili olabilmektedirler [36].

Yapılan in vitro çalışmalarda bu ajanların fibroblast, lökosit ve keratinositlere karşı sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiş, fakat invivo çalışmalarda bu etkiler ispatlanamamıştır. Bu etkiler granülosit, monosit, keratinosit ve fibroblast kültürlerinde gözlenmiştir fakat klinik kanıt yoktur [36].

Günümüzde kullanılan antiseptik solüsyonları arasında; povidon-iodin, klorheksidin (biguanid), alkol, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve sodyum hipoklorid bulunmaktadır [6,59,92,105,148].

2.5.3.3 Topikal ve Sistemik Olarak Kullanılan Antibiyotikler, mikroorganizmaların büyümesini inhibe etmektedirler. Fakat kronik yaralar için profilaktik ya da rutin antibiyotik kullanımının klinik enfeksiyonu azalttığına dair kanıtlar yoktur. Buna rağmen kullanılan topikal antibiyotikler kritik kolonize yaralarda bakteri sayısını azaltmaktadır [138].

2.5.4 Büyüme Faktörleri:

Platelet derive büyüme faktörü (PDGF) Amerika Birleşik Devletlerinde Besin ve İlaç Kurumu (FDA) onayı alan ilk büyüme faktörüdür. PDGF, yaşlılarda mevcut olan kronik yaralar ve radyoterapi görmüş yaralar gibi birçok yaranın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat peptid yapıdaki bu faktör enfekte yaralarda mevcut olan proteazlar tarafından degradasyona uğrayacağından sadece iyi hazırlanmış yara yatağında işe yararmaktadır [24,135]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi diğer birçok büyüme faktörlerinin de klinik çalışmaları halen yapılmaktadır [137].

2.5.4.1 FGF

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF) büyüme faktörleri içerisinde en çok çalışma yapılan gruptur. FGF ailesinin ilk izolasyonu 1974 yılında gerçekleşmiştir ve günümüze kadar da omurgalı ve omurgasız birçok canlıda 23 farklı üyesi olduğu gözlenmiştir [49,93,145]. FGF'ler embriyonik ve fetal gelişimde, yara iyileşmesi, damarlanma, doku oluşumu, sinirsel koruma, hücre göçü, hücre çoğalması ve farklılaşması, tümör gelişimi ve apoptosis gibi birçok önemli biyolojik sürecin düzenlenmesinde görev almaktadır [63,107,117].

FGF'ler endotel hücrelerden hem sentezlenir hem de bu hücreler tarafından FGF'e yanıt verilir. FGF'ler fibroblast growth faktör reseptörlerine bağlanarak biyolojik olarak aktif hale gelirler. Günümüze kadar FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 ve FGFR-4 olmak üzere 4 adet reseptör varlığı tespit edilmiştir [69]. Faktör ve reseptör bağlandıktan sonra reseptörde otofosforilasyon gerçekleşir ve aktif hale gelen FGF tarafından transkripsiyonu düzenleyici bir takım proteinler uyarılır [32].

Hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunda görev alan fibroblast büyüme faktörleri polipeptid yapıdadırlar. FGF ailesi içinde asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1 veya aFGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (FGF-2 veya bFGF) öne çıkan iki üyedir. bFGF, en çok insan endotel hücrelerinden ve periodontal ligamentteki fibroblastlardan üretilir. Özellikle mezodermal kökenli hücreler üzerinde kemotaktik, mitojenik ve anjiyojenik etkileri mevcuttur. Bu etkileri sayesinde bFGF 'leri periodontal dokuların tamir ve rejenarasyonunda aktif görev almaktadırlar [16].

Mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir, Her iki tip FGF de endotel

proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak vaskülarizasyonu arttırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini, yara kontraksiyonunu, fibronektin ile proteoglikan sentezini ve epitelizasyonu uyarır. Bazik FGF'ün neovaskülarizasyonu uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır [83,85].

2.5.4.2 EGF

Dr. Stanley Cohen tarafından 1962 yılında ilk kez farelerin submandibuler tükürük bezinden Epidermal büyüme faktörü (EGF) izole edilmiştir [27]. Cohen yapmış olduğu klinik çalışmalarda sinir büyüme faktörünün izolasyonunu gerçekleştirmeye çalışırken, erkek farelerin submandibuler tükürük bezlerinden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjeksiyonu sonrası diş sürmesi ve göz kapağı açılmasının erken gerçekleştiğini gözlemlemiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi sebebiyle bu maddeye Epidermal Growth Factor (EGF) adını vermiştir [26,27]. EGF birçok memelinin vücut sıvılarında ve değişik dokularında bulunan, 53 aminoasitten oluşmuş mitojenik bir polipeptittir [33,39,98].

EGF, fare submandibuler tükürük bezinde sentezlenerek tübüler kanal hücrelerinde depolanmaktadır. Fakat submandibular tükürük bezinin çıkarıldığı farelerde serum EGF seviyesinde bir değişiklik görülmemesi EGF'nin sadece tükürük bezinde değil başka dokularda da sentezlendiğini düşündürmüştür [28]. İnsan vücudunda tükürük ve idrarda, pankreas, mide, seminal, serebrospinal ve prostat sıvılarında ayrıca kan ve sütte EGF'ye ait reseptörler bulunmaktadır. EGF bununla birlikte birçok hücrede, özellikle plasenta ve karaciğer hücrelerinde bulunmakta ve mezodermal ve ektodermal birçok hücre için mitojenik özelliğe sahiptir [28,40,54]. Fibroblastlar, korneal endotel hücreler ve sinir sistemi destek dokusu hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olan EGF en çok mezodermal hücreler tarafından salgılanır [26,27,73].

Epidermal büyüme faktörü, doku ve vasküler sistemlerin tamirinde, anjiyogenezis ve embriyogenezisde büyük rol oynamaktadır [76]. Neoplastik büyümede ve yara iyileşmesinde etkisi olan EGF [122] hücrelerde iyon alınımını, DNA ve RNA ile protein yapımını ve glikolizisi artırıcı özellik gösterir [15,54]. EGF, yara iyileşmesinde enflamatuvar faz, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazı olmak üzere, birbirinin ardı sıra gelişen bu 3 ayrı süreçte de etkisini göstermektedir [89]. İnflamatuvar fazın bitiminden fibroblastların kollajen sentezine, yara kavitesinin granülasyon dokusu ile dolumundan epitelizasyon tamamlanıncaya kadar mitojenik etkisi olduğu görülen

polipeptid yapısındaki EGF'nin faaliyet gösterdiği bilinmektedir. [38,45,62,111, 113,127,143,149].

2.5.4.3 VEGF

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), birçok fonksiyonel ve biyolojik aktivitede önemli rol oynayan polipeptid yapıda bir moleküldür. Organların gelişim evresinde aktif rol oynayan bu molekül ilk defa karsinoma hücrelerinden, tümörlerin asit sıvısı akımını arttıran bir permeabilite faktörü olarak izole edilmiş ve vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak isimlendirilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda VEGF bir anjiogenik faktör olarak izole edilmiş ve endotel hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu indüklediği gözlenmiştir. Bilinen en güçlü anjiogenik sitokindir [14,16,124].

VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörü (PLGF) olmak üzere VEGF ailesinin 7 üyesi vardır [126,134]. VEGF'ün biyoaktivitesi koreseptörlere ve spesifik reseptörlere bağlanması ile oluşur. Bu reseptör ve koreseptörler, lenf ve vasküler endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda, epitelyal hücrelerde, hematopoetik kök hücrelerde, düz kas hücrelerinde, myojenik öncül hücrelerde ve fibroblastlarda bulunur [16,61].

2.5.5 Diğer Ürünler:

Piyasada, etkinliği kanıtlanmamış pek çok ürün bulunmaktadır. Piyasadaki pansuman malzemelerinin birçoğunun temini kolay olmamakta ve maliyet açısından ek külfet getirmektedir. Bu nedenle yara iyileşmesine ışık tutabilecek alternatif ürünler arayışı sürmektedir.

Pansuman alternatifi olabilecek pek çok ürünün yara iyileşmesinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gündeme getirilmiştir. Bu ürünler, çeşitli mekanizmalarla etki göstererek yara iyileşmesini etkilemektedirler. Bu mekanizmalardan biri de antiinflamatuvar etkidir ve antiinflamatuvar etki gösteren ürünlerin topikal kullanımının yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ürünler yara iyileşmesinin enflamasyon aşamasına etki etmektedirler. Bu amaçlı birçok yağ ürünleri denenmiştir. Bunlardan, son zamanlarda piyasada kantaron yağı olarak bilinen *H. perforatum* içerikli yağların yara bakımında topikal tedavi amaçlı kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Bu yağların,

içerdikleri quercetin ve 13- 118- biapigenin ile etki gösterdikleri ve antiinflamatuvar ve epitel rejenerasyon etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir [157].

2.6 *Hypericum Perforatum L.*

Hypericum cinsi özellikle Akdeniz Havzası gibi ılıman iklimlerin hakim olduğu alanlarda yayılış göstermektedir. Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişmektedir [90].

Hypericum perforatum L., *Hypericaceae* ailesine ait olan ve sarı kantaron, kanotu, binbirdelikotu, koyunkıran, kuzukıran, kılıçotu, yaraotu, mayasılotu gibi değişik adlarla anılan bir bitkidir. *Hypericum* cinsinin Türkiye'de 70, dünyada ise 350-400 farklı türü vardır [10]. Dünyanın iklimi ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla çimenli nehir kıyılarında, yol kenarlarında, yazın kurak, kışı nemli olan bölgelerde ve bakımsız tarlalarda yaygın olarak görülür. Hafif asidik-nötr topraklarda en iyi yetişir [29].

H. perforatum L. çok yıllık çalı veya ot formunda olan, uçucu yağ ve hiperisin içeren bezleri olan, sarı çiçekli (Şekil 2.4, 2.5) son yıllarda Amerika'da kültürü de yapılan bir bitkidir [53]. Yapraklar tek, karşılıklı ya da spiral şekilde dizilmişlerdir (Şekil 2.6). 5 adet sepal tomurcuk içerisinde yerleşmiştir. Beş adet petal birbirinden bağımsız tomurcuk içinde buruşuk bir şekilde yerleşmiştir. Stamenler salkım şeklinde veya çok sayıdadır. Ovaryum üst durumludur. Eksensel ya da parietal plasent dallanma gösterir. Tohumları endosperm taşımaz [97].



Şekil 2.4 *H. perforatum L.* bitkisinin genel görüntüsü



Şekil 2.5 *H. perforatum L.* bitkisinin çiçekli kısımlarının görüntüsü



Şekil 2.6 *H. Perforatum L.* bitkisinin yaprak görüntüsü

H. perforatum özütleri yüzyıllardır travma, yanık, romatizma, ağrı, altını ıslatma, depresyon [53], morluk, şişlik, enflamasyon, anksiyete ile bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisi için geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır [64].

Bu bitkinin yaraları iyileştirici etkisi çok iyi bilinir. Anadolu’da yara iyi edici özelliğinden ve insan sağlığına olumlu daha birçok etkisinden dolayı halk arasında kullanılmaktadır. *H. perforatum*’un yara iyileştirici etkisinin yanı sıra sedatif, antiseptik, antioksidan, antidepresif, spazm giderici, antiviral ve antimikrobiyal, hepatoprotektif, diüretik ve antibiyotik etkilerinin varlığından bahsedilmektedir [10,13,25].

H. perforatum L.’nin yağlı preparatları, haricen küçük yanıklar, yaralar, deri enfeksiyonları ve çeşitli ağrılar için kullanılmaktadır. Bitki preparatları anksiyete ve depresif problemlerde kullanılmaktadır [53].

H. perforatum’dan hazırlanan kantaron yağının yara iyileştirici etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Haricen ve dahilen kullanılan kantaron yağının inflamasyonu baskılayıcı ve yara iyileştirici etkisi vardır. Yağın rengi ve etkisi kırmızı renkli bir diantron pigment olan hiperisinden ötürüdür [118]. Bu ilaç aşırı

kullanıldığında ve güneş ışığına maruz kalındığında fotosensitizasyona yol açar, mukoza ve ciltde inflamasyon ve dermatit oluşur [8,30].

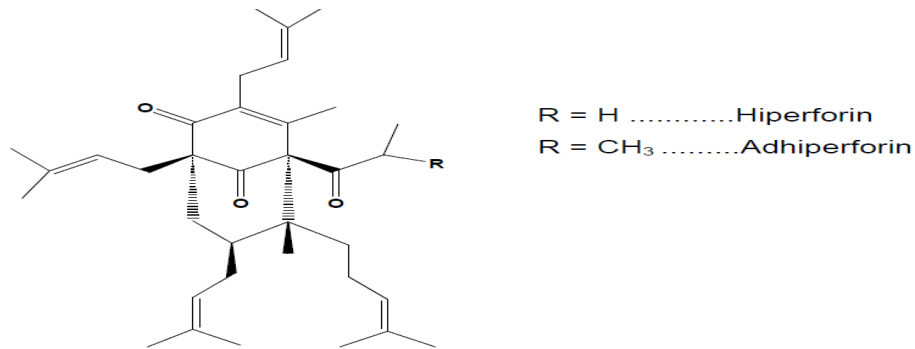
Yara iyileşmesinde *H. perforatum*'un inflamasyon periyodunu kısalttığı (antiinflamatuvar etki), enfeksiyona direnci, fibroblast migrasyonunu ve kollajen depolanmasını arttırdığı bulunmuştur. Bunun yanında fibroblast yüzdesinde artış meydana getirdiği, fibroblastlardaki kollajen sentezini arttırdığı da gösterilmiştir [109].

2.6.1 *Hypericum Perforatum L*'nin Aktif Bileşikleri

H. perforatum L. en az 10 sınıf biyoaktif bileşik içerir; naftodiantron türevleri, flavonoidler, floroglusinol türevleri, prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) [53]. Bu bileşenler her bitkide değişik yoğunlukta bulunur. Tür içindeki ve/veya gelişimdeki genetik varyasyonlar, ekolojik büyüme şartları, hasat zamanı, örneğin hazırlanma yöntemi, ışığa maruz kalma ve depolama şartları bu farklılığın nedenleridir [104,151]. Bunlar arasında yara iyileşmesinde en çok hiperforinin etkili olduğu fakat diğer maddelerin de yardımcı olduğu gösterilmiştir [35,53].

2.6.1.1 Floroglusinoller

H. perforatum L.'nin çiçek ve tomurcuklarında hiperforin ve adhiperforin (Şekil 2.7) adı verilen floroglusinol bileşikleri vardır [53]. Işık ve havada stabil olmayan hiperforin *H. perforatum L.* özütlerinde %1-5 oranında bulunur. Miktarında kurutma ve saklama koşulları çok önemlidir [23]. Değişik şartlardaki deneylerde hiperforinin değişik konsantrasyonlarda olması değişik sonuçlara neden olabilir [96].

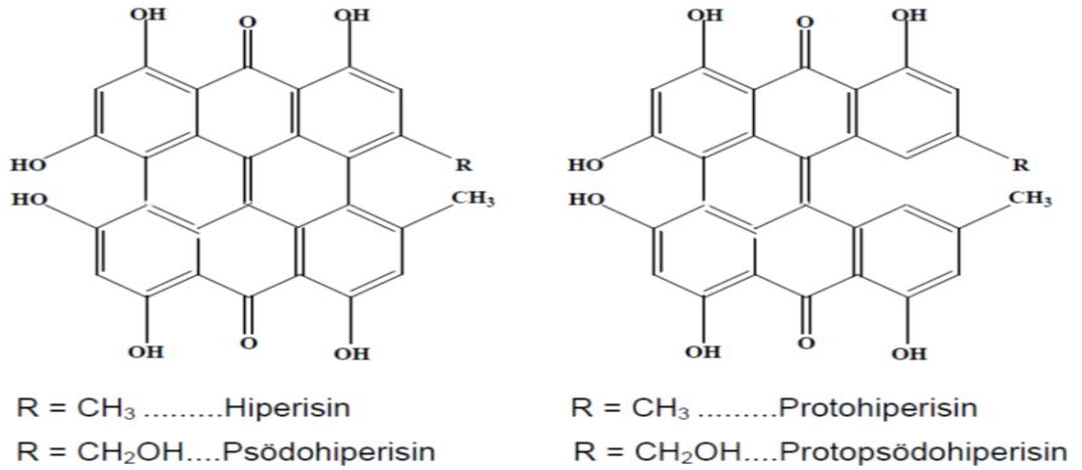


Şekil 2.7 *H. perforatum L.* bitkisinin içerdiği floroglusinollerin kimyasal yapısı (European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2003). ABD)

Medina ve ark. (1997), yaptıkları araştırmada hypericum türlerinde bulunan hiperforinin siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenazı inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Hiperforinin ayrıca lökositlerin proenflamatuvar cevabıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada H. perforatum'un gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ancak gram negatif bakterilerin gelişimi üzerinde herhangi bir inhibitör etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir [95].

2.6.1.2 Naftodiantronlar

Özellikle bitkinin çiçek açan kısımlarında ve tomurcuklarında hiperisin ve psödohiperisin adı verilen naftodiantronlar bulunur [104]. Bitkide % 0.05-0.3 oranında bulunur. Hiperisin, psödohiperisin ve bu bileşiklerin biyosentetik prekürsörleri olan protohiperisin ve protopsödohiperisin ve eser miktarda bulunan siklopsödohiperisin (Şekil 2.8) naftodiantron türevi bileşikler sınıfındadır [35].



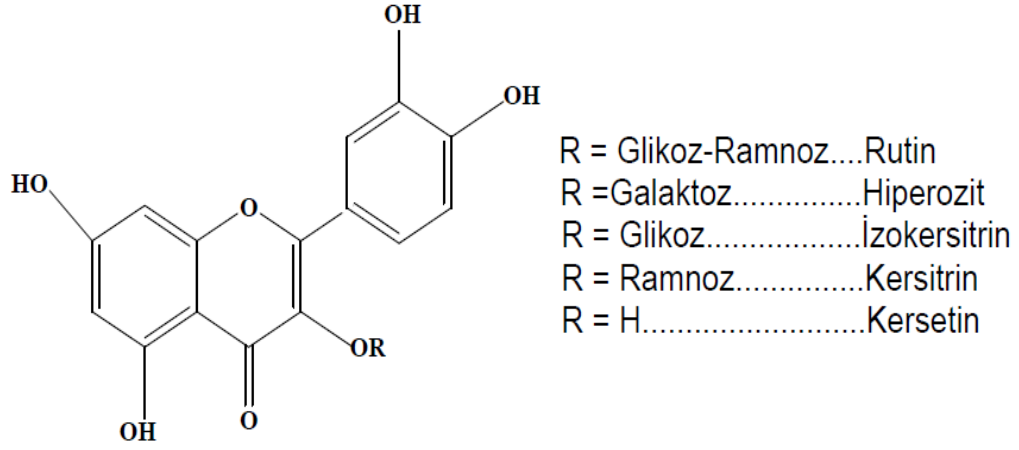
Şekil 2.8 *H. perforatum L.* bitkisinin içerdiği naftodiantronların kimyasal yapısı

(European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2003). ABD)

2.6.1.3 Flavonol Glikozitler

Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolayısıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir [95]. Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir.

Bitkinin yapraklar, sap, çiçek ve tomurcukları gibi toprak üstü kısımlarında quersetin, hiperosin, quersitrin, izoquersitrin, rutin, kampferol, luteolin ve mirisetin gibi (Şekil 2.9) çok sayıda flavonoid bileşikleri vardır [86,95].



Şekil 2.9 *H.Perforatum L.* bitkisinin içerdiği flavonoitlerin kimyasal yapısı

(European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2003). ABD)

Quersetin ve diğer flavonoidler bitkinin antiinflamatuvar etkisini göstermesine yardımcı olur [147]. Quersetin, antioksidan aktivite de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Birçok patolojide önemli koruyucu olarak rol alır. Flavonoidlerin malign hücrelerin büyümesini inhibe ettiğine dair birçok çalışma vardır [69].

Morikave ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada quersetinin inflamasyon fazının erken ve geç evrelerinin her ikisini de etkilediği, inflamatuvar hücrelerinin inflamatuvar mediatörler salınımını engellediği gösterilmiştir [101].

Radulovic ve ark. (2007), Balkanlar'da yetişen dokuz *Hypericum* türünün antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla ekstrelerin antioksidan kapasiteleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. En yüksek antioksidan etkiye sahip olan iki türün *H. perforatum* ve *H. barbatum* olduğu tespit edilmiştir [123].

Doğal bir flavon türevidir olan rutin antiinflamatuvar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir [66,86]. Kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktive edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır [67].

2.6.1.4 Ksantonlar

H. perforatum 'da bulunan ksantonların in vitro olarak MAO-A ve MAO-B'yi kuvvetli olarak engellediği gözlenmiştir. Bu bileşik daha çok bitkinin köklerinde bulunmaktadır.

2.6.1.5 Diğer Bileşikler

Bitkide ayrıca prosiyanidinler, tanninler, komarinler, aminoasitler, fenilpropanlar vardır [57]. Tannin içeren birçok bitkinin antiülserogenik özelliği olduğu bildirilmiştir [5].

Tanninler ve polifenoller ortak bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir; bu özellikler onların fizyolojik ve farmakolojik faaliyetlerinin temelini oluşturur; bunlar antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri ve proteinler ve polisakkaritler gibi diğer moleküllerle kompleks yapabilmeleridir [60]. Bitki polifenollerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidroksit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir [11].

3 MATERYAL ve METOT

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen bu çalışma deneysel ve immunohistokimyasal olarak iki bölüm altında gerçekleştirildi. Deneysel kısmı; Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, immunohistokimyasal değerlendirilmesi Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, histopatolojik değerlendirilmesi ise Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce 03.03.2014 tarih ve 23 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu.

Bu çalışma için kullanılacak olan ratlar, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Çalışma, veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram arasında olan, ortalama 12 haftalık yetişkin 32 adet erkek Wistar albino rat üzerinde yapıldı. Denekler, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak, serbest diyet ve içme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Oda ısısı 22 ± 2 °C' de sabit tutuldu. Buldukları odanın nispi nem oranı % 30-45 arasında tutularak, odanın havalandırılması filtre edilerek, kontaminasyon riski önlenildi. Ratlar kafeslerde tek olarak ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı.

3.1 Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Deney hayvanları her grup 8 deney hayvanından oluşacak şekilde 4 gruba ayrıldı (Çizelge 3.1). Bu gruplardaki deney hayvanlarının sırtlarında 6mm çapında iki defekt oluşturuldu. Bu defeklerden soldakiler kontrol gruplarını sağdakiler ise deney gruplarını oluşturdu. Kontrol gruplarına defekt açıldıktan sonra herhangi bir işlem yapılmazken, deney gruplarına defekt açıldıktan sonra *H. perforatum*'dan elde edilen kantaron yağı topikal olarak uygulandı. Her grup sırasıyla 4, 7, 14 ve 21. günde sakrifiye edildi.

Gruplar	Kontrol Grubu (ratların sol sırt bölgesi defekt sayısı)	Deney Grubu (ratların sağ sırt bölgesi defekt sayısı)	Grup başına hayvan adedi
1. Grup 4. gün sakrifiye edilecek grup	8	8	8
2. Grup 7. gün sakrifiye edilecek grup	8	8	8
3. Grup 14. gün sakrifiye edilecek grup	8	8	8
4. Grup 21. gün sakrifiye edilecek grup	8	8	8
Toplam	32	32	32

Çizelge 3.1 Çalışma gruplarının şematik gösterimi

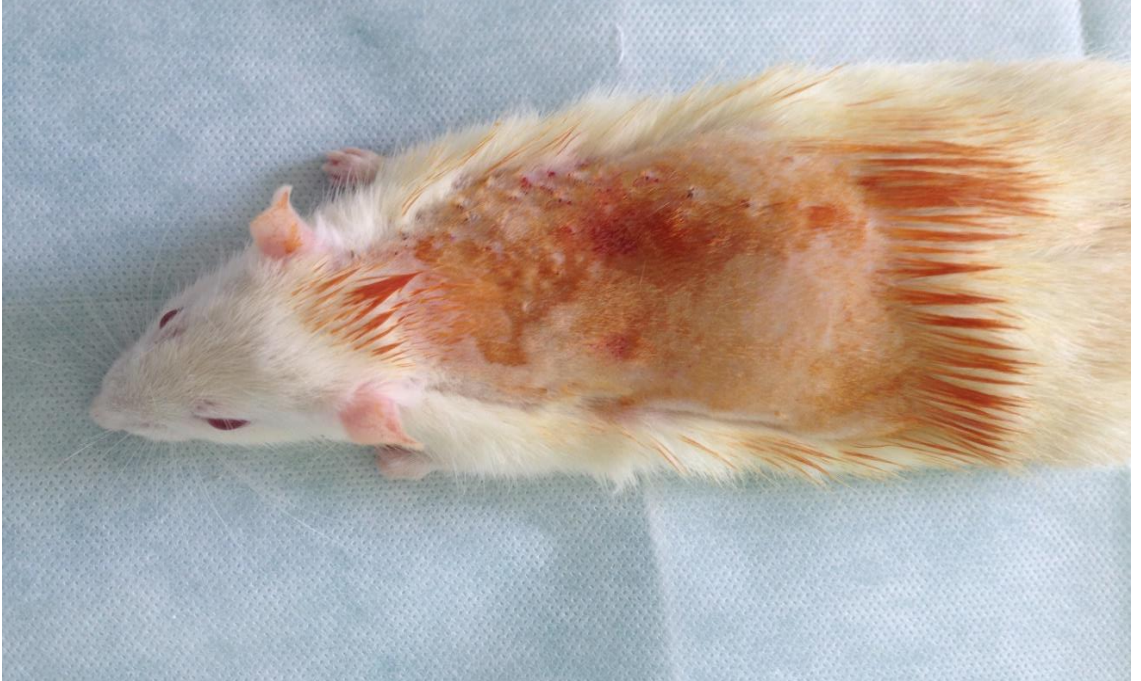
3.2 Cerrahi Teknik

Deney hayvanlarının anestezisi intramusküler enjeksiyon yöntemi ile 3 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlandı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenildi ve ratların sırt bölgesindeki deri traş edildi (Şekil 3.1). Serum ile yıkanarak bu alandaki kıllar uzaklaştırıldı. Betadine kullanılarak sırt çevresi boyandı (Şekil 3.2). Steril örtüler kullanılarak işlem yapılacak alan operasyona hazır hale getirildi. Kullanılacak olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edildi. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek steril olarak çalışıldı.

Tek kullanımlık steril 6mm çapındaki punch biyopsi aleti (Şekil 3.3) ile her bir ratın sırtında ikişer adet tam kalınlık yumuşak doku defekti oluşturuldu. Bu defektlerden ratın sol tarafı kontrol grubu olarak kullanıldı kontrol grubuna hiçbir işlem uygulanmazken, ratların sağ tarafı ise deney grubu olarak kullanıldı (Şekil 3.4).



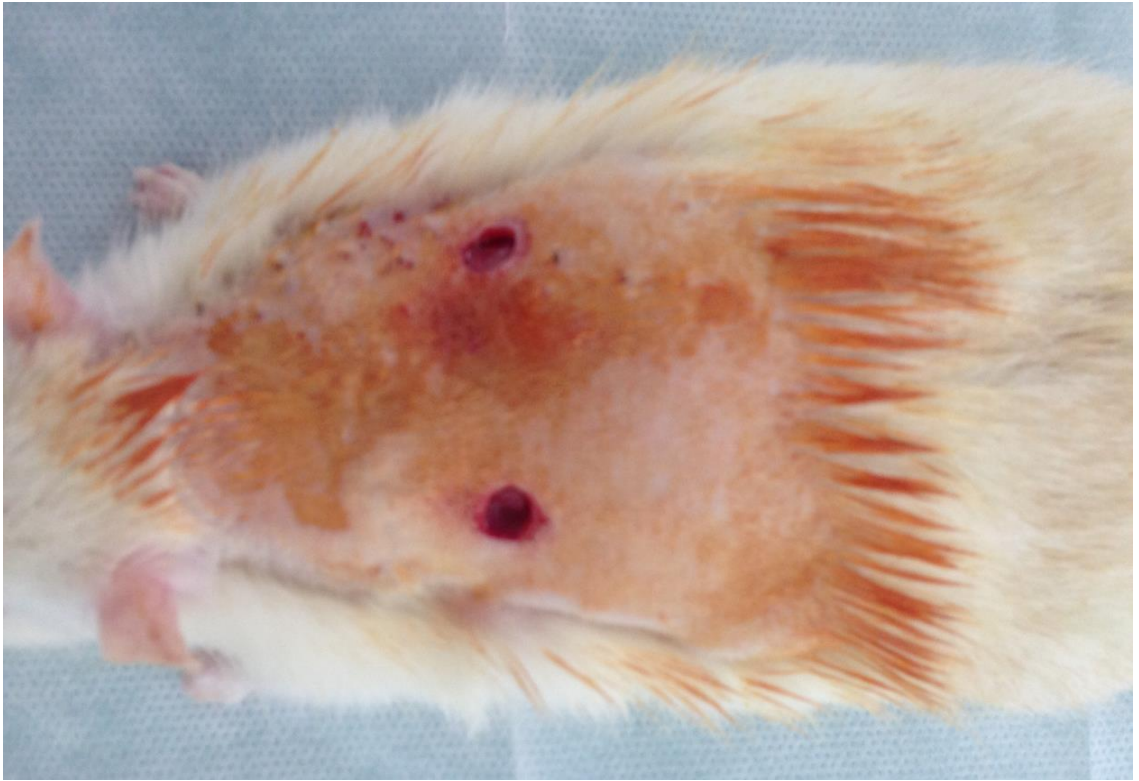
Şekil 3.1 Operasyon sahasının traş edilmesi



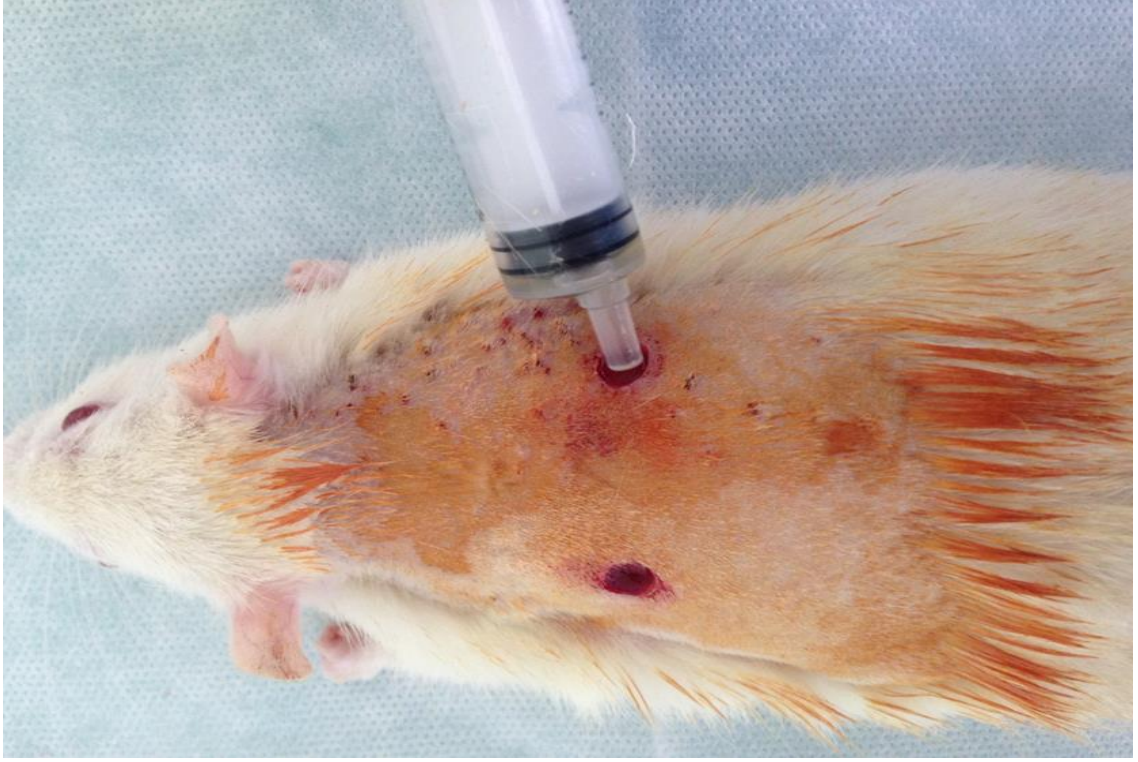
Şekil 3.2 Operasyon sahasının betadin ile boyanması



Şekil 3.3 Punch biyopsi aleti



Şekil 3.4 Punch biyopsi aleti oluşturulan defektler



Şekil 3.5 Defekte kantaron yağının uygulanması

3.3 *Hypericum Perforatum L.* Bitkisinden Kantaron Yağının Hazırlanması ve Uygulanma Şekli

Çalışmada kullanılan *H. perforatum* bitkisi Sivas ilinden 2014 Haziran ayında toplanmıştır. Sağlıklı bitkiler seçildikten sonra toprak üstü kısımları kurutulmuştur. Bitkiler şeffaf bir kavanoz içerisine sıkıştırılmadan yerleştirilmiş ve üzerini örtecek kadar saf zeytinyağı konulmuştur. Hazırlanan yağ en az dört hafta boyunca güneş göreceği şekilde gün aşırı karıştırılarak bekletilmiştir. Bu yöntem literatürde “güneş ışığı maserasyon yöntemi” olarak geçmektedir [88]. Bir ay sonunda oluşturulan zeytinyağlı bitki ekstresi filtre kağıdından süzülerek deneysel çalışmada kullanılabilir hale getirilmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi laboratuvarında hazırlanan kantaron yağı 5 cc’lik enjektör yardımıyla topikal olarak günde bir kez olmak üzere defektlere uygulandı (Şekil 3.5).

3.4 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması

Postoperatif olarak deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulandı. Deney hayvanları işlem sonrası 1. grup 4. günde, 2. grup 7. günde, 3. grup 14. günde ve 4. grup 21. günde 200mg/kg sodyum pentobarbital (Petotal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası ratların sırtlarında oluşturulan defektlerden diseksiyonla yumuşak doku örnekleri çıkarıldı. Çıkarılan örneklerin bir kısmı histopatolojik inceleme için %10'luk formolün içine konuldu, diğer bir kısmı ise immunohistokimyasal değerlendirme için kuru buz içerisinde -80°C' de saklandı.

3.5 Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1 Histopatolojik Yöntem

Ratların insizyon hattından şerit şeklinde biyopsi örnekleri alındı. Alınan örnekler % 10'luk formolün içinde tespit edilerek rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler histopatolojik inceleme için hemotoksilen eozin ile boyandı. Kesitler Leica DM 2500 markalı ışık mikroskobunda ödem, PMNL infiltrasyonu, hiperemi, makrofaj, fibroblast miktarı ve epitelizasyon açısından değerlendirildi. (Şekil 3.6)



Şekil 3.6 Leica DM 2500 ışık mikroskobu

3.5.2 İmmunohistokimyasal Yöntem (ELİSA Yöntemi)

İmmunohistokimyasal yöntem yazılı olan protokollere uyularak yapıldı. Değerlendirme öncesi dokuları parçalayıp homojen hale getirmek için 100mg'lık doku PBS solüsyonu ile yıkandı, 1ml'lik örnekler -20°C'de 24 saat boyunca inkübe edildi. Hücre membranlarının parçalanması için 2 kez dondur çözür işleminden geçirilen örnekler 2-8 °C'de 5 dakika boyunca 5000 g'de santrifüj edildi (Şekil 3.7). Süpernat incelendikten sonra ortamdan uzaklaştırıldı. Homejenizasyon sonrası elde edilen örnekler -20°C'de tekrar inkübe edildi. Değerlendirme aşamasında örnekler tekrar çözürülerek santrifüj edildi ve doku homejenizasyon işlemi tamamlandı.

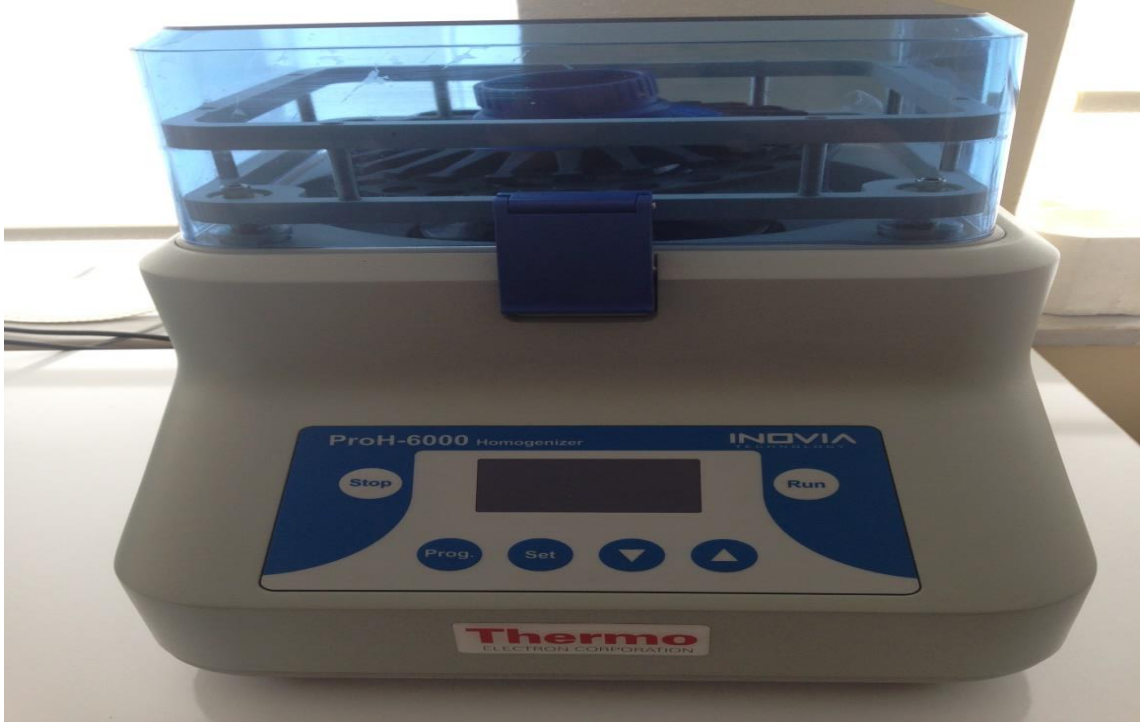
Örnekler, reaktifler ve standartlar prosedüre uygun olarak hazırlandı (Çizelge 3.2).

120ng/L	Standart no.5	120 µl orijinal standart + 120 µl standart çözücü
600ng/L	Standart no.4	120 µl Standart no.5 + 120 µl standart çözücü
300ng/L	Standart no.3	120 µl Standart no.4 + 120 µl standart çözücü
150ng/L	Standart no.2	120 µl Standart no.3 + 120 µl standart çözücü
75ng/L	Standart no.1	120 µl Standart no.2 + 120 µl standart çözücü

Çizelge 3.2 Örnekler, reaktifler ve standartların hazırlanma prosedürü

Hazırlanan örnekler ve standartlar, elisa solüsyonu ve biotin ile işaretlenmiş antikorla playte ilave edildi. Playt 60 dakika boyunca 37°C' de inkübasyona bırakıldı. 5 kez yıkama işleminden geçirilen playte A ve B kromojen reaktifi eklendi ve 37°C'de 1 dk inkübe edildi (Şekil 3.8) ve renk değişimi gözlenmeye başlandı. Stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 10 dk içerisinde 450'nm'de değerler Elisa readerla (Thermo Multiskan GO) okundu (Şekil 3.9) ve belirtilen şekilde hesaplandı.

(Değerlendirme aralığı: 5-2000 ng/L, Duyarlılık: 2.25 ng/L)



Şekil 3.7 Homojenizatör ünitesi (Inovia ProH-6000)



Şekil 3.8 İnkubatör cihazı (Biosan PST-60 HL-4)



Şekil 3.9 Elisa reader cihazı (Thermo Multiskan GO)

3.5.3 Yara Yüzey Alanının Değerlendirilmesi

Oluşturulan tüm defektlerde iyileşmenin seyri, 4., 7., 14. ve 21. günlerde ratların tespitinin sağlanmasından sonra, milimetrik asetat kağıdına 0.3 mm çapında ucu olan kalıcı marker kullanılarak yaraların boyutu çizilmiştir (Şekil 3.10).

Yara alanının hesaplanmasında CorelDRAW X6 adlı program kullanıldı. Bu program üç boyutlu yeryüzü çizimleri ve kontur çizimleri yapmak üzere tasarlanmış, genellikle madencilik ve jeolojik harita çizimlerinde kullanılan bir bilgisayar programıdır.

Yaralar üzerinden geçilerek elde edilen çizimler tarayıcı ile taranarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Elde edilen "TIFF" formatındaki dosya CorelDRAW X6 programındaki sisteme aktarılarak yara yüzey alanları iki boyutlu olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.10 Yara yüzeyinin asetat kağıdına aktarılması

3.6 İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (kolmogorof – simirnov) 2 ortalamanın arasındaki farkın önemlilik testi, varyans analizi, Tukey testi, Fisher Kesin Ki-kare testi, Ki-kare Exact testlerden Monte Carlo modeli kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilerek yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

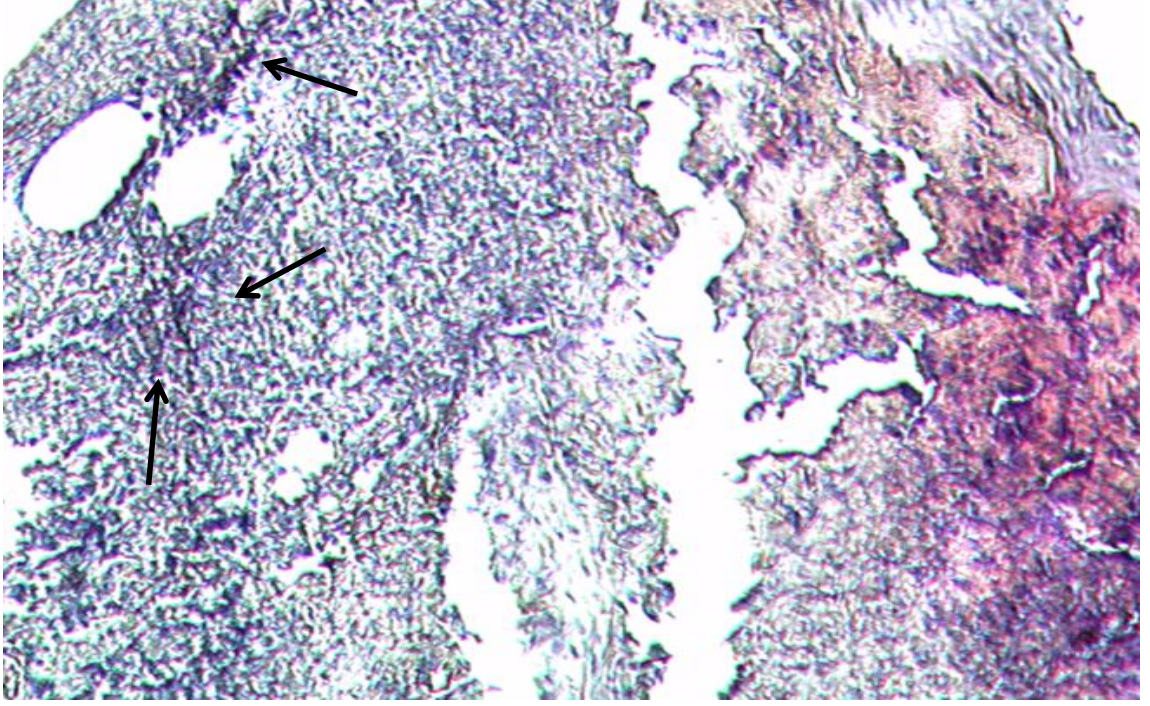
4 BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

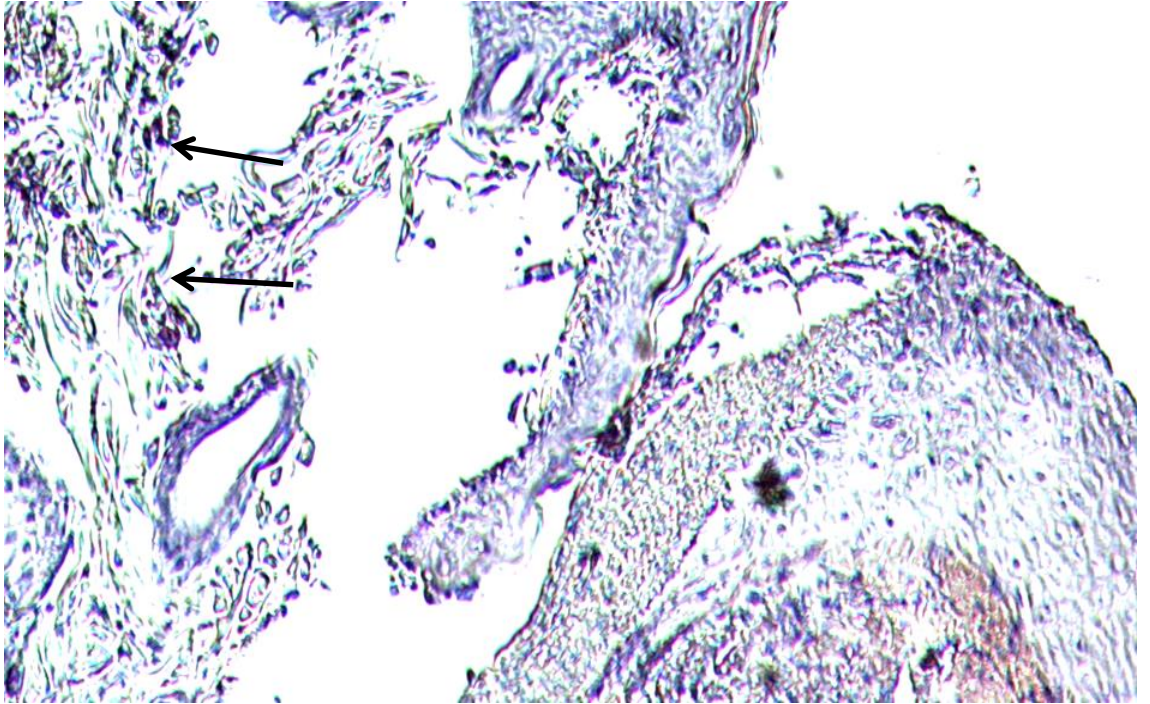
Deneysel çalışma süresince ratların uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, beslenmeleri açısından herhangi bir olumsuzluk gelişmediği, operasyona bağlı herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve deneklerin genel sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlendi.

4.2 Histopatolojik Bulgular

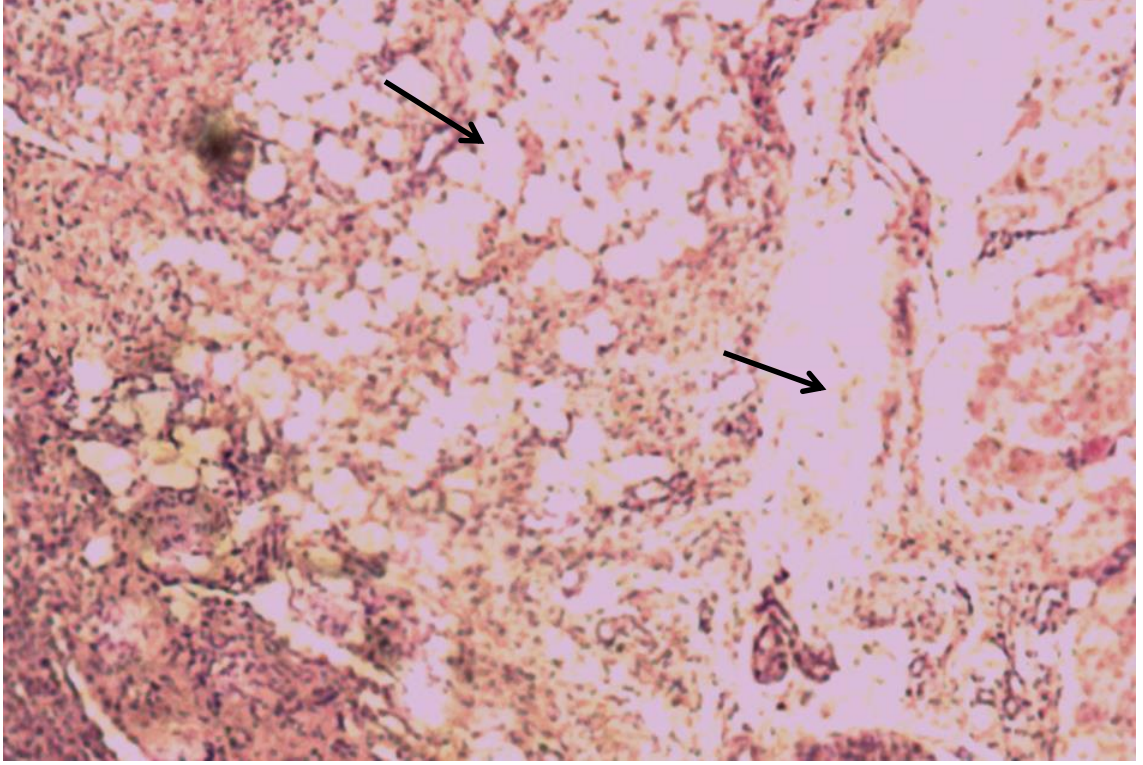
Histolojik olarak gruplara ait kesitlerin mikroskopik değerlendirilmesinde ödem, PMNL infiltrasyonu, hiperemi, makrofaj ve fibroblast miktarı ile epitelizasyon miktarına bakılarak yara iyileşmesi değerlendirildi (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8). Histopatolojik değerlendirmede 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta ve 3= yoğun olarak skorlandı.



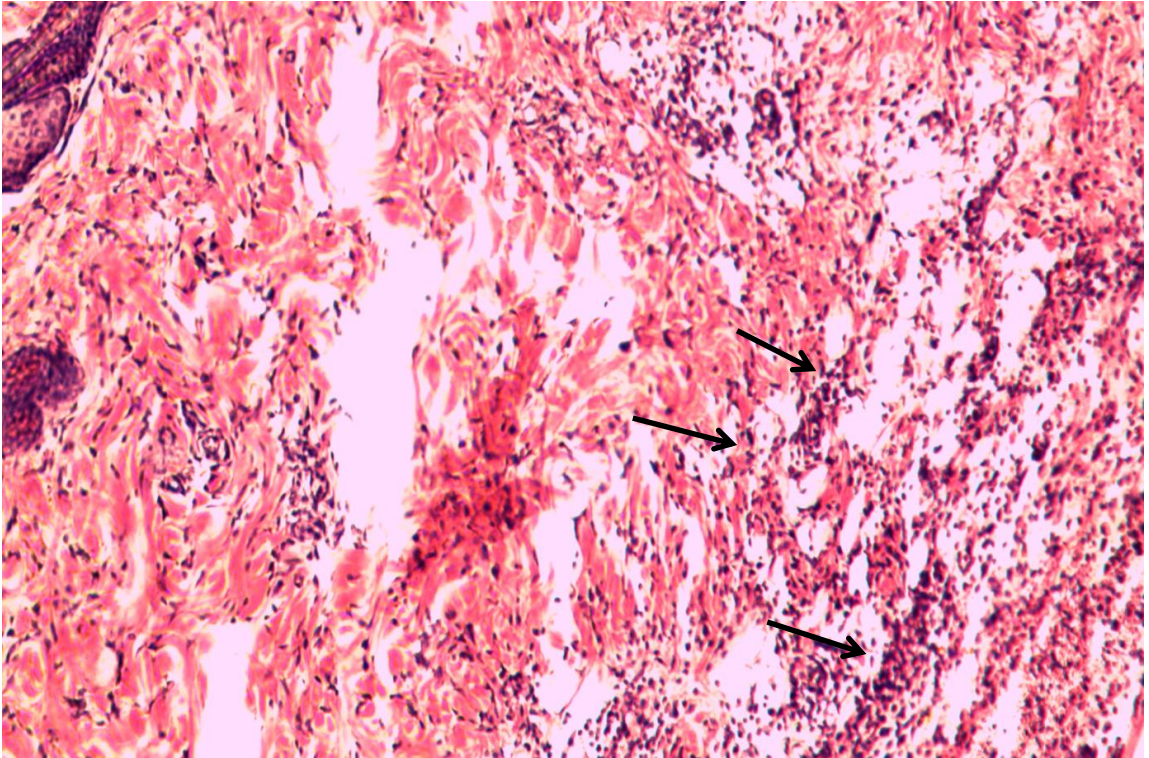
Şekil 4.1 Kontrol grubu 4. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar) ve ödem, Hematoksilen Eozin x160



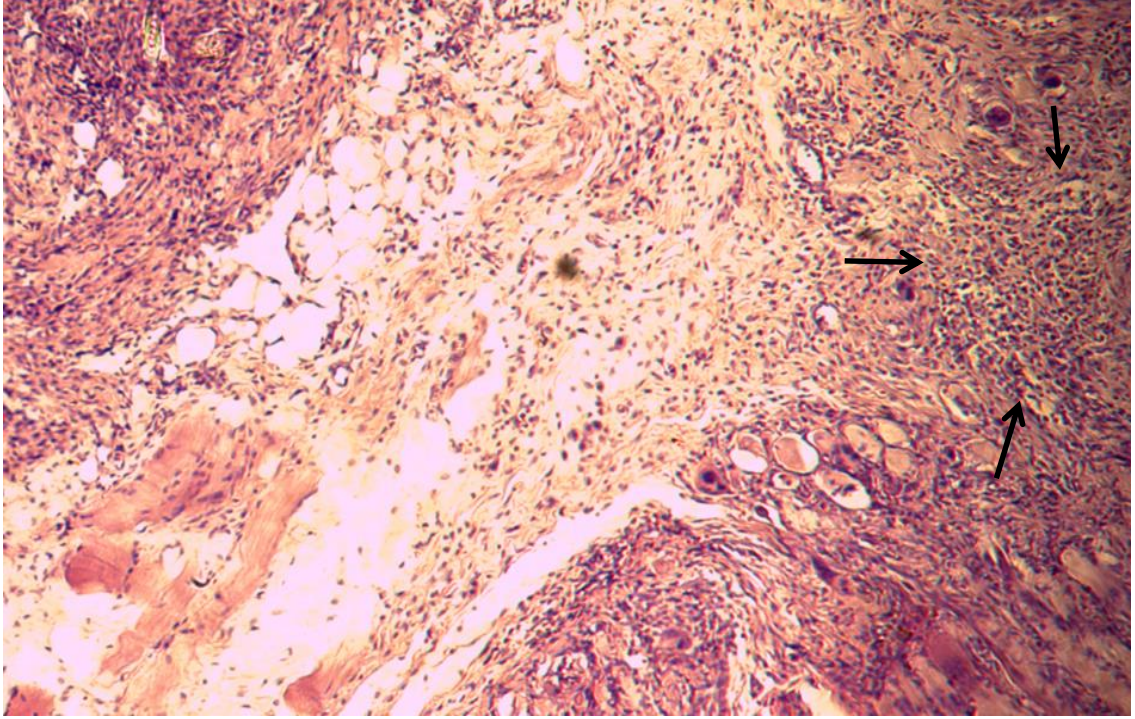
Şekil 4.2 Deney grubu 4. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar) ve ödem, Hematoksilen Eozin x160.



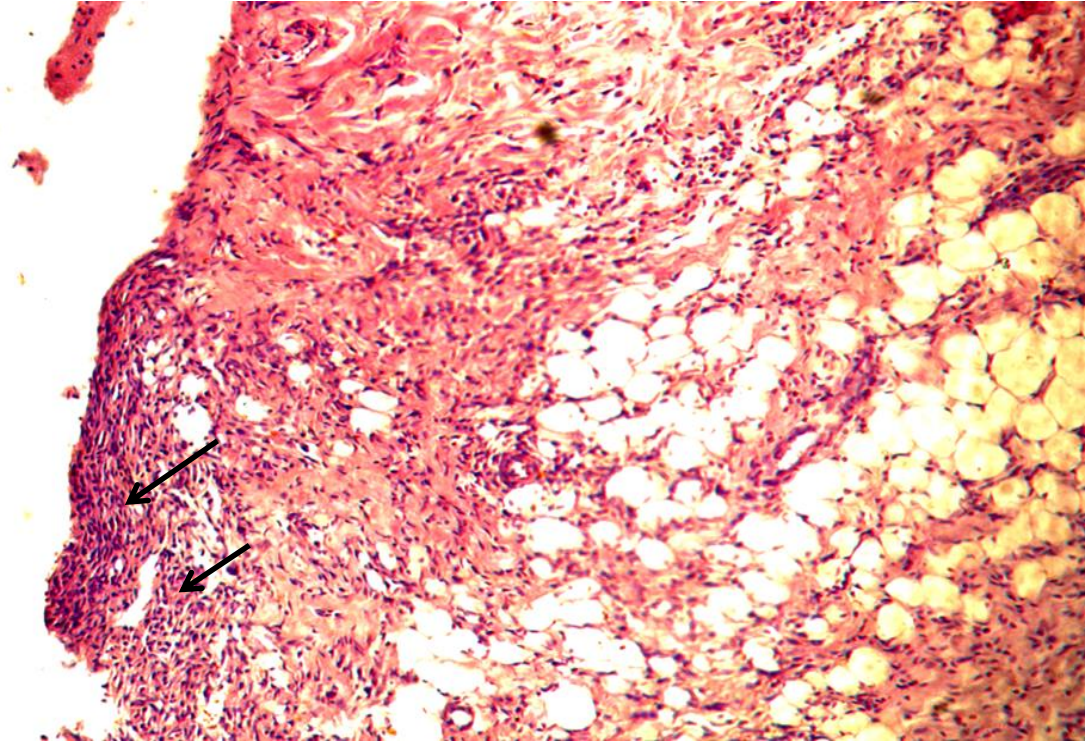
Şekil 4.3 Kontrol grubu 7. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve ödem (siyah oklar), Hematoksilen Eozin x160.



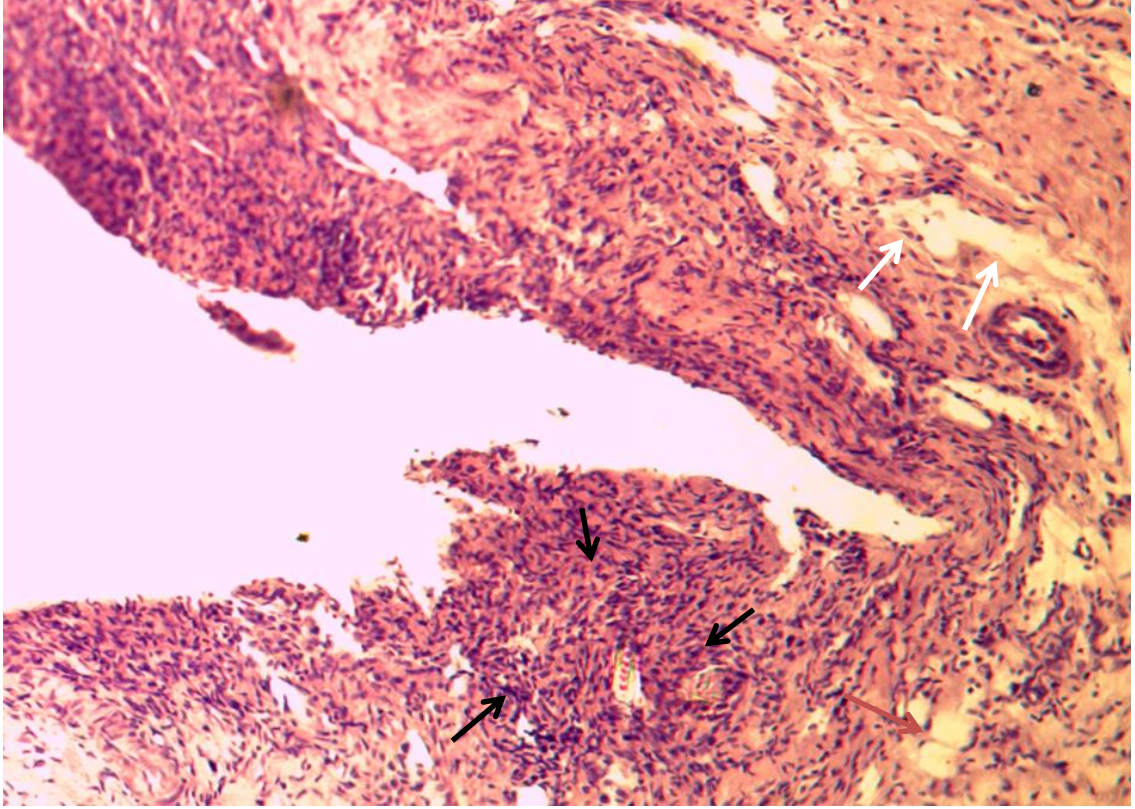
Şekil 4.4 Deney grubu 7. güne ait histopatolojik görüntü. Kas dokuya kadar yayılmış polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar) ve ödem, Hematoksilen Eozin x260.



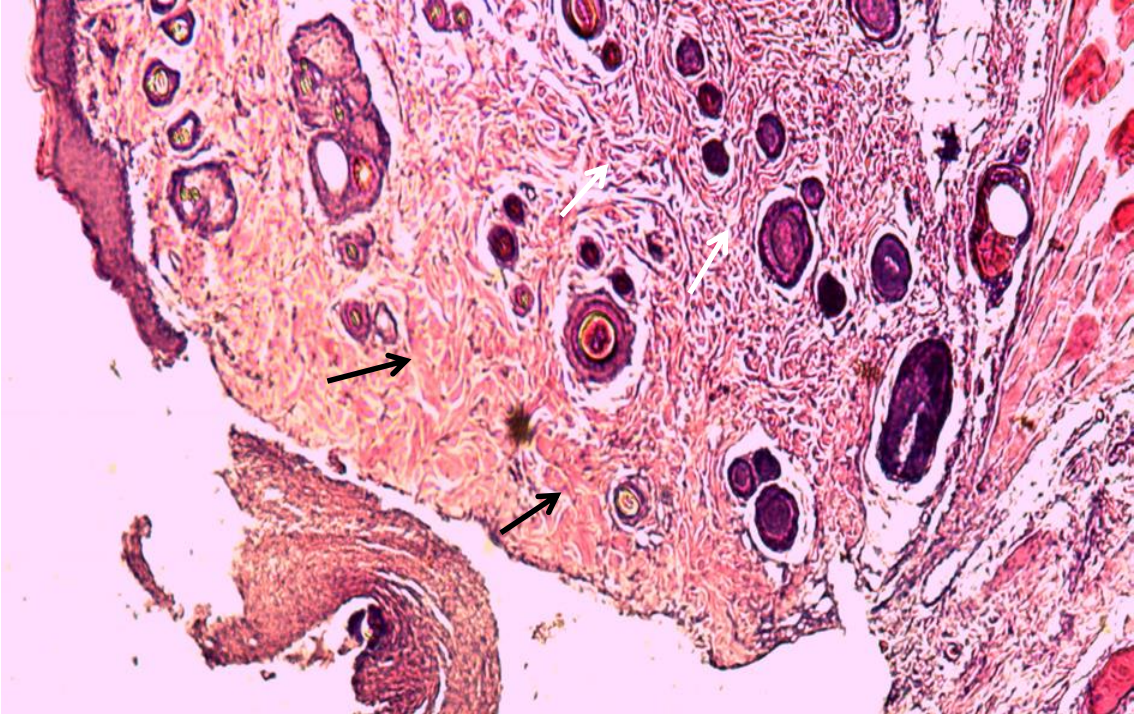
Şekil 4.5 Kontrol grubu 14. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar), Hematoksilen Eozin x200.



Şekil 4.6 Deney 14. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar), Hematoksilen Eozin x200.



Şekil 4.7 Kontrol grubu 21. güne ait histopatolojik görüntü. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (siyah oklar) ve ödem (beyaz oklar), Hematoksilen Eozin x200.



Şekil 4.8 Deney grubu 21. güne ait histopatolojik görüntü. Artmış bağ dokusu (siyah oklar), epitelizasyon (beyaz oklar) , Hematoksilen Eozin x200.

4.2.1 Ödem Mevcudiyetinin Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait ödem mevcudiyeti karşılaştırıldığında (Çizelge 4.1) 14. gündeki gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), 4.,7. ve 21. günlerde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

ÖDEM	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	- -	- -	6 %75	2 %25	p=0,132 (p>0,05)
4.GÜN KONTROL n %	- -	- -	2 %25	6 %75	
7.GÜN DENEY n %	- -	3 %37,5	5 %62,5	- -	
7.GÜN KONTROL n %	- -	2 %25	4 %50	2 %25	
14.GÜN DENEY n %	7 %87,5	1 %12,5	- -	- -	x ² =8,48 p=0,014* (p<0,05)
14.GÜN KONTROL n %	1 %2,5	5 %62,5	2 %25	- -	
21.GÜN DENEY n %	8 %100	- -	- -	- -	
21.GÜN KONTROL n %	7 %87,5	1 %12,5	- -	- -	

Çizelge 4.1 Tüm gruplara ait ödem mevcudiyetinin karşılaştırılması (Ki-kare testi)

4.2.2 PMNL İnfiltrasyonunun Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait PMNL infiltrasyonu karşılaştırıldığında (Çizelge 4.2) 4.,7.,14. ve 21. günlerde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

PMNL	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	- -	- -	2 %25	6 %75	p=0,315 (p>0,05)
4.GÜN KONTROL n %	- -	- -	5 %62,5	3 %37,5	
7.GÜN DENEY n %	- -	- -	4 %50	4 %50	p=0,608 (p>0,05)
7.GÜN KONTROL n %	- -	- -	6 %75	2 %25	
14.GÜN DENEY n %	- -	1 %12,5	7 %87,5	- -	p=0,500 (p>0,05)
14.GÜN KONTROL n %	- -	- -	8 %100	- -	
21.GÜN DENEY n %	5 %62,5	3 %37,5	- -	- -	p=0,500 (p>0,05)
21.GÜN KONTROL n %	6 %75	2 %25	- -	- -	

Çizelge 4.2 Tüm gruplara ait PMNL infiltrasyonunun karşılaştırılması (Ki-kare testi)

4.2.3 Hiperemi Mevcudiyetinin Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait hiperemi mevcudiyeti karşılaştırıldığında (Çizelge 4.3) 14. günde gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), 4., 7. ve 21. günlerde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

HİPEREMİ	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	- -	- -	6 %75	2 %25	p=0,132 (p>0,05)
4.GÜN KONTROL n %	- -	- -	2 %25	6 %75	
7.GÜN DENEY n %	- -	2 %25	5 %62,5	1 %12,5	
7.GÜN KONTROL n %	- -	1 %25	5 %62,5	2 %12,5	
14.GÜN DENEY n %	4 %50	4 %50	- -	- -	p=0,006* (p<0,05)
14.GÜN KONTROL n %	- -	2 %2	6 %75	- -	
21.GÜN DENEY n %	8 %100	- -	- -	- -	P=0,500 (p>0,05)
21.GÜN KONTROL n %	7 %87,5	1 %12,5	- -	- -	

Çizelge 4.3 Tüm gruplara ait hiperemi mevcudiyetinin karşılaştırılması (Ki-kare testi)

4.2.4 Makrofaj Miktarının Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait makrofaj miktarı karşılaştırıldığında (Çizelge 4.4) gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

MAKROFAJ	Yok	Hafif	Orta	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	1 %12,5	4 %50	3 %37,5	$\chi^2=3,4$ $p=0,354$ ($p>0,05$)
4.GÜN KONTROL n %	2 %25	6 %75	- -	
7.GÜN DENEY n %	- -	6 %75	2 %25	$p=0,75$ ($p>0,05$)
7.GÜN KONTROL n %	- -	6 %75	2 %25	
14.GÜN DENEY n %	- -	8 %100	- -	- -
14.GÜN KONTROL n %	- -	8 %100	- -	- -
21.GÜN DENEY n %	- -	8 %100	- -	- -
21.GÜN KONTROL n %	- -	8 %100	- -	- -

Çizelge 4.4 Tüm gruplara ait makrofaj miktarının karşılaştırılması (Ki-kare testi)

4.2.5 Fibroblast Miktarının Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait fibroblast miktarı karşılaştırıldığında (Çizelge 4.5) 14. ve 21. günde gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), 4. ve 7. günlerde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

FİBROBLAST	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	- -	8 %100	- -	- -	p=0,500 (p>0,05)
4.GÜN KONTROL n %	1 %12,5	7 %87,5	- -	- -	
7.GÜN DENEY n %	- -	4 %50	4 %50	- -	
7.GÜN KONTROL n %	1 %12,5	7 %87,5	- -	- -	
14.GÜN DENEY n %	- -	1 %12,5	6 %75	1 %12,5	x ² =12,31 p=0,003* (p< 0,05)
14.GÜN KONTROL n %	1 %12,5	7 %87,5	- -	- -	
21.GÜN DENEY n %	- -	- -	8 %100	- -	x ² =9,26 p=0,007* (p< 0,05)
21.GÜN KONTROL n %	1 %12,5	5 %62,5	2 %25	- -	

Çizelge 4.5 Tüm gruplara ait fibroblast miktarının karşılaştırılması (Ki-kare testi)

4.2.6 Epitelizasyon Derecesinin Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol gruplarına ait epitelizasyon derecesi karşılaştırıldığında (Çizelge 4.6) gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

EPİTELİZASYON	Yok	Hafif	Orta	Sonuç
4.GÜN DENEY n %	8 %100	- -	- -	- -
4.GÜN KONTROL n %	8 %100	- -	- -	- -
7.GÜN DENEY n %	6 %75	2 %25	- -	p=0,500 (p>0,05)
7.GÜN KONTROL n %	7 %87,5	1 %12,5	- -	
14.GÜN DENEY n %	- -	4 %50	4 %50	x ² =5,52 p=0,086 (p>0,05)
14.GÜN KONTROL n %	4 %50	3 %37,5	1 %12,5	
21.GÜN DENEY n %	- -	2 %25	6 %75	p=0,608 (p>0,05)
21.GÜN KONTROL n %	- -	4 %50	4 %50	

Çizelge 4.6 Tüm gruplara ait epitelizasyon derecesinin karşılaştırılması (Khi-kare testi)

4.3 İmmunohistakimyasal Bulgular (ELİSA Bulguları)

İmmunohistokimyasal olarak FGF, VEGF ve EGF miktarı hesaplanarak yara iyileşmesi değerlendirildi.

4.3.1 FGF Miktarının Değerlendirilmesi

4.,7. ve 21. günde deney ve kontrol gruplarına ait FGF değerleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.7) gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), 14. günde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

FGF	4.gün $\bar{X}\pm Ss$	7.gün $\bar{X}\pm Ss$	14.gün $\bar{X}\pm Ss$	21.gün $\bar{X}\pm Ss$
Deney	726,44 ± 40,07	702,20 ± 42,56	597,61 ± 52,66	594,46 ± 35,93
Kontrol	458,82 ± 91,37	598,25 ± 42,89	550,78 ± 99,92	475,45 ± 51,44
Sonuç	t= 7,58 p= 0,001*	t= 4,86 p= 0,009*	t=1,17 p=0,261	t=5,36 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, Varyans Analizi: Tukey testi * : ($p < 0,05$)

Çizelge 4.7 Tüm gruplara ait FGF miktarının karşılaştırılması

4.3.2 VEGF Miktarının Değerlendirilmesi

4.,14. ve 21. günde deney ve kontrol gruplarına ait VEGF değerleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.8) gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), 7. günde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

VEGF	4.gün $\bar{X}\pm Ss$	7.gün $\bar{X}\pm Ss$	14.gün $\bar{X}\pm Ss$	21.gün $\bar{X}\pm Ss$
Deney	771,74 ± 41,04	715,73 ± 52,25	662,92 ± 72,48	640,19 ± 48,90
Kontrol	735,69 ± 23,45	714,89 ± 33,51	598,92 ± 27,88	488,55 ± 52,12
Sonuç	t=2,15 p=0,049*	t=0,03 p=0,970	t=2,39 p=0,035*	t=6,00 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, Varyans Analizi: Tukey testi * : ($p < 0,05$)

Çizelge 4.8 Tüm gruplara ait VEGF miktarının karşılaştırılması

4.3.3 EGF Miktarının Değerlendirilmesi

4., 7. ve 21. günde deney ve kontrol gruplarına ait EGF değerleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.9) gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), 14. günde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

EGF	4.gün $\bar{X} \pm Ss$	7.gün $\bar{X} \pm Ss$	14.gün $\bar{X} \pm Ss$	21.gün $\bar{X} \pm Ss$
Deney	552,27 ± 27,94	522,87 ± 28,11	367,57 ± 52,30	403,42 ± 55,83
Kontrol	444,74 ± 57,69	389,66 ± 60,82	318,37 ± 56,25	245,65 ± 51,35
Sonuç	t=4,74 p=0,001*	t=5,62 p=0,001*	t=1,81 p=0,092	t=6,00 P=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, Varyans Analizi: Tukey testi * : ($p < 0,05$)

Çizelge 4.9 Tüm gruplara ait EGF miktarının karşılaştırılması

4.3.4 Kontrol Grubuna Ait İmmunohistokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması

Günlere ait FGF ölçümleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.10) farklılık önemli bulunmuştur. Kontrol gruplarında günlere ait FGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 7. gün ve 7. ile 14. gün arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Günlere ait VEGF ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Kontrol gruplarında günlere ait VEGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 14. gün, 4. ile 21. gün, 7. ile 14. gün, 7. ile 21. gün ve 14. ile 21. gün arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). 4. ile 7. günler arası farklılık ise önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Günlere ait EGF ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Kontrol gruplarında günlere ait EGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 14. gün, 4. ile 21. gün ve 7. ile 21. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

KONTROL	FGF $\bar{X} \pm Ss$	VEGF $\bar{X} \pm Ss$	EGF $\bar{X} \pm Ss$
4.GÜN	598,25 ± 42,89	714,89 ± 33,51	444,74 ± 57,69
7.GÜN	458,82 ± 91,37	735,69 ± 23,45	389,66 ± 60,82
14.GÜN	550,78 ± 99,92	598,92 ± 27,88	318,37 ± 56,25
21.GÜN	475,45 ± 51,44	488,55 ± 52,12	245,65 ± 51,35
SONUÇ	f=5,98 p=0,003*	f=81,05 p=0,001*	f=19,35 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, * : ($p < 0,05$)

Çizelge 4.10 Kontrol gruplarına ait FGF, VEGF ve EGF değerlerinin kıyaslanması

4.3.5 Deney Grubuna Ait İmmunohistokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması

Deney gruplarında değişik günlerde FGF değerleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.11) günler arası farklılık önemli bulunmuş ($p<0,05$). Deney gruplarında günlere ait FGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 7. gün, 4. ile 14. gün, 7. ile 14. gün ve 7 ile 21. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Deney gruplarında değişik günlerde VEGF değerleri karşılaştırıldığında günler arası farklılık önemli bulunmuş ($p<0,05$). Deney gruplarında günlere ait VEGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 14. gün, 4. ile 21. gün ve 7. ile 21. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Deney gruplarında değişik günlerde EGF değerleri karşılaştırıldığında günler arası farklılık önemli bulunmuş ($p<0,05$). Deney gruplarında günlere ait EGF ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 14. gün, 4. ile 21. gün, 7. ile 14. gün ve 7. ile 21. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Deney	FGF $\bar{X} \pm Ss$	VEGF $\bar{X} \pm Ss$	EGF $\bar{X} \pm Ss$
4. gün	726,44 ± 40,07	771,74 ± 41,04	552,27 ± 27,94
7. gün	702,20 ± 42,56	715,73 ± 52,25	522,87 ± 28,11
14.gün	597,61 ± 52,66	662,99 ± 72,48	367,57 ± 52,30
21.gün	594,46 ± 35,93	640,19 ± 48,90	403,42 ± 55,83
Sonuç	f=20,37 p=0,001*	f=9,12 p=0,001*	f=37,76 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, * : ($p<0,05$)

Çizelge 4.11 Deney gruplarına ait FGF, VEGF ve EGF değerlerinin kıyaslanması

4.4 Yara Yüzey Alanı Bulguları

4.4.1 Deney ve Kontrol Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması

4. ve 7. günde deney ve kontrol gruplarına ait yara yüzey alanı değerleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.12) gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), 14. günde farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Yara yüzey alanı (mm ²)	4. gün $\bar{X} \pm Ss$	7.gün $\bar{X} \pm Ss$	14.gün $\bar{X} \pm Ss$	21.gün $\bar{X} \pm Ss$
Kontrol	17,75 ± 3,06	15,66 ± 4,10	7,54 ± 1,47	-
Deney	12,96 ± 4,08	5,75 ± 1,92	5,75 ± 1,93	-
Sonuç	t=2,65 p=0,019*	t=6,17 p=0,001*	t=2,07 p=0,057	-

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, Varyans Analizi: Tukey testi * : ($p<0,05$)

Çizelge 4.12 Tüm gruplara ait yara yüzey alanının karşılaştırılması

4.4.2 Kontrol Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması

Kontrol gruplarında değişik günlerde yara yüzey alanı ölçümleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.14) günler arası farklılık önemli bulunmuş ($p<0,05$). Kontrol gruplarında günlere ait yara yüzey alanı ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 21. gün ve 7. ile 21. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

KONTROL	YARA YÜZEY ALANI X ± Ss
4.GÜN	17,75 ± 3,06
7.GÜN	15,66 ± 4,10
14.GÜN	7,54 ± 1,47
21.GÜN	-
SONUÇ	f=24,58 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, * : ($p<0,05$)

Çizelge 4.13 Kontrol gruplarına ait yara yüzey alanının karşılaştırılması

4.4.3 Deney Gruplarına Ait Yara Yüzey Alanlarının Karşılaştırılması

Deney gruplarında değişik günlerde yara yüzey alanı ölçümleri karşılaştırıldığında (Çizelge 4.13) günler arası farklılık önemli bulunmuş ($p<0,05$). Deney gruplarında günlere ait yara yüzey alanı ölçümleri 2'şerli karşılaştırıldığında 4. ile 7. gün ve 4. ile 14. günler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

DENEY	YARA YÜZEY ALANI X ± Ss
4.GÜN	12,96 ± 4,08
7.GÜN	5,75 ± 1,92
14.GÜN	5,75 ± 1,93
21.GÜN	-
SONUÇ	f=17,21 p=0,001*

\bar{X} :ortalama değer, Ss: standart sapma, * : ($p<0,05$)

Çizelge 4.14 Deney gruplarına ait yara yüzey alanının karşılaştırılması

5 TARTIŞMA

Yara iyileşmesi yara oluşumunun hemen ardından başlayan ve üç fazda gelişen bir süreçtir. Bu fazlar, komplike ve çeşitli dokularla organize etkileşim oluşturan inflamatuvar (eksüdatif), proliferasyon ve yeniden şekillenme (maturasyon) fazlarıdır.

Doğal ürünlerin tedavi amacıyla kullanılması insanlık tarihi kadar eskidir. Günümüzde dünya nüfusunun % 60'ı tedavi gereksinimlerini büyük ölçüde tıbbi bitkilerden sağlamaktadır [30]. Özellikle bitkisel ürünler halk arasında, kolay sağlanabilmesi nedeniyle yara iyileştirici amaçla yaygın olarak tercih edilmektedir [139].

Eski çağlardan beri hem geleneksel tıp, hem de modern tıp sistemlerinde pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan en popüler türlerden biri *Hypericum* türleridir. *Hypericum perforatum* L. yapısındaki bileşenlerin oldukça çeşitli olması dolayısıyla *Hypericum* cinsi içerisinde Asya ve Avrupa'da en fazla kullanılan tür olma özelliğini taşımaktadır. Anadolu'da halk arasında antispazmodik, antiülser, analjezik, yatıştırıcı, parazit düşürücü, antiseptik ve yara iyi edici amaçla kullanılmaktadır. Bununla birlikte ışığa duyarlılık ve bazı yiyecek ve ilaçlarla etkileşebilme gibi bazı istenmeyen yan etkileri olduğu bilinmektedir [70].

Hypericum perforatum L.'nin araştırıldığı son çalışmalarda; yara iyileştirici [43,120], antidepresan [18,22,80], antifungal [99,119], antibakteriyal [46,47], anti-enflamatuvar [81,91] ve antiviral [123] etkisi olduğu ortaya konmuştur.

Avrupa fitoterapisi ve Türkiye'de halk arasında sıklıkla yara iyileşmesinde *H. perforatum* L. kullanılsa da başka birçok *Hypericum* türünün yara iyileşmesinde kullanıldığı literatürde mevcuttur. *Hypericum patulum* ve *Hypericum hookerianum* türünün yapraklarının aynı amaçla kullanıldığını rapor eden çalışmalar literatürde mevcuttur [13].

Mukherjee ve arkadaşları (2000) bu bitkilerin metanol ekstresini ratlarda oluşturulan insizyonel ve eksizyonel yaralara uygulandığında yara kontraksiyonunun, doku rejenerasyonunun ve epitelizasyonun arttığını gözlemlemiştir. Bununla birlikte *Hypericum scabrum* türünün yara iyileşmesine ya da antiinflamatuvar aktiviteye etkisinin olmadığı görülmüştür [102].

H. perforatum'un su ile hazırlanan ekstreleri sıklıkla üro-genital inflamasyon, diyabet, nevralji, kalp hastalıkları, gastroenterit, hemoroid ve peptik ülser rahatsızlıklarında kullanılmaktadır [155,156]. Zeytinyağı içerisinde güneş ışığında 4 hafta bekletilerek hazırlanan formu ise daha çok kesik ve yanıklarda kullanılır [88].

Bitkinin geleneksel olarak yara iyileştirici amaçla kullanılması çalışmamızın konusunu oluşturmaktadır [10]. Yara iyileşmesi kendiliğinden gelişen fizyolojik bir süreçtir. Ancak yaranın enfeksiyon ve komplikasyonlara açık olması nedeniyle iyileşmeyi hızlandıracak etkenlere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle diyabet ve iskemi gibi rahatsızlıklarda, beslenme yetersizliği, yaşlanma ve ağır yaralanma gibi durumlarda bu ihtiyaç daha da önem arz etmektedir [133].

Çalışmamızın konusu olarak seçilen *H. perforatum* bitkisi, ülkemizde geleneksel halk kullanımında yara iyi edici amaçla çok yaygın olarak kullanılan bir bitkidir [10]. Bitki ekstrelerinin, fibroblastlardan kollajen üretimini arttırıcı biyolojik aktivitesi bulunduğu in vitro deneylerle tespit edilmiş olmasına karşılık, yara iyileştirici etkinliğini ortaya koyan çok fazla in vivo bilimsel çalışma bulunmamaktadır [130].

Medikal alanda gerçekleştirilen araştırmalar içerisinde hayvan çalışmaları büyük önem taşır. Seçilecek olan deney hayvanının yapılacak olan çalışmaya uygun olması gerekmektedir. Bu çalışmalarda kullanılacak hayvan modelinin seçiminde, hayvanın vücut immünitesi ile insan immünitesinin benzerlik göstermesine dikkat edilmelidir. Buna göre deney hayvanlarından domuz, köpek, tavşan ve rat en uygun modeller olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde çalışma yapılmamaktadır. Sonuçta kolay bulunması, barınma ve beslenmesinin kolaylığı ve ucuz olmasından dolayı tavşan ve ratlar deneysel hayvan çalışmalarında en sık kullanılan modellerdir. Biz de çalışmamızı ratlar üzerinde gerçekleştirdik.

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar 4. günden itibaren 21 günlük sürenin ratlarda yara iyileşmesi ve anjiyogenezi gözlemek için yeterli bir süre olduğunu bildirmişlerdir [4,15,16,75,154]. Bu çalışmada da iyileşmeyi değerlendirmek için ratlar 4., 7., 14. ve 21. günde sakrifiye edildi.

H. perforatum'un bileşenleri arasında birçok etkin madde bulunmaktadır. Bu maddeler ayrı ayrı yara iyileşmesi çalışmalarında denenmişlerdir. Fakat bizim

çalışmamızda bu maddelerin ayrı etkilerinden çok geleneksel kullanımın etkisi araştırıldığından *Hypericum perforatum*'un yağ ekstresi hazırlanarak çalışıldı.

Öztürk ve ark. (2007) *H. perforatum*'un yara iyi edici etkisini tavuk embriyonik fibroblast kültüründe dekspantenol ve *Centella asiatica*'nın titre edilmiş ekstresi ile kıyaslayarak değerlendirmişlerdir. Döllenen yumurtalardan sağlanan embriyonik fibroblastlar *H. perforatum* etanollü ekstresi, dekspantenol ve *C. asiatica* ile inkübasyona bırakılmıştır. Mikroskopik yöntemlerle hücre boyama özelliği kullanılarak mitotik kabiliyet, morfolojik değişimler ve kollajen üretimi tespit edilerek yara iyileşme düzeyi tespit edilmiştir. Sonuçlar, *H. perforatum*'un yara iyileştirici mekanizmasının kollajen üretiminin artışı ile *C. asiatica*'nın etki mekanizmasına benzer olduğunu göstermektedir. *H. perforatum*'un yara iyileşme sürecinde epitelizasyonu arttırdığını ancak mitojenik aktivite göstermediği için fibroblast artışına neden olmadığını göstermektedir. *H. perforatum*'un fibroblast artışına neden olmamasının antikanser aktivite deneylerinde tespit edilen hiperisin ve hiperforinin antiproliferatif etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [109]. Bizim çalışmamızda da 4. ve 7. günlerde fibroblast artışı görülmemesine rağmen, *Hypericum* uygulanan gruplarda 14. ve 21. günlerde fibroblast artışı tespit edilmiştir.

Medina ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada *H. perforatum* bitkisinin yara iyileştirmedeki etkisinin fibroblast proliferasyonundan değil de mitotik aktiviteyi arttırdığından ileri geldiğini savunmuşlar ve bileşiklerinden biri olan hiperforinin antiproliferatif ve apoptotik etkisi olduğunu rapor etmişlerdir [95].

H. perforatum L. bitkisinden elde edilen kantaron yağının epitel rejenerasyonu artırıcı etkileri başka birçok çalışmada da kanıtlanmıştır. Lavanga ve ark. (2001), *H. perforatum* ve *Calendula arvensis* yağlı ekstrelerinin sezaryen yaralarının tedavisindeki etkilerini araştırmışlardır. Bitki ekstrelerinin hazırlanmasında buğday yağı kullanılmıştır. Deney sezaryen doğum yapmış olan 24 bayan üzerinde yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup % 70 *H. perforatum* L., % 30 *C. arvensis* yağlı ekstre karışımı ile tedavi edilirken, diğer grup için buğday yağı kullanılmıştır. Ekstreler, günde iki defa 16 gün boyunca uygulanmıştır. Yara alanları ölçülerek alandaki yüzde küçülme oranından iyileşme tespit edilmiştir. Sonuçta deney grubunun yara alanında %37,6 oranında küçülme gözlenirken, kontrol grubunun yara alanında %15,83 oranında küçülme gözlenmiştir [82]. Bu çalışmada *H. perforatum* içerikli yağların topikal

kullanılmasıyla sezaryena bağlı gelişen cerrahi yaralarda epitel rejenerasyonunda pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda epitel rejenerasyonu açısından anlamlı sonuç bulunmadı.

Peşin ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada *H. perforatum* ve *H. scabrum*'un in vivo yara iyileştirici ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. *H. perforatum*'un etanollü ekstresinin doza bağlı kuvvetli antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkisi tespit edilmiştir. *H. scabrum* etanollü ekstresi ise bu parametreler üzerinde etkisiz bulunmuştur. *H. perforatum*'un etanollü ekstresinin yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etkisinin yüksek çıkmasına bağlı olarak bu ekstre sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile fraksiyonlanmış ve elde edilen ekstrelerden etil asetat ekstresinin yüksek antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkisi bulunmuştur. Etkili bileşen olarak naftodiantronların yara iyileştirici etkisi, flavonoit bileşenlerinin ise antiinflamatuvar etkisinin daha kuvvetli olduğu saptanmıştır. *H. Perforatum*'un etanollü ekstresinin etil asetat fraksiyonu içerisinde bulunan naftodiantron ve flavonoitlerin, birlikte yara iyileştirici etkiyi kuvvetlendirdiği belirlenmiştir. Böylece *H. perforatum*'un yara iyileştirici etkisinin kanıtlandığını, ayrıca ekstre yapımında taşıyıcı olarak kullanılan zeytinyağının da yara iyileşmesinde etkili olduğunu, *H. perforatum L.*'nin eklenmesiyle bu etkinin arttığını göstermişlerdir. Yara iyileştirici etkinin fibroblast migrasyonu ve kollajen depolanmasından kaynaklanabileceğini belirlemişlerdir [116,140].

H. perforatum'un oral mukozitise etkilerinin incelendiği bir çalışmada tedavi ve kontrol grupları arasında belirgin fark gözlenmiş ve ekstre sistematik uygulamasının topikal uygulamaya nazaran daha üstün olduğu rapor edilmiştir. Kontrol gruplarına nazaran epitelizasyonun daha iyi olduğu ve daha az inflamasyon bulgusu saptanmıştır [146].

Ratlarda oluşturulan oral mukozitisin tedavisinde lokal olarak uygulanan kantaron yağı, sumak ekstresi, lokal steroid ve klorheksidinin etkinliğini karşılaştıran Gümüş ve arkadaşları (2010) histopatolojik (ödem, hemoraji, ülserasyon, reepitelizasyon, PMNL infiltrasyonu) ve biyokimyasal değerlendirme (lipid peroksidasyon MDA ve glutatyon peroksidaz GSH-Px analizi) sonucunda anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir [58].

Süntar ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları başka bir çalışmada ise zeytinyağı, adaçayı yağı, kekik yağı ve *H. perforatum*'dan elde edilen kantaron yağı ratlarda

oluşturulan insizyonel ve eksizyonel yara modellerine topikal olarak uygulandıktan sonra epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu, PMNL hücre infiltrasyonu, vaskularizasyon ve kollajen yoğunluğunu histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Kantaron yağı uygulanan grupta yüksek kopma direnci saptanmış ve yara kontraksiyon yüzdesinin diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı görülmüştür. Yapısında bulunan flavanoid türevi (rutin, quersetin) ve naftodiantron türevi (hiperisin) bileşiklerin antiinflamatuvar etkinliği saptanmıştır. Tamir olan dokuda inflamatuvar hücrelerin inhibe olduğu gözlenirken bağ doku formasyonunun arttığı görülmüştür [141].

H. perforatum 'un zeytinyağlı ekstresinin yanık yarasındaki epitelizasyona etkisini inceleyen başka bir çalışmada ratlarda oluşturulan 1. ve 2. derece yanıklarda: *H. perforatum* 'un zeytinyağlı ekstresi, zeytinyağı ve serum fizyolojik tedavide kullanılarak yanık epitelizasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. 3, 7 ve 14. günlerde alınan deri biyopsileri histopatolojik olarak incelenmiştir. Özellikle *H. perforatum* 'un ekstresinin 2. derece yanık yarası epitelizasyonunda etkili olduğunu ayrıca *H. perforatum* 'un ekstresinin 1. ve 2. derece yanıklarda inflamasyonu ve ödemi azaltarak antiinflamatuvar etkisinin varlığı kanıtlanmıştır. Bunun yanında ekstrelerde taşıyıcı olarak kullanılan zeytinyağının da yanık yarası epitelizasyonu üzerinde etkili olduğu ancak *H. perforatum* 'un eklenmesiyle bu etkinin arttığı gösterilmiştir. *H. perforatum* 'un etkisinin fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyonu artırarak epitelizasyonda etkili olduğu gözlenmiştir [108].

Pekşen (2013) tarafından yapılan bir çalışmada *H. perforatum* bitkisinden elde edilen kantaron yağının, %1'lik gümüş sülfodiazin (silverdin) ile yanık iyileşmesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Subkutan ödem, nekroz, hiperemi mevcudiyeti değerlendirildiğinde bunların kantaron yağı uygulanan grupta azaldığı görülürken yeni kollajen oluşumu ve PMNL infiltrasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür [115].

Akut temas tipi deneysel yanıklarda topikal *H. perforatum* uygulamasının, gümüş sülfadiazin tedavisi ile kıyaslandığında ödem miktarını, kollajen diskolorizasyonunu, damar hasarlanmasını, kıl kökü hasarlanmasını azalttığı, toplam kıl kökü sayısını, damar sayısını ve epidermis kalınlığını koruduğu görülmüştür. Deneysel yanıklarda yara

iyileşmesinde ciddi etkileri görülen topikal *H. perforatum* tedavisinin akut dönem yanıklarda olumlu sonuçlar vereceği rapor edilmiştir [19].

Akut temas tipi deneysel yanıklarda *H. perforatum* ile *Alpina officinarum* (Havlıcan) uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada ilk 4 saat etkileri benzerken 8. ve 24. saatlerde kantaronun etkilerinin ön plana çıktığı görülmüştür. Kantarondan hazırlanan jelin damar sayısının ve epidermis kalınlığının korunmasındaki etkilerinin daha üstün olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada tek sefer uygulanan topikal *H. perforatum* tedavisinin ödemi, kıl kökü ve glandula sebacea hasarını azalttığı, toplam kıl kökü sayısının, damar sayısının ve epidermis kalınlığının korunmasında etkili olduğu görülmüştür. Ancak PMNL infiltrasyonu, damar hasarı ve kollajen diskolorizasyonunun azaltılmasında istatistiksel farklılık oluşturmadığı izlenmiştir [128].

Schempp ve ark. (2003) yaptıkları klinik çalışmada %1,5 hiperforin ile standardize edilmiş *H. perforatum* ekstresinin subakut atopik dermatitis tedavisindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalar *Hypericum* ile hazırlanmış krem ve boş krem ile vücutlarının sol ve sağ taraflarına uygulamak suretiyle tedavi edilmiştir. Kremler, dört hafta boyunca günde iki defa uygulanmıştır. Tedavinin sonunda sağ ve sol bölgelerdeki deri lezyonları tespit edilmiştir. *Hypericum* içeren kremin plaseboya oranla atopik dermatitisi büyük ölçüde azalttığı, aynı zamanda *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır [130].

Kara ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada ise ratlar üzerinde oluşturulan cilt defektlerine kantaron yağı, susam yağı ve salinli tamponla yapılan pansuman sonucunda, susam yağı ile pansuman yapılan cilt defektlerinin, salinle pansuman yapılan defektlerden daha erken epitelize olduğu gösterilmiştir. Ayrıca susam yağı ve kantaron yağı ile pansuman yapılan defektler birbirleri ile karşılaştırılmış ve susam yağı ile pansuman yapılan defektlerin daha erken epitelize olduğu gözlenmiştir [71].

Altıparmak (2012) diyabetik ve sağlıklı ratlar üzerinde kantaron ve zeytinyağını oral ve topikal olarak iki farklı yöntemle uygulamıştır. Oral kantaron ve zeytinyağı uygulaması yapılan grupların topikal uygulananlara göre yara kontraksiyon yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast sayısı, kollajen yoğunluğu ve epitelizasyon derecesi değerlendirildiğinde oral kantaron

uygulanan grupların değerleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Zeytinyağının da hem oral hem topikal kullanımının bozuk yaralar üzerine iyileştirici etkisi olduğu gözlenirken oral kantaronun etkisi kadar olmadığı görölmüştür [3].

Castro ve arkadaşlarının (2012) insizyonel yara modellerine transkutanöz elektriksel uyarı, *H. perforatum* jeli ve *Arnica montana L.* jelini kombine ve tek başına uyguladıkları bir çalışmada 2., 6. ve 10. gün alınan doku örneklerinde *H. perforatum* uygulanan gruplarda kontrol grubuna nazaran daha yoğun ekstraselüler matriks ve hücre proliferasyonu gözlenmiş, maturasyon fazındaki yeni oluşan kollajen miktarının ve doku organizasyonunun daha fazla olduğu görölmüş ve vaskularizasyonun da diğer gruplara oranla anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı görölmüştür [21].

Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanların sırtlarında meydana getirilen insizyonel ve eksizyonel deri yaralanmaları üzerine *H. perforatum* bitki merheminin makroskobik, histopatolojik, biyokimyasal ve biyomekanik etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmış bir çalışmada eksizyonel yaralarda en iyi makroskopik iyileşme ve hidrosiprolin değerlerinin 14. günde *H. perforatum* bitki merheminin uygulandığı grupta olduğu, insizyonel yaralarda ise bütün gruplarda epitelizasyonun iyi olduğu saptanmıştır. *H. perforatum* uygulanan grupların sonuçları uygulama yapılmayan grupların sonuçları ile karşılaştırıldığında merhemler makroskobik olarak daha iyileştirici olarak görünse bile mikroskobik olarak beklenen etkiyi göstermemiştir [31].

Peeva ve ark. (2010) *H. perforatum*' un antibakteriyel etkinliğini araştırmak üzere %30, %40 ve %50 olan üç farklı konsantrasyondaki yağı dermis ve vajinal bölgeye uygulayarak bakterilere karşı (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus luteus ATCC9341*, *Moraxella catarrhalis* ve *Lactobacillus*) etkinliği kanlı agar kültüründe incelemiş, çıkan sonuçlarda bakteriyel gelişimin inhibe olduğu gibi bu yağın vajinal florayı bozmadığını saptamışlardır [114].

Reichling ve arkadaşları (2001) *H. perforatum*' un gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin gram negatiflere göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca etanolla hazırlanan ekstrelerin etkinliğinin daha üstün olduğunu saptamışlardır [121].

İmmün sistem üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları *H. perforatum*'un sitokin sekresyonunda rol oynayarak immunomodülatör etkili olduğunu göstermektedir [34]. Bilindiği üzere sitokinler birçok hücre türü üzerine farklı etkiler gösterebilirler [72]. Bu bilgi göz önünde bulundurulduğunda, *H. perforatum*'un yara iyileştirici aktivitesinin; inflamasyonu durdurucu özellikteki IL-10, IL-13 ve TGF- β sitokinleri, antienfeksiyöz etkili IFN- γ , TNF- α ve TGF- β sitokinleri ile çeşitli büyüme faktörlerinin salımının artışı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir [116,124].

Bu çalışmada da, yara iyileşmesini incelemek amacıyla 4. , 7. , 14. ve 21. günlerde ratlardan elde edilen yumuşak doku örnekleri histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın histolojik bulgularına göre kontrol grubu ve kantaron yağı uygulanan deney grubu arasında ödem, PMNL infiltrasyonu, hiperemi, makrofaj ve epitelizasyon bakımından anlamlı bir fark bulunmazken, fibroblast miktarı açısından özellikle 14. ve 21. günlerde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın immunohistokimyasal bulgularına göre; kontrol ve deney grubu karşılaştırıldığında, FGF, EGF ve VEGF miktarları deney gruplarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yara yüzey alanı değerlendirildiğinde ise 4. ve 7. günlerde deney grubunda fark önemli bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre *H. perforatum* 'dan elde edilen kantaron yağının topikal uygulamasının yara iyileşmesinde güvenli ve etkin olarak kullanılabileceği görülmüştür, bu bakımdan çalışmamızın sonucu literatürdeki birçok çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların klinikte kantaron yağı kullanımını konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran epitelizasyon derecesi, PMNL infiltrasyonu, makrofaj miktarı bakımından anlamlı bir fark bulunamadı.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran ödem ve hiperemi sadece 14. günde anlamlı derecede düşüktür.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran fibroblast miktarı sadece 21. günde anlamlı derecede yüksektir.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran 4., 7. ve 21. günlerde dokulardan salınan FGF miktarı anlamlı derecede yüksektir.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran 4., 14. ve 21. günlerde dokulardan salınan VEGF miktarı anlamlı derecede yüksektir.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde kontrol grubuna nazaran 4., 7. ve 21. günlerde dokulardan salınan EGF miktarı anlamlı derecede yüksektir.
- Kantaron yağı uygulanan yumuşak doku defektlerinde uygulanmayan gruplara nazaran yara yüzey alanı 4. ve 7. günlerde anlamlı bir şekilde düşüktür.
- Bu çalışmada elde edilen sonuçların klinikte kantaronun kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Böylece halk arasında yüzyıllardır kullanılan kantaron yağının klinikte de kullanımının yolunu açılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alcain, F.J., Buron, M.I. (1994). Ascorbate on cell growth and differantion, J. Bioenerg Biomembr, 26, 393-398.
2. Allen, D.B., Mguire, J.J., Mahdavian, M. (1997). Wound hipoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanismis, Arch Surg, 132, 991- 996.
3. Altıparmak, M. (2012). Diyabetik ratlarda kantaronun deri yarası üzerine etkisi, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
4. Arslan. M.K. (2003). Akut ve kronik yara bakımı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 9-33.
5. Asuzu, I.U., Onu, O.U. (1990). Anti-ulcer activity of the ethanolic extract of Combretum dolichopetalum root, Int J Crude Drug Res, 28(1), 27-32.
6. Atiyeh, B.S, Dibo, S.A., Hayek, S.N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing, Int Wound J, 6, 420–430.
7. Attinger, C.E., Bulan, E.J. (2001). Debridement; the key initial first step in wound healing, Foot Ankle Clin, 6, 627 – 660.
8. Başer, K.H.C. (2003). Indusrial plants as sources of dietary supplements, in: Maffei, M. Dietary Supplements of Plant Origin, Taylor and Francis, London, 31-42.
9. Bauer, S.M., Bauer, R.J., Velazquez, O.C. (2005). Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds, Vasc Endovascular Surg, 39(4), 293-306.
10. Baytop, T. (1999). Türkiye'de bitkilerle tedavi (Geçmişte ve Bugün) 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
11. Berenguer, B., Sánchez, L.M., Quílez, A., López-Barreiro, M., De Haro, O., Gálvez, J., Martín, M.J. (2006). Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. against NSAID induced gastric ulcers, J Ethnopharmacology, 103(2), 194-200.
12. Bissell, M.J., Radisky, D. (2001). Putting tumours in context, Nat Rev Cancer, 1(1), 46-54.
13. Bombardelli, E., Morazzoni, P. (1995). *Hypericum perforatum*, Fitoterapia, 66,43-68.
14. Bren, E.C. (2007). VEGF in biological control, J Cell Biochem, 102, 1358-67.

15. Broughton, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. (2006). The basic science of wound healing, *Plast Reconstr Surg*, 117, 12-34.
16. Broughton, G, Janis, JE, Attinger, CE. (2007). Wound healing: an overview, *Plast Recons Surg*, 117, 1-31.
17. Browder, W., Williams, D., Lucore, P. (1988). Effect of enhanced macrophage function on early wound healing, *Surgery*, 104, 224-229.
18. Butterweck, V., Jürgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. (2000). Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta Med*, 66(1), 3-6.
19. Cabbaroğlu, D. (2013). Deneysel temas tipi yanıklarda acil uygulanan tedavi yöntemlerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) tedavisi ile karşılaştırılması, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
20. Campos, A.C., Groth, A.K., Branco, A.B. (2008). Assessment and nutritional aspects of wound healing, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11, 281-288.
21. Castro, F.C., Magre, A., Cherpinski, R., Zelante, P.M., Neves, L.M., Esquisatto, M.A., Mendonça, F.A., Santos, G.M. (2012). 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 (The Faculty of Homeopathy)*, 101, 147-153.
22. Cervo, L., Rozio, M., Ekalle-Soppo, C.B., Guiso, G., Morazzoni, P., Caccia, S. (2002). Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts, *Psychopharmacol (Berl)*, 164(4), 423-8.
23. Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A., Muller, W.E. (1998). Hyperforin as a possible antidepressant component of *hypericum* extracts, *Life Sciences*, 63(6), 499-510.
24. Ciğer, S. (1996). Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, TDD Yayınları, Ankara.
25. Cingi, M.İ. (1991). Sarı kantaron yağının yara iyileştirmesindeki yeri, *Anadolu Tıp Derg*, 13, 35-39.
26. Cohen, S. (1965). The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF), *Dev Biol*, 12, 394-407.
27. Cohen, S. (1983). The epidermal growth factor (EGF), *Cancer*, 51, 1787-1791.

28. Costrini, N.V., Beck, R. (1983) Epidermal growth factor urogastrone receptors in normal human liver and primary hepatoma, *Cancer*, 51, 2191-2196.
29. Çakmak, H.E., Bayram, E. (2003). Muğla orijinli sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) populasyonlarının bazı agronomik ve kalite özelliklerinin belirlenmesi, *Ege Üniv Ziraat Fak Derg*, 40(1), 57-64.
30. Çırak, C. (2006). Farklı doku kültürü uygulamalarının iki kantaron türünde (*Hypericum perforatum* ve *H. bupleuroides*) mikroçoğaltım yeteneği ve hiperisin ile toplam fenolik birikimi üzerine etkileri, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
31. Darcan, S. (2013). Streptozotosin ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine *Hypericum perforatum* merheminin etkilerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
32. Davidson, D., Blanc, A., Fillion, D., et al. (2005). Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis, *J Biol Chem*, 280, 20509-20515.
33. Dibiase, M.D., Rhodes, C.T. (1991). The design of analytical methods for use in topical epidermal growth factor product development, *J Pharm Pharmacol*, 43, 553-558.
34. Di Paola, R., Mazzon, E., Muia, C., Crisafulli, C., Genovese, T., Di Bela, P., et al. (2007). Protective effect of *Hypericum perforatum* in zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity, *Nitric Oxide*, 16, 118-130.
35. Draves, H.A., Walker, S.E. (2000). Determination of hypericin and pseudohypericin in pharmaceutical preparations by liquid chromatography with fluorescence detection, *J Chromatogr B*, 749, 57-66.
36. Drosou, A., Falabella, A., Kirsner, R.S. (2003). Antiseptics on wounds: an area of controversy, *Wounds*, 15, 149-66.
37. Eming, S.A., Krieg, T., Davidson, J.M. (2007). Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms, *J Invest Dermatol*, 127, 514-525.
38. Erbaş, D., Oygür, T., Anıl, A. (1988). Submandibuler bez ekstresinin yara iyileşmesine olan etkisi, *Gazi Ün Diş Hek Fak Der*, 5(2), 139-147.
39. Erbaş, D. (1990). Epidermal growth factor, *Gazi Üniv Tıp Fak Der*, 30-34.

40. Ertoy, D. (1996). Yara iyileşmesinin histopatolojisi. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, TDD Yayınları, Ankara.
41. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP).(2003). ABD.
42. Fahey, T.J., Sadaty, A., Jones, W.G., et al. (1991). Diyabetes impairs the late inflammatory response to wound healing, J Surg Res, 50, 308-313.
43. Feliciano, D.V. (2002). Heroic prosedures in vascular injury management: the role of extra anatomic bypasses, Surg Clin North Am, 82, 115-124.
44. Ferahbaş, A. (2004). Skar oluşumunu etkileyen faktörler, Dermatose, 4, 192-197.
45. Fisher, D.A., Lakshmanan, J. (1990). Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals, Endocr Rev, 11(3), 418-442.
46. Fitzpatrick, F.K. (1984). Plant substances active against *Mycobacterium tuberculosis*, Antibiotics & Chemotherapy, 4, 528-536.
47. Frisbey, A., Roberts, J.M., Jennings, J.C., Gottshall, R.Y., Lucas, E.H. (1993). The occurrence of anti bacterial substances in seed plants with special reference to *Mycobacterium tuberculosis* (Third Report), Michigan State University, Agriculture and Applied Sciences Quaternary Bulletin, 35, 392-404.
48. Gantwerker, E.A., Hom, D.B. (2012). Skin: histology and physiology of wound healing, Clin Plastic Surg, 39, 85-97.
49. Gao, J., Jordan, T.W., Cutress, T.W. (1996). Immunolocalization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in human periodontal ligament (PDL) tissue, J Periodontal Res, 31, 260-264.
50. Gottrup, F. (2009). News in wound healing and management, Curr Opin Support Palliat Care, 3, 300-304.
51. Granick, M.S., Long, C.D., Ramasastry, S.S. (1998). Wound healing state of the art, Clin Plast Surg, 25(3), 321-483.
52. Greenhalgh, D.G. (1998). The role of apoptosis in wound healing, Int J Biochem Cell Biol, 30, 1019-1030.
53. Greeson, J.M., Sanford, B., Monti, D.A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, Psychopharmacology, 153, 402-414.
54. Gregory, H. (1995). Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor, Nature, 257, 325-327.

55. Guilhermano, L.G., Ortiz, L., Ferigolo, M., Barros, H.M.T. (2003). Commercially available *Hypericum perforatum* extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1, 49-55.
56. Gurtner, G.C. (2007). Wound healing: normal and abnormal, In: Charles H. Thorne, et al, *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 6th Edition, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia, 15-22.
57. Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y., Longaker, M.T. (2008). Wound repair and regeneration, *Nature*, 453(7193), 314-21.
58. Gümüş, S. (2010) Ratlarda 5-florourasil ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan kantaron yağı, sumak ekstresi, lokal steroid (triamsinolon asetonid) ve klorheksidin'in iyileştirici etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
59. Hansson, C. (1998). The cadexomer iodine study group, *Int J Dermatol*, 37, 390-6
60. Haslam, E. (1996). Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action, *J Nat Prod*, 59, 205-215.
61. Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M.S., Wildiers, H. (2004). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis, *Pharmacol Rev*, 56, 549-580.
62. Hom, D.B., Maisel, R.H. (1992). Angiogenic growth factors: Their effects and potential in soft tissue wound healing, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101(4), 349-54.
63. Hossain, W.A., Morest, D.K. (2000). Fibroblast growth factors (FGF-1, FGF-2) promote migration and neurite growth of mouse cochlear ganglion cells in vitro: Immunohistochemistry and antibody perturbation, *J Neurosci Res*, 62,40-55.
64. Hunt, E.J., Lester, C.A.E., Lester, E.A., Tackett, R.L. (2001). Effect of St. John's wort on free radikal production, *Life Sciences*, 69, 181-190.
65. Hupp, J.R. (1998). Wound repair (In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR, editors) *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 3rd ed., Mosby Year Book Inc, St. Louis, 57-68.
66. Ihme, N., Kiesewetter, H., Hoffman, K.H., Birk, A., Muller, A., Grutzner, K.I. (1996). Leg edema protection from a buckwheat herb tea in patients with

- chronic venous insufficiency. A single-center, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial, *Eur J Clin Pharmacol*, 50,443-447.
67. Izzo, A.A., Di Carlo, G., Mascolo, N., Capasso, F., and Autore, G. (1994). Antiulcer effects of flavonoids. Role of endogenous PAF, *Phytother Res*, 8, 179-181.
68. Jespersen, J. (1988). Pathophysiology and clinical aspect of fibrinolysis and inhibition of coagulation, *Dan Med Bul*, 35, 1-33.
69. Kang, T.B., Liang, N.C. (1997). Studies on the inhibitory effects of quersetin on the growth of HL- 60 leukemia cells, *Biochem. Pharmacol*, 54, 1013-1018.
70. Kapusta, M., Dusek, J. (2003). Therapeutic and toxicologic aspects of biological effects of Saint John's wort (*Hypericum perforatum L.*), *Ceska Slov Farm*, 52(1), 20-8.
71. Kara, B. (2011) Yara iyileşmesinde topikal tedavi amaçlı kantaron yağı, susam yağı ve izotonikli pansuman materyallerinin etkinliğinin karşılaştırılması, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
72. Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M. (2002). Tıbbi Mikrobiyoloji, 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 81-94.
73. Klegerman, M.E., Plotnikoff, N.R. (1992). Proteins as biological response modifiers, in: Klegerman, M.E., Grovers, M.J., *Pharmaceutical Biotechnology*, Interpharm Press, USA.
74. Komesu, M.C., Tanga, M.B., Buttros, K.R., et al. (2004). Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing, *Pathophysiology*, 11, 63-67.
75. Kondo, T. (2007). Timing of skin wounds, *Legal Med*, 9, 109-14.
76. Konturec, R.C., Konturecs, J., Brzozowski, T., Ernst, H. (1995). Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha: Role in protection and healing of gastric mucosal lesions, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7(10), 933-937.
77. Kotil, T. (2006). Deneysel diyabetli sıçanlarda yara iyileşmesinin histolojik ve ince yapı olarak incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
78. Krizek, T.J., Harries, R.H.C. (1997). Biology and tissue injury and repair, In: *Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*, 3. Edition Ed, Georgiade, G.S., Williams and Wilkins, 1-9.

79. Kulikovskiy, M., Gil, T., Mettanes, I. (2009). Hyperbaric oxygen therapy for non-healing wounds, *IMAJ*, 11, 480-485.
80. Kumar, V., Singh, P.N., Muruganandam, A.V., Bhattacharya, S.K. (2000). *Hypericum perforatum*: nature's mood stabilizer, *Indian J Exp Biol*, 38(11), 1077-85.
81. Kumar, V., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K. (2001). Anti-stress activity of Indian *Hypericum perforatum L*, *Indian J Exp Biol*, 39, 344-349.
82. Lavagna, S.M., Secci, D., Chimenti, P., Bonsignore, L., Ottaviani, A., Bizzarri, B. (2001). Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section, *Il Farmaco*, 56, 451-453.
83. Lawrence, W.T., Diegelmann R.F. (1994). Growth factors in wound healing, *Clin Dermatol*, 12, 157-169.
84. Lawrence, W.I. (1998). Physiology of the acute wound, *Clin Plast Surg*, 25, 321-340.
85. Lerman, O.Z., Galiano, R.D., Armour, M., et al. (2003). Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast, *Am J Pathol*, 162(1), 303-312.
86. Lindahl, M., Tagesson, C. (1997). Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2, *Inflammation*, 21, 347-356.
87. Lorenz, H.P., Longaker, M.T. (2006). Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment, In: Mathes, S.J., *Mathes Plastic Surgery*, 2. Edition, Saunder Elsevier, 1, 209-234.
88. MacKay, D., Miller, A.L. (2003). Nutritional support for wound healing, *Altern Med Rev*, 8, 359-377.
89. Malcherek, P., Schultz, G., Wingren, U., Franzen, L. (1994). Formation of Healing Tissue and Angiogenesis in Repair of Connective Tissue Stimulated by Epidermal Growth Factor, *Scand, J Plast Recons Surg Hand Surg*, 28(1), 1-7.
90. Martonfi, P., Repcak, M., Zanvit, P. (2006). Secondary metabolites variation in *Hypericum maculatum* and its relative, *Biochem Syst Ecol*, 34, 56-9.
91. Mascalo, N., Autore, G., Capasso, F., Menghini, A., Fasulo, M.P. (1987). Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity, *Phytother Res*, 1, 28-31.

92. McDonnell, G., Russel, AD. (1999). Antiseptic and disinfectans: activity, action and resistance., Clin Microbiol Rev, 12, 147-79.
93. McGee, G.S., Davidson, J.M., Buckley, A. et al. (1988). Recombi-nant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing, J Surg Res, 45, 145-153.
94. Mcgraw, M.K., Jones, T.R., Baer, D.G. (2007). Soft tissue wounds and principles of healing, Emerg Med Clin North Am, 25, 1-22.
95. Medina, J.H., Viola, H., Wolfman, C., Marder, M., Wasowski, C., Calvo, D., Paladini, A.C. (1997). Overview-flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands, Neurochem. Res, 22, 419-425.
96. Medina, M.A., Martinez-Poveda, B., Amores-Sanchez, M.I., Quesada, A.R. (2006). Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound?, Life Sci, 79, 105-11.
97. Meral, G., Karabay, N.Ü. (2002). In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from west Anatolia, Turkish Electronic J Biotech, Special Issue, 610.
98. Miller, C.A., Debas, H.T. (1995). Epidermal growth factor stimulates the restitution of rat gastric mucosa in vitro, Exp Physiol, 870(6), 1009-1018.
99. Milosevic, T., Solujic, S., Sukdolak, S. (2007). In vitro study of ethanolic extract of *Hypericum perforatum L.* on growth and sporulation of some bacteria and fungi, Turkish J Bio, 31, 237-241.
100. Monaco, J.L., Lawrence, W.T. (2003). Acute wound healing an overview, Clin Plast Surg, 30(1), 1-12.
101. Morikawe, K. (2001). Inhibitory effect of quercetin on carreegen- induced inflammation in rats, Life Sci, 74, 701-721.
102. Mukherjee, P.K., Suresh, B. (2000). The evaluation of wound-healing potential of *Hypericum hookerianum* leaf and stem extracts, J Altern Complement Med, 6(1), 61-9.
103. Myers, B.A. (1999). Wound management, 1 st ed., Pearson Education, New Jersey.
104. Nahrstedt, A., Butterweck, V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum L.*, Pharmacopsychiatry, 30(2), 129-134.
105. Noda, Y., Fujii, S. (2009). Critical evaluation of cadexomer iodine oinment and povidone - iodine sugar oinment, Int J Pharm, 372, 85-90.

106. Nursal, T.Z., Baykal, A., Hamaloğlu, E. (1999). Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı?, Geriatri, 2(1), 29-32.
107. Ortniz, D.M., Itoh, N. (2001). Fibroblast growth factors, Genome Biol, 2,1-12.
108. Öz, C. (2011) *Hypericum perforatum L.* Ekstresinin ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde epitelizasyon üzerine etkisi, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
109. Öztürk, N., Korkmaz, S., Öztürk, Y. (2007). Wound-healing activity of St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*) on chicken embryonic fibroblasts, J Ethnopharmacol, 111(1), 33-9.
110. Padberg, F.T., Back, T.L., Thompson, P.N. (1996). Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity, J Surg Res, 60,365-369.
111. Palanga, V., Eagstein, W.H.H., Bucalo, B., Harris, B., Carson, P. (1992) Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h- EGF) in venous ulcers, J Dermatol Surg Oncol, 18(7), 604-606.
112. Park, J.E., Barbul, A. (2004). Understanding the role of immune regulation in wound healing, Am J Surg, 187(5A), 11-16.
113. Patt, L.M., Houck, J.C. (1983). Role of polypeptide growth factors in normal and abnormal growth, Kidney Int, 23, 603-610.
114. Peeva-Naumovska, V., Panovski, N., Grdanovska, T., Fredro-Kumbaradzi, E. (2010). Formulations of St. John's Wort oil ointment and evaluation of its antibacterial effect.
Available at. www.amapseec.org/cmapseec.1/Papers/pap_p067.htm. Giriş tarihi: 23.02.15.
115. Pekşen, M. E. (2013). *Hypericum Perforatum* bitkisinden elde edilen yağın %1'lik gümüş sülfodiazin (silverdin) ile yanık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas.
116. Peşin, İ. (2007). *Hypericum perforatum L.* ve *Hypericum scabrum L.* bitkilerinin yara iyileştirici ve antiinflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
117. Powers, C.J., McLeskey, S.W., Wellstein, A. (2000). Fibroblast growth factors, their receptors and signaling, Endocr Relat Cancer, 7,165-97.
118. Radulovic, N., Stankov-Jovanovic, V., Stojanovic, G., Smelcerovic, A., Spitteller, M., Asakawa, Y. (2007). Screening of in vitro antimicrobial and

- antioxidant activity of nine *Hypericum* species from the Balkans, Food Chem, 103, 15-21.
119. Rancic, A., Sokovic, M., Vukojevic, J., Simic, A., Marin, P., Duletic-lausevic, S., Djokovic, D. (2005). Chemical composition and antimicrobial activities of essential oils of *Myrrhis odorata* (L.) scop, *Hypericum perforatum* (L.) and *Helichrysum arenarium* (L.) Moench, J Essen Oil Res, 17, 341-345.
120. Rao, S.G., Udupa, A.L., Rao, G., Rao, P.G.M., Kulkarni, D.R. (1991). Wound healing activity of *Calendula officinalis* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats, Fitoterapia, 62, 508-510.
121. Reichling, J., Weseler, A., Saller, R. (2001). A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L, Pharmacopsychiatry, 34(1), 116-8.
122. Reinkes, J.M., Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration, Eur Surg Res. 49, 35-43.
123. Richer, A., Davies, D.E., (1995). Effects of anthralin and hypericin on growth factor signaling and cell proliferation in vitro, Biochem Pharmacol, 50, 2039-2045.
124. Roesel, J.F, Nanney, L.B. (1995). Assesment of differential cytokine effects on angiogenesis using an in vivo model of cutaneous wound repair, J Surg Res, 58(5), 449-459,
125. Rook, J.M., Hasan, W., McCarson, K.E. (2008). Temporal effects of topical morphine application on cutaneous wound healing, Anesthesiology, 109, 130-6.
126. Roy, H., Bhardwaj, S., Yla-Hertualla, S. (2006). Biology of vascular endothelial growth factors, Minireview, Federation of European Biochemical Societies, Published by Elsevier B.V.
Available at. [doi:10.1016/j.febslet.2006.03.087](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.03.087). Giriş tarihi: 8 Mayıs 2015.
127. Rudkin, G.H., Miller, T.A. (1996). Growth factors in surgery, Plast Reconstr. Surg, 97[2], 469-476.
128. Savaş, H. (2014). Deneysel temas tipi yanıklarda *Hypericum perforatum* [Sarı kantaron] tedavisi ile *Alpina officinarum* (Havlıcan) tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
129. Schäfer, M., Werner, S. (2007). Transcriptional control of wound repair, Annu Rev Cell Dev Biol, 23, 69-92.

130. Schempp, C.M., Windeck, T., Hezel, S., Simon, J.C. (2003). Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream - a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison, *Phytomed*, 10, 31-37.
131. Shetty, V., Bertolami, C.N. (1997). The physiology of wound healing, *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*, In: Peterson LJ, ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Volume I, 3-18.
132. Shetty, V., Bertolami, C.N. (2004). Wound healing. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, In: Miloro, M., Ghali, G.E., Larsen, P.E., Waite, P.D., 2 nd. Ed., BC Decker Inc, London, 3-15.
133. Shukla, A., Rasik, A.M., Jain, G.K., Shankar, R., Kulshrestha, D.K., Dhawan, B.N. (1999). In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*, *J Ethnopharmacol*, 65, 1-11.
134. Sone, H., Sakauchjc, M., Takahashia, A., Suzuki, H. (2001). Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity, *Life Sciences*, 69, 1861-69.
135. Sprugel, K.H., McPherson, J.M., Clowes, A.W. et al. (1987). Effects of growth factors in vivo, *Am J Pathol*, 129, 601-613.
136. Stechmiller, J.K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing, *Nutr Clin Pract*, 25, 61-8.
137. Steed, D.L. (1995). Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers, *J Vasc Surg*, 21, 71-78.
138. Stephan, J., Landis, M.D. (2008). Chronic wound infection and antimicrobial use, *Skin Wound Care*, 21, 531-40.
139. Sumitra, M., Manikandan, P., Suguna, L. (2005). Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats, *Int J Biochem Cell Biol*, 37, 566-73.
140. Süntar, İ., Akkol, K.E., Yilmazer, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum L.*, *J Ethnopharmacol*, 127, 468-477.
141. Süntar, İ., Akkol, K.E., Keleş, H., Oktem, A., Başer, K.H., Yeşilada, E. (2011). A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge, *J Ethnopharmacol*, 8, 134(1), 89-96.

142. Şenol, M. (1995). Yara iyileşmesi, T Klin J Dermatol, 5, 49-53.
143. Şimşek, M.B. (1998). Farklı formlardaki epidermal büyüme faktörünün yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik olarak araştırılması, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
144. Şimşek, Ş.Ş. (2005). Çeşitli nitrik oksit inhibitörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
145. Tang, C.H., Yang, R.S., Chen, Y.F., Fu, W.M. (2007). Basic fibroblast growth factor stimulates fibronectin expression through phospholipase C gamma, protein kinase C alpha, c-Src, NF-kappaB, and p300 pathway in osteoblasts., J Cell Physiol, 211, 45-55.
146. Tanideh, N, Namazi, F, Andisheh, Tadbir A, Ebrahimi, H, Koohi-Hosseinabadi, O. (2014). Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters, Int J Oral Maxillofac Surg, 43(10), 1286-92.
147. Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Forstermann, U., Kleinert, H. (2003). Antiinflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription- 1alpha (STAT-1alpha) activation, J Pharmacolog Exp Ther, 307(1), 254-261.
148. Thomas, G.W., Rael, L.T., Bar-Or, R., Shimonkevitz, R., Mains, C.W. (2009). Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics, J Trauma, 66, 82-91.
149. Türkyılmaz, A., Çelebi, N., Gönül, B. (1996)., Effects of epidermal growth factor microemulsion formulation on the healing of stress-induced gastric ulcers in rats, J Control Release, 83(2), 197-210.
150. Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms, J Int Med Res, 37, 1528-42.
151. Wagner, H., Bladt, S. (1994). Pharmaceutical quality of *Hypericum* extracts, J Geriatr Psychiatry Neurol, 7, 65-68.
152. Wahl, L.M., Wahl, S.M. (1992). Inflammation, in: Cohen, I.K., Diegelman, R.F., Lindblad, W.J., Wound healing: biochemical and clinical aspects, Philadelphia, PA, W.B. Saunders, 40-62.

153. Werner, S., Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines, *Physiol Rev*, 83, 835-870.
154. Witte, M.B., Barbul, A. (1997). General principles of wound healing, *Surg Clin of North Am*, 77(3), 509-528.
155. Yesilada, E., Honda, G., Sezik, E. et al. (1993). Traditional medicine in Turkey. IV. Folk medicine in the Mediterranean subdivison, *J Ethnopharmacolog*, 39, 31-38.
156. Yesilada, E., Honda, G., Sezik, E. et al. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains, *J Ethnopharmacolog*, 46: 133-152.
157. Zdunic, G. (2009). Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats, *Phytother Res*, 23(11), 1559-64.
158. Zeren, İ. (1996). Yara iyileşmesi ve kollajen. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, TDD Yayınları, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Dila ÇELİKKOL
Doğum Yeri ve Tarihi	Ünye, 07.08.1985
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-SİVAS
E-posta Adresi	dilahasdemir@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Ortaokul - Lise	Ünye Anadolu Lisesi, 1997-2003
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2003-2009
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2010-2015

İş Tecrübesi

Özel Avrupa Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi 2009
Cumhuriyet Üniversitesi	Doktora Öğrencisi 2010-2015