

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN
DERİ YARALARI ÜZERİNE *Hypericum perforatum*
MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Sinan DARCAN

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Mayıs – 2013

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN DERİ YARALARI
ÜZERİNE *Hypericum perforatum* MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Sinan DARCAN

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. M. Kasım Çaycı

Mayıs - 2013

KABUL ve ONAY SAYFASI

Sinan DARCAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN DERİ YARALARI ÜZERİNE *Hypericum perforatum* MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

16 / 04 / 2013

Üye : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye : Doç. Dr. Sait BULUT

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI (Danışman)

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN DERİ YARALARI ÜZERİNE *Hypericum perforatum* MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Sinan DARCAN

Biyoloji Anabilim Yüksek Lisans Tezi, 2013

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

ÖZET

Bu araştırma, streptozotosin (STZ) ile diyabet yapılmış sıçanların sırtlarında meydana getirilen deri yaralanmaları üzerine *Hypericum perforatum* bitki merheminin makroskobik, histopatolojik, biyokimyasal ve biyomekanik etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada, 3 – 4 aylık, 180 – 240 g ağırlığında 70 erkek Wistar-Albino sıçan kullanılmıştır. Her grup 14 adet sıçandan oluşturulmuş 2 kontrol, 3 deneme olmak üzere toplam 5 grup halinde deneye alınmıştır. Diyabet, Wistar-Albino sıçanlara intra peritoneal olarak tek doz STZ (45 mg/kg) verilmesiyle oluşturulmuştur. STZ'nin verilmesinden 2 gün sonra açlık kan şekere 300 mg/dl ve üzeri ölçülen sıçanlar diyabet kabul edilip çalışmaya dahil edilmiştir. Sıçanların sırtlarında 1.5 cm çapında tam yara ve 4 cm uzunluğunda kesi yaraları oluşturulup üzerine 7 – 14 gün boyunca kontrol grupları hariç saf *Hypericum perforatum* yağı ve *H.perforatum* bitki merhem dozları (%1 - %5) sürülmüştür. Deneye alınan gruplarda 7. ve 14. günlerde, makroskobik, mikroskobik, biyokimyasal ve biyomekanik ölçümler ile istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Deneyler sonucunda eksizyon grupları arasında en iyi makroskobik iyileşme 14. gün sonunda normal %1' lik *H. perforatum* bitki merhemi uygulanan grupta %69.16 olarak saptanmıştır. Hidroksiprolin değerlerinde en yüksek değerin 14. gün sonunda %5HP grubunda olduğu bulunmuştur. İnsizyon grupları arasında en iyi makroskobik iyileşmenin %1HP grubunda olduğu, hidroksiprolin değerlerinin saf HP ve %1HP gruplarında 7. gün sonunda en yüksek olduğu, mikroskobik ölçümlerde ise, bütün gruplarda epitelizasyonun iyi olduğu, deri gerim direncinin saf HP grubunda oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.

H. perforatum bitki merhemleri uygulanan grupların sonuçları uygulama yapılmayan grupların sonuçları ile karşılaştırıldığında merhemler makroskobik olarak daha iyileştirici olarak görünse bile mikroskobik olarak beklenen etkiyi göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: *H. perforatum*, diyabetik yara, streptozotosin, sıçan

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF *Hypericum perforatum* OINTMENT ON THE STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RAT SKIN WOUNDS

Sinan DARCAN

Department of Biology, MSc Thesis, 2013

Thesis Supervisor: Assist. Prof. M. Kasım ÇAYCI

SUMMARY

This research is made by the aim of investigation and determination of macroscopic, microscopic, biochemical and biomechanic effects of *Hypericum perforatum* ointment on the skin wounds of the back side of the rats which are made diabetes by STZ.

In this study, 3-4 months old, 180-240 g wheighted 70 male Wistar albino rats are used. Total 5 groups of rat, constituted 14 rats by each group were being 2 control and 3 trial groups. Diabetic Wistar-Albino rats generated by giving one shot of STZ (45mg/kg) into intraperitoneal way. Two days after giving STZ, the diabetic animals are included in study which has fasting blood glucose levels 300 mg/dl. At the back of the rats 1.5 cm diameter excision and 4 cm long incision wounds are generated and except control groups, pure *Hypericum perforatum* oil and *H. perforatum* ointment doses (1%-5%) are applied on tehse wounds for 7-14 days along. At 7th and 14th days, all the groups are evaluated by macroscopical, microscopical, biochemical and biomechanical and with probability measures. At the and of the experiments, the best macroscopic healing was seen at the 14th day in the proup of 1% *H. perforatum* ointment applied group as 69.16% . The highest hydroxyproline values are found in 5% HP group at the end of 14th day. The best macroscopic healing among incision groups was seen in 1% HP group, the highest hydroxyproline values are seen in pure HP and 1% HP groups at the end of 7th day, and in the microscopicmeasures all groups showed good epithelisation and skin tension resistans valuers were pretty high in pure HP group.

When *H. perforatum* ointment applied groups results are compared to unapplied groups, it seems ointments are more more healer macroscopically but at microscobic level it did not show any expect healing effect.

Key Words: *Hypericum perforatum*, diabetic wound, streptozotocin, rat.

TEŞEKKÜR

Bu tez alıŐmasını yapmama vesile olan ve alıŐmamın her basamağında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI'ya, çalışmalar boyunca her konuda yol gosteren Biyoloji Bۆlüm BaŐkanı Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU'na, çalıŐmalarımın yurütulmesinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Yusuf ÖZAY ve Yrd. Doç. Dr. Halil KUNT'a, Uzman biyolog Mehmet TANRIVERDİ'ye, yüksek lisans öğrencileri Volkan MERCAN ve Sinem Deniz AKÇA'ya, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ahlama, anne ve babama teşekkür ederim.

Bu alıŐma, 2011-7 nolu proje olarak "DPÜ BAP" tarafından desteklenmiştir. Bu alıŐma Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Etik Kurulunun 2009/8.2 karar nolu izni ile gerçekleştirilmiştir.

Sinan DARCAN

Nisan 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Yara İyileşmesi İle İlgili Yapılan Çalışmalar.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Diabetes Mellitus	8
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	9
2.1.2. Diabetes mellitus'un Tanısı.....	10
2.2. Kronik Yarada Sınıflama.....	11
2.3. Diyabetik Yara.....	12
2.3.1. Diyabetik Ayak ve Nöropati.....	13
2.3.1.1. Motor Nöropati.....	13
2.3.1.2. Duyusal Nöropati (Sensoryel).....	13
2.3.1.3. Otonom Nöropati.....	14
2.3.2. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Sınıflaması.....	14
2.4. Yara İyileşmesi.....	18
2.4.1. Hemostaz ve inflamasyon.....	19
2.4.2. Proliferasyon.....	19
2.4.3. Maturasyon (remodeling).....	19
2.4.4. Yara İyileşmesinde Etkili Olan Tanımlanmış Büyüme Faktörleri.....	20

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.5. Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i>).....	22
2.5.1. <i>H. perforatum</i> 'un Aktif Bileşikleri.....	25
2.5.1.1. Floroglusinoller	25
2.5.1.2. Naftodiantronlar	27
2.5.1.3. Flavonol glikozitler	28
2.5.1.4. Ksantonlar	32
2.5.1.5. Diğer bileşikler	33
2.5.2. <i>Hypericum perforatum</i> özütü	33
3. MATERYAL VE METOT.....	36
3.1. Materyal.....	36
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	36
3.1.3. Kullanılan Bitki Materyali.....	37
3.2. Metod.....	37
3.2.1. <i>Hypericum perforatum</i> Bitki Yağının Merhem Haline Getirilmesi.....	37
3.2.2. Çözeltilerin hazırlanması	38
3.2.3. Deney hayvanlarının hazırlanması.....	39
3.2.3.1. Deneysel Diyabetin Oluşturulması	39
3.2.3.2. Anestezi ve Yara Oluşturulması.....	40
3.2.3. Deneyin Sonlandırılması.....	41
3.2.5. Doku Tespiti ve Takibi.....	41
3.2.6. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi.....	44
3.3. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Eksizyon Yaraları.....	48
4.1.1. Makroskopik Sonuçlar.....	48
4.1.2. Hidroksiprolin Sonuçları	51
4.1.3. Histopatolojik Sonuçlar.....	52
4.2. İnsizyon Yaraları.....	56

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4.2.1. Makroskopik Sonuçlar.....	56
4.2.2. Hidroksiprolin Sonuçları	57
4.2.3. Histopatolojik Sonuçlar.....	58
4.2.4. Biyomekanik Sonuçları.....	63
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Bacağı tehdit eden diyabetik ülser görünümü. Ülser etrafında yaygın selüloit gözlenmekte.....	12
2.2. Wagner Evre 0 (Charcot Deformitesi) : Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı veya kallus oluşumu (Diyabetik ayak yarası için risk).....	15
2.3. Wagner Evre 1: Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel yara.....	16
2.4. Wagner Evre 2: Tendon, kemik, ligamet veya eklemi içeren derin yara.....	16
2.5. Wagner Evre 3: Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin yara.....	17
2.6. Wagner Evre 4: Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan kangren.....	17
2.7. Wagner Evre 5: Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren parmak ve/veya ayağın bütününe kangreni.....	18
2.8. <i>H. perforatum</i> L. bitkisinin genel görüntüleri.....	22
2.9. <i>H. perforatum</i> L. bitkisinin yaprak görüntüleri.....	23
2.10. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği floroglusinnollerden hiperforin'in kimyasal yapısı.....	25
2.11. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği naftodiantronlardan bazılarının kimyasal yapıları.....	28
2.12. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği flavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.....	29
2.13. <i>Hypericum perforatum</i> 'un içerdiği biflavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.....	30
3.1. Sıçan kuyruk veninden kan glikoz seviyesine bakılması.....	39
3.2. Deri gerim kuvveti uygulaması.....	46
4.1. Diyabetik eksizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 7. Gün Kontrol c) 7. Gün L-V d) 7.gün %1HP e) 7. gün %5HP f) 7. gün Saf HP.....	49
4.2. Diyabetik eksizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 14. Gün Kontrol c) 14. Gün L-V d) 14.gün %1HP e) 14. gün %5HP f) 14. gün Saf HP.....	50
4.3. Eksizyon yaralarının hidroksiprolin verilerinin grafiği.....	51
4.4. 7 günlük eksizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri.....	53
4.5. 14 günlük eksizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri.....	55
4.6. Diyabetik insizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 7. Gün Kontrol c) 7. Gün L-V d) 7.gün %1HP e) 7. gün %5HP f) 7. gün Saf HP.....	56
4.7. Diyabetik insizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 14. Gün Kontrol c) 14. Gün L-V d) 14.gün %1HP e) 14. gün %5HP f) 14. gün Saf HP.....	57
4.8. İnsizyon yaralarının hidroksiprolin verilerinin grafiği.....	58
4.9. 7 günlük insizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri.....	60
4.10. 14 günlük insizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri.....	62
4.11. İnsizyon yaralarının deri gerim dirençleri.....	63

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabet için tanısal eşik değerleri ve bozulmuş glikoz regülasyon değerleri.....	10
2.2. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri.....	20
3.1. Nötralformaldehit çözeltisinin bileşenleri.....	38
3.2. Ringer çözeltisinin bileşenleri.....	38
3.3. Yaraların mikroskopik skorlanması.....	45
4.1. 7. günde eksizyon yaralarının iyileşme oranları.....	48
4.2. 14. günde eksizyon yaralarının iyileşme oranları.....	50
4.3. Eksizyon yaralarının 7. gün sonunda patolojik olgu tablosu.....	52
4.4. Eksizyon yaralarının 14. gün sonunda patolojik olgu tablosu.....	54
4.5. İnsizyon yaralarının 7. gün sonunda patolojik olgu tablosu.....	59
4.6. İnsizyon yaralarının 14. gün sonunda patolojik olgu tablosu.....	61

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
HBO	Hiperbarik oksijen
STZ	Streptozotosin
CMC	Karboksimetilselüloz
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stümüle edici faktör
SPA	Yüzey cerraahi yara bölgesinin çevre alanı
WHO	Dünya sağlık örgütü
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
ASGT1	En az 8 saat açlıktan sonra ölçülen açlık serum glukoz testi
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF-B	Transforme edici büyüme faktörü beta
EGF	Epidermal büyüme faktörü
TGF- α	Transforme edici büyüme faktörü alfa
IL-1,2	İnterlökinler 1-2
TNF	Tümör nekroz faktörü
LDGF	Lökosit kaynaklı büyüme faktörü
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktörü
KGF	Keratinosit büyüme faktörleri
FGF	Fibroblast büyüme faktörleri
HGH	İnsan büyüme hormonu
IFN	İnterferonlar
MAD	Monoamin oksidaz
COMT	Kateko-O-metil transferaz
DBH	Dopamin B-Hidroksilaz
XO	Ksantin oksidaz
ROT	Reaktif oksijen türleri

1.GİRİŞ

1.1. Giriş

Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. İnsanoğlu ilk çağlarda, hastalıkları iyileştirebilmek için tabiata ve hayvanlara özellikle de bitkilere yönelmiştir. Deneme yanılma yöntemi ile bazen etkili ilaçlar bulup onlardan istifade etmiştir (Kırbay, 1999; Tanker ve Tanker, 1973).

Türkiye gibi geniş bitki florasına sahip, ekonomik kaynakları kısıtlı ve sentez yoluyla ilaç yapma olanakları yeterli düzeye ulaşmamış ülkelerde doğal ürünlerden elde edilen ilaçların kullanımının teşvik edilmesi yeterli ve ucuz ilaç sağlanması bakımından akılcı bir yaklaşımdır. Ancak bu, bitkisel kaynaklı maddelerin gelişi güzel incelenmesi, duygusal olarak değerlendirilmesi ve o madde hakkındaki öykülere dayanarak tıbbi kullanışa sunulması anlamına da gelmemektedir (Aktan, 1994; Kayaalp, 1990).

Halk arasında “sarı kantoran, binbirdelik otu” olarak bilinen *Hypericum perforatum*, Türkiye’de ve Avrupa’da yaygın yetişen yabani bir bitkidir. *H. perforatum* Hypericaceae (Guttiferae) familyasından olup bu familyanın Türkiye’de 89 türü yetişmektedir. Bunların 43’ü ise endemiktir (Davis, 1978,1988). *H.perforatum* geleneksel folklorik ilaç olarak dahilen ağrı giderici, yatıştırıcı, parazit düşürücü, ülser tedavi edici ve haricen de yara iyileştirici olarak ülkemizde kullanılmaktadır (Baytop, 1974).

Diabetes mellitus görülme sıklığı ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur (Demir and Demir, 2002). Diabetes mellitus, hem akut hem kronik komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Kronik komplikasyonlarından birisi olan diyabetik ayak, nöropati ve periferik damar hastalığına enfeksiyonunda eklenmesi ile oluşan, ekstremitayı tehdit edebilen multi-faktöryel bir sorundur. Diyabetik ayak, doku ve organ kayıplarına yol açması, enfeksiyon gelişimi gibi nedenlerle hasta için uzun ve sıkıntılı bir süreç, hasta yakınları ve toplum içinde ekonomik yükü ağır olan ayrıcalıklı bir durumdur. Diabetes mellitus yaşam kalitesinin geliştirilmesini arttıran çabalar sonucu hastaların yaşama süresinin uzaması nedeniyle dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Prevalans 1988 yılından günümüze yaklaşık 3 kat artmıştır. Dünyada diyabetli sayısı 100 milyonun üzerindedir ve bu sayının 2010 yılında 2 kat artması beklenmektedir. Tüm bu hastaların % 5-10’nun ayaklarında yaralar vardır veya yaşamlarının bir döneminde yaralar oluşabilir. Ayak sorunları diyabetik hastalar içinde; En sık hastaneye başvuru, en sık hastanede yatma ve en uzun hastanede kalma nedeni olmaktadır (Laing, 1998; Levin, 1996; Mark and Sloven, 1998).

Diabetes mellitus gelişmiş toplumlarda bile önemli bir amputasyon nedenidir ve non travmatik amputasyonların % 50 den fazlasının nedenini oluşturur. Diyabetik ayak; Diabetes mellitus'un en çok korkulan ve mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli komplikasyonlardan birisidir. Diyabetik ayak lezyonları; nöropati ve iskemi nedeni ile gelişir. Diyabetli olgularda amputasyon riski diyabetli olmayanlara göre 15 kat fazladır. Amputasyon gerekliliğinin en önemli nedeni ise diyabetik ayak enfeksiyonlarıdır (Akalin vd., 2000; Dinçer, 2002; Pınar, 1992; Bozyer vd., 2004).

Diyabetik ayak yaralarının toplumlara maliyeti çok yüksektir. Diyabetik ayak lezyonlarının ABD'de yıllık maliyeti yaklaşık olarak 200-500 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. ABD'de yılda yaklaşık olarak 50.000 den fazla amputasyon yapılmakta ve bunun maliyeti de 1 milyar dolar olarak bildirilmektedir (Baktıroğlu, 2000; Başkal, et al., 1998; Ünlühızcı vd., 1995,1996).

1.2. Yara İyileşmesi İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Aktan'ın (1994) yılında yaptığı bir çalışmada *Arnebia densiflora* bitkisinin kök ekstresinin yara iyileştirici özelliği incelenmiş ve bitki merheminin sıçan derisi üzerinde oluşturulan yaraları (1,5 cm uzunluğunda tam deri kesiği) iyileşme hızını artırdığı, analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada deri örnekleri yara yapıldıktan 3 ve 7 gün sonra alınıp %10 formalin içinde tespit edilmiştir. 3. gün sonunda kontrol grupları ile bitki merhemleri arasında fark gözlenmeyen çalışmada 7. gün sonunda merhemle kontrol grupları arasında önemli fark bulunmuştur (Aktan, 1994).

Akgül'ün (1997) yılında yaptığı çalışmada diyabetik sıçanlarda hiperbarik oksijen (HBO) tedavisini diyabetik insülin kontrol ve diyabetik olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. 3 gruptan oluşan çalışma 3 hafta sürmüştür. Çalışmada birinci ve ikinci grubuna STZ uygulandıktan 5 gün sonra diyabeti tespit edilen sıçanlara insülin tedavisine başlamış ve 1. hafta sonunda 8 mm full thickness yara meydana getirmiştir. HBO grubuna insülin verilmeye devam edilmiştir. Akgül 3 haftalık uygulama sonucunda; yaraların epitelizasyonunda, ilk hafta HBO ve insülin grubu kontrole göre daha hızlı, ikinci haftada ise gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır. Çalışmanın son haftasında kontrol grubunun diğer gruplara oranla daha çok epitelize olduğu saptamıştır (Akgül, 1997).

Qiu ve arkadaşları (2007) yılında yaptıkları çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine insan serumundan elde edilmiş plazma fibronektinin etkisini incelemiştirlerdir. Diyabetik sıçan sırtında oluşturulan yaradan sonra plazma fibronektinin

diyabetik yara üzerine etkisini 21 gün boyunca (0, 3, 5, 7, 10, 14, 21) incelemiştir. Çalışmada fibronektin 1.0 mg ve fibronektin 2.0 mg deney grubunda kontrol gruplarına göre ilk haftadan itibaren 21. gün sonuna kadar yara iyileşmesinin (damarlanma, dermal ve epidermal kalınlık, fibroblastlar...) anlamlı derecede hızlı olduğu görülmüştür (Qiu, et al., 2007).

Cheng ve arkadaşları (2007) yılında yaptıkları bir çalışmada %9 luk NaCl içinde karboksimetilselüloz (CMC) ve REGRANEX 'in diyabetik sıçanlarda oluşturulan deri yaralanması üzerine etkileri çalışılmıştır. Çalışmada CMC ve REGRANEX'in yara iyileşmesi üzerinde olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (Cheng, et al., 2007).

Petroviç ve arkadaşları (2003) yapmış oldukları çalışmada *Tanacetum larvatum*'un antiinflamatuvar ve antiülserojenik etkilerini araştırmışlar. Bu çalışma için 200–250 gr ağırlığında 80 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Antiinflamatuvar etki için sıçan ayak pençesinde ödem meydana getirilmiş ve antiülserojenik etki için indometasin ile ülser oluşturulmuştur. 25, 50, 100, ve 200 mg/kg dozajlarında antiinflamatuvar etki % 8.6, 32.8, 37.0, ve 49.5 olarak görülmüştür. Etkinin anlamlı olduğu ilk doz 50 mg/kg'dır. 8 mg/kg dozunda verilen indometasin % 73.4 oranında antiinflamatuvar etki göstermiştir. Fakat büyük gastrik lezyonlar saptanmıştır. Yüksek dozda (200mg/kg) özüt ile birlikte indometasin verildiğinde antiinflamatuvar etki artmış fakat gastrik lezyonlar önemli miktarda azalmıştır. Araştırmacılar bitkinin antiinflamatuvar ve antiülser aktivitesini nükleer faktör-KB transkripsiyonunun inhibisyonuna bağlamaktadır (Petrovic, et al., 2003).

Ömeroğlu ve arkadaşları (2003) yaptıkları bir çalışmada, yara iyileşmesinde fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinde uyarıcı etkisi olduğu bilinen insülin benzeri büyüme faktörü-I'in (IGF-I) , diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlardaki yara iyileşmesi sürecindeki varlığını ve yerleşimini karşılaştırmalı olarak immünohistokimyasal yöntemlerle belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada Wistar tipi dişi sıçan kullanılmıştır. Deney grubundaki sıçanlara 60 mg/kg streptozotosin %0.9'luk NaCl içinde çözünmüş olarak intraperitoneal tek doz uygulayıp 2 gün sonra kuyruk veninden alınan kan örneğinde glikoz düzeyini ölçmüşlerdir. Kan glikoz düzeyi 15 mmol/L veya daha yüksek olanlar, diyabetik grup olarak değerlendirmişlerdir. Her iki grupta eter anestezisi altında 4 cm. uzunluğunda tam deri kesisi oluşturulmuş ve 1., 3., 10., 14. günlerde alınan yara örneklerine IGF-I ile spesifik immünohistokimyasal boyama yapmışlardır. Çalışmada IGF-I'nin diyabetik yara dokusunda normal yara dokusuna göre çok geç dönemlerde ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir. Bunun da diyabetteki yara iyileşmesinde gecikmeye yol açabilecek etkenlerden biri olduğunu saptamışlardır (Ömeroğlu vd., 2003).

Pandian ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları çalışmada *Trigonella foenum-graecum* tohumlarının etanolla uyarılmış gastrik ülser üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma için 180–200 gr ağırlıklarında 30 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Tohumların sulu özüt ve jel fraksiyonları ülser önleyici etki yaptığı gözlemlenmiştir. Bitkinin hücre koruyucu etkisinin sadece salınımı önleyici etkisinden kaynaklanmadığı aynı zamanda mukozal glikoproteinler üzerine etkisinden de kaynaklanmış olabileceği ifade etmişlerdir. Tohumların, etanolla uyarılmış artmış lipit peroksidasyonunu gastrik mukozanın antioksidan potansiyelini artırarak önlediği ve böylece mukozal hasarı azalttığını belirtmişlerdir. Ayrıca histolojik çalışmalara göre, tohumlardan elde edilen sıvı jel fraksiyonunun lezyon formasyonunu etkili olarak engellediğini de saptamışlardır. Bu sonuçlar tohumların anti ülser potansiyeli olduğunu göstermişlerdir (Pandian, et al., 2002).

Wagner ve arkadaşları (2003) akut ve kronik yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkileri üzerine yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, tüm IGF proteinlerinin yaralanma oluştuktan sonra yüksek konsantrasyonda bulduklarını saptamışlardır (Wagner, et al., 2003).

Demirçay ve arkadaşları (2003) yaptıkları bir çalışmada yara iyileşmesini uyarabilen bir sitokin olan granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) olan maddeyi elli dokuz yaşında diyabetli bir erkek hasta üzerinde çalışmışlardır. Çalışma sonunda yapılan dermatolojik muayenede hastanın sol baldırında 4X12 cm çapında, sınırları düzenli, ortası nekrotik bir ülser saptamışlardır. Açlık kan şekeri 140 mg/dl olarak saptanan hastanın yarası temizledikten sonra hidrokolloid yara örtücüsü ile kapatılmıştır. Haftada iki kez yara bakımı yapmış ve çalışmanın 1. ayın sonunda yara yüzeyinde küçülme olmadığı görülmüştür. Yara tekrar debride edildikten sonra GM-CSF (serum fizyolojik ile 1 ml de 40 mg olacak şekilde) uygulanmaya başlanmış ve tedavi süresince yaranın iyileşmeye başladığı ve 1. ayın sonunda tamamen epitelize olduğu saptanmıştır (Demirçay ve Gün, 2003).

Anadolu ve arkadaşları (1998) sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada GM-CSF’i intra lezyonel ve topikal olarak iki farklı şekilde uygulamış, topikal GM-CSF’in deneysel olarak oluşturulan tam kat cerrahi yaraların %50 kapanma sürelerini %0.9 NaCl’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede hızlandırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, topikal uygulanan GM-CSF’nin histopatolojik olarak makrofaj infiltrasyonunu arttırdığı izlenmiştir. Cantürk ve arkadaşları (1999) diyabetik sıçanlarda yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, GM-CSF’nin nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarını arttırdığını ve yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir (Anadolu vd., 1998; Cantürk, et al., 1999).

Alkan (1998), STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda doksisisiklinin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemiş ve on gün boyunca doksisisiklin enjeksiyonunu takiben 10.ve 30. günlerde defektlerden kesitler alınarak yeni kemik oluşumu histomorfometrik olarak değerlendirmiştir. Sonuç olarak diyabette yara iyileşmesinin bozulduğu; ancak doksisisiklinin kemik iyileşmesine ve yeni kemik oluşumuna bir katkısı olmadığı görülmüştür (Alkan, 1998).

Eroğlu ve arkadaşları (2004) ekstremitasyon yaralanması tedavisinde sülük kullanmıştır. Çalışmada 12 adet Wistar albino sıçan kullanmış ve çalışmada sıçanların sırtı tıraş edildikten sonra sırtın sol ve sağ taraflarına, subkutan planda distile su ile sulandırılmış 1ml Doksorubisin (Adriyamisin) (1.5 mg/ml) enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 15 dakika sonra maddenin verildiği alan 2 mm çapında derepitilize edilip sol tarafa sülük yapıştırılmış ve sağ taraf kontrol olarak bırakılmıştır. Sülükler ortalama günlük olarak 1 saat boyunca yara üzerinde yapıştırılarak kanı emmesi sağlanmış. Uygulama süresi olan 10 gün sonunda nekroz bölgeleri şeffaf milimetrik kâğıt kullanarak hesaplanmış ve istatistiksel değerlendirme yapılmış. Eroğlu ve arkadaşları sülük uygulanan yara alanının kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığını görmüşler ve doku içerisinde hasar meydana getiren adriyamisinin bir kısmının sülük tarafında emilmesi ile yara iyileşmesinin hızlandığını düşünmüşlerdir (Eroğlu vd., 2004).

Bhora ve arkadaşları, insan derisindeki hücre çoğalması ve epitelizasyon ile ilgili olarak, IGF-I, EGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaların sonucunda bu faktörlerin epitelizasyonu uyardığı ve yara iyileşmesinde önemli mitojenler olduğu sonucuna varılmıştır (Bhora, 1995).

Suntar ve arkadaşları (2010) *H. perforatum*'un çiçekli kısımlarının bir zeytin yağı özütünün uygulamasında eksizyon ve insizyon modeli yaralar için yara iyileştirici aktivitesi değerlendirmiştir. İn vivo model olarak, içinde asetik asit ile indüklenen artış inhibisyonuna dayalı kılcal geçirgenliği anti-enflamatuvar faaliyeti için kullanılmıştır. Sonuçlar *H.perforatum* ve zeytinyağı özünün, eksizyon (5,1-82,6% inhibisyon) ve dairesel kesi (20,2-100,0% inhibisyon) modeli yaralarda önemli bir yara iyileştirici etkisi olduğunu kanıtlamıştır.. Etanol ve daha fazla fraksiyon ile üst kısımların çıkarılması etil asetat özütün en aktif olduğunu göstermiştir. İnhibe edici yaralar eksizyon modelinde 17.9% ve 100.0% arasında, insizyon modelinde 9.4% ve 100.0% arasında olduğu saptanmıştır. (Suntar et al., 2010).

Lavagna ve arkadaşları (2001) sezeryanla doğum yapmış 24 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kesi iyileşmesinde Calendula ve Hypericum yağı (30-70) özütünün kombinasyonunun kullanımı incelenmiş ve buğday tohumu yağı özütü ile karşılaştırılmıştır. Hypericum/Calendula karışımı (yaklaşık %38) ile tedavi edilen hastalar SPA (yüze cerrahi yara bölgesinin çevre alanı) da plasebo grubuyla (yaklaşık %16) karşılaştırıldığında önemli bir düşüş görülmüştür. (Lavagna et al., 2001)

Upton ve arkadaşları (1997) *H. patulumun* yaprak özütünün steroidlerin ve flavonoidler üzerinde ön elemeye sahip olduğunu göstermiştir.. *H. perforatum*'dan izole edilen flavonoid hiperforinin yara iyileşmesi özelliği bildirilmiştir. (Upton,1997)

Dikmen ve arkadaşları (2011) *H.perforatum veronense* ve *H.perforatum perforatumun* yara iyileştirici aktivitesi üzerinde yaptıkları çalışmada, mitotik aktivitenin artışının fibroblastların proliferasyonu ile ilgili olmadığı gibi hücrelerin toplam sayısında artış olmamıştır. Bu çalışmanın yara iyileştirici aktivitesi hakkında önemli bir sonucu *H. perforatum* ssp. *perforatum* ve *H. perforatum* ssp. *veronense*'nin kültürlü NIH3T3 fibroblastlarının granüller kollajen sayısında ve poligonal fibroblastların oranında bir artış olmuştur. Özellikle poligonal hücrelerin oranları 1, 10 ve 50 mg / ml' lik konsantrasyonlardaki ekstreleri anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Buna ek olarak, kollajen granül sayıları HPV'nin aynı konsantrasyonlarında kayda değer artışlar sergilemiştir. (Dikmen et al., 2011)

Mukherjee ve arkadaşları (2000) Hindistanda yara iyileştirici olarak kullanılan *Hypericum patulum* thumb ve *Hypericum hookerianum* bitkilerinin metanol ekstraktının yara iyileşmesine olan etkilerini sıçanlarda in vivo eksizyon ve insizyon modellerinde araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda her iki türde doku yenilenmesi ve epitelizasyon zamanının iyi olmasına bağlı olarak gerilme mukavemetinin yara iyileştirici yeteneği olduğunu saptanmıştır. (Mukherjee and Suresh, 2000; Mukherjee et al., 2000).

Maisenbacher ve Kovar (1992) TLC ve HPLC tarafından *Hypericum perforatum*'un yağlı ekstraktının ana bileşenleri tahlil edilmiştir. Başlıca hiperforin saptamışlar fakat hiperisin bulunmamıştır. Bitki bileşenindeki hiperforin yara iyileşmesi aktivitesinde oldukça güçlüdür. Ancak karşıt beklentilerde, mevcut olan hiperisin ve flavonoidlerin (hiperosid, izoquersetin, rutin ve epicatechin) aktif fraksiyonlarının olduğu hiperforinin olmadığı bulunmuştur. Bu durum, ekstrakt fraksiyonları sırasında hiperforinin daha az polar çözücü (hekzan ve klofoform) ihtiva etmesinden olabilir. Ancak hekzan ve kloroform altekstraktı içeren hiperforinin yara modellerine karşı az etkili yada etkisiz olduğu bulunmuştur. (Maisenbacher and Kovarın, 1992)

Broughton ve arkadaşları (2007) *A.montanan*'ın ultra dilüsyonları ve ana tentürün uygulamasının etkileri erkek Wistar albino sıçanların ayak pedinin cilt altı dokusunda incelenmiştir. Arnica uygulamasının inflamatuvar ödemin engellenmesiyle sonuçlandığı gözlenmiştir. (Broughton et al., 2007)

Dünyada yapılmış olan çalışmaların literatür taraması yapıldığında diyabetik ayak yarası ve diğer yaraların tedavisinde çeşitli bitki merhemlerinin ve bitki çözeltilerinin kullanıldığı görülmüştür.

Yapılmış olan çalışmalarda yara tedavisinde kullanılan bitkilere örnek olarak;

Jasminum grandiflorum, *Ocimum basilicu*, *Musa sapientum var. paradisiaca*, *Cistus laurifolius*, *Arnebia densiflora*, *Aloe vera*, bitkilerini gösterebiliriz (Aktan, 1994; Akthar, et al., 1992; Goel, et al., 1986; Umamaheswari, et al., 2007; Wagner, 1981; Yesilada, et al., 1997; Moghbel, et al., 2007).

Aynı şekilde literatür taramalarında *Hypericum perforatum* bitkisinin çeşitli organlarından elde edilen özütlerde; antiseptik, antioksidan, yatıştırıcı, antidepresan, hipoglisemik, antidiüretik ve mide hastalıklarına karşı koruyucu etki etkilerin olduğu görülmüştür (Upton, 1997; Charles et al., 1995, Rao et al., 1991; Dikmen, et al., 2011; Butterweck et al., 2000, 2003; Noldner and Schotz, 2002; Andersen et al., 1991; Cecchini et al., 2007; Alternative Medicine Review, 2004).

Yapılan literatür çalışmaları incelendiğinde; ülser, yara ve yanık sağlığı için araştırılan, bitki merhem ve tentürü gibi drogların başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yara iyileşmesinde kullanılan bitkilerin aynı zamanda antiseptik, antimikrobiyal etkilerinin olduğu da görülmektedir.. Ayrıca ülkemizde halk arasında yara iyileştirici olarak kullanılan *Hypericum perforatum* bitkisinin, literatür taramaları sonucu, diyabetik yaralar üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında çalışmada diyabetik yara tedavisi için *Hypericum perforatum* bitkisinin kullanılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritis, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati gibi komplikasyonlar ile tanınır (Laing, 1998; Levin, 1996; Mark and Sloven, 1998; Açar, 2006).

Diabetes mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

I- Tip 1 Diyabet: β -hücre yıkımı, genellikle tam insülin yetmezliğine yol açar.

A) İmmüniteye bağlı B) İdiyopatik

II- Tip 2 Diyabet: Kısmi insülin yetersizliği ile birlikte olan insülin direncinden, İnsülin direnci ile birlikte olan sekreteruar bozukluğa kadar değişen bir aralıkta olabilir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A) β -hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları

B) İnsülin aktivitesindeki genetik bozukluklar

C) Ekzokrin pankreas hastalıkları

D) Endokrinopatiler

E) İlaçlar ve kimyasal maddeler

F) İnfeksiyonlar

G) İmmünite kaynaklı diyabet'in sık rastlanmayan formları

H) Diyabet ile birliktelik gösterebilen diğer genetik sendromlar

IV- Gestasyonel diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2005; Ertürk, 2005).

Diabetes mellitus hastaların ekstremitelerinin derisinde görülen yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelitler, bu hastaların en sık hastaneye yatma nedenidir. ABD'de travma dışı nedenlerle gerçekleştirilen alt ekstremitte amputasyonlarının %50'sinden fazlasını diyabet hastaları oluşturmaktadır (Giayson, 1995; Kim, et al., 1993; Pickup and Williams, 1997).

2.1.1. Diabetes mellitus'un komplikasyonları

A) Diabetes mellitus'un Akut Komplikasyonları

- 1- Diyabetik Ketoasidoz
- 2- Hiperosmolar non-ketotik koma
- 3- Hipoglisemi
- 4- Laktik asidoz

B) Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

- 1- Diyabetik mikroanjiopati
 - a- Diyabetik Retinopati
 - b- Diyabetik Nefropati
- 2- Diyabetik Makroanjiopati (ateroskleroz)
 - a- Koroner arter hastalığı
 - b- Serebro-vasküler hastalık
 - c- Periferik arter hastalığı
- 3- Diyabetik Nöropati
 - a- Simetrik Periferik Polinöropati
 - b- Otonom Nöropati
 - c- Asimetrik Mononöropati
 - d- Radikulopati
 - e- Diyabetik Amiyotrofi
- 4- İnfeksiyonlar
- 5- Dermopatiler
- 6- Depresyon
- 7- Diyabetik Ayak Yaraları (Ertürk, 2005).

2.1.2. Diabetes mellitus'un tanısı

Diabetes mellitusta belirgin hiperglisemi olduğunda bazı semptomlar ortaya çıkabilir. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, artan halsizlik, huzursuzluk hissi gibi semptomlarından biri veya birkaçı görülebilir. Kronik hiperglisemide gelişme geriliği ve bazı infeksiyonlara karşı hassasiyet olabilir. Kontrolsüz hiperglisemide hastalar, hayatı tehdit edici akut komplikasyonlardan ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar hastalık tablosu ile karşımıza çıkabilir. Uzun dönemde ise çeşitli organlarda destrüksiyon veya disfonksiyon sonucu bu organlara ait çeşitli şikâyetlere rastlanılabilir (American Diabetes Association, 2005).

1979 yılındaki National Diabetes Data Group' un çalışması (National Diabetes Data Group, 1979) ve 1985 yılında ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) çalışma grubunun tanı kriterleri ile ilgili çalışmalarının (World Health Organization, 1985,1999) ışığında 1997 ve ardından 2003 yıllarında uluslar arası uzmanlar komitesi tarafından Diabetes mellitus'un tanısasal kriterleri (Tablo 2.1.1.) tekrar değerlendirilmiştir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997, 2003).

Tablo 2.1. Diyabet için tanısasal eşik değerleri ve bozulmuş glikoz regülasyon değerleri

KATEGORİ	TEST	
	ASGT1	ASGT2
NORMAL	<100 mg/dl (<5.6 mmol/l)	<140 mg/dl (<7.8 mmol/l)
BAG	<100-125 mg/dl (<5.6 – 6.9 mmol/l)	—
BGT	—	<140-199 mg/dl (<7.8 – 11.0 mmol/l)
DİYABET	≥126 mg/dl (≥7.0mmol/l)	≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l)

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, ASGT1: En az 8 saat açlıktan sonra ölçülen, açlık serum glukoz testi, ASGT2: En az 8 saatlik açlıktan sonra verilen 75 gr. glukoz'dan 2 saat sonra ölçülen serum glukoz testi.

2.2. Kronik Yarada Sınıflama

Kronik yara sınıflaması etiyolojik nedene göre yapılmaktadır. Kronik Yaraların Genel Sınıflandırması:

A) Bası Yaraları

- 1) Dekübit yaralar
- 2) Nöropatik yaralar

B) Vasküler Yetmezlik

- 1) Kronik venöz yetmezlik
- 2) Lenfödem

C) Metabolik

- 1)Diabetes mellitus
- 2)Gut

D) İnfektif

- 1) Bakteriyel
- 2) Fungal
- 3) Parazitik

E) İnflamatuar

- 1) Pyoderma gangrenosum
- 2) Vaskulitis
- 3) Necrobiosis lipoidica diabeticum

F) Malignite

- 1) Marjolin ülseri
- 2) Primer deri kanseri
- 3) Cilt metastazları
- 4) Kaposi sarkomu

G) Hematolojik

- 1) Orak hücreli anemi
- 2) Polisitemia vera
- 3) Hiperkoagulabilite

H) Diğer

- 1) Yanık ve donma yaraları
- 2) Radyasyon yaraları (Nwomeh, 1998).

2.3. Diyabetik Yara

Diabetes mellitus, sistemik ve kronik komplikasyonlarla seyreden, sıklığı giderek artan bir metabolizma hastalığıdır. Diyabete özgü bir komplikasyon olan nöropati ve diyabete sıklıkla eşlik eden periferik arter hastalığının sonucu olan iskemi zemininde, aşırı basınç yükü ve enfeksiyonunda katılmasıyla oluşan diyabetik ayak organ kaybına götürebilen ruhsal, bedensel, sosyal ve ekonomik ayrıcalığı olan bir komplikasyondur (Açar, 2006).

Diyabetik ayak ülserleri periferik nöropati, vasküler yetersizlik, enfeksiyon ve immün sistem bozukluklarının izole veya kombine etkileri ile oluşmaktadır. En önemli ve en sık görülen komplikasyon periferik duyu kaybının eşlik ettiği periferik nöropatidir (Demir vd., 2004; Siemionow and Demir, 2004).



Şekil 2.1. Bacağı tehdit eden diyabetik ülser görünümü. Ülser etrafında yaygın selüloit gözlenmekte

2.3.1. Diyabetik ayak ve nöropati

Diyabetik ayak ülserlerinin oluşmasında esas sorumlu duyuşal, motor ve otonomik sinir fonksiyonlarındaki bozukluklardır. Diyabetik hastaların % 55-70'inde periferik nöropati mevcuttur ve diyabetik ayak ülserli hastaların da yaklaşık % 90'ında nöropati vardır (Demir vd., 2004; Temple and Nahata, 2000). Nöropati ayağı gelen periferik ve otonom sinirlerin tahribi (dejenerasyonu) sonucu ortaya çıkan bir durumdur (Altındaş, 2001).

2.3.1.1.Motor nöropati

Motor nöropati ayak kaslarında zayıflamaya ve erimeye yol açar. Bunun sonucu balans bozukluğu gelişir. Ayağın küçük kaslarındaki atrofi ve zayıflık eklemlerde bozukluğı neden olur. Motor nöropati sonucu, hastanın ayak parmakları kıvrılır ve pençe ayak deformitesi ortaya çıkar (Altındaş, 2001; Boulton and Belts, 1983; Caputo, et al., 1997).

Ayak tabanında yastık görevi yapan yağ tabakasının bozulması sonucunda yüksek basınca maruz kalan bölgeler özellikle metatars başlarına uyan bölgelerde aşınma ve ülserasyonlar meydana gelir. Normalde ayağı binen yük tüm ayağı eşit miktarda dağılırken, deformite sonucunda yük tamamen metatars başlarının altına ve topuğı biner (Boulton and Belts, 1983). Ellenberg diyabetik ülserlerin % 90'ının ayakta basınç altındaki bu bölgelerde olduğunu göstermiştir (Ellenberg, 1982).

2.3.1.2.Duyusal nöropati (sensoryel)

Diyabetik hastalarda yüzeysel ve derin duyuşal azalma vardır ve hastalığın ilerlemesiyle her iki duyuş da tamamen yok olabilir. Bu nöropati tipik olarak eldiven çorap tarzı bir dağılım gösterir. Yüzeysel duyuşlardan ağrı, temas ve ısı duyuşunun hepsinde azalma oluşur. Sensoryel nöropati bazen tutulan lifin özelliğine göre kendini ağrının artışı şeklinde gösterir. Ağrı geceleri şiddetlenmekte ve bazen narkotik analjezik kullanımını gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir ve buna iskemik ağrının katkısı da mevcuttur. Bu nedenle yürüyüş gibi egzersizler ağrıyı artırır. Ancak asıl önemli olan durum ise ağrısız olan nöropatidir. Ayakkabı vurmaş, yabancı cisim batmaş ve yanık gibi travmalar, protektif ağrı duyuşunun olmamaş nedeniyle hasta tarafından fark edilmez veya önemsenmez (Laing, 1998; Açar, 2006; Demir vd., 2004; Reiber and Lipsky, 1998).

2.3.1.3.Otonom nöropati

Diyabetik hastalarda otosempatektomi gelişmesi sonucunda ayakla terleme kaybolur ve cilt ısı regülasyonu bozulur. Terlemenin olmaması nedeniyle ayak derisi kurur ve ayakla çatlaklar oluşur. Bu çatlaklar olası enfeksiyon etkenlerinin vücuda girişini kolaylaştırır. Otonom nöropatinin etkisiyle normal mikrosirkülasyonun otoregülasyonunda değişiklikler ortaya çıkar. Sempatik tonusun kaybolması sonucu periferik kan akımı artar ve arteriovenöz şantlar meydana gelir. Bunun sonucunda deri için gerekli olan kan akımı düzensizleşir ve bu durum ayakta yara oluşmasının nedenlerinden biri olur (Şekil 2.1) (Altındaş, 2001; Boulton, 1987).

Bu hastalarda enfeksiyonun kötüye gittiğini işaret eden bulgular (Boulton, 1987):

1.Semptom ve bulgular

- Drenajın çoğalması
- Eritemin artması
- Ağrının şiddetlenmesi
- Ateşin yükselmesi
- Kötü koku
- Lenfanjit
- Lenfadenopati
- Gangren

2. Laboratuvar bulguları

- Lökositozun artması
- Gliseminin artması
- Sedimantasyonun yükselmesi

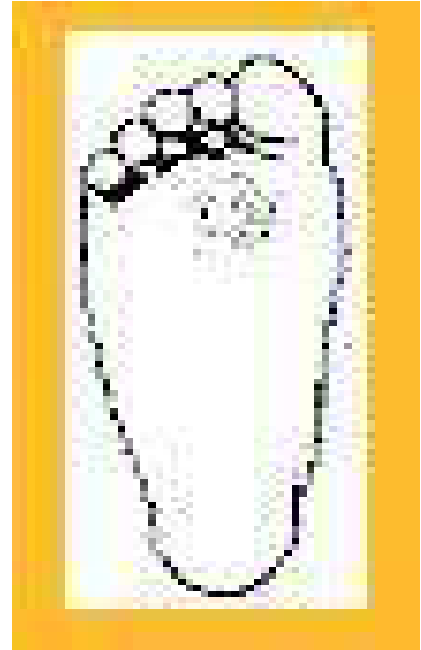
Deri enfeksiyonların varlığının belirlenmesi için spesifik araştırmalar gerekmektedir. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu olan her hastanın mutlaka röntgeni çekilmelidir (Unger and Foster, 1998).

2.3.2. Diyabetik ayak ülserlerinin sınıflaması

Diyabetik ayak ülserleri için, bugüne kadar tanımlanmış sınıflandırmalar içinde en çok tanınanı Wagner tarafından yapılmış olanıdır. Bu sistemde ülserler 0- 5 evre aralığında değerlendirilmektedir (Wagner, 1981; Unger and Foster, 1998; Mondracchia, et al., 1999).

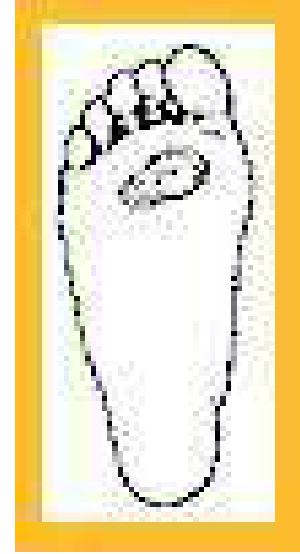
Wagner'e göre diyabetik ayağın sınıflandırılması:

Evre 0: Bu grupta diyabetik ayak ülseri yoktur. Fakat ayak ülseri yönünde büyük risk altındadır. Bu tip diyabetik ayakların düzenli aralıklarla izlenmesi ve titiz bir şekilde ayak bakımının yapılması gereklidir (Şekil 2.2.).



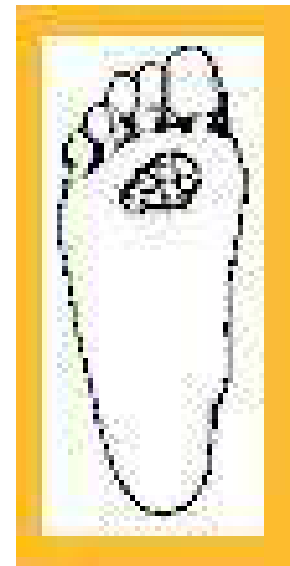
Şekil 2.2. Wagner Evre 0 (Charcot Deformitesi) : Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı veya kallus oluşumu (Diyabetik ayak yarası için risk).

Evre 1: Bu tip diyabetik ayakta yüzeysel bir ülser vardır. Enfeksiyonun klinik özellikleri yoktur. Ülserler, sıklıkla ayağın palantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde (topu, metatars başları ve parmak uçları) oluşur. Genel olarak bu bölgelerde önce nasır gelişir. Nasır kalın ise altındaki ülseri gizleyebilir (Şekil 2.3.).



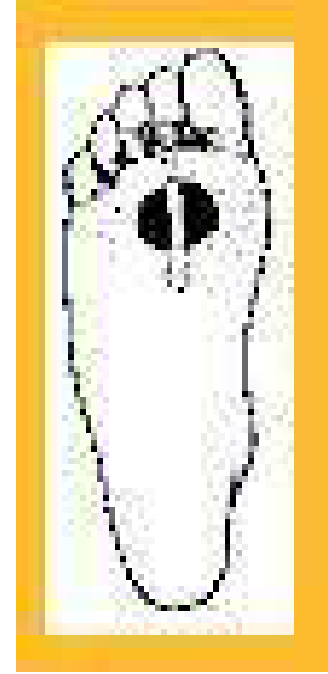
Şekil 2.3. Wagner Evre 1: Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel yara.

Evre 2: Burada derin ve penetre bir ülser ve bunun yanında sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonu vardır. Fakat derin apse oluşumu veya osteomyelit yoktur. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulunur. İnfeksiyona bağlı gelişen septik trombüsler ve doku ödemi parmak uçlarında lokalize nekrozlara yol açar (Şekil 2.4.).



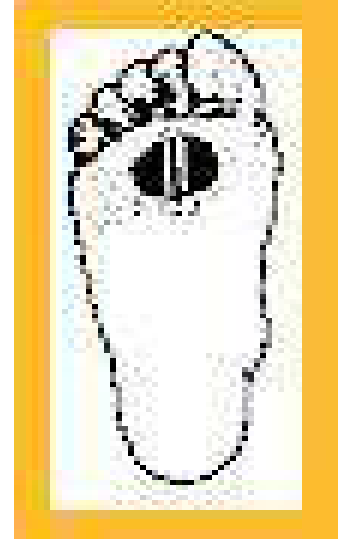
Şekil 2.4. Wagner Evre 2: Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin yara.

Evre 3: Ayakta derin ülserle birlikte yumuşak dokuda apse oluşumu vardır. (Şekil 2.5)



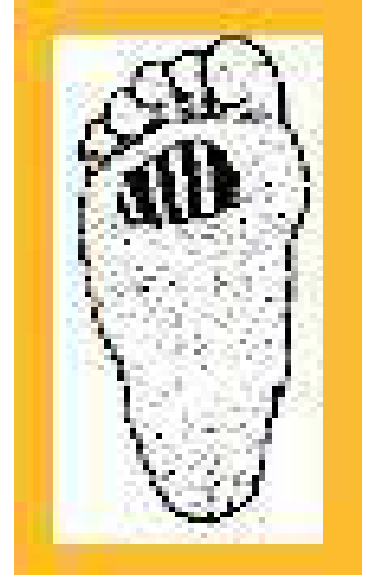
Şekil 2.5. Wagner Evre 3: Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin yara

Evre 4: İskemik lezyon ön plandadır. Ayağın bir bölümünde gangren vardır. Gangrene rağmen ağrının eşlik etmemesi, nöropatik komponentin de etiyolojide katkısı olduğunu gösterir, iskemi nedeniyle oluşan ölü dokular üzerinde enfeksiyon gelişir.(Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Wagner Evre 4: Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren

Evre 5: Ayağın büyük bir bölümünde gangren vardır. Patogenezinde arteriyel tıkanıklık baş rolü oynar. Ama nöropati ve enfeksiyon da patogeneizde rol alabilir. (Şekil 2.7) (Açar, 2006; Demir vd., 2004).



Şekil 2.7. Wagner Evre 5: Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren parmak ve/veya ayağın bütününün kangreni (Ertürk, 2005).

2.4.Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, bütünlüğünü kaybetmiş dokunun normal anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısını tekrar kazanmasıdır (Bennet and Schultz, 1993). Dokuda, yaralanma sonucu yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık birtakım hücresel ve biyokimyasal olaylar gelişir. İyileşmenin ana ögesi hücre üremesidir. Üreyen hücreler ihtiyaç olan yerdekilerle yer değiştirir. Doku bütünlüğünü ve sağlamlığını temin eden kollajen sentezi yara iyileşmesinin tüm aşamalarında kilit rol oynar. Sentez edilen kollajen lifleri çapraz bağlarla bağlanır. Ayrıca yara iyileşmesinde bir dizi kompleks, fakat büyük bir koordinasyon içinde iç içe geçmiş bir dizi dinamik biyokimyasal, sitolojik olaylar süreci cereyan eder. Yara iyileşmesi ayrı, ancak birbirleriyle içi içe geçen 3 ayrı aşamadan oluşur (Nursal, et al., 1999; Witte and Barbul, 1997).

2.4.1.Hemostaz ve inflamasyon

Yaralanma ile birlikte damarlar açılır ve açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. İnflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilki nötrofillerdir. Daha sonra makrofaj ve lenfositler gelir. Bu hücreler, hücre yıkım ürünlerini, bakterileri ve artıkları yok eder. Ayrıca makrofajlar sitokinler aracılığı ile lenfositleri ve nitrikoksit aracılığı ile monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder. Steroidler, hücre göçünü, proliferasyonu ve angiogenezi, diyabet ise inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve kemotaksisi engelleyerek inflamasyon yanıtını azaltır ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler (Altındaş, 2001).

2.4.2.Proliferasyon

Bu dönem, yara iyileşmesinde gerçek bir onarım dönemidir. Yaralanmadan 3–5 gün sonra başlar, 3–6 hafta sonunda yapımla yıkım arasındaki denge yıkım lehine bozulunca, yani maturasyon başlayınca sona erer. Bu dönemde genç fibroblastlar sahneye hakimdir. Bu hücrelerden kollajen, elastin, fibronektin, glikozaminoglikanlar ve proteazlar gelişerek, yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Yaralanmadan bir süre sonra cilt fibroblastları ve damar çevresi mezenkimal hücreleri farklılaşarak miyofibroblastlar haline dönerler. Bu hücreler aktif kasılma yeteneği gösterirler ve yara kontraksiyonu ile yaranın belirli yönde küçülmesini sağlarlar. Yara iyileşmesinin ikinci fazında asıl olay kollajen sentezidir. Bu yüzden 2. faza kollajen yapım fazı da denir. Fibroblastlar mobilize olarak yeni kollajeni üretirler. Önce eriyebilen tropokollajen sentez edilir daha sonra bu olgun kollajen haline dönüşür ve çapraz bağlarla lifler birbirine bağlanır. Bu sayede yaranın gerilme gücü ilk 10–15 günden sonra hızla artar.

2.4.3.Maturasyon (remodeling)

Bu aşamanın en önemli özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yeni yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektindir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, fibrin ve fibronektinin yerini alır. Son olarak, yarada ağırlıklı bulunan kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fibriller şeklindedir, ancak

kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar. Maturasyon uzun bir süreçtir (yaklaşık bir yıl). Yaranın mekanik gücü giderek artar ve üç ay sonra normal gerilme gücünün yaklaşık % 80'ine ulaşır. Fakat hiçbir zaman normal derinin gücüne ulaşamaz (Nursal, et al., 1999; Kumar vd., 1994; Compton, et al., 1989).

2.4.4. Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri

Yara iyileşmesinde etken olan büyüme faktörleri tablo 2.4.1. de kaynağı ve görevi ile verilmiştir.

Tablo 2.2. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri (Laato, et al., 1989; Brown, et al., 1989,1991; Lawrence and Diegelmann, 1994; McGee, et al., 1988; Mooney, et al., 1990; Robson, et al., 1992; Sprugel, et al., 1987).

Büyüme Faktörü	Kaynağı	Görevleri
Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü (Platalet-derived growth factor, PDGF)	Trombositler, makrofajlar endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Fibroblast proliferasyonu nötrofil ve makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, anjiogenez
Transföme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth Factor - β , TGF- β)	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofaj, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksis indirekt anjiogenez, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF)	Trombositler(?), tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması
Transföme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor α , TGF - α)	Aktive makrofajlar, trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer

Interlökinler (Interleukins 1–2, IL–1,2)	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kollajenaz, nötrofil kemotaksisi
Tümör nekroz faktörü (Tümör necrosis factor, TNF)	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Lökosit kaynaklı büyüme faktörü (Leucocyte derived growth factor, LDGF)	Makrofaj, mast hücresi T lenfositleri	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor, CTGF)	Endotel hücreler, fibroblastlar	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Fibroblast büyüme faktörleri (Fibroblast growth factors, FGF)	Beyin, pitüiter bez, makrofaj diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanmasını uyarır, anjiogenez , yara kontraksiyonu
Keratinosit büyüme faktörleri (Keratinocyte growth factors, KGF)	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (İnsülin-like growth factor-1, IGF-1)	Karaciğer, plazma, fibroblastlar	Sülfat proteoglikanlar ve kollajen sentezini, fibroblast proliferasyonunu uyarır
İnsan büyüme hormonu (Human growth hormone, HGH)	Pitüiter bez, plazma	Anabolizma, IGF-1 'i uyarır
İnterferonlar (Interferons, IFN)	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

2.5 Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*)

Hypericum perforatum L. Clusiaceae (Syn. Hypericeae) familyasına bağı olan ve sarı kantaron, binbirdelikotu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, kuzukıran, mayasılotu, yaraotu gibi değışik adlarla anılan bir bitkidir. *Hypericum* cinsinin dünyada 350-400, Türkiye’de ise 70 farklı türü vardır (Baytop, 1999). Dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla yol kenarlarında, çimenli nehir kıyılarında, bakımsız tarlalarda, kışı nemli yazı kurak olan bölgelerde yayılış gösterir. Hafif asidik-nötr topraklarda en iyi yetişir (Çakmak ve Bayram, 2003; Bayram vd., 2004). *H. perforatum* Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika’da yerli olan çok yıllık çalı veya ot formunda olan uçucu yağ ve hiperisin içeren bezleri olan sarı çiçekli son yıllarda Amerika’da kültürü de yapılan bir bitkidir (Greenson, et al., 2001). Yapraklar tek, karşılıklı ya da spiral şekilde dizilmişlerdir. 5 adet sepal tomurcuk içerisinde yerleşmiştir. 5 adet petal birbirinden bağımsız tomurcuk içinde buruşuk bir şekilde yerleşmiştir. Stamenler salkım şeklinde veya çok sayıdadır (Şekil 2.1). Ovaryum üst durumludur. Eksensel ya da parietal plasentalanma gösterir. Tohumları endosperm taşımaz (Meral and Karabay, 2002).



Şekil 2.8. *H. perforatum* L. bitkisinin genel görüntüleri

Hypericum terimi Yunanca hyper (üst) ve eikon (resim) kelimelerinin birleşmesinden gelir. Çünkü eski Yunan'da ve Roma'da Hypericum'un dallarını bu bitkinin mistik güçleri olduğunu ve kendilerin şeytani güçlerden koruyacağına inanarak evlerindeki resimlerin veya heykellerin üzerine koyarlardı (Miller, 1998), perforatum kelimesi de bitkinin yapraklarında deliklere benzeyen dış salgı bezleri olduğundan dolayı verilmiştir (Şekil 2.2). Yabancılar tarafından kullanılan ismi (St. John's Wort) Aziz John günü (24 Haziran)'nde çiçeklenmesinden kaynaklanmaktadır (Butterweck, et al., 2003; Di Carlo, et al., 2001).



Şekil 2.9. *H. perforatum* L. bitkisinin yaprak görüntüleri

H. perforatum özütleri yüzyıllardır travma, yanık, romatizma, ağrı, gastroenterit, histeri, altını ıslatma, depresyon (Greeson, et al., 2001), çürük, şiş, enflamasyon, anksiyete ile bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisi için tedavileri için geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (Hunt, et al., 2001).

Avrupa'da Ortaçağ'da büyücülükte meşhur olan bu bitkinin Eski Yunanlılardan beri yaraları iyileştirici etkisi çok iyi bilinir. Anadolu'da bu özelliğinden dolayı ve insan sağlığına olumlu daha birçok etkisinden dolayı toplum hekimliğinde kullanılır (Baytop, 1999). *H. perforatum* bitkisinin kanıtlanmış yara iyileştirici etkisinin (Cingi, 1991) yanı sıra antispazmotik (spazm giderici), yatıştırıcı, kurt düşürücü, antiseptik, antidepresif, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal, hepatoprotektif (karaciğer koruyucu) (Baytop, 1999), yara iyileştirici, diüretik ve antibiyotik (Bombardelli and Morazzoni, 1995) etkileri vardır.

Hypericum'un yağ preparatları haricen küçük yanıklar, yaralar, deri iltihapları ve sinir ağrıları için kullanılmaktadır. Bitki preparatları dahilen anksiyete ve depresif problemlerde kullanılır (Greeson, et al., 2001).

Bitkiden hazırlanan yağlı maseratın yara iyileştirici etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Haricen ve dahilen kullanılan bu kırmızı yağın yangıları önleyici ve iyileştirici etkisi vardır. Yağın rengi ve etkisi kırmızı renkli bir diantron pigment olan hiperisinden ötürüdür. Bu ilaç aşırı kullanıldığında ve güneş ışığına maruz kalındığında fotosensitizasyona yol açar, cilt ve mukozada dermatit ve yangı oluşur (Başer, 2003).

H. perforatum'un yaprakları ve çiçekli dal uçları son yıllarda antidepresan etkilerinden dolayı popülerite kazanmıştır (Ernst, 1995; Linde, et al., 1996; Volz, 1997; Greeson, et al., 2001) ve laboratuvar hayvanlarında da antidepresan benzeri fonksiyonu vardır (Bhattacharya, et al., 1998; Butterweck, et al., 1998; Panocka, et al., 2000). *H. perforatum*'un antidepresan olarak kullanılan hidroalkolik özütleri bitkinin toprak üstü bölümlerinden elde edilir (Bombardelli and Morazzoni, 1995; Nahrstedt and Butterweck, 1997). Hypericum preparatları diğer antidepresan ilaçlara göre daha fazla kullanılmaktadır (Greeson, et al., 2001). Bitkinin antidepresan etkileriyle alakalı birçok kontrollü çalışma ve inceleme yazısı mevcuttur (Linde, et al., 1996; Volz, 1997; Wheatley, 1998; Wong, et al., 1998).

Hypericum 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) (Greeson, et al., 2001). Bunlar her bitkide değişik yoğunlukta bulunur. Tür içindeki ve/veya

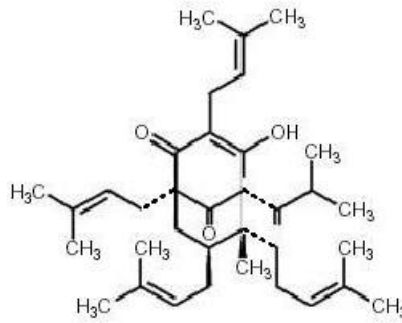
gelişimdeki genetik varyasyonlar, ekolojik büyüme şartları, hasat zamanı, örneğin hazırlanması yöntemi, ışığa maruz kalma ve depolama şartları bu farklılığın nedenleridir (Nahrstedt and Butterweck, 1997; Wagner and Bladt, 1994). Çeşitliliğe rağmen standart biyoanalitik tekniklerle bitki özütünün yaklaşık % 20'sinin biyoaktif bileşiklerden oluştuğu saptanmıştır (Nahrstedt and Butterweck, 1997; Erdelmeier, 1998).

H. perforatum'un en önemli aktif içeriği, bir floroglusinol türevidir olan hiperforin % 2-4, naftodiantronlardan hiperisinler % 0.1-0.3, flavonoidler % 2-4 mesela quersetin glikozitleri, rutin, hiperosid, quersetin ve izoquersetin ve onun aglikon quersetini ve biflavonoidler % 0.1-0.5'lerdir. *H. perforatum*'daki biflavonoidler doğada nadiren bulunur (Bombardelli and Morazzoni, 1995; Nahrstedt and Butterweck, 1997; Schulte-Löbber, et al., 2003; Paulke, et al., 2006; Alternative Medicine Review, 2004).

2.5.1. *Hypericum perforatum*'un aktif bileşikleri:

2.5.1.1. Floroglusinoller

Çiçek ve tomurcuklarında hiperforin (Şekil 2.3) ve adhiperforin adı verilen floroglusinol bileşikleri vardır (Greenson, et al., 2001).



Şekil 2.10. *H. perforatum*'un içerdiği floroglusinollerden hiperforin'in kimyasal yapısı

Işık ve havada stabil olmayan hiperforin *H. perforatum* özütlerinde %1-5 oranında bulunur. Miktarında kurutma ve saklama koşulları çok önemlidir (Chatterjee, et al., 1998). Değişik şartlardaki deneylerde hiperforinin değişik konsantrasyonlarda olması değişik sonuçlara neden olabilir (Guilhermano, et al., 2003).

Hiperforin beyine geçer ve farmakolojik özelliklere katkıda bulunan konsantrasyona bağlı davranış göstererek nöronal zarlarda fizikokimyasal özelliklere etkide bulunur (Eckert, et al., 2004).

Son yapılan çalışmalar hiperforinin bazı nörotransmitterlerin reuptake'inin inhibisyonunda önemli bir etken olduğunu bildirmektedir (Chatterjee, et al., 1998,1999; Müller, et al., 1997). *H. perforatum*'un hiperforin ve adhiperforin haricindeki diğer bileşenleri uptake'i inhibe edici özellik göstermemektedir (Wonnemann, et al., 2001).

Hiperforin, norepinefrin, dopamin, serotonin, GABA ve L-Glutamat'ın sinaptosomal reuptake'ini inhibe eder (Kaehler, et al., 1999; Perovic and Muller, 1995; Neary and Bu, 1999; Müller, et al., 1998; Singer, et al., 1999). Bu mekanizma özel bağlanma bölgeleriyle değil özgül olmayan katyon kanallarının fonksiyonuyla oluşur (Singer, et al., 1999; FeiBt and Werz, 2004; Treiber, et al., 2003). Hiperforin aynı zamanda GABA, NMDA ve AMPA reseptörleri tarafından düzenlenen cevapları inhibe eder ve presinaptik kalsiyum kanallarının açılmasını kolaylaştırır ve intersinaptik aralığa nörotransmitter salınımına neden olur (Di Carlo, et al., 2001; Chatterjee, et al., 2001). Hiperforinin sinaptosomlardan ve beyin bölümlerinden GABA ve glutamat salgılatığı da bulunmuştur (Chatterjee, et al., 2001; Marsh and Davies, 2002). Kronik altı uygulamalarda sıçanlarda β -reseptör down regülasyonunu uyarır ve 5-HT₂ reseptör yoğunluğunu azaltır (Bhattacharya, et al., 1998; Butterweck, et al., 1997). Hiperforin i.p. enjeksiyondan sonra sıçan beyinde serotonin, norepinefrin ve dopaminin ekstraselüler konsantrasyonunu artırır (Kaehler, et al., 1999). Aynı zamanda L-glutamat ve GABA'nın sinaptosomal uptake'ini inhibe eder (Chatterjee, et al., 1998; Müller, et al., 1998) ve sıçan beyinde ekstraselüler L-glutamat seviyesini artırır (Kaehler, et al., 1999).

H. perforatum'un lipofilik bileşimi olan hiperforin beyinde bazı iyonik davranış mekanizmalarına etki eder (Müller, 2003). Hiperforin konsantrasyonları serotoninin trombositlere uptake'ni inhibe eder. Aynı zamanda hücre içi sodyum konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle serotonin uptake'ini engellemenin hücre içi Na konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (Singer, et al., 1999).

Hiperforinin düşük dozlarının *carpus striatum*da asetilkolin saliverilmesini arttırdığı bulunmuştur (Buchholzer, et al., 2002). Asetilkolinin öncülü olan kolinin sodyum-bağımlı uptake'ini de engeller (Buchholzer, et al., 2002).

H. perforatum özütü veya hiperforinin serotonin nörotransmisyonu üzerine etkisi olduğu kesindir. Fakat bu etkinin *H. perforatum*'un antidepresan aktivitesiyle ilişkili olup olmadığı halen bilinmemektedir (Mennini and Gobbi, 2004).

Hiperforin önemli antieflamatuar özellikler gösterir ki bu karışık yollardan olabilir, eikozanoid biyosentezinin inhibisyonu önemli biri olabilir (Albert, et al., 2002).

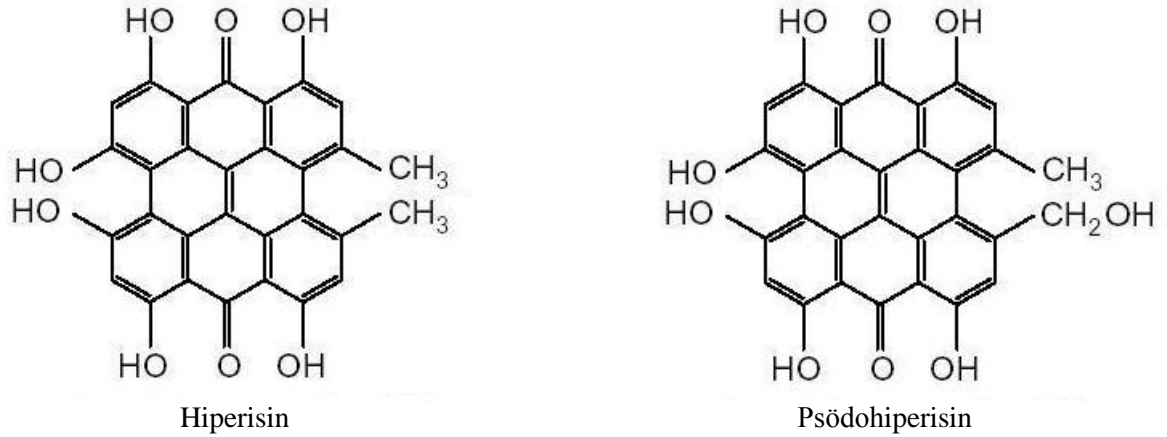
Hiperforin doğal siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibitörlerinden biridir (Albert, et al., 2002). Bu iki inhibitör etki *H. perforatum*'un ve hiperforinin iltihabi deri problemlerini tedavi etmede kullanılma nedenini açıklamaktadır. Bundan başka, hiperforin bu antieflamatuar profili spesifik siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibitörlerinin gastrik yan etkileri görünmeden göstermektedir. Bu grup hiperforinin reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve elastas salınımını inhibe etmesini de içeren lökositlerin diğer proantieflamatuar cevaplarına engel olduğunu rapor etmiştir. Bu etkiler hiperforinin G-protein sinyallerini engelleyerek reseptörle düzenlenen kalsiyum mobilizasyonunun baskılanması sonucu gibi görünüyor (Feißt and Werz, 2004).

Antidepresif etkileri yanında hiperforin antibakteriyel aktivite gösterir (Schempp, et al., 1999; Fiebich, et al., 1999), periferik kan mononükleer hücrelerinin ve tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder ve apoptosisi uyarır (Simon, et al., 2000; Schempp, et al., 2000).

2.5.1.2. Naftodiantronlar

Bitkinin çiçek açan kısımlarında hiperisin (Şekil 2.4a) ve psödohiperisin (Şekil 2.4b) adı verilen naftodiantronlar bulunur. Yakın geçmişe kadar bitkinin antidepresan etkilerinin bu iki bileşikten kaynaklandığı düşünülmekteydi. Bitkide % 0.05-0.3 oranında bulunurlar (Nahrstedt and Butterweck, 1997).

Önceleri *H. perforatum* özütünün antidepresan etkisinin hiperisinin MAO engelleme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüş olsa da (Müller, et al., 1997; Suzuki, et al., 1984; Cott, 1997) bu birçok çalışma tarafından onaylanmamıştır (Chatterjee, et al., 1998; Müller, et al., 1998,2003). Bu etkinin çok yüksek dozda olduğu saptanmış (Bladt and Wagner, 1994; Thiede and Walper, 1994) ve ip olarak 100 mg/kg özüt verildiğinde mono amin oksidaz (MAO) üzerine etki görülmemiştir (Bladt and Wagner, 1994). Ayrıca hiperisinin beyne geçişinin sınırlı olduğu görülmektedir (Fox, et al., 2001). Bununla birlikte engelleme potansiyelinin antidepresan fonksiyonu için çok düşük olduğu bildirilmektedir (Cott, 1997; Müller and Kasper, 1997).



Şekil 2.11. *H. perforatum*'un içerdiği naftodiantronlardan bazılarının kimyasal yapıları

Hiperisin serotonin, dopamin veya noradrenalinin reuptake'ini inhibe etmez (Chatterjee, et al., 1998).

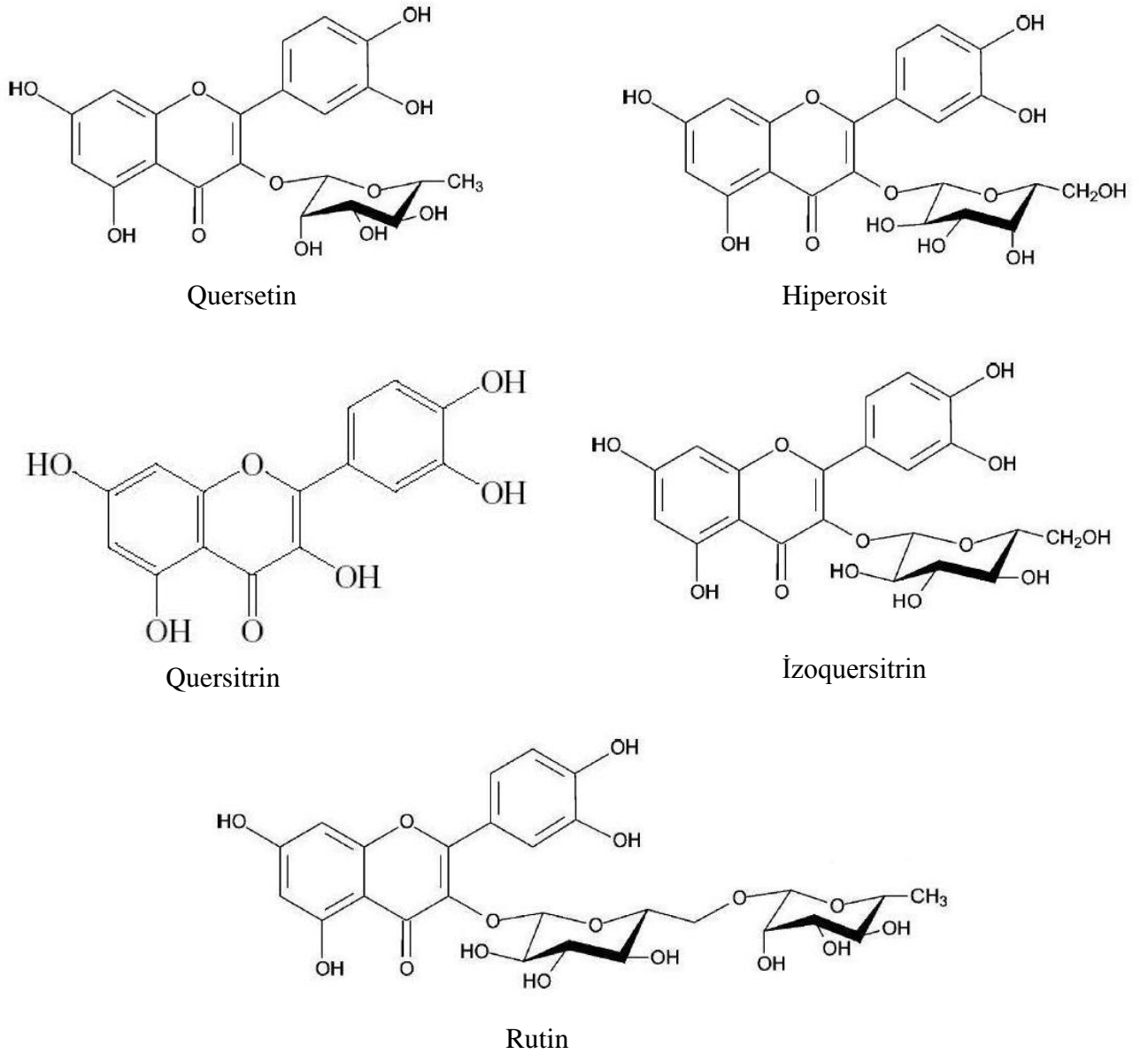
Hiperisinin fototoksisiteyi ve apoptosisi uyaran etkileri olduğuna (Lavie, et al., 1999; Miccoli, et al., 1998) dair birçok çalışma vardır.

2.5.1.3.Flavonol glikozitler

Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolayısıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir (Medina, et al., 1997; Marder and Paladini, 2002). Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmalar merkezi sinir sisteminde bazı nörotransmitter reseptörleri üzerine etkileri olduğunu bildirmektedir (Butterweck, et al., 2002). Kısmen GABA_A reseptörü benzodiazepin bağlanma bölgesi üzerinden etkileri olduğu

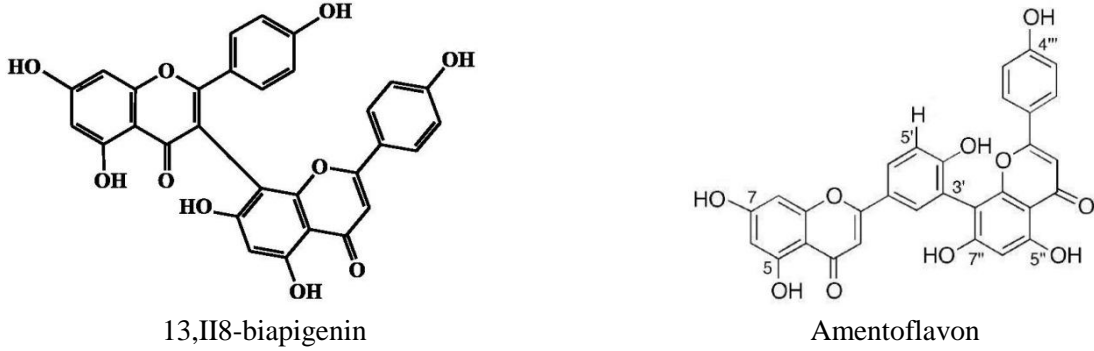
düşünülmektedir (Medina, et al., 1997; Marder and Paladini, 2002; Butterweck, et al., 2002; Nielson, et al., 1988).

Bitkinin yapraklar, sap, çiçek ve tomurcukları gibi yer üstü kısımlarında quersetin (Şekil 2.12a), hiperosit (Şekil 2.12b), quersitrin (Şekil 2.12c), izoquersitrin (Şekil 2.12d), rutin (Şekil 2.12e), kampferol, luteolin ve mirisetin gibi çok sayıda flavonoid bileşikleri vardır.



Şekil 2.12. *H. perforatum*'un içerdiği flavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.

Ayrıca biflavonid olarak doğada nadir bulunan 13,II8-biapigenin (Şekil 2.13a) (Schulte-Löbbert, S., et al., 2003; Paulke, A., et al., 2006; Alternative Medicine Review, 2004) ve amentoflavon (Şekil 2.13b) (Greeson, J.M., et al., 2001) bulunur. Biapigenin genel olarak bitkinin tomurcuklarında ve çiçeklerinde bulunur (Schulte-Löbbert, S., et al., 2003; Paulke, A., et al., 2006; Alternative Medicine Review, 2004).



Şekil 2.13. *Hypericum perforatum*'un içerdiği biflavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları

Hypericum'un içerdiği flavonoidler sentetik MAO inhibitörlerinin kimyasal yapısına benzer (Cracchiolo, 1998). Quersetin, luteolin ve kampferol flavonoidlerinin in-vitro olarak MAO engelleyici fonksiyonu gösterilmiştir (Thiede and Walper, 1994). Bununla birlikte engelleme potansiyelinin antidepresan fonksiyonu için çok düşük olduğu bildirilmektedir (Cott, 1997; Müller and Kasper, 1997). Hiperosit, quersitrin, izoquersitrin ve amentoflavon flavonoidlerinin benzodiazepin ve GABA reseptör agonistliği ile sedatif etki gösterdiğine dair in-vitro deliller vardır (Cott, 1997; Nielson, et al., 1988; Baureithel, et al., 1997).

Amentoflavon beyin benzodiazepin reseptörlerine yüksek ilgi gösteren bir bileşiktir (Nielson, et al., 1988).

Radioligand bağlama çalışmalarıyla biapigeninin norepinefrin ve L-glutamat'ın sinaptosomal uptake'ini ve serotonin reuptake'ini inhibe ettiği saptanmıştır (Wonnemann, et al., 2001).

Bitkinin hidroalkolik özütünde yer alan % 2-4 oranındaki flavonoidlerin antidepresan özellikle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (Mennini and Gobbi, 2004).

Quersetin ve diğer flavonoidler bitkinin antieflamatuar etkisini göstermesine yardımcı olur (Tedeschi, et al., 2003).

Hücreleri oksidatif zarardan korumak için her flavonoid bileşiğin ayrı mekanizması olduğu bildirilmiştir. Koruma için 3 ayrı mekanizma vardır: i) intraselüler GSH nin artması, ii) reaktif oksijen türlerinin seviyesinin direk azalması, iii) yüksek reaktif oksijen türlerine rağmen Ca^{+2} etkisinin önlenmesi (Ishige, et al., 2001).

H. perforatum özütleri sıçan serebral zarlarında otooksidasyon modelinde serbest radikal temizleyici etki gösteren rutin, quersetin ve quersitrin gibi flavonoidler içerir (Saija, et al., 1995). Quersetinin antioksidan aktivitesi sıçan endotoksemi modelinde fosfolipid miktarını artırırken melondialdehit miktarını azaltarak beyin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Abd El-Gawad and Khalifa, 2001).

Quersetin, antioksidan aktivide de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bir çok patolojide önemli koruyucu olarak rol oynar (Moon, et al., 2001; Formica and Regeison, 1995).

Quersetin sıçan kanında ve beyin homojenatında nitrik oksit sentazı inhibe etmektedir (Luo, et al., 2004).

Flavonoidlerin (quersetin)'in malignat hücrelerin büyümesini inhibe ettiğine (Kang and Liang, 1997; Uddin and Choudhry, 1995) dair birçok çalışma vardır.

Flavonoidler doğal olarak mide koruyucu etkiye sahiptir (Villar, et al., 1984; Alarcón de la Lastra, et al., 1994). Flavonoidlerin biyolojik etkisini açıklamak için birçok mekanizma düşünülmektedir; mukozal prostaglandin içeriğinde artış, mast hücrelerinden histamin salgılanmasının azalması, asit salgılanmasının engellenmesi ve *Helicobacter pylori* büyümesinin engellenmesi . Buna ek olarak flavonoidlerin sindirim sisteminde ülser yapıcı ve erozyona neden olan serbest radikalleri temizleyici özelliği de bulunmuştur (Borrelli and Izzo, 2000).

Alkoloidler, flavonoidler ve polifenoller içeren bitkilerin antioksidan etki gibi bir çok koruyucu etkisi ve bir çok biyolojik özellikleri olduğu bildirilmiştir (Ajaikumar, et al., 2005). Antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antihistaminik, antienflamatuar, antioksidan ve serbest radikal temizleyici özellikleri gösterilmiştir (Formica and Regeison, 1995; Inal and Kahraman, 2000; Inal, et al., 2001; Robak and Gryglewski, 1996). Antioksidan özelliklerini lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan yüksek aktiviteli oksijen türlerinden $\cdot OH$ (Husain, et al., 1987) ve $O_2^{\cdot -}$ (Bors, et al., 1990; Robak and Gryglewski, 1988) üzerine gösterirler. Doğal bir flavonoid olan quersetinin vazodilatasyon gibi vazoaktif özellikleri olduğu, siklik fosfodiesterazı inhibe ederek pıhtılaşmayı engellediği bilinmektedir (Formica and Regeison,

1995). Bu flavonoidin değişik metodlarla yapılmış ülser modellerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Mizui, et al., 1987; Alarcón de la Lastra, et al., 1994; La Casa, et al., 2000; Suzuki, et al., 1998). Bu flavonoid ksantinoksidaz ve lipid peroksidasyonu engelleyerek $O_2^{\cdot -}$ ve $^{\cdot}OH$ yi temizler (Terao, et al., 1994). Quersetin aynı zamanda gastrik mast hücrelerinden histamin salınmasını engeller. Bu nedenlerle bu bitki potansiyel bir antiülserojenik ajandır (Bronner and Landry, 1985; Kimata, et al., 2000a; Kimata, et al., 2000b; Trnovsky, et al., 1993). Ayrıca gastrik mukozal koruyucu faktörleri aktive ettiğine dair deliller de vardır (Suzuki, et al., 1998). Myeloperoksidaz aktivitesinin artışını engelleyerek nötrofil infiltrasyonu ile oluşan etkilerden gastrik mukozayı korur ve böylece antiinflamatuvar etki gösterir (Stavric, 1994).

Doğal flavonoidlerin *invivo* ve *invitro* olarak oksijen radikalleri üzerine araşidonat mekanizmasının siklooksijenaz veya lipoksijenaz yollarında herhangi bir basamakta etkili olarak temizleyici özellikleri olduğu bilinmektedir (Robak and Gryglewski, 1996; Abad, et al., 1995). Bu önemli etkinin yanında membran sabitleyici etkileri ve metabolizmada bazı düzenleyici rolleri de bulunmaktadır (Bombardelli and Morazzoni, 1993). Bazılarının mukosal prostaglandinleri ve gastrik mukozadaki mukusu arttırdığı gösterilmiştir. Birçoğu çeşitli deneysel ülser metodlarında gastrik mukozal lezyonu önlemiştir ve değişik nekrotik ajanlara karşı gastrik mukozayı korumuştur (Alarcón de la Lastra, et al., 1993,1994; Izzo, et al., 1994; Motilva, et al., 1994). Doğal bir flavon türevidir olan rutin antiinflamatuvar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir (Ihme, et al., 1996; Lindahl and Tagesson, 1997) kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktive edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır (Izzo, et al., 1994). Hayvan modellerinde hareketsizlik stresine bağı gastrik mukozal ülserasyonu önler (Barnaulow, et al., 1983). Bu flavonoid önemli bir antilipoperoksidant ajandır (Negré-Salvayre, et al., 1991) ve hidroksil superoksit radikalleri için kuvvetli bir temizleyici olduğu bulunmuştur (Bombardelli and Morazzoni, 1993; Oomah and Mazza, 1996; Metodiewa, et al., 1997). Bütün superoksit ve hidroksit radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatarak ve interstitial matriksi bozarak doku hasarına neden olurlar (Hogg, et al., 1992). Bunların oluşumlarını engelleyen veya oluşmuş serbest oksijen radikallerini temizleyen maddeler potansiyel antiülserojenik ajandırlar (La Casa, et al., 2000).

2.5.1.4. Ksantonlar

Hypericum'da bulunan ksantonların *in-vitro* olarak MAO-A ve MAO-B'yi kuvvetli olarak engellediği gözlenmiştir (Suzuki, et al., 1981). Fakat ksantonlar bitkinin köklerinde bulunduğu ve özütlerde kökler kullanılmadığından bitkinin antidepresan biyoaktivitesinden sorumlu tutulmamaktadırlar (Greenson, et al., 2001).

2.5.1.5. Diğer bileşikler

Bitkide ayrıca prosiyanidinler, tanninler, komarinler, aminoasitler, fenilpropanlar vardır (Greenson, et al., 2001).

Tannin içeren bir çok bitkinin antiülserogenik özelliği olduğu bildirilmiştir. Tanninlerin gastrik mukozanın dış yüzeyini bir nevi katranladığı ve daha az geçirgen hale getirdiği ve kimyasal ve mekanik yaralanmaya veya bozulmaya karşı dirençli hale getirdiği bilinmektedir (Asuzu and Onu, 1990). Kanamayı kesici etkileri, ülser bölgesinde mikroprotein çökmesine neden olur ve böylece yara üzerine salgılardan etkilemesini önleyici katman oluşturur ve altta kalan mukozayı toksinlerden ve diğer zarar vericilerden korur (Nwafor, et al., 1996,2000; Al-Rehaily, et al., 2002).

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 (Haslam, 1996). Bitki polifenollerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidrosit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir (Berenguer, et al., 2006).

Diğer taraftan tanninler ülser gelişimini protein çöktürme ve damar kastırıcı etkileriyle de önleyebilir (Aguwa and Nwako, 1988).

2.5.2. Hypericum perforatum özütü

Kemirgenlerin beyinlerinde hiperforin gibi *H. perforatum* özütü de nörotransmitter seviyelerini düzenler (Serdarevic, et al., 2001). Etkili doz için 300 mg/kg özüt verilmesi gerekir. Hiperforin etkisini 280 nm plazma seviyesinde gösterir ki bu dozda bu seviyeye ulaşır (Biber, et al., 1998). İnsanlarda kullanılan dozaj da aynıdır (Biber, et al., 1998).

Hypericum özütleri beyinde serotonin, noradrenalin ve dopaminin sinaptik uptake'ni azaltır (Müller, et al., 1997; Perovic and Muller, 1995; Neary and Bu, 1999) ve monoamin seviyelerini etkiler (Kaehler, et al.,1999; Calapai, et al., 1999). *Cott H. perforatum*'un baştan savma yapılmış özütünün GABA_A, GABA_B, adenosine, benzodiazepin ve 5-HT_{1A} reseptörlerine yüksek ilgi duyduğunu bildirmiştir (Cott, 1997). 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin beyin seviyelerinin *hypericum* özütünün uzun süreli verilmesini takiben artığı bildirilmektedir (Teufel-Mayer and Gleitz, 1997).

Hypericum özütleri MAO-A ve MAO-B aktivitesini inhibe eder (Müller, et al., 1997,1998). Fakat özütün MAO-A ve MAO-B inhibisyon özelliği çok zayıftır (Müller, et al., 1997; Cott, 1997).

Hypericum nörotransmitterlerin (5-HT, dopamin, noradrenalin ve glutamatin) ekstraselüler beyin konsantrasyonunu arttırır (Kaehler, et al., 1999). Monoamin uptake'inin azalması direk taşıyıcı üzerine etkiden çok, sinirsel transmembran sodyum/klorür gradientinin azalmasıyla oluyor gibi görünmektedir (Singer, et al., 1999; Müller, et al., 2001). Bu etki beyinde bu monoaminlerin hücre dışı konsantrasyonlarını arttırabilir (Calapai, et al., 2001). Diğer çalışmalar *H. perforatum*'un engelleyici etkisinin, monoamin oksidaz (MAO), katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve dopamin β -hidrokilaz (DBH) üzerine olduğunu düşündürmektedir (Thiede and Walper, 1994; Butterweck, 2003; Denke, et al., 2000; Kleber, et al., 1999).

H. perforatum 5-HT'nin sıçan beyin korteksindeki konsantrasyonunu arttırır (Gobbi, et al., 1999). *H. perforatum* serebeller nöronlarda P tipi yüksek voltajlı aktivasyon Ca^{+2} kanallarındaki Ca^{+2} 'nin aktivasyon kinetiğini ve voltaj bağımlılığını ayarlayarak merkezi sinapslarda nörotransmitter salınımına etki eder.

Birkaç çalışma *H. perforatum*'un anksiyolitik etkisi bulunduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalar *H. perforatum*'un uygulanmasının hastalarda panik atak sayısını düşürdüğünde göstermektedir (Yager, et al., 1999; Taylor and Kobak, 2000).

H. perforatum özütleri enflamasyon önleyici ve ağrı kesici etki gösterir (Abdel-Salam, 2005). *H. perforatum*'un antidepresif etkileri hakkında çok sayıda çalışma olmasına karşın antieflamatuar etkisinin moleküler temeli hakkında çok az şey bilinmektedir. *H. perforatum*'un lipofilik özütleri yüzeysel yaralara, yara izlerine, yanıklara ve deri iltihabına tavsiye edilir (Maisenbacher and Kovar, 1992). *H. perforatum*'un antieflamatuar etkisi quersetinin proenflamatuar sinyal yollarını inhibe edici etkisine bağlanmaktadır (Tedeschi, et al., 2003), son zamanlardaki çalışmalar hiperforine de bir anahtar rol vermektedir. Hiperforinin epidermal hücre lenfosit reaksiyonu ve T lenfositlerinin proliferasyonu üzerine inhibe edici etkisi gösterilmiştir (Schempp, et al., 2000). *H. perforatum*'un veya içeriğinde bulunan quersetinin antieflamatuar etkisi bazı rapordarda nükleer faktör-KB aktivasyonunu inhibe etmesine (Bork, et al., 1999), protein Kinaz C'yi inhibe etmesine (Agostinis, et al., 1996) ve lipopolisakkarit, sitokin veya P-maddesiyle uyarılmış siklooksijenaz 2 nin ifadesinin, inducible nitrik oksit sentazın (Raso, et al., 2001,2002) veya interlökin-6 nın (Fiebich, et al., 2001; Thiele, et al., 1994) azaltmasına bağlanmaktadır.

Superoksit gibi serbest oksijen radikalleri merkezi sinir sisteminde hasar oluşturur (Peuchen, et al., 1997; Facchinetti, et al., 1998). Antioksidan özellik gösteren ilaçlar etkilerini merkezi sinir sisteminde gösterirler (Hunt, et al., 2001). Superoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksit radikali (OH^-) gibi serbest radikaller hücre ölümüne öncülük eden lipid peroksidasyonuna neden olur (Butterfield and Kanski, 2001). Önceden yapılmış çalışmalara göre polifenoller, flavonoidler ve terpenler içeren birtakım bitki ürünleri ve bitki özütleri antioksidan etki gösterirler (Liu and Ng, 2000; Schinella, et al., 2000). Hypericum özütünün düşük dozları antioksidan aktivite gösterir (El-Sherbiny, et al., 2003). *H. perforatum* özütü antilipid peroksidasyon özelliği göstermiştir (El-Sherbiny, et al., 2003; Tripathi and Pandey, 1999). *H. perforatum* belirgin bir şekilde ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder (Tripathi and Pandey, 1999; Conforti, et al., 2002), XO enziminin inhibisyonu O_2^- radikalının temizlenmesine katkıda bulunabilir (Benedi, et al., 2004). *H. perforatum*'un alkolik özütünün lipid peroksidasyonu üzerine antioksidan etkisi hidroksil radikalının temizlenmesi ve Fe^{+2}/Fe^{+3} iyonlarıyla şelat yapması ve superoksit radikallerinin üretimini inhibe etmesi sonucudur (Tripathi and Pandey, 1999). Bu sebepten *H. perforatum*'un demir iyonlarına bağlanabildiği ve hidroksil radikalını temizleyebildiği fikri çıkabilir (Benedi, et al., 2004). Hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri apoptik veya nekrotik hücre ölümüne neden olan biyolojik molekül hasarına yol açar (Jang and Surh, 2001). Antioksidanlarla fazlalık reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılması veya oluşumunun baskılanması oksidatif hücre ölümünü önleyici etki yapabilir (Benedi, et al., 2004). *H. perforatum*, hiperisin ve hiperforin yanında reaktif oksijen türleri (ROT) temizleyici olarak etki eden fenolik bileşikler gibi aktif bileşenler içerir (El-Sherbiny, et al., 2003). Fenolik bileşiklerdeki serbest $-OH$ gruplarının antioksidan aktiviteden sorumlu oldukları bildirilmiştir (Conforti, et al., 2002). Hiperisin 6 hidroksil grubu içerir bu diğer bitki polifenollerinden daha fazladır (Cakir, et al., 2003).

H. perforatum prejangktional sinir sonlanması üzerinden sıçan mesane kasılabilirliği üzerine engelleyici etkide bulunur (Capasso, et al., 2004).

H. perforatum'un etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır, NA, serotonin, GABA ve glutamat için potansiyel bir inhibitör olduğu gösterilmiştir (Butterweck, 2003; Wonnemann, et al., 2000). *H. perforatum*'un büyüme hormonu ve kortizolü yükselttiği (Franklin, et al., 1999,2000; Schüle, et al., 2001) prolaktini düşürdüğü belirlenmiştir (Franklin and Cowen, 2001).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

- a) Streptozotosin (S0130, 500mg, Sigma, ABD)
- b) Ksilazin hidroklorit (Rompun, 1cc'de 23,32mg, Bayer, Almanya)
- c) Ketamin HCl (Ketasol, 100mg/ml, Richter-Pharma AG, Avusturya)
- d) Formaldehit (K35394402-547, Merck, Almanya)
- e) Absolü alkol (Grup Deltalar, Türkiye)
- f) Etanol (Detsan, Türkiye)
- g) Vazelin
- h) Lanolinum
- i) Parafin (K34191260-507, Merck, Almanya)
- j) Entellan (Merck Almanya)
- k) Serum fizyolojik

3.1.2. Kullanılan araç gereçler

A. Cerrahi Malzemeler

- a) Genel amaçlı cerrahi makas
- b) Lameper bisturi
- c) Diseksiyon tahtası
- d) Sivri uçlu, forsepsler
- e) Eğri uçlu doku makası
- f) Hemostatik pensler
- g) Tıraş jileti ve pamuk

B. Diğer Gereçler

- a) Glukometre ve strip (Optium Xceed –Plus, UK)
- b) Homojenizatör (Heidolph D-91126, Germany)
- c) Mikrotom (Finesse E, Thermo Shandon Ltd., ABD)
- d) Etüv (NÜVE FN500, Türkiye)
- e) Işık mikroskobu (karanlık alan, faz kontrast, immun floresan) (Nikon Eclipse 80i, Japon) + (Nikon kamera DXM 1200F)
- f) Deri gerim cihazı (MAY SS-0710 Skin tensile tester)
- g) Işık mikroskobu (BX51, Olympus, Japon)
- h) Elektronik hassas terazi (Shinko-300, Japon)
- i) Elektronik hayvan tartım terazisi (CT6000, Ohaus Corp. , ABD)
- j) Buzdolabı (BD43043 ANFE, Profilo, Türkiye)
- k) Dijital fotoğraf makinesi (Canon Eos D450)
- l) Enjektörler
- m) Lam ve lamel

3.1.3 Kullanılan bitki materyali

Hypericum perforatum (Sarı kantaron) bitki yağı

3.2. Metod

3.2.1. *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) bitki yağının merhem haline getirilmesi

Piyasada satılan %100 saf Betolife marka *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) yağı hazır olarak alındı. *Hypericum perforatum* bitki yağı aşağıda belirtilmiş oranlarda sıvı vazelin ve lanolinum ile karıştırılıp merhemler elde edilmiştir. Merhemin ışıkla ve havayla temas önlenmiş ve oda sıcaklığında ağzı kapalı olarak karanlıkta muhafaza edilmiştir.

Merhem formülleri ve hazırlanışı

%5 *Hypericum perforatum* yağı içeren merhem

- *Hypericum perforatum* yağı 5 gr
- Vazelin 47,5 gr
- Lanolinum 47,5 gr

%1 *Hypericum perforatum* yağı içeren merhem

- *Hypericum perforatum* yağı 1 gr
- Vazelin 49,5 gr
- Lanolinum 49,5 gr

%100 Saf *Hypericum perforatum* yağı içeren merhem

- *Hypericum perforatum* yağı

3.2.2. Çözeltilerin hazırlanması

Tablo 3.1. Nötral formaldehit çözeltisinin bileşenleri

Bileşen	Miktar
Formaldehit	100 ml.
Çeşme suyu	900 ml.
NaH₂PO₄·H₂O	4 gr.
Na₂HPO₄	6,5 gr.

Nötral formaldehit çözeltisinin hazırlanması: Elektronik hassas teraziyle 4 gr sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (NaH₂PO₄·H₂O) ve 6 gr disodyum hidrojen fosfat anhidraz (Na₂HPO₄) tartılarak kapaklı bir kaba konur. 100 ml saf formalin (% 37'lidir bu saf kabul edilir) ve 900 ml çeşme suyu mezürle ölçülüp aynı kaba ilave edilir. Bunlar çalkalanarak çözdürülür ve 1 litre çözelti hazırlanmış olur.

Tablo 3.2. Ringer çözeltisinin bileşenleri

Bileşen	Miktar
Distile Su	1 L.
NaCl	7 gr.
KCl	0,04 gr.
CaCl₂	0,09 gr.
NaHCO₃	0,5 gr.

Ringer çözeltisinin hazırlanması: 7 gram NaCl (sodyum klorür), 0,04 gram KCl (potasyum klorür), 0,09 gram susuz CaCl₂ (kalsiyum klorür anhidraz), NaHCO₃ (sodyum

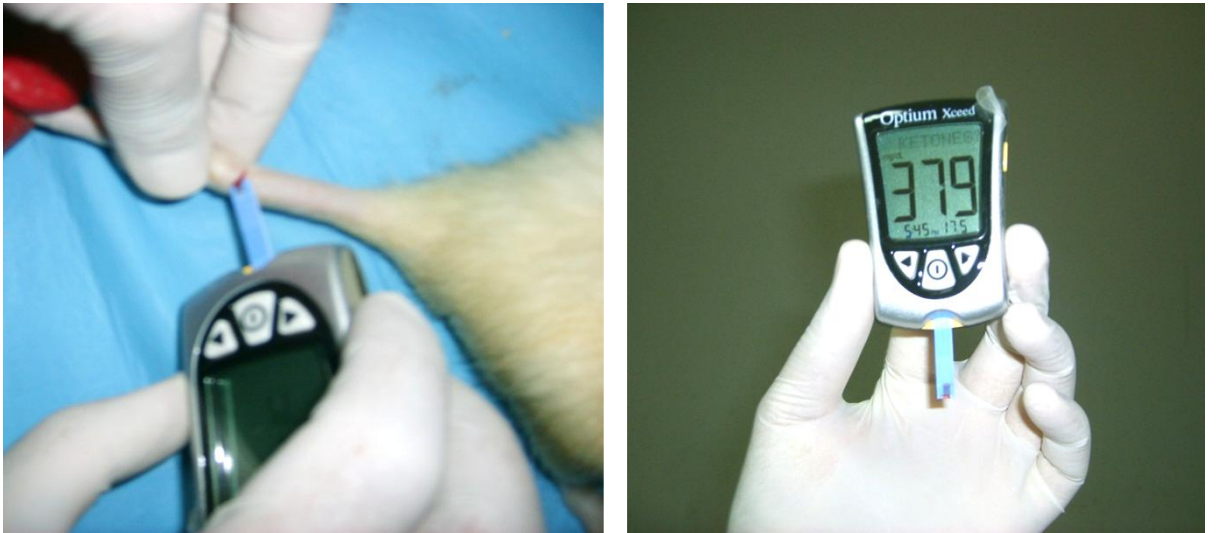
bikarbonat veya soda) elektronik hassas terazide tartılır ve mezürde 1 litre distile su ölçülerek bunlar bir kaba konur. Karışım çalkalanarak çözdürmesi yapılır ve çözelti hazır hale getirilir.

3.2.3. Deneysel hayvanlarının hazırlanması

Deneysel hayvanlar Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyodeneysel Üniteleri hayvan üretim laboratuvarından elde edilen yetişkin (3-4 aylık) Wistar cinsi erkek (180–240 g) sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz döngüsünde), standart sanayi pelet yemleri ve çeşme suyu ile ad-libidum olarak beslenmiştir. Deneysel hayvanlar Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerel Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. (04.08.2009 tarih 2009/8.2 sayılı karar)

3.2.3.1. Deneysel diyabetin oluşturulması

Sıçanlarda diyabet, tek doz STZ'nin (45mg/kg) sitrat tamponu içerisinde çözüldükten sonra intraperitoneal olarak sıçanlara enjeksiyon ile oluşturuldu. STZ uygulandıktan 48 saat sonra sıçanın kuyruk veninden kan alınıp; glukometre ile açlık kan glikoz seviyeleri ölçüldü. Kan glikoz seviyeleri 300mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar deney için kullanıldı. Deneysel grupları sıçanlar rasgele seçilerek oluşturuldu (Cheng, et al., 2007; Ömeroğlu, vd., 2003; Stoenoiu, et al., 2002; Gümüüşü Karahan, et al., 2005; Take, vd., 2004).



Şekil 3.1. Sıçan kuyruk veninden kan glikoz seviyesine bakılması

Deney Gruplarının Oluşturulması

Toplam 70 adet sıçan önce rastgele 5 gruba ayrılmıştır. Sonra bu gruplar kendi içinde rastgele 2 gruba ayrılmış ve gruplar aşağıda belirtildiği gibi düzenlenmiştir.

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 1-1: 7 günlük tedavi (n:7)

Grup 1-2: 14 günlük tedavi (n:7)

Grup 2: Lanolin-vazelin grubu

Grup 2-1: 7 günlük tedavi (n:7)

Grup 2-2: 14 günlük tedavi (n:7)

Grup 3: %1 *Hypericum perforatum* grubu

Grup 3-1: 7 günlük tedavi (n:7)

Grup 3-2: 14 günlük tedavi (n:7)

Grup 4: %5 *Hypericum perforatum* grubu

Grup 4-1: 7 günlük tedavi (n:7)

Grup 4-2: 14 günlük tedavi (n:7)

Grup 5: Saf *Hypericum perforatum* grubu

Grup 5-1: 7 günlük tedavi (n:7)

Grup 5-2: 14 günlük tedavi (n:7)

3.2.3.2. Anestezi ve yara oluşturulması

Sıçanlarda deri yaralanması meydana getirmek için öncelikle bayılma (anestezi) işlemi yapıldı. Sıçanların anestezisi işlemi intraperitoneal olarak verilen rompun (10 mg/kg) ve ketanes (25 mg/kg) ile yapıldı. Anestezi derinliği enjeksiyon sonrası 5 dk beklenerek göz refleksi ve ağırlı uyartıya (forsepsle veya pensle derinin sıkıştırılması) yanıt ile belirlendi.

Anestezi altındaki sıçanlar diseksiyon tahtası üzerine sırt tarafı açıkta kalacak şekilde yüz üstü yatırıldı. Sıçan sırtları jilet ve makas yardımıyla deride yara meydana getirebilmeye uygun şekilde tıraş edildi ve alkol ile temizlendi. Sıçanların baş tarafından 3 cm uzaklıkta yarayı

yalayamayacakları şekilde 1 adet 1,5 cm çapında tam yara ve sırtta 1 tane (deri biyomekaniği için) 4 cm uzunluğunda tam kesi yarası, makas ve bisturi yardımıyla açıldı. Deri dokusu yarası meydana getirilen sıçanlar kafeslere tek tek konuldu ve deney prosedürü uygulandı (Aktan, 1994; Qiu, et al., 2007; Cheng, et al., 2007; Ömeroğlu, vd., 2003).

3.2.4. Deneyin sonlandırılması

Deneye alınan hayvanlar tedavi süreci sonunda (7. ve 14. gün) eter ile bayıltıldı. Baygın sıçanların kalbine enjektör ile hava vermek suretiyle deney hayvanlarının ölümü gerçekleştirildi. Deney hayvanı diseksiyon tahtasına alınarak, uygulama yapılan deri yarası kumpas ile ölçülüp makroskopik değerlendirme için en-boy uzunlukları kaydedildikten sonra fotoğraflandı. Bu işlemler sonunda yara deri tabasının altından kas ve yağ dokusu ile birlikte alınıp tam yaralar 2, tam kesi yaraları 3 eşit parçaya ayrıldı. Bir adet tam yara parçası ile bir adet tam kesi yarası parçası biyokimyasal değerlendirme için steril salin içerisinde bekletildikten sonra deneysel işlemler gerçekleştirilinceye kadar -80 °C dondurucuya kaldırıldı. Bir adet tam kesi yarası parçası biyomekanik değerlendirme için ringer çözeltisi içinde bekletildikten sonra deneysel işlemler gerçekleştirilinceye kadar -80 °C dondurucuya kaldırıldı. Bir adet tam yara parçası ile bir adet tam kesi yarası parçası histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaline konularak tespit edildi.

3.2.5. Doku tespiti ve takibi

Tespit işleminden sonra alınan örnekler kasetler içine uygun şekilde konarak kapatıldı. Daha sonra gerçekleştirilen doku takip işlemi aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

A) Takip metodu

1.	(1) Saat	Akarsu altında yıkandı	
2.	(1) Saat	% 70 Alkol	30 °C
3.	(1) Saat	% 80 Alkol	30 °C
4.	(1) Saat	% 90 Alkol	30 °C
5.	(1) Saat	Absolü Alkol I	30 °C
6.	(1) Saat	Absolü Alkol II	30 °C
7.	(0,5) Saat	% 100 Ksilol I	30 °C

8.	(1) Saat	% 100 Ksilol	II	30 °C
9.	(1) Saat	Parafin (60-62 °C eriyebilen boncuk parafin)	I	
10.	(1) Saat	Parafin	II	30 °C
11.	(1) Saat	Parafin	III	

10,5 saat süren doku takibinden sonra kasetler alındı ve bloklama işlemleri için parafin bloklara gömüldü. Bloklama işleminde bakılmak istenen doku yüzeyi altta kalacak şekilde metal doku gömme kalıplarına konuldu ve üzeri sıvı parafinle kapatılıp soğutulmaya bırakıldı. Metal doku gömme kalıpları içerisinde soğuyup donan parafin blokları çıkarıldıktan sonra doku yüzeyleri görülünceye kadar mikrotomda (Thermo Shandon Finesse E) tıraşlandı. Tıraşlanan bloklardan mikrotomda 2-2,5 mikron kalınlığında kesitler içerisinde ılık distile su bulunan su banyosuna alındı. Kesitler su banyosunun içindeki ılık distile sudan lamlara alınıp lam taşıma sepetleri içerisine kondu. Lam üzerine alınan kesitlerdeki parafinin erimesi için lam taşıma sepetleri etüve kondu ve kesitler etüvede 25-30 dakika süresince 80 – 100 °C de tutuldu. Etüvden alınan kesitler boyama işlemleri sonucunda mikroskopta bakılmak için sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirilmiştir.

B) Hematoksilen-Eozin Boyama Metodu

1.	Ksilol	10 dakika
2.	Ksilol	5 dakika
3.	Ksilol	5 dakika
4.	Absolü Alkol	2 dakika
5.	% 90 Alkol	2 dakika
6.	% 80 Alkol	2 dakika
7.	% 70 Alkol	2 dakika
8.	Distile Su	2 dakika
9.	Hematoksilen boyasında 2,5 dakika bekletilerek boyandı.	

10. Çeşme suyunda 2 dakika yıkandı
11. Eozin boyasında 1 dakika bekletilerek boyandı.
12. % 70 Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı.
13. % 80 Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı.
14. % 90 Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı.
15. Absolü Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı
16. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı
17. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı

Hematoksilen – Eozin boyama işlemi yapıldıktan sonra ksilende olan lamalar alınarak üzerine Entellan damlatılıp 24x60 mm. boyutunda olan lamelle kapatıldı.

C) Elastica Van Gieson Boyama Metodu

1. Ksilol 10 dakika
2. Ksilol 5 dakika
3. Ksilol 5 dakika
4. Absolü Alkol 2 dakika
5. % 90 Alkol 2 dakika
6. % 80 Alkol 2 dakika
7. % 70 Alkol 2 dakika
8. Distile Su 2 dakika
9. Elastin according to Weigert 10 dakika bekletildi.
10. Distile su 1 dakika

11. Weigert's A:B (1:1) 5 dakika bekletildi.

12. Distile su 1 dakika

13. Picra Fuchsin Solution 2 dakika bekletildi.

14. % 70 Alkol 1 dakika .

15. % 80 Alkol 1 dakika

16. % 90 Alkol 1 dakika

17. Absolü Alkol 1 dakika

18. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı.

19. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı.

Van Gieson boyama işlemi yapıldıktan sonra ksilende olan lamlar alınarak üzerine Entellan damlatılıp 24x60 mm. boyutunda olan lamelle kapatıldı.

3.2.6. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi

Yara iyileşmeleri;

- Makroskobik değerlendirme
- Mikroskobik değerlendirme
- Biyomekanik değerlendirme
- Biyokimyasal değerlendirme

Makroskobik Değerlendirme: Makroskobik ölçüm deney başlama sürecinde 1,5 cm olan yara çapının yüzeysel alan hesabının 7. ve 14. günler sonunda meydana gelen yara yüzey alanı ile kıyaslaması ile yapılarak aşağıdaki gibi formüle edildi.

$$\% \text{ Yara iyileşme oranı} = (1 - \text{yara alanı} / \text{orijinal yara alanı}) \times 100$$

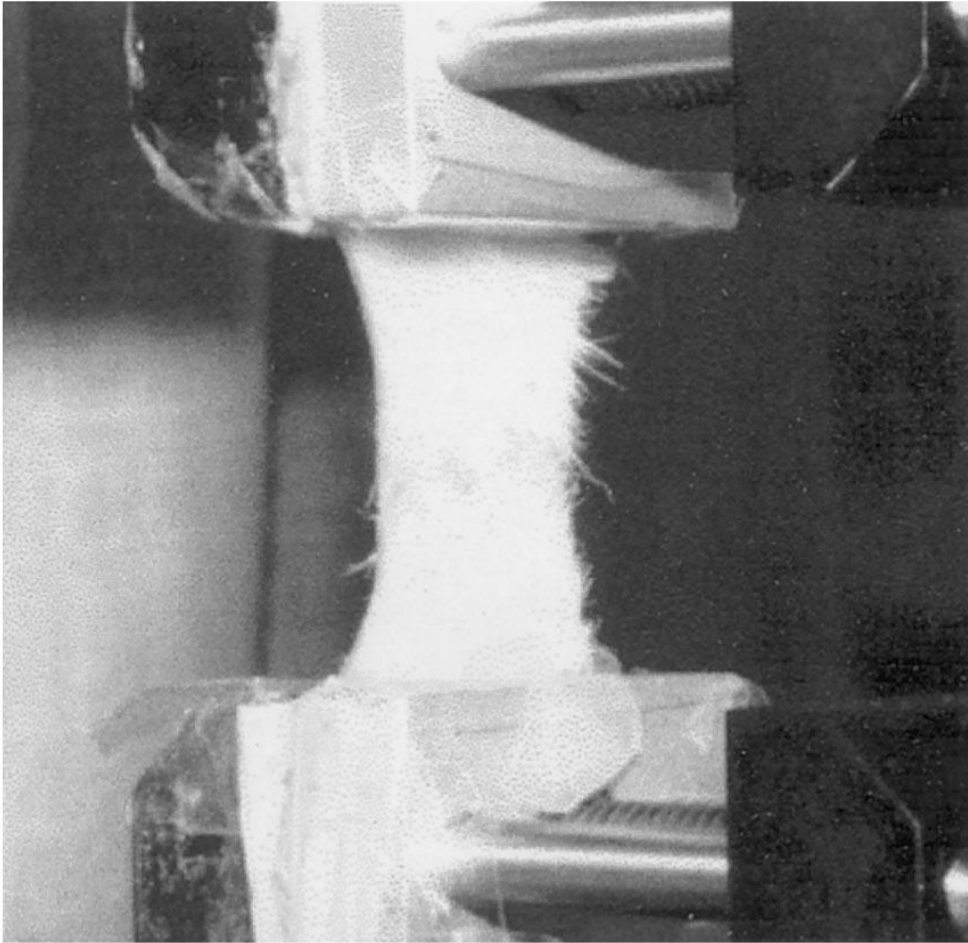
Mikroskopik Değerlendirme: Mikroskopik değerlendirmeye hazırlanmış preparatların 6 saha içerisinde incelenmesi şeklinde yapıldı.

Değerlendirmede; Dermal yenilenme, epidermal yenilenme, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ve angiogenezis'deki değişimler gözlemlendi. Bu değişimlere bağlı olarak yaraların mikroskopik yara skorlanması Tablo 3.2.1. deki gibi yapıldı (Altavilla, et al., 2001).

Tablo 3.3. Yaraların mikroskopik skorlanması (Altavilla, et al., 2001)

Skorlar	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ Dokusu Proliferasyonu	Anjiogenesis
1±	Epidermal yenilenme yok veya çok az	Dermal yenilenme yok veya çok az	İnce granüler tabaka	Yüksek dereceli ödemle karakterize edilen değişen anjiogenesis (%1-2 damarlanma), hemoraj ve nadir kan toplama, trombozis.
2±	Hafif epidermal oluşum	Hafif dermal oluşum	Hafif granüler tabaka	Az miktarda yeni oluşmuş kılcal damarlar (%3-6), ödem ve hemoraj derecesinde azalma, nadir kan toplama ve intervasküler fibrin döküntüleri; trombozis yok.
3±	Epidermis tamamen oluşmuş	Dermis tamamen oluşmuş	Kalın granüler tabaka	Yeni oluşan kılcal damarlar (%7-10); hafif perivaskülasyon, intersitial ödem ve kan toplama. Trombozis ve hemoraj yok.
4±	-	-	Çok kalın granüler tabaka	Yeni ve iyi yapılanmış kılcal damarlar (> 10%) epitele doğru ve yara kökenine doğru dikey oluşum. Perivasküler ödem derecesinde zayıflama.

Biyomekanik Değerlendirme: Biyomekanik analizler için -80°C’de saklanan deri örnekleri oda sıcaklığında bekletilmiş ve tamponlanmış Ringer solüsyonunda (pH: 7,4) çözdürülerek kesit alanları saptandı. Kesit alanları saptanan örneklere, laboratuvarımızda bulunan veri analiz sistemiyle (MP30, BIOPAC) uyumlu deri gerim direnç ölçüm modülü (1,5 mm/s’lik germe hızı, 5 g/s’lik germe kuvveti ve 2.5 kg maksimum kuvvet; SS-0710, MAY) ile germe testi (Tensile Testing) uygulanarak gruplara ait gerilme kuvvetleri (tensile strength) saptandı.



Şekil: 3.2. Deri gerim kuvveti uygulaması

Biyokimyasal Değerlendirme: Hayvanlardan alınan dokular homojenize edildikten sonra hidroksiprolin düzeyleri saptandı

Doku Hidroksiprolin Tayin Metodu: Jamall ve ark. tarafından geliştirilen metod ile çalışıldı. Dokular tartılıp, 12 N HCl ve distile su ilavesi sonrası dijesyon için etüvde bekletildi. Doku tamamen çözündükten sonra hidrolizatlardan 25µl alınarak, liyofilize edilip, sonrada izopropil alkolde çözöldü. Bu örneklere Kloramin-T solüsyonu eklendi 10 dakika bekleme sonrası Ehrlich reaktifi eklendi 50°C'da 90 dakika inkübe edildi ve 560 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Aynı şartlar altında 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2 ve 1.6 µg hidroksiprolin standartları da hazırlanarak, standart eğriden numune konsantrasyonları µg hidroksiprolin/mg doku olarak verildi (Jamall, et al., 1981).

3.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçlara “SPSS 16.0” paket programı kullanılarak gruplar arasında LSD Testi uygulandı. Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Deneyler %1, %5 ve saf *Hypericum perforatum* merhem grupları ile Lanolin-Vazelin grubu ve kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grupta gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplarda oluşturulan yaralar 7. ve 14. gün sonunda makroskobik, mikroskobik, biyokimyasal ve biyomekanik değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

4.1. Eksizyon Yaraları

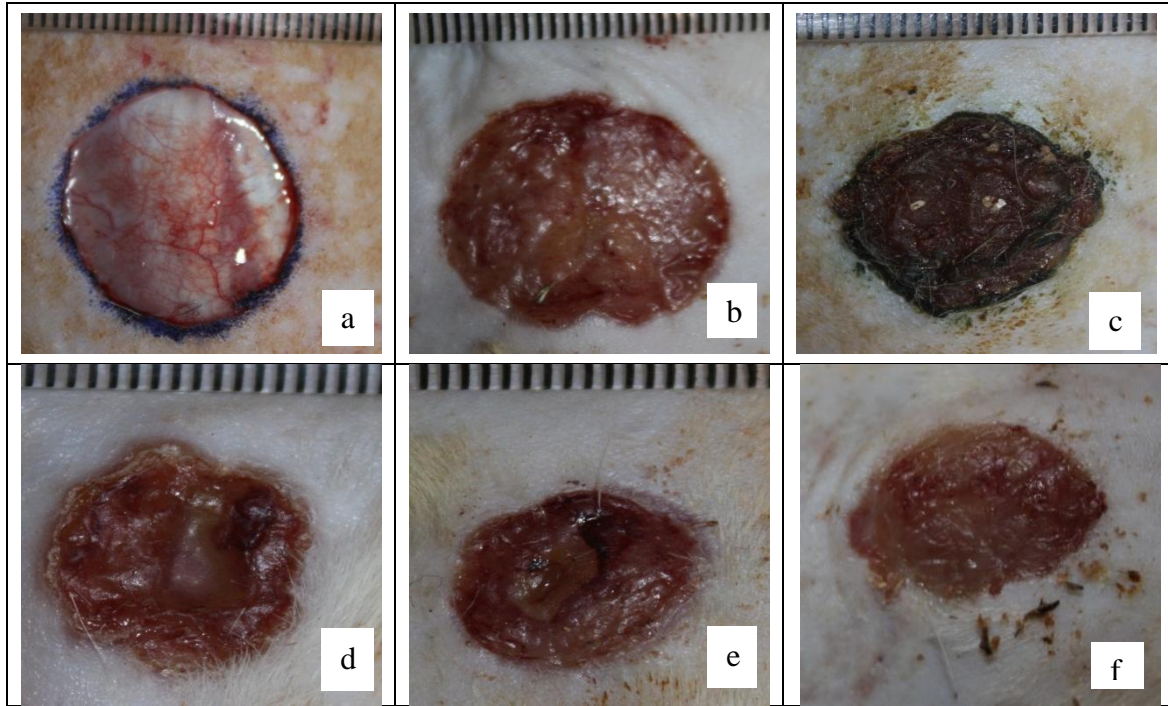
4.1.1. Makroskobik sonuçlar

Makroskobik gözlemlerde diyabetik hayvanlarda açılmış olan yara alanlarının 7inci gün sonunda kontrol grubu haricinde L-V; %1, %5 ve saf HP gruplarında küçüldüğü kontrol grubunda ise büyüdüğü saptanmıştır. En fazla küçülmenin L-V grubunda olduğu görülürken en az küçülmenin saf HP uygulanan grupta olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.1. 7. günde eksizyon yaralarının iyileşme oranları

Gruplar	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm ²)	7. Gün Yara Alanı (cm ²)	İyileşme Oranı %
Kontrol	2,25	2,28	-1,77
L-V	2,25	1,98	11,7
%1 HP	2,25	2,04	9,05
%5 HP	2,25	2,02	9,89
Saf HP	2,25	2,16	3,94

LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*



Şekil 4.1. Diyabetik eksizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 7. Gün Kontrol c) 7. Gün L-V d) 7.gün %1HP e) 7. gün %5HP f) 7. gün Saf HP

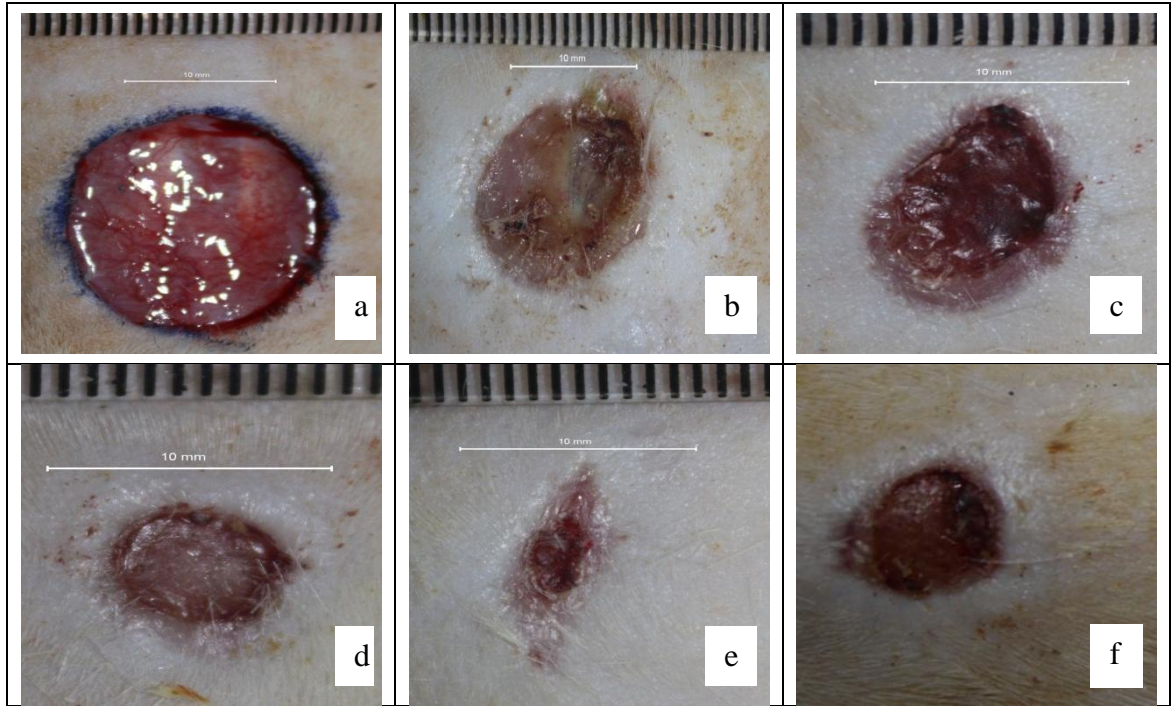
Makroskobik gözlemlerde diyabetik hayvanlarda açılmış olan yara alanlarının 14üncü gün sonunda bütün gruplarda küçüldüğü kontrol grubunda ise büyüdüğü saptanmıştır. En fazla küçülmenin %1 HP uygulanan grupta olduğu görülürken en az küçülmenin kontrol grubunda olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2). Kontrol grubu bütün gruplardan anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.2. 14. günde eksizyon yaralarının iyileşme oranları

Gruplar	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm ²)	14. Gün Yara Alanı (cm ²)	İyileşme Oranı %
Kontrol	2,25	1,92	14,36*
L-V	2,25	1,34	40,04
%1 HP	2,25	0,69	69,16
%5 HP	2,25	1,08	51,64
Saf HP	2,25	0,79	64,75

LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*

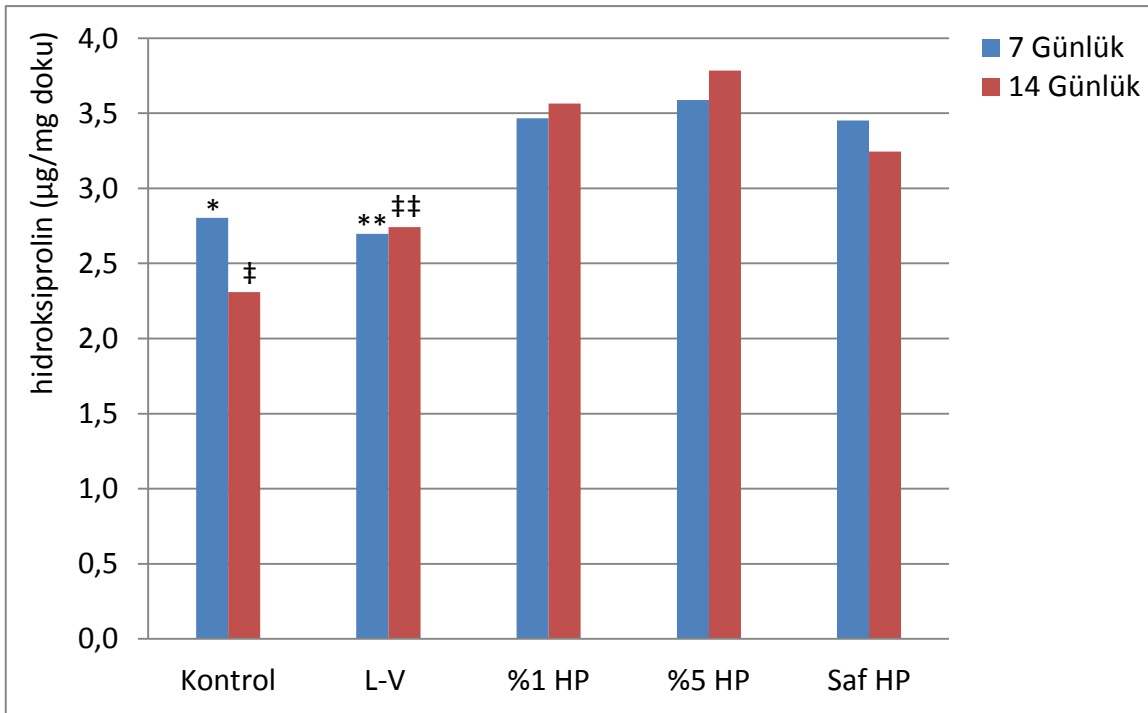
*Kontrol grubu L-V grubu ve bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır (p<0.05)



Şekil 4.2. Diyabetik eksizyon yaraları görüntüleri a) 0. Gün b) 14. Gün Kontrol c) 14. Gün L-V d) 14.gün %1HP e) 14. gün %5HP f) 14. gün Saf HP

4.1.2. Hidroksiprolin sonuçları

Yapılan biyokimyasal değerlendirme sonucunda 7inci gün sonunda hidroksiprolin değerlerinin L-V grubunda en düşük seviyede olduğu ve en yüksek hidroksiprolin değerinin %5 HP uygulanan grupta olduğu saptanmıştır. Yedinci gün sonunda kontrol ve L-V gruplarında hidroksiprolin değerlerinin bütün *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Yapılan değerlendirmede 14üncü günün sonunda ise hidroksiprolin değerlerinin kontrol grubunda en düşük değere sahip olduğu gözlenirken yine %5 HP uygulanan grupta en yüksek değerde olduğu saptanmıştır. Ondördüncü gün sonunda kontrol grubunun hidroksiprolin değerinin bütün *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu, L-V uygulanan grubun hidroksiprolin değerinin ise %1 ve %5 *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Eksizyon yaralarının hidroksiprolin verilerinin grafiği

- * 7 günde kontrol grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. ($p<0.05$)
- ** 7 günde L-V grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. ($p<0.05$)
- ‡ 14 günde kontrol grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. ($p<0.05$)
- ‡‡ 14 günde L-V grubu %1 HP ve %5 HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. ($p<0.05$)

4.1.3. Histopatoloji sonuçları

Tablo 4.3 ve şekil 4.4'te yer alan yedi günlük eksizyon yaralarının histopatolojik değerlendirme verilerine göre, kontrol grubunda inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenliğin oldukça yüksek olduğu ve fibroblast proliferasyonunun yeni yeni olduğu, epitelizasyonun olmadığı görülmektedir. L-V ile saf HP gruplarında kontrol grubuna göre daha az lakin anlamsız bir farklı inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenlik olduğu ve fibroblast proliferasyonunun daha da arttığı, epitelizasyonun olmadığı gözlenmiştir. %1 ve %5 HP gruplarında orta seviyede inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenlik olduğu, ödemin başladığı ve fibroblast proliferasyonunun yeni yeni olduğu, epitelizasyonun %1 HP grubunda yara uçlarında %5 grubunda ise yaranın tüm yüzeyinde oluşmaya başladığı saptanmıştır.

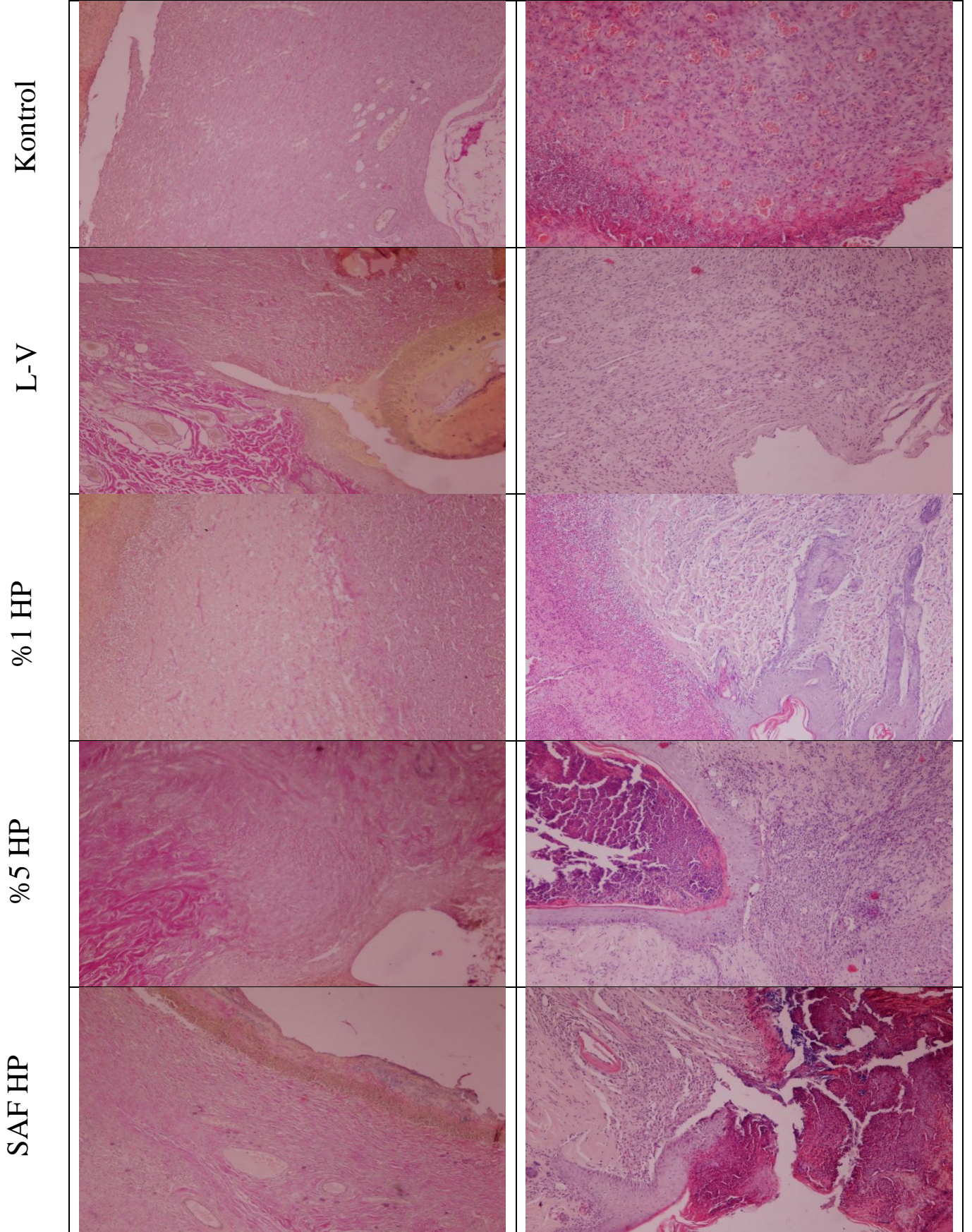
Tablo 4.3. Eksizyon yaralarının 7. gün sonunda patolojik olgu tablosu

Gruplar	Epitelizasyon	Vaskülarizasyon	İnflamasyon	Ödem	Kollajen yapımı
Kontrol	0	3	3	0	1
L-V	0	1	2	0	2
%1 HP	1	2	2	1	1
%5 HP	3	2	2	1	1
Saf HP	0	1	2	0	2

LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*

Van gieson

Hematoksilen-Eozin



Şekil 4.4. 7 günlük eksizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri

Tablo 4.4 ve şekil 4.5'te yer alan ondört günlük eksizyon yaralarının histopatolojik değerlendirme verilerine göre, kontrol ve % 1 HP gruplarında inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenliğin orta seviyede olduğu ve fibroblast proliferasyonunun yeni yeni olduğu, epitelizasyonun yara alanının çoğu kısmında olduğu görülmektedir. L-V grubunda kontrol ve %1 HP gruplarından farklı olarak epitelizasyonun olmadığı gözlenmiştir. %5 HP grubunda ise kontrol ve %1 HP gruplarından farklı olarak az miktarda ödem olduğu saptanmıştır. Saf HP grubunda L-V grubundan farklı olarak daha az bir artmış vasküler geçirgenlik gözlenmiştir.

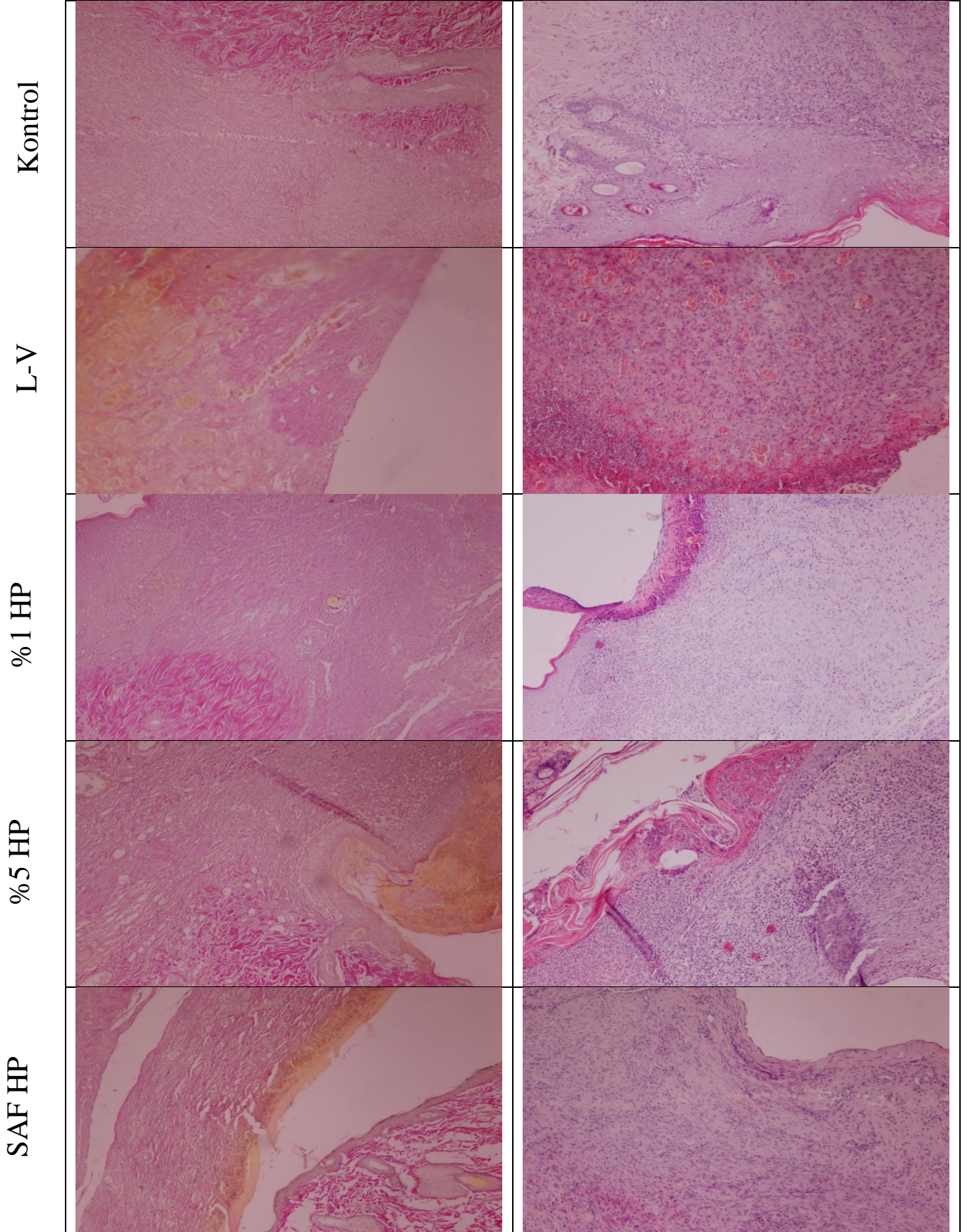
Tablo 4.4. Eksizyon yaralarının 14. gün sonunda patolojik olgu tablosu

Gruplar	Epitelizasyon	Vaskülerizasyon	İnflamasyon	Ödem	Kollajen yapımı
Kontrol	2	2	2	0	1
L-V	0	2	2	0	1
%1 HP	2	2	2	0	1
%5 HP	2	2	2	1	1
Saf HP	0	1	2	0	1

LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*

Van Gieson

Hematoksilen-Eozin

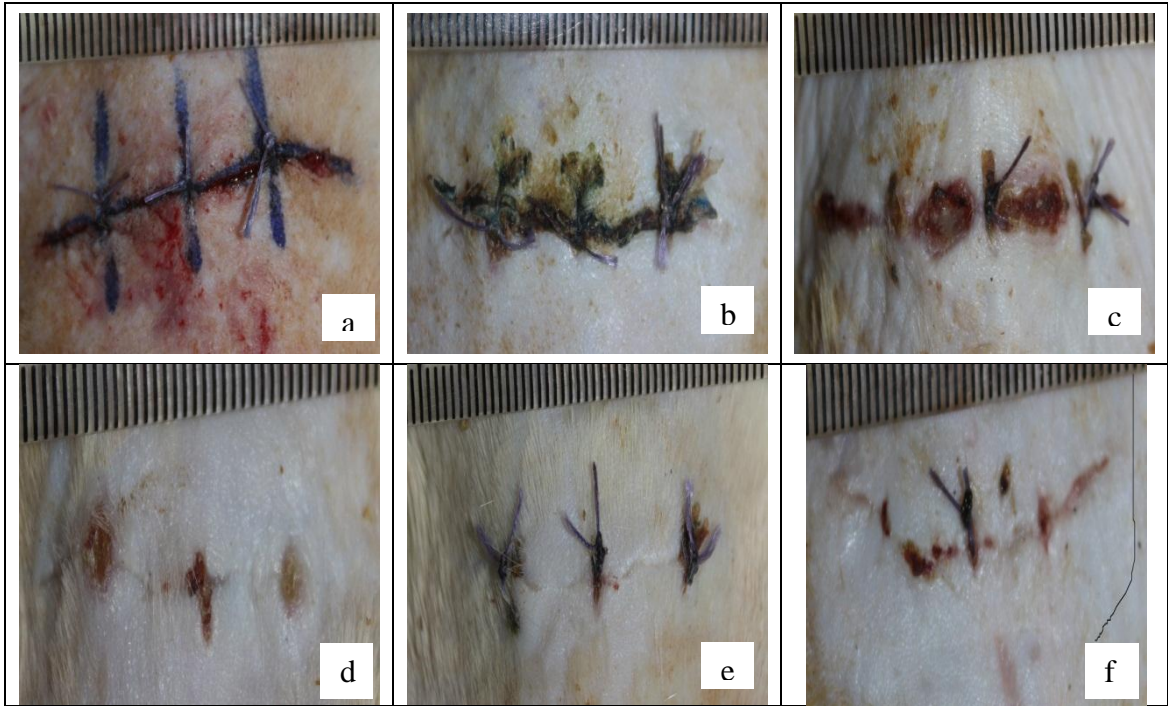


Şekil 4.5. 14 günlük eksizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri

4.2. İnsizyon yaraları

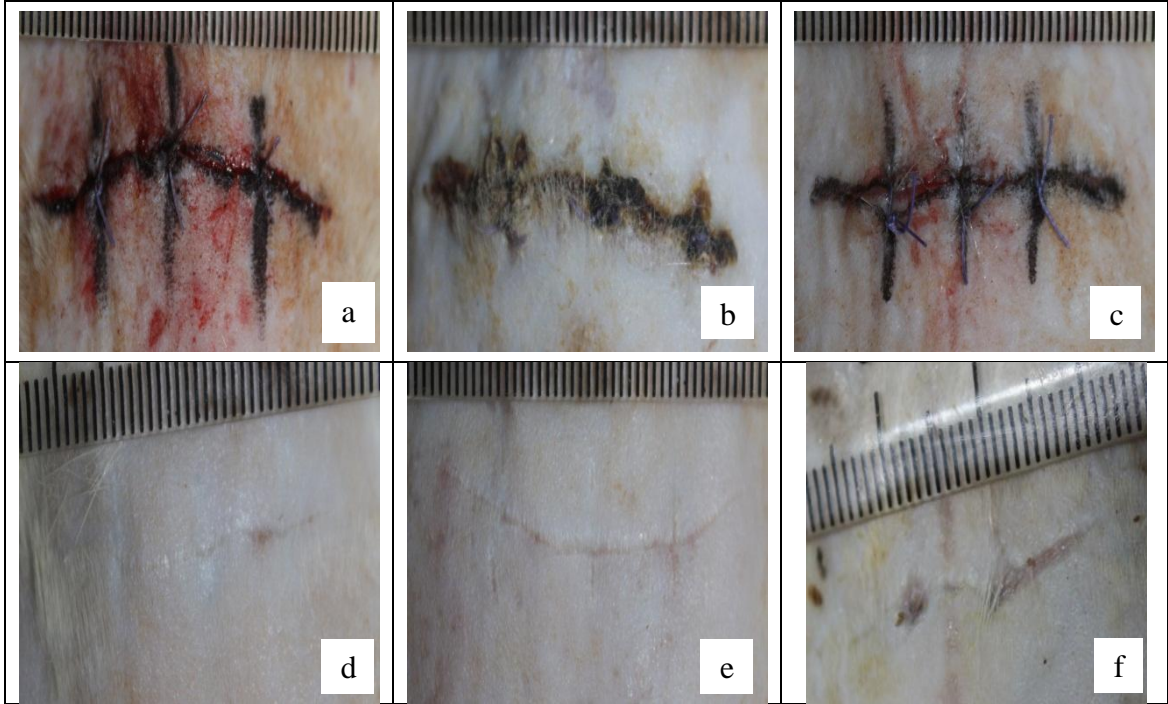
4.2.1. Makroskobik sonuçlar

Makroskobik gözlemlerde diyabetik hayvanlarda açılmış olan kesi yaralarında 7. gün sonunda sadece HP gruplarında iyileşme gözlenmiştir (Şekil 4.6). İyileşme kesi yaralarının boylarında kısalmalar ve sadece nedbe şeklinde gözlenmektedir. En iyi iyileşmenin %1 HP uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Saf HP uygulanan grupta kurut gözlenmektedir.



Şekil 4.6. Diyabetik İnsizyon Yaraları Görüntüleri a) 0. Gün b) 7. Gün Kontrol c) 7. Gün L-V d) 7.gün %1HP e) 7. gün %5HP f) 7. gün Saf HP

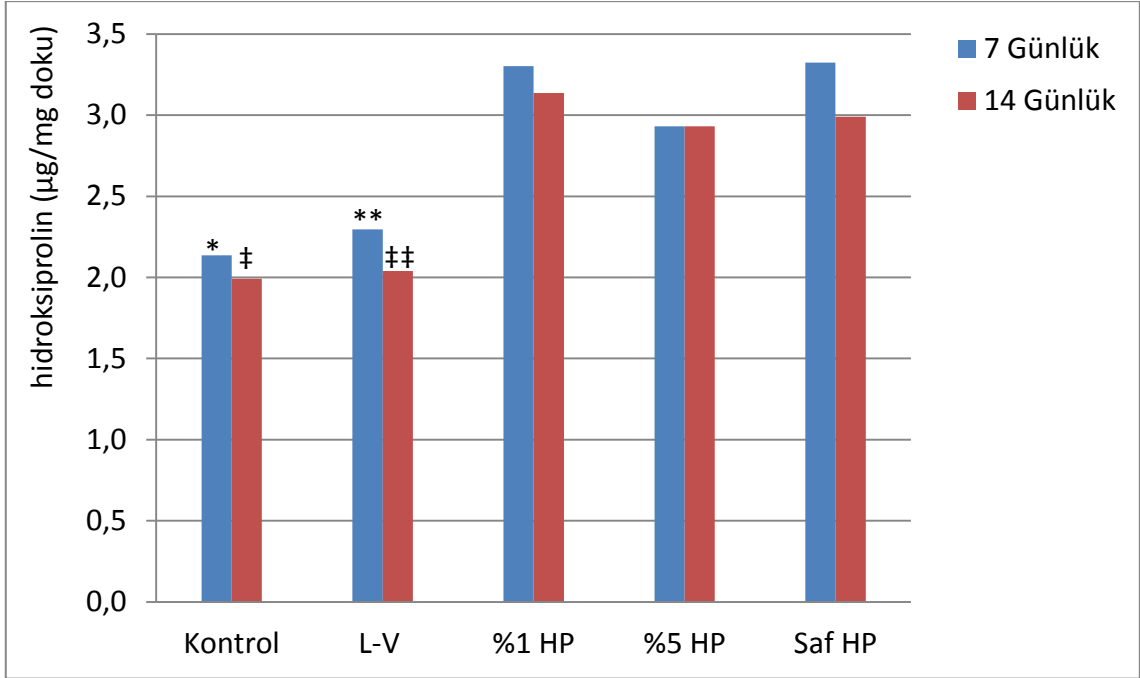
Makroskobik gözlemlerde diyabetik hayvanlarda açılmış olan kesi yaralarında 14. gün sonunda sadece HP gruplarında iyileşme gözlenmiştir (Şekil 4.7). İyileşme kesi yaralarının boylarında kısalmalar ve sadece nedbe şeklinde gözlenmektedir. En iyi iyileşmenin %1 HP uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Saf HP uygulanan grupta yaraların önce açıldığı bu nedenle iyileşmenin çok iyi olmadığı saptanmıştır.



Şekil 4.7. Diyabetik İnsizyon Yaraları Görüntüleri a) 0. Gün b) 14. Gün Kontrol c) 14. Gün L-V d) 14.gün %1HP e) 14. gün %5HP f) 14. gün Saf HP

4.2.2. Hidroksiprolin sonuçları

Yapılan biyokimyasal değerlendirme sonucunda 7. gün sonunda hidroksiprolin değerlerinin kontrol grubunda en düşük seviyede olduğu; saf HP ile %1 HP uygulanan gruplarda birbirine çok yakın ve en yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır. Yedinci gün sonunda kontrol ve L-V gruplarında hidroksiprolin değerlerinin bütün *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Yapılan değerlendirmede 14. günün sonunda ise hidroksiprolin değerlerinin yine kontrol grubunda en düşük değere sahip olduğu gözlenirken %1 HP uygulanan grupta en yüksek değerde olduğu saptanmıştır. Ondördüncü gün sonunda kontrol ve L-V gruplarında hidroksiprolin değerlerinin bütün *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu ($p<0.05$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. İnsizyon Yaralarının Hidroksiprolin Verilerinin Grafiği

* 7 günde kontrol grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. $p < 0.05$

** 7 günde L-V grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. $p < 0.05$

‡ 14 günde kontrol grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. $p < 0.05$

‡‡ 14 günde L-V grubu bütün HP gruplarından anlamlı olarak farklıdır. $p < 0.05$

4.2.3. Histopatoloji sonuçları

Tablo 4.5 ve şekil 4.9’te yer alan yedi günlük insizyon yaralarının histopatolojik değerlendirme verilerine göre, kontrol grubunda inflamasyon, artmış vasküler geçirgenliğin ve fibroblast proliferasyonunun orta seviyede olduğu, epitelizasyonun yaranın tüm yüzeyinde olduğu görülmektedir. L-V grubunda kontrol grubundan farklı olarak artmış vasküler geçirgenliğin daha fazla olduğu ve epitelizasyonun bütün yara yüzeyinde değil de çoğu bölgesinde olduğu görülmüştür. %5 HP grubunda L-V grubundan farklı olarak az miktarda ödem olduğu saptanmıştır. Saf HP grubunda %5 HP grubundan farklı olarak epitelizasyonun bütün yara yüzeyinde olduğu gözlenmiştir. %1 HP uygulanan grupta %5 HP ve saf HP uygulanan gruplardan farklı epitelizasyonun olmadığı görülmüştür.

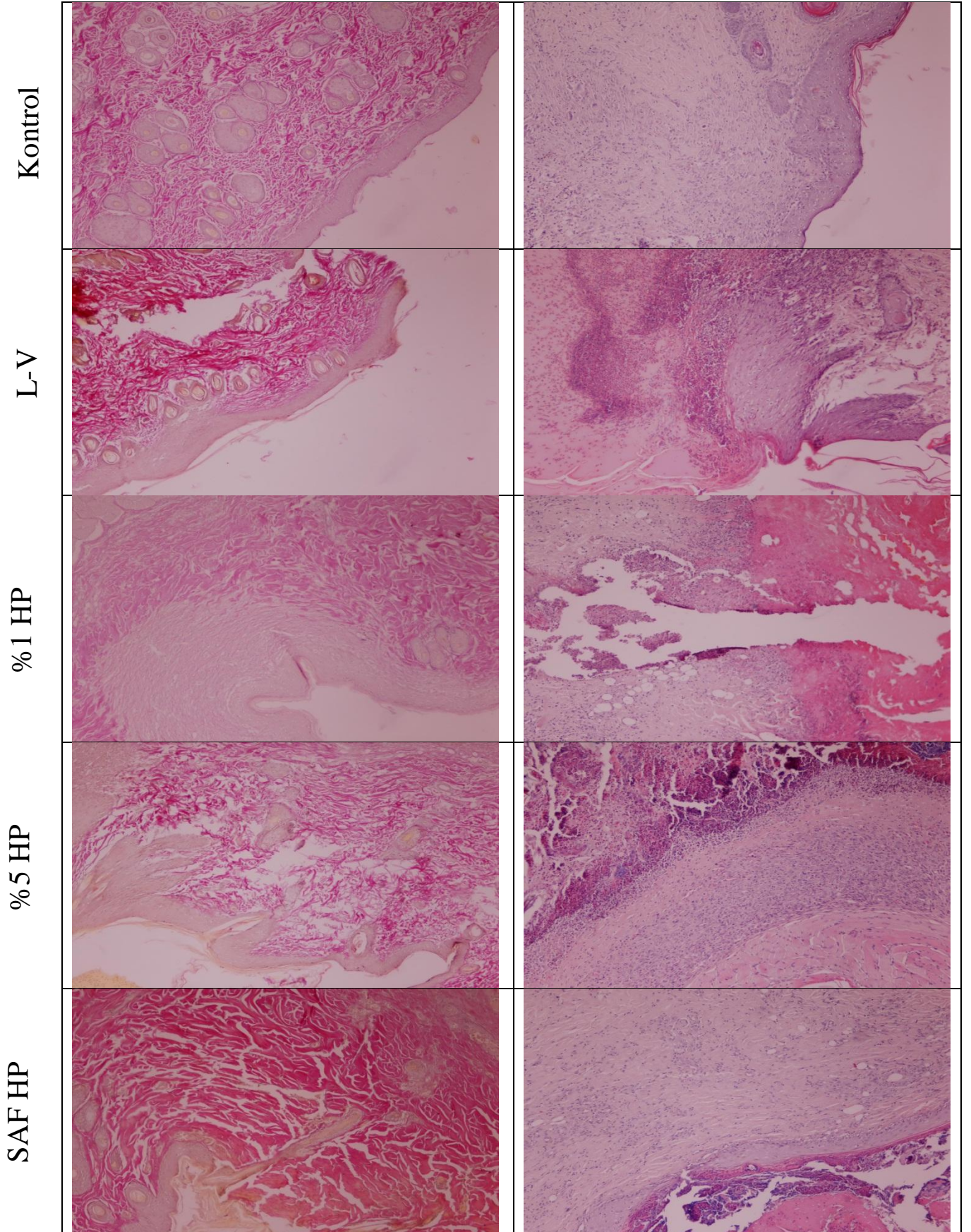
Tablo 4.5. İnsizyon yaralarının 7. gün sonunda patolojik olgu tablosu

Gruplar	Epitelizasyon	Vaskülerizasyon	İnflamasyon	Ödem	Kolajen yapımı
Kontrol	3	1	2	0	2
L-V	2	2	2	0	2
%1 HP	0	2	2	1	2
%5 HP	2	2	2	1	2
Saf HP	3	2	2	1	2

LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*

Van gieson

Hematoksilen-Eozin



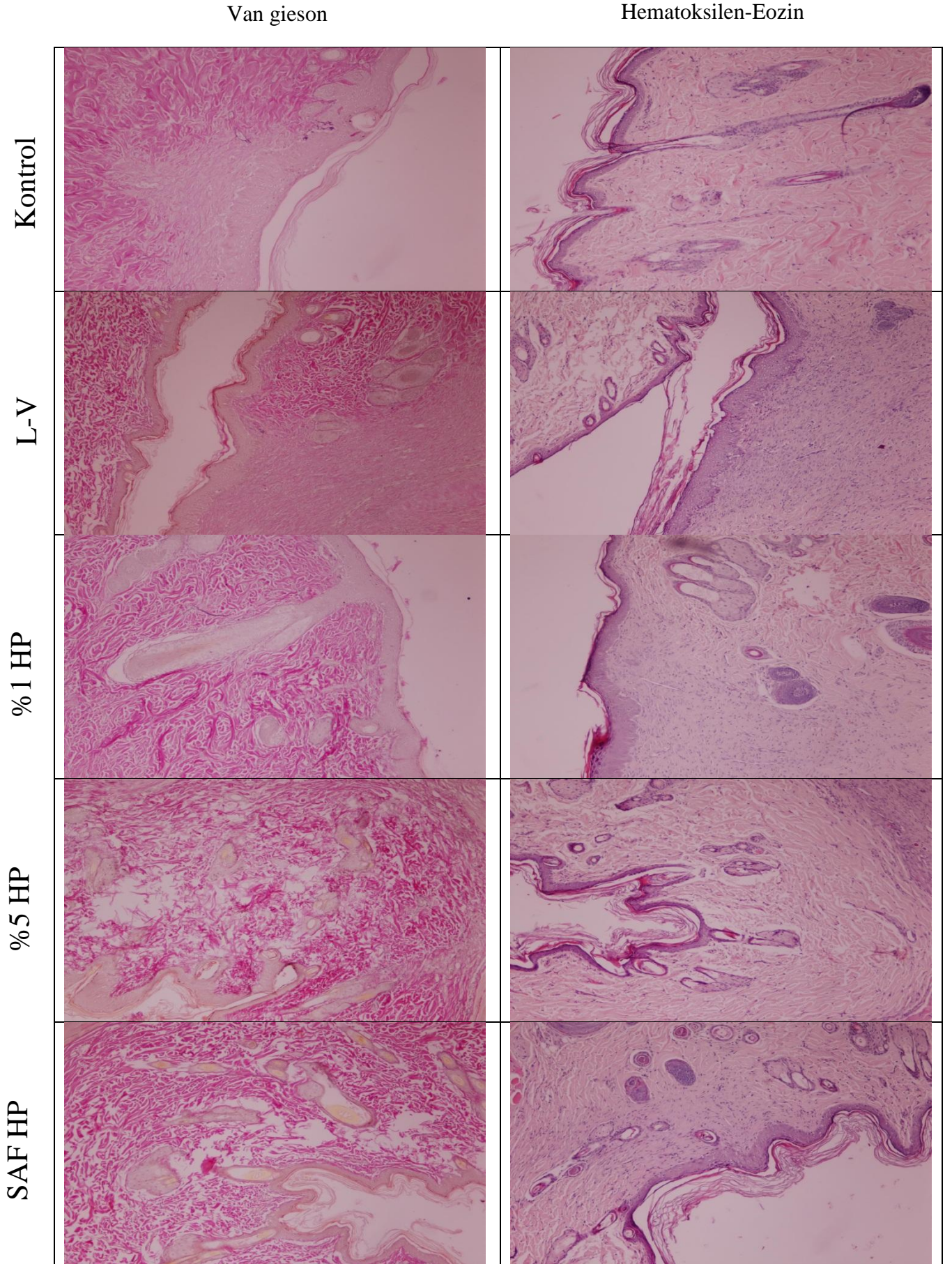
Şekil 4.9. 7 günlük insizyon yaralarının mikroskopik görüntüleri

Tablo 4.6 ve şekil 4.10'te yer alan ondört günlük insizyon yaralarının histopatolojik değerlendirme verilerine göre, kontrol grubunda inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenliğin az ve fibroblast proliferasyonunun orta seviyede olduğu, epitelizasyonun yara alanının bütün yüzeyinde olduğu görülmektedir. L-V grubunda kontrol grubundan farklı olarak inflamasyonun arttığı gözlenmiştir. %1 HP grubunda ise L-V grubundan farklı olarak fibroblast proliferasyonunun yeni yeni olduğu saptanmıştır. %5 HP grubunda %1 HP grubundan farklı olarak daha fazla artmış vasküler geçirgenlik, orta seviyede fibroblast proliferasyonu ve yaranın çoğu bölgesinde epitelizasyon görülmüştür. Saf HP grubunda kontrol grubundan farklı olarak daha fazla artmış vasküler geçirgenlik ve daha fazla ödem saptanmıştır.

Tablo 4.6. İnsizyon yaralarının 14. gün sonunda patolojik olgu tablosu

Gruplar	Epitelizasyon	Vaskülerizasyon	İnflamasyon	Ödem	Kolajen yapımı
Kontrol	3	1	1	0	2
L-V	3	1	2	0	2
%1 HP	3	1	2	0	1
%5 HP	2	2	2	0	2
Saf HP	3	2	1	2	2

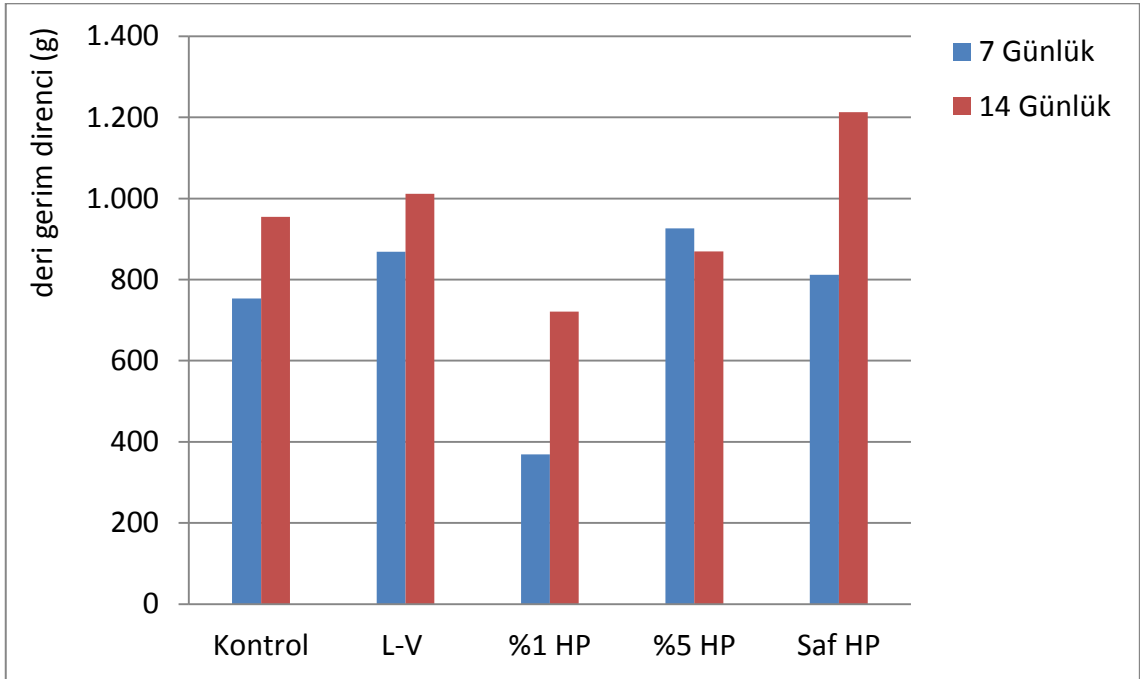
LV:Lanolin-Vazelin, %1HP :Yüzde 1'lik *Hypericum perforatum*, %5HP: Yüzde 5'lik *Hypericum perforatum*, SafHP: Saf *Hypericum perforatum*



Şekil 4.10. 14 günlük insizyon yaralarının makroskopik görüntüleri

4.2.4. Biyomekanik sonuçları

Biyofizik sonuçları şekil 4.11’de gösterilmektedir. Yedinci gün sonunda deri gerim direnci %1 HP uygulanan grupta en düşük saf HP uygulanan grupta en yüksek olarak saptanmıştır. Ondördüncü gün sonunda deri gerim direnci yine %1 HP uygulanan grupta en düşük ve saf HP uygulanan grupta en yüksek bulunmuştur. Her iki süreçte de gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).



Şekil 4.11. İnsizyon yaralarının deri gerim dirençleri

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen morfolojik, histopatolojik, biyokimyasal ve biyomekanik verilere göre, *H. perforatum* ile oluşturulan merhemler sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabetik yaraları tedavi etmektedir.

Yara iyileşmesi bütünlüğünü kaybetmiş olan dokunun doğal bir cevabıdır. Yara iyileşmesi süreci ayrı ancak birbirleriyle iç içe geçen inflamasyon, proliferasyon ve remodelling safhalarından oluşur (Kondo, 2007). Diabetes mellitus çeşitli bağ doku anormallikleri ile ilişkili bir hastalıktır. Diyabetik yaralarda iyileşme süreci uzamış inflamasyon, bozulmuş yeniden damarlanma, azalmış kollajen sentezi gibi bazı anormallikler nedeniyle engellenir (Dos Santos, et al., 2005; Mekhfi, et al., 2004; Do Monte, et al., 2004).

Jasminum grandiflorum, *Ocimum basilicu*, *Musa sapientum var. paradisiaca*, *Cistus laurifolius*, *Arnebia densiflora*, *Aloe vera* gibi birçok bitkinin diyabetik veya normal yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Aktan, 1994; Akthar, et al., 1992; Goel, et al., 1986; Umamaheswari, et al., 2007; Wagner, 1981; Yesilada, et al., 1997; Moghbel, et al., 2007).

Süntar ve arkadaşları (2010, 2011) diyabetik olmayan sıçanlarda yapmış oldukları çalışmalarda *H. perforatum*'un eksizyon yaralarında yara alanını küçülttüğünü saptamışlardır. Bu çalışmaların sonuçları çalışmamızdaki hayvanların diyabetik oldukları göz önüne alındığında bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Clark (1991)'e göre antimikrobiyal, antienflamatuar özelliğe sahip ajanlar hızlı yara iyileşmesi için yardımcıdır. *H. perforatum*'un antimikrobiyal, antienflamatuar aktivitesi olduğu Zeb ve arkadaşları (2010) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızın histopatolojik sonuçları incelendiğinde kullandığımız HP merhemleri diyabetik yarada inflamasyon üzerine etkili olmuştur. Sonuçlarımız Süntar ve arkadaşlarının (2010) sonuçlarıyla uyumludur.

Kollajen iyileşen dokuda granülasyon dokusunun predominant ekstrasellüler proteindir ve yara oluşmasından hemen sonra yara alanında bu proteinin sentezi hızla artar. Kollajen iyileşen dokunun güçlenmesi ve doku matriksinin bütünlüğünün sağlanması yanında hemostazide de önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesinin daha sonraki safhalarında yer alan epitelizasyon için de kollajen gereklidir (Chithra, et al., 1998).

Dikmen ve arkadaşları (2011) yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına göre *H. perforatum*'un iki alttüründe yara iyileşmesinin fibroblast migrasyonu ve kollajen sentezinin uyarılması sonucu olduğunu düşünmektedirler. Çalışmamızın histopatolojik sonuçlarına göre

eksizyon gruplarında saf HP uygulanan grupta kollajen yapımının yaygın olduğu insizyon gruplarında ise bütün gruplarda kollajen yapımının yaygın olduğu görülmektedir.

Hidroksiprolin deri yaralarında kollajen birikiminin bir göstergesidir (Ishida et al, 2004). Zhang ve arkadaşları (2011) düşük hidroksiprolin seviyesinin diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesini bozduğunu söylemektedir. Badr (2013)'a göre diyabetik farelerde hidroksiprolin seviyesinin artması kollajen seviyesinin artmasına ve yeni oluşan dokunun kuvvetlenmesine yol açmaktadır. Çalışmamızın hidroksiprolin sonuçları incelendiğinde hem eksizyon hem de insizyon yaralarında değerlerin oldukça yüksek olması kollajen birikiminin olduğunun göstergesidir.

Kollajen molekülleri yara alanında sentezlenir ve fibrilleri oluşturmak için çapraz bağlar oluştururlar. Yara kuvveti için kollajen olgunlaşmasına yani hem kollajenlerin yeniden düzenlenmesi hem de molekül içi ve moleküller arası kararlı çapraz bağlara ihtiyaç vardır (Chithra, et al., 1998). Deri gerim direncinin artması kollajen olgunlaşmasının arttığına göstergesidir (Getie, et al., 2002). %1 ve %5 *H. perforatum* merhemi uygulanan gruplarda kollajen birikiminin bir göstergesi olan hidroksiprolin değerleri yüksek olsa bile deri gerim direncinin düşük olması kollajenlerin tam olgunlaşmaması nedeniyle olabilir. Lakin saf *H. perforatum* uygulanan grupta deri gerim direncinin yüksek olması kollajenlerin olgunlaşmasının düzgün olduğunun bir göstergesidir.

Sonuç olarak deneylerimizden elde ettiğimiz verilere göre *H. perforatum* diyabetik olmayan yaralarda olduğu gibi diyabetik yaralarda da iyileştirici etki göstermektedir. Yaraların makroskopik iyileşmesinde dozaj önemli olmasa da iyileşen bölgenin kuvveti açısından saf *H. perforatum* daha etkilidir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1]. Abad, M.J., Bermejo, P. and Villar, A., 1995, The activity of flavonoids extracted from *Tanacetum microphyllum* DC (Compositae) on soybean lipoxygenase and prostaglandin synthetase, *Gen. Pharmacol.*, 26, 815–819.
- [2]. Abd El-Gawad, H.M. and Khalifa, A.E., 2001, Quersetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain, *Pharmacol Res*, 43, 257–263.
- [3]. Abdel-Salam, O.M.E., 2005, Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *The Scientific World Journal*, 5, 586–595.
- [4]. Açar, K.G., 2006, İstanbul, Diabetik Ayakta Tedavi Yaklaşımları Ve Wagner Sınıflamasının Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
- [5]. Agostinis, P., Donella-Deana, A., Cuveele, J., Vandenbergaeerde, A., Sarno, S., Merlevede, W. and de Witte, P., 1996, A comparative analysis of the photosensitized inhibition of growth-factor regulated protein kinases by hypericin-derivatives, *Biochem Biophys Res Commun*, 220, 613–617.
- [6]. Aguwa, C.N. and Nwako, S.O., 1988, Preliminary studies of the root extracts of *Nauclea latifolia* Smith, for anti-ulcer properties, *Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 16–23.
- [7]. Akalın, S., Aslan, M., Başkal, N., Yılmaz, C., Yılmaz, M.T. ve İmamoğlu, Ş., 2000, *Diabetes Mellitüs, Gri Tasarım, İstanbul.*
- [8]. Akgül, E.A., 1997, *Diyabetik Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Rolünün Deneysel Olarak Araştırılması, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi.*
- [9]. Aktan, Y., 1994, *Arnebia densiflora (Normd.) Ledeb. Kök Ekstresinin Antiinflamatuvar, Analjezik, Yara İyilaştırıcı ve Karaciğer Üzerine Etkileri. O.G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.*
- [10]. Akthar, M.S., Akthar, A.H. and Khan, M.A., 1992, Antiulcerogenic effects of *Ocimum basilicum* extracts, volatile oils and flavanoids glycosides in albino rats, *International Journal of Pharmacognosy*, 30, 97–104.
- [11]. Alarcón de la Lastra, C., López, A. and Motilva, V., 1993, Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*, *Planta Med.*, 59, 497– 501.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [12]. Alarcón de la Lastra, C., Martin, M.J. and Motilva, V., 1994, Antiulcer and gastroprotective effects of quersetin: a gross and histologic study, *Pharmacology*, 48, 1, 56-62.
- [13]. Alarcón de la Lastra, C., Martin, M.J., Casa, C. and Motilva, V., 1994, Antiulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Bidens aurea*, Comparison with ranitidine and omeprazole. *J Ethnopharm*, 42, 161–168.
- [14]. Albert, D., Zundorf, I., Dingermann, T., Muller, W.E., Steinhilber, D. and Werz, O., 2002, Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase, *Biochemical Pharmacology*, 64, 12, 1767-1775.
- [15]. Alkan, A., 1998, Doksisisiklin'in experimental diabetes mellitusta kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine olan etkisinin histomorfometrik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [16]. Al-Rehaily, A.J., Al-Howiriny, T.A., Al-Sohaibani, M.O. and Rafatullah, S., 2002, Gastroprotective effects of 'Amla' *Emblica officinalis* on in vivo test models in rats, *Phytomedicine*, 9, 515–522.
- [17]. Altavilla, D., Saitta, A., Cucinotta, D., Galeano, M., Deodato, B., Colonna, M., Torre, V., Russo, G., Sardella, A., Urna, G., Campo, G.M., Cavallari, V., Squadrito, G. and Squadrito, F., 2001, Inhibition of Lipid Peroxidation Restores Impaired Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Stimulates Wound Healing and Angiogenesis in the Genetically Diabetic Mouse. *Diabetes*, Vol., 50, 667-674.
- [18]. Alternative Medicine Review, 2004, *Hypericum perforatum*, Monograph, Thorne Research, Inc., 9, 3, 318-325
- [19]. Altındaş M., 2001, Diyabetik Yara, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, İstanbul, 121–126 s.
- [20]. Altındaş M., 2001, Yara - Açık Yara İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, İstanbul, 81–88 s.
- [21]. American Diabetes Association, 2005, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 28, 37–42.
- [22]. Anadolu, Y. R., Boyvat, A. ve Ekmekçi, P.K., 1998, Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, *Türk J. Dermatopathol*, 7, (3-4), 100-108.
- [23]. Andersen, D.O., Weber, N.D., Wood, S.G., Hughes, B.G., Murray, B.K. and North, J.A., 1991, In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives, *Antiviral Research*, 16, 185–196.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [24]. Asuzu, I.U. and Onu, O.U., 1990, Anti-ulcer activity of the ethanolic extract of *Combretum dolichopetalum* root, *International Journal of Crude Drug Research*, 28, 1, 27–32.
- [25]. Badr, G., 2013, Camel whey protein enhances diabetic wound healing in a streptozotocin-induced diabetic mouse model: the critical role of β -Defensin-1, -2 and -3., *Lipids Health Dis.*, 511, 12-46.
- [26]. Baktıroğlu, S., 2000, Diyabet ve infeksiyon. Cerrahi infeksiyon. in: Sayek İ.(ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 64-73.
- [27]. Barnaulow, O.D., Machineva, O.A. and Kamissarenko, N.F., 1983, Comparative evaluation of the effect of some flavonoids on change in the gastric wall of reserpine treated or immobilized mice, *Khim. Farmatserticheskii Zh.*, 17, 946–951.
- [28]. Başer, K.H.C., 2003, Industrial Plants as Sources of Dietary Supplements in: *Dietary Supplements of Plant Origin*, (Ed.) M. Maffei, Taylor and Francis, London, 31-42.
- [29]. Başkal, N., Güllü, S., Ilgın, Ş.D. and Erdoğan, G., 1998, Evaluation of the patients with diabetic foot ulcerations, *Turkish Journal of End Metab*, 2, 1, 31-35.
- [30]. Baureithel, K.H., Buter, K.B., Engesser, A., Burkard, W. and Schaffner, W., 1997, Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*, *Pharm Acta Helv*, 72, 153–157.
- [31]. Bayram E., Geren H., Avcı A.B. ve Arabacı O., 2004, Farklı Kökenli Bazı Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarının Verim ve Kalite Özellikleri, *Ege Üniv. Ziraat Fak. Der.*, 41, 2, 49-58.
- [32]. Baytop, T., 1974, *Farmakognazi ders kitabı* İst. Üniv. Yay. No:2003, İstanbul, Ecz. Fak. No:19.
- [33]. Baytop, T., 1999, *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*, Nobel Tıp Kitabevleri, 166 s.
- [34]. Benedi, J., Arroyo, R., Romero, C., Martin-Aragón, S. and Villar, A.M., 2004, Antioxidant properties and protective effects of a standardized extract of *Hypericum perforatum* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells, *Life Sciences*, 75, 1263-1276.
- [35]. Bennet, N. and Schultz, A., 1993, Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors, *Am. J. Surg.*, 165, 728–737.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [36]. Berenguer, B., Sánchez, L.M., Quílez, A., López-Barreiro M., de Haro, O., Gálvez, J. and Martín, M.J., 2006, Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. Against NSAID-induced gastric ulcers, *Journal of Ethnopharmacology*, 103, 2, 194-200.
- [37]. Bhattacharya, S.K., Chakrabarti, A. and Chatterjee, S.S., 1998, Activity profiles of two Hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models, *Pharmacopsychiatry*, 31, 1, 22 –29.
- [38]. Bhora, F.Y., Dunkin, B.J., Batzri, S., Aly, H.M., Bass, B.L., Sisawy, A.N. and Harmon, J.W., 1995, Effect of growth factors on cell proliferation and epithelization in human skin, *J. Surg. Res.*, 59, 236–244.
- [39]. Biber, A., Fischer, H., Romer, A. and Chatterjee, S.S., 1998, Oral bioavailability of hyperforin from *hypericum* extracts in rats and human volunteers, *Pharmacopsychiatry*, 31, 1, 36-43
- [40]. Bladt, S. and Wagner, H., 1994, Inhibition of MAO by fractions and constituents of *hypericum* extract, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7, 1, 57–S59 p.
- [41]. Bombardelli, E. and Morazzoni, P., 1993, The flavonoids: new perspectives in biological activities and therapeutics, *Chim. Oggi*, 11, 25–28.
- [42]. Bombardelli, E. and Morazzoni, P., 1995, *Hypericum perforatum*, *Fitoterapia*, 66, 43–68.
- [43]. Bork, P.M., Bacher, S., Schmitz, M.L., Kaspers, U. and Heinrich, M., 1999, Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF-kappa B, *Planta Med.*, 65, 297–300.
- [44]. Borrelli, F. and Izzo, A.A., 2000, The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies, *Phytotherapy Research*, 14, 581–591.
- [45]. Bors, W., Heller, W., Michel, C. and Saran, M., 1990, Flavonoid as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies, *Methods Enzymol.*, 186, 143-155.
- [46]. Boulton, A. and Belts, R.R., 1983, Dynamic foot pressure and other studies an diagnostic and management aids in diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 6, 26-33.
- [47]. Boulton, A.J.M. , 1987, The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulcers. in Connor H, Boulton AJM, \wards JD eds. *The Foot in Diabetes*, John Wiley & Sons, 11-21 p.
- [48]. Bozyer, İ., Baybek, H., Eksen M., Türkcan Düzöz, G. ve Yavaş, S., 2004, Muğla Devlet Hastanesi ve Sosyal Sigortalar Kurumu Muğla Hastanesi dâhiliye kliniklerinde yatan diyabetli hastaların ayak bakımına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi, *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, ISSN, 1303-5134.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [49]. Bronner, C. and Landry, Y., 1985, Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells, *Agents Actions*, 16, 3-4, 147-151.
- [50]. Broughton, G., Crosby, M.A., Coleman, J. and Robrich, R.J., 2007, Use of herbal supplements and vitamins in plastic surgery: a practical review, *Plast Reconstr Surg.*, 119, 48-66.
- [51]. Brown, G.L., Curtsinger, L., Jurkiewicz, M.J., Nahai, F. and Schultz, G., 1991; Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor, *Plast Reconst Surg*, 88, 189-196.
- [52]. Brown, G.L., Nanney, L.B., Griffen, J., Cramer, A.B., Yancey, J.M., Curtsinger, L.J., Holtzin, L., Schultz, G.S., Jurkiewicz, M.J. and Lynch, J.B., 1989, Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor, *N Engl J Med.*, 321, 76-79.
- [53]. Buchholzer, M.L., Dvorak, C., Chatterjee, S.S. and Klein, J., 2002, Dual modulation of striatal acetylcholine release by hyperforin, a constituent of St. John's wort, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 301, 714–719.
- [54]. Butterfield, D.A. and Kanski, J., 2001, Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins, *Mech. Ageing Dev.*, 122, 945–962.
- [55]. Butterweck, V., 2003, Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known?, *CNS Drugs*, 17, 539-562.
- [56]. Butterweck, V., Christoffel, V., Nahrstedt, A., Petereit, F., Spengler, B. and Winterhoff, H., 2003, Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models, *Life Sciences*, 73, 627–639
- [57]. Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A. and Winterhoff, H., 2000, Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 66, 3–6.
- [58]. Butterweck, V., Lieflander-Wulf, U., Winterhoff, H. and Nahrstedt, A., 2003, Plasma levels of hypericin in presence of procyanidin B2 and hyperoside: a pharmacokinetic study in rats. *Planta Medica* 69, 189–192.
- [59]. Butterweck, V., Nahrstedt, A., Evans, J., Hufeisen, S., Rauser, L., Savage, J., Popadak, B., Ernsberger, P. and Roth, B.L., 2002, In vitro receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs, *Psychopharmacology*, 162, 193–202.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [60]. Butterweck, V., Petereit, F., Winterhoff, H. and Nahrstedt, A., 1998, Solubilized Hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta Medica*, 64, 291–294.
- [61]. Butterweck, V., Wall, A., Liefländer-Wulf, U., Winterhoff, H. and Nahrstedt, A., 1997, Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 117–124.
- [62]. Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Constantino, G., Infrerrea, G., Campo, G.H. and Caputi, A.P., 1999, Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat, *J Pharmacy Pharmacol*, 51, 723–8.
- [63]. Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Infrerrea, G., Squadrito, F. and Parisi, A., 2001, Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of *hypericum perforatum*, *Pharmacopsychiatry*, 34, 45-49.
- [64]. Cantürk, N.Z., Vural, B., Esen, N., Cantürk, Z., Oktay G., Kirkali, G., Solakoğlu, S., 1999, Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on incisional wound healing in an experimental diabetic rat model, *Endocrine Research*, 25, 1, 105-116.
- [65]. Capasso, R., Borrelli, F., Capasso, F., Mascolo, N. and Izzo, A.A., 2004, Inhibitory effect of the antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on rat bladder contractility in vitro, *Urology*, 64, 168–172.
- [66]. Caputo, G.M., Joshi, N. and Weitekamp, M.R., 1997, Foot infections in patients with diabetes. *Am Fam Phys*, 56, 195-202.
- [67]. Cecchini, C., Cresci, A., Coman, M.M., Ricciutelli, M., Sagratini, G., Vittori, S., Lucarini, D. and Maggi, F., 2007, Antimicrobial activity of seven *Hypericum* entities from central Italy, *Planta Medica*, 73, 564–566.
- [68]. Charles, V.M., Rusell, R.C.G. and Williams, N.S., 1995, *Short Practice of Surgery*, 20th edn, Chapman and Hall, London, 9–11 p.
- [69]. Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A. and Muller, W.E., 1998, Hyperforin as a possible antidepressant component of *hypericum* extracts, *Life Sciences*, 63, 6, 499–510.
- [70]. Chatterjee, S.S., Biber, A. and Weibezahn, C., 2001, Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, 11-S19 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [71]. Chatterjee, S.S., Filippov, V., Lishko, P., Maximyuk, O., Nöldner, M. and Krishtal, O., 1999, Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat, *Life Sci.*, 65, 2395- 2405.
- [72]. Cheng. B., Liu. H., Fu. X., Sun. T. and Sheng. Z., 2007, Recombinant human platelet-derived growth factor enhanced dermal wound healing by a pathway involving ERK and c-fos in diabetic rats, *Journal of Dermatological Science*, 45, 193-201.
- [73]. Chithra, P., Sajithlal G.B. and Chandrakasan, G., 1998, Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 59, 195–201.
- [74]. Cingi, M.İ., 1991, Sarı kantaron yağının yara iyileştirmesindeki yeri, *Anadolu Tıp Dergisi*, 13, 35-39.
- [75]. Clark, R.A.F., 1991, *Cutaneous Wound Repair*, Oxford University, New York, 576 p.
- [76]. Compton, C.C., Gill, J.M., Bradford, D.A., Regauer, S., Gallico, G.G. and O'Connor, N.E. 1989, Skin regeneration from cultured epithelial autografts on full-thickness burn wounds from 6 days to 5 years after grafting, *Lab. Invest.*, 60, 600–612.
- [77]. Conforti, F., Statti, G.A., Tundis, R., Menichini, F. and Houghton, P., 2002, Antioxidant activity of methanolic extract of *Hypericum triquetrifolium* Turra aerial part, *Fitoterapia*, 73, 479–483.
- [78]. Cott, J.M., 1997, In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 108–112.
- [79]. Cracchiolo, C., 1998, Pharmacology of St. John's wort: botanical and chemical aspects, *Sci Rev Alt Med*, 2, 29–35.
- [80]. Çakir, O.A., Mavi, A., Yildirim, A., Duru, M.E., Harmandar, M. and Kazaz, C., 2003, Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of *Hypericum hyssopifolium* L. by activity-guided fractionation, *J. Ethnopharmacol.*, 87, 73–83.
- [81]. Çakmak H.E. ve 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.
- [82]. Davis, P.H., 1978-1988, *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Edinburg University Press, Edinburg, 2, 355-400 p.
- [83]. Demir, S. and Demir, Y., 2002, Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism, *Acta Diabetol*, 39, 57-59.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [84]. Demir, Y. , Demir, S. ve Gökçe Ç. , 2004, Diabetik ayak: fizyopatolojisi, tanısı ve rekonstrüksiyon öncesi tedavisinde güncel yaklaşımlar, Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe, 5, 1–12.
- [85]. Demirçay, Z. ve Gün, D., 2003, Diyabetik bir hastada topikal GM-CSF'nin yara tedavisinde kullanımı, Türkderm, 37, 49-51.
- [86]. Denke, A., Schempp, H., Weiser, D. and Elstner, E.F., 2000, Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 5th communication: dopamine-beta-hydroxylase-product quantification by HPLC and inhibition by hypericins and flavonoids, Arzneimittelforschung, 50, 415-419.
- [87]. Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E. and Izzo, A.A., 2001, St John's wort: Prozac from the plant Kingdom, Trends in Pharmacological Sciences, 22, 6, 292-297.
- [88]. Dikmen, M., Öztürk, Y., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S. and Maggi, F., 2011, Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of *Hypericum perforatum* on cultured NIH3T3 fibroblasts, Phytother.Res., 25, 208–214.
- [89]. Dinçer, A., 2002, Diabetes Mellitus, Hipokrat Dergisi, 18.
- [90]. Eckert, G.P., Keller, J.H., Jourdan, C., Karas, M., Volmer, D.A., Zsilvecz, M.S. and Müller W.E., 2004, Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo, Neuroscience Letters, 367, 139-143.
- [91]. Ellenberg, M., 1982, Diabetic neuropathy, Compr Ther, 8, 1, 21-31.
- [92]. El-Sherbiny, D.A., Khalifa, A.E., Attia, A.S. and Eldenshary, Ezz El-Din S., 2003, *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine, Pharm. Biochem. and Behav., 76, 525-533.
- [93]. Erdelmeier, C.A.J., 1998, Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum* L., Pharmacopsychiatry, 31, 2–6 s.
- [94]. Ernst, E., 1995, St. John's wort, an antidepressant? A systematic criteria-based review, Phytomedicine, 2, 67–71.
- [95]. Eroğlu, L., Orak, İ.ve Şimşek, T., 2004, Ekstravazasyon yaralanmasının tıbbi sülük kullanımı: ön çalışma, Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg. Cilt:12, Sayı:3
- [96]. Ertürk. T., 2005, Diyabetik Hasta Ve Bakıcısının Öğrenim Düzeylerinin, Diyabetik Ayak Yarası Üzerine Etkisi. TC. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL, (Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [97]. Facchinetti, F., Dawson, V.L. and Dawson, T.M., 1998, Free radicals as mediators of neuronal injury, *Cellular and Molecular Neurobiology*, 18, 667–677.
- [98]. Feißt, C. and Werz, O., 2004, Suppression of receptor-mediated Ca^{2+} mobilization and functional leukocyte responses by hyperforin, *Biochem, Pharmacol*, 67, 1531–1539.
- [99]. Fiebich, B.L., Heinrich, M., Langosch, J.M., Kammerer, N. and Lieb, K., 1999, Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort, *Lancet*, 354, 9180, 777.
- [100]. Fiebich, B.L., Hollig, A. and Lieb, K., 2001, Inhibition of substance P-induced cytokine synthesis by St. John's wort extracts, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, 26–28 s.
- [101]. Formica, J.V. and Regeison, W., 1995, Review of the biology of quersetin and related bioflavonoids, *Food Chemical Toxicology*, 33, 1061–1080.
- [102]. Fox, E., Murphy, R.F., McCully, C.L. and Adamson, P.C., 2001, Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of hypericin in non-human primates, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 47, 41–44.
- [103]. Franklin, M. and Cowen, P.J., 2001, Researching the antidepressant actions of hypericum perforatum (St. John's Wort) in animals and man, *Pharmacopsychiatry*, 34, 29–37.
- [104]. Franklin, M., Chi, J., Mannel, M. and Cowen, P.J., 2000, Acute effects of LI 160 (extract of *Hypericum perforatum*, St John's wort) and two of its constituents on neuroendocrine responses in the rat, *J. Psychopharmacol*, 14, 4, 360–363.
- [105]. Franklin, M., Chi, J., McGavin, C., Hockney, R., Reed, A., Campling, G., Whale, R.W. and Cowen, P.J., 1999, Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of *Hypericum* extract (LI 160) in healthy volunteers, *Biol. Psychiatry*, 46, 581–584.
- [106]. Getie, M., Gebre-Mariam, T., Rietz, R and Neubert, R.H.H., 2002, Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonaea viscosa* (Sapindaceae) *Pharmazie*, 57, 5, 320–322.
- [107]. Giayson, M.L., 1995, Diabetic foot infections, *Antimicrobial therapy, Infect Dis. Clin. N. Am.* 9, 143-161.
- [108]. Gobbi, M., Dalla Valle, F., Ciapparelli, C., Diomede, L., Morazzoni, P., Verotta, L., Caccia, S., Cervo, L. and Mennini, T., 1999, *Hypericum perforatum* L. extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex, *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 360, 3, 262–269.
- [109]. Goel, R.K., Gupta, S., Shankar, R., Sanyal, A.K., 1986. Antiulcerogenic effects of banana powder (*Musa sapientum* var. *paradisiaca*) and its effect on mucosal resistance, *Journal of Ethnopharmacology*, 18, 33–44.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [110]. Greeson, J.M., Sanford B. and Monti D.A., 2001, St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, *Psychopharmacology*, 153, 402–414.
- [111]. Guilhermano, L.G., Ortiz, L., Ferigolo, M. and Barros, H.M.T., 2003, Commercially available *Hypericum perforatum* extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 1, 49-55
- [112]. Gümüüşçü Karahan, E., Özemsi, Ç., Süer, C., Gölgeci, A. and Dolu, N., 2005, The Effects Of Hyperglycemia On Evoked Potentials In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats (*Journal of Health Sciences*) 14, 3, 171-176.
- [113]. Haslam, E., 1996, Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action, *Journal of Natural Products*, 59, 205–215.
- [114]. Hogg, N., Darley-Usmar, V.M., Wilson, M.T. and Moncada, S., 1992, Production of hydroxyl radicals from the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide, *Biochem. J.*, 281, 419–424.
- [115]. Hunt, E.J., Lester, C.A.E., Lester, E.A. and Tackett, R.L., 2001, Effect of St. John's wort on free radical production, *Life Sciences*, 69, 181-190.
- [116]. Husain, S.R., Cillard, J. and Cillard, P., 1987, Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, *Phytochemistry*, 26, 2489-2491.
- [117]. Ihme, N., Kiesewetter, H., Hoffman, K.H., Birk, A., Muller, A. and 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.
- [118]. Inal, M.E. and Kahraman, A., 2000, The protective effect of flavonol quersetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats, *Toxicology*, 154, 21-29.
- [119]. Inal, M.E., Kahraman, A. and Koken, T., 2001, Beneficial effects of quersetin on oxidative stress induced by ultraviolet A, *Clin. Exp. Dermatol.*, 26, 6, 536-539.
- [120]. Ishida, Y., Kondo, T., Takayasu, T., Iwakura, Y. and Mukaida, N., 2004, The essential involvement of cross-talk between IFN-gamma and TGF-beta in the skin wound-healing process, *J Immunol*, Feb 1, 172, 3, 1848-55.
- [121]. Ishige, K., Schubert, D. and Sagara, Y., 2001, Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms, *Free Radic Biol Med*, 30, 433 –446.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [122]. 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.
- [123]. Jamall, I.S., Finelli, V.N. and Que-Hee, S.S., 1981, A Simple Method to Determine Nanogram Levels of 4-Hydroxyproline in Biological Tissues, *Anal Biochem*, 112, 1, 70-5.
- [124]. Jang, J.H. and Surh, Y.J., 2001, Protective effects of resveratrol on hydrogen peroxide-induced apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells, *Mutat. Res.*, 496, 181–190.
- [125]. Kaehler, S.T., Sinner, C., Chatterjee, S.S. and Phillippu, A., 1999, Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus, *Neuroscience Letters*, 262, 199–202.
- [126]. Kang, T.B. and Liang, N.C., 1997, Studies on the inhibitory effects of quersetin on the growth of HL-60 leukemia cells, *Biochem. Pharmacol.*, 54, 1013–1018.
- [127]. Kayaalp, S.O. 1990, tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, Feryal Matbaacılık, Ankara
- [128]. Kırbay, S., 1999, *Hypericum perforatum L.*'un değişik ekstratlarının antimikrobiyal etkileri, *Journal of Qafgaz University*, 2, 121-136.
- [129]. Kim, E. and Rumack, J., 1995, Highlights From Complications in Surgery, 12–17 p.
- [130]. Kimata, M., Inagaki, N. and Nagai, H., 2000, Effects of luteolin and other flavonoids on IgE-mediated allergic reactions, *Planta Med.*, 66, 1, 25-29.
- [131]. Kimata, M., Schichijo, M., Miura, T., Serizawa, I., Inagaki, N. and Nagai, H., 2000, Effects of luteolin, quersetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells, *Clin. Exp. Allergy*, 30, 4, 501-508.
- [132]. Kleber, E., Obry, T., Hippeli, S., Schneider, W. and Elstner, E.F., 1999, Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum L.* 1st Communication: inhibition of dopamine-beta-hydroxylase, *Arzneimittelforschung*, 49, 106-109.
- [133]. Koç, H., 2002, Bitkilerle Sağlıklı Yaşam, 66 s.
- [134]. Kondo, T., 2007, Timing of skin wounds, *Legal Medicine*, 9, 109–114.
- [135]. Kumar, V., Cotran, R.S. ve Robbins, S.L., 1994, Onarım: Hücre Büyümesi, Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi, In: Mitchell J, editor. *Temel Patoloji*. 5'th ed. İstanbul: W B Saunders Company- Nobel Tıp Kitabevleri Ltd şti & Yüce Yayınları A Ş., 47-61 s.
- [136]. La Casa, C., Villegas, I., Alarcón de la Lastra, C., Motilva, V. and Martín Calero, M.J., 2000, Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions, *J. Ethnopharmacol.*, 71, 45- 53.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [137]. Laato, M., Heino, J., Kahari, V.M., Niinikoski, J. and Gerdin, B., 1989, Epidermal growth factor prevents methylprednisolone induced inhibition of wound healing, *J Surg Res*, 17, 354-359.
- [138]. Laing, P., 1998, The development and complications of diabetic foot ulcers, *Am J Surg* Aug 176, (Suppl 2A), 11-19.
- [139]. Lavagna, S.M., Secci, D., Chimenti, P., Bonsignore, L., Ottaviani, A. and Bizzarri, B., 2001, Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section, *Farmaco*, 56, 451-453.
- [140]. Lavie, G., Kaplinsky, C., Toren, A., Aizman, I., Meruelo, D., Mazur, Y. and Mandel, M., 1999, A photodynamic pathway to apoptosis and necrosis induced by dimethyl tetrahydroxy-helianthrone and hypericin in leukemic cells: possible relevance to photodynamic therapy, *Br. J. Cancer*, 79, 423-432.
- [141]. Lawrence, W.T. and Diegelmann, R.F., 1994, Growth factors in wound healing, *Clinics in Dermatology*, 12, 157-169.
- [142]. Levin, M., 1993, *The diabetic foot*, Mosby Year Book. St Louis, 17-60 p.
- [143]. Levin, M.E., 1996, Foot lesions in patients with diabetes mellitus, *End Metab Clin North Am.*, 5 2, 448-54.
- [144]. Lindahl, M. and Tagesson, C., 1997, Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2, *Inflammation*, 21, 347-356.
- [145]. Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C.D., Pauls, A., Weidenhammer, W. and Melchart, D., 1996, St. John's wort for depression — an overview and meta-analysis of randomized clinical trials, *British Medical Journal*, 313, 253-258.
- [146]. Liu, F. and Ng, T.B., 2000, Antioxidative and free radical scavenging activities of selected medicinal herbs, *Life Sci.*, 66, 725-735.
- [147]. Luo, L., Sun, Q., Mao, Y.Y., Lu, Y.H. and Tan, R.X., 2004, Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase, *J Ethnopharm.*, 93, 221-225.
- [148]. Maisenbacher, P. and Kovar, K.A., 1992, Analysis and stability of *Hyperici oleum*, *Planta Medica*, 58, 4, 351-354.
- [149]. Marder, M. and Paladini, A.C., 2002, GABAA-receptor ligands of flavonoid structure, *Curr. Med. Chem.*, 2, 853-867.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [150]. Mark, P. and Sloven, Ki., 1998, Foot problems in diabetes, *Med Clin North Am.*, 82, 4, 949-71.
- [151]. Marsh, W.L. and Davies, J.A., 2002, The involvement of sodium and calcium ions in the release of amino acid neurotransmitters from mouse cortical slices elicited by hyperforin, *Life Sci.*, 71, 2645–2655.
- [152]. McCacken, M., Lemons, J. E., Rahemtulla, F., Prince, C. W. and Feldman, D., 2000, Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15, 345-354.
- [153]. McGee, G.S., Davidson, J.M., Buckley, A., Sommer, A., Woodward, S.C., Aquino, A.M., Barbour, R. and Demetriou, A.A., 1988, Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing, *J Surg Res.*, 45, 145-153.
- [154]. Medina, J.H., Viola, H., Wolfman, C., Marder, M., Wasowski, C., Calvo, D. and Paladini, A.C., 1997, Overview—flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands, *Neurochem. Res.*, 22, 419– 425.
- [155]. Mekhfi, H., Haouari, M., Legssyer, A., Bnouham, M., Aziz, M., Atmani, F., Remmal, A. and Ziyat, A., 2004, Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. *J Ethnopharmacol*, 94, 2-3, 317-322.
- [156]. Mennini, T. and Gobbi, M., 2004, The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*, *Life Sciences*, 75, 1021-1027.
- [157]. Meral, G. and Karabay, N.Ü., 2002, In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from west Anatolia, *Turkish Electronic Journal of Biotechnology Special Issue*, 6-10.
- [158]. Metodiewa, D., Kochman, A. and Karolczak, S., 1997, Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active *N,N*-diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 41, 1067–1075.
- [159]. Miccoli, L., Beurdeley-Thomas, A., De Pinieux, G., Sureau, F., Oudard, S., Dutrillaux, B. and Poupon, M.F., 1998, Light-induced photoactivation of hypericin affects the energy metabolism of human glioma cells by inhibiting hexokinase bound to mitochondria, *Cancer Res.*, 58, 5777–5786.
- [160]. Miller, A.L., 1998, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions, *Alt. Med. Rev.*, 3, 18–26.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [161]. Mizui, T., Sato, H., Hirose, F. and Doteuchi, M., 1987, Effect of antiperoxidative drugs on gastric damage induced by ethanol in rats, *Life Science*, 41, 6, 755–763.
- [162]. Moghbel, A., Ghalambor, A. and Allipanah, S., et al. 2007, Wound healing and toxicity evaluation of Aloe vera cream on outpatients with second degree burns , *Toxicology letters*, 172, 1-240 p.
- [163]. Mondracchia, V.J., Yoho, R.M., Buddecke, D.E. and Pendervis, S.A., 1999, The diabetic foot: treatment strategies, *Hosp Med.*, 35, 27-33.
- [164]. Monte, F.H., Santos, J.G., Russi, M., Lanziotti, V.M., Leal, L.K. and Cunha, G.M., 2004, Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice, *Pharmacol Res.*, 49,3, 239-243.
- [165]. Moon, J.K., Tojiro, T., Kazuhiko, N. and Junji, T., 2001, Identification of quersetin 3-O-d-glucuronide as an antioxidative metabolite in rat plasma after oral administration of quersetin, *Free Radical Biology & Medicine*, 30, 1274–1285.
- [166]. Mooney, D.P., O'Reilly and Gamelli R.L., 1990, Tumor necrosis factor and wound healing, *Ann Surg*, 211, 124-129.
- [167]. Motilva, V., Alarcón de la Lastra, C. and Martín, M.J., 1994, Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rats: role of endogenous prostaglandins, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 91–94.
- [168]. Mukherjee, P.K. and Suresh, B., 2000, The evaluation of wound-healing potential of *Hypericum hookerianum* leaf and stem extracts, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 6, 61–69.
- [169]. Mukherjee, P.K., Verpoorte, R. and Suresh, B., 2000, Evaluation of in vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 315–321.
- [170]. Müller, W.E. and Kasper, S., 1997, Clinically used antidepressant drugs, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 71.
- [171]. Müller, W.E., 2003, Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy, *Pharmacol. Res.*, 47, 209-218
- [172]. Müller, W.E., Rolli, M., Schäfer, C. and Hafner, U., 1997, Effects of hypericum extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 102–107.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [173]. Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M. and Schafer, C., 1998, Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract, *Pharmacopsychiatry*, 31, 16–21 s.
- [174]. Müller, W.E., Singer, A. and Wonnemann, M., 2001, Hyperforin—antidepressant activity by a novel mechanism of action, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, 98-102 s.
- [175]. Nahrstedt, A. and Butterweck, V., 1997, Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 129–134.
- [176]. National Diabetes Data Group, 1979, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance, *Diabetes*, 28, 1039-1057.
- [177]. Neary, J.T. and Bu, Y., 1999, *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes, *Brain Research*, 816, 358–363.
- [178]. Negré-Salvayre, A., Affany, A. and Hariton, C.R., 1991, Additional antilipoperoxidant activities of alpha-tocopherol and ascorbic acid on membrane-like systems are potentiated by rutin, *Pharmacology*, 42, 262–272.
- [179]. Nielson, M., Frøkær, S. and Braestrup, C., 1988, High affinity of the naturally-occurring biflavonoid, amentoflavone, to brain benzodiazepine receptors in vitro, *Biochem Pharmacol*, 37, 3285–3287
- [180]. Noldner, M. and Schotz, K., 2002, Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test, *Planta Medica* 68, 577–580.
- [181]. Nursal T.Z., Baykal A., and Hamaloğlu E., 1999, Yaşlılarda Yara İyileşmesi: Fark Var Mı? *Turkish Journal of Geriatrics Geriatri*, 2, 1, 29-32.
- [182]. Nwafor, P.A., Effraim, K.D. and Jacks, T.W., 1996, Gastroprotective effects of aqueous extract of *Khaya senegalensis* bark on indomethacin-induced ulceration in rats, *West African Journal of Pharmacology and Drug Research*, 12, 46–50.
- [183]. Nwafor, P.A., Okwuasaba, F.K. and Binda, L.G., 2000, Antidiarrhoeal and antiulcerogenic effects of methanolic extract of *Asparagus pubescens* root in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 421–427.
- [184]. Nwomeh, B.C., Yager, D.R. and Cohen, I.K., 1998, Physiology of chronic wound, *Clin Plast Surg.*, 25, 341–365.
- [185]. Onay, A., 1997, Hipergliseminin endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vasküler gevşeme yanıtları üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [186]. Oomah, B.D. and Mazza, G., 1996, Flavonoids and antioxidative activities in buckwheat, J. Agric. Food Chem., 44, 1746–1750.
- [187]. Ömeroğlu, S., Çam, M., Erdoğan, D., Görgün, M., Lortlar, N. ve Dinçer, S., 2003, Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki deri yaralarında, insülin benzeri büyüme faktörü-I'in lokalizasyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 5, 2, 5-8.
- [188]. Pandian, R.S., Anuradha, C.V. and Viswanathan, P., 2002, Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats, J. Ethnopharm., 96, 171-176.
- [189]. Panocka, I., Perfumi, M., Angeletti, S., Ciccocioppo, R. and Massi, M., 2000, Effects of Hypericum perforatum extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66, 105–111.
- [190]. Paulke, A., Schubert-Zsilavec, M. and Wurglics, M., 2006, Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection, Journal of Chromatography B, 832, 109–113
- [191]. Perovic, S. and Muller, W.E., 1995, Pharmacological profile of hypericum extract: Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors, Arzneimittel-Forschung/Drug Res., 45, 1145–1148.
- [192]. Petrovic, S.D., Dobric, S., Bokonjic, D., Niketic, M., Garcia-Pineros, A. and Merfort, I., 2003, Evaluation of *Tanacetum larvatum* for an antienflamatur activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats. J. Etnopharm., 87, 109-113.
- [193]. Peuchen, S., Bolanos, J.P., Heales, S.J.R., Almeida, A., Duchen, M.R. and Clark, J.B., 1997, Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system, Progress in Neurobiology, 52, 261–281.
- [194]. Pınar, R., 1992, Diabetes Mellituslu hastaların ayak komplikasyonlarının ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörler ve eğitim gereksinimlerinin saptanması, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [195]. Pickup, J.C. and Williams, G., 1997, Textbook of Diabetes. 2 nd ed. Volume 2. Plackwell Science Hol. 22-34 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [196]. Qiu, Z., Kwon, A. and Kamiyama, Y., 2007, Effects of plasma fibronectin on the healing of full- thickness skin wounds in streptozotocin- induced diabetic rats, *Journal of Surgical Research*, 138, 64-70.
- [197]. Rao, S.G., Udupa, A.L., Rao, G., Rao, P.G.M. and Kulkarni, D.R., 1991, Wound healing activity of *Calendula officinalis* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats, *Fitoterapia*, 62, 508–510.
- [198]. Raso, G.M., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M. and Di Carlo, R., 2001, Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. 1, *Life Sci*, 68, 921–931.
- [199]. Raso, G.M., Pacilio, M., Di Carlo, G., Esposito, E., Pinto, L. and Meli, R., 2002, In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*, *J Pharm Pharmacol*, 54, 1379–1383.
- [200]. Reiber, G.E. and Lipsky, B.A., 1998, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers, *Am J Surg Aug*, 176, (Suppl 2A), 5-10.
- [201]. Robak, J. and Gryglewski, R.J., 1988, Flavonoids are scavengers of superoxide anions, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 837-841.
- [202]. Robak, J. and Gryglewski, R.J., 1996, Bioactivity of flavonoids, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 48, 555-564.
- [203]. Robson, M.C., Phillips, L.G., Lawrence, W.T., Bishop, J.B., Youngerman, J.S., Hayward, P.G., Broemeling, L.D. and Heggors, J.P., 1992, The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores, *Ann Surg*, 216, 401-406.
- [204]. Saija, A., Scalese, M., Lanza, M., Marzullo, D., Bonina, F. and Castelli, F., 1995, Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes, *Free Radic. Biol. Med.*, 19, 481–486.
- [205]. Santos, J.G., Monte, F.H., Blanco, M., Lanziotti, V.M, Maia, F. and Leal, L.K, 2005, Cognitive enhancement in aged rats after chronic administration of *Equisetum arvense* L. with demonstrated antioxidant properties in vitro, *Pharmacol Biochem Behav*, 81, 3 ,593-600.
- [206]. Sasaki, T., Kaneko, H., Ramamurthy, N.S. and Golub, L.M., 1991, Tetracycline administration restores osteoblast structure and function during experimental diabetes, *Anat Rec.*, 231, 25-34.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [207]. Schempp, C.M., Pelz, K., Wittmer, A., Schopf, E. and Simon, J.C., 1999, Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multi-resistant *Staphylococcus aureus* and Gram-positive bacteria, *Lancet*, 353, 9170, 2129.
- [208]. Schempp, C.M., Winghofer, B., Ludtke, R., Simon-Haarhaus, B., Schopf, E. and Simon, J.C., 2000, Topical application of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells, *Br J Dermatol.*, 142, 5, 979-984.
- [209]. Schinella, G.R., Tournier, H.A., Prieto, J.M., Mordujovich, D. and Rios, J.L., 2000, Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts, *Life Sci.*, 70, 1023–1033.
- [210]. Schulte-Löbber, S., Westerhoff, K., Wilke, A., Schubert-Zsilavec, M. and Wurglics, M., 2003, Development of a high-performance-liquid chromatographic method for the determination of biapigenin in biorelevant media, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33, 53-60
- [211]. Schüle, C., Baghai, T., Ferrera, A. and Laakmann, G., 2001, Neuroendocrine effects of hypericum extract WS 5570 in 12 healthy male volunteers, *Pharmacopsychiatry*, 34, 127–133 p.
- [212]. Serdarevic, N., Eckert, G.P. and Müller, W.E., 2001, The effects of extracts from St. John's Wort and Kava Kava on brain neurotransmitter levels in the Mouse, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, 134-136 p.
- [213]. Siemionow, M. and Demir, Y., 2004, Diabetic neuropathy: Pathogenesis and treatment, *J Reconstr Microsurg*, 20, 241-52.
- [214]. Simon, J., Schempp, C., Schoepk, E. and Simon-Haarhaus, B., 2000, Hyperforin as cytostatic agent and hyperforin ointment or cream as application form, *PCT Int Appl*, 39.
- [215]. Singer, A., Wonnemann, M. and Müller, W.E., 1999, Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular Na^{+1} , *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 290, 1363–1368
- [216]. Sprugel, K.H., McPherson, J.M., Clowes, A.W. and Ross, R., 1987, Effects of growth factors in vivo, I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers, *Am J Pathol*, 129, 601-613.
- [217]. Stavric, B., 1994, Quersetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen, *Clin. Biochem.*, 27, 4, 245-248.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [218]. Stoenoiu, M.S., De Vriese A.S., Brouet, A., Moulin, P., Feron, O., Lameire, N., Devuyst, O., 2002, Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum, *Kidney Int.*, 62, 668–678.
- [219]. Suntar, I.P., Akkol, E.K., Keleş, H., Oktem, A., Başer, K.H.C. ve 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, *Journal of Ethnopharmacology*, 134, 89–96.
- [220]. Suntar, I.P., Akkol, E.K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M. ve Yeşilada, E., 2010, Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 468–477.
- [221]. Suzuki, O., Katsumata, Y. and Chari, M., 1981, Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthenes, *Planta Med*, 42, 17–21
- [222]. Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S. and Wagner, H., 1984, Inhibition of monoamine oxidase by hypericin, *Planta Medica*, 50, 3, 272–274.
- [223]. Suzuki, Y., Ishihara, M., Segami, T. and Ito, M., 1998, Antiulcer effects of antioxidants, quersetin, alpha-tocopherol, nifedipine and tetracycline in rats, *Jpn. J. Pharmacol.*, 78, 4, 435-441.
- [224]. Take, G., Karabay, G., Yazıcı, A.C. ve Erdoğan, D., 2004, Dişi sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetin kalp kası üzerine etkisinin ultrastrüktürel düzeyde gösterilmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30, 3, 199–204.
- [225]. Tanker, M. ve Tanker, N., 1974, *Farmakopnazi cilt:1*, İstanbul, 114 –115 s.
- [226]. Taylor, L.H. and Kobak, K.A., 2000, An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder, *J Clin Psychiatr*, 61, 575–578.
- [227]. Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Forstermann, U. and Kleinert, H., 2003, Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307, 1, 254-261.
- [228]. Temple, M.E. and Nahata, M.C., 2000, Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers, *J Am Geriatr Soc.*, 48, 822-828.
- [229]. Terao, J., Piskula, M. and Yao, Q., 1994, Protective effect of epicatechin, epicatechin gallate and quersetin on lipid peroxidation in phospholipid bilayers, *Arch. Biochem. Biophys.*, 308, 278-284.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [230]. Teufel-Mayer, R. and Gleitz, J., 1997, Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the neutral serotonergic 5HT1A and 5HT2A receptors, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 113–116.
- [231]. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003, Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 26, 3160–3167.
- [232]. The Expert Committee On the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997, Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 20, 1183-1197.
- [233]. Thiede, H.M. and Walper, A., 1994, Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7, 1, 54–56 p.
- [234]. Thiele, B., Brink, I. and Ploch, M., 1994, Modulation of cytokine expression by Hypericum extract, *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 7, 60–62 p.
- [235]. Treiber, K., Singer, A. and Müller, W.E., 2003, Activation of nonselective cation channes by Hyperforin—a novel mechanism of antidepressant activity, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 29, 851.
- [236]. Tripathi, Y.B. and Pandey, E., 1999, Role of alcoholic extract of shoot of Hypericum perforatum Linn. on lipid peroxidation and various species of free radicals in rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 37, 56–71.
- [237]. Trnovsky, J., Letourneau, R., Haggag, E., Boucher, W. and Theoharides, T.C., 1993, Quersetin induced expression of rat mast cell protease II and accumulation of secretory granules in rat basophilic leukemia cells, *Biochem. Pharmacol.*, 46, 12, 2315-2526.
- [238]. Uddin, S. and Choudhry, M.A., 1995, Quersetin, a bioflavonoid, inhibits the DNA synthesis of human leukemia cells, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 36, 545–550.
- [239]. Umamaheswari, U., Asokkumar, K., Rathidevi, R., Sivashanmugam, A.T., Subhadradevi, V. and Ravi, T.K., 2007, Antiulcer and in vitro antioxidant activities of *Jasminum grandiflorum* L, *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 464–470.
- [240]. Unger, R.H. and Foster, D.W., 1998, Diabetic foot syndrome. in Wilson. İD, Foster D\V Eds.Vvilliams Textbook of Endocrinology. 9 th Edition. USA: W.B., Saunders Company. Philadelphia, 1017-1018 p.
- [241]. Upton, R., 1997, St. John's Wort-Hypericum perforatum, *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium*, Herbal Gram 40, 32 p.
- [242]. Ünlühızarıcı, K., Doğanay, M. Ve Keleştimur, F., 1995-6, Diabetik ayak infeksiyonları, *Türk Diyabet Yıllığı*, 98-102.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [243]. Villar, A., Gasco, M.A. and Alcaraz, M.J., 1984, Anti-inflammatory and anti-ulcerproperties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid, *J Pharm Pharmacol*, 36, 820–823.
- [244]. Volz, H.P., 1997, Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients — an overview, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 72 –6
- [245]. Wagner, H. and Bladt, S., 1994, Pharmaceutical quality of Hypericum extracts, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7, 65–68 p.
- [246]. Wagner, S., Coerper, S., Fricke, J., Hunt, T.K., Hussain, Z., Elmlinger, M.W., Mueller, J.E. and Becker, H.D., 2003, Comparison of Inflammatory and systemic sources of growth factors in chronic human wounds, *Wound Repair Regen.*, 11, 253-260.
- [247]. Wagner, W.F., 1981, The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment, *Foot Ankle.*, 2, 62-122.
- [248]. Wheatley, D., 1998, Hypericum extract–Potential in the treatment of depression, *CNS Drugs*, 9, 431–440.
- [249]. Witte, M.B. and Barbul, A., 1997, General principles of wound healing, *Surg Clin N Amer*, 77, 509-528.
- [250]. Wong, A.H.C., Smith, M. and Boon, H.S., 1998, Herbal remedies in psychiatric practice, *Arch Gen Psychiatry*, 55, 1033–1044.
- [251]. Wonnemann, M., Singer, A. and Müller, W.E., 2000, Inhibition of synaptosomal uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by hyperforin, a major constituent of St. John’s Wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways, *Neuropsychopharmacology*, 23, 188–197.
- [252]. Wonnemann, M., Singer, A. and Müller, W.E., 2001, Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John’s wort, *Pharmacopsychiatry*, 34, 148-151 p.
- [253]. World Health Organization, 1985, Diabetes Mellitus, Report of WHO Study Group, Geneva, World Healt Org.
- [254]. World Health Organization, 1999, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and it’s Complications: Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org,
- [255]. Yager, J., Susan, L., Siegfried, M.D. and Di Matteo, T.L., 1999, Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues, *Am J Psychiatr*, 156, 1432–1438.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [256]. Yeşilada, E., Gurbuz, I. Amd Ergun, E., 1997, Effects of *Cistus laurifolius* L. Flowers on gastric and duodenal lesions, *Journal of Ethnopharmacology*, 55, 201–211.
- [257]. Zeb, S., Ismat, N. and Alya, M., 2010, A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 131, 511–521.
- [258]. Zhang, Z., Zhao, M., Wang, J., Ding, Y., Dai, X. and Li, Y., 2011, Oral administration of skin gelatin isolated from Chum salmon (*Oncorhynchus keta*) enhances wound healing in diabetic rats, *Mar Drugs.*, 9, 5, 696-711.